

**Synthese und Funktionalisierung von
Heterozyklen durch Palladium-katalysierte
Kupplungsreaktionen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)
an der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Rostock



vorgelegt von
M.Sc. Julia Janke, geboren am 19.07.1990 in Schwerin

Rostock, 26.04.2019

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum vom März 2016 bis März 2019 am Institut für Chemie der Universität Rostock am Lehrstuhl für Präparative Organische Chemie im Arbeitskreis von Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. h.c. mult. Peter Langer angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. h.c. mult. Peter Langer, Universität Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. Jens Christoffers, Universität Oldenburg

Tag der Einreichung: 26.04.2019

Tag der Verteidigung: 22.10.2019

Doktorandinnen/ Doktoranden-Erklärung gemäß § 4 Absatz 1 Buchstaben g und h der Promotionsordnung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Rostock.

Name: Julia Janke

Anschrift: Tschaikowskistraße 23, 18069 Rostock

Ich habe eine Dissertation zum Thema „Synthese und Funktionalisierung von Heterozyklen durch Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen“ an der Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Rostock angefertigt. Dabei wurde ich von Herrn Prof. Prof. h.c. Dr. Dr. h.c. mult. Peter Langer betreut.

Ich gebe folgende Erklärung ab:

1. Die Gelegenheit zum vorliegenden Promotionsvorhaben ist mir nicht kommerziell vermittelt worden. Insbesondere habe ich keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen/ Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

2. Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt und ohne fremde Hilfe verfasst habe. Dazu habe ich keine außer den von mir angegebenen Hilfsmitteln und Quellen verwendet und die den benutzten Werken inhaltlich und wörtlich entnommenen Stellen habe ich als solche kenntlich gemacht.

Rostock, 26.04.2019

.....

Julia Janke

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Peter Langer für die Bereitstellung der interessanten Themen sowie für die Aufnahme in den Arbeitskreis seit der Bachelorarbeit und das mir damit entgegengebrachte Vertrauen bedanken.

Dr. Wolfgang Schritt danke ich für die Finanzierung meiner Promotion.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. Peter Ehlers bedanken, für die sehr gute Betreuung vor Ort mit hilfreichen Hinweisen und Anregungen sowie der sehr zeitaufwendigen Unterstützung bei den Absorptions- und Emissionsmessungen.

Ein besonderer Dank gilt der gesamten Arbeitsgruppe Langer. Es war zu jeder Zeit eine angenehme und freundschaftliche Atmosphäre vorhanden. Vor allem Sophie Janke, Stefan Jopp, Lars Ohlendorf, Anika Flader, Anna Frey und Maryam Sobhani danke ich für die schönen Gespräche und den produktiven Ideenaustausch.

Bei der gesamten Analytikabteilung der Universität Rostock und des Leibniz-Instituts für Katalyse e.V. bedanke ich mich für das zuverlässige Messen der NMR-, MS-, X-Ray. und IR-Proben. Ein besonderer Dank gilt hierbei Dr. Michalik für die Unterstützung bei der Auswertung der NMR-Spektren sowie Dr. Fischer für die schnellen Messungen meiner Proben.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinen Freunden Jana Marielle Modenbach, Timo Broese, Christoph Wulf und Christoph Grimmer für die schöne Zeit zusammen, den vielen Unternehmungen sowie dem chemischen Ideenaustausch während der Mittagspausen.

Ein großer Dank gilt meinem Freund Oliver für die Unterstützung während meiner Promotion.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern und meiner Schwester Sophie für die zahlreiche Unterstützung, Aufmunterung und Motivation während meines Studiums und meiner Promotion.

Kurzbeschreibung

Die vorliegende Doktorarbeit widmet sich der Synthese von neuen, biologisch aktiven sowie fluoreszierenden Heterozyklen. Es wurden die kommerziell erhältlichen Ausgangsstoffe 2-Brombenzophenon, 2,2'-Dibrombenzophenon, 3-Bromthiophen, 2-Bromthiophen, 3-Brombenzo[*b*]thiophen, 2-Brombenzo[*b*]thiophen sowie das 2,3,4,5-Tetrabromfuran eingesetzt. Durch die Anwendung von Friedel-Crafts Acylierungen und von Palladium(0)-katalysierten C–C- bzw. C–N-Kupplungsreaktionen wurden verschieden substituierte Phthalide, Acridone, Thienochinolone, Benzo[*b*]thienochinolone sowie Furodiindole in überwiegend guten Ausbeuten hergestellt. Alle neu synthetisierten Verbindungen wurden analytisch charakterisiert. Für ausgewählte Beispiele wurden zudem Absorptions- und Emissionsmessungen durchgeführt. Weiterhin wurden die hergestellten Thienochinolone bezüglich ihrer Inhibitoraktivität gegenüber verschiedener Nukleotid-Pyrophosphatasen untersucht.

Abstract

This thesis is dedicated to the synthesis of novel biologically active and fluorescent heterocycles. The commercially available starting materials 2-bromobenzophenone, 2,2'-dibromobenzophenone, 3-bromothiophene, 2-bromothiophene, 3-bromobenzo[*b*]thiophene, 2-bromobenzo[*b*]thiophene as well as 2,3,4,5-tetrabromofurane were applied. Based on Friedel-Crafts acylations and palladium(0)-catalyzed C–C and C–N coupling reactions, a series of new phthalides, acridones, thienoquinolones, benzo[*b*]thienoquinolones as well as furodiindoles were synthesized in high yields. All new products were fully characterized. Additionally, the absorption and emission spectra were measured for selected examples. The thienoquinolones were tested for their inhibition activity against nucleotide pyrophosphatases.

Inhaltsverzeichnis

I Verzeichnisse	iii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Einleitung	1
1.1 Friedel-Crafts Acylierung.....	2
1.2 Katalysierte Kupplungsreaktionen in der organischen Synthese	5
1.2.1 Suzuki-Miyaura Kupplung.....	8
1.2.2 Buchwald-Hartwig Reaktion.....	10
1.2.3 Carbonylierende Kupplungsreaktion	12
1.3 Alternative CO-Quellen für die Carbonylierung.....	15
2 Ziel und Umfang der vorliegenden Arbeit	17
3 Synthese von Phthaliden und Anthrachinonen	18
3.1 Einleitung Phthalide und Anthrachinone	18
3.1.1 Phthalide	18
3.1.2 Anthrachinone	19
3.2 Ergebnis Phthalide	21
3.3 Ergebnis Anthrachinone	30
3.4 Zusammenfassung	31
4 Synthese von Acridonen	32
4.1 Einleitung Acridone	32
4.2 Ergebnis Acridone.....	34
4.3 Zusammenfassung	39
5 Synthese von Thienochinolonen und Benzothienochinolonen	40
5.1 Einleitung Thienochinolone und Benzothienochinolone	40
5.2 Ergebnis Thienochinolone.....	43
5.2.1 Thieno[3,2- <i>b</i>]chinolone	43
5.2.2 Thieno[2,3- <i>b</i>]chinolone	49
5.3 Messung der Nukleotidphosphatase-Aktivität.....	50
5.3.1 Phosphodiesterasen (NPPs)	51
5.3.2 Ergebnisse zu den Inhibitorpotentialen	51
5.3.3 Ergebnisse zu den molekularen Docking-Studien.....	53
5.3.3.1 Docking-Studie für das Enzym NPP-1	54
5.3.3.2 Docking-Studie für das Enzym NPP-3	55
5.4 Ergebnis Benzothienochinolone	56
5.4.1 Benzo[<i>b</i>]thieno[3,2- <i>b</i>]chinolone	56
5.4.2 Benzo[<i>b</i>]thieno[2,3- <i>b</i>]chinolone	61

5.5 UV/Vis-Absorptions- und Emissionsmessungen.....	63
5.5.1 Absorptions- und Emissionsmessungen der Thienochinolone	64
5.5.2 Absorptions- und Emissionsmessungen der Benzo[<i>b</i>]thieno[3,2- <i>b</i>]chinolone	66
5.5.3 Vergleich der optischen Eigenschaften der Verbindungen 12d, 18d sowie 21c	68
5.6 Zusammenfassung	70
6 Synthese von Furodiindolen.....	72
6.1 Einleitung Furodiindole.....	72
6.2 Ergebnis Furodiindole	74
7 Zusammenfassung.....	77
II Anhang.....	79
II.1 Experimentalteil - Generelle Aspekte	79
II.2 Messung auf Nukleotidphosphatase-Aktivität.....	80
II.2.1 Bestimmung der Inhibitorpotentiale	80
II.2.2 Molekulare Docking-Studien	80
II.3 Experimentalteil – Synthesevorschriften und Produktcharakteristiken.....	81
II.4 Experimentalteil – Röntgenkristallstrukturdaten.....	134
III Literaturverzeichnis	138

I Verzeichnisse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Biologisch aktive S,N- bzw. O,N-Heterozyklen.	1
Abbildung 2: Bekannte Funktionsmaterialien.	2
Abbildung 3: Beispiele für Liganden: $PfBu_3 \cdot HBF_4$ (a), SPhos (b) und Tris(4-Methoxyphenyl)phosphan (c).	8
Abbildung 4: Bidentate Liganden: BINAP (a), Dppf (b) und XantPhos (c).	11
Abbildung 5: Produkte mittels Buchwald-Hartwig Aminierung.	12
Abbildung 6: Ausgewählte Produkte mittels der Heck Carbonylierung.	12
Abbildung 7: In dieser Arbeit hergestellte Verbindungen.	17
Abbildung 8: Pharmakologisch relevante Phthalid-Derivate.	18
Abbildung 9: Bekannte Vertreter der Anthrachinone.	19
Abbildung 10: Produkt 3a und Nebenprodukt A .	22
Abbildung 11: Produkt 4a und 6a .	25
Abbildung 12: Produkte 6a-c .	27
Abbildung 13: Röntgenkristallstruktur von 6a .	30
Abbildung 14: Kommerziell bedeutende Chinacridon-Pigmente.	32
Abbildung 15: 2,2'-Dibrombenzophenone 8b und 8c .	35
Abbildung 16: Diarylierte Verbindungen A und B .	35
Abbildung 17: Röntgenkristallstruktur von 9i .	38
Abbildung 18: Chinolon-basierte Antibiotika.	40
Abbildung 19: Schwefelhaltige Chinolone.	41
Abbildung 20: 3-Bromthiophene 10a-c .	43
Abbildung 21: 2-Brombenzoylchloride 2a-c .	43
Abbildung 22: Röntgenkristallstruktur von 12d .	48
Abbildung 23: Röntgenkristallstruktur von 12n .	48
Abbildung 24: Struktur der Referenzsubstanz Suramin.	52
Abbildung 25: Docking-Studie für das Enzym NPP-1.	54
Abbildung 26: Docking-Studie für das Enzym NPP-3.	55
Abbildung 27: (3-Brombenzo[<i>b</i>]thiophen-2-yl)(2-bromphenyl)methanone 17a-c .	57
Abbildung 28: Darstellung von 17 und dessen Nebenprodukte D und E .	57
Abbildung 29: Synthetisierte Produkte 18i und 18j .	60
Abbildung 30: Darstellung von 20 und dessen Nebenprodukten F und G .	61
Abbildung 31: Ausgewählte Verbindungen 12c,d,e,g,n .	64
Abbildung 32: Normalisierte Absorptions- und Emissionsspektren der Thienochinolone.	65

Abbildung 33: Ausgewählte Verbindungen 18c,d,e,h .	66
Abbildung 34: Normalisierte Absorptions- und Emissionsspektren der Benzo[<i>b</i>]thieno[3,2- <i>b</i>]chinolon-Derivate 18c, 18d, 18e und 18h .	67
Abbildung 35: Strukturen der gemessenen Verbindungen 12d, 18d sowie 21c .	68
Abbildung 36: Vergleich der Normalisierten Absorptions- und Emissionsspektren von 12d, 18d und 21c .	69
Abbildung 37: Medizinisch und technisch verwendete Furoindol-Derivate.	72

Schemataverzeichnis

Schema 1: Friedel-Crafts Acylierung: (A) intermolekular, (B) intramolekular.....	3
Schema 2: Mechanismus der Friedel-Crafts Acylierung.....	4
Schema 3: Klassische Synthese von Murrayachinon A.	5
Schema 4: Palladium-katalysierte Reaktion von Murrayachinon A.....	6
Schema 5: Allgemeiner Mechanismus der Pd-katalysierten Kupplungsreaktionen.	7
Schema 6: Allgemeiner Mechanismus der Suzuki-Miyaura Reaktion.....	9
Schema 7: Allgemeiner Mechanismus der Buchwald-Hartwig Aminierung.....	11
Schema 8: Allgemeiner Mechanismus der Heck Carbonylierung.	13
Schema 9: Heck Carbonylierung (A) und carbonylierende Heck-Reaktion (B).	14
Schema 10: Decarbonylierung und Regenerierung von COgen.....	16
Schema 11: Klassische Synthesemethoden von Anthrachinon.....	20
Schema 12: Strategie zur Synthese der Produkte 4 und 5	20
Schema 13: Synthese von 3a	22
Schema 14: Synthese von 3g	23
Schema 15: Carbonylierende Heck-Reaktion nach Negishi <i>et al.</i>	24
Schema 16: Synthese von Phthalid-Derivat 4a	24
Schema 17: Synthese von Verbindung 4a	25
Schema 18: Synthese von Verbindung 6a	27
Schema 19: Synthese der Produktgemische 4d:6d und 4e:6e	28
Schema 20: Synthese von 4f	28
Schema 21: Reaktion von 3g zu 7	29
Schema 22: Synthese von Verbindung 5	30
Schema 23: Synthese des Anthrachinons 5	31
Schema 24: Klassische Synthesemethoden von Acridonen.....	33
Schema 25: Strategie zur Synthese von Acridin-9(10 <i>H</i>)-onen 9a-v	34
Schema 26: Synthese von 2,2'-Dibrombenzophenon (8a).	34
Schema 27: Synthese von 9a	36
Schema 28: Synthese von 9s-v	39
Schema 29: Strategie zur Synthese der Thienochinolone 12a-t und 15a,b	42
Schema 30: Strategie zur Synthese der Benzothienochinolone 18a-j und 21a-f	42
Schema 31: Synthese von (2-Bromphenyl)(3-bromthiophen-2-yl)methanonen 11a-e	43
Schema 32: Synthese von 12a	46
Schema 33: Synthese von 12q,r und 12s,t	49
Schema 34: Synthese des Thieno[2,3- <i>b</i>]chinolon 15	49
Schema 35: Angriff eines Elektrophils an C-2 (oben) bzw. C-3 (unten).....	50

Schema 36: Synthese von 14b	50
Schema 37: Synthese der (3-Brombenzo[<i>b</i>]thiophen-2-yl)(2-bromphenyl)methanonen 17a-c	56
Schema 38: Synthese von 18a	59
Schema 39: Synthese des (2-Brombenzo[<i>b</i>]thiophen-3-yl)(2-bromphenyl)methanon 20	61
Schema 40: Synthese von 21a	62
Schema 41: Benzofuro[3,2- <i>b</i>]indol mittels Fischer–Indol Synthese.....	73
Schema 42: Strategie zur Synthese von Furodiindolen 24a-g	73
Schema 43: Synthese von 3,4-Dibrom-2,5-bis(2-bromphenyl)furan 23	74
Schema 44: Synthese von 24a	75

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Optimierung der Synthese von 3a	21
Tabelle 2: Synthese der 2-Brombenzophenone 3a-f^a	23
Tabelle 3: Optimierung der Synthese von 4a bzw. 6a	26
Tabelle 4: Optimierung der Synthese von 9a	36
Tabelle 5: Synthese von Derivaten 9a-r^a	37
Tabelle 6: Synthese von (2-Bromphenyl)(3-bromthiophen-2-yl)methanonen 11a-e^a	44
Tabelle 7: Optimierung der Synthese von 12a	45
Tabelle 8: Synthese der Thienochinolone 12a-p	47
Tabelle 9: Biologische Aktivität der Thieno[3,2- <i>b</i>]chinolon-Derivate 12a-p	52
Tabelle 10: Optimierung der Synthese von 18a	58
Tabelle 11: Synthese von 18a-h	59
Tabelle 12: Synthese von 21a-f	63
Tabelle 13: Daten der Absorptions- und Emissionsmessungen ausgewählter Thienochinolone.....	64
Tabelle 14: Daten der Absorptions- und Emissionsmessungen ausgewählter Benzo[<i>b</i>]thieno[3,2- <i>b</i>]chinolone.....	66
Tabelle 15: Vergleich der Absorptions- und Emissionsmessungen von 12d , 18d und 21c ...	68
Tabelle 16: Optimierung der Synthese von 24a	75
Tabelle 17: Synthese von 5,6-Dihydrofuro[3,2- <i>b</i> :4,5- <i>b'</i>]diindolen 24^a	76
Tabelle 18: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung 6a	134
Tabelle 19: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung 9i	135
Tabelle 20: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung 12d	136
Tabelle 21: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung 12n	137

Abkürzungsverzeichnis

AlCl ₃	Aluminium(III)-chlorid
Äq.	Äquivalent
ATR	Abgeschwächte Totalreflektion
β	Massenkonzentration
BF ₃	Bortrifluorid
BFI	Benzofuro[3,2- <i>b</i>]indol
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphano)-1,1'-dinaphthyl
CataCXium® A	Di(1-adamantyl)- <i>n</i> -butylphosphan
CF ₃	Trifluormethyl
CO	Kohlenstoffmonoxid
cyPent	Zyklopentyl
DBU	1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DCPE	Bis(dizyklohexylphosphan)ethan
DMF	Dimethylformamid
DMQA	5,12-Dimethylchinolino[2,3- <i>b</i>]acridin-7,14(5 <i>H</i> ,12 <i>H</i>)-dion
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphano)ferrocen
Et	Ethyl
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronensprayionisation
FeCl ₃	Eisen(III)-chlorid
IR	Infrarot
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
KO <i>t</i> Bu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
K ₃ PO ₄	Kaliumphosphat
L	Ligand
LiHMDS	Lithium-bis(trimethylsilyl)amid
Me	Methyl
(HR)MS	(Hochauflösende) Massenspektrometrie
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
<i>n</i> Hex	<i>n</i> -Hexyl
Na ₂ CO ₃	Natriumcarbonat

NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
NaO <i>t</i> Bu	Natrium- <i>tert</i> -butanolat
NaOH	Natriumhydroxid
NMR	Magnetische Kernresonanzspektroskopie
OEt	Ethoxy
OFET	Organischer Feldeffekttransistor
OLED	Organische lichtemittierende Diode
OLET	Organische Leuchttransistoren
OMe	Methoxy
<i>para</i> -NP-TMP	<i>para</i> -Nitrophenyl-5'-thymidinmonophosphat
PCy ₃	Trizyklohexylphosphan
Pd	Palladium
PdCl ₂	Palladium(II)-chlorid
Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0)
Pd(OAc) ₂	Palladium(II)-acetat
Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0)
Pd(PPh ₃)Cl ₂	Bis(triphenylphosphan)palladium(II)-dichlorid
PPh ₃	Triphenylphosphan
ppm	parts per million
P <i>t</i> Bu ₃ ·HBF ₄	Tri- <i>tert</i> -butylphosphonium-tetrafluorborat
R	Organischer Rest
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
TTF	Tetrathiafulvalen
u. a.	unter anderem
UV	Ultraviolette-Strahlung
X-Phos	2-Dizyklohexylphosphan-2',4',6'-triisopropylbiphenyl
XantPhos	4,5-Bis(diphenylphosphan)-9,9-dimethylxanthen
X-Ray	Röntgenstrukturanalyse
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

Heterozyklische Verbindungen sind ein unverzichtbarer Bestandteil unseres Lebens. Sie sind in biochemischen Materialien wie Nukleinsäuren und vielen natürlich vorkommenden Pigmenten, Vitaminen und Antibiotika enthalten. In der heutigen Zeit besitzen synthetische Heterozyklen zum Beispiel in Arzneimitteln, Pestiziden, Farb- und Kunststoffen eine immer wichtiger werdende Rolle.^[1]

Besonders N-Heterozyklen sind Grundstrukturen einer Vielzahl an Verbindungen, die vielseitig eingesetzt werden. Ihr Anwendungsgebiet erstreckt sich von der Medizin über die Landwirtschaft bis in die Material- und Elektrochemie. Bekannte Beispiele für in der Medizin relevante N-Heterozyklen sind Chinolin-Derivate zur Behandlung von Malaria^[2] sowie Isochinolin-Derivate als Anästhetika, Antihypertonika und Antiseptika.^[3] In der Landwirtschaft werden stickstoffhaltige Heterozyklen als Akarizide, Fungizide und Insektizide eingesetzt.^[4] Im letzten Jahrzehnt wurde viel auf dem Gebiet der Material- und Elektrochemie geforscht. Durch das stark konjugierte π -System finden viele Verbindungen Anwendung als Farbstoffe sowie als DNA-Marker und Redoxindikatoren.^[5,6] N-Heterozyklen werden zudem auf ihre Anwendungsmöglichkeiten als Halbleiter untersucht.^[7]

In den letzten Jahren wurden vermehrt gemischte S,N- bzw. O,N-Heterozyklen untersucht, da viele biologisch aktive Wirkstoffe aus Verbindungen mit mehr als einem Heteroatom bestehen.^[8] Typische Beispiele sind das Thiamin, besser bekannt als Vitamin B1, das Olanzapin als Neuroleptikum, sowie das Codein als Analgetikum und das Antibiotikum Phenoxymethylpenicillin (Abbildung 1).

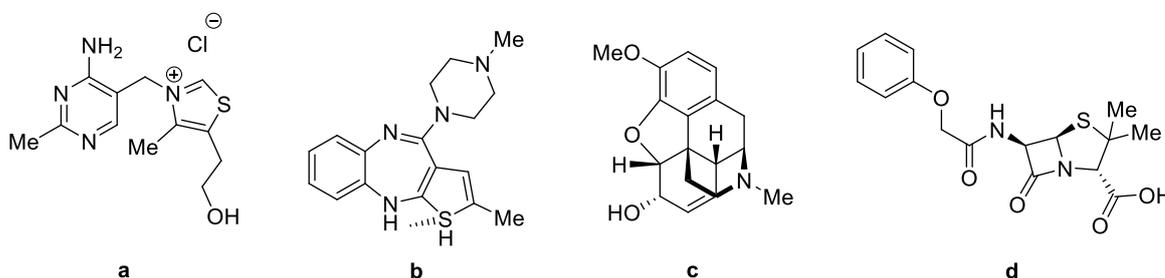


Abbildung 1: Biologisch aktive S,N- bzw. O,N-Heterozyklen.
Thiamin (a), Olanzapin (b), Codein (c), Phenoxymethylpenicillin (d).

Besonders im Hinblick auf die Entwicklung möglicher Funktionsmaterialien gelangen S,N- bzw. O,N-Heterozyklen zunehmend in den Fokus der Forschung.^[9,10] Sie werden vorwiegend für die Verwendung von Halbleitermaterialien in organischen lichtemittierenden Dioden sowie auf dem Gebiet der Farbstoffsolarzellen untersucht.^[5,11,12] Bekannte Beispiele sind Tetrathiafulvalene (TTF) und das 5,12-Dimethylchinolin[2,3-*b*]acridin-7,14(5*H*,12*H*)-dion (DMQA) (Abbildung 2).^[13]

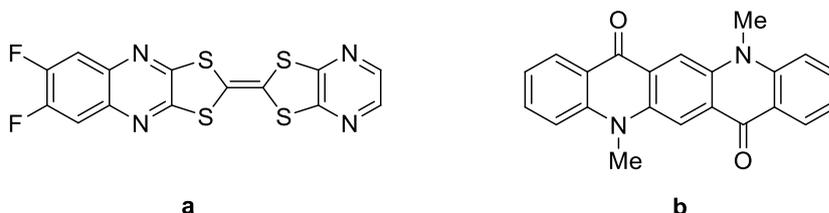


Abbildung 2: Bekannte Funktionsmaterialien.

TTF-Derivat (**a**) und DMQA (**b**).

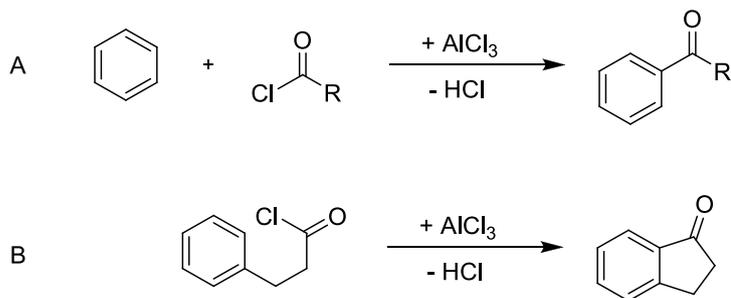
Aufgrund der steigenden Nachfrage nach heterozyklischen Verbindungen für die Entwicklung von Medikamenten und Funktionsmaterialien wurden viele neue Syntheseansätze erforscht. In den letzten Jahren hat sich die Katalyse als sehr wirksam in der organischen Chemie herausgestellt. Mit ihr erfolgt eine Herabsetzung der Aktivierungsenergie einer Reaktion und es eröffnen sich neue Wege zur Bildung von Bindungen. Synthetische oder natürlich vorkommende Katalysatoren ermöglichen je nach Art des Katalysators eine hohe Selektivität gegenüber funktionellen Gruppen. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahrzehnten intensiv auf dem Gebiet der Entwicklung neuer katalytischer Systeme sowie des Ligandendesigns geforscht. Die enorme Auswirkung der Katalyse auf die Chemie und somit auch auf die Gesellschaft wurde von 1901 bis 2018 mit 15 Nobelpreisen im Bereich der Katalyse gewürdigt.^[14]

1.1 Friedel-Crafts Acylierung

Ende des 19. Jahrhunderts entwickelten Charles Friedel und James Mason Crafts die Friedel-Crafts Alkylierung sowie die Friedel-Crafts Acylierung.^[15] In meiner Arbeit habe ich mich mit der Acylierungsreaktion beschäftigt und gehe im Folgenden näher auf diese Reaktion ein.

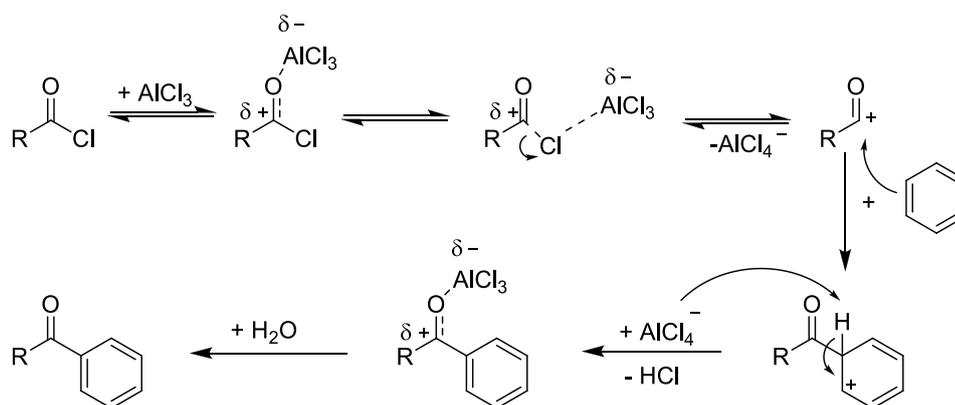
Einleitung

Bei der Friedel-Crafts Acylierung handelt es sich um eine elektrophile aromatische Substitution, bei der Aromaten unter Lewis-Säure-Katalyse mit zumeist Carbonsäurehalogeniden umgesetzt werden.^[16,17] Dabei entsteht durch Einführung eines Acylrestes in ein aromatisches System ein Keton. In der Friedel-Crafts Acylierung wird, zur Aktivierung der Reaktion, bevorzugt eine starke Lewis-Säure (z. B. FeCl_3 , BF_3 , AlCl_3) in mindestens stöchiometrischer Menge eingesetzt.^[18,19] Die Acylierung ist sowohl intermolekular, als auch intramolekular möglich (Schema 1).^[18]



Schema 1: Friedel-Crafts Acylierung: (A) intermolekular, (B) intramolekular.

Der im Schema 2 beschriebene Mechanismus der Friedel-Crafts Acylierung erfolgt beispielhaft als Reaktion eines Carbonsäurechlorids mit Benzen. Im ersten Schritt bildet die Lewis-Säure mit dem Carbonsäurechlorid einen polarisierten Komplex, wobei die Lewis-Säure entweder an den Carbonylsauerstoff oder an den Chlor-Substituenten koordiniert. In beiden Fällen erhält der Carbonyl-Kohlenstoff formal eine positivere Ladung. Im nächsten Schritt wird das Benzen in einer elektrophilen aromatischen Substitution angegriffen. Dieser Angriff kann durch den polarisierten Komplex selbst oder durch ein resonanzstabilisiertes Acylium-Ion erfolgen.^[16] Das Acylium-Ion entsteht durch die Dissoziation des polarisierten Komplexes. Der aromatische Charakter wird nach einer Deprotonierung der Verbindung zurückgebildet. Dabei ist die Lewis-Säure weiterhin am Carbonylsauerstoff koordiniert. Der letzte Schritt beinhaltet eine wässrige Aufarbeitung und Abspaltung der Lewis-Säure, wodurch das Keton erhalten wird. Als Lösungsmittel für die Friedel-Crafts Acylierung wird häufig der Aromat selbst im Überschuss verwendet. Weitere gängige Lösungsmittel sind Nitrobenzen, Nitromethan sowie Dichlormethan.^[17]



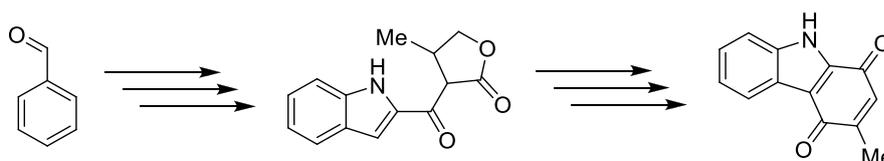
Schema 2: Mechanismus der Friedel-Crafts Acylierung.

Die Forschung entwickelt sich weitestgehend dahin, dass bei der Friedel-Crafts Acylierung geringere Mengen an Lewis-Säure eingesetzt werden bzw. vollständig auf sie verzichtet wird.^[20,21] Weiterhin wird nach Katalysatoren geforscht, welche die halogenhaltigen Lewis-Säuren ersetzen.^[22] Besonders Metalloxide wie Zinkoxid^[23] und Eisen(III)-oxid führen bei milden Reaktionsbedingungen zur Acylierung von sowohl aktivierten, als auch schwach desaktivierten Aromaten.^[19,20] Vekariya *et al.* beschrieben 2016 eine Friedel-Crafts Acylierung mit Hexafluorisopropanol.^[24] Unter Verwendung dieses Lösungsmittels ist die Acylierung elektronenreicher Aromaten bei Raumtemperatur ohne Lewis-Säure möglich.

Da neben Carbonsäurehalogeniden auch -anhydride und Carbonsäuren in Polyphosphorsäure geeignete Acylierungsmittel sind, gewinnt die Friedel-Crafts Acylierung weiter an Bedeutung.^[24] Aufgrund der häufig hohen sterischen Anforderung an den Acylhalogenid-Lewis-Säure-Komplex, weist die Acylierungsreaktion eine hohe Regioselektivität auf. Elektronenarme Aromaten (z. B. Pyridine, Nitroverbindungen) werden nicht acyliert. Weiterhin sind mehrfach-acylierte Produkte nicht zu erwarten. Durch die Kombination der Friedel-Crafts Acylierung mit der Wolff-Kischner bzw. der Clemmensen Reduktion sind auch alkylsubstituierte Aromaten synthetisch zugänglich.

1.2 Katalysierte Kupplungsreaktionen in der organischen Synthese

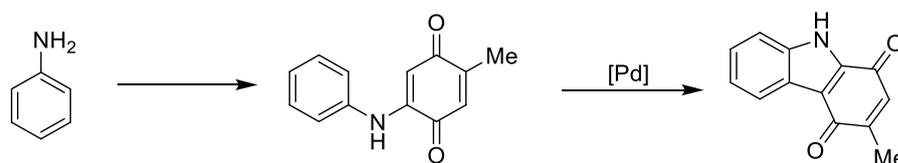
Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden Medikamente wie Aspirin, Codein oder Insulin, aufgrund der begrenzt vorhandenen organischen Synthesen, in mehreren Stufen unter harschen Bedingungen hergestellt.^[25] Das führte häufig zu einer geringen Produktqualität und hohen Herstellungskosten. Ein Beispiel ist das Carbazol-Alkaloid Murrayachinon A, welches klassisch in sechs Stufen mit geringen Ausbeuten hergestellt wurde (Schema 3).^[26]



Schema 3: Klassische Synthese von Murrayachinon A.

Mit der Entwicklung von Metall-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen wurde der Zugang zu organischen Verbindungen deutlich vereinfacht.^[27,28] Die Verwendung von Übergangsmetallen als Katalysatoren führt einerseits zur Herabsetzung der benötigten Aktivierungsenergie und andererseits zur Verbesserung der Selektivität. Mit diesen Kupplungsreaktionen können seither eine Vielzahl an Naturstoffen, biologisch relevanten Verbindungen, Funktionsmaterialien, Pharmazeutika sowie Agrarchemikalien hergestellt werden.^[25,27,29] Zu den eingesetzten Metallen zählen u. a. Palladium, Platin, Kupfer und Nickel.^[27] Bereits bis 1901 wurden Metall-katalysierten Reaktionen durchgeführt. Die ersten Kupplungsreaktionen waren die Kupfer-katalysierten Reaktionen von Glaser (1869) und Ullmann (1901) sowie die Nickel-katalysierten Reaktionen von Wurtz (1855) und Grignard (1900). Ihre Kupplungsreaktionen bildeten den Grundstein für die in den 70er Jahren entwickelten Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen.^[14] Aufgrund der hohen Reaktivität und Selektivität sowie der hohen Toleranz gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen werden Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen heute vermehrt verwendet.^[27,28,30] Das Murrayachinon A konnte mit Hilfe einer Palladium-katalysierten Reaktion effektiv in zwei Schritten in hohen Ausbeuten hergestellt werden (Schema 4).^[31]

Einleitung

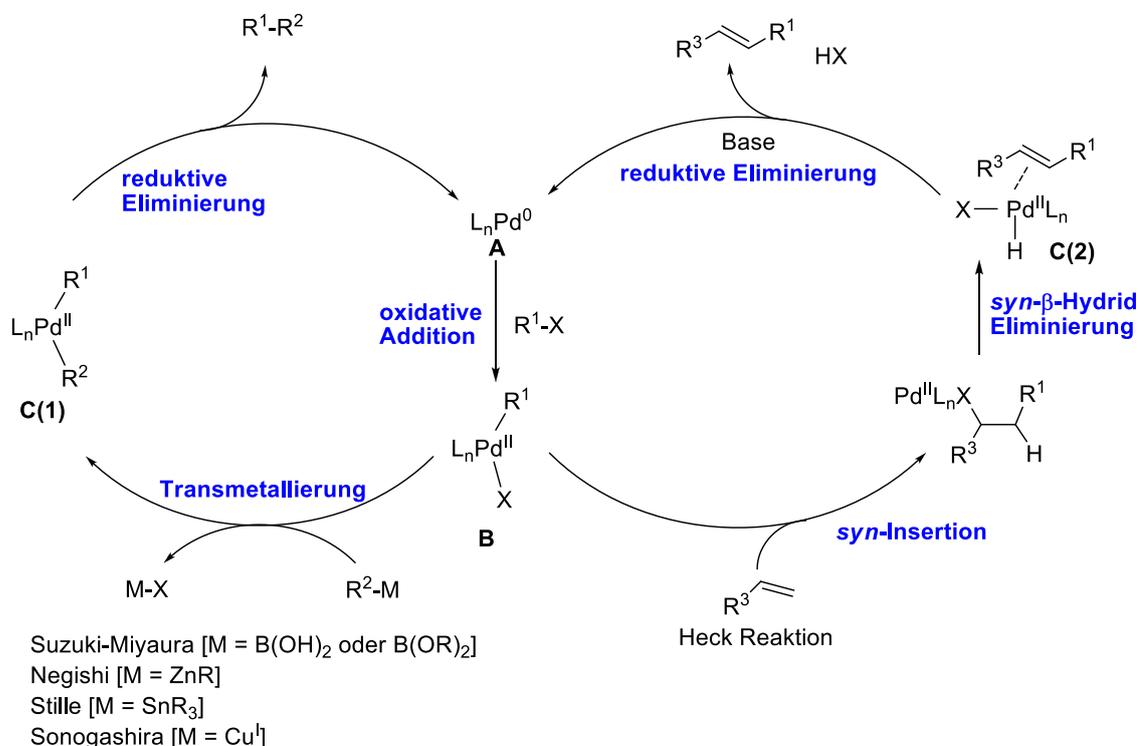


Schema 4: Palladium-katalysierte Reaktion von Murrayachinon A.

Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen erlauben das einfache Knüpfen von C–C-, C–N-, C–O- und C–S-Bindungen von Aryl- oder Alkenylhalogeniden mit verschiedenen Nucleophilen.^[25] Zu den eingesetzten Nucleophilen zählen u. a. organometallische Verbindungen (Suzuki-Miyaura^[32]-, Stille^[33]-, Negishi^[34]-Reaktion), Amine (Buchwald-Hartwig Reaktion^[35]) sowie Alkene (Heck-Reaktion^[36]) und Alkine (Sonogashira-Reaktion^[37]). Im Jahre 2010 erhielten Suzuki, Heck und Negishi für ihre Forschung im Bereich der Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen den Nobelpreis für Chemie.^[14]

Der in Schema 5 dargestellte Mechanismus beschreibt den allgemeinen Palladium-katalysierten Reaktionszyklus, wobei die oxidative Addition sowie die reduktive Eliminierung Teil aller Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen sind. Zunächst wird Palladium oxidativ an das Elektrophil (Aryl- bzw. Alkenylhalogenid) addiert, wobei die katalytisch aktive Pd(0)-Spezies **A** zu Pd(II) oxidiert wird. Die Stärke der Kohlenstoff-Halogenid-Bindung ist entscheidend für die Reaktivität der Substrate und nimmt in der Reihenfolge C-F >> C-Cl > C-Br > C-I ab. Das bedeutet, dass Iodverbindungen schneller reagieren als Brom- und Chlorverbindungen, wohingegen Fluorverbindungen in der Regel unreaktiv sind. Anschließend reagiert der elektrophile Komplex **B** mit einer nucleophilen Verbindung zum Komplex **C**. Dieser Schritt kann aufgrund der unterschiedlichen Nucleophile auf verschiedene Arten erfolgen. Sehr häufig findet die Transmetallierung statt. Sie tritt bei der Verwendung von Organometall-haltigen Nucleophilen z. B. in der Suzuki-Miyaura Kupplung auf. Bei der Sonogashira-Reaktion tritt ebenfalls eine Transmetallierung auf, da zwar formal ein Alkin als Nucleophil reagiert, dieses jedoch *in situ* zu einem Kupferorganyl umgesetzt wird.^[28] Im Gegensatz dazu erfolgt bei der Buchwald-Hartwig Aminierung ein Ligandenaustausch anstatt einer Transmetallierung. Bei der Heck-Reaktion kommt es, aufgrund des Alkens als Nucleophil, zu einer Olefin-Insertion mit einer anschließenden β -Hydrid-Eliminierung. Im letzten Schritt erfolgt die reduktive Eliminierung des Pd(II)-Komplexes **C**, bei der die gewünschte Verbindung gebildet und die Pd(0)-Spezies **A** regeneriert wird.

Im Fall von unreaktiven Verbindungen (z. B. chloriert) handelt es sich bei der oxidativen Addition um den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt. Werden dagegen reaktive Verbindungen (z. B. iodiert) eingesetzt, so ist zumeist die Transmetallierung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt.^[38]



Schema 5: Allgemeiner Mechanismus der Pd-katalysierten Kupplungsreaktionen.

Häufig eingesetzte Palladium-Katalysatoren sind Pd(0)-Verbindungen wie Pd(PPh₃)₄ und Pd₂(dba)₃ oder Pd(II)-Verbindungen wie Pd(OAc)₂ und PdCl₂. Die Palladium(II)-Katalysatoren werden als Präkatalysatoren verwendet, die erst durch eine Redoxreaktion in die katalytisch aktive Form L₂[Pd]⁰ überführt werden müssen.^[39]

Die Liganden besitzen einen starken Einfluss auf den Verlauf der Reaktion (Abbildung 3). Elektronenreiche Liganden mit einem positiven induktiven bzw. mesomeren Effekt wie PtBu₃·HBF₄ und Tris(4-Methoxyphenyl)phosphan begünstigen die oxidative Addition, wohingegen sterisch anspruchsvolle Liganden wie SPhos die reductive Eliminierung beschleunigen.

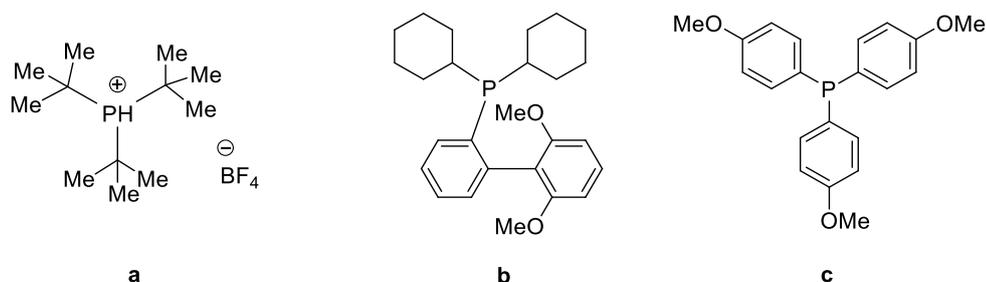


Abbildung 3: Beispiele für Liganden: $PtBu_3 \cdot HBF_4$ (a), SPhos (b) und Tris(4-Methoxyphenyl)phosphan (c).

In den letzten Jahren haben sich Palladium-katalysierte CH-Aktivierungsreaktionen als interessante Alternative zu den traditionellen Kupplungsreaktionen etabliert. Die Bindungsbildung erfolgt bei dieser Reaktion über einen CH-Aktivierungsschritt. Die Aktivierung einer CH-Bindung hat die Vorteile, dass oftmals teure und empfindliche metallorganische Verbindungen vermieden werden und somit keine Organometallsalze entstehen, welche die Reaktion negativ beeinflussen.

Im folgenden Abschnitt sollen die Mechanismen der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Reaktionen näher betrachtet werden.

1.2.1 Suzuki-Miyaura Kupplung

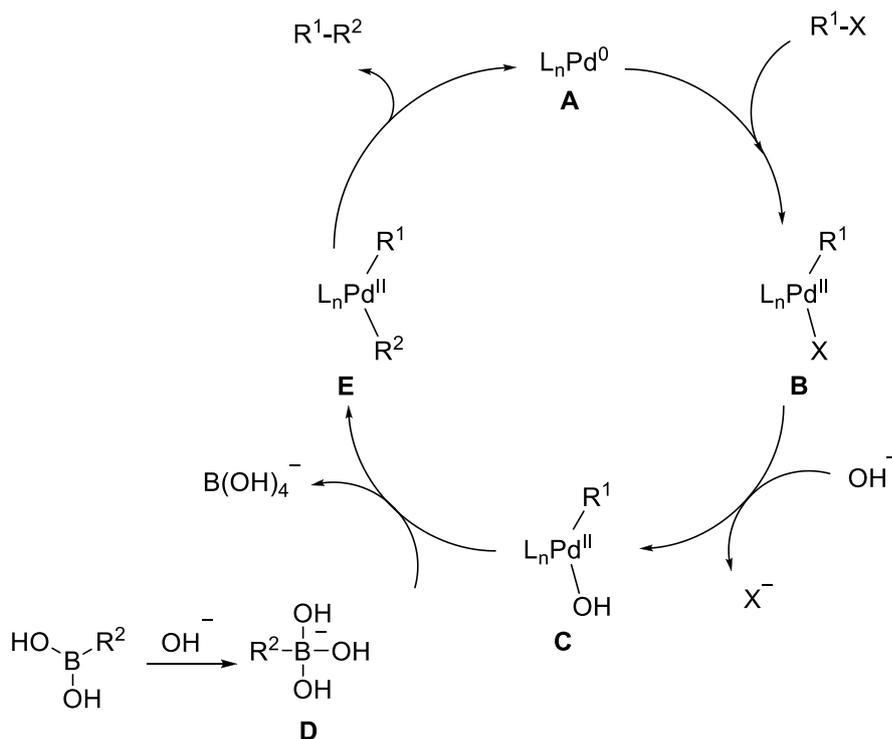
Eine häufig verwendete Palladium-katalysierte Kupplungsreaktion in der organischen Synthese ist die Suzuki-Miyaura Kupplung.^[27] Sie wurde erstmals 1979 von Suzuki und Miyaura beschrieben und basiert auf der Verwendung von Palladium, welches zur katalytischen Umsetzung verschiedener Aryl-, Alkenyl- oder Alkynylhalogeniden mit Organoboronsäuren verwendet wird.^[32,40]

Die Suzuki-Miyaura Kreuzkupplung kann vielseitig eingesetzt werden. Zum einen wird mit der Kupplungsreaktion eine Vielzahl an Intermediaten in der pharmazeutischen Industrie hergestellt. Ein Beispiel ist das blutdrucksenkende Medikament Valsartan[®] von Novartis und BASF.^[41] Zum anderen werden mittels der Suzuki-Miyaura Kupplung hoch-konjugierte Verbindungen für organische leuchtendenden Dioden synthetisiert.^[41]

Einleitung

Der Mechanismus der Suzuki-Miyaura Reaktion wurde intensiv erforscht und ist vergleichbar mit den Mechanismen anderer C–C-Kreuzkupplungsreaktionen (Schema 6).^[42] In der oxidativen Addition wird die katalytisch aktive Pd(0)-Spezies **A** zum Pd(II)-Komplex oxidiert, während das Palladium an das Arylhalogenid addiert. Der entstandene Komplex **B** reagiert anschließend mit einer Base zu Komplex **C**. Der nächste Schritt ist die Transmetallierung des durch die Base aktivierten Organoboron-Komplexes **D** zu Komplex **E**. Die Transmetallierung beinhaltet den Austausch des Liganden der Boronsäure von **D** zu **C**, wobei sich die Oxidationsstufe des Palladiums nicht ändert und Komplex **E** entsteht.

Die direkte Bildung von Komplex **E** aus Komplex **B** durch die Ausbildung einer vierfach koordinierten Organoboron-Spezies wird ebenfalls in der Literatur beschrieben. Der letzte Schritt beinhaltet die reduktive Eliminierung des Pd(II)-Komplexes **E** zu den gewünschten Produkten sowie die Regenerierung der Pd(0)-Spezies **A**.



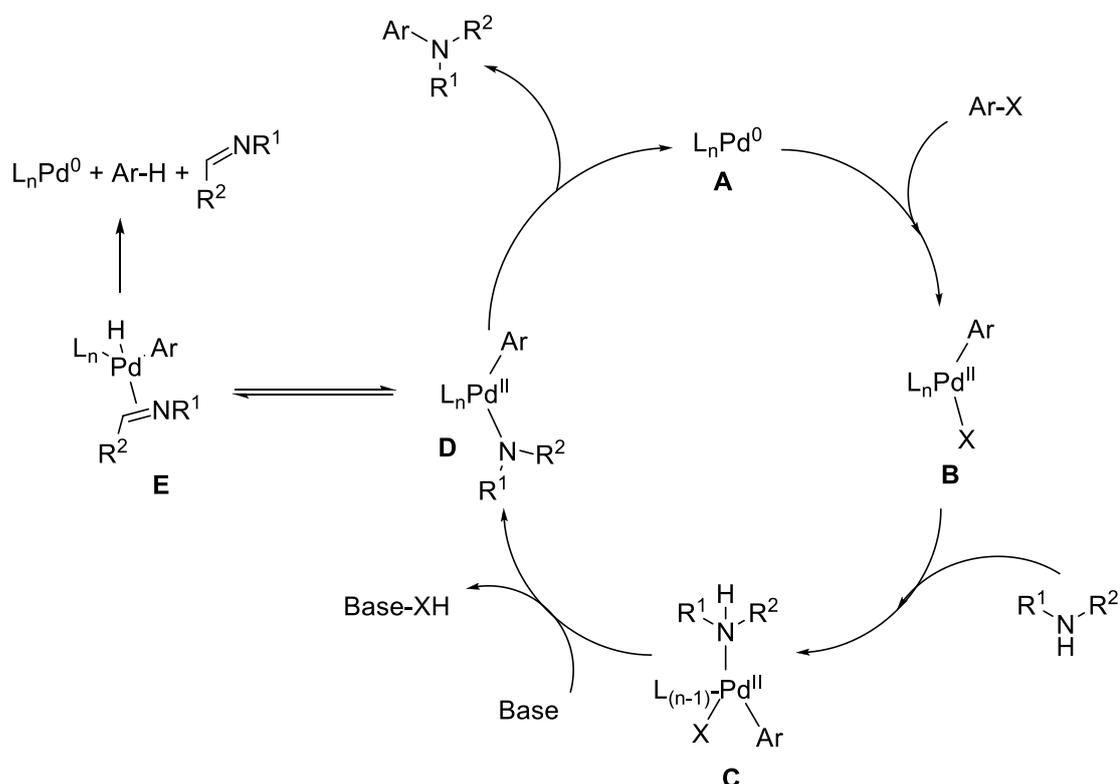
Schema 6: Allgemeiner Mechanismus der Suzuki-Miyaura Reaktion.

Suzuki-Miyaura Reaktionen können sowohl im reinen organischen Lösungsmittel, als auch in einem mehrphasigen-Lösungsmittel-System, bestehend aus organischen Lösungsmitteln und Wasser, durchgeführt werden. Durch die Anwesenheit von Wasser kann die meist anorganische Base besser gelöst werden. Häufig in der Suzuki-Miyaura Kupplung eingesetzte Basen sind NaOH, K_3PO_4 , Na_2CO_3 sowie $NaHCO_3$. Zum einen wird eine Base eingesetzt, um den Pd(II)-Komplex **B** zu aktivieren und zum anderen, um die Nukleophilie der Organoboronsäure zu erhöhen.^[43]

1.2.2 Buchwald-Hartwig Reaktion

Wie einleitend bereits erwähnt, enthalten die meisten Pharmazeutika, Naturstoffe und Funktionsmaterialien mindestens ein Stickstoffatom. Daher finden C–N-Kupplungsreaktionen in der organischen Synthesechemie ein breites Anwendungsspektrum.^[35] Eine effektive Synthesemöglichkeit von Arylaminen durch die Bildung von C–N-Bindungen stellt die Buchwald-Hartwig Aminierung dar. Bei dieser Reaktion können Arylhalogenide und Aryltriflate mittels Palladium-Katalyse mit primären oder sekundären Aminen verknüpft werden. Die erste Palladium-katalysierte C–N-Kupplungsreaktion wurde 1983 von Magita *et al.* publiziert.^[44] Die Bildung des entsprechenden Anilins erfolgte durch die Reaktion von alkylsubstituierten Arylbromiden mit Aminozinnorganylen in Gegenwart von Palladium als Katalysator. Im Jahr 1994 beschrieben Buchwald *et al.* die erste Palladium-katalysierte C–N-Kupplung ohne den Einsatz von Zinnamiden.^[44,45] Durch die Zugabe der Base Natrium-*tert*-butanolat wurde *in situ* das entsprechende Natriumamid erzeugt, welches mit dem Arylbromid zum gewünschten Kupplungsprodukt reagierte. Zur gleichen Zeit publizierten Hartwig *et al.* eine ähnliche Reaktion mit LiHMDS als Base.^[46] Beide Verfahren ermöglichen die Synthese einer Vielzahl an Arylaminen.

Die Buchwald-Hartwig Aminierung verläuft wie die meisten Palladium-katalysierten C–C-Kreuzkupplungsreaktionen (Schema 7).^[47] Als erstes wird die katalytisch aktive Pd(0)-Spezies **A** zum Pd(II)-Komplex oxidiert, indem das Palladium an das Arylhalogenid addiert. Nach der oxidativen Addition reagiert der Pd(II)-Komplex **B** mit einem Amin zu Komplex **C**. Die Amin-Zugabe wird auch als Liganden-Austausch bezeichnet. Die Deprotonierung von Komplex **C** mittels einer Base führt zu Komplex **D**. Abschließend findet die reduktive Eliminierung des Pd(II)-Komplexes **D** zum Produkt sowie die Regenerierung der Pd(0)-Spezies **A** statt.



Schema 7: Allgemeiner Mechanismus der Buchwald-Hartwig Aminierung.

Eine typische Nebenreaktion ist die β -Hydrid-Eliminierung, bei der Komplex **D** zu Komplex **E** reagiert. Die β -Hydrid-Eliminierung erfolgt häufig bei der Verwendung von Alkyl- bzw. Benzylaminen und kann durch den Einsatz von bidentaten Liganden unterdrückt werden (Abbildung 4). Bidentate Liganden sind chelatisierende Liganden mit großem Bisswinkel, welche die reduktive Eliminierung beschleunigen.

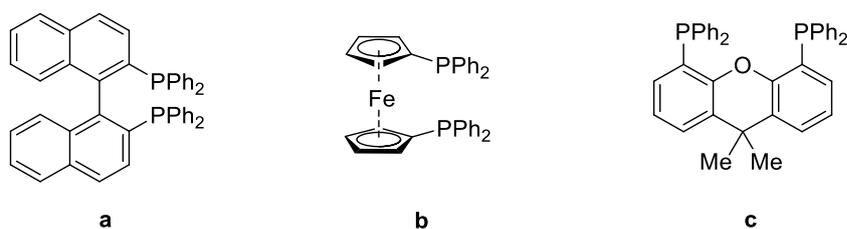


Abbildung 4: Bidentate Liganden: BINAP (a), Dppf (b) und XantPhos (c).

Neben der einfachen Buchwald-Hartwig Reaktion zur Bildung von Arylaminen, wird die doppelte Aminierung zur Bildung von fünf- bis sieben-gliedrigen Ringsystemen genutzt. Mit der doppelten Buchwald-Hartwig Aminierung können u. a. eine Vielzahl an Carbazol-Verbindungen und heterozyklische Carbazol-Derivate hergestellt werden.^[48] So berichteten Nozaki *et al.* im Jahr 2003 von Carbazol-Synthesen mittels doppelter

N-Arylierung von 2,2'-Dihalobiphenyl-Verbindungen.^[49] 2005 synthetisierten Kitawaki *et al.* das Murrastifolin-A durch die Palladium-katalysierte N-Arylierung von Carbazolaminen mit 2,2'-Dibrombiphenyl-Derivaten.^[50]

Im Gegensatz dazu ist die Bildung von sechs- bzw. sieben-gliedrigen Ringsystemen mittels einer Buchwald-Hartwig Aminierung nur wenig bekannt. Jensen *et al.* (2011)^[51] sowie Ando *et al.* (2014)^[52] beschrieben jeweils die Synthese von Imipramin, ein trizyklisches Antidepressiva, mit einer zentralen Azepin-Einheit (Abbildung 5, **a**). 2012 synthetisierten Zhang *et al.* N-substituierte Dibenzozepine ausgehend von 1,2-Bis(2-bromphenyl)ethen mit verschiedenen Aminen.^[53] Zhang *et al.* berichteten 2017 von der Herstellung von Phenoxazinen und Phenothiazinen mittels einer doppelten Buchwald-Hartwig Reaktion (Abbildung 5, **b** und **c**).^[54]

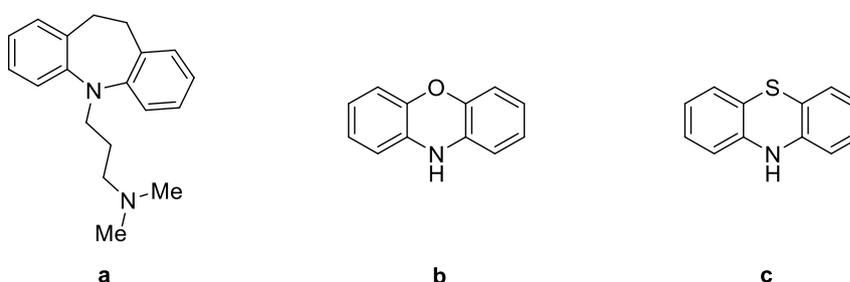


Abbildung 5: Produkte mittels Buchwald-Hartwig Aminierung.
Imipramin (**a**), Phenoxazin (**b**), Phenothiazin (**c**).

1.2.3 Carbonylierende Kupplungsreaktion

Carbonylierende Kreuzkupplungen sind eine wichtige und vielseitige Methode zur direkten Funktionalisierung organischer Verbindungen. In den 70er Jahren berichteten Heck *et al.* über ihre grundlegenden Erkenntnisse in der Palladium-katalysierten carbonylierenden Kupplungsreaktion. Die Reaktion ist seitdem bekannt als die Heck Carbonylierung (Abbildung 6).^[55]

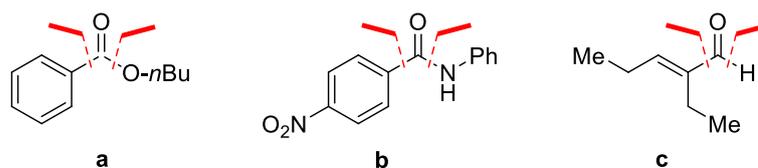
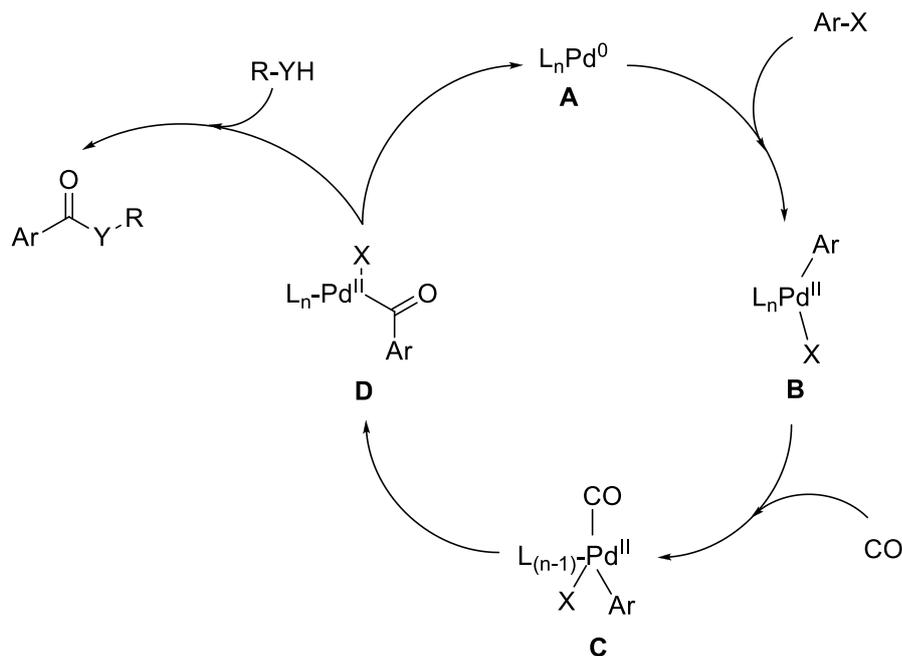


Abbildung 6: Ausgewählte Produkte mittels der Heck Carbonylierung.
Alkoxylierungs- (**a**), Amidierungs- (**b**) und Formylierungs- (**c**) Produkte.

Der allgemeine Mechanismus der Heck Carbonylierung ist in Schema 8 dargestellt. Im ersten Schritt wird die katalytisch aktive Pd(0)-Spezies **A** zu Pd(II) oxidiert und das Palladium an das Arylhalogenid addiert. Im Anschluss an die oxidative Addition erfolgt die Insertion des Kohlenstoffmonoxids. Aus dem Pd(II)-Komplex **B** wird Komplex **C**, woran sich die Acyl-Bildung zu Komplex **D** anschließt. Im nächsten Schritt greift ein Nukleophil R-YH (z. B. Alkohol, Amin) den Carbonyl-Kohlenstoff von Komplex **D** an, was zur Bildung des Produktes führt. Mit Hilfe einer Base in der reduktiven Eliminierung wird die Pd(0)-Spezies **A** regeneriert.



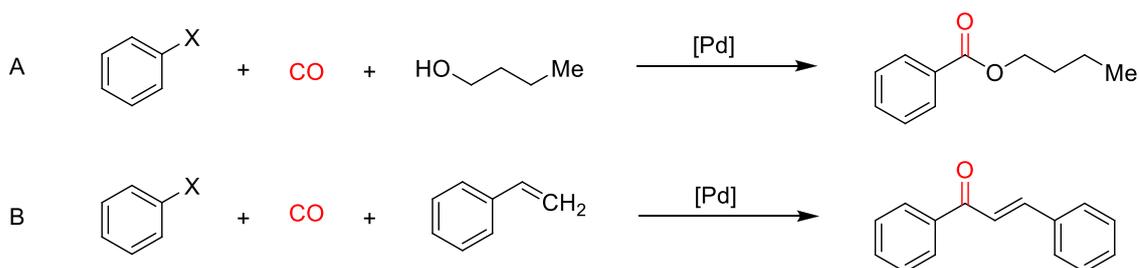
Schema 8: Allgemeiner Mechanismus der Heck Carbonylierung.

In dem ursprünglichen Mechanismus nach Heck *et al.* findet die CO-Insertion vor der oxidativen Addition statt.^[55] Die Elektronendichte des Pd-Komplexes ist allerdings aufgrund des Carbonyl-Liganden stark reduziert, wodurch dieser Komplex im Allgemeinen für die entscheidende oxidative Addition der Arylhalogenide inaktiv ist.^[56] Aufgrund dessen muss die oxidative Addition vor der CO-Koordination erfolgen.

Die Bildung von Estern durch die Reaktion eines Alkohols mit Komplex **C** wird ebenfalls in der Literatur beschrieben.^[57] Bei der Reaktion entsteht ein Carboxylat-Komplex, der mittels reduktiver Eliminierung zum Produkt und zum aktivierten Palladium(0)-Katalysator führt.

Aryliodide reagieren bereits unter Verwendung eines Katalysators wie Pd(OAc)₂ in der Carbonylierung, wohingegen Arylbromide mit Phosphan-Liganden aktiviert werden müssen. Für Iod- und Brom-Verbindungen können sowohl monodentate Liganden (z. B. PPh₃, PCy₃ und CataCXium[®] A), als auch bidentate Liganden (z. B. BINAP, XantPhos, Dppf) eingesetzt werden. Monodentate Liganden, wie das CataCXium[®] A, aktivieren dagegen Chlor-Verbindungen nicht ausreichend für die Carbonylierung.^[58] Milstein *et al.* berichteten 1989, dass vor allem für Arylchloride die oxidative Addition der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist.^[59] Elektronenziehende Substituenten am Arylhalogenid können die Verbindungen zusätzlich aktivieren.

Es werden zwei verschiedene Arten von Carbonylierungsreaktionen nach Heck unterschieden. In der Heck Carbonylierung reagieren Arylhalogenide mit N- oder O-Nucleophilen (Schema 9, A), wohingegen die carbonylierende Heck-Reaktion die Kupplung von Arylhalogeniden mit Alkenen bezeichnet (Schema 9, B). Neben der carbonylierenden Heck-Reaktion existieren die carbonylierende Hiyama-, Negishi- sowie Suzuki- und Sonogashira-Reaktion.^[60]



Schema 9: Heck Carbonylierung (A) und carbonylierende Heck-Reaktion (B).

Die carbonylierende Heck-Reaktion kann sowohl intermolekular^[60,61], als auch Drei-Komponenten-Reaktion, als auch intramolekular, als Zwei-Komponenten-Reaktion, erfolgen. Besonders Negishi *et al.*^[62] und Larock *et al.*^[63] haben sich mit der intramolekularen, carbonylierenden Heck Reaktion beschäftigt. In ihrer Forschung wurde ausschließlich gasförmiges Kohlenstoffmonoxid als CO-Quelle eingesetzt.

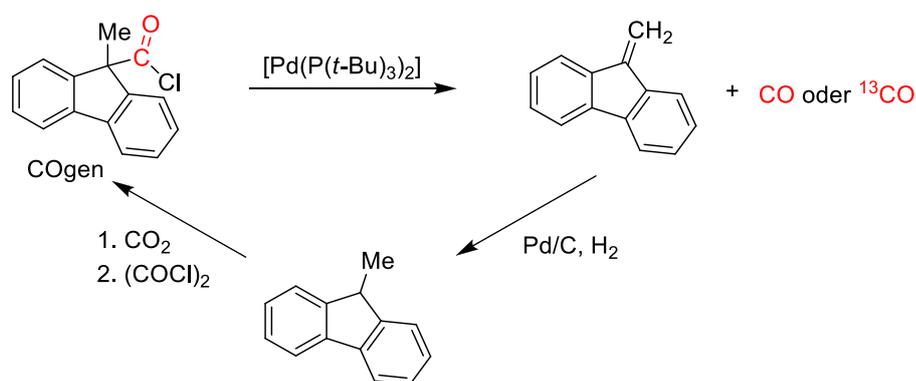
1.3 Alternative CO-Quellen für die Carbonylierung

Carbonylierende Kreuzkupplungen sind wichtige und vielseitige Methoden für die Synthese von Carbonylverbindungen. Carbonylierungsreaktionen erfolgen zumeist unter der Verwendung von CO-Gas, welches giftig und leicht entflammbar ist. Daher stellen die Handhabung, die Lagerung und der Transport hohe Anforderungen an die Arbeitssicherheit. Aus diesem Grund wurde vielseitig nach alternativen CO-Quellen geforscht.

Die Verwendung organischer Carbonyl-Verbindungen und ihrer Decarbonylierung wurde intensiv erforscht, um CO-Gas *in situ* herzustellen. Vor allem Ameisensäure-Derivate sind gut zu handhabende CO-Quellen. Formiate sind dafür bekannt, dass sie leicht durch Übergangsmetall-Katalysatoren decarbonylieren.^[64] Außerdem können sich Formiate in Gegenwart starker Basen wie Natriumethoxid und Kalium-*tert*-butanolat zu Kohlenstoffmonoxid zersetzen.^[65]

Geeignete Quellen sind außerdem DMF^[66], das ebenfalls in Gegenwart einer starken Base Kohlenstoffmonoxid freisetzen kann, sowie primäre Alkohole^[67], die nach einer erfolgten Dehydrierung zu Aldehyden decarbonylieren.

Eine leicht zu handhabende und feste CO-Quelle wurde 2011 von Skrydstrup *et al.* publiziert.^[68] Ausgehend von der Palladium-katalysierten Decarbonylierung von Pivalylchlorid entwickelte die Arbeitsgruppe ein Säurechlorid auf der Basis von 9-Fluorenon, COgen genannt. Diese Verbindung bietet den Vorteil der Bildung eines nichtflüchtigen Nebenprodukts. Darüber hinaus kann eine Isotop-markierte Carbonyl-Gruppe in einem späten Stadium der Synthese durch das COgen eingeführt werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass die Carbonyl-Quelle leicht aus dem Alken zurückgewonnen werden kann (Schema 10). Skrydstrup *et al.* berichteten weiterhin von der Anwendung des COgens als geeignete CO-Quelle in einem Zwei-Kammer-System für die Verwendung in carbonylierenden Kreuzkupplungen z. B. zur Synthese von Diketonen.^[69]



Schema 10: Decarbonylierung und Regenerierung von COgen.^[68]

Des Weiteren spielen Metallcarbonyle eine wesentliche Rolle in der *in situ* Erzeugung von Kohlenstoffmonoxid.^[70] Metallcarbonyle sind energetisch günstige CO-Quellen, da die Spaltung von C–C-Bindungen in Organocarbonylen (z. B. Formiate und DMF), im Vergleich zu Ligandenaustausch-Reaktionen mit Aminen (z. B. DBU), deutlich mehr Energie erfordert. Metallcarbonyle sind feste und relativ stabile Carbonyl-Quellen. Als Metallcarbonyle werden u. a. $[\text{Cr}(\text{CO})_6]$, $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ und $[\text{W}(\text{CO})_6]$ eingesetzt.

2 Ziel und Umfang der vorliegenden Arbeit

Die Möglichkeit der Bildung neuer C–C- und C–N-Bindungen erlaubt potentiell die Darstellung von neuen, biologisch aktiven Wirkstoffen und Funktionsmaterialien. Motiviert durch die Bedeutsamkeit und den großen Anwendungsbereich aromatischer Heterozyklen sollen im Rahmen dieser Dissertation polykondensierte, aromatische Heterozyklen synthetisiert und funktionalisiert werden.

Unter Verwendung moderner, organischer Synthesemethoden wie der Friedel-Crafts Acylierung und Palladium(0)-katalysierten Kupplungsreaktionen, sollen effiziente Strategien zur Synthese von Phthaliden (Kapitel 3.2), Anthrachinonen (Kapitel 3.3), Acridonen (Kapitel 4), Thienochinolonen (Kapitel 5.2) und Benzo[*b*]thienochinolonen (Kapitel 5.4) sowie Furodiindolen (Kapitel 6) erarbeitet werden (Abbildung 7). Die Heterozyklen sollen dabei in möglichst wenigen Syntheseschritten, ausgehend von kommerziell erhältlichen und preiswerten Chemikalien, in guten Ausbeuten hergestellt werden. Die erhaltenen Substanzen sollen vollständig charakterisiert und gegebenenfalls auf ihre biologische Aktivität bzw. hinsichtlich ihrer optischen Eigenschaften untersucht werden.

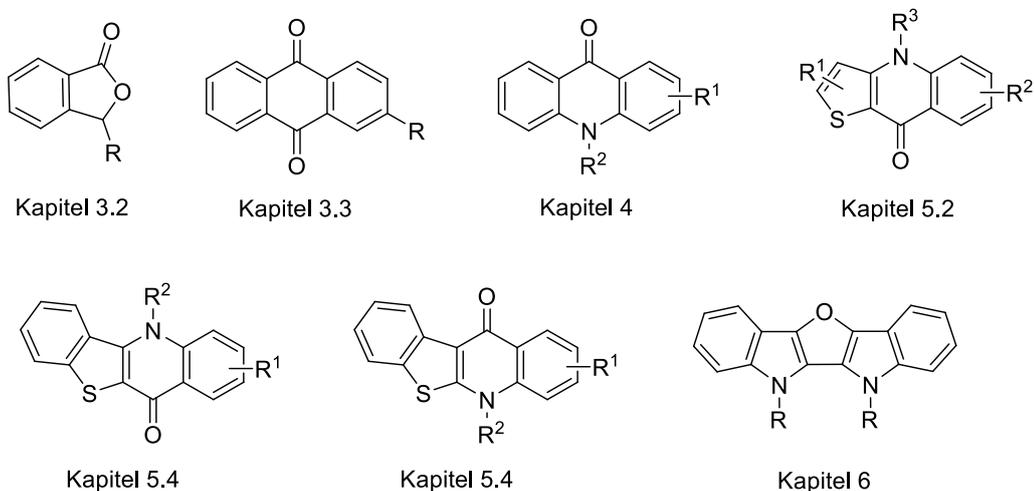


Abbildung 7: In dieser Arbeit hergestellte Verbindungen.

Die folgende Dissertation gibt somit Einblicke in die Möglichkeiten moderner Synthesemethoden. Während die Palladium-katalysierte Suzuki-Miyaura Reaktion sowie die Friedel-Crafts Acylierung eine einfache Synthese polyzyklischer Vorstufen erlauben, können mit der Buchwald-Hartwig Aminierung und der Carbonylierung effektiv polykondensierte, aromatische Heterozyklen hergestellt werden.

3 Synthese von Phthaliden und Anthrachinonen

Dieses Kapitel befasst sich mit der Synthese von substituierten Phthaliden und Anthrachinonen ausgehend von verschiedenen 2-Brombenzophenonen. Die Herstellung dieser beiden Verbindungsklassen wird mittels einer Suzuki-Miyaura Reaktion, gefolgt von einer Carbonylierung realisiert.

3.1 Einleitung Phthalide und Anthrachinone

3.1.1 Phthalide

Phthalide (auch Isobenzofuranone genannt) sind bicyklische Verbindungen, die aus einem γ -Lacton und einer Benzeneinheit zusammengesetzt sind. Sie bilden die Grundstruktur von vielen chemischen Verbindungen und finden Anwendung als Farbstoff und in der Medizin.^[71,72] Die bekanntesten Phthalid-Derivate sind Phenolphthalein als pH-Indikator^[73], das Tetrachlorphthalid als Fungizid^[74] und das 3-*n*-Butylphthalid (Abbildung 8, **a**), welches gegen Hypertonie^[75] verwendet wird. Weitere wichtige Vertreter der Phthalide sind die Penicidone A und B sowie das Vermistatin, die in der Krebstherapie angewandt werden (Abbildung 8, **b** und **c**).^[76]

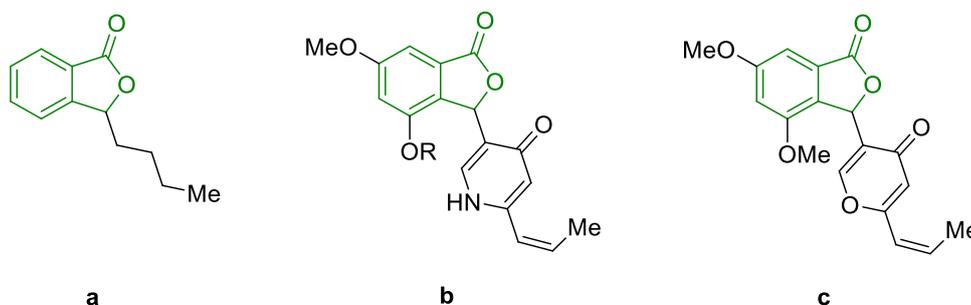


Abbildung 8: Pharmakologisch relevante Phthalid-Derivate.

3-*n*-Butylphthalid (**a**), Penicidon A (R = Me) und B (R = H) (**b**) und Vermistatin (**c**).

Die Synthese von Phthaliden kann durch eine Vielzahl an Methoden realisiert werden.^[71,72,77] In der Literatur bekannt ist die oxidative Lactonisierung von *ortho*-Alkynylbenzaldehyden, 1,2-Benzendimethanolen, sowie *ortho*-Alkylcarbonsäuren bzw. -estern.^[78] Weiterhin ist die Herstellung durch Oxidations^[79]-, Kondensations^[80]-, Zyklocarbonylierungs^[81]- und Umlagerungsreaktionen^[82] sowie Elektro^[83]- und Photozyklisierungen^[82] möglich. Vor allem die Edelmetall-katalysierten Reaktionen mit

Ruthenium, Rhodium, Iridium oder Palladium sind besonders effektiv.^[77,84] Eine weitere Möglichkeit der Synthese besteht in der Reduktion von Phthalsäureanhydriden oder Phthalaldehydsäuren.^[85] Im Jahr 2012 berichteten Schmalz *et al.* sowohl von der lichtvermittelten Phthalid-Synthese, als auch von einer nukleophilen NaCN-katalysierten Methode.^[86] Im Jahr 2018 gelang Singh *et al.* eine photo-oxidative Synthese von Phthaliden unter Verwendung von molekularem Sauerstoff in einem Flussreaktor.^[71]

3.1.2 Anthrachinone

Anthrachinone sind vom Anthracen abgeleitete Chinone und weisen eine wichtige Grundstruktur für die Herstellung von Anthrachinon-Farbstoffen auf. Bekannte Farbstoffe sind das Alizarin^[87] (Abbildung 9, **a**), das Cibacron Blue^[88] (Abbildung 9, **b**) sowie das Reactive Blue^[89,90,91]. Sie zeichnen sich durch eine sehr gute Temperatur- und Lichtechtheit aus.^[89,91] Bei der technischen Herstellung von Wasserstoffperoxid nach dem Anthrachinon-Verfahren dient Anthrachinon als Katalysator.^[92] Anthrachinon-Derivate weisen zudem eine Vielzahl an pharmakologischen Aktivitäten auf.^[93] Sie sind u. a. schmerzstillend und entzündungshemmend.^[87,94] Die bekanntesten Vertreter mit einer antibiotischen Wirkung sind Aloe-Emodin^[95] und Aloesäure^[94] (Abbildung 9, **c** und **d**).

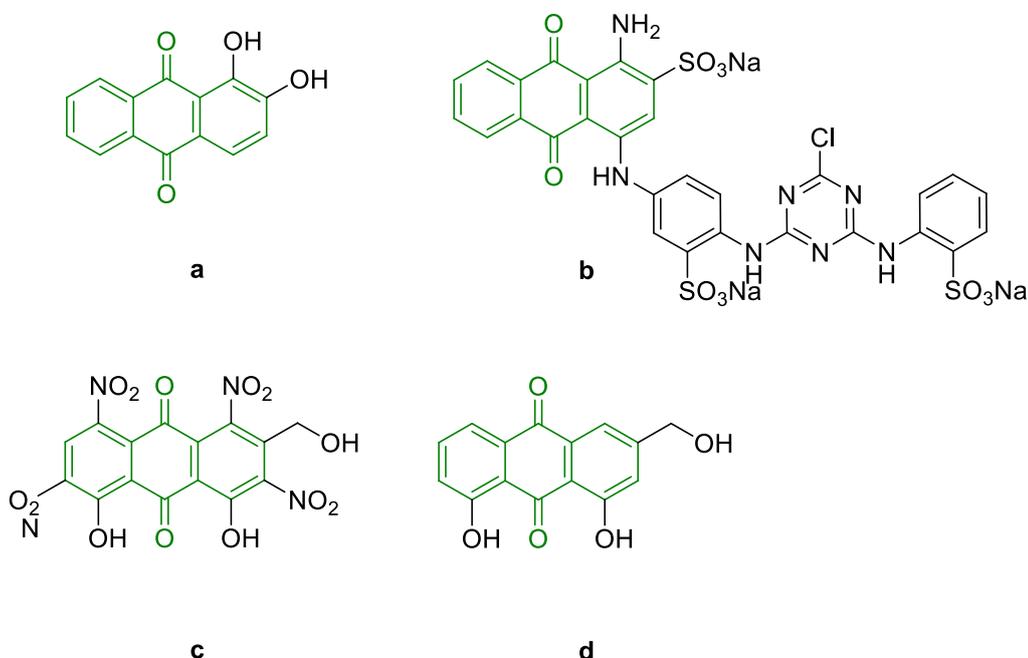
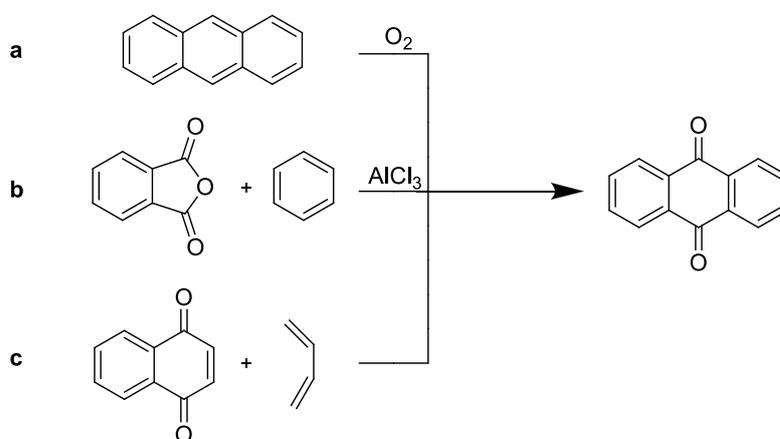


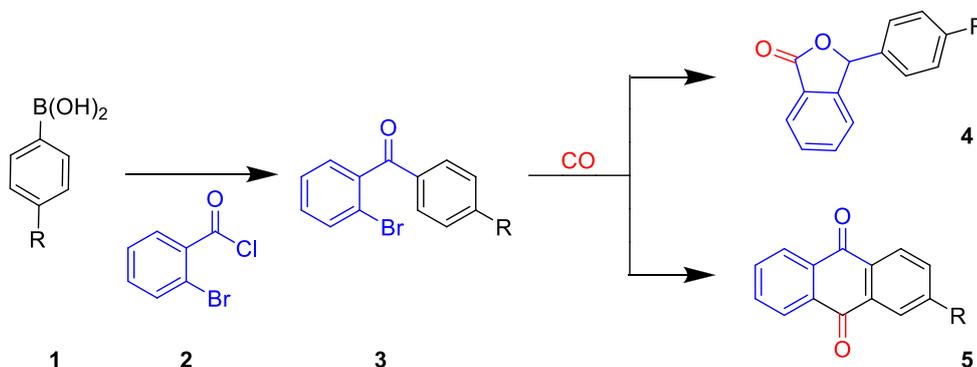
Abbildung 9: Bekannte Vertreter der Anthrachinone.
Alizarin (**a**), Cibacron Blue (**b**) Aloesäure (**c**) und Aloe Emodin (**d**).

Anthrachinone können durch die Oxidation von Anthracenen unter Säurezugabe, z. B. Salpetersäure oder Chromsäure, hergestellt werden (Schema 11, **a**).^[96,97] Unter milderen Bedingungen verläuft die Friedel-Crafts Acylierung von Phthalsäureanhydriden mit Benzen-Derivaten ab. Bei dieser Reaktion entsteht zunächst eine *ortho*-Benzoylbenzoesäure, die sich Säure-vermittelt zum Anthrachinon umsetzen lässt (Schema 11, **b**).^[96,97] Eine weitere Möglichkeit ist die Diels-Alder Reaktion von Naphthochinonen mit Butadien, gefolgt von einer oxidativen Dehydrierung (Schema 11, **c**).^[96,98] Anthrachinone können u. a. auch durch die Säure-vermittelte Dimerisierung von Phenylethen erhalten werden. Es entstehen dabei 1,3-Diphenylbutene, die zu Anthrachinonen umgesetzt werden können.^[99]



Schema 11: Klassische Synthesemethoden von Anthrachinon.

In diesem Projekt meiner Dissertation sind, ausgehend von verschiedenen substituierten 2-Brombenzophenonen **3**, Phthalid-Derivate **4** sowie Anthrachinon-Derivate **5** in 2 Syntheseschritten zugänglich (Schema 12). Der erste Schritt beinhaltet die Suzuki-Miyaura Reaktion unter Verwendung verschiedener Arylboronsäuren **1** und des 2-Brombenzoylchlorides **2**. Im Anschluss daran erfolgt eine Carbonylierung.



Schema 12: Strategie zur Synthese der Produkte **4** und **5**.

3.2 Ergebnis Phthalide

Für die Synthese der substituierten 2-Brombenzophenone **3a-f** wurden kommerziell erhältliche Arylboronsäuren **1a-f** und das 2-Brombenzoylchlorid **2** verwendet. In einer Testreaktion der Suzuki-Miyaura Reaktion, in Anlehnung an die Arbeiten von Urawa *et al.*^[100] und Derbré *et al.*^[101], konnten nur Produktgemische isoliert werden (Abbildung 10).

Um die Startmaterialien **3** als reine Verbindungen isolieren zu können, wurde die eingesetzte Menge der Arylboronsäure sowie der Einfluss der Reaktionszeit am Beispiel der *para*-Fluorbenzenboronsäure **1a** untersucht (Tabelle 1).

Tabelle 1: Optimierung der Synthese von **3a**.

	1a	2		3a	
Eintrag	Katalysator	1a [Äq.]	Lösungsmittel	Reaktionszeit [h]	Ausbeute [%]
1	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	1.5	Toluen	24	54 ^a
2	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	1.0	Toluen	24	74 ^b
3	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	1.0	Toluen	8	78 ^b

^aNMR-spektroskopische Ausbeute.
^bIsolierte Ausbeuten.

Ausgangspunkt dieser Optimierung ist die Verwendung eines Überschusses an *para*-Fluorbenzenboronsäure **1a** (1.5 Äq.). Das Ergebnis dieser Reaktion ist ein Gemisch aus dem gewünschten Produkt **3a** und dem zweifach arylierten Nebenprodukt **A** (Abbildung 10). Da beide Verbindungen nicht voneinander trennbar waren, konnte die Ausbeute von **3a** nur NMR-spektroskopisch ermittelt werden (Tabelle 1, Eintrag 1). Das Produktgemisch konnte in einem Verhältnis von 1:0.5 (**3a** zu **A**) isoliert werden.

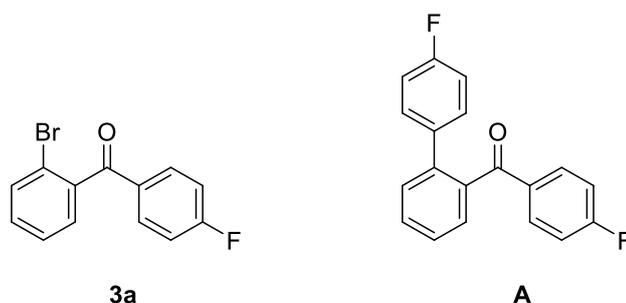
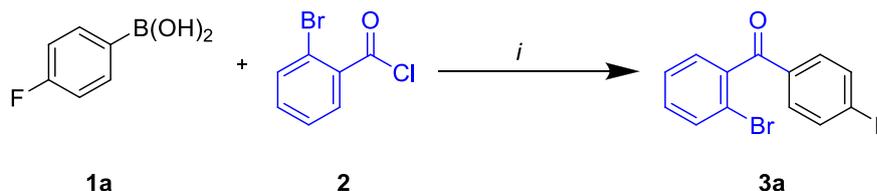


Abbildung 10: Produkt **3a** und Nebenprodukt **A**.

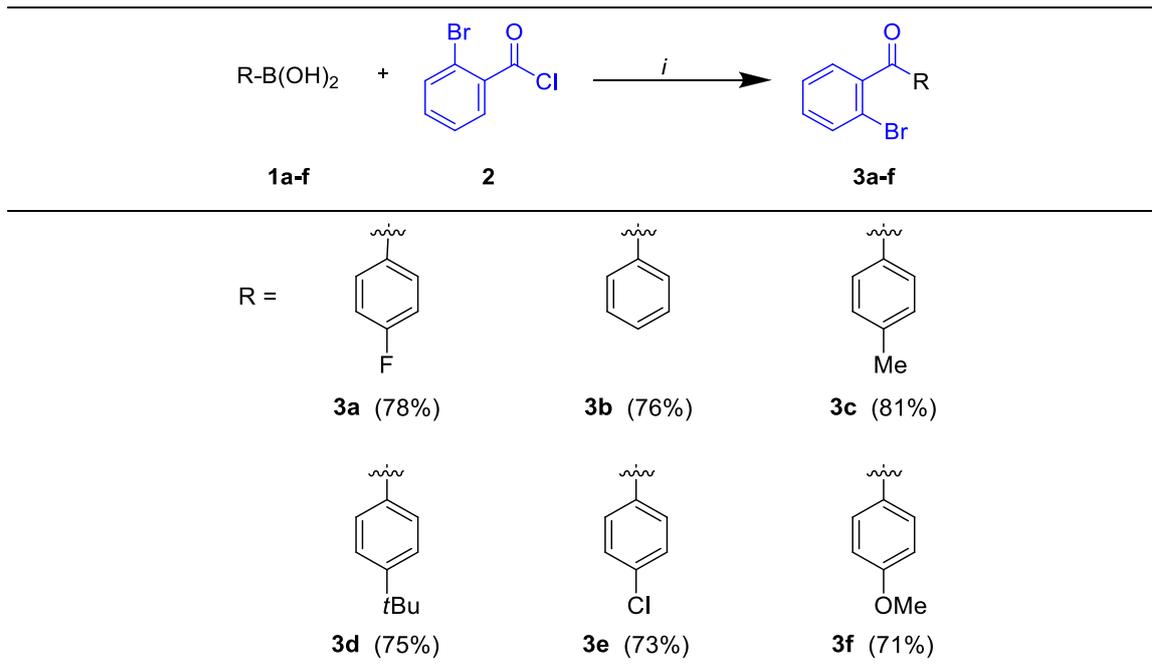
Die Verringerung der Menge an *para*-Fluorbenzenboronsäure von 1.5 Äq. auf 1.0 Äq. führte zum reinen Produkt **3a** mit einer Ausbeute von 74% (Tabelle 1, Eintrag 2). Im nächsten Schritt konnte die Reaktionszeit von 24 h auf 8 h gesenkt werden, ohne dass die Ausbeute negativ beeinflusst wurde (Tabelle 1, Eintrag 3). Die in Schema 13 dargestellten Bedingungen wurden anschließend zur Synthese der 2-Brombenzophenone **3** genutzt.



Schema 13: Synthese von **3a**.

Reaktionsbedingungen (i): **1a** (1.0 Äq.), 2-Brombenzoylchlorid **2** (1.0 Äq.), Pd(PPh₃)Cl₂ (0.05 Äq.) und K₃PO₄ (3.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 8 h.

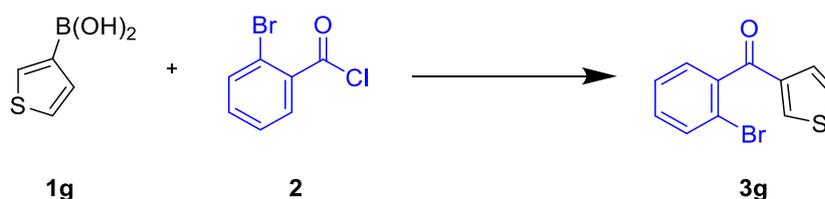
Mit den optimierten Reaktionsbedingungen konnten sechs verschieden substituierte 2-Brombenzophenone **3a-f** hergestellt werden (Tabelle 2). Alle sechs 2-Brombenzophenone **3a-f** konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten von 71% (**3d**) bis 81% (**3c**) hergestellt werden. Die verwendeten Reaktionsbedingungen erlauben sowohl elektronenreiche, als auch elektronenarme funktionelle Gruppen.

Tabelle 2: Synthese der 2-Brombenzophenone **3a-f**^a.

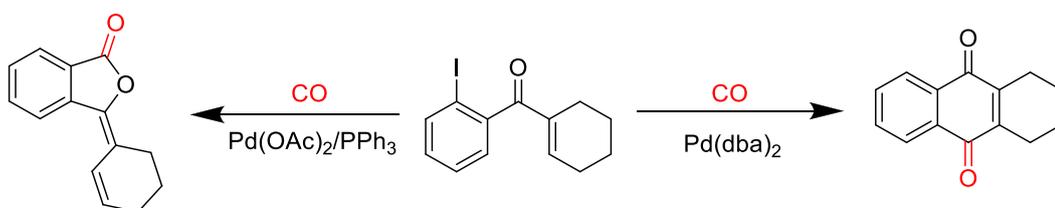
Reaktionsbedingungen (i): Pd(PPh₃)Cl₂ (0.05 Äq.), K₃PO₄ (3.0 Äq.), Boronsäure **1a-f** (1.0 Äq.) und 2-Brombenzoylchlorid **2** (1.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 8 h.

^aIsolierte Ausbeuten.

Um das Spektrum möglicher Produkte zu erweitern, wurde neben den Arylboronsäuren **1a-f** auch die 3-Thienylboronsäure **1g** in der Suzuki-Miyaura Reaktion verwendet. Die Verbindung **3g** konnte in einer guten Ausbeute von 75% isoliert werden (Schema 14).

Schema 14: Synthese von **3g**.

Im weiteren Verlauf dieses Projektes wurde die Synthese von Phthalid-Derivaten **4** und **5**, sowie Anthrachinon-Derivaten **6** untersucht. Wie bereits von Negishi *et al.* für ähnliche Verbindungen publiziert, hängt die Bildung der Verbindungen hauptsächlich von der Wahl des Katalysators ab.^[102] Während Chinon-Derivate durch Palladium-Komplexe, die kein Phosphan enthalten, hergestellt werden können, werden Phthalid-Derivate durch Katalysatoren mit Phosphan-Liganden erhalten (Schema 15).^[102]

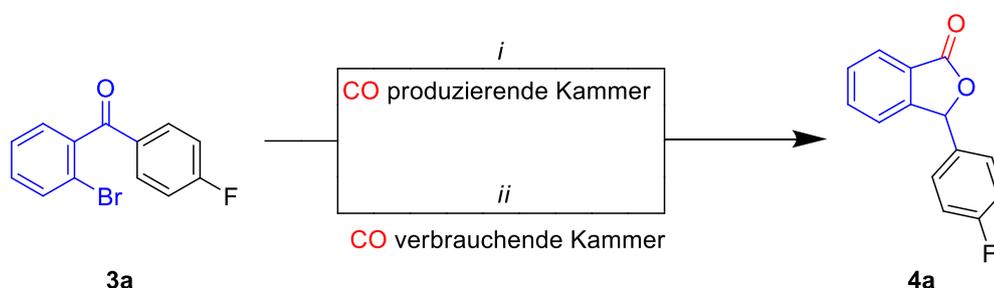


Schema 15: Carbonylierende Heck-Reaktion nach Negishi *et al.*^[102].

Die Bildung von Phthalid-Derivaten (links) und Chinon-Derivaten (rechts).

Als Erstes wurde die Herstellung der Phthalid-Derivate **4** unter Verwendung der bereits synthetisierten 2-Brombenzophenone **3a-g** betrachtet.

Um auf gasförmiges Kohlenstoffmonoxid zu verzichten, wurden zwei verschiedene Reaktionsbedingungen getestet, die es erlauben, das CO-Gas erst während der Reaktion zu erzeugen (Siehe Kapitel 1.3). Beide Reaktionen wurden in einem 2-Kammer-System durchgeführt, um das Kohlenstoffmonoxid separat von der Reaktionsmischung zu generieren. Zuerst wurde das in Kapitel 1.3 beschriebene COgen zur Generierung von Kohlenstoffmonoxid verwendet. In einer Testreaktion in Anlehnung an die Forschung von Skrydstrup *et al.*^[68] wurde die Verbindung **3a** mit den in Schema 16 genannten Reaktionsbedingungen umgesetzt.

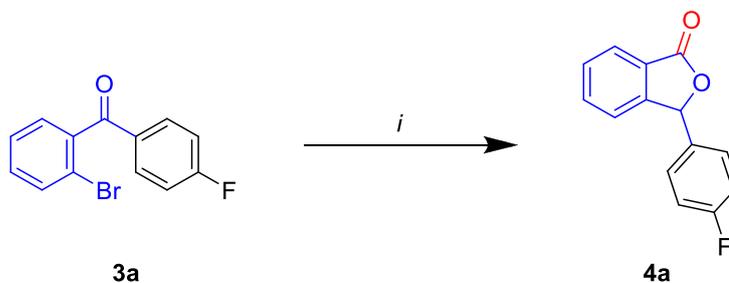


Schema 16: Synthese von Phthalid-Derivat **4a**.

Reaktionsbedingungen (i): COgen (1.0 Äq.), Pd(dba)₂ (0.05 Äq.), PtBu₃ HBF₄ (0.1 Äq.), DIPEA (1.5 Äq.), Xylen, 110 °C, 24 h; **(ii):** **3a** (1.0 Äq.), Pd(OAc)₂ (0.05 Äq.), PCy₃ (0.2 Äq.), NaOAc (2.0 Äq.), DMF, 110 °C, 24 h, Ar-Atmosphäre.

Unter den verwendeten Bedingungen konnte die Ausgangsverbindung **3a** nicht zum Produkt **4a** umgesetzt werden. Daraufhin wurde das COgen als CO-Quelle durch Molybdänhexacarbonyl ersetzt. Die Reaktionsbedingungen zur Kohlenstoffmonoxid-Erzeugung mittels [Mo(CO)₆] wurden von Wakchaure *et al.*^[103] übernommen. Die Bedingungen der CO-Gas verbrauchenden Kammer blieben die gleichen, wie in Schema 16. Allerdings führte auch diese Reaktion nicht zum gewünschten Produkt **4a**.

Anschließend wurde untersucht, ob das Molybdänhexacarbonyl als CO-Quelle die Ursache für den fehlenden Umsatz zu **4a** war oder der Einsatz des Zwei-Kammer-Systems. Dafür wurde ein Ein-Kammer-System verwendet, bei der die Erzeugung von CO mittels $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ direkt in der Reaktionsmischung erfolgte. Es wurden ähnliche Reaktionsbedingungen verwendet, die für ein anderes Substrat bereits in der Arbeitsgruppe Langer *et al.*^[104] verwendet wurde (Schema 17).



Schema 17: Synthese von Verbindung **4a**.

Reaktionsbedingungen (i): **3a** (1.0 Äq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05 Äq.), CataCXium[®] A (0.2 Äq.), $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ (1.0 Äq.), DBU (2.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 24 h.

Mit diesen Bedingungen erfolgte ein Umsatz der Ausgangsverbindung **3a** zum Phthalid-Derivat **4a**. Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie und der GC-Massenspektrometrie wurde nachgewiesen, dass die Verbindung **4a** nicht als reines Produkt, sondern als Produktgemisch mit dem Dimer **6a** isoliert wurde (Abbildung 11). Das Verhältnis der beiden Verbindungen zueinander betrug 0.5:1 (**4a** zu **6a**).

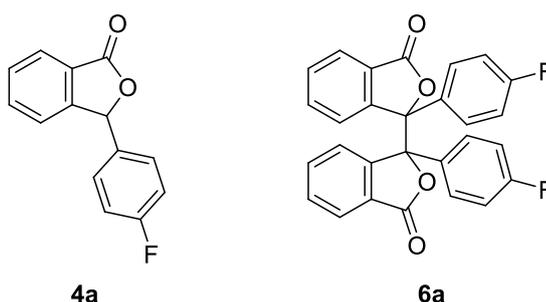
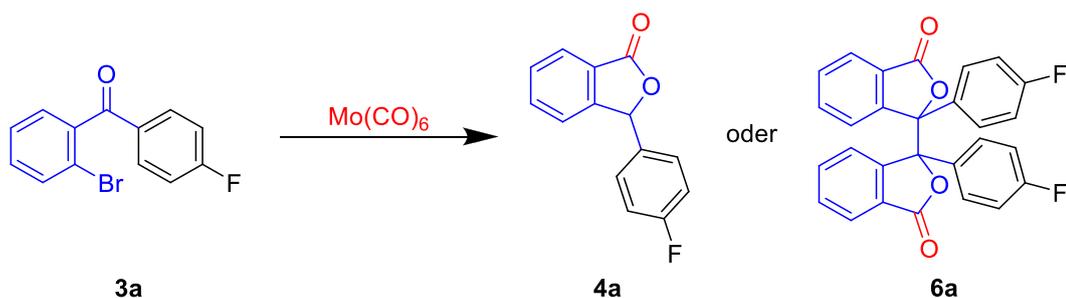


Abbildung 11: Produkt **4a** und **6a**.

Mit einer anschließenden Optimierung sollte erreicht werden, dass die Umsetzung von **3a** ausschließlich zum Produkt **4a** oder zum Produkt **6a** erfolgte. Die Optimierung umfasste die Variation der Liganden, des Lösungsmittels und der Reaktionstemperatur (Tabelle 3).

Tabelle 3: Optimierung der Synthese von **4a** bzw. **6a**

Eintrag	Ligand ^a	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Verhältnis	Ausbeute ^b
				4a:6a	[%]
1	CataCXium [®] A	Toluen	100	0.5:1	51
2	PCy ₃	Toluen	100	0.3:1	10
3	SPhos	Toluen	100	0.6:1	25
4	XantPhos	Toluen	100	0:1	50
5	DCPE	Toluen	100	0:1	33
6	Dppf	Toluen	100	0:1	40
7	(±)-BINAP	Toluen	100	0:1	67
8	(±)-BINAP	DMA	140	0:1	22
9	(±)-BINAP	1,4-Dioxan	90	0:1	47
10	(±)-BINAP	Xylen	120	0:1	62

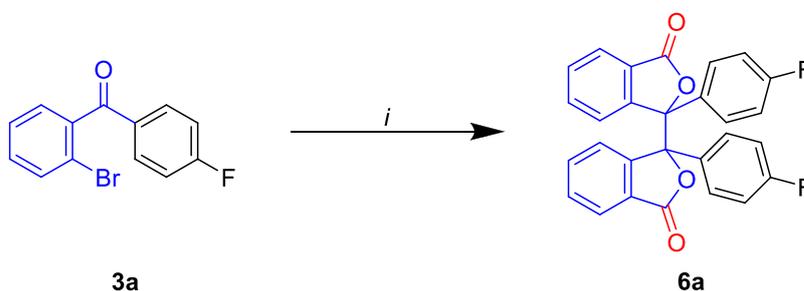
^aLigand (monodentat: CataCXium[®] A, PCy₃ oder SPhos 0.2 Äq.; bidentat: XantPhos, DCPE, (±)-BINAP oder Dppf 0.1 Äq.).

^bIsolierte Ausbeuten bezogen auf Produkt **6a**.

In der Optimierungstabelle ist zu erkennen, dass die Verwendung von monodentaten Liganden in allen Fällen zum Produktgemisch aus **4a** und **6a** führte (Tabelle 3, Eintrag 1-3). Weiterhin zeigt sich am Verhältnis des Gemisches, dass in den drei Reaktionen das Dimer **6a** als Hauptprodukt erhalten wurde. Durch den Einsatz von bidentaten Liganden konnte das Produkt **6a** isoliert werden (Tabelle 3, Eintrag 4-7). Die höchste Ausbeute an **6a** mit 67% wurde durch den Einsatz von (±)-BINAP erzielt (Tabelle 3, Eintrag 7). Abschließend wurden für die Verwendung von (±)-BINAP verschiedene Lösungsmittel bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen untersucht (Tabelle 3, Eintrag 8-10). Die Verwendung von DMA bei 140 °C und 1,4-Dioxan bei 90 °C führte zu geringen Ausbeuten unter 50%, wohingegen die Reaktion mit Xylen bei 120 °C eine Ausbeute von 62% (**6a**) erreichte.

Die bevorzugte Bildung des Dimers **6** hängt wahrscheinlich mit der Stärke der eingesetzten Base zusammen. So beschrieben Negishi *et al.*^[105], dass bei der Verwendung von schwachen Basen reine Monomere gebildet wurden, wohingegen der Einsatz von starken Basen zur Bildung von Dimeren führte. Das eingesetzte DBU zählt mit einem pH-Wert von 12 zu den starken Basen. Das DBU beschleunigt die Freisetzung des Kohlenstoffmonoxids aus dem $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ und kann daher in dieser Reaktion nicht durch eine schwache Base ersetzt werden.^[70]

Die in Schema 18 dargestellten Bedingungen wurden anschließend zur Synthese der Phthalid-Dimere **6** verwendet.



Schema 18: Synthese von Verbindung **6a**.

Reaktionsbedingungen (i): **3a** (1.0 Äq.), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05 Äq.), (\pm) -BINAP (0.1 Äq.), $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ (1.0 Äq.), DBU (2.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 24 h.

Ausgehend von den bereits synthetisierten 2-Brombenzophenonen **3a-g** konnten die drei Phthalid-Dimere **6a-c** als Dimer in guten Ausbeuten von 67% bis 75% hergestellt werden (Abbildung 12).

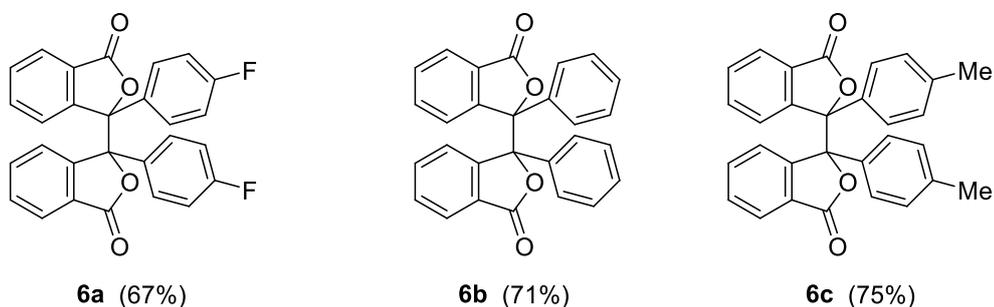
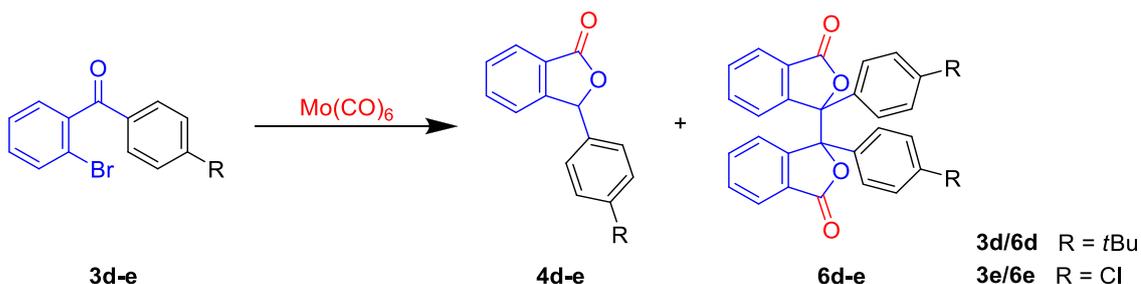


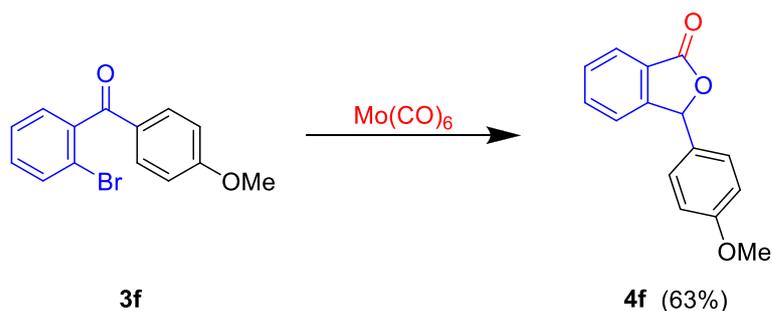
Abbildung 12: Produkte **6a-c**.

Die Reaktionen der Verbindungen **3d** und **3e** führten dagegen trotz optimierter Bedingungen zu den Produktgemischen **4d:6d** (74%) im Verhältnis 0.5:1 bzw. **4e:6e** (65%) im Verhältnis 0.6:1 (Schema 19). Das liegt vermutlich daran, dass beide Substituenten, im Vergleich zu **6a-c**, eine erhöhte Donoreigenschaft (*t*Bu-Gruppe +I-Effekt, Cl-Substituent +M-Effekt) besitzen. Auch eine Erhöhung der Temperatur auf 140 °C sowie der Äquivalente an DBU auf 4.0 Äq. führte nicht zu den reinen Produkten **6d** und **6e**.



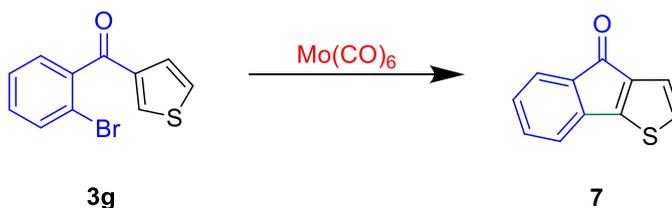
Schema 19: Synthese der Produktgemische **4d:6d** und **4e:6e**.

Die aufgestellte Vermutung wird durch die Reaktion des Methoxy-Derivats **3f** verstärkt. Die Verbindung **3f** wurde unter den Reaktionsbedingungen aus Schema 18 zum Monomer **4f**, anstatt zum Dimer **6f** umgesetzt (Schema 20). Möglicherweise liegt das am stark positiven mesomeren Effekt der Methoxy-Gruppe, da im Vergleich dazu, alle anderen eingesetzten funktionelle Gruppen eher schwache Donoreigenschaften aufweisen.



Schema 20: Synthese von **4f**.

Die Verbindung **3g** wurde unter den optimierten Bedingungen weder zum Monomer **4g**, noch zum Dimer **6g** umgesetzt. Es ist keine CO-Insertion erfolgt, sondern eine CH-Aktivierung, die zu Verbindung **7** (80%) führte (Schema 21). Vermutlich erfolgte die CH-Aktivierung deutlich schneller im Vergleich zur CO-Insertion. Die Verbindung **7** konnte NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Im $^1\text{H-NMR}$ sind zwei Kupplungskonstanten von 4.9 Hz zu erkennen, was auf die Kupplung der beiden vicinalen Protonen der Thiophen-Einheit schließen lässt.



Schema 21: Reaktion von **3g** zu **7**.

Die Verbindungen **4d-f**, **6a-e** und **7** wurden mittels NMR-Spektroskopie identifiziert. Bei den Monomeren ist ein Singulett-Signal bei ca. 6.5 ppm im $^1\text{H-NMR}$ und ein CH-Signal bei ca. 82 ppm im $^{13}\text{C-NMR}$ erkennbar. Wird dagegen das Dimer gebildet, so zeigt sich im ^{13}C -Spektrum ein C-Signal bei ca. 90 ppm. Der doppelte Datensatz der Dimere weist auf ein Diastereomerenmisch hin. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse von Negishi *et al.* verstärkt.^[105] Die Enantiomere (*R,R*) und (*S,S*), sowie die Enantiomere (*R,S*) und (*S,R*) können im NMR-Spektrum nicht voneinander unterschieden werden. Die Verhältnisse der Diastereomerenmische wurden anhand von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren bestimmt. Die Diastereomere der Verbindung **6a** treten in einem Verhältnis von 1:1.1 auf. Die Verbindungen **6c**, **6d** und **6e** weisen das gleiche Verhältnis von 1:1.1 auf. Für das Phenyl-Derivat **6b** konnte ein Diastereomerenverhältnis von 1:1.8 ermittelt werden. Die Kristallstruktur von **6a** wurde mit einer Röntgenstrukturanalyse eines Einkristalls charakterisiert. Es sind zwei Anordnungen möglich, die in Abbildung 13 dargestellt sind. Sowohl über NMR-Spektroskopie, als auch über die Röntgenkristallstrukturanalyse konnte keine eindeutige Aussage getroffen werden, welche der einzelnen Dimer-Verbindungen im Überschuss bevorzugt gebildet wurde. Für das Monomer-Derivat **4f** wurde ein Drehwert von 0° bestimmt, was auf das Vorhandensein eines Racemats dieser Verbindung schließen lässt.

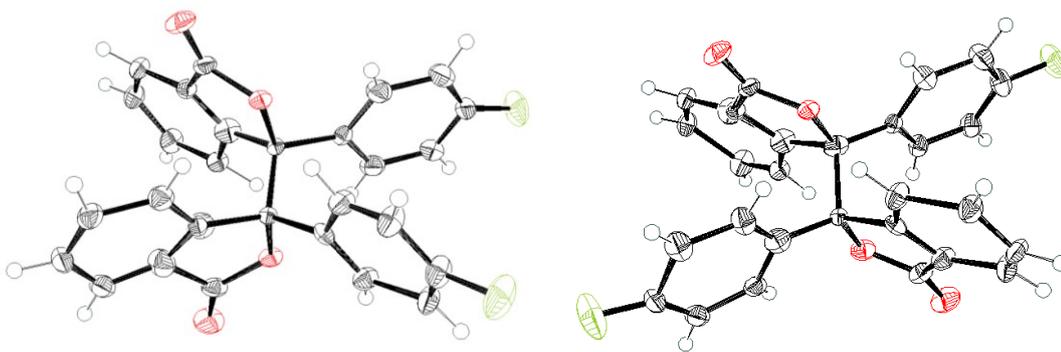
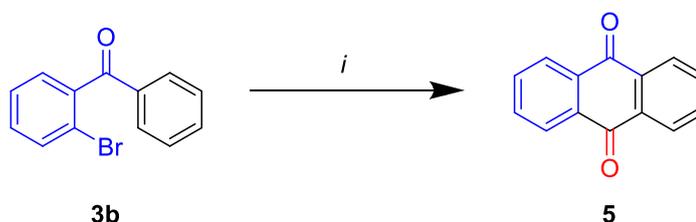


Abbildung 13: Mögliche Strukturen der Verbindung **6a**^a.

^aFehlgeordnete Atome wurden für eine klarere Darstellung entfernt.

3.3 Ergebnis Anthrachinone

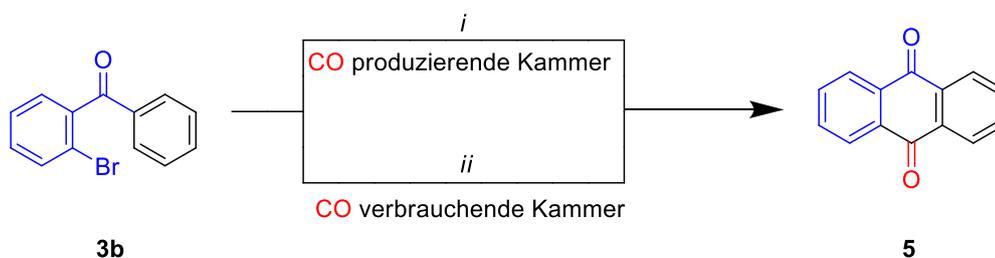
Dieses Kapitel thematisiert die Synthese von Anthrachinon-Derivaten. Ausgehend von Verbindung **3b** und den Reaktionsbedingungen von Negishi *et al.*^[102] wurde die Herstellung des Anthrachinons **5** untersucht (Schema 22). Auf die Verwendung des gasförmigen Kohlenstoffmonoxids wurde verzichtet. Basierend auf die Erkenntnisse und Ergebnisse aus Kapitel 3.2 wurde das Molybdänhexacarbonyl als CO-Quelle genutzt. Weiterhin ersetzte Toluol das von Negishi *et al.* verwendete Benzen als Lösungsmittel.



Schema 22: Synthese von Verbindung **5**.

Reaktionsbedingungen (i): **3b** (1.0 Äq.), Pd(dba)₂ (0.05 Äq.), NEt₃ (1.0 Äq.), [Mo(CO)₆] (1.0 Äq.), DBU (2.0 Äq.), Toluol/Acetonitril (1:1), 70 °C, 24 h.

Unter diesen Bedingungen wurde die Ausgangsverbindung **3b** nicht zum gewünschten Anthrachinon **5** umgesetzt. Eine mögliche Ursache dafür liegt in der Verwendung der starken Base DBU. Negishi *et al.* verwendeten die schwächere Base Triethylamin für deren Reaktion. Mit gasförmigem Kohlenstoffmonoxid wurde keine starke Base benötigt, um das CO-Gas zu generieren. Um das DBU von der Reaktionsmischung zu trennen, wurde auf das Zwei-Kammer-System zurückgegriffen (Schema 23).



Schema 23: Synthese des Anthrachinons **5**.

Reaktionsbedingungen (i): $[\text{Mo}(\text{CO})_6]$ (1.0 Äq.), DBU (2.0 Äq.), Toluol, 70 °C, 24 h; **(ii):** **3b** (1.0 Äq.), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (0.05 Äq.), NEt_3 (1.0 Äq.), Toluol/Acetonitril (1:1), 70 °C, 24 h

Auch die Trennung der CO-Produktion von der Hauptreaktion führte nicht zum gewünschten Anthrachinon **5**. Die Synthese der Anthrachinon-Derivate ist unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nicht möglich.

3.4 Zusammenfassung

Mit der entwickelten Synthesestrategie konnten sechs Phthalid-Derivate hergestellt werden. Es wurden drei Phthalid-Dimere (**6a-c**) in guten Ausbeuten von 67% bis 75% synthetisiert. Die Dimer-Bildung erfolgte aufgrund der verwendeten starken Base DBU, welches zur Erzeugung von CO-Gas in der Reaktion benötigt wurde. Weiterhin wurde das Methoxy-Derivat (**4f**) als Monomer in 63% Ausbeute synthetisiert. Die Produkte mit einem 4-Chlor- und einem 4-*tert*-Butyl-Substituenten konnten nur als Gemische, bestehend aus den Verbindungen **4d/6d** und **4e/6e**, isoliert werden. In beiden Fällen wurde mehr Dimer als Monomer gebildet. Weder die Erhöhung der Temperatur, noch der Menge an Base veränderte das Resultat. Die Verbindung **3g** konnte nicht zu den Phthaliden **4g** oder **6g** umgesetzt werden. Aus Verbindung **3g** ist mittels einer CH-Aktivierung Verbindung **7** entstanden. Anthrachinon-Derivate **5** konnten mit den verwendeten Reaktionsbedingungen nicht hergestellt werden.

4 Synthese von Acridonen

In diesem Kapitel wird die Synthese von substituierten Acridon-Derivaten untersucht. Unter Verwendung der in Kapitel 3.2 optimierten Bedingungen für die Suzuki-Miyaura Reaktion werden im folgenden Kapitel substituierte 2,2'-Dibrombenzophenone hergestellt. Es schließt sich eine doppelte Buchwald-Hartwig Aminierung an, die zur Bildung einer sechs-gliedrigen Ringstruktur führt.

4.1 Einleitung Acridone

Acridone sind strukturell mit den Acridinen verwandt, besitzen allerdings eine Carbonyl-Gruppe am zentralen Acridin-Ring. Zu den bekanntesten Acridon-Derivaten gehören die Chinacridone. Diese bilden die Grundstruktur der Chinacridon-Pigmente, die in roten bis violetten Farbtönen auftreten (Abbildung 14). Chinacridon-Pigmente verfügen über eine hohe Farbstärke und eine sehr gute Wetterechtheit.^[106] Daher werden sie häufig zur Herstellung von farbigen Kunststoffen, Druckfarben und Lacken verwendet.^[107] Chinacridon-Derivate werden weiterhin als organische Halbleiter und bei der Entwicklung effizienter OLEDs als Dotiersubstanz eingesetzt, um die Elektrolumineszenz-Quantenausbeute zu steigern (siehe Kapitel 1, Abbildung 2).^[108]

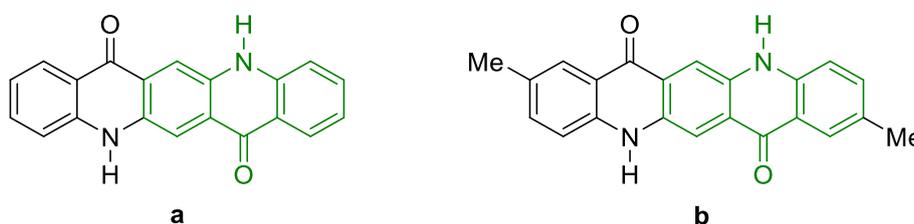
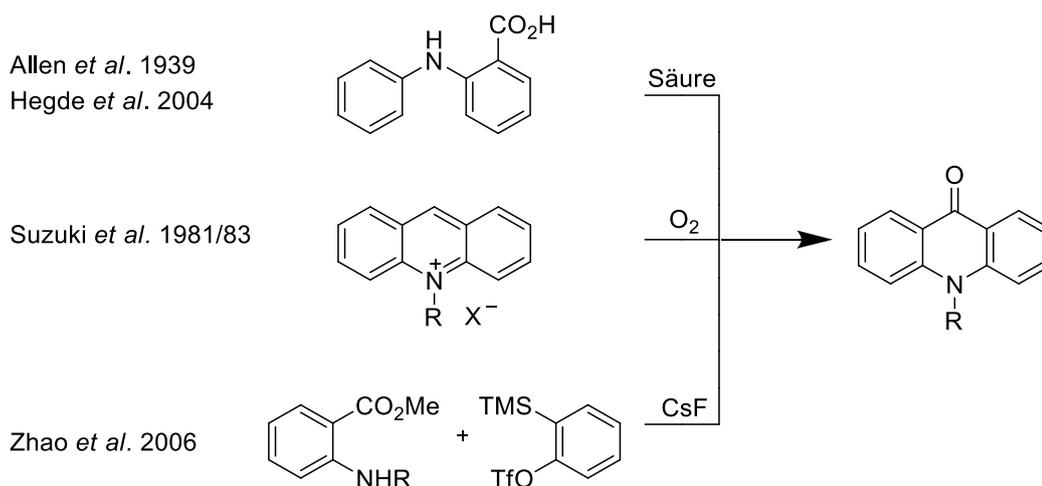


Abbildung 14: Kommerziell bedeutende Chinacridon-Pigmente.
Unsubstituiertes Chinacridon: β -Modifikation (rotviolett), γ -Modifikation (rot) (**a**),
2,9-Dimethylchinacridon (magenta) (**b**).

In der Medizin besitzen Acridon-Derivate, besonders Acridonalkaloide, durch ihre Vielfalt an biologischen Aktivitäten, eine große Bedeutung.^[109,110] Sie zeigen sowohl antifugale und antivirale Eigenschaften, sind aber auch als Wirkstoffe gegen Malaria, Alzheimer und verschiedene Krebsarten einsetzbar.^[111,112] Letzteres ist auf die gute DNA-interkalierende Eigenschaft dieser Substanzen zurückzuführen.^[113] Weiterhin werden Acridon-Derivate als Chemosensoren und Fluoreszenz-Sonden in der Biodiagnostik sowie zur Messung der Lewis-Acidität von Metallion-Salzen eingesetzt.^[110,112,114]

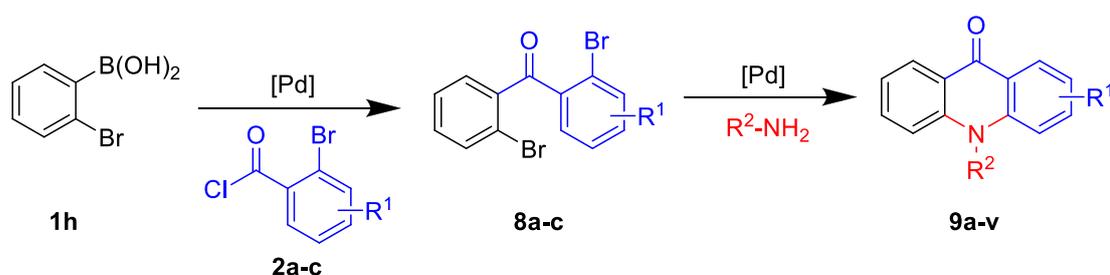
Die klassische Synthese von Acridonen beruht auf dem von Allen *et al.* 1939 beschriebenen Säure-vermittelten Ringschluss von N-Phenylanthranilsäuren (Schema 24).^[115] Diese werden häufig durch die Ullmann-Kondensation von Anilinen mit *ortho*-Halogen-substituierten Benzoesäuren erhalten. Im Jahre 2004 griffen Hegde *et al.* diese Darstellungsmethode auf, um N¹⁰-Alkylierungen von Acridonen mit Alkylhalogeniden durchzuführen.^[116] Des Weiteren wurde 1981-1983 die Oxidation von Acridiniumsalzen durch molekularem Sauerstoff unter basischen Bedingungen durch Suzuki *et al.* beschrieben (Schema 24).^[117] Eine weitere Möglichkeit der Herstellung von Acridonen stellt die Kupplung von *ortho*-substituierten Anthranilsäureestern mit Arinen in Gegenwart von Caesiumfluorid nach Zhao *et al.* aus dem Jahre 2007 dar (Schema 24).^[118] Es folgten weitere Verfahren unter Verwendung von Arinen unter milderen Bedingungen.^[119] Moderne Herstellungsmethoden beinhalten sowohl die intramolekulare, oxidative CH-Aktivierung mit anschließender C–N-Kupplung^[120], als auch Polymer-unterstützte Palladium-Katalysatoren für die Aryl-Aminierung mit einer anschließenden Friedel-Crafts Acylierung.^[112]



Schema 24: Klassische Synthesemethoden von Acridonen.

In dieser Dissertation wurde sich mit der Palladium-katalysierten Reaktion von Acridon-Derivaten beschäftigt. Ausgehend von der 2-Bromphenylboronsäure **1h** sind Acridin-9(10*H*)-one **9** in nur zwei Syntheseschritten zugänglich (Schema 25). Durch den Einsatz von verschiedenen 2-Brombenzoylchlorid-Derivaten **2a-c** in der Suzuki-Miyaura Reaktion und einer anschließenden Variation der Amine in der doppelten Buchwald-Hartwig Reaktion wird eine hohe Vielfalt an Produkten ermöglicht.

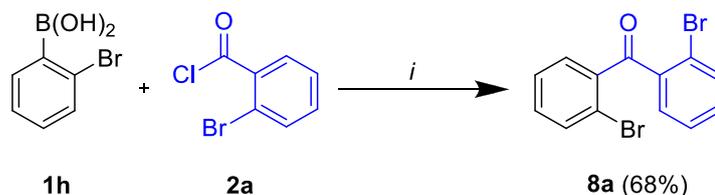
Acridone



Schema 25: Strategie zur Synthese von Acridin-9(10*H*)-onen **9a-v**.

4.2 Ergebnis Acridone

Für die Startmaterialsynthese wurde die kommerziell erhältliche 2-Bromphenylboronsäure **1h** in einer Suzuki-Miyaura Reaktion mit dem 2-Brombenzoylchlorid **2a** umgesetzt und das 2,2'-Dibrombenzophenon **8a** (68%) erhalten (Schema 26). Für diese Reaktion wurden die optimierten Bedingungen der Suzuki-Miyaura Reaktion aus Kapitel 3.2 verwendet.



Schema 26: Synthese von 2,2'-Dibrombenzophenon (**8a**).

Reaktionsbedingungen (i): 2-Bromphenylboronsäure **1h** (1.0 Äq.) und 2-Brombenzoylchlorid **2a** (1.0 Äq.), Pd(PPh₃)Cl₂ (0.05 Äq.), K₃PO₄ (3.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 8 h.

Um ein großes Spektrum möglicher Produkte zu gewährleisten, wurden zusätzlich 2,2'-Dibrombenzophenone als Startmaterial hergestellt, die sowohl eine elektronenschiebende Methoxy-Gruppe (**8b**) aufweisen, als auch eine elektronenziehende Fluor-Gruppe (**8c**) enthalten (Abbildung 15).

Die Produkte **8b** und **8c** wurden ebenfalls mittels der Suzuki-Miyaura Reaktion nach den bereits genannten Bedingungen aus Schema 26 hergestellt. Im Gegensatz zum unsubstituierten 2,2'-Dibrombenzophenon **8a** (68%), ist die Ausbeute der substituierten 2,2'-Dibrombenzophenone **8b** (54%) und **8c** (51%) geringer. Die Substituenten haben somit einen Einfluss auf die Ausbeute der 2,2'-Dibrombenzophenone, wobei Art und Position der Substituenten kaum eine Rolle spielt.



Abbildung 15: 2,2'-Dibrombenzophenone **8b** und **8c**.

Die einfach substituierten 2,2'-Dibrombenzophenone **8b** und **8c** konnten nicht von denen, durch die Arylierung des Bromatoms am Arylchlorid aufgetretenen diarylierten Verbindungen (**A** und **B**) getrennt werden (Abbildung 16). Aufgrund der geringen Menge (je 1:0.3) der diarylierten Verbindungen beeinflussten sie die anschließende Aminierung nur geringfügig.

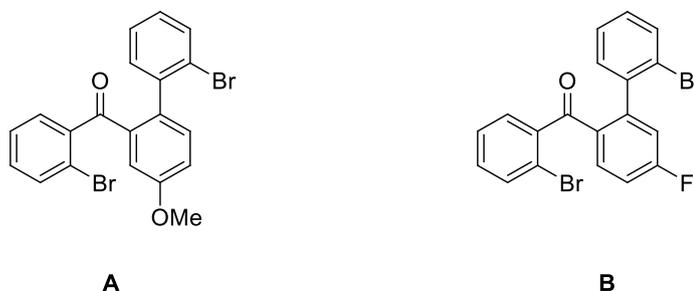


Abbildung 16: Diarylierte Verbindungen **A** und **B**.

Anschließend wurde die Palladium-katalysierte Buchwald-Hartwig Aminierung von **8a** untersucht. Die Optimierung dieser Reaktion beinhaltete die Variation der Liganden, des Lösungsmittels sowie der Reaktionstemperatur (Tabelle 4).

Zunächst wurde der Einfluss verschiedener Liganden betrachtet. Die ersten Reaktionen unter Verwendung der monodentaten Phosphanliganden $PtBu_3 \cdot HBF_4$ und XPhos ergaben das gewünschte Produkt **9a** in einer Ausbeute von 17% (Tabelle 4, Eintrag 1 und 2). Als Nächstes wurden die bidentaten Liganden (\pm)-BINAP und Dppf untersucht (Tabelle 4, Eintrag 3 und 4). Während das Produkt **9a** bei dem Einsatz von (\pm)-BINAP mit einer Ausbeute von 12% erhalten wurde, konnte die Ausbeute durch Dppf signifikant auf 95% erhöht werden. Anschließend wurde der Einfluss des Lösungsmittels und der Temperatur unter Verwendung von Dppf untersucht.

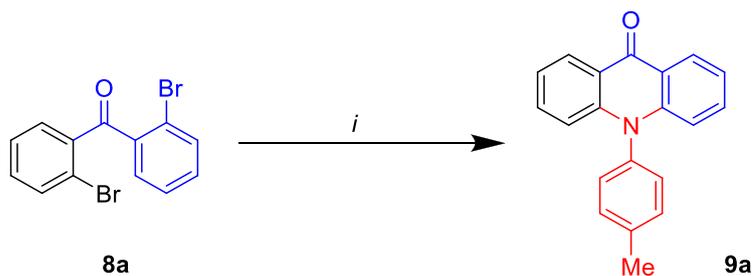
Acridone

Sowohl das Herabsetzen der Temperatur auf 90 °C bei Verwendung von 1,4-Dioxan (Tabelle 4, Eintrag 5), als auch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 140 °C bei dem Einsatz von Xylen (Tabelle 4, Eintrag 6) führten nicht zu einer Erhöhung der Ausbeute. Die in Schema 27 dargestellten Bedingungen wurden fortan zur Herstellung dieser Substanzen genutzt.

Tabelle 4: Optimierung der Synthese von **9a**.

Eintrag	Katalysator	Ligand ^a	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute ^b
				[°C]	[%]
1	Pd ₂ dba ₃	PtBu ₃ ·HBF ₄	Toluen	100	17
2	Pd ₂ dba ₃	XPhos	Toluen	100	17
3	Pd ₂ dba ₃	(±)-BINAP	Toluen	100	12
4	Pd ₂ dba ₃	Dppf	Toluen	100	95
5	Pd ₂ dba ₃	Dppf	1,4-Dioxan	90	37
6	Pd ₂ dba ₃	Dppf	Xylen	140	39

^aLigand (monodentate Liganden PtBu₃·HBF₄ oder XPhos 0.2 Äq.; bidentate Liganden (±)-BINAP oder Dppf 0.1 Äq.). ^bIsolierte Ausbeuten.



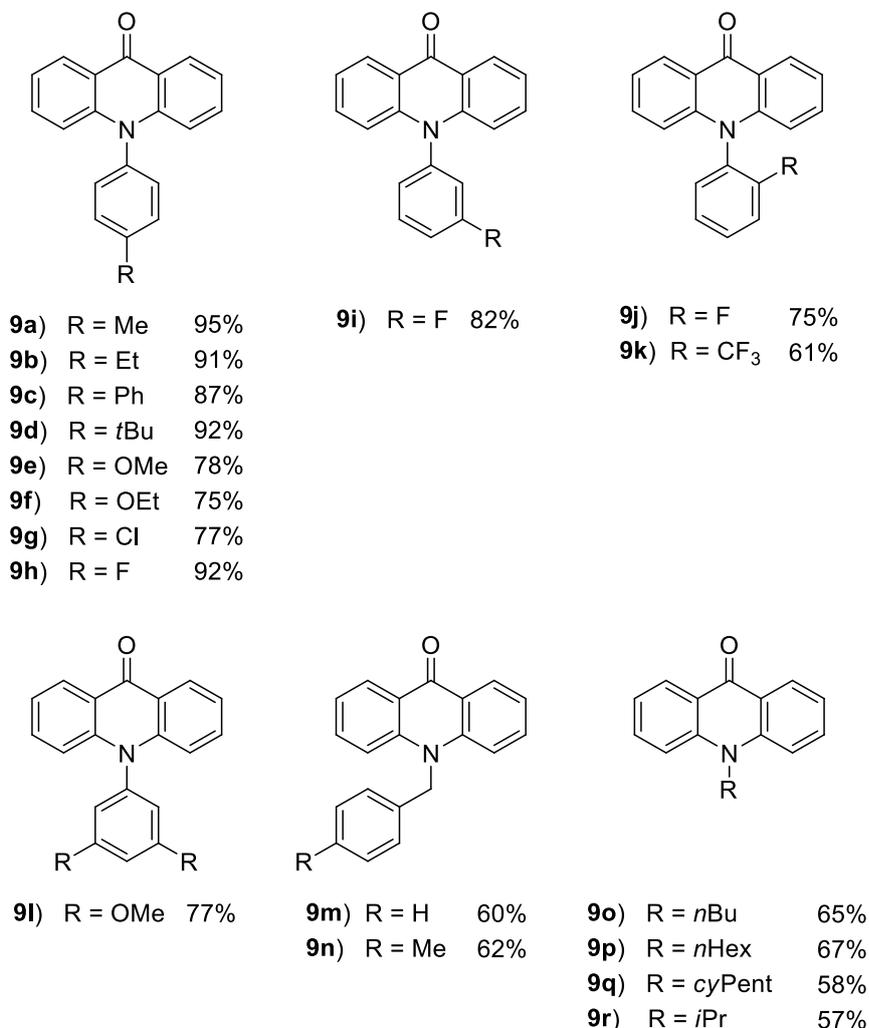
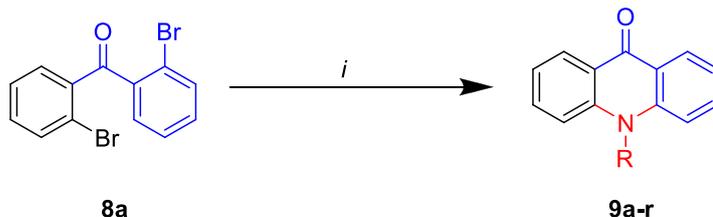
Schema 27: Synthese von **9a**.

Reaktionsbedingungen (i): **8a** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), Dppf (0.1 Äq.), *para*-Toluidin (3.0 Äq.), KO^tBu (6.0 Äq.), Toluen, 100 °C, 24 h, Ar-Atmosphäre.

Mit den optimierten Bedingungen für die doppelte Buchwald-Hartwig Aminierung wurden die Verbindungen **9a-r** synthetisiert. Um eine große Produktvielfalt zu ermöglichen, wurden sowohl Aniline, als auch benzyliche und aliphatische Amine mit **8a** umgesetzt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Acridone

Tabelle 5: Synthese von Derivaten **9a-r**^a.



Reaktionsbedingungen (i): **8a** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), Dppf (0.1 Äq.), Amin (3.0 Äq.), KO^tBu (6.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 24 h, Ar-Atmosphäre.

^aIsolierte Ausbeuten.

Unter Verwendung der optimierten Bedingungen konnten 18 Verbindungen hergestellt werden. Es hat sich gezeigt, dass die Reaktionsbedingungen den Einsatz von Anilinen mit elektronenziehenden und -schiebenden Substituenten erlauben. Alle Verbindungen konnten in guten bis sehr guten Ausbeuten von 61% bis 95% synthetisiert werden.

Beim Vergleich der Ausbeuten der *para*-substituierten Verbindung **9h** (92%) mit der *ortho*-substituierten Verbindung **9j** (75%) fällt auf, dass die Ausbeute mit steigender sterischer Hinderung sinkt. Noch deutlicher wird dieser Trend bei Verbindung **9k** (61%) mit einer CF₃-Gruppe in *ortho*-Position, da die Ausbeute durch den zunehmenden sterischen Anspruch des Substituenten sowie der stark elektronenziehenden Wirkung zusätzlich abnimmt.

Die molekulare Struktur von Produkt **9i** konnte sowohl durch die NMR Spektroskopie, als auch anhand einer Röntgenkristallstrukturmessung bestätigt werden (Abbildung 17). Letztere zeigt eine planare Struktur des aromatischen Grundkörpers, während die 3-Fluorphenyl-Gruppe um ca. 80° aus der Ebene herausgedreht ist.

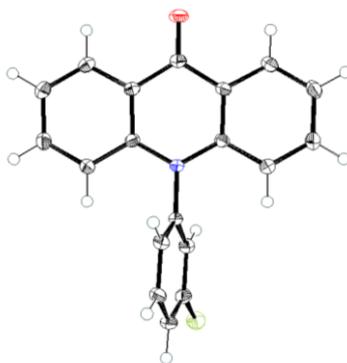
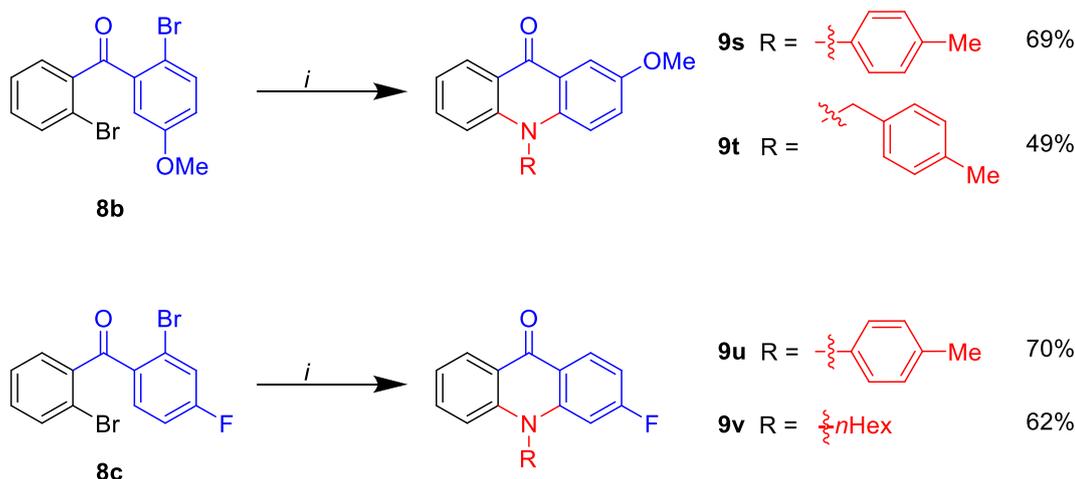


Abbildung 17: Röntgenkristallstruktur von **9i**.

Unter Anwendung der optimierten Bedingungen konnten auch Benzylamine sowie zyklische und aliphatische Amine erfolgreich eingesetzt werden. Dabei konnten gute Ausbeute mit Werten zwischen 57% (**9r**) bzw. 67% (**9p**) erreicht werden.

Um die Bandbreite möglicher Produkte zu erhöhen, wurden die substituierten 2,2'-Dibrombenzophenone **8b** und **8c** unter analogen Bedingungen mit verschiedenen Aminen umgesetzt (Schema 28).

Acridone



Schema 28: Synthese von **9s-v**.

Reaktionsbedingungen (*i*): **8b-c** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), Dppf (0.1 Äq.), Amin (3.0 Äq.), KOtBu (6.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 24 h, Ar-Atmosphäre. Isolierte Ausbeuten, bezogen auf das reine Edukt.

Die Reaktion mit *para*-Toluidin ergab gute Ausbeuten von ca. 70% für **9s** und **9u** aus den beiden Startmaterialien **8b** und **8c**. Die Ausbeute nimmt von den aromatischen, N-substituierten Verbindungen **9s** (69%) und **9u** (70%) zur aliphatischen Verbindung **9v** (62%) und zur benzylichen N-substituierten Verbindung **9t** (49%) ab.

4.3 Zusammenfassung

Die entwickelte Synthesestrategie konnte erfolgreich auf die Synthese der Acridon-Derivate **9a-9r** angewendet werden. Im Gegensatz zu der viel erforschten Bildung von fünf-gliedrigen Ringstrukturen mittels der Buchwald-Hartwig Aminierung, konnte durch die entwickelte Synthesestrategie eine C–N-Kupplung unter Bildung einer sechsgliedrigen Ringstruktur erfolgen. Unter den optimierten Reaktionsbedingungen wurden 18 verschiedene Substrate mit elektronenschiebenden und -ziehenden Substituenten in guten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt. Die Methode zeigt eine große Toleranz gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen, sodass der Einsatz von aromatischen, benzylichen und aliphatischen Aminen möglich war. Darüber hinaus erlaubt diese Methode die Einführung einer elektronenschiebenden Methoxy-Gruppe beziehungsweise einer elektronenziehenden Fluor-Gruppe am Acridon-Grundkörper. Die synthetisierten Verbindungen **9s-9v** konnten in guten Ausbeuten isoliert werden.

5 Synthese von Thienochinolonen und Benzothienochinolonen

Dieses Kapitel befasst sich mit der Synthese von substituierten Thienochinolonen und Benzothienochinolonen. Die Herstellung dieser Verbindungen wird mittels einer Friedel-Crafts Acylierung, gefolgt von einer doppelten Buchwald-Hartwig Aminierung realisiert. Wie bereits im Kapitel 4.2 beschrieben, werden mittels der Buchwald-Hartwig Reaktion sechs-gliedrige Ringstrukturen gebildet.

5.1 Einleitung Thienochinolone und Benzothienochinolone

4-Chinolone sind strukturell von Chinolinen abgeleitet, wobei sie zusätzlich eine Carbonyl-Gruppe in 4-Position besitzen. Die 4-Chinolon-Derivate stellen eine wichtige Klasse pharmakologisch interessanter Verbindungen dar und werden vor allem als Chinolon-Antibiotika in der Medizin eingesetzt.^[121–123,124] Als Antibiotikum eingesetzte Vertreter sind u. a. die Oxolinsäure (Abbildung 18, **a**), das Chinoxacin und das Fleroxacin.^[125] Fluorierte 4-Chinolon-Antibiotika zeichnen sich durch ein breiteres Wirkungsspektrum aus.^[126] In der Medizin verwendete Fluorchinolon-Antibiotika sind u. a. das Norfloxacin (Abbildung 18, **b**), das Ciprofloxacin (Abbildung 18, **c**) und das Levofloxacin.^[127] Weiterhin weisen 4-Chinolone anti-diabetische, anti-tumor und anti-virale Eigenschaften auf.^[122,126,128]

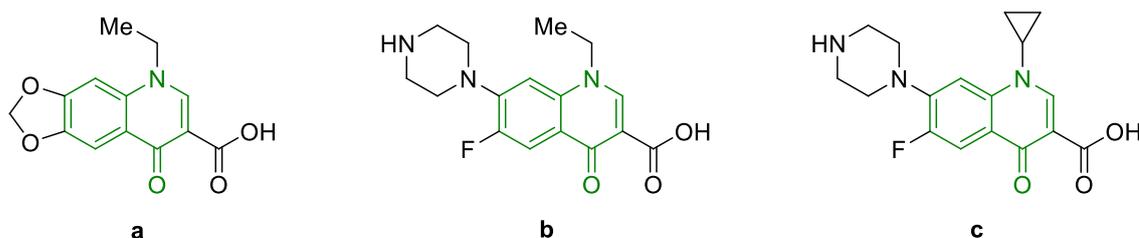


Abbildung 18: Chinolon-basierte Antibiotika.

Oxolinsäure (**a**), Norfloxacin (**b**) und Ciprofloxacin (**c**).

In den letzten Jahren beschäftigte sich die Forschung zunehmend mit schwefelhaltigen Heteroaromaten in organischen Halbleitern. Besonders der Einsatz in Farbstoffsolarzellen^[9,10,12,129], als organische Feldeffekttransistoren^[130] sowie als organische lichtemittierenden Dioden^[11] wurde untersucht.^[131]

Im Jahr 1985 wurden die ersten schwefelhaltigen Chinolone von Chu *et al.* hergestellt. Sie synthetisierten Benzothiazolo[3,2-*a*]chinolon-Derivate (Abbildung 19) mittels einer intramolekularen, nukleophilen Zyklisierungsreaktion ausgehend von Ethyl-2,4-dichlor-5-fluorbenzoylacetat und 2-Chlorbenzothiazol.^[121] 2007 beschrieben Zewge *et al.* die Zyκλοacylierung von Anilin-Derivaten zur Herstellung von 4-Chinolon-Derivaten, die u. a. Schwefel enthielten (Abbildung 19).^[122]

N-alkylierte Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone (Abbildung 19) wurden in den 80er Jahren von Görlitzer *et al.* isoliert.^[132] In den drei bis vier stufigen Synthesen erfolgte die Zyklisierung nach der Zugabe von Polyphosphorsäure. Im Jahre 2000 synthetisierten Rádl *et al.* N-alkylierte Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone (Abbildung 19) durch die Reaktion von 2-Thiobenzonitril mit 2-Bromacetophenon sowie einer anschließenden nukleophilen Zyklisierung.^[133] Die bisher einzige Reaktion zur Synthese von Benzo[*b*]thieno[2,3-*b*]chinolonen (Abbildung 19) wurde 2016 von Peruncheralathan *et al.* publiziert.^[123] Bei dieser Reaktion wurden zuerst S,N-Acetale gebildet, die durch eine Aminierung in 4-Chinolone umgesetzt wurden. Anschließend erfolgte eine radikalische Zyklisierung zu den Benzo[*b*]thieno[2,3-*b*]chinolonen.

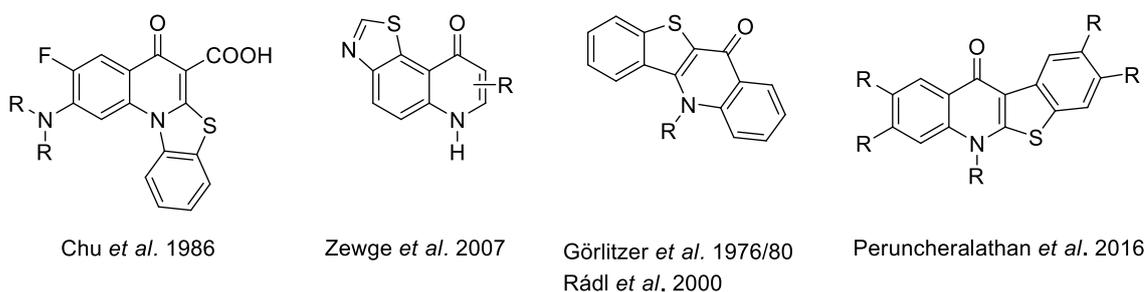
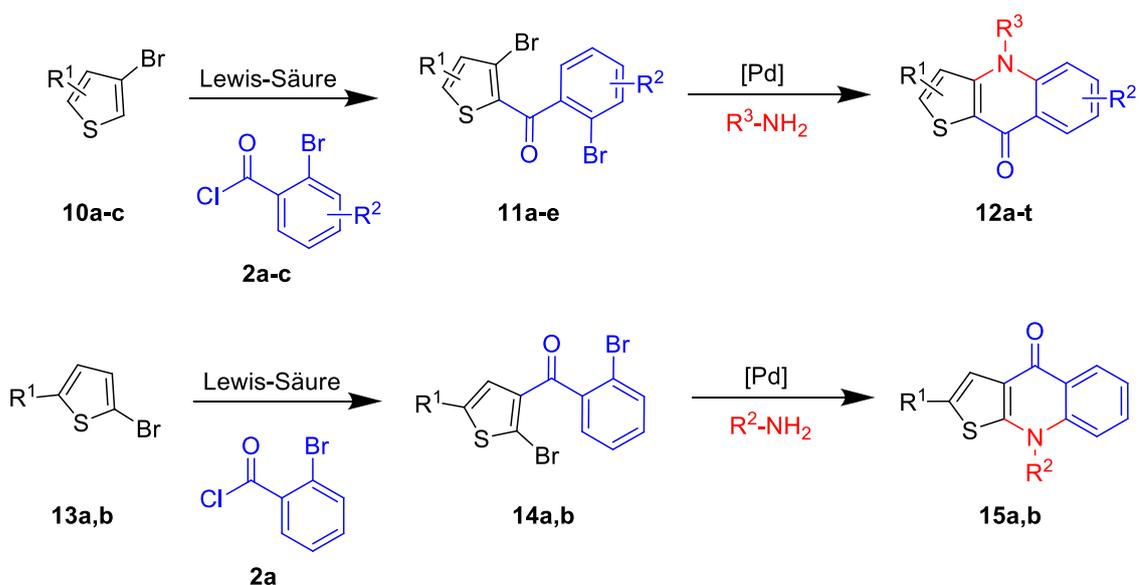


Abbildung 19: Schwefelhaltige Chinolone.

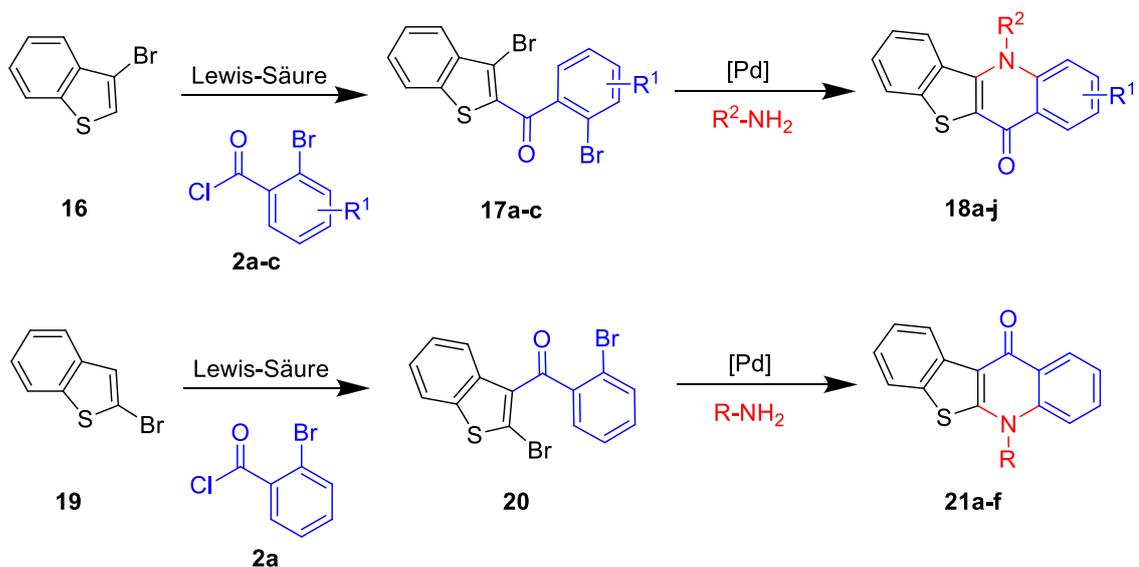
Die Herstellung von Thienochinolonen wird in Kapitel 5.2 thematisiert. Ausgehend von substituierten 3-Bromthiophenen **10** und 2-Bromthiophenen **13** sind Thieno[3,2-*b*]chinolone **12** und Thieno[2,3-*b*]chinolone **15** in zwei Syntheseschritten zugänglich (Schema 29). Der erste Schritt beinhaltet eine Friedel-Crafts Acylierung mit verschiedenen 2-Brombenzoylchloriden **2**. Die anschließende Variation der Amine in der doppelten Buchwald-Hartwig Reaktion ermöglicht eine große Vielfalt an Produkten. Im Anschluss an die Synthesen wurden die Thieno[3,2-*b*]chinolone auf ihre Nukleotidphosphatase-Aktivität untersucht.



Schema 29: Strategie zur Synthese der Thienochinolone **12a-t** und **15a,b**.

Das Kapitel 5.4 befasst sich mit der Synthese von Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolonen **18** ausgehend vom 3-Brombenzo[*b*]thiophen **16** und von Benzo[*b*]thieno[2,3-*b*]chinolonen **21** ausgehend vom 2-Brombenzo[*b*]thiophen **19** (Schema 30). Ein breites Spektrum an Produkten wird durch die Verwendung von verschiedenen Anilin-Derivaten sowie aliphatischen und benzylichen Aminen in der Buchwald-Hartwig Aminierung gewährleistet.

Die optischen Eigenschaften der Thienochinolone und Benzo[*b*]thienochinolone werden im Kapitel 5.5 diskutiert. Es wurden sowohl Absorptions-, als auch Emissionsmessungen vorgenommen und die Quantenausbeuten bestimmt.

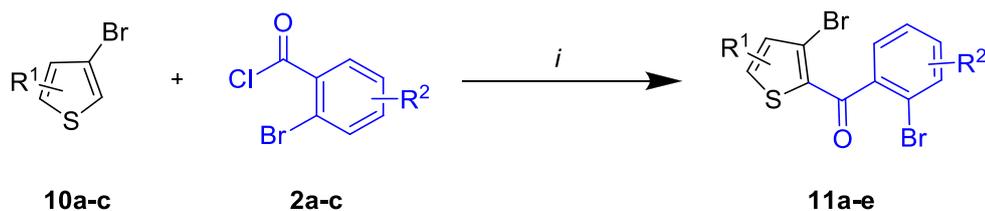


Schema 30: Strategie zur Synthese der Benzothienochinolone **18a-j** und **21a-f**.

5.2 Ergebnis Thienochinolone

5.2.1 Thieno[3,2-*b*]chinolone

Die Startmaterialien **11a-e** konnten mittels einer Friedel-Crafts Acylierung ausgehend von den verschiedenen 3-Bromthiophenen **10a-c** und 2-Brombenzoylchloriden **2a-c** hergestellt werden (Schema 31).



Schema 31: Synthese von (2-Bromphenyl)(3-bromthiophen-2-yl)methanonen **11a-e**.

Reaktionsbedingungen: (i): 3-Bromthiophen **10** (1.0 Äq.), 2-Brombenzoylchlorid **2** (2.0 Äq.), Aluminiumchlorid (1.0 Äq.), DCM, 25 °C, 5 h.

Für die Acylierung wurden die kommerziell erhältlichen 3-Bromthiophene **10a-c** (Abbildung 20) sowie die 2-Brombenzoylchloride **2a-c** (Abbildung 21) verwendet.

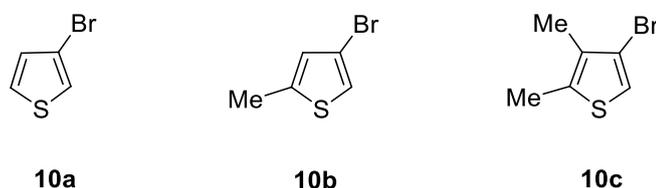


Abbildung 20: 3-Bromthiophene **10a-c**.

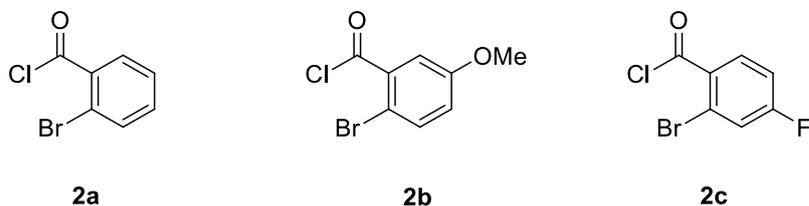
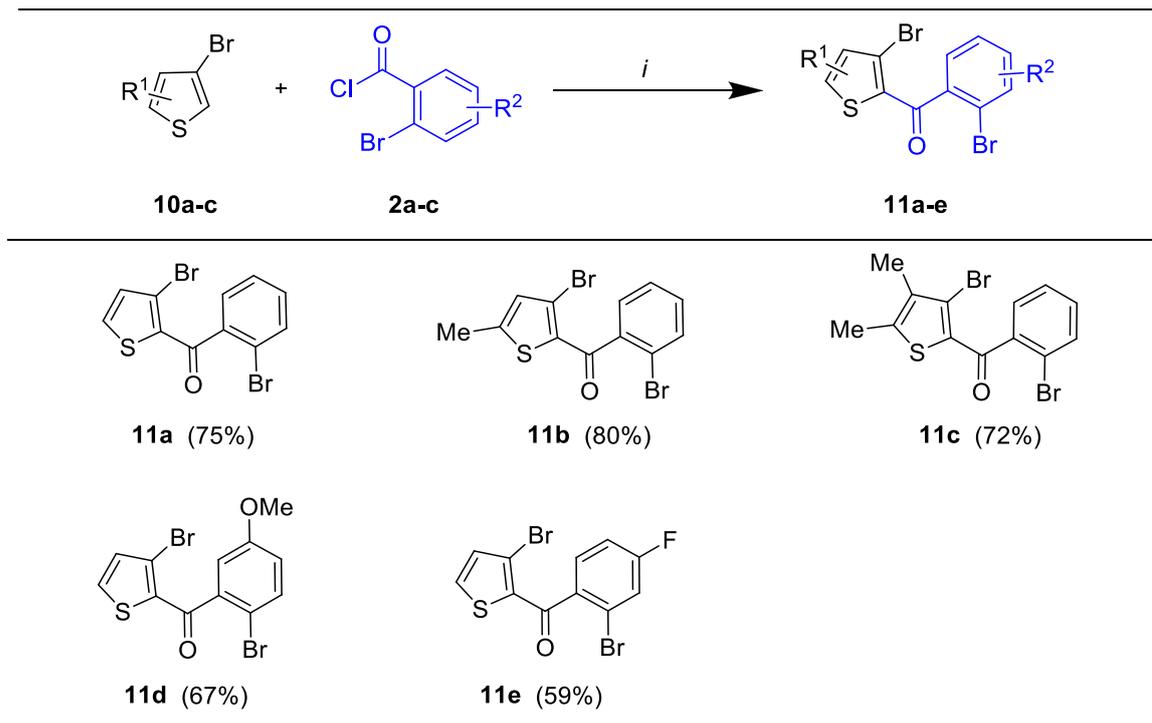


Abbildung 21: 2-Brombenzoylchloride **2a-c**.

Mit den in Schema 31 genannten Reaktionsbedingungen konnten fünf verschieden substituierte (2-Bromphenyl)(3-bromthiophen-2-yl)methanone **11** synthetisiert werden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Synthese von (2-Bromphenyl)(3-bromthiophen-2-yl)methanonen **11a-e**^a.



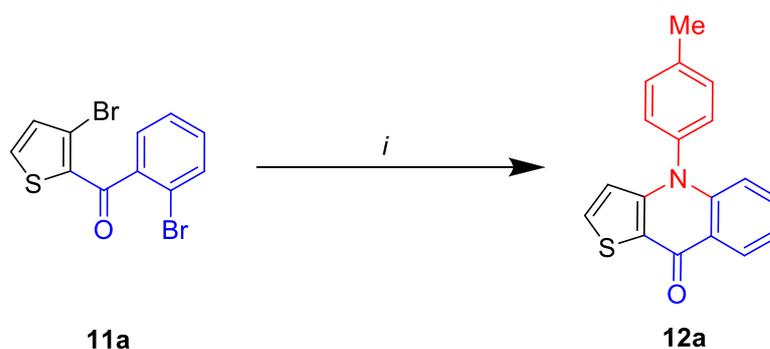
Reaktionsbedingungen (i): 3-Bromthiophen **10** (1.0 Äq.), 2-Brombenzoylchlorid **2** (2.0 Äq.), Aluminiumchlorid (1.0 Äq.), DCM, 25 °C, 5 h, Ar-Atmosphäre.

^aIsolierte Ausbeuten.

Alle Verbindungen konnten in guten Ausbeuten zwischen 59% und 80% hergestellt werden. Es zeigte sich, dass sowohl Methyl-Substituenten am Thiophen, als auch elektronenziehende und -schiebende funktionelle Gruppen am Benzoylchlorid toleriert werden.

Im weiteren Verlauf wurde die sich an die Friedel-Crafts Acylierung anschließende doppelte Buchwald-Hartwig Aminierung betrachtet. Die Optimierung zur Synthese von **12a** umfasste die Variation des Katalysators, der Liganden, der Base sowie des Lösungsmittels und der verwendeten Reaktionstemperatur (Tabelle 7).

Im ersten Schritt der Optimierung wurde der Einfluss verschiedener Katalysatoren untersucht. Die Testreaktion unter Einsatz von Pd₂dba₃, Dppf und NaOtBu in Toluol ergab das gewünschte Produkt **12a** in einer moderaten Ausbeute von 45% (Tabelle 7, Eintrag 1). Alle weiteren Katalysatoren führten zu signifikant geringeren Ausbeuten zwischen 4% und 16% (Tabelle 7, Eintrag 2-4). Als nächstes wurde der Fokus auf verschiedene Liganden gerichtet. Die monodentaten Liganden erreichten in dieser Reaktion geringe Ausbeuten zwischen 22% und 26% (Tabelle 7, Eintrag 5-7). Durch den Einsatz des bidentaten Liganden (±)-BINAP konnte die Verbindung **12a** in einer moderaten Ausbeute von 40% isoliert werden (Tabelle 7, Eintrag 8).


Schema 32: Synthese von 12a.

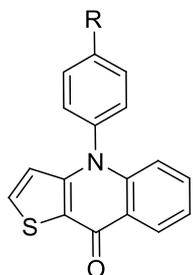
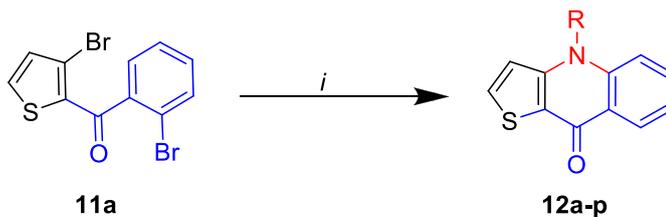
Reaktionsbedingungen (i): **11a** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), Dppf (0.1 Äq.), KOtBu (6.0 Äq.), *para*-Toluidin (3.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 24 h, Ar-Atmosphäre.

Mit den optimierten Bedingungen für die Buchwald-Hartwig Aminierung wurden die Verbindungen **12** hergestellt. Es wurden verschieden substituierte Aniline, Benzyl- und Alkylamine sowie Allylamin eingesetzt, um ein möglichst breites Produktspektrum zu erhalten. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurden 16 Verbindungen in moderaten bis sehr guten Ausbeuten zwischen 32% und 91% synthetisiert. Es konnten sowohl Aniline mit Substituenten in *para*-, *meta*- und *ortho*-Position eingesetzt werden, als auch elektronenarme und elektronenreiche funktionelle Gruppen eingeführt werden. Die sterisch gehinderte Verbindung **12i** (32%), mit einer CF₃-Gruppe in *ortho*-Stellung, besaß eine deutlich geringere Ausbeute als Verbindung **12g** (73%) mit einer Fluor-Gruppe in *para*-Position. Einen weiteren Einfluss der verschiedenen Substituenten war nicht zu erkennen.

Des Weiteren gestattet die Buchwald-Hartwig Aminierung den Einsatz von Benzylaminen. So konnten die Verbindungen **12k** und **12l** mit Ausbeuten von 57% und 53% hergestellt werden. Unter Anwendung der optimierten Bedingungen konnten sowohl zyklische und aliphatische Amine, als auch Allylamin zu den Produkten **12m-p** umgesetzt werden. Das Produkt **12o**, unter Verwendung von Zyklopentylamin, konnte in einer Ausbeute von 36% isoliert werden, während der Einsatz von *n*-Butylamin **12m** (43%), *n*-Hexylamin **12n** (53%) und Allylamin **12p** (54%) ebenfalls zu moderaten Ausbeuten führte.

Tabelle 8: Synthese der Thienochinolone **12a-p**.



12a) R = Me 76%

12b) R = Et 91%

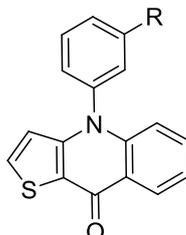
12c) R = H 82%

12d) R = *t*Bu 73%

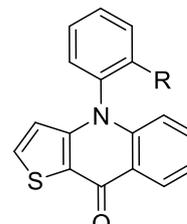
12e) R = OMe 55%

12f) R = Cl 40%

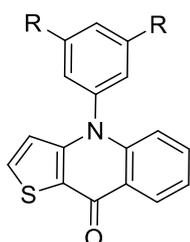
12g) R = F 73%



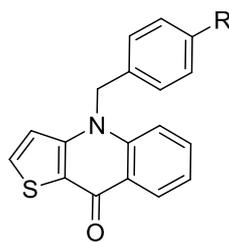
12h) R = F 50%



12i) R = CF₃ 32%

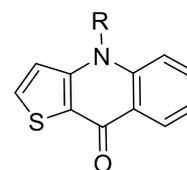


12j) R = OMe 57%



12k) R = H 57%

12l) R = Me 53%



12m) R = *n*Bu 43%

12n) R = *n*Hex 53%

12o) R = *cy*Pent 36%

12p) R = CH₂-CH=CH₂ 54%

Reaktionsbedingungen (i): **11a** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), Dppf (0.1 Äq.), Amin (3.0 Äq.), KO^tBu (6.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 24 h, Ar-Atmosphäre.

^aIsolierte Ausbeuten.

Die molekulare Struktur von Produkt **12d** konnte mittels einer Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt werden (Abbildung 22). Es zeigt sich eine planare Grundstruktur des heterozyklischen Grundkörpers, während die 4-*tert*-Butylphenyl-Gruppe um 79.4° aus der Ebene herausgedreht vorliegt.

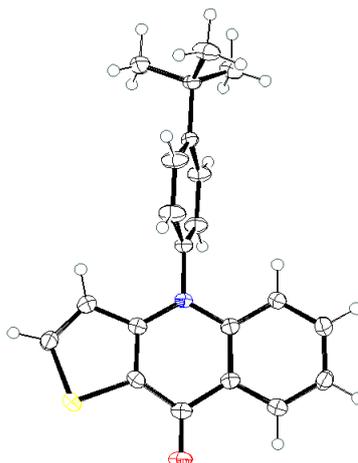


Abbildung 22: Röntgenkristallstruktur von **12d**.

Die Struktur von Produkt **12n** wurde ebenfalls mittels einer Röntgenkristallstrukturanalyse sowie der NMR-Spektroskopie bestätigt (Abbildung 23). Im Vergleich zu **12d** (monoklin) weist **12n** ein orthorhombisches Kristallgitter auf.

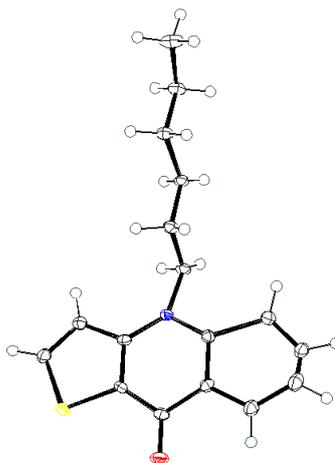
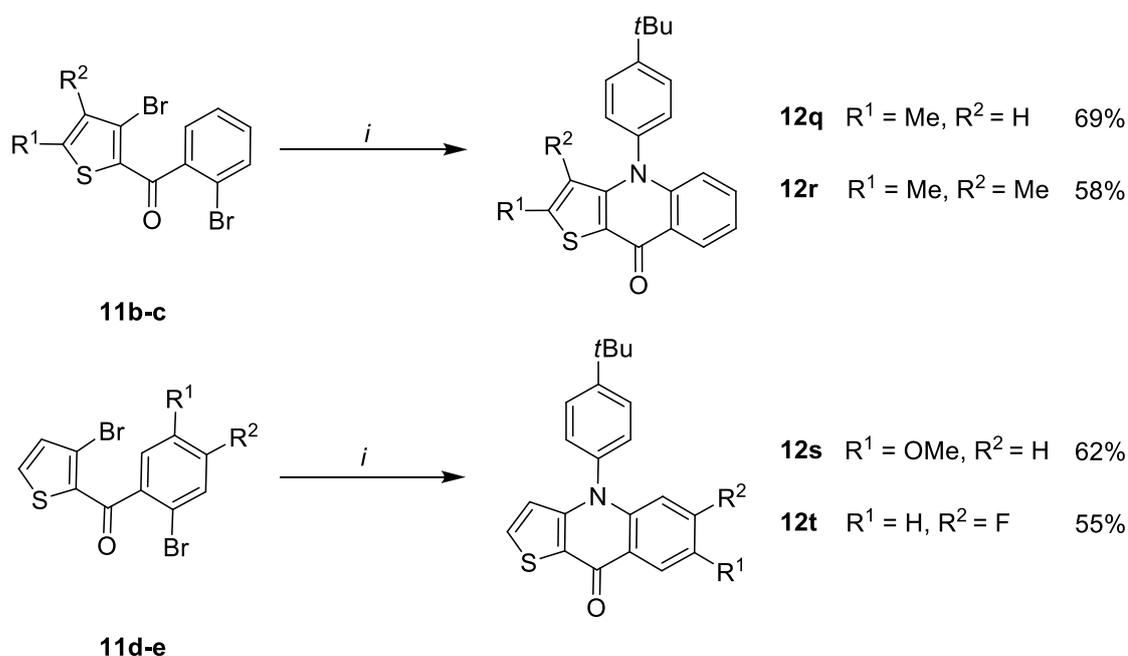


Abbildung 23: Röntgenkristallstruktur von **12n**.

Im weiteren Verlauf wurde die Buchwald-Hartwig Aminierung, unter Verwendung der substituierten (2-Bromphenyl)(3-bromthiophen-2-yl)methanone **11b-e**, betrachtet (Schema 33).

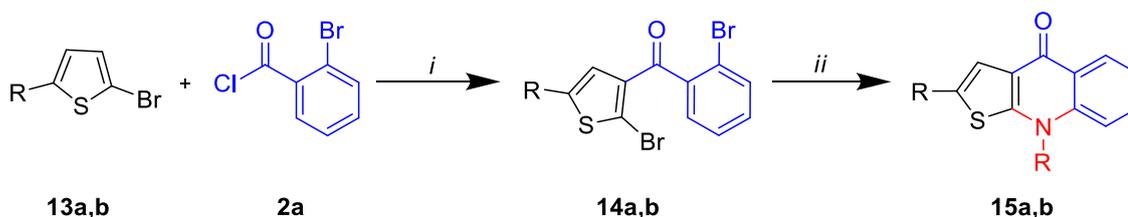

Schema 33: Synthese von **12q,r** und **12s,t**.

Reaktionsbedingungen (i): **11b-e** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), Dppf (0.1 Äq.), Amin (3.0 Äq.), KOtBu (6.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 24 h, Ar-Atmosphäre.

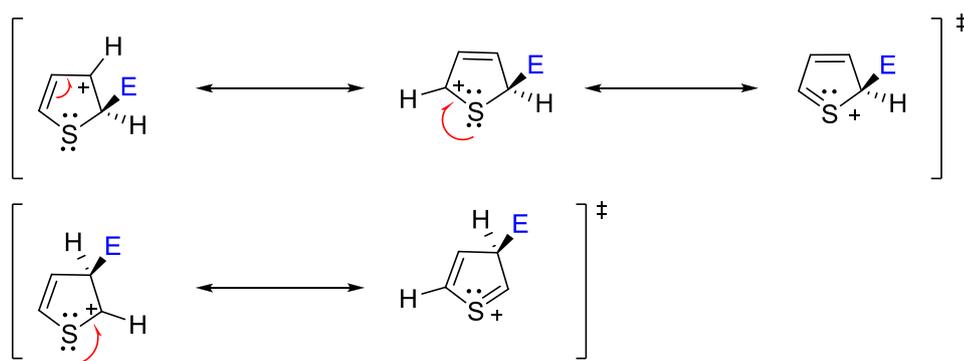
Die Verbindungen **11b-e** wurden mit 4-*tert*-Butylanilin umgesetzt und ergaben die Thieno[3,2-*b*]chinolone **12q-t** in guten Ausbeuten von 55% bis 69%. Weiterhin zeigte sich eine hohe Toleranz gegenüber den eingesetzten Substituenten, sodass sowohl sterisch als auch elektronisch anspruchsvolle Substrate synthetisiert wurden.

5.2.2 Thieno[2,3-*b*]chinolone

Abschließend sollte das Isomer Thieno[2,3-*b*]chinolon **15**, ausgehend von 2-Bromthiophen **13** unter den bereits zuvor untersuchten Bedingungen hergestellt werden (Schema 34).

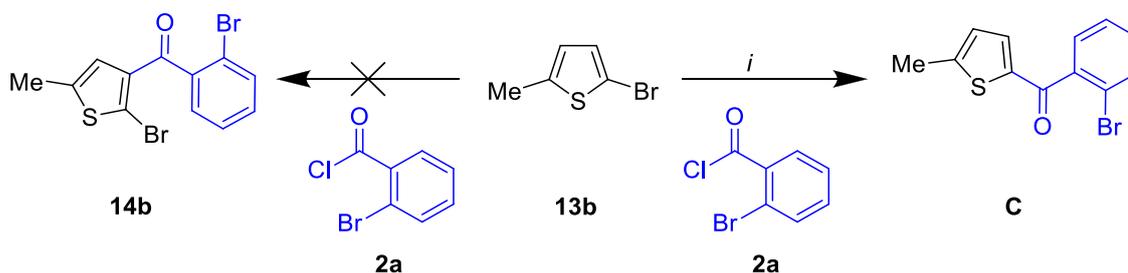

Schema 34: Synthese des Thieno[2,3-*b*]chinolon **15**.

Reaktionsbedingungen (i): 2-Bromthiophen **13** (1.0 Äq.), 2-Brombenzoylchlorid **2a** (2.0 Äq.), Aluminiumchlorid (1.0 Äq.), DCM, 25 °C, 5 h; **(ii):** **14** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), Dppf (0.1 Äq.), Amin (3.0 Äq.), KOtBu (6.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 24 h, Ar-Atmosphäre.



Schema 35: Angriff eines Elektrophils an C-2 (oben) bzw. C-3 (unten).

Um eine Substitution der Position 5 zu vermeiden, wurde anschließend das 2-Brom-5-methylthiophen **13b** als Startmaterial in der Friedel-Crafts Acylierung eingesetzt. Obwohl beide bevorzugten Positionen substituiert waren, konnte das gewünschte Produkt **14b** nicht isoliert werden. Vielmehr wurde das Brom-Atom an Position 2 durch das 2-Brombenzoylchlorid **2a** ersetzt und ergab Verbindung **C** (Schema 36). Die Reaktion zu den Thieno[2,3-*b*]chinolonen **15a-b** war unter den gewählten Bedingungen nicht möglich.



Schema 36: Synthese von **14b**.

Reaktionsbedingungen (*i*): 2-Brom-5-methylthiophen **14b** (1.0 Äq.), 2-Brombenzoylchlorid **2a** (2.0 Äq.), Aluminiumchlorid (1.0 Äq.), DCM, 25 °C, 5 h, Ar-Atmosphäre.

5.3 Messung der Nukleotidphosphatase-Aktivität

Die Messungen der von mir hergestellten Thienochinolone wurden von Prof. Dr. Iqbal von der Universität Islamabad in Pakistan durchgeführt. Die erhaltenen Produkte wurden hinsichtlich des Inhibitorpotentials für die rekombinanten, menschlichen Nukleotidpyrophosphatasen NPP-1 und NPP-3 getestet. Weiterhin wurden selektive und potente Inhibitoren in molekularen Docking-Studien eingesetzt und ihre möglichen Bindungsmodifikationen untersucht.

5.3.1 Phosphodiesterasen (NPPs)

Die Enzyme *ekto*-Nukleotidpyrophosphatasen/Phosphodiesterasen (NPPs) sind sieben Phosphatasen, die an der Hydrolyse der Phosphat-Ester-Bindung von Nucleotiden beteiligt sind.^[134] In dieser Dissertation wurden die zwei Phosphodiesterasen NPP-1 und NPP-3 getestet. Beispiele für natürliche Substrate von NPP-1 und NPP-3 sind Adenosintriphosphat (ATP), Adenosindiphosphat (ADP), Uridintriphosphat (UTP), Uridindiphosphat (UDP) sowie Nucleotidzucker. NPP1-Inhibitoren sind z. B. Oxadiazole, Biscoumarin-Derivate, Chinazolin-4-piperidin-4-ethylsulfamid-Derivate, Imidazopyridin- und Thioacetamid-Derivate.^[135]

NPP-1 kontrolliert u. a. die bei Typ-2-Diabetes gefundenen Insulinrezeptorsignale.^[136] Eine erhöhte NPP-1-Konzentration desensibilisiert die Rezeptoren und führt zu Hypophosphatasie und Chondrocalcinose.^[137] Ebenso ist eine erhöhte Expression mit einer Fehlfunktion der Mineralisierung von Knochen, der Beweglichkeit von Zellen, Diabetes und Krebszellmetastasen verbunden.^[138]

NPP-3 dient dagegen als Marker für Krebszellen. Eine Überexpression von NPP-3 führt zu neurodegenerativen Erkrankungen, Chondrocalcinose, Krebs, Hypophosphatasie und Allergien.^[138,139]

5.3.2 Ergebnisse zu den Inhibitorpotentialen

Die Messungen wurden von Prof. Dr. Iqbal durchgeführt. Für die Struktur-Wirkungs-Beziehungs-Messung verschiedener Derivate wurden die substituierten Thieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on-Derivate **12a-p** im Hinblick auf ihre Inhibitorpotentiale gegenüber NPP-1 und NPP-3 untersucht. Als Substrat wurde das *para*-Nitrophenyl-5'-thymidinmonophosphat verwendet und das Suramin (Abbildung 24) als Referenzsubstanz für die beiden untersuchten Enzyme eingesetzt. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle 9 dargestellt.

Thienochinolone und Benzothienochinolone

Tabelle 9: Biologische Aktivität der Thieno[3,2-*b*]chinolon-Derivate **12a-p**.

Verbindung	IC ₅₀ ± SEM (µM)	
	NPP-1	NPP-3
12a	--	--
12b	0.67 ± 0.02	0.36 ± 0.001
12c	--	0.36 ± 0.03
12d	--	--
12e	2.88 ± 0.13	4.86 ± 0.14
12f	0.55 ± 0.12	3.63 ± 0.39
12g	5.57 ± 0.61	--
12h	30.9 ± 0.18	0.78 ± 0.04
12i	24.1 ± 0.32	--
12k	23.1 ± 0.87	0.41 ± 0.002
12l	0.54 ± 0.01	--
12m	3.58 ± 0.30	3.85 ± 0.67
12n	4.42 ± 0.03	67.2 ± 1.01
12o	9.51 ± 0.29	0.15 ± 0.009
Suramin	8.67 ± 1.03	1.27 ± 0.08

Der IC₅₀-Wert ist die Konzentration, bei der 50% der Enzymaktivität inhibiert wird.

*Die Messungen wurden von Prof. Dr. Iqbal durchgeführt.

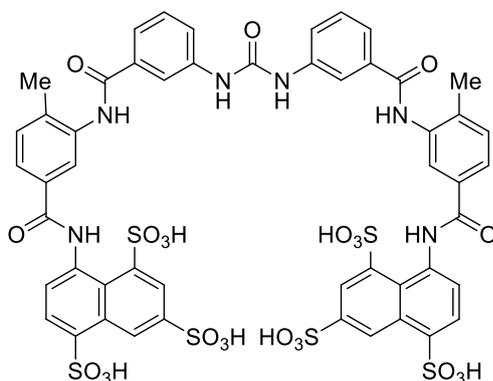


Abbildung 24: Struktur der Referenzsubstanz Suramin.

Die aromatischen Phenyl-Derivate zeigen große Unterschiede in der Aktivität und Selektivität gegenüber dem Inhibitorpotential. Das unsubstituierte Phenyl-Derivat **12c** zeigt ein selektives und wirksames Hemmungspotential gegenüber NPP-3 mit einem Wert von IC₅₀ ± SEM = 0.365 ± 0.038 µM. Substituenten am Phenyl-Ring verändern die Selektivität und Wirksamkeit gegenüber den untersuchten Enzymen teils stark. Verbindung **12a** mit einer Methyl-Gruppe und **12d** mit einer elektronenschiebenden

tert-Butyl-Gruppe am Phenyl-Substituenten weisen keine Aktivitäten auf. Die *para*-Ethylphenyl-Verbindung **12b** zeigt dagegen eine hohe Wirksamkeit, aber kaum eine Selektivität gegenüber den beiden Enzymen NPP-1 und NPP-3. Wird statt einer Methyl-Gruppe eine Methoxy-Gruppe in *para*-Position eingeführt (**12e**), verstärkt sich die Wirkung, die Selektivität ist allerdings gering. Bei den Untersuchungen der Halogenphenyl-Derivate ist eine Änderung der Wirkung und Selektivität, je nach Position und Art des Halogenids, zu beobachten. Im Vergleich zum Phenyl-Derivat **12c**, bei der das Enzym NPP-3 stärker inhibiert wurde, zeigen die Halogenverbindungen stärkere Aktivitäten gegenüber dem Enzym NPP-1. Eine höhere Selektivität hinsichtlich der Enzyme wurde beim elektronegativeren Fluor-Substituenten (**12g**) gefunden. Das 4-Chlorphenyl-Derivat (**12f**) zeigte das höchste Inhibitorpotential der Aryl-substituierten Verbindungen für das Enzym NPP-1. Die Selektivität verändert sich bei Einführung der Halogen-Gruppe in einer anderen Position. In *para*-Position hemmte die Fluor-substituierte Verbindung stärker das NPP-1-Enzym. Durch die Verschiebung in die *meta*-Position wird dagegen vermehrt das NPP-3-Enzym gehemmt. Eine CF₃-Gruppe in *ortho*-Position zeigt kaum Aktivität.

Die Wirksamkeit der aliphatischen und benzyllischen Derivate unterscheidet sich, je nach Substitutionsmuster, stark in der Selektivität und Aktivität gegenüber beiden Enzymen. Das unsubstituierte Benzyl-Derivat **12k** zeigt eine starke Aktivität gegenüber dem Enzym NPP-3 mit einem Wert von IC₅₀ = 0.41 ± 0.002 µM. Durch die Einführung einer Methyl-Gruppe in *para*-Position des Benzylrings verschiebt sich die Selektivität zum NPP-1 Enzym. Die Methylbenzyl-Verbindung **12l** zeigt das stärkste Inhibitorpotential des Enzyms NPP-1 mit einem Wert von IC₅₀ = 0.54 ± 0.01 µM, im Vergleich zu allen untersuchten Thienochinolon-Derivaten. Das Zyklopentyl-Derivat **12o** zeigt die höchste Aktivität gegenüber dem Enzym NPP-3 mit einem Wert von IC₅₀ = 0.15 ± 0.009 µM. Die *n*-alkylischen Verbindungen **12m** und **12n** zeigen dahingegen nur moderate Aktivitäten und keine Selektivität.

5.3.3 Ergebnisse zu den molekularen Docking-Studien

Für die Docking-Studien der Enzyme NPP-1 und NPP-3 wurden fünf Verbindungen ausgewählt. Zum einen wurden die Verbindungen **12f** und **12l** als NPP-1-Inhibitoren und zum anderen **12c** und **12o** als NPP-3-Inhibitoren gewählt. Dazu kommt das *para*-Ethylphenyl-Derivat **12b**, welches keine Selektivität, aber eine hohe Aktivität gegenüber beiden Enzymen aufwies. Als Referenz für diese Studie diente das Suramin.

5.3.3.1 Docking-Studie für das Enzym NPP-1

Die Abbildung 25 zeigt die Verbindungen in den jeweiligen Orientierungen zum Enzym. Zu erkennen ist, dass die Aminosäuren His380, Lys255, Lys278, Tyr451, Ile450, Thr256 und das Zink-Atom Wechselwirkungen mit den Derivaten eingehen. Aufgrund der Größe von Suramin sind viele Wechselwirkungen mit den Resten im aktiven Zentrum des Enzyms zu erkennen.

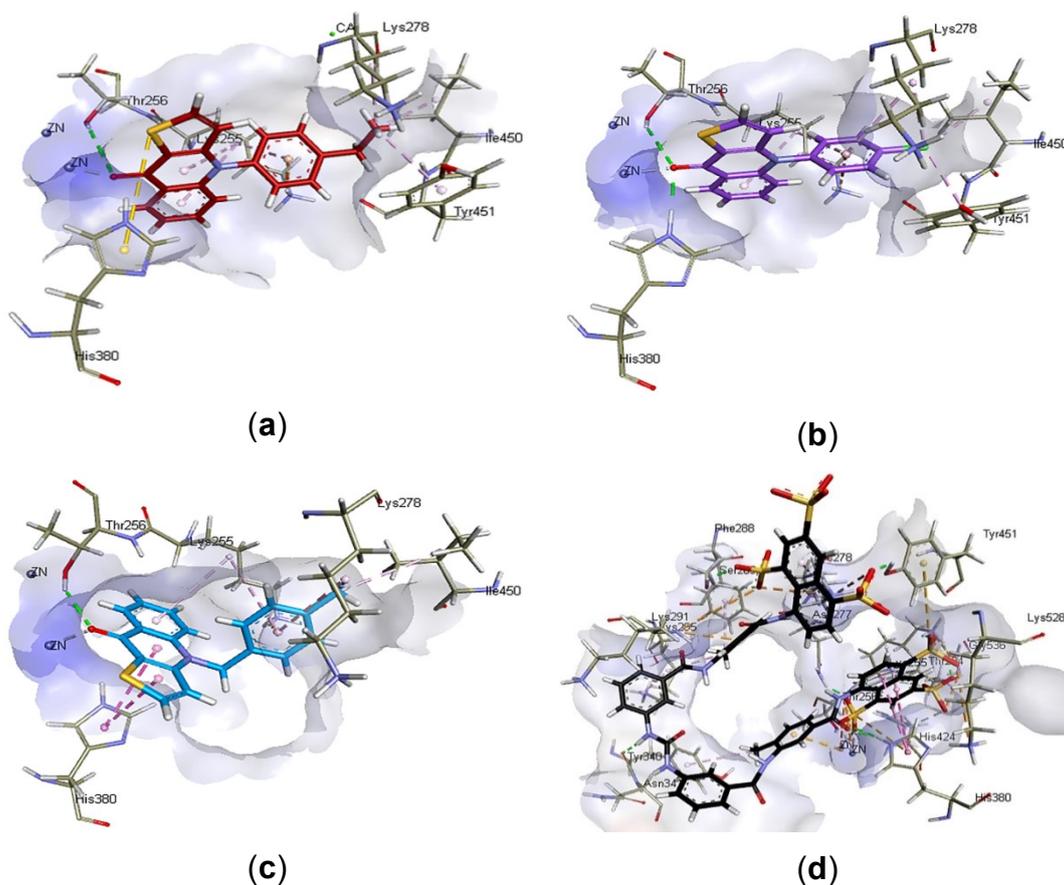


Abbildung 25: Docking-Studie für das Enzym NPP-1.

Die Derivate **12b** (a), **12f** (b) und **12l** (c) im Vergleich zur Referenzsubstanz Suramin (d).

*Abbildungen und Berechnungen von Prof. Dr. Iqbal und Mitarbeitern angefertigt.

Für die Verbindungen **12b**, **12f** und **12l** sind Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Sauerstoff des Chinolons und der Aminosäuren His380 und Thr256, sowie eine koordinative Bindung zwischen dem Sauerstoff-Atom und dem Zink-Ion zu beobachten. His380 bildet außerdem eine Wasserstoffbrückenbindung zum Schwefelatom von **12b**.

Des Weiteren weisen die Derivate **12f** und **12i** Wasserstoffbrückenbindungen mit Ile450 auf. Das Chloratom der Verbindung **12f** bildet eine Wasserstoffbrückenbindung mit Tyr451. Die Aminosäuren Lys255 und Lys278 wechselwirken mit dem Chlor-Substituenten (**12f**), mit der Benzyl-Gruppe (**12i**) und der Aryl-Gruppe (**12b**).

5.3.3.2 Docking-Studie für das Enzym NPP-3

In der Abbildung 26 sind die Orientierungen und Wechselwirkungen der einzelnen Verbindungen dargestellt. Im aktiven Zentrum sind Interaktionen der Aminosäuren Asn477, Asn482, Lys204, His329, Asp325, Asp167 und His483 mit den Derivaten zu erkennen. Als Referenzsubstanz wird das Suramin verwendet, welches verstärkt Wechselwirkungen mit den Resten der Aminosäuren aufweist.

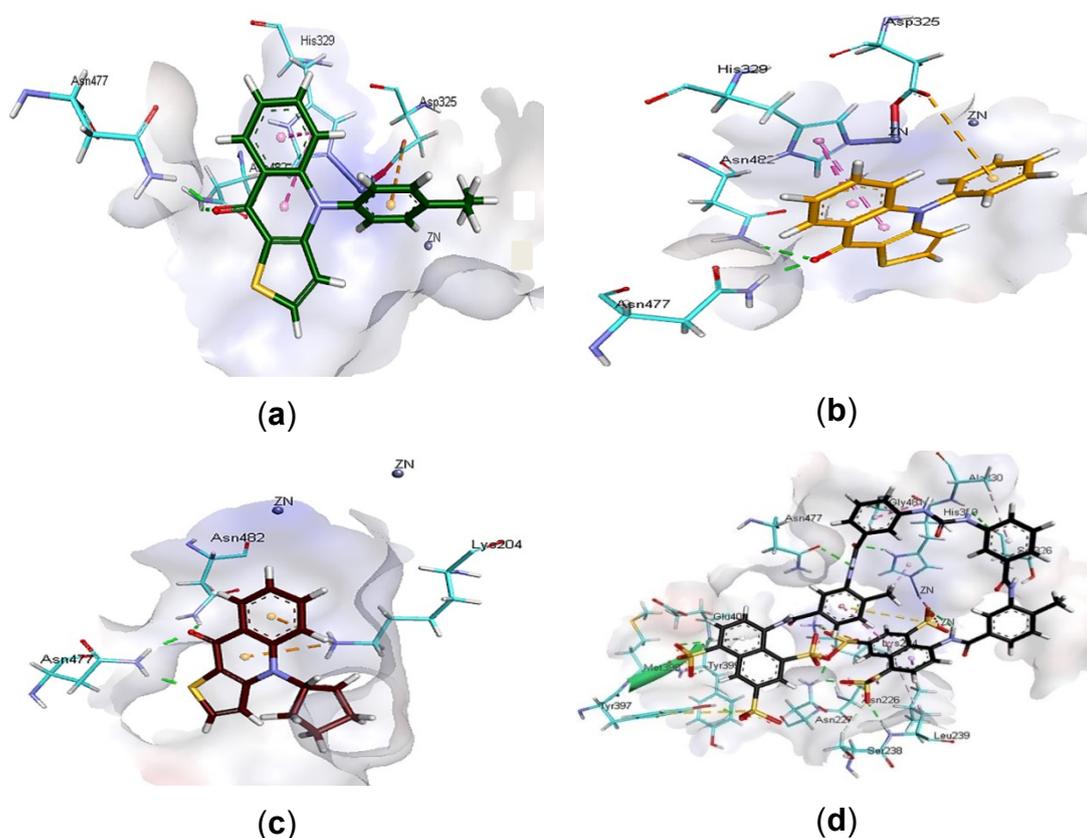


Abbildung 26: Docking-Studie für das Enzym NPP-3.

Die Derivate **12b** (a), **12c** (b) und **12o** (c) im Vergleich zur Referenzsubstanz Suramin (d).

*Abbildungen und Berechnungen von Prof. Dr. Iqbal und Mitarbeitern angefertigt.

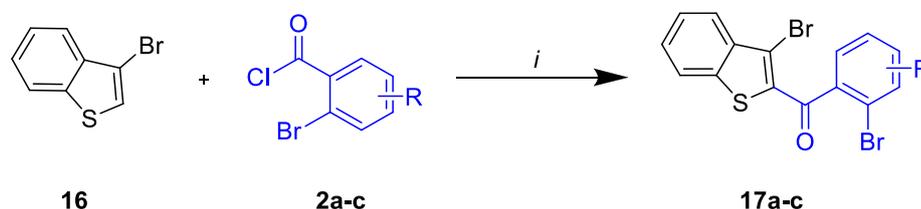
Das Sauerstoff-Atom der Verbindung **12c** zeigt Wasserstoffbrückenbindungen mit Asn477 und Asn482. Beide Ringe der Chinolin-Einheit weisen Bindungen mit His329 auf. Ähnliche Wechselwirkungen können auch von der Verbindung **12b** beobachtet werden. Außerdem bildet Lys204 Bindungen mit dem Schwefel-Atom und His329 wechselwirkt mit der Chinolin-Einheit. Das Zyklopentyl-Derivat **12o** konnte bei der Untersuchung der Hemmungspotentiale als ein sehr guter Inhibitor des Enzyms NPP-3 identifiziert werden. In der Docking-Studie ist zu erkennen, dass die Zyklopentyl-Einheit weit im aktiven Zentrum liegt und vermutlich für die hohe Wirksamkeit und Selektivität verantwortlich ist. Wasserstoffbrückenbindungen befinden sich zwischen den Aminosäurenresten von Asn477 und Asn482 und dem Chinolon-Sauerstoff sowie dem Thienyl-Schwefel. Lys204 zeigt eine Wechselwirkung mit dem π -System des Chinolon-Rings.

Die verschiedenen Wechselwirkungen verdeutlichen, dass die Thienochinolon-Derivate Wechselwirkungen mit dem aktiven Zentrum des NPP-1-Enzyms bzw. des NPP-3-Enzyms eingehen und somit einen großen Einfluss auf die Inhibierung der Enzyme haben. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Substituenten durch unterschiedliche Wechselwirkungen mit den Aminosäuren zur Wirksamkeit beitragen.

5.4 Ergebnis Benzothienochinolone

5.4.1 Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone

Unter Anwendung der bereits im Kapitel 5.2.1 verwendeten Bedingungen für die Friedel-Crafts Acylierung konnten verschieden substituierte (3-Brombenzo[*b*]thiophen-2-yl)(2-bromphenyl)methanone **17a-c** synthetisiert werden (Schema 37).



Schema 37: Synthese der (3-Brombenzo[*b*]thiophen-2-yl)(2-bromphenyl)methanonen **17a-c**.

Reaktionsbedingungen: (i): 3-Brombenzo[*b*]thiophen **16** (1.0 Äq.), 2-Brombenzoylchlorid-Derivate **2a-c** (2.0 Äq.), Aluminiumchlorid (1.0 Äq.), DCM, 25 °C, 5 h.

Mittels der genannten Reaktionsbedingungen konnten die drei in Abbildung 27 dargestellten Startmaterialien in guten Ausbeuten von 63% bis 70% hergestellt werden. Ein Einfluss der elektronenschiebenden (OMe-) bzw. elektronenziehenden (F-) Substituenten auf die Ausbeute der Verbindungen ist nicht zu erkennen.

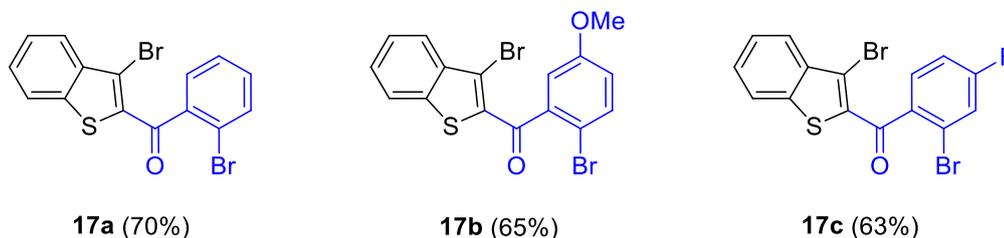


Abbildung 27: (3-Brombenzo[*b*]thiophen-2-yl)(2-bromphenyl)methanone **17a-c**.

Die angegebenen Ausbeuten beziehen sich allerdings auf verunreinigte Produkte. Bei der Charakterisierung der Verbindungen **17a-c** fiel auf, dass die gewünschten Produkte mit zwei weiteren Verbindungen auftraten, die vom gewünschten Produkt nicht trennbar waren (Abbildung 28). Auch eine Verringerung der Menge des 2-Brombenzoylchlorids von 2.0 Äq. auf 1.1 Äq. führte zu Bildung der Nebenprodukte **D** und **E**. Die beiden Verbindungen wurden mit Hilfe von GC-MS Messungen nachgewiesen. Die Verbindung **17a** besitzt ein Verhältnis zu **D** und **E** von 1:0.1:0.4 (**17a:D:E**). Verbindung **17b** und **17c** sind in einem ähnlichen Verhältnis aufgetreten (1:0.1:0.3 (**17b:D':E'**)) bzw. (1:0.2:0.3 (**17c:D'':E''**)). Aufgrund des geringen Verhältnisses der Nebenprodukte zu den gewünschten Produkten **17a-c** wurde die anschließende Aminierung mit den Produktgemischen durchgeführt.

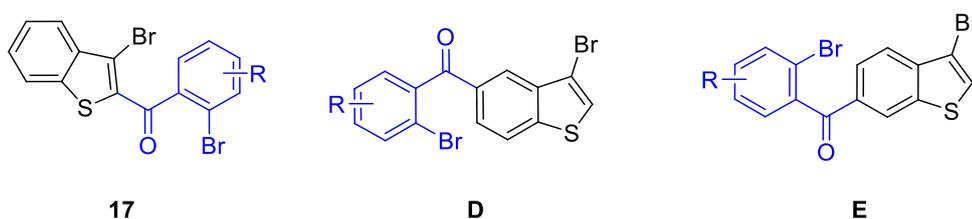
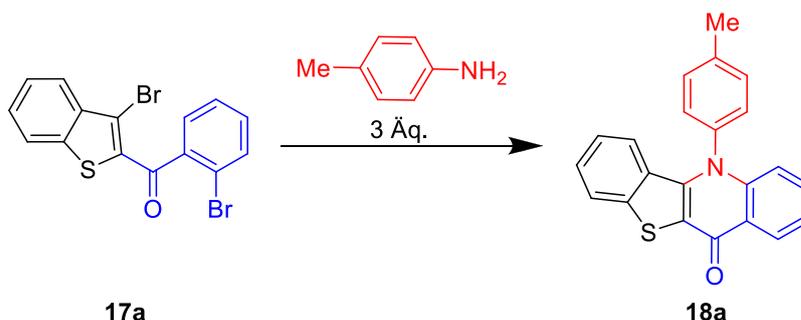


Abbildung 28: Darstellung von **17** und dessen Nebenprodukte **D** und **E**.

Im Anschluss wurde die doppelte Buchwald-Hartwig Aminierung ausgehend von **17a** untersucht. Die Optimierung dieser Reaktion beinhaltete die Variation der Liganden sowie des Lösungsmittels (Tabelle 10).

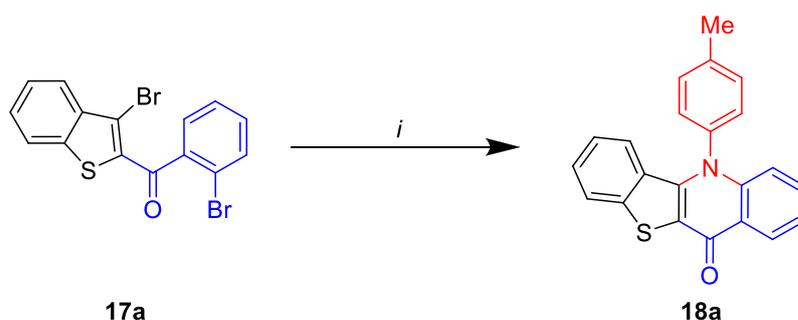
Tabelle 10: Optimierung der Synthese von **18a**.


Eintrag	Katalysator	Ligand ^a	Base	Lösungsmittel	Temperatur	Ausbeute ^b
					[°C]	[%]
1	Pd ₂ dba ₃	Dppf	KOtBu	Toluol	100	45
2	Pd ₂ dba ₃	(±)-BINAP	KOtBu	Toluol	100	29
3	Pd ₂ dba ₃	XantPhos	KOtBu	Toluol	100	26
4	Pd ₂ dba ₃	PtBu ₃ ·HBF ₄	KOtBu	Toluol	100	68
5	Pd ₂ dba ₃	PtBu ₃ ·HBF ₄	KOtBu	DMF	140	19

^aLigand (monodentate PtBu₃·HBF₄ 0.2 Äq.; bidentate (±)-BINAP, XantPhos oder Dppf 0.1 Äq.).

^bIsolierte Ausbeuten, bezogen auf das reine Edukt.

Als Erstes wurde untersucht, ob die Reaktionsbedingungen der Buchwald-Hartwig Aminierung für die Thieno[3,2-*b*]chinolone **12** aus Kapitel 5.2.1 auf die Reaktion zur Synthese der Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone **18** übertragbar sind. Die Verwendung von Pd₂dba₃, Dppf und KOtBu in Toluol führte zu einer moderaten Ausbeute von 45% (Tabelle 10, Eintrag 1). Anschließend wurden weitere bidentate Liganden getestet. Sowohl (±)-BINAP (29%) als auch XantPhos (26%) konnten nicht zu einer Steigerung der Ausbeute beitragen (Tabelle 10, Eintrag 2-3). Erst mit dem Einsatz des monodentaten Liganden PtBu₃·HBF₄ konnte eine Erhöhung der Ausbeute auf 68% erzielt werden (Tabelle 10, Eintrag 4). Dagegen führte der Wechsel des Lösungsmittels zu DMF zu einer signifikant geringeren Ausbeute von 19% (Tabelle 10, Eintrag 5). Die in Schema 38 dargestellten Bedingungen wurden anschließend zur Synthese der Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone **18** verwendet.



Schema 38: Synthese von **18a**.

Reaktionsbedingungen (i): **17a** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), PtBu₃·HBF₄ (0.2 Äq.), KOtBu (6.0 Äq.), *p*-Toluidin (3.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 24 h, Ar-Atmosphäre.

Mit den zuvor optimierten Reaktionsbedingungen wurden die Verbindungen **18a-h** synthetisiert. In der Aminierung wurden verschiedene Aniline sowie das Benzylamin und das *n*-Hexylamin eingesetzt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Synthese von **18a-h**.

<chem>Brc1ccc(cc1)C(=O)c2c(Br)sc3ccccc23</chem>	\xrightarrow{i}	<chem>Rc1ccc(cc1)N2C(=O)c3ccccc3c2s4ccccc4</chem>
17a		18a-h

<chem>Rc1ccc(cc1)N2C(=O)c3ccccc3c2s4ccccc4</chem>	<chem>Rc1ccc(cc1)N2C(=O)c3ccccc3c2s4ccccc4</chem>	<chem>Rc1ccc(cc1)CN2C(=O)c3ccccc3c2s4ccccc4</chem>	<chem>Rc1ccccc1N2C(=O)c3ccccc3c2s4ccccc4</chem>
18a	18f	18g	18h

18a) R = Me 68%	18f) R = F 41%	18g) R = H 52%*	18h) R = <i>n</i> Hex 57%*
18b) R = Et 60%			
18c) R = H 60%			
18d) R = <i>t</i> Bu 67%			
18e) R = F 46%			

Reaktionsbedingungen (i): **17a** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), PtBu₃·HBF₄ (0.2 Äq.), Amin (3.0 Äq.), KOtBu (6.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 24 h, Ar-Atmosphäre.

^aIsolierte Ausbeuten, bezogen auf das reine Edukt.

*Verwendung des Liganden Dppf (0.1 Äq.).

Mit den in Schema 38 genannten Bedingungen für die Buchwald-Hartwig Aminierung konnten acht Produkte in moderaten bis guten Ausbeuten zwischen 41% und 68% isoliert werden. Bei der Verwendung verschieden substituierter Aniline zeigte sich, dass die besten Ergebnisse mit elektronenreichen Aromaten erzielt wurden, deren Substituenten einen positiven induktiven Effekt aufweisen. So wurden Ausbeuten von 60% für **18b** und **18c** sowie 67% für Produkt **18d** und 68% für **18a** erreicht. Dagegen wurden die Verbindungen mit einem elektronenziehenden Fluorsubstituenten **18e** (46%) und **18f** (41%) in deutlich geringeren Ausbeuten isoliert.

Weiterhin gestattet die Aminierung den Einsatz von Benzylamin und *n*-Hexylamin. Beide Verbindungen konnten in moderaten Ausbeuten von 52% (**18g**) und 57% (**18h**) synthetisiert werden. Allerdings konnten diese Ausbeuten nur durch den Wechsel des Liganden von $\text{PtBu}_3 \cdot \text{HBF}_4$ (0.2 Äq.) zu Dppf (0.1 Äq.) realisiert werden. Wie bereits in Kapitel 1.2.2 erwähnt, sind benzyliche und aliphatische Amine besonders anfällig für die als Nebenreaktion ablaufende β -Hydrid-Eliminierung. Gegenüber den monodentaten Liganden sind bidentate Liganden wie Dppf in der Lage, die reduktive Eliminierung zu beschleunigen.

Abschließend wurden die optimierten Bedingungen aus Schema 38 auf die Reaktion der substituierten (3-Brombenzo[*b*]thiophen-2-yl)(2-bromphenyl)methanone **17b** und **17c** mit 4-*tert*-Butylanilin übertragen. Die Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone **18i** und **18j** konnten in guten Ausbeuten von 58% bis 60% isoliert werden (Abbildung 29). Einen Einfluss der elektronenschiebenden Methoxy-Gruppe bzw. des elektronenziehenden Fluor-Substituenten auf die Ausbeute der Produkte **18i** und **18j** war nicht erkennbar.

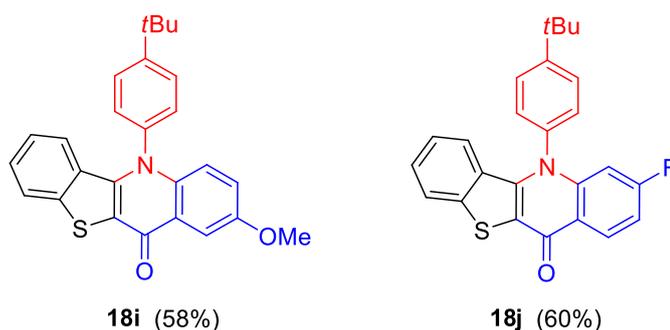
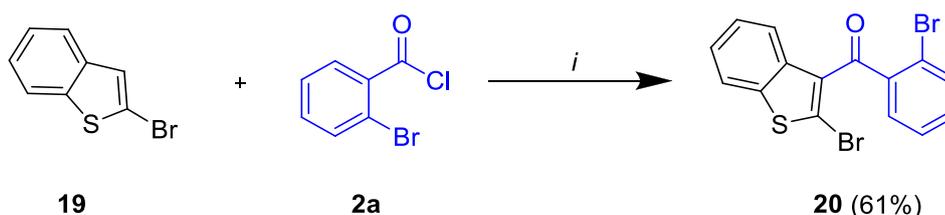


Abbildung 29: Synthetisierte Produkte **18i** und **18j**.

5.4.2 Benzo[*b*]thieno[2,3-*b*]chinolone

Das Startmaterial (2-Brombenzo[*b*]thiophen-3-yl)(2-bromphenyl)methanon **20** konnte, ausgehend vom 2-Brombenzo[*b*]thiophen **19** und 2-Brombenzoylchlorid **2a**, in einer guten Ausbeute von 61% hergestellt werden. Für diese Friedel-Crafts Acylierung wurden die gleichen Bedingungen verwendet, wie schon zur Synthese des (3-Brombenzo[*b*]thiophen-2-yl)(2-bromphenyl)methanons **17a** in Kapitel 5.4.1 (Schema 39).



Schema 39: Synthese des (2-Brombenzo[*b*]thiophen-3-yl)(2-bromphenyl)methanon **20**.

Reaktionsbedingungen: (*i*): 2-Brombenzo[*b*]thiophen **19** (1.0 Äq.), 2-Brombenzoylchlorid **2a** (2.0 Äq.), Aluminiumchlorid (1.0 Äq.), DCM, 25 °C, 5 h.

Wie bereits bei den (3-Brombenzo[*b*]thiophen-2-yl)(2-bromphenyl)methanonen **17a-c** bezieht sich die angegebene Ausbeute nicht auf das reine Produkt. Auch in diesem Fall entstanden Nebenprodukte, wie **F** und **G** aus Abbildung 30. Das Verhältnis der Verbindung **20** im Vergleich zu **F** und **G** beträgt 1:0.1:0.3 (**20:F:G**). Die Verbindungen wurden ebenfalls mit Hilfe von GC-MS Messungen nachgewiesen. Die anschließende Aminierung wurde nur geringfügig beeinflusst.

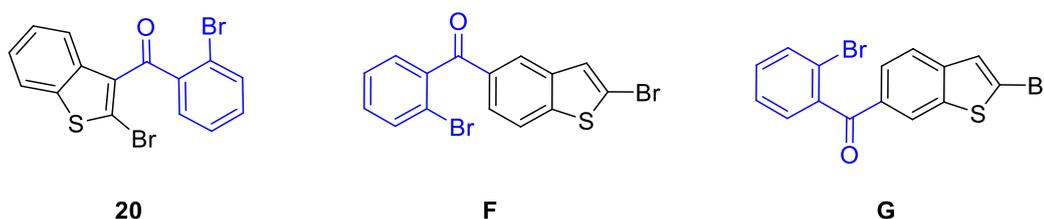
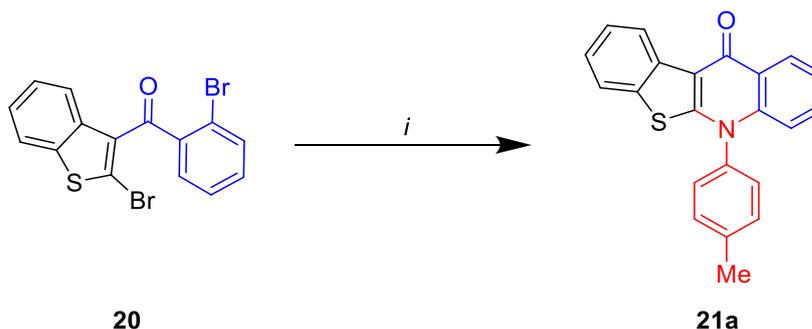


Abbildung 30: Darstellung von **20** und dessen Nebenprodukten **F** und **G**.

An die Friedel-Crafts Acylierung schloss sich die doppelte Buchwald-Hartwig Aminierung an. Zunächst wurde untersucht, ob die optimierten Bedingungen der Synthese der Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone **18** aus Kapitel 5.4.1 auf die Reaktion zur Synthese der Benzo[*b*]thieno[2,3-*b*]chinolone **21** übertragbar sind. Da die Ausbeute der Verbindung **21a** (65%) der Testreaktion unter Einsatz von *para*-Toluidin mit der des Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolons **18a** (68%) vergleichbar war, wurde von einer weiteren Optimierung abgesehen. Die in Schema 40 aufgeführten Bedingungen wurden fortan zur Herstellung dieser Substanzen genutzt.



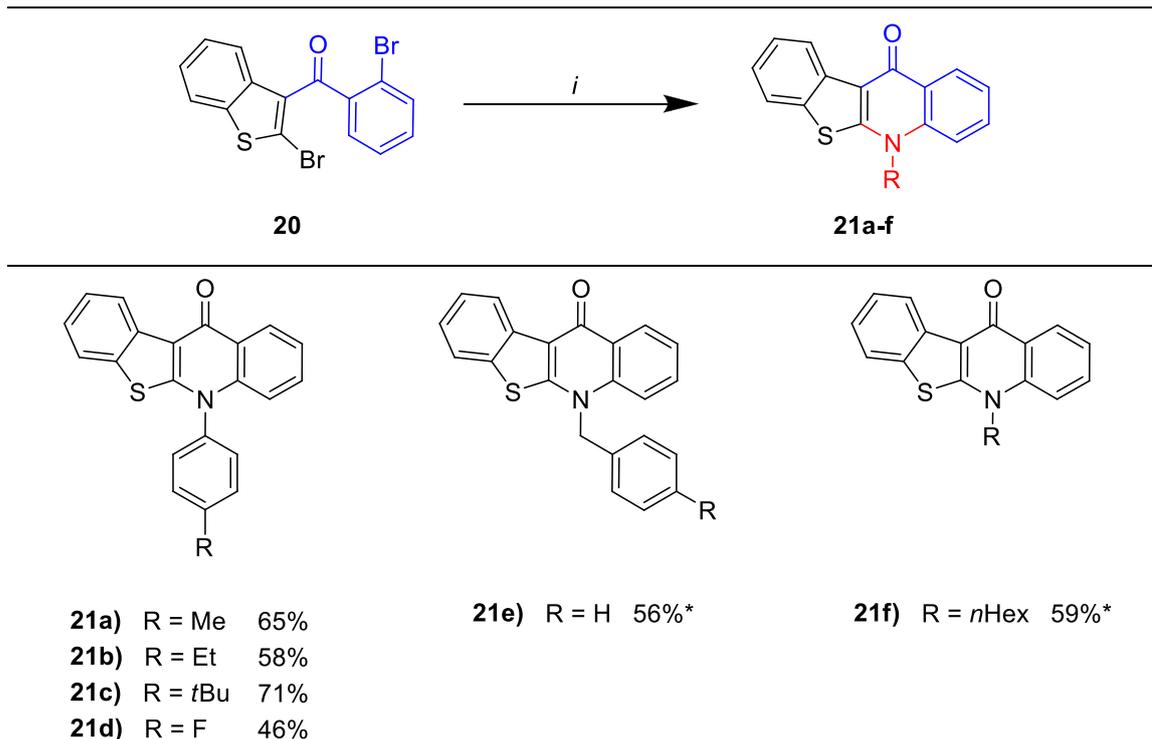
Schema 40: Synthese von **21a**.

Reaktionsbedingungen (i): **20** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), PtBu₃·HBF₄ (0.2 Äq.), KOtBu (6.0 Äq.), *p*-Toluidin (3.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 24 h, Ar-Atmosphäre.

Unter Verwendung der in Schema 40 genannten Bedingungen wurden die Verbindungen **21a-f** hergestellt. In der Aminierungsreaktion wurden verschieden substituierte Aniline sowie das Benzylamin und das *n*-Hexylamin eingesetzt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Ausgehend vom (2-Brombenzo[*b*]thiophen-3-yl)(2-bromphenyl)methanon **20** konnten sechs Verbindungen in moderaten bis guten Ausbeuten von 46% bis 71% hergestellt werden. Das beste Ergebnis erzielte die Verbindung **21c** (71%) mit einer elektronenschiebenden 4-*tert*-Butyl-Gruppe. Dagegen führte die Verwendung eines elektronenziehenden 4-Fluorsubstituenten zu einer geringeren Ausbeute von 46%.

Wie bereits bei der Buchwald-Hartwig Aminierung in Kapitel 5.4.1 konnten die Produkte **21e** (56%) mit einer Benzyl-Gruppe und **21f** (59%) mit einem *n*-Hexylsubstituenten durch die Verwendung des bidentaten Liganden Dppf (0.1 Äq.) anstatt des monodentaten Liganden PtBu₃·HBF₄ synthetisiert werden.

Tabelle 12: Synthese von **21a-f**.


Reaktionsbedingungen (i): **20** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), PtBu₃·HBF₄ (0.2 Äq.), Amin (3.0 Äq.), KO^tBu (6.0 Äq.), Toluol, 100 °C, 24 h, Ar-Atmosphäre.

^aIsolierte Ausbeuten, bezogen auf das reine Edukt.

*Verwendung des Liganden Dppf (0.1 Äq.).

5.5 UV/Vis-Absorptions- und Emissionsmessungen

Die Lösungen der synthetisierten Thienochinolone und Benzo[*b*]thienochinolone weisen eine Lumineszenz auf, wenn sie mit Strahlung im UV/Vis-Bereich angeregt werden. Zur Bestimmung der optischen Eigenschaften ausgewählter Verbindungen wurden sowohl UV/Vis-Absorptions-, als auch Emissionsspektren aufgenommen. Die Emissionsspektren der Thieno[3,2-*b*]chinolon-Derivate **12** wurden dabei unter Anregung der Proben bei einer Wellenlänge von 340 nm erhalten, die der Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone **18** bei 360 nm und die des Benzo[*b*]thieno[2,3-*b*]chinolons **21c** bei 320 nm. Anschließend wurden die Quantenausbeuten unter Verwendung des Standards Chinin-Hemisulfat-Monohydrat in 0.05 M H₂SO₄ bestimmt. Die untersuchten Verbindungen wurden in Dichlormethan gelöst.

5.5.1 Absorption- und Emissionsmessungen der Thienochinolone

Zunächst wurden die Absorption- und Emissionsmessungen verschieden substituierter Thieno[3,2-*b*]chinolon-Derivate durchgeführt (Abbildung 31) und die Ergebnisse untereinander verglichen. Die erhaltenen Werte sind in Tabelle 13 und Abbildung 32 dargestellt.

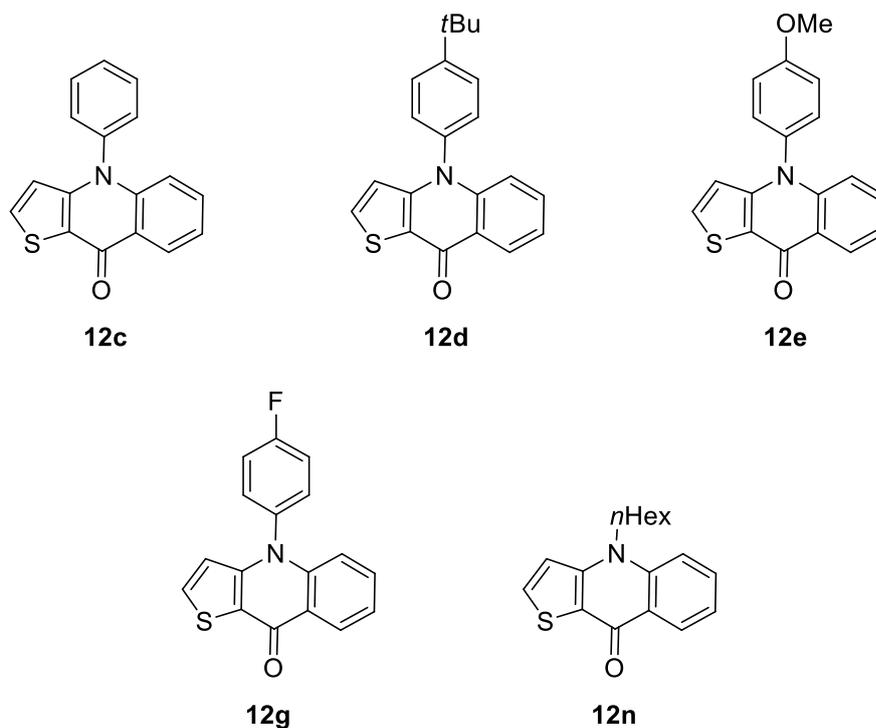


Abbildung 31: Ausgewählte Verbindungen **12c,d,e,g,n**.

Tabelle 13: Daten der Absorptions- und Emissionsmessungen ausgewählter Thienochinolone.

Eigenschaft	λ_{abs1} [nm] (ϵ_1) ^a	λ_{abs2} [nm] (ϵ_2) ^a	λ_{abs3} [nm] (ϵ_3) ^a	λ_{em1} [nm]	λ_{em2} [nm]	ϕ [%] ^b
12c	254 (2.9)	350 (1.4)	367 (2.0)	374	391	6
12d	253 (2.9)	351 (1.3)	368 (2.0)	376	392	8
12e	254 (3.9)	351 (1.8)	367 (2.6)	380	389	3
12g	252 (2.9)	349 (1.3)	365 (2.0)	373	390	5
12n	258 (4.1)	355 (1.6)	373 (2.4)	378	397	11

^a[10⁻⁴ Lmol⁻¹cm⁻¹].

^bBerechnet unter Verwendung von Chinin-Hemisulfat-Monohydrat in 0.05 M H₂SO₄ als externer Standard (ϕ 0.51).^[140]

Ein Vergleich der optischen Eigenschaften zeigt, dass die Absorptions- und Emissionseigenschaften sehr ähnlich zueinander sind. Die Substituenten haben keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Absorptionsbanden. Die stärkste Bande befindet sich im Bereich zwischen 253 nm und 258 nm. Diese Bande enthält für alle Verbindungen eine Schulter. Hierbei ist die *n*-Hexyl-enthaltende Verbindung **12n** leicht bathochrom verschoben. Weiterhin sind jeweils zwei weitere Absorptionsbanden mittlerer Intensität im Bereich von 349 nm bis 373 nm zu beobachten. Auch hier weist Verbindung **12n** eine Verschiebung in den längerwelligen Bereich auf.

Für alle betrachteten Derivate von **12** wurden zwei Emissionsmaxima im Bereich zwischen 373 nm und 378 nm sowie zwischen 389 nm und 397 nm gefunden. Ein Vergleich der ersten Bande zeigt, dass die Verbindung **12e** mit einer elektronenschiebenden Methoxy-Gruppe eine leichte bathochrome Verschiebung zu den anderen Derivaten aufweist. Die zweite Bande, im Bereich von 389 nm bis 397 nm, ist allerdings am weitesten in den kurzwelligeren Bereich verschoben. Die stärkste Rotverschiebung der zweiten Bande kann bei der aliphatischen Verbindung **12n** beobachtet werden. Die Fluoreszenzquantenausbeuten liegen zwischen 3% und 11%. Den höchsten Wert von 11% weist die aliphatische Verbindung **12n** auf und die geringste Quantenausbeute wurde für das elektronenreiche, Methoxy-haltige Derivat **12e** erhalten.

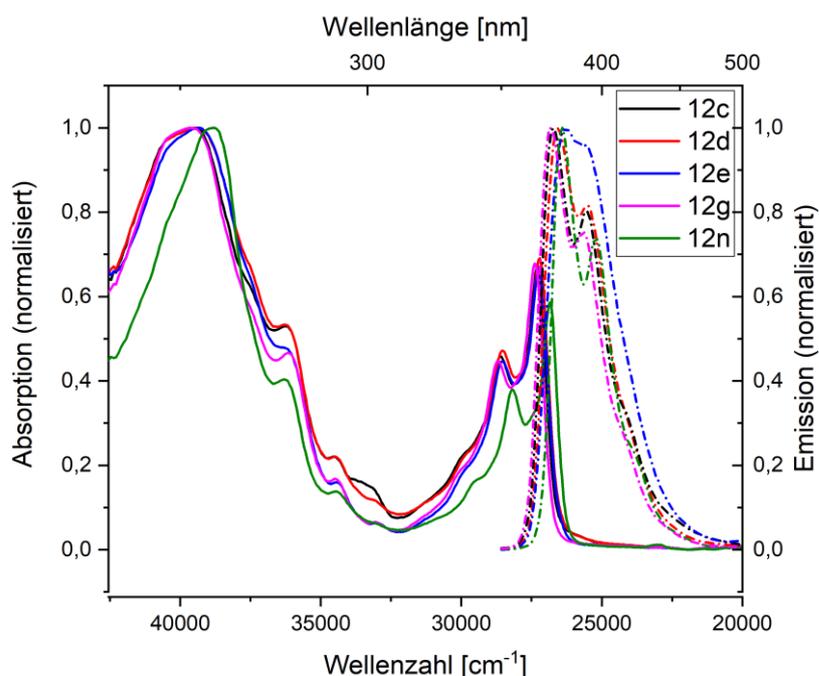


Abbildung 32: Normalisierte Absorptions- und Emissionsspektren der Thienochinolone. Absorptions- (durchgezogene Linie) und Emissionsspektren (gestrichelte Linie) der Thienochinolone-enthaltenden Produkte **12c**, **12d**, **12e**, **12g** und **12n**.

5.5.2 Absorption- und Emissionsmessungen der Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone

Verschiedene Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone wurden ebenfalls hinsichtlich der Absorptions- und Emissionseigenschaften untersucht (Abbildung 33) und miteinander verglichen. Die vier untersuchten Verbindungen enthalten sowohl elektronenarme, als auch elektronenreiche Phenylsubstituenten sowie eine aliphatische Gruppe. Die optischen Eigenschaften sind in Tabelle 14 aufgeführt und in Abbildung 34 dargestellt.

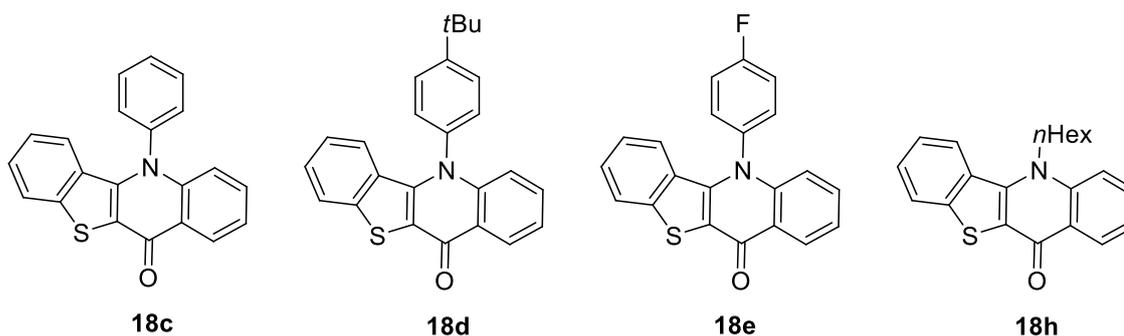


Abbildung 33: Ausgewählte Verbindungen 18c,d,e,h.

Tabelle 14: Daten der Absorptions- und Emissionsmessungen ausgewählter Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone.

Eigenschaft	λ_{abs1} [nm] (ϵ_1) ^a	λ_{abs2} [nm] (ϵ_2) ^a	λ_{abs3} [nm] (ϵ_3) ^a	λ_{abs4} [nm] (ϵ_4) ^a	λ_{abs5} [nm] (ϵ_5) ^a	λ_{em1} [nm]	λ_{em2} [nm]	ϕ [%] ^b
18c	268 (4.0)	279 (4.7)	304 (1.0)	369 (1.3)	388 (1.8)	397	417	36
18d	269 (4.3)	279 (5.2)	305 (1.0)	370 (1.5)	388 (2.0)	397	417	46
18e	269 (4.6)	279 (5.0)	304 (1.1)	369 (1.5)	387 (2.1)	396	416	45
18h	270 (4.1)	280 (4.9)	305 (0.8)	376 (1.2)	395 (1.6)	404	424	51

^a[10⁻⁴ Lmol⁻¹cm⁻¹]. ^bBerechnet unter Verwendung von Chinin-Hemisulfat-Monohydrat in 0.05 M H₂SO₄ als externer Standard (ϕ 0.51).^[140]

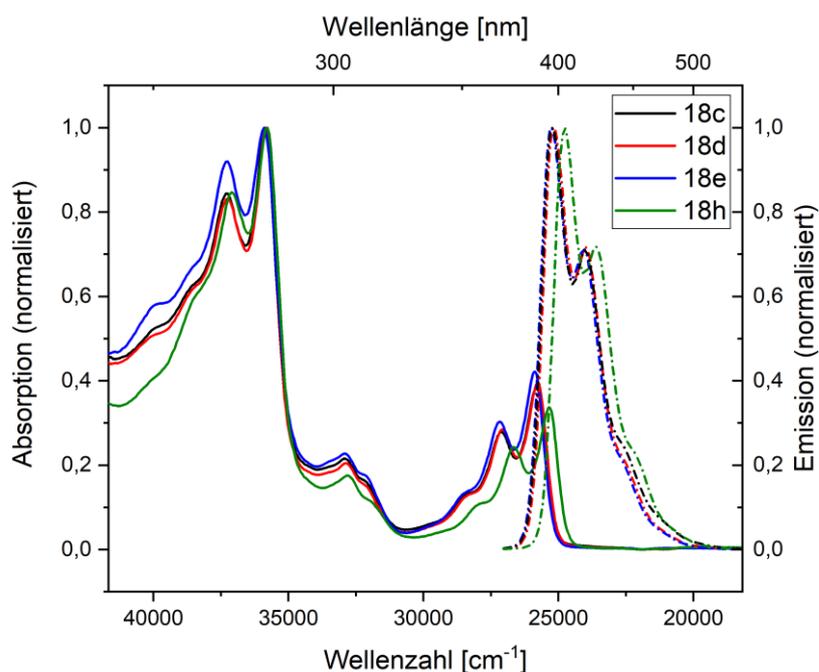


Abbildung 34: Normalisierte Absorptions- (durchgezogene Linie) und Emissionsspektren (gestrichelte Linie) der Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolon-Derivate **18c**, **18d**, **18e** und **18h**.

In der Abbildung 34 ist zu erkennen, dass die vier Produkte jeweils fünf Absorptionsbanden aufweisen. Die zwei stärksten Absorptionsbanden befinden sich im Wellenlängenbereich von 268 nm bis 280 nm. Hierbei unterscheiden sich die Banden der einzelnen Verbindungen kaum voneinander. Eine Bande geringerer Intensität ist um 304 nm zu finden. Anschließend befinden sich zwei Absorptionsbanden mittlerer Intensität im Bereich von 369 nm bis 395 nm, wobei das *n*-Hexyl-Derivat **18h**, im Vergleich zu den anderen Produkten, eine bathochrome Verschiebung aufweist.

Es sind jeweils zwei Emissionsmaxima zu erkennen. Diese liegen in den Bereichen von 396 nm bis 404 nm sowie von 416 nm bis 424 nm. Das Derivat mit einer *tert*-Butyl-Gruppe (**18d**) und das unsubstituierte Phenyl-Derivat (**18c**) weisen die gleichen Maxima bei 397 nm und 417 nm auf. Die fluorhaltige Verbindung **18e** zeigt im Vergleich dazu eine leichte Blauverschiebung mit Werten von 396 nm und 416 nm. Für das *n*-Hexyl-Produkt **18h** ist die stärkste Verschiebung beobachtbar. Sie zeigt einen bathochromen Effekt und hat die Maxima bei 404 nm und 424 nm. Die Quantenausbeuten variieren zwischen 36% für das unsubstituierte Phenyl-Derivat **18c** und 51% für die aliphatische Verbindung **18h**. Die Aryl-Substituenten sind aus der Molekülebene des Grundkörpers herausgedreht. Daraus resultiert vermutlich eine schwächere Orbitalüberlappung, wodurch ein geringerer elektronischer Einfluss auf den Aromaten ausgeübt wird.

5.5.3 Vergleich der optischen Eigenschaften der Verbindungen **12d**, **18d** sowie **21c**

Verbindung **21c**, als Konstitutionsisomer von **18d**, wurde ebenfalls hinsichtlich der Absorptions- und Emissionseigenschaften sowie der Quantenausbeuten untersucht. Anschließend erfolgte ein Vergleich der Strukturen **12d**, **18d** und **21c**. Die drei Verbindungen sind in Abbildung 35 dargestellt und die Daten der Messungen sind in Tabelle 15 sowie Abbildung 36 zusammengefasst.

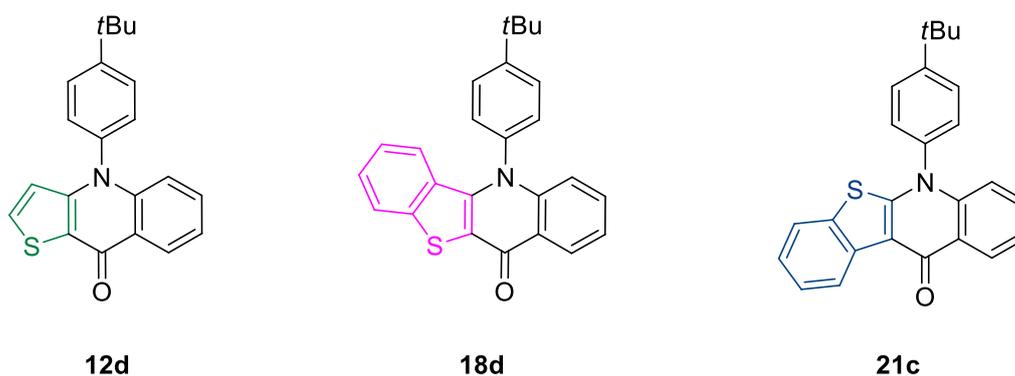


Abbildung 35: Strukturen der gemessenen Verbindungen **12d**, **18d** sowie **21c**.

Tabelle 15: Vergleich der Absorptions- und Emissionsmessungen von **12d**, **18d** und **21c**.

Eigenschaft	λ_{abs1} [nm] (ϵ_1) ^a	λ_{abs2} [nm] (ϵ_2) ^a	λ_{abs3} [nm] (ϵ_3) ^a	λ_{abs4} [nm] (ϵ_4) ^a	λ_{abs5} [nm] (ϵ_5) ^a	λ_{em1} [nm]	λ_{em2} [nm]	ϕ [%] ^b
12d	253 (2.9)	351 (1.3)	368 (2.0)	--	--	376	392	8
18d	269 (4.3)	279 (5.2)	305 (1.0)	370 (1.5)	388 (2.0)	397	417	46
21c	270 (2.9)	279 (4.5)	318 (1.2)	336 (1.0)	351 (0.9)	383	--	1.5

^a[10^{-4} Lmol⁻¹cm⁻¹]. ^bBerechnet unter Verwendung von Chinin-Hemisulfat-Monohydrat in 0.05 M H₂SO₄ als externer Standard (ϕ 0.51).^[140]

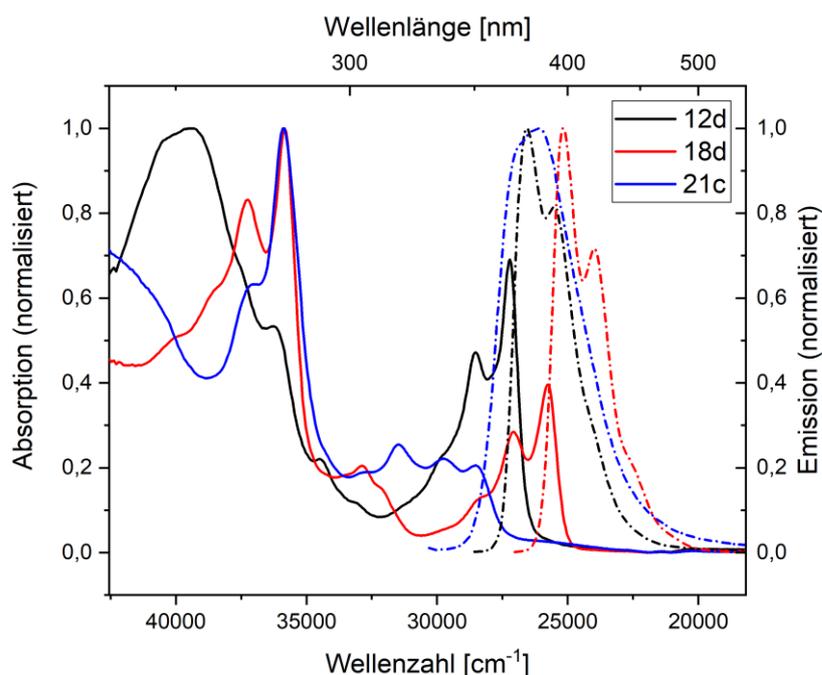


Abbildung 36: Vergleich der Normalisierten Absorptions- (durchgezogene Linie) und Emissionsspektren (gestrichelte Linie) von **12d**, **18d** und **21c**.

Der Vergleich der drei Stammsysteme verdeutlicht, dass die optischen Eigenschaften der Verbindungen stark von den jeweiligen Grundstrukturen abhängen. Die Absorptionsmaxima liegen bei allen drei Verbindungen im Bereich von 253 nm bis 279 nm und Banden geringerer Intensität im höherwelligen Bereich. Sie unterscheiden sich allerdings stark in der Anzahl und Intensitäten der Banden. Verbindung **18d**, welche anstatt der Thieno[3,2-*b*]chinolon-Einheit (**12d**) eine Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolon-Einheit enthält, verhält sich in den Banden geringerer Intensität vergleichbar zu Verbindung **12d**. Durch den Benzen-Ring ist die Verbindung höher konjugiert, was vermutlich die bathochrome Verschiebung erzeugt.

Ein Vergleich der Emissionsspektren (Abbildung 36) zeigt, dass alle drei Verbindungen das Maximum bei Wellenlängen im Bereich von 376 nm bis 417 nm aufweisen. Das Derivat **21c** weist nur ein Maximum auf, und die Verbindungen **12d** und **18d** zwei. Auch in diesem Vergleich ist wieder eine Ähnlichkeit der Verbindungen **12d** und **18d** zu erkennen, wobei das Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolon-Derivat, verglichen mit dem Thieno[3,2-*b*]chinolon-Derivat, eine Rotverschiebung aufweist.

Die Quantenausbeuten sind stark vom Stammsystem abhängig und unterscheiden sich stark voneinander. Ein Vergleich der Konstitutionsisomere **18d** und **21c** zeigt, dass **18d** (46%) eine deutlich höhere Quantenausbeute aufweist als die Verbindung **21c** (1.5%). Die Quantenausbeuten hängen somit von der Orientierung der Benzothienochinoloneinheit ab. Befindet sich das Schwefel-Atom und das Sauerstoff-Atom auf der gleichen Seite, werden höhere Quantenausbeuten erhalten.

Insgesamt sind die Absorptions- und Emissionsbanden sowie die Quantenausbeuten stark vom Stammsystem der Produkte abhängig. Substituenten am Stickstoff der Stammsysteme wirken sich hingegen nur leicht auf die Lage und die Intensität der einzelnen Banden aus. Das zeigt, dass durch die Wahl des Stammsystems die Fluoreszenzeigenschaften gezielt beeinflusst werden können.

5.6 Zusammenfassung

Die entwickelte Synthesestrategie konnte erfolgreich auf die Synthese der Thieno[3,2-*b*]chinolone **12a-12t** angewendet werden. Wie bereits bei der Synthese der Acridone aus Kapitel 4, konnte durch die entwickelte Synthesestrategie eine C–N-Kupplung unter Bildung einer sechs-gliedrigen Ringstruktur erfolgen. Mit der Variation der Amine in der Buchwald-Hartwig Aminierung konnten 16 Verbindungen in moderaten bis sehr guten Ausbeuten von 32% bis 91% hergestellt werden. Die Ausbeuten variieren stark in Abhängigkeit des sterischen Anspruchs und der Position der Substituenten. Zusätzlich wurden Substituenten am Thiophen-Ring sowie am Benzoylchlorid mit Ausbeuten zwischen 55% und 69% toleriert.

Die Synthese von Thieno[2,3-*b*]chinolonen **15** war unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nicht möglich. Bereits im ersten Schritt, der Friedel-Crafts Acylierung, konnten keine (2-Bromphenyl)(2-bromthiophen-3-yl)methanone **13** hergestellt werden.

Erfolgreich angewandt wurde die entwickelte Synthesestrategie auf die Synthese von verschiedenen Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolonen **18** und Benzo[*b*]thieno[2,3-*b*]chinolonen **21**. Es wurden zehn verschiedene Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone in moderaten bis guten Ausbeuten von 41% bis 68% hergestellt. Die verwendeten Reaktionsbedingungen tolerieren sowohl verschiedene Aniline, Benzylamine und Alkylamine, als auch elektronenschiebende und -ziehende Substituenten am Benzoylchlorid. Weiterhin konnten sechs Benzo[*b*]thieno[2,3-*b*]chinolone in moderaten bis guten Ausbeuten von 46% bis 71% synthetisiert werden.

Im Anschluss an die Synthese wurden die Thieno[3,2-*b*]chinolone auf ihre Inhibitoraktivität gegenüber NPP-1 und NPP-3 getestet. Die Methylbenzyl-Verbindung **12i** zeigte das stärkste Inhibitorpotential ($IC_{50} = 0.54 \pm 0.01 \mu\text{M}$) gegenüber des Enzyms NPP-1, wohingegen das Zyklopentyl-Derivat **12o** die höchste Aktivität ($IC_{50} = 0.15 \pm 0.009 \mu\text{M}$) gegenüber dem Enzym NPP-3 besitzt.

Von den hergestellten Thieno[3,2-*b*]chinolonen **12c,d,e,g,h** sowie den Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolonen **18c,d,e,h** und dem Benzo[*b*]thieno[2,3-*b*]chinolon **21c** wurden anschließend Absorptions- und Emissionsspektren aufgenommen sowie die Quantenausbeuten ermittelt. Die Fluoreszenzquantenausbeuten der Thieno[3,2-*b*]chinolone **12** liegen zwischen 3% und 11%. Den höchsten Wert von 11% weist die aliphatische Verbindung **12n** auf und die geringste Quantenausbeute wurde für das elektronenreiche Derivat **12e** mit einer Methoxy-Gruppe erhalten. Die Quantenausbeuten für die Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone **18** variieren zwischen 36% für das unsubstituierte Phenyl-Derivat **18c** und 51% für die aliphatische Verbindung **18h**. Der Vergleich der Verbindungen **12d**, **18d** und **21c** zeigt, dass die Quantenausbeuten stark vom Stammsystem abhängen. So besitzt Verbindung **18d** (46%) eine deutlich höhere Quantenausbeute als das Isomer **21c** (1.5%).

6 Synthese von Furodiindolen

Zum Abschluss dieser Arbeit wird die Synthese von Furodiindolen mittels einer doppelten Suzuki-Miyaura Reaktion und einer anschließenden vierfachen Buchwald-Hartwig Aminierung betrachtet. Die Bearbeitung erfolgte in Kooperation mit der armenischen Yerevan State University, deren Studentin Aneta Amirjanyan unter meiner Aufsicht und Anleitung an dem Projekt im Rahmen ihrer Masterarbeit mitarbeitete. Alle in Zusammenarbeit hergestellten Derivate sind entsprechend gekennzeichnet.

6.1 Einleitung Furodiindole

Furoindole sind Verbindungen, bei denen ein Furan mit einem Indol verbunden ist. Verbindungen, die einen Furoindol-Grundkörper besitzen, werden zunehmend als Wirkstoffe eingesetzt (Abbildung 37, **a** und **b**).^[141] Sie werden zum Beispiel zur Behandlung von Hormonstörungen und degenerativen Gehirnerkrankungen eingesetzt.^[142] Darüber hinaus wirken Furoindol-Derivate, aufgrund ihrer starken Antitumoraktivität, gegen verschiedene Arten von Krebs.^[143] Weiterhin zeigen diese Verbindungen eine vielversprechende Rolle bei der Regulierung der für die Kontraktion der glatten Muskulatur verantwortlichen Kaliumkanäle.^[144,145] Diese Fähigkeit ist sehr nützlich für die Behandlung von Reizdarmsyndromen, Asthma, Herzinsuffizienz und einigen Gefäßerkrankungen.^[142]

Furoindol-Derivate werden darüber hinaus als Halbleiter in organischen Solarzellen, OFETs, OLEDs und OLETs eingesetzt (Abbildung 37, **c**).^[146,147]

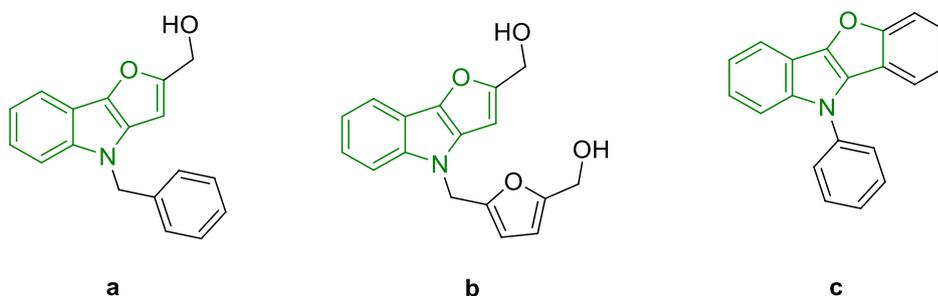
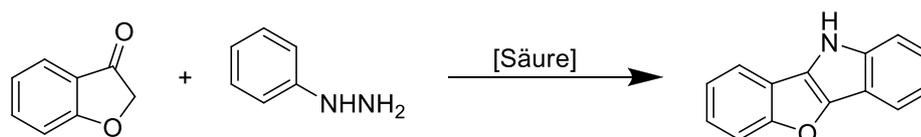


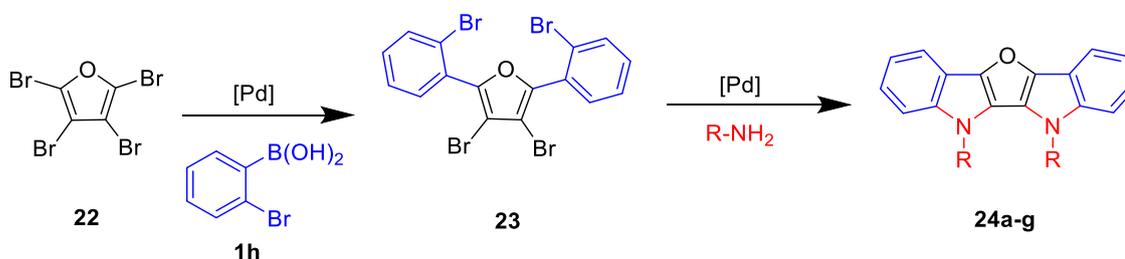
Abbildung 37: Medizinisch und technisch verwendete Furoindol-Derivate. Pharmakologisch aktive YC-1-Analoga^[143] (**a** und **b**) und als Halbleiter eingesetztes BFI^[147] (**c**).

Eine klassische Methode zur Synthese von Indolen ist die Fischer–Indol Reaktion. Die ersten Furoindol-Derivate, speziell Benzofuro[3,2-*b*]indole, konnten auf Grundlage dieser Reaktion hergestellt werden.^[144,145,148] Die entsprechenden Furoindol-Derivate wurden Säure-vermittelt unter Verwendung von Phenylhydrazinen und 3(2*H*)-Benzofuranonen synthetisiert (Schema 41). Eine weitere Möglichkeit der Herstellung von Benzofuroindolen ist die 2007 von Carril *et al.* beschriebene Kupfer-katalysierte O-Arylierung von Diarylethanonen zu Benzofuranen. Die daran anschließende intramolekulare N-Arylierung führte zu den Benzofuro[3,2-*b*]indolen.^[142] Takamatsu *et al.* berichteten 2014 von einer Kupfer-katalysierten Synthese durch eine intramolekulare C–H/N–H Kupplung.^[149] Des Weiteren führte die elektrophile Aminierung von Aren–C–H-Bindungen^[150], die oxidative C–H/C–H Kupplungsreaktion^[151] sowie die Mikrowellen-beschleunigte Cadogan Reaktion^[152] zur Bildung von Furoindol-Derivaten. Die Palladium-katalysierte doppelte N-Arylierung vom 2-(2-Bromphenyl)-3-iodbenzo[*b*]furan nach Buchwald und Hartwig wurde 2015 beschrieben.^[147]



Schema 41: Benzofuro[3,2-*b*]indol mittels Fischer–Indol Synthese.

Ausgehend von 2,3,4,5-Tetrabromfuran **22** sind Furo[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindole **24** in zwei Syntheseschritten zugänglich (Schema 42). Auf eine doppelte Suzuki-Miyaura Reaktion mit der 2-Bromphenylboronsäure **1h** folgte eine vierfache Buchwald-Hartwig Aminierung mit verschiedenen Anilinen sowie einem benzylicischen und einem aliphatischen Amin.

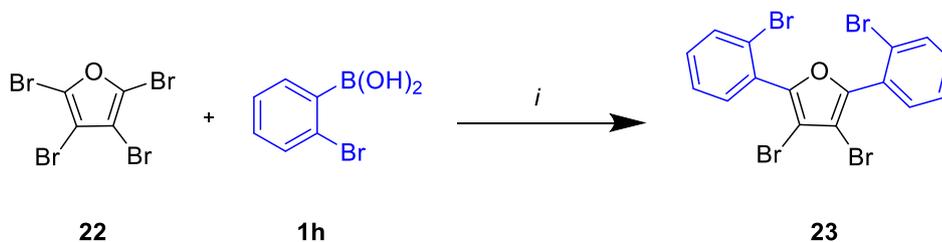


Schema 42: Strategie zur Synthese von Furodiindolen **24a-g**.

6.2 Ergebnis Furodiindole

Das Startmaterial 2,3,4,5-Tetrabromfuran **22** konnte nach der Vorschrift von Shoppee *et al.* aus dem Jahre 1985 synthetisiert werden.^[153] Als Ausgangsstoff wurde die 5-Bromfuran-2-carboxylsäure verwendet, die im ersten Schritt mit einem Überschuss an Brom umgesetzt wurde. Eine anschließende Eliminierungsreaktion führte zum gewünschten 2,3,4,5-Tetrabromfuran **22**.

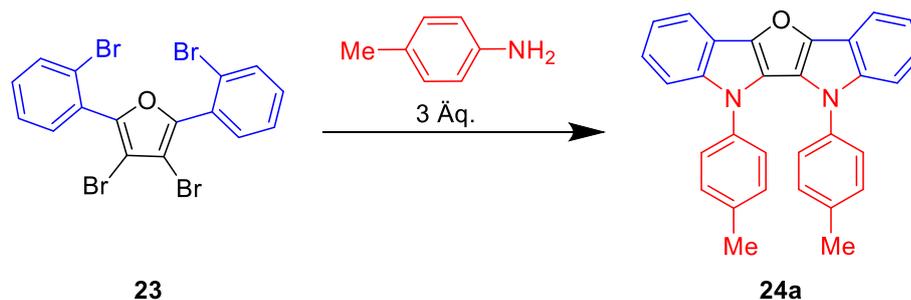
In einer Testreaktion wurde die Suzuki-Miyaura Reaktion von **22** mit der 2-Bromphenylboronsäure **1h** durchgeführt. Mit den in Schema 43 aufgeführten Bedingungen konnte das 3,4-Dibrom-2,5-bis(2-bromphenyl)furan **23** in einer Ausbeute von 78% hergestellt werden. Aufgrund der guten Ausbeute wurde von einer Optimierung abgesehen.



Schema 43: Synthese von 3,4-Dibrom-2,5-bis(2-bromphenyl)furan **23**.

Reaktionsbedingungen (i): **22** (1.0 Äq.), 2-Bromphenylboronsäure **1h** (2.2 Äq.), Pd(PPh₃)₄ (0.05 Äq.), K₃PO₄ (5.0 Äq.), 1,4-Dioxan, Wasser, 90 °C, 8 h, Ar-Atmosphäre.

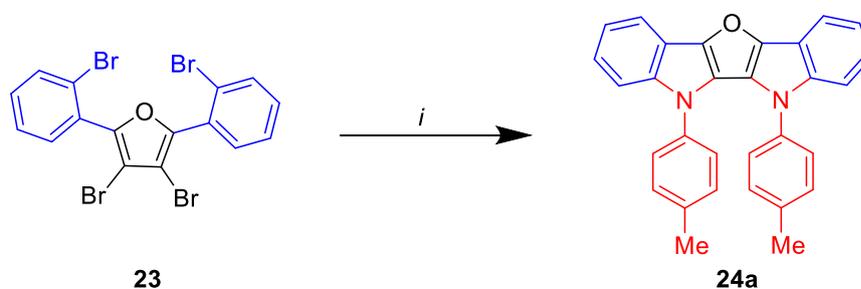
Die Synthese der Furodiindole mittels vierfacher Buchwald-Hartwig Aminierung wurde von Dr. Hoang aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Langer begonnen und optimiert. In den durchgeführten Optimierungsreaktionen wurde auf den Einfluss des Katalysators, des Liganden sowie des Lösungsmittels eingegangen. Es zeigte sich, dass die Verbindung **24a** unter Verwendung von Pd₂(dba)₃, Dppf sowie NaOtBu in Toluol mit einer Ausbeute von 65% isoliert werden konnte. Um zu einer Steigerung der Ausbeute von **24a** zu gelangen, wurde die Optimierung erneut aufgegriffen (Tabelle 16). Da der Einsatz der verwendeten Base bisher keine Beachtung gefunden hatte, wurde der Fokus dahingehend verändert.

Tabelle 16: Optimierung der Synthese von **24a**.

Eintrag	Katalysator	Ligand	Base	Lösungsmittel	Ausbeute ^a [%]
1	Pd ₂ dba ₃	Dppf	NaOtBu	Toluen	65
2	Pd ₂ dba ₃	Dppf	KOtBu	Toluen	35
3	Pd ₂ dba ₃	Dppf	K ₃ PO ₄	Toluen	20

^aIsolierte Ausbeuten.

Die in der Tabelle 16 unter Eintrag 1 aufgelisteten Parameter entsprechen den von Dr. Hoang optimierten Reaktionsbedingungen. Die Verwendung der Basen KOtBu (Tabelle 16, Eintrag 2) und K₃PO₄ (Tabelle 16, Eintrag 3) führte zu keiner Erhöhung der Ausbeute. Die in Schema 44 dargestellten Bedingungen wurden fortan zur Herstellung dieser Substanzen genutzt.

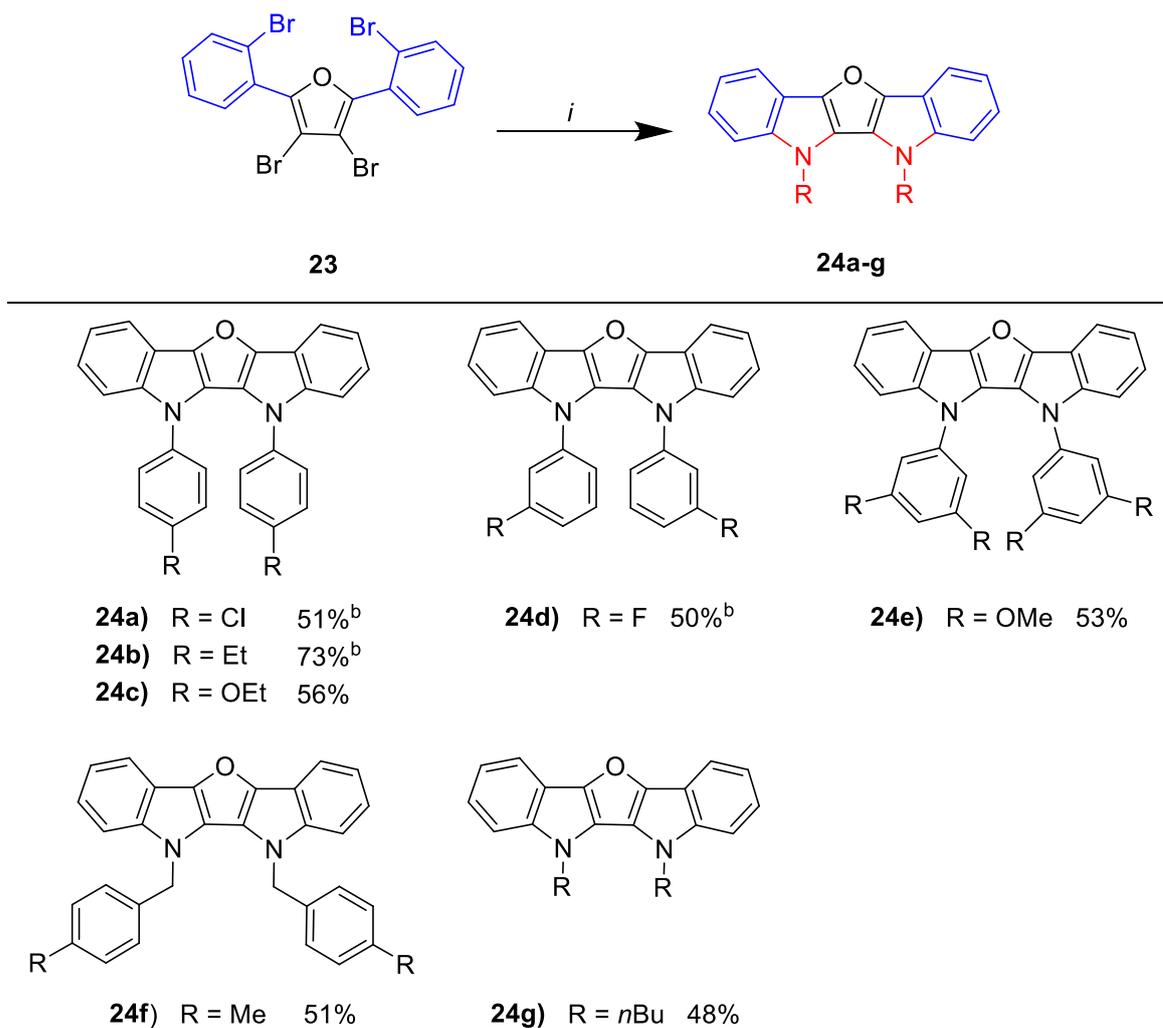


Schema 44: Synthese von **24a**.

Reaktionsbedingungen (i): **23** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), Dppf (0.1 Äq.), *para*-Toluidin (3.0 Äq.), NaOtBu (5.0 Äq.), Toluol, 110 °C, 20 h, Ar-Atmosphäre.

Mit den optimierten Bedingungen für die Buchwald-Hartwig Aminierung wurden die Verbindungen **24a-g** hergestellt. Es wurden sowohl Aniline, als auch ein Benzyl- und ein Alkylamin eingesetzt. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Synthese von 5,6-Dihydrofuro[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindolen **24**^a.



Reaktionsbedingungen (*i*): **23** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.1 Äq.), Dppf (0.1 Äq.), Amin (3.0 Äq.), NaOtBu (5.0 Äq.), Toluol, 110 °C, 20 h, Ar-Atmosphäre.

^aIsolierte Ausbeuten.

^bSynthese durch A. Amirjanyan.

Unter den genannten Reaktionsbedingungen konnten sieben Verbindungen hergestellt werden. Es hat sich gezeigt, dass die Bedingungen den Einsatz von substituierten Anilinen sowie von *para*-Methylbenzylamin und *n*-Butylamin erlauben. Alle Verbindungen konnten in moderaten bis guten Ausbeuten von 48% bis 73% hergestellt werden. Ein spezieller Trend der Ausbeuten ist nicht zu erkennen.

7 Zusammenfassung

Die Synthese von Heterozyklen ist ein wichtiges und herausforderndes Thema in der synthetischen organischen Chemie. Die Entwicklung neuer Wirkstoffe, Agrarchemikalien und Funktionsmaterialien fordert neue Strategien für die Synthese im Labormaßstab und einen einfachen Zugang zu unterschiedlich funktionalisierten Verbindungen. Insbesondere bei der Untersuchung neuer Verbindungen hinsichtlich ihrer Anwendungen in der Medizin oder in der Materialwissenschaft sind effiziente Reaktionen für die kostengünstige Synthese eines großen Derivatenspektrums notwendig. Darüber hinaus erfordern industrielle Prozesse ökologisch und ökonomisch effiziente Verfahren, welche die gezielte Synthese solcher Heterozyklen ermöglichen. Die Verwendung von Katalysatoren bietet große Vorteile hinsichtlich der Selektivität im Labor- und industriellen Maßstab. Durch die Wahl eines geeigneten Katalysators werden hohe Ausbeuten mit einer besseren Selektivität und einer höheren Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen erreicht.

Besonders Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen besitzen eine enorme Bedeutung in der synthetischen Chemie. Durch die große Vielfalt an möglichen C–C-Bindungsbildungen bzw. der C–N-Bindungsknüpfung mittels der Buchwald-Hartwig Aminierung ist ein großes Potential vorhanden, komplexe und hoch funktionalisierte Verbindungen zu synthetisieren.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Synthesestrategien entwickelt, um polykondensierte und funktionalisierte stickstoff-, schwefel- und/oder sauerstoffhaltige Heterozklen zu erhalten. Um dieses Ziel zu erreichen, wurden sowohl Lewis-Säure-katalysierte Friedel-Crafts Acylierungen als auch Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen (Suzuki-Miyaura- und Buchwald-Hartwig Reaktion sowie Carbonylierungen) eingesetzt.

Im ersten Projekt (Kapitel 3) wurden verschiedene Phthalid-Derivate (**4** und **6**) mittels einer Suzuki-Miyaura Reaktion, gefolgt von einer Carbonylierung hergestellt. Bei der Carbonylierung wurde auf gasförmiges Kohlenstoffmonoxid verzichtet. Stattdessen konnte das feste und leicht zu handhabende Molybdäniumhexacarbonyl eingesetzt werden. Das Kohlenstoffmonoxid wurde durch einen Liganden-Austausch mit der starken Base DBU gewonnen. Die Anthrachinon-Derivate konnten unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nicht hergestellt werden.

Nachfolgend wurde die Synthese der Acridon-Derivate **9** betrachtet. Die Synthese erfolgte mittels einer Suzuki-Miyaura Kupplung, gefolgt von einer doppelten Buchwald-Hartwig Aminierung. Mit der C–N-Kupplungsreaktion konnten sechs-gliedrige Ringstrukturen erfolgreich gebildet werden. Es wurden 22 Verbindungen in guten bis sehr guten Ausbeuten hergestellt, wobei sowohl aromatische, benzyliche und aliphatische Amine toleriert wurden. Darüber hinaus erlaubte diese Synthesestrategie die Einführung von elektronenschiebenden und elektronenziehenden Substituenten am Acridon-Grundkörper.

In Kapitel 5 wurde die Synthese von Thienochinolonen und Benzo[*b*]thienochinolonen mittels einer Friedel-Crafts Acylierung, gefolgt von einer doppelten Buchwald-Hartwig Aminierung beschrieben. Wie bereits bei den Acridonen konnten mittels der C–N-Kupplungsreaktion sechs-gliedrige Ringstrukturen gebildet werden. Es wurden 16 N-substituierte Thieno[3,2-*b*]chinolone sowie vier Thieno[3,2-*b*]chinolone mit Substituenten am Thiophen-Ring oder am Benzoylchlorid in moderaten bis guten Ausbeuten hergestellt. Das Isomer Thieno[2,3-*b*]chinolone konnte unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nicht hergestellt werden. Im Anschluss an die Synthese wurden die Thieno[3,2-*b*]chinolone auf ihre Inhibitoraktivität gegenüber NPP-1 und NPP-3 untersucht und molekulare Docking-Studien durchgeführt. Weiterhin wurden zehn verschieden substituierte Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone **18** und sechs Benzo[*b*]thieno[2,3-*b*]chinolone **21** in moderaten bis guten Ausbeuten synthetisiert. Die hergestellten Thieno[3,2-*b*]chinolone **12** sowie die Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolone **18** und die Benzo[*b*]thieno[2,3-*b*]chinolone **21** lumineszierten zudem im Bereich des sichtbaren Lichts und wurden zusätzlich auf ihre Absorptions- und Emissionseigenschaften untersucht.

Im letzten Projekt (Kapitel 6) konnten sieben verschieden substituierte Furodiindole in moderaten bis guten Ausbeuten hergestellt werden. Die Synthese dieser Verbindungen erfolgte mittels einer doppelten Suzuki-Miyaura Kupplung, gefolgt von einer vierfachen Buchwald-Hartwig Aminierung.

II Anhang

II.1 Experimentalteil - Generelle Aspekte

Alle nicht selbst hergestellten Chemikalien stammen aus kommerziellen Quellen und wurden ohne weitere Reinigungsschritte verwendet. In den Reaktionen wurde über Molekularsieben getrocknete Lösungsmittel verwendet. Für die säulenchromatographische Trennung wurde Kieselgel (Silica, 69; 0.043 – 0.06 mm) genutzt. Die Lösungsmittel Heptan und Ethylacetat wurden vor der säulenchromatographischen Trennung durch Destillation gereinigt. Für die Dünnschichtchromatographie wurde Merck DC-Kieselgel 60 F₂₅₄ auf Aluminiumfolie verwendet. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 nm oder 366 nm. Die Schmelzpunkte wurden mit dem Micro-Hot-Stage Galen™ III von Cambridge Instrument bestimmt. Die Ergebnisse wurden nicht korrigiert. Die ¹H-, ¹³C- und ¹⁹F-Spektren der magnetischen Kernresonanzspektroskopie wurden bei Raumtemperatur auf einem Bruker AVANCE 250 MHz, 300 MHz oder 500 MHz aufgenommen. Die ¹³C-NMR-Spektren wurden unter ¹H-Breitbandentkopplung gemessen. Die chemische Verschiebung ist in ppm angegeben und mittels des verwendeten, deuterierten Lösungsmittels CDCl₃ (¹H = 7.26 und ¹³C = 77.16) korrigiert. Die Signalcharakterisierung erfolgte nach: Singulett (s), Dublett (d), Triplett (t), Dublett von Dublett (dd), Triplet von Dublett (td), Dublett von Triplett (dt), Pseudotriplett (pt), Doublet von Doublet von Doublet (ddd), Quartett (q), Heptett (hept) und Multiplett (m). Infrarotspektroskopische Messungen wurden mit einem Nicolet 380, 550 oder 6700 FT-IR, sowie einem Bruker Alpha-II Spektroskop mittels Totalreflexionsexperiment (ATR) durchgeführt. Als Signalbezeichnung wurden schwach (w), medium (m) und stark (s) verwendet. Einfache und hochauflösende Massenspektren wurden mit einem Agilent 6890/5973 oder 7890/5977 Spektrometer (HP-5 Kapillarsäule) gemessen, wobei die Ionisierung, unter Verwendung von Helium als Trägergas, durch eine Elektronenstoßionisation (EI) bei 70 eV erfolgte. Die Ionisierung ist ebenfalls durch die Elektronensprayionisation (ESI) mit einem Agilent 1200/6210 Time of Flight (TOF) Spektrometer (LC-MS) möglich. Zur Bestimmung der Röntgenstrukturanalyse wurde ein Bruker Apex Kappa II CCD-Diffraktometer verwendet. Absorptionsspektren wurden mit einem Agilent Cary 60 UV-Vis Spektrophotometer und Emissionsspektren mit einem Agilent Cary Eclipse Fluorescence Spektrophotometer aufgenommen. Die Quantenausbeuten wurden unter Verwendung von Chinin-Hemisulfat in 0.05 M H₂SO₄ als Fluoreszenzstandard ($\phi = 0.51^{[140]}$) bestimmt. Die Drehwerte wurden mittels eines GYROMAT-HP High-Precision Digital Automatic Polarimeter (Dr. Kernchen) gemessen. Die Messung erfolgte in einer 20 mm langen Küvette.

II.2 Messung auf Nukleotidphosphatase-Aktivität

II.2.1 Bestimmung der Inhibitorpotentiale

Zur Bestimmung der Inhibitorpotentiale der untersuchten Verbindungen gegenüber NPP-1 und NPP-3 wurden bereits veröffentlichte kalorimetrische Methoden verwendet.^[154] Der Puffer wurde auf pH 9 eingestellt und setzte sich aus Tris-Salzsäure (50 mM), MgCl₂ (5.0 mM) und ZnCl₂ (0.1 mM) zusammen. Zur Untersuchung wurde eine 96-Well-Platte mit dem Puffer, 100 µM der untersuchten Verbindung, 32 ng des Proteins NPP-1 und 33 ng des Enzyms NPP-3 pro 100 µL des Well-Volumens verwendet. Die Präinkubation wurde bei 37 °C für zehn Minuten bei einer Wellenlänge von 405 nm durchgeführt. Es wurde hierfür ein Mikroplattenleser (BioTek FLx800, Instruments, Inc. USA) verwendet. Um die Reaktion zu initiieren wurden 400 µM des Substrats *para*-Nitrophenyl-5'-thymidinmonophosphat (*para*-NP-TMP) für das Enzym NPP-1 und 600 µM des Substrats für das Enzym NPP-3 verwendet. Die Quantität des Produkts *para*-Nitrophenol wurde spektrophotometrisch nach 35 Minuten Inkubationszeit bei einer Wellenlänge von 405 nm bestimmt. Diese Untersuchung wurde dreimal wiederholt. Verbindungen mit mehr als 50% Inhibitorwirkung wurden einer doppelten Messung des IC₅₀-Wertes unterzogen. Für die Auswertung wurde das Kurvenanpassungsprogramm PRISM 5.0 (Graph Pad, San Diego, Kalifornien, USA) verwendet.

II.2.2 Molekulare Docking-Studien

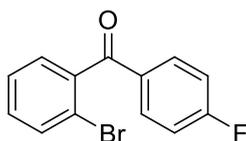
Die NPP-1-Studien wurden im Homologiemodell unter Verwendung von Maus-NPP-1 mit der PDB-ID: 4B56 als Template durchgeführt.^[154,155] Die Kristallstruktur des Proteins NPP-3 wurde aus der Proteindatenbank mit der PDB-ID: 6C01 erhalten.^[156] Die Kristallstruktur von NPP-3 hatte die Form einer Homodimer-Kette. Aus diesem Dimer wurde die Kette A für die Docking-Studien verwendet. Der MOE site finder Parameter wurde angewendet, um die Bindungstaschen in den entsprechenden Enzymen zu finden. Die Strukturen der ausgewählten Verbindungen wurden durch ein AMBER99 Kraftfeld protoniert.^[157,158] Weiterhin wurden die Verbindungen mit dem MOE-Builder^[157] vorbereitet und die Energien mittels MMFF94x Kraftfeld^[158] minimiert. Die Docking-Studien wurden mithilfe von LeadIT (BioSolveIT GmbH, Germany)^[159] durch Festlegen der Standardparameter durchgeführt.

II.3 Experimentaltteil – Synthesevorschriften und Produktcharakteristiken

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der 2-Brombenzophenone 3a-g

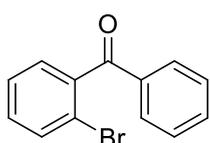
In ein mit Argon gefülltes Druckrohr wurden die Arylboronsäure **1a-g** (1.0 Äq.), das 2-Brombenzoylchlorid **2** (1.0 Äq.) sowie Pd(PPh₃)Cl₂ (0.05 Äq.) und K₃PO₄ (3.0 Äq.) gegeben. Nach der Zugabe von trockenem Toluol (3 mL/ 0.68 mmol **1**) wurde das Druckrohr ein weiteres Mal mit Argon gefüllt und mit einem Teflondeckel verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde über 8 h bei 100 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach einer Extraktion mit Dichlormethan und Wasser wurde das Rohprodukt über Na₂SO₄ getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt (Heptan/Essigsäureethylester, 50:1).

(2-Brom)(4'-fluor)-benzophenon (3a)



Ausgehend von **1a** (95.0 mg, 0.68 mmol), **2** (0.09 mL, 0.68 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (24.0 mg, 0.03 mmol) und K₃PO₄ (435.0 mg, 2.05 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **3a** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 43 – 45 °C) erhalten (148.0 mg, 78%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-d)**: δ = 7.88 – 7.78 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.68 – 7.61 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.46 – 7.30 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.18 – 7.08 (m, 2H, CH_{Ar}) ppm. **¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-d)**: δ = -103.69 ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-d)**: δ = 194.3 (CO), 166.2 (d, ¹J_{CF} = 256.3 Hz, CF), 140.5 (C_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 132.9 (d, ³J_{CF} = 9.6 Hz, 2CH_{Ar}), 132.6 (d, ⁴J_{CF} = 2.8 Hz, C_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}), 115.9 (d, ²J_{CF} = 22.1 Hz, 2CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 3071 (w), 2926 (w), 1661 (m), 1594 (m), 1289 (m), 1237 (m), 1148 (m), 928 (m), 849 (m), 751 (s), 730 (m), 600 (m). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 280 ([M]⁺, 30), 278 ([M]⁺, 30), 185 (19), 183 (19), 170 (9), 157 (7), 155 (8), 124 (7), 123 (100), 95 (32), 76 (9), 75 (19), 50 (8). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₁₃H₈O₁Br₁F₁ [M]⁺ 277.97371, gefunden 277.97391, berechnet für C₁₃H₈O₁⁸¹Br₁F₁ [M]⁺ 279.97166, gefunden 279.97209.

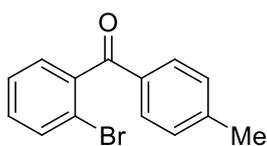
2-Brombenzophenon (3b)



Ausgehend von **1b** (83.0 mg, 0.68 mmol), **2** (0.09 mL, 0.68 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (24.0 mg, 0.03 mmol) und K₃PO₄ (435.0 mg, 2.05 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **3b** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 41 – 43 °C) erhalten (139.0 mg, 76%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**: δ = 7.84 – 7.79 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.68 – 7.57 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.50 – 7.39 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.39 – 7.32 (m, 2H, CH_{Ar}) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**: δ = 195.9 (CO), 140.8 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 133.8 (CH_{Ar}), 133.3 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 130.3 (2CH_{Ar}),

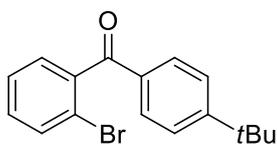
129.1 (CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 119.6 (C_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 3065 (w), 3056 (w), 1660 (m), 1590 (m), 1316 (m), 1290 (m), 1249 (m), 925 (m), 761 (m), 736 (m), 720 (m), 701 (s), 685 (m), 663 (m), 630 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 262 ([M]⁺, 35), 260 ([M]⁺, 35), 185 (30), 183 (30), 181 (17), 157 (11), 155 (11), 152 (13), 106 (8), 105 (100), 77 (46), 76 (19), 75 (13), 74 (7), 51 (18), 50 (13). **HRMS (ESI-TOF):** Berechnet für C₁₃H₉O₁Br₁ [M+H]⁺ 260.9915, gefunden 260.9913, berechnet für C₁₃H₉O₁⁸¹Br₁ [M+H]⁺ 262.9919, gefunden 262.9921.

(2-Brom)(4'-methyl)-benzophenon (3c)



Ausgehend von **1c** (93.0 mg, 0.68 mmol), **2** (0.09 mL, 0.68 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (24.0 mg, 0.03 mmol) und K₃PO₄ (435.0 mg, 2.05 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **3c** als gelblicher Feststoff (mp.: 82 – 84 °C) erhalten (152.0 mg, 81%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.75 – 7.68 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.67 – 7.61 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.43 – 7.30 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.29 – 7.24 (m, 2H, CH_{Ar}), 2.43 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-d):** δ = 195.6 (CO), 144.9 (C_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 133.7 (C_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 130.5 (2CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 119.6 (C_{Ar}), 21.9 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 3058 (w), 3024 (w), 2917 (w), 2859 (w), 1658 (m), 1600 (m), 1286 (m), 1249 (m), 927 (m), 836 (m), 744 (s), 604 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 276 ([M]⁺, 24), 274 ([M]⁺, 24), 185 (9), 183 (9), 165 (9), 120 (9), 119 (100), 91 (25), 95 (12). **HRMS (ESI-TOF):** Berechnet für C₁₄H₁₁O₁Br₁ [M+H]⁺ 275.0071, gefunden 275.0068, berechnet für C₁₄H₁₁O₁⁸¹Br₁ [M+H]⁺ 277.0073, gefunden 277.0070.

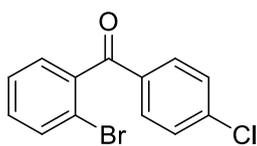
(2-Brom)(4'-tert-butyl)-benzophenon (3d)



Ausgehend von **1d** (122.0 mg, 0.68 mmol), **2** (0.09 mL, 0.68 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (24.0 mg, 0.03 mmol) und K₃PO₄ (435.0 mg, 2.05 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **3d** als gelbliches Öl erhalten (162.0 mg, 75%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.79 – 7.73 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.68 – 7.62 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.51 – 7.39 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.39 – 7.29 (m, 2H, CH_{Ar}), 1.35 (s, 9H, 3CH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-d):** δ = 195.6 (CO), 157.8 (C_{Ar}), 141.1 (C_{Ar}), 133.6 (C_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 130.3 (2CH_{Ar}), 128.9 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 125.7 (2CH_{Ar}), 119.6 (C_{Ar}), 35.3 (C_{tBu}), 31.2 (3CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 2961 (w), 2904 (w), 2868 (w), 1668 (m), 1602 (m), 1285 (m), 1267 (m), 929 (s), 850 (m), 758 (m), 749 (m), 730 (m).

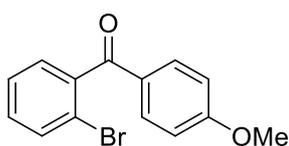
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 318 ($[M]^+$, 29), 316 ($[M]^+$, 29), 304 (16), 303 (98), 302 (18), 301 (100), 185 (31), 183 (32), 178 (7), 161 (25), 157 (13), 155 (14), 118 (8), 115 (9), 91 (8), 77 (8), 76 (9), 75 (7). **HRMS (ESI-TOF):** Berechnet für $C_{17}H_{17}O_1Br_1$ $[M+H]^+$ 317.0541, gefunden 317.0543, berechnet für $C_{17}H_{17}O_1^{81}Br_1$ $[M+H]^+$ 319.0539, gefunden 319.0540.

(2-Brom)(4'-chlor)-benzophenon (3e)

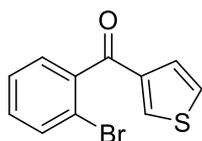


Ausgehend von **1e** (107.0 mg, 0.68 mmol), **2** (0.09 mL, 0.68 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (24.0 mg, 0.03 mmol) und K_3PO_4 (435.0 mg, 2.05 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **3e** als gelbliches Öl erhalten (148.0 mg, 73%). **1H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.78 – 7.71 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.68 – 7.62 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.48 – 7.40 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.39 – 7.31 (m, 2H, CH_{Ar}) ppm. **^{13}C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 194.7 (CO), 140.5 (C_{Ar}), 140.4 (C_{Ar}), 134.6 (C_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 131.6 (2 CH_{Ar}), 131.5 (CH_{Ar}), 129.2 (2 CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 119.6 (C_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 3058 (w), 1667 (m), 1584 (m), 1288 (m), 1089 (m), 925 (m), 843 (m), 744 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 296 ($[M]^+$, 25), 294 ($[M]^+$, 19), 185 (19), 183 (18), 141 (20), 139 (75), 111 (14), 76 (8), 75 (11), 40 (7), 32 (100). **HRMS (EI):** Berechnet für $C_{13}H_8O_1Br_1Cl_1$ $[M]^+$ 293.94416, gefunden 293.94490, berechnet für $C_{13}H_8O_1^{81}Br_1Cl_1$ $[M]^+$ 295.94211, gefunden 295.94269.

(2-Brom)(4'-methoxy)-benzophenon (3f)



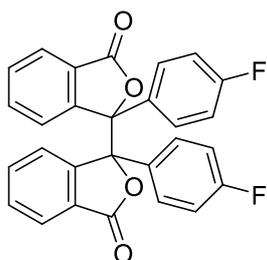
Ausgehend von **1f** (104.0 mg, 0.68 mmol), **2** (0.09 mL, 0.68 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (24.0 mg, 0.03 mmol) und K_3PO_4 (435.0 mg, 2.05 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **3f** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 95 – 97 °C) erhalten (142.0 mg, 71%). **1H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.82 – 7.74 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.66 – 7.60 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.45 – 7.28 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.97 – 6.90 (m, 2H, CH_{Ar}), 3.87 (s, 3H, OCH_3) ppm. **^{13}C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 194.5 (CO), 164.2 (C_{Ar}), 141.2 (C_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 132.7 (2 CH_{Ar}), 130.9 (CH_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}), 114.0 (2 CH_{Ar}), 55.6 (OCH_3) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 3055 (w), 2972 (w), 2916 (w), 2841 (w), 1654 (m), 1595 (m), 1292 (m), 1251 (m), 1148 (m), 1019 (m), 925 (m), 860 (m), 760 (s), 606 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 292 ($[M]^+$, 24), 290 ($[M]^+$, 24), 185 (5), 183 (5), 139 (6), 136 (8), 135 (100), 107 (5), 92 (9), 77 (12), 76 (6), 75 (5), 64 (5), 63 (5). **HRMS (ESI-TOF):** Berechnet für $C_{14}H_{11}O_2Br_1$ $[M+H]^+$ 291.0020, gefunden 291.0020, berechnet für $C_{14}H_{11}O_2^{81}Br_1$ $[M+H]^+$ 293.0023, gefunden 293.0020.

(2-Bromphenyl)(thiophen-3-yl)methanon (3g)

Ausgehend von **1g** (87.0 mg, 0.68 mmol), **2** (0.09 mL, 0.68 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (24.0 mg, 0.03 mmol) und K₃PO₄ (435.0 mg, 2.05 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **3g** als gelbliches Öl erhalten (138.0 mg, 75%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-d)**: δ = 7.80 (dd, ⁴J = 2.9 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, CH_{Heterar}), 7.67 – 7.62 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.57 (dd, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, CH_{Heterar}), 7.43 – 7.30 (m, 4H, CH_{Ar}) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-d)**: δ = 189.3 (CO), 141.6 (C_{Ar}), 141.3 (C_{Ar}), 136.1 (CH_{Ar}), 133.5 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 126.8 (CH_{Ar}), 119.4 (C_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: $\tilde{\nu}$ = 3102 (w), 3056 (w), 1652 (m), 1506 (m), 1391 (m), 1281 (m), 1250 (m), 857 (m), 815 (m), 764 (m), 739 (s), 704 (m), 682 (m), 644 (m). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 268 ([M]⁺, 53), 266 ([M]⁺, 51), 188 (20), 187 (95), 186 (15), 185 (27), 183 (28), 158 (11), 157 (18), 155 (18), 115 (21), 113 (13), 112 (15), 111 (100), 83 (25), 76 (17), 75 (17), 50 (12), 39 (25). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₁₁H₇O₁Br₁S₁ [M]⁺ 265.93955, gefunden 265.93990, berechnet für C₁₁H₇O₁⁸¹Br₁S₁ [M]⁺ 267.93750, gefunden 267.93794.

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Isobenzofuranone 4d-f, 6a-e und des 4H-Inden[1,2-b]thiophen-4-ons (7)

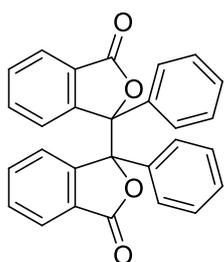
In ein mit Argon gefülltes Druckrohr wurden **3a-g** (1.0 Äq.), Pd(OAc)₂ (0.05 Äq.), (±)-BINAP (0.1 Äq.) sowie [Mo(CO)₆] (1.0 Äq.) und DBU (2.0 Äq.) gegeben. Nach der Zugabe von trockenem Toluol (3 mL/ 0.3 mmol **3a-g**) wurde das Druckrohr ein weiteres Mal mit Argon gefüllt und mit einem Teflondeckel verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde für 24 h bei 100 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach einer Extraktion mit Dichlormethan und Wasser wurde das Rohprodukt über Na₂SO₄ getrocknet und mittels einer Säulenchromatographie gereinigt (Heptan/Essigsäureethylester, 50:1).

1,1'-Bis(4-fluorphenyl)-1,1'-bisisobenzofuran-3,3'(1H,1'H)-dion (6a)

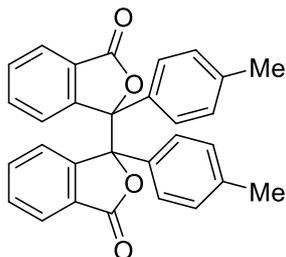
Ausgehend von **3a** (100.0 mg, 0.36 mmol), Pd(OAc)₂ (5.0 mg, 0.02 mmol), (±)-BINAP (22.0 mg, 0.03 mmol) sowie [Mo(CO)₆] (95.0 mg, 0.36 mmol), und DBU (0.11 mL, 0.72 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **6a** als weißer Feststoff (mp.: 158 – 260 °C) erhalten (110.0 mg, 67%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**: δ = 8.30 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.91 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.78 – 7.71 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.71 – 7.65 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.65 – 7.62 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.62 – 7.55 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.45 (td, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.34

(td, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.95 – 6.89 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.83 – 6.76 (m, 2H, CH_{Ar}) ppm. **¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**: $\delta = -112.57, -112.92$ ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**: $\delta = 168.9$ (CO), 168.4 (CO), 162.7 (d, $^1J_{CF} = 248.8$ Hz, CF), 162.6 (d, $^1J_{CF} = 249.4$ Hz, CF), 148.8 (C_{Ar}), 148.7 (C_{Ar}), 134.8 (CH_{Ar}), 134.5 (CH_{Ar}), 132.4 (d, $^4J_{CF} = 3.3$ Hz, C_{Ar}), 130.8 (d, $^4J_{CF} = 3.3$ Hz, C_{Ar}), 130.0 (2CH_{Ar}), 128.8 (d, $^3J_{CF} = 8.3$ Hz, 2CH_{Ar}), 128.4 (d, $^3J_{CF} = 8.3$ Hz, 2CH_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 125.9 (2CH_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 115.2 (d, $^2J_{CF} = 21.8$ Hz, 2CH_{Ar}), 114.9 (d, $^2J_{CF} = 22.4$ Hz, 2CH_{Ar}), 90.5 (C_{Lacton}), 89.7 (C_{Lacton}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: $\tilde{\nu} = 3401$ (w), 3087 (w), 2922 (w), 2853 (w), 1776 (m), 1507 (m), 1226 (m), 1163 (m), 1007 (s), 999 (s), 822 (m), 738 (m). **MS (EI, 70 eV, Monomer)**: m/z (%) = 228 ([M]⁺, 17), 227 (100), 171 (6), 170 (19), 169 (2), 151 (4), 123 (6), 105 (2), 95 (7), 76 (2), 75 (2). **HRMS (ESI-TOF, Dimer)**: Berechnet für C₂₈H₁₆O₄F₂ [M+H]⁺ 455.1095, gefunden 455.1097.

1,1'-Diphenyl-1,1'-bisisobenzofuran-3,3'-(1*H*,1'*H*)-dion (6b)



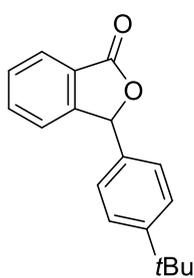
Ausgehend von **3b** (100.0 mg, 0.38 mmol), Pd(OAc)₂ (4.0 mg, 0.02 mmol), (±)-BINAP (24.0 mg, 0.04 mmol) sowie [Mo(CO)₆] (101.0 mg, 0.38 mmol), und DBU (0.11 mL, 0.76 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **6b** als weißer Feststoff (mp.: 273 – 275 °C) erhalten (114.0 mg, 71%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**: $\delta = 8.36$ (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.95 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.75 – 7.68 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.64 – 7.51 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.41 (td, $^3J = 7.6$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.33 (td, $^3J = 7.5$ Hz, $^4J = 0.8$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.23 – 7.17 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.14 – 7.08 (m, 2H, CH_{Ar}) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**: $\delta = 169.3$ (CO), 168.8 (CO), 149.2 (C_{Ar}), 149.1 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 135.1 (C_{Ar}), 134.7 (CH_{Ar}), 134.3 (CH_{Ar}), 129.9 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 126.9 (2CH_{Ar}), 126.5 (2CH_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 125.8 (C_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 91.0 (C_{Lacton}), 90.2 (C_{Lacton}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: $\tilde{\nu} = 2955$ (w), 2922 (w), 2852 (w), 1770 (s), 1464 (m), 1285 (m), 1241 (m), 1065 (m), 995 (m), 971 (m), 753 (m), 736 (s), 712 (m), 688 (m), 628 (m). **MS (EI, 70 eV, Monomer)**: m/z (%) = 210 ([M]⁺, 15), 209 (100), 153 (6), 152 (19), 151 (4), 105 (6), 77 (9), 52 (2). **HRMS (ESI-TOF, Dimer)**: Berechnet für C₂₈H₁₈O₄ [M+H]⁺ 419.1283, gefunden 419.1280.

1,1'-Bis(4-methylphenyl)-1,1'-bisisobenzofuran-3,3'(1H,1'H)-dion (6c)

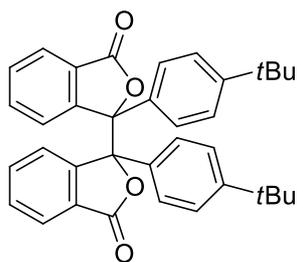
Ausgehend von **3c** (100.0 mg, 0.36 mmol), Pd(OAc)₂ (5.0 mg, 0.02 mmol), (±)-BINAP (22.0 mg, 0.03 mmol) sowie [Mo(CO)₆] (95.0 mg, 0.36 mmol), und DBU (0.11 mL, 0.72 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **6c** als weißer Feststoff (**mp.**: 259 – 260 °C) erhalten (122.0 mg, 75%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 8.32 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.89 (d, ³J = 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.75 – 7.66 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.63 – 7.56 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.53 – 7.45 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.44 – 7.35 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.30 (td, ³J = 7.5 Hz, ⁴J = 0.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.03 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.90 (d, ³J = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.15 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 169.5 (CO), 169.0 (CO), 149.5 (2C_{Ar}), 138.4 (C_{Ar}), 138.2 (C_{Ar}), 134.6 (CH_{Ar}), 134.2 (CH_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 129.6 (CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 126.8 (2CH_{Ar}), 126.4 (2CH_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 125.7 (C_{Ar}), 125.6 (2CH_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 91.1 (C_{Lacton}), 90.3 (C_{Lacton}), 21.1 (CH₃), 20.9 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 3032 (w), 2922 (w), 1772 (s), 1244 (m), 1067 (m), 990 (m), 969 (m), 736 (s). **MS (EI, 70 eV, Monomer)**: *m/z* (%) = 225 (2), 224 ([M]⁺, 18), 223 (100), 166 (4), 165 (11), 152 (11), 119 (3), 65 (2). **HRMS (ESI-TOF, Dimer)**: Berechnet für C₃₀H₂₂O₄ [M+H]⁺ 447.1596, gefunden 447.1593.

1,1'-Bis(4-(*tert*-butyl)phenyl)-1,1'-bisisobenzofuran-3,3'(1H,1'H)-dion (6d)

Ausgehend von **3d** (100.0 mg, 0.32 mmol), Pd(OAc)₂ (4.0 mg, 0.02 mmol), (±)-BINAP (20.0 mg, 0.03 mmol) sowie [Mo(CO)₆] (83.0 mg, 0.32 mmol), und DBU (0.09 mL, 0.64 mmol) in Toluol (3 mL) wurde ein Gemisch, bestehend aus Verbindung **4d** und **6d**, im Verhältnis (0.5:1), als weißer Feststoff (**mp.**: 277 – 280 °C) erhalten (125.0 mg, 74%).

Monomer (4d)

¹H NMR (250 MHz Chloroform-*d*): δ = 8.28 (d, ³J = 7.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.65 (pt, ³J = 7.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.06 (d, ³J = 8.4 Hz, 4H, CH_{Ar}), 6.35 (s, 1H, CH_{Lacton}), 1.26 (s, 9H, 3CH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 169.7 (CO), 151.6 (C_{Ar}), 148.9 (C_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 132.5 (C_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 124.9 (C_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 124.4 (2CH_{Ar}), 124.3 (2CH_{Ar}), 122.1 (CH_{Ar}), 81.9 (CH_{Lacton}), 33.8 (C_{tBu}), 30.4 (3CH₃) ppm.

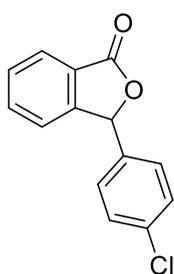
Dimer (6d)

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.91 (d, 3J = 7.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.58 – 7.44 (m, 9H, CH_{Ar}), 7.33 (pt, 3J = 6.9 Hz, 3H, CH_{Ar}), 7.15 (dd, 3J = 8.3 Hz, 4J = 2.8 Hz, 3H, CH_{Ar}), 1.17 (s, 9H, 3CH₃), 1.10 (s, 9H, 3CH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 168.5 (CO), 168.0 (CO), 150.6 (C_{Ar}), 150.5 (C_{Ar}), 148.5 (C_{Ar}), 148.1 (C_{Ar}), 133.6 (CH_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 132.6 (C_{Ar}), 131.1 (C_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 125.7 (2CH_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 125.4 (2CH_{Ar}), 125.2 (C_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 123.8 (2CH_{Ar}), 123.8 (2CH_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}), 90.2 (C_{Lacton}), 89.4 (C_{Lacton}), 33.5 (C_{tBu}), 33.5 (C_{tBu}), 30.3 (3CH₃), 30.2 (3CH₃) ppm.

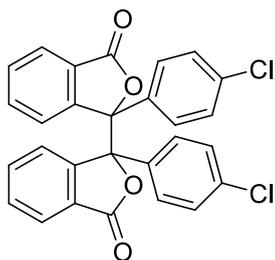
IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3050 (w), 2960 (w), 2928 (w), 2866 (w), 1771 (s), 1286 (m), 1069 (m), 998 (s), 974 (m), 818 (m), 752 (s), 712 (m), 700 (m). **MS (EI, 70 eV, Monomer):** m/z (%) = 267 (2), 266 ([M]⁺, 20), 265 (100), 251 (2), 250 (4), 235 (7), 210 (4), 209 (22), 179 (3), 178 (5), 152 (3), 58 (2), 57 (34), 41 (5). **HRMS (ESI-TOF, Monomer):** Berechnet für C₁₈H₁₈O₂ [M+H]⁺ 267.1385, gefunden 267.1385. **HRMS (ESI-TOF, Dimer):** Berechnet für C₃₆H₃₄O₄ [M+H]⁺ 531.2535, gefunden 531.2537.

1,1'-Bis(4-chlorphenyl)-1,1'-bisisobenzofuran-3,3'(1*H*,1'*H*)-dion (6e)

Ausgehend von **3e** (100.0 mg, 0.34 mmol), Pd(OAc)₂ (4.0 mg, 0.02 mmol), (±)-BINAP (21.0 mg, 0.03 mmol) sowie [Mo(CO)₆] (89.0 mg, 0.34 mmol), und DBU (0.1 mL, 0.68 mmol) in Toluol (3 mL) wurde ein Gemisch, bestehend aus Verbindung **4e** und **6e**, im Verhältnis (0.6:1), als weißer Feststoff (**mp.**: 236 – 238 °C) erhalten (107.0 mg, 65%).

Monomer (4e)

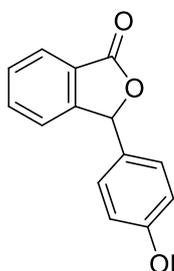
¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.21 (d, 3J = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.67 (pt, 3J = 7.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.38 (pt, 3J = 7.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.01 (d, 3J = 8.5 Hz, 3H, CH_{Ar}), 6.29 (s, 1H, CH_{Lacton}) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 169.7 (CO), 148.7 (C_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 134.5 (C_{Ar}), 134.4 (CH_{Ar}), 129.1 (CH_{Ar}), 128.8 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 125.0 (C_{Ar}), 122.3 (CH_{Ar}), 81.4 (CH_{Lacton}) ppm.

Dimer (6e)

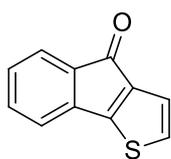
¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.89 (d, 3J = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.81 (d, 3J = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.62 – 7.43 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.31 – 7.21 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.14 (d, 3J = 8.3 Hz, 3H, CH_{Ar}) ppm.

¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*): δ = 168.8 (CO), 168.2 (CO), 148.5 (C_{Ar}), 148.4 (C_{Ar}), 135.2 (C_{Ar}), 134.9 (C_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 134.6 (CH_{Ar}), 134.5 (CH_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 130.2 (2CH_{Ar}), 128.6 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.7 (2CH_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 90.2 (C_{Lacton}), 89.5 (C_{Lacton}) ppm.

IR (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2924 (w), 2854 (w), 1775 (m), 1286 (m), 1090 (m), 1065 (m), 992 (m), 972 (m), 812 (m), 748 (s), 722 (m), 695 (m). **MS (EI, 70 eV, Monomer):** m/z (%) = 246 (12), 245 (8), 244 ([M]⁺, 37), 243 (11), 210 (17), 209 (100), 165 (42), 164 (10), 163 (14), 152 (16), 139 (19), 133 (11), 111 (8), 105 (64), 104 (34), 77 (18), 76 (16), 75 (11), 51 (9), 50 (9). **HRMS (ESI-TOF, Monomer):** Berechnet für C₁₄H₉ClO₂ [M+H]⁺ 245.0367, gefunden 245.0361. **HRMS (ESI-TOF, Dimer):** Berechnet für C₂₈H₁₆O₄Cl₂ [M+H]⁺ 487.0504, gefunden 487.0504.

3-(4-Methoxyphenyl)isobenzofuran-1(3H)-on (4f)

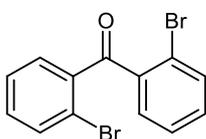
Ausgehend von **3f** (100.0 mg, 0.34 mmol), Pd(OAc)₂ (4.0 mg, 0.02 mmol), (±)-BINAP (21.0 mg, 0.03 mmol) sowie [Mo(CO)₆] (90.0 mg, 0.34 mmol), und DBU (0.10 mL, 0.68 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **4f** als weißer Feststoff (**mp.**: 112 – 114 °C) erhalten (52.0 mg, 63%). $[\alpha]_{589}^{26} = 0$ (CHCl₃, $\beta = 1.0$ mg·mL⁻¹). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.96 (d, 3J = 7.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.65 (dd, 3J = 7.5 Hz, 4J = 1.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.55 (dd, 3J = 7.5 Hz, 4J = 0.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.31 (dd, 3J = 7.5 Hz, 4J = 0.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.22 – 7.13 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.93 – 6.85 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.37 (s, 1H, CH_{Lacton}), 3.80 (s, 3H, OCH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 170.6 (CO), 160.5 (C_{Ar}), 149.9 (C_{Ar}), 134.3 (CH_{Ar}), 129.4 (CH_{Ar}), 128.9 (2CH_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 125.7 (CH_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 114.4 (2CH_{Ar}), 82.8 (CH_{Lacton}), 55.4 (OCH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 3064 (w), 3018 (w), 2969 (w), 2914 (w), 2842 (w), 1750 (s), 1285 (m), 1070 (m), 962 (m), 737 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 241 (16), 240 ([M]⁺, 100), 239 (15), 209 (21), 196 (19), 195 (25), 181 (25), 165 (25), 153 (20), 152 (35), 135 (41), 105 (12), 104 (35), 77 (19), 76 (15). **HRMS (ESI-TOF):** Berechnet für C₁₅H₁₂O₃ [M+H]⁺ 241.0864, gefunden 241.0864.

4H-Inden[1,2-b]thiophen-4-on (7)

Ausgehend von **3g** (100.0 mg, 0.37 mmol), Pd(OAc)₂ (4.0 mg, 0.02 mmol), (±)-BINAP (23.0 mg, 0.03 mmol) sowie [Mo(CO)₆] (99.0 mg, 0.37 mmol), und DBU (0.11 mL, 0.74 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **7** als gelber Feststoff (**mp.**: 92 – 95 °C) erhalten (56.0 mg, 80%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 7.43 (ddd, ³J = 7.2 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, ⁵J = 0.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.32 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.19 – 7.13 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.13 – 7.09 (m, 2H, CH_{Ar}) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 187.3 (CO), 159.1 (C_{Ar}), 142.1 (C_{Ar}), 138.9 (C_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 134.0 (CH_{Ar}), 129.2 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 121.5 (CH_{Ar}), 119.4 (CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 3102 (w), 3077 (w), 2922 (w), 2851 (w), 1702 (m), 1601 (m), 1241 (m), 860 (m), 752 (s), 692 (s). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 188 (5), 187 (12), 186 ([M]⁺, 100), 159 (4), 158 (29), 153 (4), 114 (12), 113 (8), 93 (4), 87 (4), 79 (5), 63 (4). **HRMS (ESI-TOF)**: Berechnet für C₁₁H₆O₁S₁ [M+H]⁺ 187.0218, gefunden 187.0211.

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der 2,2'-Dibrombenzophenone 8a-c

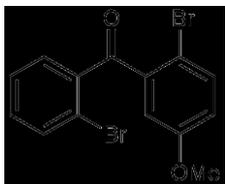
In ein mit Argon gefülltes Druckrohr wurden die 2-Bromphenylboronsäure **1h** (1.0 Äq.), das 2-Brombenzoylchlorid **2a-c** (1.0 Äq.) sowie Pd(PPh₃)Cl₂ (0.05 Äq.) und K₃PO₄ (3.0 Äq.) gegeben. Nach der Zugabe von trockenem Toluol (3 mL/ 0.7 mmol **1h**) wurde das Druckrohr ein weiteres Mal mit Argon gefüllt und mit einem Teflondeckel verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde über 8 h bei 100 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach einer Extraktion mit Dichlormethan und Wasser wurde das Rohprodukt über Na₂SO₄ getrocknet und durch eine Säulenchromatographie gereinigt (Heptan/Essigsäureethylester, 50:1).

2,2'-Dibrombenzophenon (8a)

Ausgehend von **1h** (136.0 mg, 0.68 mmol), **2a** (0.09 mL, 0.68 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (24.0 mg, 0.03 mmol) und K₃PO₄ (433.0 mg, 2.04 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **8a** als gelbliches Öl erhalten (157.0 mg, 68%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 7.69 – 7.61 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.49 – 7.43 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.40 – 7.34 (m, 4H, CH_{Ar}) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 195.3 (CO), 139.3 (2C_{Ar}), 134.0 (2CH_{Ar}), 132.5 (2CH_{Ar}), 131.3 (2CH_{Ar}), 127.2 (2CH_{Ar}), 121.1 (2C_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 3055 (w), 1666 (m), 1291 (m), 1272 (m), 1242 (m), 1027 (m), 927 (m), 769 (m), 742 (s), 627 (m). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 342 ([M]⁺, 21), 340 ([M]⁺, 42), 338 ([M]⁺, 21), 186 (7), 185 (96), 184 (8), 183 (100), 157 (28), 155 (28), 152 (11), 151 (7), 76 (27), 75 (26), 74 (10), 50 (16).

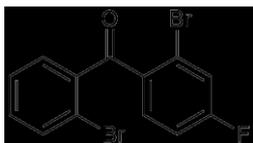
HRMS (ESI-TOF): Berechnet für $C_{13}H_8O_1Br_2$ $[M+H]^+$ 338.9020, gefunden 338.9017, berechnet für $C_{13}H_8O_1Br_1^{81}Br_1$ $[M+H]^+$, gefunden 340.8998, berechnet für $C_{13}H_8O_1^{81}Br_2$ $[M+H]^+$ 342.9006, gefunden 342.9000.

(2-Brom-5-methoxy)(2'-brom)-benzophenon (8b)



Ausgehend von **1h** (121.0 mg, 0.60 mmol), **2b** (0.09 mL, 0.60 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (21.0 mg, 0.03 mmol) und K_3PO_4 (382.0 mg, 2.05 mmol) in Toluol (3 mL) wurde ein Gemisch, bestehend aus **8b** und **A**, im Verhältnis 1:0.3 als gelbliches Öl erhalten (138.0 mg, 54%). **1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.57 – 7.54 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.41 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.36 (dd, $^3J = 5.7$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.28 – 7.26 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.26 – 7.24 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.92 (d, $^4J = 3.1$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.82 (dd, $^3J = 8.8$ Hz, $^4J = 3.1$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 3.69 (s, 1H, OCH_3) ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 195.1 (CO), 158.7 (C_{Ar}), 140.0 (C_{Ar}), 139.0 (C_{Ar}), 134.7 (CH_{Ar}), 134.1 (CH_{Ar}), 132.6 (CH_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 121.2 (C_{Ar}), 118.5 (CH_{Ar}), 116.5 (CH_{Ar}), 111.3 (C_{Ar}), 55.6 (OCH_3) ppm. **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 372 ($[M]^+$, 37), 371 (12), 370 ($[M]^+$, 73), 368 ($[M]^+$, 38), 215 (41), 213 (42), 211 (15), 210 (100), 195 (12), 185 (65), 183 (59), 157 (25), 155 (25), 139 (24), 76 (14), 75 (18), 63 (23). **HRMS (EI):** Berechnet für $C_{14}H_{10}O_2Br_2$ $[M]^+$ 367.9023, gefunden 367.9055, berechnet für $C_{14}H_{10}O_2Br_1^{81}Br_1$ $[M]^+$ 369.9027, gefunden 370.0360, berechnet für $C_{14}H_{10}O_2^{81}Br_2$ $[M]^+$ 371.9033, gefunden 371.9035.

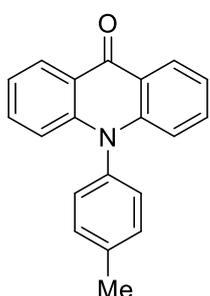
(2-Brom-4-fluor)(2'-brom)-benzophenon (8c)



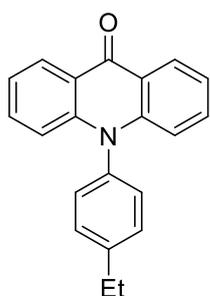
Ausgehend von **1h** (127.0 mg, 0.63 mmol), **2c** (0.09 mL, 0.63 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (22.0 mg, 0.03 mmol) und K_3PO_4 (401.0 mg, 2.05 mmol) in Toluol (3 mL) wurde ein Gemisch, bestehend aus **8c** und **B**, im Verhältnis 1:0.3 als gelbliches Öl erhalten (126.0 mg, 51%). **1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.79 – 7.72 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.57 – 7.50 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.47 – 7.40 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.35 – 7.22 (m, 3H, CH_{Ar}) ppm. **^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*):** δ = -114.05 ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 194.2 (CO), 163.8 (d, $^1J_{CF} = 257.4$ Hz, CF), 139.4 (C_{Ar}), 135.4 (d, $^4J_{CF} = 3.5$ Hz, C_{Ar}), 134.0 (CH_{Ar}), 133.3 (d, $^3J_{CF} = 9.3$ Hz, CH_{Ar}), 132.5 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 122.4 (d, $^3J_{CF} = 10.0$ Hz, C_{Ar}), 121.6 (d, $^2J_{CF} = 24.6$ Hz, CH_{Ar}), 120.9 (C_{Ar}), 114.7 (d, $^2J_{CF} = 21.4$ Hz, CH_{Ar}) ppm. **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 359 ($[M]^+$, 2), 357 ($[M]^+$, 3), 356 (19), 355 ($[M]^+$, 100), 354 (20), 353 (99), 273 (40), 244 (13), 198 (10), 170 (14), 137 (13). **HRMS (EI):** Berechnet für $C_{13}H_7F_1O_1Br_2$ $[M]^+$ 355.88422, gefunden 355.88372, berechnet für $C_{13}H_7F_1O_1Br_1^{81}Br_1$ $[M]^+$ 357.88217, gefunden 357.88185, berechnet für $C_{13}H_7F_1O_1^{81}Br_2$ $[M]^+$ 359.88013, gefunden 359.87967.

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Acridin-9(10H)-one **9a-v**

In ein mit Argon gefülltes Druckrohr wurden **8a-c** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), Dppf (0.1 Äq.), Amin (3.0 Äq.), KOtBu (6.0 Äq.) gegeben. Nach der Zugabe von trockenem Toluol (3 mL/ 0.3 mmol **8a-c**) wurde das Druckrohr ein weiteres Mal mit Argon gefüllt und mit einem Teflondeckel verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde über 24 h bei 100 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach einer Extraktion mit Dichlormethan und Salzsäure (1M) wurde das Rohprodukt über Na₂SO₄ getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt (Heptan/Essigsäureethylester, 10:1).

10-(4-Methylphenyl)acridin-9(10H)-on (9a)

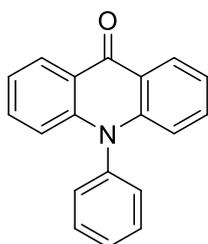
Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KOtBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Methylanilin (96.0 mg, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9a** als gelber Feststoff (**mp.**: 290 – 292 °C) erhalten (80.0 mg, 95%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**: δ = 8.58 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 2.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.53 – 7.45 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.30 – 7.21 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.80 (d, ³J = 9.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 2.54 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**: δ = 178.2 (CO), 143.3 (2C_{Ar}), 139.8 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 133.3 (2CH_{Ar}), 131.8 (2CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 127.3 (2CH_{Ar}), 121.9 (2C_{Ar}), 121.5 (2CH_{Ar}), 117.0 (2CH_{Ar}), 21.4 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 3051 (w), 3033 (w), 2921 (w), 2853 (w), 1630 (m), 1596 (m), 1485 (m), 1456 (m), 1299 (m), 1271 (m), 1156 (m), 1038 (m), 1025 (m), 935 (m), 824 (m), 753 (s), 673 (m), 520 (m). **MS (EI, 70 eV)**: m/z (%) = 286 (20), 285 ([M]⁺, 100), 284 (12), 254 (9), 241 (15), 166 (11), 164 (7), 140 (17), 139 (10), 120 (8), 91 (12), 89 (13), 77 (12), 76 (13), 75 (8), 65 (22), 63 (15), 50 (11), 39 (15). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₂₀H₁₅O₁N₁ [M]⁺ 285.11482, gefunden 285.11482.

10-(4-Ethylphenyl)acridin-9(10H)-on (9b)

Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KOtBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Ethylanilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9b** als gelber Feststoff (**mp.**: 228 – 231 °C) erhalten (80.0 mg, 91%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**: δ = 8.57 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.58 – 7.43 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.30 – 7.18 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.79 (d, ³J = 8.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 2.83 (q, ³J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.38 (t, ³J = 7.6 Hz, 3H, CH₃) ppm.

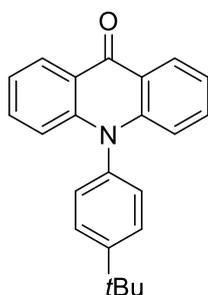
¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ = 178.2 (CO), 145.9 (C_{Ar}), 143.3 (2C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 133.2 (2CH_{Ar}), 130.5 (2CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 127.2 (2CH_{Ar}), 121.8 (2C_{Ar}), 121.5 (2CH_{Ar}), 117.0 (2CH_{Ar}), 28.7 (CH₂), 15.4 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 3030 (w), 2963 (w), 2926 (w), 2869 (w), 1632 (m), 1596 (m), 1483 (m), 1456 (m), 1357 (m), 1300 (m), 1172 (m), 1040 (m), 935 (m), 752 (s), 671 (m). **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 299 ([M]⁺, 47), 284 (17), 283 (11), 270 (10), 241 (10), 140 (28), 139 (14), 103 (11), 90 (12), 89 (22), 78 (10), 77 (28), 76 (22), 75 (11), 50 (26), 39 (10), 29 (100). **HRMS (EI):** Berechnet für C₂₁H₁₇O₁N₁ [M]⁺ 299.13047, gefunden 299.13069.

10-Phenylacridin-9(10*H*)-on (9c)



Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und Anilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9c** als gelber Feststoff (**mp.**: 263 – 265 °C) erhalten (69.0 mg, 87%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.60 (ddd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, ⁵*J* = 0.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.76 – 7.64 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.50 (ddd, ³*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.44 – 7.32 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.28 (ddd, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.76 (ddd, ³*J* = 8.6 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, ⁵*J* = 0.5 Hz, 2H, CH_{Ar}) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 178.3 (CO), 143.3 (2C_{Ar}), 139.1 (C_{Ar}), 133.4 (2CH_{Ar}), 131.2 (2CH_{Ar}), 130.2 (2CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 127.4 (2CH_{Ar}), 121.9 (2C_{Ar}), 121.7 (2CH_{Ar}), 116.9 (2CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 3045 (w), 2954 (w), 2921 (w), 2850 (w), 1596 (m), 1480 (m), 1455 (m), 1303 (m), 1160 (m), 1037 (m), 1025 (m), 746 (s), 703 (m), 670 (m). **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 272 (22), 271 ([M]⁺, 100), 270 (20), 243 (8), 242 (13), 241 (19), 240 (4), 166 (4), 140 (4), 139 (4), 135 (6), 121 (10), 51 (5). **HRMS (EI):** Berechnet für C₁₉H₁₃O₁N₁ [M]⁺ 271.09917, gefunden 271.09942.

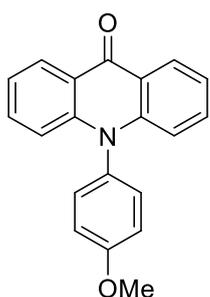
10-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)acridin-9(10*H*)-on (9d)



Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-*tert*-Butylanilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9d** als gelber Feststoff (**mp.**: 298 – 300 °C) erhalten (89.0 mg, 92%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.51 (dd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.4 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.66 – 7.58 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.42 (ddd, ³*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.24 – 7.14 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.71 (d, ³*J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 1.38 (s, 9H, 3CH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 178.3 (CO), 152.9 (C_{Ar}), 143.4 (2C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 133.3 (2CH_{Ar}), 129.4 (2CH_{Ar}), 128.0 (2CH_{Ar}), 127.3 (2CH_{Ar}), 121.9 (2C_{Ar}), 121.5 (2CH_{Ar}),

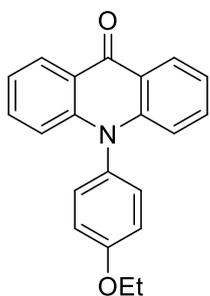
117.0 (2CH_{Ar}), 35.1 (C_{tBu}), 31.5 (3CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 2961 (w), 2927 (w), 2902 (w), 2866 (w), 1635 (m), 1597 (m), 1481 (m), 1456 (m), 1357 (m), 1301 (m), 1269 (m), 1158 (m), 934 (m), 754 (s), 672 (m), 561 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 328 (20), 327 ([M]⁺, 100), 313 (20), 312 (69), 270 (17), 242 (21), 241 (30), 166 (42), 164 (25), 141 (20), 140 (23), 139 (18), 115 (36), 102 (15), 91 (16), 90 (18), 89 (24), 77 (41), 76 (30), 75 (15), 57 (39), 51 (15), 41 (65), 39 (36), 29 (19). **HRMS (EI):** Berechnet für C₂₃H₂₁O₁N₁ [M]⁺ 327.16177, gefunden 327.16150.

10-(4-Methoxyphenyl)acridin-9(10H)-on (9e)



Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Methoxyanilin (111.0 mg, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9e** als gelber Feststoff (mp.: 230 – 232 °C) erhalten (70.0 mg, 78%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.57 (ddd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, ⁵*J* = 0.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.49 (ddd, ³*J* = 8.7 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.33 – 7.12 (m, 6H, CH_{Ar}), 6.81 (ddd, ³*J* = 8.7 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, ⁵*J* = 0.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 3.94 (s, 3H, OCH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 178.1 (CO), 160.1 (C_{Ar}), 143.4 (2C_{Ar}), 133.2 (2CH_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 130.9 (2CH_{Ar}), 127.2 (2CH_{Ar}), 121.8 (2C_{Ar}), 121.4 (2CH_{Ar}), 116.8 (2CH_{Ar}), 116.1 (2CH_{Ar}), 55.6. (OCH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 3037 (w), 3001 (w), 2960 (w), 2837 (w), 1596 (m), 1509 (m), 1485 (m), 1454 (m), 1247 (m), 1162 (m), 1028 (m), 836 (m), 752 (s), 672 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 302 (21), 301 ([M]⁺, 100), 287 (5), 286 (27), 258 (5), 257 (8), 256 (7), 228 (10), 128 (4), 120 (4), 114 (4). **HRMS (EI):** Berechnet für C₂₀H₁₅O₂N₁ [M]⁺ 301.10973, gefunden 301.10879.

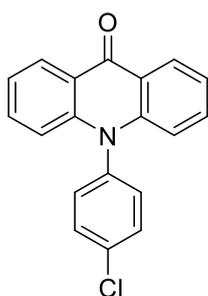
10-(4-Ethoxyphenyl)acridin-9(10H)-on (9f)



Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Ethoxyanilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9f** als gelber Feststoff (mp.: 246 – 249 °C) erhalten (70.0 mg, 75%). **¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.60 (dd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.56 – 7.49 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.28 (dd, ³*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, 4H, CH_{Ar}), 7.19 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.85 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.19 (q, ³*J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 1.54 (t, ³*J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 178.3 (CO), 159.6 (C_{Ar}), 143.6 (2C_{Ar}), 133.3 (2CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 131.0 (2CH_{Ar}), 127.3 (2CH_{Ar}), 121.9 (2C_{Ar}), 121.5 (2CH_{Ar}), 117.0 (2CH_{Ar}), 116.7 (2CH_{Ar}), 64.0 (CH₂), 14.9 (CH₃) ppm.

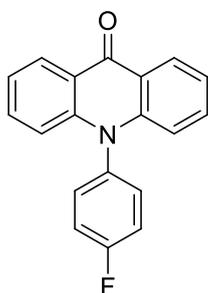
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3056 (w), 2955 (w), 2920 (w), 2850 (w), 1630 (m), 1596 (m), 1507 (m), 1484 (m), 1455 (m), 1358 (m), 1289 (m), 1241 (m), 1159 (m), 1115 (m), 1040 (m), 751 (s), 672 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 316 (22), 315 ($[\text{M}]^+$, 100), 288 (6), 287 (34), 286 (44), 258 (8), 257 (11), 256 (10), 241 (8), 230 (9), 229 (9), 228 (26), 204 (7). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_1$ $[\text{M}]^+$ 315.12538, gefunden 315.12552.

10-(4-Chlorphenyl)acridin-9(10H)-on (9g)



Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), $\text{KO}t\text{Bu}$ (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Chloranilin (115.0 mg, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9g** als gelber Feststoff (**mp.**: 285 – 287 °C) erhalten (70.0 mg, 77%). **$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.59 (ddd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.7 Hz, 5J = 0.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.76 – 7.64 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.52 (ddd, 3J = 8.7 Hz, 3J = 7.0 Hz, 4J = 1.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.40 – 7.27 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.75 (ddd, 3J = 8.7 Hz, 4J = 1.0 Hz, 5J = 0.5 Hz, 2H, CH_{Ar}) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 178.0 (CO), 142.9 (2C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 133.4 (2CH_{Ar}), 131.5 (2CH_{Ar}), 131.4 (2CH_{Ar}), 127.4 (2CH_{Ar}), 121.8 (2C_{Ar}), 121.7 (2CH_{Ar}), 116.4 (2CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 3052 (w), 3030 (w), 2923 (w), 2852 (w), 1629 (m), 1598 (m), 1484 (m), 1457 (m), 1298 (m), 1086 (m), 1021 (m), 935 (m), 751 (s), 672 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 308 (5), 307 ($[\text{M}]^+$, 33), 306 (22), 305 ($[\text{M}]^+$, 100), 277 (4), 270 (4), 269 (7), 242 (6), 241 (21), 240 (7), 239 (5), 166 (4), 140 (5), 139 (4), 121 (14), 120 (4), 75 (4). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_1\text{N}_1\text{Cl}_1$ $[\text{M}]^+$ 305.06019, gefunden 305.05993, berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{O}_1\text{N}_1^{37}\text{Cl}_1$ $[\text{M}]^+$ 307.05724, gefunden 307.05745.

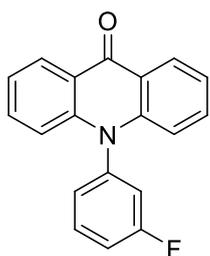
10-(4-Fluorphenyl)acridin-9(10H)-on (9h)



Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), $\text{KO}t\text{Bu}$ (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Fluoranilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9h** als gelber Feststoff (**mp.**: 273 – 275 °C) erhalten (79.0 mg, 92%). **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.56 (ddd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.7 Hz, 5J = 0.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.51 (ddd, 3J = 8.7 Hz, 3J = 7.0 Hz, 4J = 1.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.42 – 7.34 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.27 (ddd, 3J = 8.0 Hz, 3J = 7.0 Hz, 4J = 1.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.74 (ddd, 3J = 8.7 Hz, 4J = 1.0 Hz, 5J = 0.5 Hz, 2H, CH_{Ar}) ppm. **$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, Chloroform-*d*):** δ = -110.5 ppm. **$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 178.0 (CO), 162.8 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 250.5 Hz, CF), 143.1 (2C_{Ar}), 134.8 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.5 Hz, C_{Ar}), 133.3 (2CH_{Ar}), 131.9 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 8.7 Hz, 2CH_{Ar}), 127.3 (2CH_{Ar}),

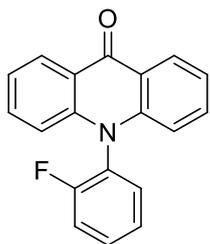
121.8 (2C_{Ar}), 121.6 (2CH_{Ar}), 118.2 (d, ²J_{CF} = 22.8 Hz, 2CH_{Ar}), 116.5 (2CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 3056 (w), 3042 (w), 3010 (w), 2922 (w), 1630 (m), 1596 (m), 1506 (m), 1485 (m), 1457 (m), 1298 (m), 1220 (m), 1165 (m), 936 (m), 754 (s), 672 (m), 531 (m). **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 290 (17), 289 ([M]⁺, 100), 260 (16), 259 (27), 166 (15), 164 (10), 140 (21), 139 (15), 95 (26), 77 (24), 76 (37), 75 (56), 74 (36), 73 (43), 51 (19), 50 (42), 39 (14). **HRMS (EI):** Berechnet für C₁₉H₁₂O₁N₁F₁ [M]⁺ 289.08974, gefunden 289.08941.

10-(3-Fluorphenyl)acridin-9(10H)-on (9i)



Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 3-Fluoranilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9i** als gelber Feststoff (mp.: 252 – 254 °C) erhalten (70.0 mg, 82%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.57 (ddd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, ⁵J = 0.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.77 – 7.63 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.51 (ddd, ³J = 8.7 Hz, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.38 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 2.5 Hz, ⁵J = 1.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.28 (ddd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.21 (ddd, ³J = 7.8 Hz, ⁴J = 2.0 Hz, ⁵J = 1.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.19 – 7.08 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.75 (ddd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, ⁵J = 0.5 Hz, 2H, CH_{Ar}) ppm. **¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*):** δ = -108.4 ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 178.1 (CO), 164.2 (d, ¹J_{CF} = 251.1 Hz, CF), 142.8 (2C_{Ar}), 140.4 (d, ³J_{CF} = 9.4 Hz, C_{Ar}), 133.5 (2CH_{Ar}), 132.5 (d, ³J_{CF} = 9.1 Hz, CH_{Ar}), 127.5 (2CH_{Ar}), 126.1 (d, ⁴J_{CF} = 3.4 Hz, CH_{Ar}), 121.9 (2C_{Ar}), 121.8 (2CH_{Ar}), 117.8 (d, ²J_{CF} = 22.0 Hz, CH_{Ar}), 117.1 (d, ²J_{CF} = 20.9 Hz, CH_{Ar}), 116.5 (2CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 3052 (w), 3034 (w), 2920 (w), 2850 (w), 1598 (m), 1589 (m), 1487 (m), 1457 (m), 1310 (m), 1227 (m), 1170 (m), 846 (m), 790 (m), 743 (s), 710 (m), 669 (m). **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 290 (19), 289 ([M]⁺, 100), 288 (18), 261 (9), 260 (11), 259 (16), 166 (4), 144 (4), 140 (4), 130 (6), 75 (4). **HRMS (EI):** Berechnet für C₁₉H₁₂O₁N₁F₁ [M]⁺ 289.08974, gefunden 289.08922.

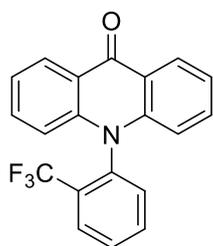
10-(2-Fluorphenyl)acridin-9(10H)-on (9j)



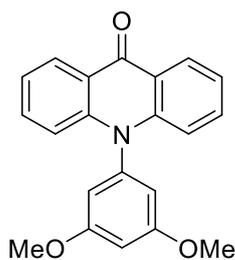
Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 2-Fluoranilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9j** als gelber Feststoff (mp.: 234 – 237 °C) erhalten (64.0 mg, 75%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.65 – 8.49 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.68 – 7.58 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.50 (ddd, ³J = 8.7 Hz, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.45 – 7.35 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.31 – 7.21 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.73

(d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, CH_{Ar}) ppm. **¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**: $\delta = -120.1$ ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**: $\delta = 178.3$ (CO), 159.5 (d, $^1J_{CF} = 254.0$ Hz, CF), 142.7 (2C_{Ar}), 133.7 (2CH_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 131.9 (d, $^3J_{CF} = 7.7$ Hz, CH_{Ar}), 127.6 (2CH_{Ar}), 126.4 (d, $^3J_{CF} = 4.1$ Hz, CH_{Ar}), 126.3 (d, $^2J_{CF} = 14.6$ Hz, C_{Ar}), 122.1 (2C_{Ar}), 122.0 (2CH_{Ar}), 118.1 (d, $^2J_{CF} = 19.4$ Hz, CH_{Ar}), 116.0 (2CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: $\tilde{\nu} = 3070$ (w), 3027 (w), 2920 (w), 2851 (w), 1631 (m), 1597 (m), 1482 (m), 1450 (m), 1356 (m), 1310 (m), 1265 (m), 1235 (m), 1158 (m), 1095 (m), 1034 (m), 933 (m), 817 (m), 747 (s), 670 (m). **MS (EI, 70 eV)**: m/z (%) = 290 (21), 289 ([M]⁺, 100), 288 (9), 270 (5), 269 (5), 261 (11), 260 (10), 259 (13), 241 (6), 166 (6), 145 (7), 140 (6), 139 (7), 130 (6), 77 (5), 76 (5), 75 (17), 74 (6). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₁₉H₁₂O₁N₁F₁ [M]⁺ 289.08974, gefunden 289.08941.

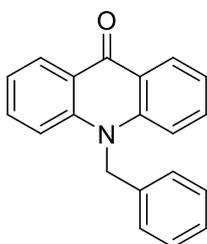
10-(2-(Trifluormethyl)phenyl)acridin-9(10*H*)-on (9k)



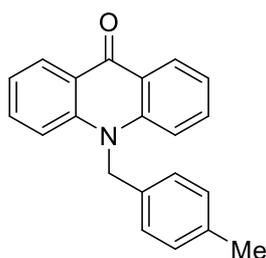
Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 2-Trifluormethylanilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9k** als gelber Feststoff (**mp.**: 248 – 250 °C) erhalten (61.0 mg, 61%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**: $\delta = 8.57$ (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, $^5J = 0.5$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 8.04 (ddd, $^3J = 7.8$ Hz, $^4J = 1.1$ Hz, $^5J = 0.5$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.97 – 7.84 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.87 – 7.74 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.49 (ddd, $^3J = 8.7$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.46 – 7.42 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.28 (ddd, $^3J = 8.0$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.55 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2H, CH_{Ar}) ppm. **¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**: $\delta = -61.4$ ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**: $\delta = 178.3$ (CO), 143.2 (2C_{Ar}), 137.0 (q, $^3J_{CF} = 1.9$ Hz, C_{Ar}), 135.0 (CH_{Ar}), 133.4 (2CH_{Ar}), 132.9 (CH_{Ar}), 130.6 (q, $^2J_{CF} = 31.8$ Hz, C-CF₃), 130.5 (CH_{Ar}), 128.8 (q, $^3J_{CF} = 4.9$ Hz, CH_{Ar}), 127.4 (2CH_{Ar}), 122.7 (q, $^1J_{CF} = 274.3$ Hz, CF₃), 122.0 (2C_{Ar}), 121.9 (2CH_{Ar}), 116.8 (2CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: $\tilde{\nu} = 3072$ (w), 3039 (w), 1638 (m), 1600 (m), 1485 (m), 1460 (m), 1451 (m), 1357 (m), 1315 (m), 1306 (m), 1268 (m), 1154 (m), 1106 (m), 1059 (m), 1032 (m), 751 (s), 673 (m). **MS (EI, 70 eV)**: m/z (%) = 340 (20), 339 ([M]⁺, 100), 311 (7), 270 (15), 241 (12), 166 (6), 140 (4), 121 (4). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₂₀H₁₂O₁N₁F₃ [M]⁺ 339.08655, gefunden 339.08607.

10-(3,5-Dimethoxyphenyl)acridin-9(10H)-on (9l)

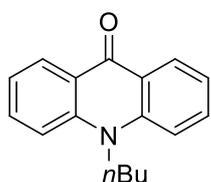
Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 3,5-Dimethoxyanilin (138.0 mg, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9l** als gelber Feststoff (**mp.**: 248 – 250 °C) erhalten (76.0 mg, 77%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 8.59 – 8.54 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.52 (ddd, ³J = 8.7 Hz, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.27 (ddd, ³J = 7.0 Hz, ³J = 6.5 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.91 (d, ³J = 8.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.70 (pt, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.52 (d, ⁴J = 2.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 3.83 (s, 6H, 2OCH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 178.2 (CO), 162.8 (2C_{Ar}), 142.9 (2C_{Ar}), 140.6 (C_{Ar}), 133.4 (2CH_{Ar}), 127.3 (2CH_{Ar}), 121.8 (2C_{Ar}), 121.6 (2CH_{Ar}), 117.0 (2CH_{Ar}), 107.7 (2CH_{Ar}), 101.8 (CH_{Ar}), 55.8 (2OCH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 3006 (w), 2960 (w), 2936 (w), 2839 (w), 1630 (m), 1601 (s), 1590 (s), 1484 (m), 1456 (m), 1359 (m), 1266 (m), 1204 (m), 1153 (s), 1051 (m), 759 (m), 747 (s), 710 (m), 673 (m). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 332 (27), 331 ([M]⁺, 100), 330 (20), 273 (5), 257 (5), 256 (7), 244 (8), 228 (5), 139 (5), 122 (5), 114 (5), 63 (5), 51 (7). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₂₁H₁₇O₃N₁ [M]⁺ 331.12029, gefunden 331.12034.

10-Benzylacridin-9(10H)-on (9m)

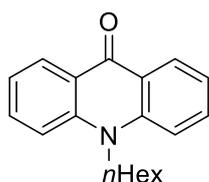
Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und Benzylamin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9m** als gelber Feststoff (**mp.**: 175 – 178 °C) erhalten (50.0 mg, 60%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 8.48 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.50 (ddd, ³J = 8.7 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.26 – 7.17 (m, 6H, CH_{Ar}), 7.15 – 7.07 (m, 3H, CH_{Ar}), 5.47 (s, 2H, CH₂) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 178.2 (CO), 142.6 (2C_{Ar}), 135.5 (C_{Ar}), 134.1 (2CH_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 127.8 (2CH_{Ar}), 125.7 (2CH_{Ar}), 122.6 (2C_{Ar}), 121.6 (2CH_{Ar}), 115.2 (2CH_{Ar}), 50.8 (CH₂) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 3060 (w), 3030 (w), 3003 (w), 2927 (w), 1630 (m), 1594 (m), 1489 (m), 1459 (m), 1377 (m), 1261 (m), 1176 (m), 1165 (m), 935 (m), 750 (s), 696 (m), 669 (m). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 286 (7), 285 ([M]⁺, 35), 166 (6), 140 (5), 139 (3), 92 (7), 91 (100), 65 (9). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₂₀H₁₅O₁N₁ [M]⁺ 285.11482, gefunden 285.11487.

10-(4-Methylbenzyl)acridin-9(10H)-on (9n)

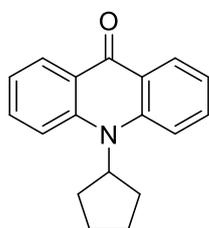
Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Methylbenzylamin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9n** als gelber Feststoff (**mp.**: 243 – 245 °C) erhalten (55.0 mg, 62%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 8.57 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.59 (ddd, ³J = 8.7 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.39 – 7.19 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.16 – 7.04 (m, 4H, CH_{Ar}), 5.53 (s, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 178.3 (CO), 142.6 (2C_{Ar}), 137.6 (C_{Ar}), 134.1 (2CH_{Ar}), 132.4 (C_{Ar}), 129.9 (2CH_{Ar}), 127.8 (2CH_{Ar}), 125.6 (2CH_{Ar}), 122.6 (2C_{Ar}), 121.6 (2CH_{Ar}), 115.3 (2CH_{Ar}), 50.7 (CH₂), 21.1 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 3003 (w), 2966 (w), 2920 (w), 2854 (w), 1630 (m), 1595 (m), 1491 (m), 1460 (m), 1375 (m), 1265 (m), 1174 (m), 1042 (m), 936 (m), 751 (s), 669 (m). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 299 ([M]⁺, 4), 195 (4), 194 (5), 166 (17), 164 (6), 140 (11), 139 (5), 138 (4), 106 (6), 105 (100), 104 (5), 103 (19), 89 (5), 79 (16), 78 (7), 77 (23), 65 (4), 51 (6). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₂₁H₁₇O₁N₁ [M]⁺ 299.13047, gefunden 299.13075.

10-*n*-Butylacridin-9(10H)-on (9o)

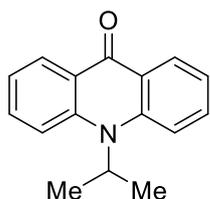
Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und *n*-Butylamin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9o** als gelber Feststoff (**mp.**: 88 – 90 °C) erhalten (48.0 mg, 65%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 8.55 (ddd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, ⁵J = 0.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.68 (ddd, ³J = 8.7 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.47 – 7.41 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.24 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.33 – 4.21 (m, 2H, CH₂), 1.96 – 1.79 (m, 2H, CH₂), 1.65 – 1.47 (m, 2H, CH₂), 1.06 (t, ³J = 7.3 Hz, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 177.9 (CO), 141.7 (2C_{Ar}), 133.8 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 122.4 (2C_{Ar}), 121.1 (2CH_{Ar}), 114.6 (2CH_{Ar}), 45.98 (CH₂), 29.2 (CH₂), 20.2 (CH₂), 13.9 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 2954 (w), 2925 (w), 2868 (w), 2858 (w), 1631 (m), 1594 (m), 1486 (m), 1458 (m), 1372 (m), 1289 (m), 1261 (m), 1173 (m), 1042 (m), 935 (m), 750 (s), 669 (m). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 251 ([M]⁺, 31), 208 (100), 194 (8), 180 (26), 179 (9), 167 (9), 166 (34), 164 (8), 152 (12), 140 (20), 139 (12), 77 (15), 76 (17), 57 (8), 55 (8), 51 (11), 50 (11), 43 (14), 41 (80), 39 (34), 29 (51). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₁₇H₁₇O₁N₁ [M]⁺ 251.13047, gefunden 251.13031.

10-*n*-Hexylacridin-9(10*H*)-on (9p)

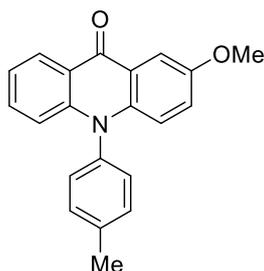
Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und *n*-Hexylamin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9p** als gelber Feststoff (**mp.**: 112 – 115 °C) erhalten (55.0 mg, 67%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 8.71 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.85 (ddd, ³J = 8.7 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.60 (dd, ³J = 8.7 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.41 (ddd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 4.48 – 4.37 (m, 2H, CH₂), 2.15 – 1.94 (m, 2H, CH₂), 1.76 – 1.43 (m, 6H, CH₂), 1.08 (t, ³J = 7.2 Hz, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 178.0 (CO), 141.7 (2C_{Ar}), 133.9 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 122.5 (2C_{Ar}), 121.1 (2CH_{Ar}), 114.6 (2CH_{Ar}), 46.2 (CH₂), 31.5 (CH₂), 27.2 (CH₂), 26.6 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 2955 (w), 2926 (w), 2868 (w), 2852 (w), 1631 (m), 1606 (m), 1590 (m), 1489 (m), 1456 (m), 1376 (m), 1260 (m), 1173 (m), 1044 (m), 935 (m), 765 (m), 749 (s), 731 (m), 670 (m). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 279 ([M]⁺, 9), 208 (100), 180 (25), 167 (10), 166 (17), 152 (18), 140 (9), 115 (14), 73 (15), 55 (22), 43 (39), 42 (9), 41 (46), 39 (31), 29 (16). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₁₉H₂₁O₁N₁ [M]⁺ 279.16177, gefunden 279.16160.

10-Zyklopentylacridin-9(10*H*)-on (9q)

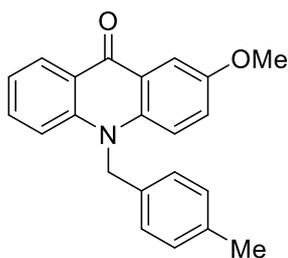
Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und Zyklopentylamin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9q** als gelber Feststoff (**mp.**: 142 – 145 °C) erhalten (45.0 mg, 58%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 8.53 (ddd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, ⁵J = 0.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.66 (ddd, ³J = 8.6 Hz, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.55 (ddd, ³J = 8.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, ⁵J = 0.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.26 (ddd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 6.8 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.29 (p, ³J = 9.3 Hz, 1H, CH), 2.52 – 2.31 (m, 2H, CH₂), 2.26 – 2.07 (m, 4H, CH₂), 1.93 – 1.83 (m, 2H, CH₂) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 178.4 (CO), 142.5 (2C_{Ar}), 132.7 (2CH_{Ar}), 127.7 (2CH_{Ar}), 123.6 (2C_{Ar}), 121.1 (2CH_{Ar}), 116.4 (2CH_{Ar}), 60.7 (CH), 28.5 (2CH₂), 25.3 (2CH₂) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 3065 (w), 3032 (w), 2950 (w), 2871 (w), 1626 (m), 1594 (m), 1486 (m), 1452 (m), 1354 (m), 1253 (m), 1172 (m), 1043 (m), 935 (m), 751 (s), 678 (m). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 264 (5), 263 ([M]⁺, 27), 196 (15), 195 (100), 167 (12), 166 (12), 140 (6), 139 (5), 69 (4), 41 (11). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₁₈H₁₇O₁N₁ [M]⁺ 263.13047, gefunden 263.12994.

10-Isopropylacridin-9(10H)-on (9r)

Ausgehend von **8a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und Isopropylamin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9r** als gelber Feststoff (mp.: 128 – 140 °C) erhalten (40.0 mg, 57%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 8.55 – 8.51 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.69 – 7.64 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.27 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 5.3 Hz, ⁴J = 2.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.18 (hept, ³J = 7.6 Hz, 1H, CH), 1.78 (d, ³J = 7.1 Hz, 6H, 2CH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 178.6 (CO), 142.6 (2C_{Ar}), 133.0 (2CH_{Ar}), 127.8 (2CH_{Ar}), 123.6 (2C_{Ar}), 121.3 (2CH_{Ar}), 116.6 (2CH_{Ar}), 51.9 (CH), 21.2 (2CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: $\tilde{\nu}$ = 3054 (w), 2963 (w), 2922 (w), 2850 (w), 1630 (m), 1590 (m), 1487 (m), 1460 (m), 1357 (m), 1250 (m), 1176 (m), 1104 (m), 1047 (m), 1037 (m), 751 (s), 675 (m). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 238 (7), 237 ([M]⁺, 44), 222 (25), 196 (15), 195 (100), 167 (20), 166 (19), 140 (12), 139 (10), 77 (5), 43 (6), 41 (6). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₁₆H₁₅O₁N₁ [M]⁺ 237.11482, gefunden 237.11419.

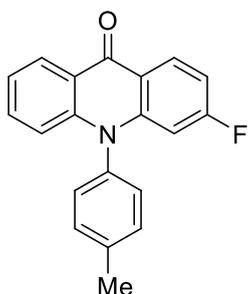
2-Methoxy-10-(4-methylphenyl)acridin-9(10H)-on (9s)

Ausgehend von **8b** (70.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Methylanilin (96.0 mg, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9s** als gelber Feststoff (mp.: 188 – 190 °C) erhalten (41.0 mg, 69%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 8.61 – 8.57 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.99 (d, ⁴J = 3.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.51 – 7.44 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.28 – 7.21 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.15 (dd, ³J = 9.3 Hz, ⁴J = 3.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.83 – 6.79 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.77 (d, ³J = 9.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 2.53 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 178.0 (CO), 155.2 (C_{Ar}), 143.3 (C_{Ar}), 140.2 (C_{Ar}), 138.7 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 133.5 (CH_{Ar}), 132.1 (2CH_{Ar}), 130.2 (2CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 121.7 (CH_{Ar}), 121.5 (C_{Ar}), 119.2 (CH_{Ar}), 117.3 (CH_{Ar}), 106.4 (CH_{Ar}), 56.3 (OCH₃), 21.9 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: $\tilde{\nu}$ = 2922 (w), 2852 (w), 2827 (w), 1596 (m), 1494 (m), 1481 (m), 1462 (m), 1339 (m), 1303 (m), 1216 (m), 1157 (m), 1113 (m), 1047 (m), 1039 (m), 827 (m), 806 (m), 743 (s), 567 (m). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 316 (14), 315 ([M]⁺, 100), 314 (22), 301 (16), 300 (35), 285 (6), 257 (15), 244 (8), 243 (5), 241 (8), 240 (6), 228 (8), 153 (6), 152 (5), 151 (5), 150 (13), 135 (6), 115 (6), 91 (10), 90 (8), 89 (8), 65 (14), 63 (7). **HRMS (ESI-TOF)**: Berechnet für C₂₁H₁₇O₂N₁ [M+H]⁺ 316.1337, gefunden 316.1338.

2-Methoxy-10-(4-methylbenzyl)acridin-9(10H)-on (9t)

Ausgehend von **8b** (70.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KOtBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Methylbenzylamin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9t** als gelber Feststoff (mp.: 143 – 145 °C) erhalten (31.0 mg, 49%).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.62 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.02 (d, ⁴J = 2.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.62 (ddd, ³J = 8.6 Hz, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.37 (d, ³J = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.34 – 7.28 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.15 (d, ³J = 7.9 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.07 (d, ³J = 8.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.58 (s, 2H, CH₂), 3.94 (s, 3H, OCH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 178.1 (CO), 155.2 (C_{Ar}), 142.6 (C_{Ar}), 138.1 (C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 134.4 (CH_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 130.4 (2CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 126.1 (2CH_{Ar}), 125.4 (CH_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 122.2 (C_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 117.6 (CH_{Ar}), 115.6 (CH_{Ar}), 107.2 (CH_{Ar}), 56.4 (OCH₃), 51.2 (CH₂), 21.6 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** ν̄ = 2954 (w), 2922 (w), 2851 (w), 1594 (m), 1487 (m), 1463 (m), 1268 (m), 1171 (m), 1128 (m), 1030 (m), 795 (m), 754 (s). **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 329 ([M]⁺, 8), 224 (6), 153 (6), 106 (8), 105 (100), 103 (6), 79 (10), 78 (4), 77 (12). **HRMS (ESI-TOF):** Berechnet für C₂₂H₁₉O₂N₁ [M+H]⁺ 330.1494, gefunden 330.1497.

3-Fluor-10-(4-methylphenyl)acridin-9(10H)-on (9u)

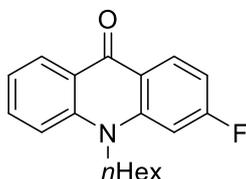
Ausgehend von **8c** (70.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KOtBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Methylanilin (96.0 mg, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9u** als gelber Feststoff (mp.: 244 – 246 °C) erhalten (42.0 mg, 70%).

¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.64 – 8.48 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.58 – 7.41 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.35 – 7.17 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.96 (ddd, ³J = 8.9 Hz, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.86 – 6.73 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.42 (dd, ³J = 11.4 Hz, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 2.54 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*):** δ = -103.2 ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 177.3 (CO), 165.9 (d, ¹J_{CF} = 252.0 Hz, CF), 145.0 (d, ³J_{CF} = 12.0 Hz, C_{Ar}), 143.5 (C_{Ar}), 140.1 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 133.4 (CH_{Ar}), 131.9 (2CH_{Ar}), 130.5 (d, ³J_{CF} = 11.0 Hz, CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 122.0 (CH_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 118.7 (d, ⁴J_{CF} = 1.5 Hz, C_{Ar}), 117.0 (CH_{Ar}), 110.4 (d, ²J_{CF} = 23.3 Hz, CH_{Ar}), 102.8 (d, ²J_{CF} = 27.2 Hz, CH_{Ar}), 21.5 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** ν̄ = 2954 (w), 2922 (w), 2852 (w), 1642 (m), 1609 (m), 1597 (m), 1511 (m), 1463 (m), 1455 (m), 1437 (m), 1305 (m), 1259 (m), 1204 (m), 1158 (m), 836 (m), 743 (s), 667 (m).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 304 (26), 303 ($[M]^+$, 100), 302 (18), 289 (5), 287 (5), 275 (5), 273 (5), 260 (6), 259 (9), 150 (7), 130 (7), 91 (9), 89 (5), 65 (6), 63 (5), 39 (5).

HRMS (ESI-TOF): Berechnet für $C_{20}H_{14}F_1O_1N_1$ $[M+H]^+$ 304.1138, gefunden 304.1145.

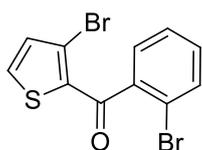
3-Fluor-10-*n*-hexylacridin-9(10*H*)-on (9v)



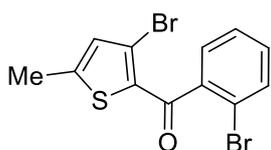
Ausgehend von **8c** (70.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), $KOtBu$ (200.0 mg, 1.8 mmol) und *n*-Hexylamin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **9v** als gelber Feststoff (mp.: 134 – 136 °C) erhalten (36.0 mg, 62%). **1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.60 – 8.48 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.71 (pt, $^3J = 7.4$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.45 (d, $^3J = 8.2$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.35 – 7.25 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.10 – 7.07 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.97 (pt, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.27 – 4.19 (m, 2H, CH_2), 1.95 – 1.84 (m, 2H, CH_2), 1.60 – 1.50 (m, 2H, CH_2), 1.49 – 1.34 (m, 4H, CH_2), 0.94 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3) ppm. **^{19}F NMR (471 MHz, Chloroform-*d*):** δ = -102.9 ppm. **^{13}C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 177.2 (CO), 166.6 (d, $^1J_{CF} = 251.6$ Hz, CF), 143.6 (d, $^3J_{CF} = 11.8$ Hz, C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 134.1 (CH_{Ar}), 131.2 (d, $^3J_{CF} = 11.2$ Hz, CH_{Ar}), 128.1 (CH_{Ar}), 122.7 (C_{Ar}), 121.8 (CH_{Ar}), 119.4 (d, $^4J_{CF} = 1.4$ Hz, C_{Ar}), 114.6 (CH_{Ar}), 110.0 (d, $^2J_{CF} = 23.0$ Hz, CH_{Ar}), 100.8 (d, $^2J_{CF} = 27.1$ Hz, CH_{Ar}), 46.7 (CH_2), 31.6 (CH_2), 27.0 (CH_2), 26.7 (CH_2), 22.7 (CH_2), 14.1 (CH_3) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 2955 (w), 2923 (w), 2853 (w), 1637 (m), 1599 (s), 1486 (m), 1461 (m), 1441 (m), 1287 (m), 1262 (m), 1184 (m), 1167 (m), 1143 (m), 1096 (m), 975 (m), 748 (s), 668 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 298 (5), 297 ($[M]^+$, 26), 227 (15), 226 (100), 213 (9), 198 (17), 185 (5), 184 (12), 170 (9), 158 (6), 77 (6), 55 (7), 43 (31), 41 (36), 39 (12), 29 (36). **HRMS (ESI-TOF):** Berechnet für $C_{19}H_{20}F_1O_1N_1$ $[M+H]^+$ 298.1607, gefunden 298.1611.

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der 2-Bromphenyl(3-bromthiophen-2-yl)methanone 11a-e

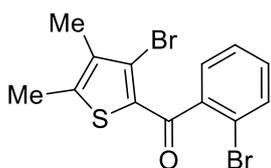
Aluminiumchlorid ($AlCl_3$) (1.0 Äq.) wurde mit trockenem Dichlormethan (6 mL/0.6 mmol **10a-c**) in einem mit Argon gefüllten Rundkolben (50 mL) gefüllt und für 15 min gerührt. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und **2a-c** (2.0 Äq.) hinzugegeben. Nach weiteren 15 min Rühren bei 0 °C wurde das 3-Bromthiophen **10a-c** (1.0 Äq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 h bei 25 °C gerührt und anschließend mit Dichlormethan und gesättigter Natriumsulfit-Lösung extrahiert. Im Anschluss daran wurde das Rohprodukt über Na_2SO_4 getrocknet und mittels einer Säulenchromatographie gereinigt (Heptan/Essigsäureethylester, 20:1).

(2-Bromphenyl)(3-bromthiophen-2-yl)methanon (11a)

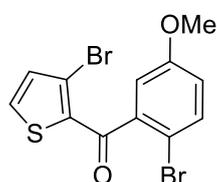
Ausgehend von **10a** (0.2 mL, 1.8 mmol), **2a** (0.5 mL, 3.6 mmol) und AlCl_3 (245.0 mg, 1.8 mmol) in Dichlormethan (6 mL) wurde **11a** als gelber Feststoff (mp.: 103 – 105 °C) erhalten (159.0 mg, 75%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.66 – 7.60 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.46 – 7.31 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.12 (d, 3J = 5.2 Hz, 1H, CH_{Heter}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Chloroform-*d*): δ = 187.3 (CO), 140.6 (C_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 134.0 (CH_{Heter}), 133.8 (CH_{Heter}), 133.2 (CH_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 119.7 (C_{Ar}), 117.1 (C_{Ar}) ppm. IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3101 (w), 3087 (w), 1650 (m), 1483 (m), 1429 (m), 1394 (s), 1355 (m), 1265 (m), 1133 (m), 1027 (m), 937 (m), 927 (m), 877 (s), 808 (m), 765 (m), 757 (s), 738 (s). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 348 ($[\text{M}]^+$, 40), 347 (10), 346 ($[\text{M}]^+$, 74), 344 ($[\text{M}]^+$, 37), 191 (100), 189 (99), 186 (23), 185 (39), 183 (41), 158 (18), 157 (28), 155 (26). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_1\text{Br}_2\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 343.85006, gefunden 343.84993, berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_1\text{Br}_1^{81}\text{Br}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 345.84802, gefunden 345.84798, berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{O}_1^{81}\text{Br}_2\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 347.84597, gefunden 347.84600.

(2-Bromphenyl)(3-brom-5-methylthiophen-2-yl)methanon (11b)

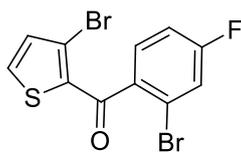
Ausgehend von **10b** (0.2 mL, 1.7 mmol), **2a** (0.4 mL, 3.4 mmol) und AlCl_3 (227.0 mg, 1.7 mmol) in Dichlormethan (6 mL) wurde **11b** als gelber Feststoff (mp.: 84 – 86 °C) erhalten (162.0 mg, 80%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.63 – 7.59 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.44 – 7.38 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.36 – 7.35 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.34 – 7.30 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.83 (q, 4J = 1.0 Hz, 1H, CH_{Heter}), 2.52 (d, 4J = 1.0 Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Chloroform-*d*): δ = 186.7 (CO), 149.9 (C_{Ar}), 140.7 (C_{Ar}), 134.8 (C_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 132.3 (CH_{Heter}), 131.3 (CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}), 117.0 (C_{Ar}), 16.0 (CH_3) ppm. IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 1620 (m), 1587 (m), 1513 (m), 1426 (s), 1289 (m), 1252 (m), 1173 (m), 1118 (m), 1026 (m), 1018 (m), 822 (m), 746 (s), 730 (m), 601 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 362 ($[\text{M}]^+$, 34), 361 (8), 360 ($[\text{M}]^+$, 66), 359 (5), 358 ($[\text{M}]^+$, 32), 205 (100), 203 (97), 200 (15), 185 (19), 183 (19), 172 (5), 171 (15), 157 (17), 155 (17). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_1\text{Br}_2\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 357.86571, gefunden 357.86506, berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_1\text{Br}_1^{81}\text{Br}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 359.86367, gefunden 359.86315, berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_1^{81}\text{Br}_2\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 361.86162, gefunden 361.86083.

(2-Bromphenyl)(3-brom-4,5-dimethylthiophen-2-yl)methanon (11c)

Ausgehend von **10c** (0.2 mL, 1.5 mmol), **2a** (0.4 mL, 3.0 mmol) und AlCl_3 (410.0 mg, 1.5 mmol) in Dichlormethan (6 mL) wurde **11c** als gelber Feststoff (mp.: 95 – 97 °C) erhalten (141.0 mg, 72%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.63 – 7.58 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.42 – 7.36 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.36 – 7.33 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.33 – 7.29 (m, 1H, CH_{Ar}), 2.45 (d, $^5J = 0.6$ Hz, 3H, CH_3), 2.15 (d, $^5J = 0.6$ Hz, 3H, CH_3) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Chloroform-*d*): δ = 186.6 (CO), 143.8 (C_{Ar}), 141.3 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 132.8 (C_{Ar}), 131.1 (CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 120.3 (C_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}), 15.0 (CH_3), 14.0 (CH_3) ppm. IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2921 (w), 2852 (w), 1620 (m), 1588 (m), 1423 (s), 1293 (m), 1252 (m), 1138 (m), 1024 (m), 1006 (m), 743 (s), 724 (m), 632 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 376 ($[\text{M}]^+$, 44), 375 (15), 374 ($[\text{M}]^+$, 63), 373 (15), 372 ($[\text{M}]^+$, 30), 219 (85), 217 (100), 214 (18), 185 (40), 183 (35), 157 (44), 155 (50). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_1\text{Br}_2\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 371.88136, gefunden 371.88097, berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_1\text{Br}_1^{81}\text{Br}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 373.87932, gefunden 373.87904, berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_1^{81}\text{Br}_2\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 375.87727, gefunden 375.87710.

(3-Bromthiophen-2-yl)(2-brom-5-methoxyphenyl)methanon (11d)

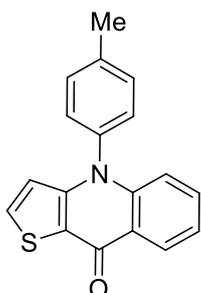
Ausgehend von **10a** (0.2 mL, 1.8 mmol), **2b** (900.0 mg, 3.6 mmol) und AlCl_3 (240.0 mg, 1.8 mmol) in Dichlormethan (6 mL) wurde **11d** als gelber Feststoff (mp.: 85 – 87 °C) erhalten (154.0 mg, 67%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.61 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{Heter}), 7.47 – 7.39 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.07 (d, $^3J = 5.2$ Hz, 1H, CH_{Heter}), 6.89 – 6.84 (m, 2H, CH_{Ar}), 3.75 (s, 3H, OCH_3) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Chloroform-*d*): δ = 186.7 (CO), 158.9 (C_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 134.3 (CH_{Heter}), 133.9 (CH_{Heter}), 133.8 (CH_{Ar}), 117.8 (CH_{Ar}), 117.1 (C_{Ar}), 113.9 (CH_{Ar}), 109.7 (C_{Ar}), 55.7 (OCH_3) ppm. IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3101 (w), 2933 (w), 1652 (m), 1566 (m), 1462 (m), 1393 (s), 1352 (m), 1289 (m), 1236 (m), 1217 (m), 1119 (m), 1050 (m), 1015 (m), 875 (m), 790 (s), 590 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 378 ($[\text{M}]^+$, 20), 376 ($[\text{M}]^+$, 42), 374 ($[\text{M}]^+$, 18), 216 (64), 191 (100), 189 (98), 172 (34), 170 (33), 145 (28), 82 (66). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2\text{Br}_2\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 373.86063, gefunden 373.86033, berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2\text{Br}_1^{81}\text{Br}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 375.85858, gefunden 375.85845, berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{O}_2^{81}\text{Br}_2\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 377.85653, gefunden 377.85636.

(3-Bromthiophen-2-yl)(2-brom-4-fluorphenyl)methanon (11e)

Ausgehend von **10a** (0.3 mL, 1.8 mmol), **2c** (850.0 mL, 3.6 mmol) und AlCl_3 (240.0 mg, 1.8 mmol) in Dichlormethan (6 mL) wurde **11e** als gelber Feststoff (mp.: 92 – 94 °C) erhalten (132.0 mg, 59%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*): δ = 7.64 (d, 3J = 5.2 Hz, 1H, CH_{Heter}), 7.42 – 7.33 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.18 – 7.08 (m, 2H, CH_{Ar}) ppm. $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, Chloroform-*d*): δ = -107.1 ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Chloroform-*d*): δ = 186.0 (CO), 162.9 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 255.1 Hz, CF), 136.7 (C_{Ar}), 136.3 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.7 Hz, C_{Ar}), 133.8 (CH_{Heter}), 133.4 (CH_{Heter}), 130.0 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 9.1 Hz, CH_{Ar}), 120.3 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 24.6 Hz, CH_{Ar}), 120.3 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 9.9 Hz, C_{Ar}), 116.7 (C_{Ar}), 114.6 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 21.6 Hz, CH_{Ar}) ppm. IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3100 (w), 3087 (m), 1650 (m), 1483 (m), 1428 (m), 1394 (s), 1355 (m), 1264 (m), 1234 (m), 1133 (m), 1080 (m), 1026 (m), 928 (m), 877 (m), 756 (s), 628 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 366 ($[\text{M}]^+$, 53), 364 ($[\text{M}]^+$, 100), 362 ($[\text{M}]^+$, 48), 203 (58), 201 (58), 191 (95), 189 (91), 175 (28), 173 (27), 94 (41). HRMS (EI): Berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{O}_1\text{Br}_2\text{F}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 361.84064, gefunden 361.84064, berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{O}_1\text{Br}_1^{81}\text{Br}_1\text{F}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 363.83859, gefunden 363.83787, berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{O}_1^{81}\text{Br}_2\text{F}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 365.83655, gefunden 365.83590.

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Thieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on 12a-t

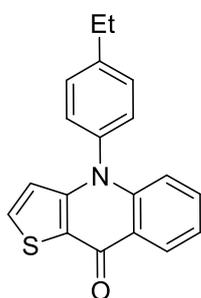
In ein mit Argon gefülltes Druckrohr wurden **11a-e** (1.0 Äq.), Pd_2dba_3 (0.05 Äq.), Dppf (0.1 Äq.), Amin (3.0 Äq.), KOtBu (6.0 Äq.) gegeben. Nach der Zugabe von trockenem Toluol (3 mL/ 0.3 mmol **11a-e**) wurde das Druckrohr ein weiteres Mal mit Argon gefüllt und mit einem Teflondeckel verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde über 24 h bei 100 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach einer Extraktion mit Dichlormethan und Salzsäure (1M) wurde das Rohprodukt über Na_2SO_4 getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt (Heptan/Essigsäureethylester, 10:1).

4-(4-Methylphenyl)thieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on (12a)

Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KOtBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Methylanilin (96.0 mg, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12a** als gelblicher Feststoff (mp.: 278 – 280 °C) erhalten (64.0 mg, 76%). $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, Chloroform-*d*): δ = 8.57 (dd, 3J = 8.2 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.61 (d, 3J = 5.4 Hz, 1H, CH_{Heter}), 7.54 – 7.41 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.37 – 7.24 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.96 (d, 3J = 8.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.52 (d, 3J = 5.4 Hz, 1H, CH_{Heter}), 2.51 (s, 3H, CH_3) ppm.

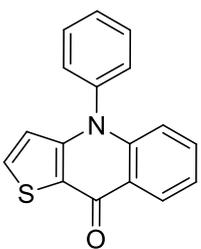
^{13}C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*): δ = 173.0 (CO), 148.0 (C_{Ar}), 142.3 (C_{Ar}), 140.0 (C_{Ar}), 136.9 (C_{Ar}), 133.8 (CH_{Heter}), 132.1 (CH_{Ar}), 131.4 (2CH_{Ar}), 128.7 (2CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 121.7 (C_{Ar}), 118.5 (CH_{Heter}), 116.6 (CH_{Ar}), 21.4 (CH_3) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 3112 (w), 2921 (w), 1618 (m), 1591 (s), 1511 (m), 1488 (m), 1295 (m), 1261 (m), 1182 (m), 1168 (m), 1095 (m), 1031 (m), 879 (m), 823 (m), 808 (m), 754 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 293 (6), 292 (19), 291 ($[\text{M}]^+$, 100), 290 (11), 276 (4), 263 (5), 262 (5), 247 (4), 145 (8), 138 (5). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 291.07124, gefunden 291.07116.

4-(4-Ethylphenyl)thieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on (12b)



Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Ethylanilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12b** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 205 – 207 °C) erhalten (80.0 mg, 91%). **^1H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.69 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.74 (d, 3J = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heter}), 7.61 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.49 – 7.37 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.08 (d, 3J = 8.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.64 (d, 3J = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heter}), 2.93 (q, 3J = 7.6 Hz, 2H, CH_2), 1.48 (t, 3J = 7.6 Hz, 3H, CH_3) ppm. **^{13}C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 172.5 (CO), 147.5 (C_{Ar}), 145.7 (C_{Ar}), 141.8 (C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 133.3 (CH_{Heter}), 131.6 (CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 121.2 (C_{Ar}), 118.0 (CH_{Heter}), 116.1 (CH_{Ar}), 28.2 (CH_2), 14.9 (CH_3) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 2972 (w), 2842 (w), 1619 (m), 1589 (s), 1519 (m), 1490 (m), 1295 (m), 1168 (m), 1110 (m), 1049 (m), 923 (m), 871 (m), 829 (m), 750 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 307 (6), 306 (21), 305 ($[\text{M}]^+$, 100), 291 (6), 290 (29), 289 (7), 288 (5), 276 (8), 275 (4), 260 (5). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 305.08689, gefunden 305.08667.

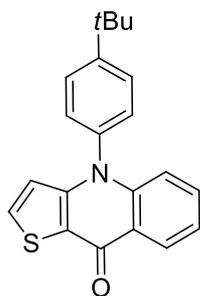
4-Phenylthieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on (12c)



Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und Anilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12c** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 290 – 292 °C) erhalten (66.0 mg, 82%). **^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.59 (ddd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.7 Hz, 5J = 0.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.73 – 7.65 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.64 (d, 3J = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heter}), 7.52 (ddd, 3J = 8.6 Hz, 3J = 7.0 Hz, 4J = 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.45 – 7.40 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.35 (ddd, 3J = 8.1 Hz, 3J = 7.0 Hz, 4J = 1.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.94 (ddd, 3J = 8.6 Hz, 4J = 1.0 Hz, 5J = 0.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.50 (d, 3J = 5.5 Hz, 1H,

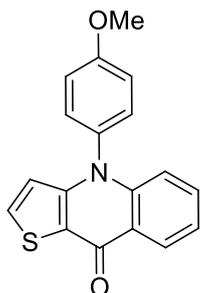
CH_{Heterar}) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**: δ = 173.6 (CO), 148.2 (C_{Ar}), 142.6 (C_{Ar}), 140.0 (C_{Ar}), 134.3 (CH_{Heterar}), 132.6 (CH_{Ar}), 131.3 (2CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 129.5 (2CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 123.0 (C_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 122.3 (C_{Ar}), 118.8 (CH_{Heterar}), 117.0 (CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: $\tilde{\nu}$ = 3050 (w), 2921 (w), 1619 (m), 1581 (s), 1527 (m), 1486 (m), 1463 (m), 1295 (m), 1155 (m), 1033 (m), 879 (m), 844 (m), 802 (m), 769 (m), 750 (s). **MS (EI, 70 eV)**: m/z (%) = 279 (6), 278 (19), 277 ([M]⁺, 100), 276 (14), 249 (8), 248 (9), 247 (6), 204 (6), 138 (5), 128 (4), 77 (4), 51 (4). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₁₇H₁₁O₁N₁S₁ [M]⁺ 277.05559, gefunden 277.05557.

4-(4-(tert-Butyl)phenyl)thieno[3,2-b]chinolin-9(4H)-on (12d)



Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-*tert*-Butylanilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12d** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 290 – 202 °C) erhalten (70.0 mg, 73%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**: δ = 8.58 (ddd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, ⁵*J* = 0.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.67 – 7.63 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.61 (d, ³*J* = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heterar}), 7.51 (ddd, ³*J* = 8.6 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.38 – 7.28 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.99 – 6.94 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.53 (d, ³*J* = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heterar}), 1.44 (s, 9H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**: δ = 173.1 (CO), 153.1 (C_{Ar}), 148.0 (C_{Ar}), 142.3 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 133.8 (CH_{Heterar}), 132.1 (CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 127.7 (2CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 121.7 (C_{Ar}), 118.6 (CH_{Heterar}), 116.7 (CH_{Ar}), 35.1 (C_{tBu}), 31.5 (3CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: $\tilde{\nu}$ = 2960 (m), 2923 (m), 2865 (w), 1650 (m), 1618 (m), 1591 (s), 1488 (m), 1446 (m), 1295 (m), 1247 (m), 1170 (m), 1116 (m), 1035 (m), 881 (m), 752 (s). **MS (EI, 70 eV)**: m/z (%) = 335 (7), 334 (23), 333 ([M]⁺, 100), 319 (15), 318 (66), 303 (5), 290 (11), 276 (5), 200 (6), 172 (7), 145 (18). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₂₁H₁₉O₁N₁S₁ [M]⁺ 333.11819, gefunden 333.11809.

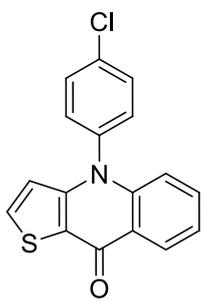
4-(4-Methoxyphenyl)thieno[3,2-b]chinolin-9(4H)-on (12e)



Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Methoxyanilin (111.0 mg, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12e** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 245 – 247 °C) erhalten (49.0 mg, 55%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**: δ = 8.56 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (d, ³*J* = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heterar}), 7.51 (ddd, ³*J* = 8.6 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.39 – 7.28 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.19 – 7.09 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.97 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.53 (d, ³*J* = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heterar}), 3.93 (s, 3H, OCH₃) ppm.

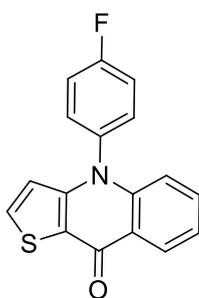
¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ = 172.6 (CO), 159.9 (C_{Ar}), 147.9 (C_{Ar}), 142.1 (C_{Ar}), 133.5 (CH_{Heterar}), 131.8 (CH_{Ar}), 131.6 (C_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 122.0 (CH_{Ar}), 122.0 (C_{Ar}), 121.2 (C_{Ar}), 118.1 (CH_{Heterar}), 116.2 (CH_{Ar}), 115.5 (2CH_{Ar}), 55.3 (OCH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 3101 (w), 2958 (w), 1618 (m), 1589 (s), 1506 (m), 1486 (m), 1442 (m), 1292 (m), 1241 (m), 1168 (m), 1151 (m), 1106 (m), 1049 (m), 1010 (m), 919 (m), 838 (m), 817 (m), 752 (s). **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 309 (6), 308 (19), 307 ([M]⁺, 100), 292 (24), 264 (6), 263 (9), 262 (6), 234 (5). **HRMS (EI):** Berechnet für C₁₈H₁₃O₂N₁S₁ [M]⁺ 307.06615, gefunden 307.06594.

4-(4-Chlorphenyl)thieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on (12f)



Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Chloranilin (115.0 mg, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12f** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 266 – 268 °C) erhalten (36.0 mg, 40%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.59 (dd, ³*J* = 8.1 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.71 – 7.63 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.60 – 7.50 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.44 – 7.33 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.02 – 6.87 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.52 (d, ³*J* = 5.2 Hz, 1H, CH_{Heterar}) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 172.8 (CO), 147.3 (C_{Ar}), 141.8 (C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 135.9 (C_{Ar}), 134.1 (CH_{Heterar}), 132.3 (CH_{Ar}), 131.1 (2CH_{Ar}), 130.5 (2CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 122.6 (CH_{Ar}), 122.3 (C_{Ar}), 121.8 (C_{Ar}), 117.9 (CH_{Heterar}), 116.1 (CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 2921 (w), 2852 (w), 1619 (m), 1587 (s), 1527 (m), 1486 (m), 1444 (m), 1297 (m), 1166 (m), 1153 (m), 1089 (m), 1012 (m), 923 (m), 879 (m), 827 (m), 752 (s). **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 313 (36), 312 (21), 311 ([M]⁺, 100), 283 (8), 247 (13), 172 (9), 138 (8), 128 (11), 102 (8), 76 (8), 75 (19), 50 (9). **HRMS (EI):** Berechnet für C₁₇H₁₀O₁N₁Cl₁S₁ [M]⁺ 311.01661, gefunden 311.01643.

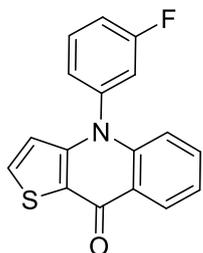
4-(4-Fluorphenyl)thieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on (12g)



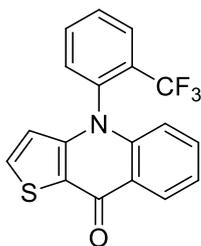
Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Fluoranilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12g** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 258 – 260 °C) erhalten (62.0 mg, 73%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.59 (ddd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, ⁵*J* = 0.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.67 (d, ³*J* = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heterar}), 7.54 (ddd, ³*J* = 8.6 Hz, ³*J* = 7.0 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.46 – 7.33 (m, 5H, CH_{Ar}), 6.91 (dd, ³*J* = 8.6 Hz, ⁵*J* = 0.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.50 (d, ³*J* = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heterar}) ppm. **¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*):** δ = -110.10 ppm.

^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ = 173.5 (CO), 163.5 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 251.0 Hz, CF), 148.2 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 136.0 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.6 Hz, C_{Ar}), 134.5 (CH_{Heter}), 132.8 (CH_{Ar}), 131.5 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 8.8 Hz, 2CH_{Ar}), 127.2 (CH_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 123.1 (C_{Ar}), 122.4 (C_{Ar}), 118.6 (CH_{Heter}), 118.4 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 21.3 Hz, 2CH_{Ar}), 116.7 (CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 3050 (w), 2921 (w), 2852 (w), 1718 (w), 1621 (m), 1529 (s), 1508 (m), 1490 (m), 1297 (m), 1218 (m), 1157 (m), 1056 (m), 921 (m), 881 (m), 833 (m), 773 (m), 748 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 297 (5), 296 (19), 295 ($[\text{M}]^+$, 100), 294 (10), 267 (10), 266 (8), 265 (5), 222 (6), 145 (8), 172 (4), 147 (4), 75 (4). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_1\text{N}_1\text{F}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 295.04616, gefunden 295.04577.

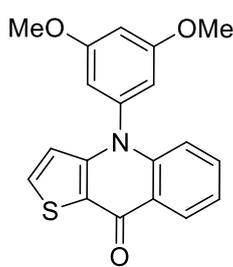
4-(3-Fluorphenyl)thieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on (12h)



Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 3-Fluoranilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12h** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 260 – 262 °C) erhalten (43.0 mg, 50%). **^1H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.56 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.73 – 7.66 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.66 (d, 3J = 5.3 Hz, 1H, CH_{Heter}), 7.53 (ddd, 3J = 8.6 Hz, 3J = 7.0 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.42 – 7.23 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.22 – 7.14 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.93 (d, 3J = 8.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.52 (d, 3J = 5.4 Hz, 1H, CH_{Heter}) ppm. **^{19}F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*):** δ = -108.51 ppm. **^{13}C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 172.4 (CO), 163.2 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 251.3 Hz, CF), 146.8 (C_{Ar}), 141.3 (C_{Ar}), 140.3 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 9.4 Hz, C_{Ar}), 133.8 (CH_{Heter}), 131.9 (CH_{Ar}), 131.7 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 9.0 Hz, CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 124.5 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 3.4 Hz, CH_{Ar}), 122.3 (CH_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 121.4 (C_{Ar}), 117.5 (CH_{Heter}), 116.8 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 20.8 Hz, CH_{Ar}), 116.3 (d, 2J = 22.4 Hz, CH_{Ar}), 115.7 (CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 3052 (w), 1621 (m), 1592 (s), 1529 (m), 1492 (m), 1465 (m), 1301 (m), 1224 (m), 1170 (m), 1078 (m), 962 (m), 881 (m), 796 (m), 746 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 297 (6), 296 (19), 295 ($[\text{M}]^+$, 100), 294 (12), 267 (9), 266 (7), 265 (4), 222 (5), 172 (4), 147 (4), 75 (4). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{O}_1\text{N}_1\text{F}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 295.04616, gefunden 295.04664.

4-(2-(Trifluormethyl)phenyl)thieno[3,2-b]chinolin-9(4H)-on (12i)

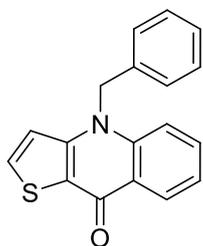
Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KOtBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 2-Trifluormethylanilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12i** als gelblicher Feststoff (mp.: 228 – 230 °C) erhalten (32.0 mg, 32%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**: δ = 8.58 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.01 (dd, ³J = 7.7 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.93 – 7.76 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.65 (d, ³J = 5.5 Hz, 1H, CH_{Hetar}), 7.57 – 7.45 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.36 (ddd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.69 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.34 (d, ³J = 5.4 Hz, 1H, CH_{Hetar}) ppm. **¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-d)**: δ = -61.13 ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**: δ = 173.6 (CO), 148.1 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 137.6 (d, ³J_{CF} = 1.8 Hz, C_{Ar}), 135.2 (CH_{Hetar}), 134.7 (CH_{Ar}), 132.8 (CH_{Ar}), 132.4 (CH_{Ar}), 131.2 (CH_{Ar}), 130.3 (q, ²J_{CF} = 31.8 Hz, C-CF₃), 129.0 (q, ³J_{CF} = 4.9 Hz, CH_{Ar}), 127.0 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 123.0 (q, ¹J_{CF} = 274.2 Hz, CF₃), 122.8 (C_{Ar}), 122.4 (C_{Ar}), 118.5 (CH_{Hetar}), 117.0 (CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 3058 (w), 3037 (w), 1621 (m), 1592 (s), 1527 (m), 1488 (m), 1450 (m), 1313 (m), 1268 (m), 1153 (m), 1108 (m), 1064 (m), 1035 (m), 879 (m), 846 (m), 756 (s). **MS (EI, 70 eV)**: m/z (%) = 347 (6), 346 (20), 345 ([M]⁺, 100), 317 (11), 276 (9), 247 (4), 172 (7), 128 (4). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₁₈H₁₀O₁N₁F₃S₁ [M]⁺ 345.04297, gefunden 345.04311.

4-(3,5-Dimethoxyphenyl)thieno[3,2-b]chinolin-9(4H)-on (12j)

Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KOtBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 3,5-Dimethoxyanilin (138.0 mg, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12j** als gelblicher Feststoff (mp.: 261 – 264 °C) erhalten (56.0 mg, 57%). **¹H NMR (500 MHz, Chloroform-d)**: δ = 8.56 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.64 (d, ³J = 5.4 Hz, 1H, CH_{Hetar}), 7.53 (ddd, ³J = 8.6 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.34 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ³J = 6.9, ⁴J = 1.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.06 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.68 (t, ⁴J = 2.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.63 (d, ³J = 5.4 Hz, 1H, CH_{Hetar}), 6.56 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 3.83 (s, 6H, 2OCH₃) ppm. **¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d)**: δ = 173.0 (CO), 162.3 (2C_{Ar}), 147.4 (C_{Ar}), 141.8 (C_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 133.7 (CH_{Hetar}), 132.1 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 122.3 (C_{Ar}), 121.6 (C_{Ar}), 118.4 (CH_{Hetar}), 116.6 (CH_{Ar}), 106.8 (2CH_{Ar}), 101.8 (CH_{Ar}), 55.7 (2OCH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 2920 (m), 2851 (w), 1620 (m), 1590 (s), 1527 (m), 1491 (m), 1463 (m), 1425 (m), 1358 (m), 1259 (m), 1203 (m), 1153 (m), 1057 (m), 1037 (m), 829 (m), 751 (s).

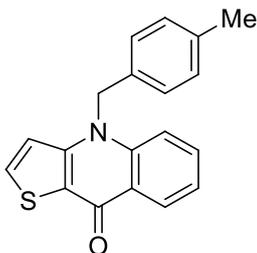
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 339 (9), 338 (23), 337 ($[M]^+$, 100), 336 (19), 321 (5), 250 (5), 69 (6), 63 (7), 51 (5). **HRMS (EI):** Berechnet für $C_{19}H_{15}O_3N_1S_1$ $[M]^+$ 337.07672, gefunden 337.07643.

4-Benzylthieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on (12k)



Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), $KOtBu$ (200.0 mg, 1.8 mmol) und Benzylamin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12k** als gelblicher Feststoff (mp.: 157 – 159 °C) erhalten (58.0 mg, 57%). **1H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.54 (dd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.69 (d, 3J = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heter}), 7.54 (ddd, 3J = 8.6 Hz, 3J = 6.9 Hz, 4J = 1.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.40 – 7.22 (m, 5H, CH_{Ar}), 7.11 – 7.08 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.06 (d, 3J = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heter}), 5.55 (s, 2H, CH_2) ppm. **^{13}C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 173.3 (CO), 147.9 (C_{Ar}), 141.4 (C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 135.2 (CH_{Heter}), 133.2 (CH_{Ar}), 129.7 (2 CH_{Ar}), 128.5 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 126.2 (2 CH_{Ar}), 123.5 (C_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 117.6 (CH_{Heter}), 115.5 (CH_{Ar}), 52.5 (CH_2) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 3101 (w), 2921 (w), 1612 (m), 1573 (s), 1527 (m), 1498 (m), 1454 (m), 1270 (m), 1174 (m), 747 (m), 1103 (m), 1076 (m), 966 (m), 883 (m), 823 (m), 756 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 292 (7), 291 ($[M]^+$, 39), 172 (4), 128 (4), 92 (7), 91 (100), 65 (9). **HRMS (EI):** Berechnet für $C_{18}H_{13}O_1N_1S_1$ $[M]^+$ 291.07124, gefunden 291.07200.

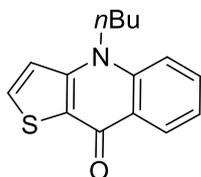
4-(4-Methylbenzyl)thieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on (12l)



Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), $KOtBu$ (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-Methylbenzylamin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12l** als gelblicher Feststoff (mp.: 256 – 258 °C) erhalten (47.0 mg, 53%). **1H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.60 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.77 (d, 3J = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heter}), 7.61 (ddd, 3J = 8.6 Hz, 3J = 6.9 Hz, 4J = 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.44 (d, 3J = 8.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.35 (ddd, 3J = 7.9 Hz, 3J = 6.9 Hz, 4J = 0.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.13 (d, 3J = 5.6 Hz, 1H, CH_{Heter}), 7.12 (d, 3J = 7.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.02 (d, 3J = 8.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.58 (s, 2H, CH_2), 2.31 (s, 3H, CH_3) ppm. **^{13}C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 172.9 (CO), 147.6 (C_{Ar}), 141.1 (C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 134.9 (CH_{Heter}), 132.8 (CH_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 130.0 (2 CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 125.7 (2 CH_{Ar}), 123.1 (C_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 117.1 (CH_{Heter}), 115.0 (CH_{Ar}), 52.0 (CH_2), 21.2 (CH_3) ppm.

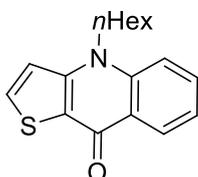
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2921 (w), 2819 (w), 1618 (m), 1587 (m), 1494 (s), 1265 (m), 1170 (m), 1076 (m), 950 (m), 881 (m), 833 (m), 750 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 306 (4), 305 ($[\text{M}]^+$, 25), 172 (4), 106 (8), 105 (100), 103 (6), 79 (8), 77 (10). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 305.08689, gefunden 305.08687.

4-*n*-Butylthieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on (12m)



Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und *n*-Butylamin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12m** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 82 – 84 °C) erhalten (32.0 mg, 43%). **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.57 (ddd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.7 Hz, 5J = 0.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.79 (d, 3J = 5.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Heterar}}$), 7.69 (ddd, 3J = 8.7 Hz, 3J = 6.9 Hz, 4J = 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.50 (d, 3J = 8.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.34 (ddd, 3J = 8.0 Hz, 3J = 6.9 Hz, 4J = 1.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.18 (d, 3J = 5.5 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Heterar}}$), 4.37 – 4.30 (m, 2H, CH_2), 1.93 – 1.77 (m, 2H, CH_2), 1.57 – 1.41 (m, 2H, CH_2), 1.01 (t, 3J = 7.3 Hz, 3H, CH_3) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 173.2 (CO), 147.3 (C_{Ar}), 140.9 (C_{Ar}), 134.9 ($\text{CH}_{\text{Heterar}}$), 132.9 (CH_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 123.6 (C_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 117.2 ($\text{CH}_{\text{Heterar}}$), 114.8 (CH_{Ar}), 48.7 (CH_2), 30.6 (CH_2), 20.7 (CH_2), 14.3 (CH_3) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 3056 (m), 2962 (m), 2931 (m), 2869 (m), 1616 (m), 1579 (s), 1556 (m), 1525 (m), 1500 (m), 1463 (m), 1380 (m), 1267 (m), 1182 (m), 1110 (m), 1085 (m), 883 (m), 823 (m), 786 (m), 750 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 258 (8), 257 ($[\text{M}]^+$, 47), 216 (5), 215 (14), 214 (100), 201 (9), 186 (15), 172 (7), 128 (5), 115 (5). **HRMS (ESI):** Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 258.09471, gefunden 258.09457.

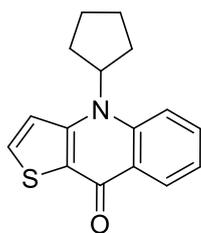
4-*n*-Hexylthieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on (12n)



Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und *n*-Hexylamin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12n** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 105 – 107 °C) erhalten (44.0 mg, 53%). **$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.54 (d, 3J = 7.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.76 (d, 3J = 5.1 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Heterar}}$), 7.66 (pt, 3J = 7.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.47 (d, 3J = 8.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.31 (pt, 3J = 7.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.15 (d, 3J = 5.2 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Heterar}}$), 4.38 – 4.19 (m, 2H, CH_2), 1.97 – 1.72 (m, 2H, CH_2), 1.59 – 1.13 (m, 6H, CH_2), 0.88 (t, 3J = 6.7 Hz, 3H, CH_3) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 173.0 (CO), 147.3 (C_{Ar}), 140.8 (C_{Ar}), 134.9 ($\text{CH}_{\text{Heterar}}$), 132.9 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 123.4 (C_{Ar}), 122.7 (C_{Ar}), 122.4 (CH_{Ar}), 117.2 ($\text{CH}_{\text{Heterar}}$), 114.8 (CH_{Ar}), 49.0 (CH_2), 31.9 (CH_2), 28.5 (CH_2), 27.0 (CH_2), 23.0 (CH_2), 14.4 (CH_3) ppm.

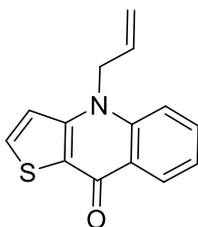
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 2919 (m), 2858 (m), 1619 (m), 1587 (s), 1529 (m), 1494 (m), 1467 (m), 1375 (m), 1270 (m), 1168 (m), 1079 (m), 1041 (m), 962 (m), 879 (m), 823 (m), 750 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 285 ($[\text{M}]^+$, 43), 215 (15), 214 (100), 201 (12), 186 (15), 172 (6), 128 (5), 115 (5). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 285.11819, gefunden 285.11827.

4-Zyklopentylthieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on (12o)



Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und Zyklopentylamin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12o** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 170 – 172 °C) erhalten (28.0 mg, 36%). **$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.63 – 8.57 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.78 (d, 3J = 5.6 Hz, 1H, CH_{Heter}), 7.68 – 7.64 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.37 – 7.30 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.29 (d, 3J = 5.6 Hz, 1H, CH_{Heter}), 5.39 (p, 3J = 9.2 Hz, 1H, CH), 2.45 – 2.27 (m, 2H, CH_2), 2.25 – 2.06 (m, 4H, CH_2), 1.97 – 1.81 (m, 2H, CH_2) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 172.9 (CO), 146.1 (C_{Ar}), 141.1 (C_{Ar}), 133.6 (CH_{Heter}), 131.9 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 123.8 (C_{Ar}), 123.7 (C_{Ar}), 122.0 (CH_{Ar}), 118.0 (CH_{Heter}), 115.8 (CH_{Ar}), 60.9 (CH), 28.9 (CH_2), 25.4 (CH_2) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 2948 (m), 2867 (m), 1614 (m), 1589 (s), 1521 (m), 1494 (m), 1388 (m), 1251 (m), 1187 (m), 1172 (m), 1078 (m), 1045 (m), 952 (m), 889 (m), 840 (m), 752 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 270 (5), 269 ($[\text{M}]^+$, 33), 203 (5), 202 (13), 201 (100), 173 (9), 172 (9), 128 (5), 69 (4), 41 (8). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 269.08689, gefunden 269.08651.

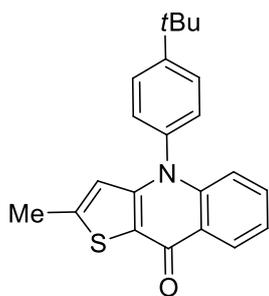
4-Allylthieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on (12p)



Ausgehend von **11a** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und Allylamin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12p** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 112 – 114 °C) erhalten (38.0 mg, 54%). **$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.56 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.76 (d, 3J = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heter}), 7.65 (ddd, 3J = 8.7 Hz, 3J = 6.9 Hz, 4J = 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.50 – 7.39 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.33 (ddd, 3J = 7.9 Hz, 3J = 7.0 Hz, 4J = 0.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.10 (d, 3J = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heter}), 6.11 – 5.94 (m, 1H, CH), 5.30 – 4.99 (m, 2H, $2\text{CH}_{\text{C}=\text{C}}$), 4.99 – 4.95 (m, 2H, CH_2) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 172.4 (CO), 146.6 (C_{Ar}), 140.2 (C_{Ar}), 134.2 (CH_{Heter}), 132.2 (CH_{Ar}), 130.0 (CH), 126.5 (CH_{Ar}), 122.4 (C_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 121.8 (CH_{Ar}), 117.4 ($\text{CH}_2=\text{CH}$), 116.4 (CH_{Heter}), 114.3 (CH_{Ar}), 50.1 (CH_2) ppm.

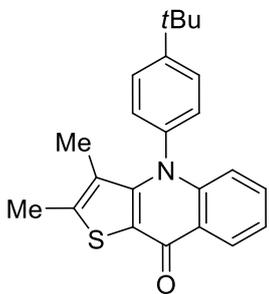
IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 1704 (m), 1618 (m), 1583 (s), 1527 (m), 1500 (m), 1469 (m), 1359 (m), 1267 (m), 1222 (m), 1174 (m), 1091 (m), 1043 (m), 883 (m), 835 (m), 758 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 243 (5), 242 (16), 241 ($[\text{M}]^+$, 100), 240 (20), 226 (9), 201 (14), 200 (97), 173 (6), 172 (48), 146 (9), 128 (21). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 241.05559, gefunden 241.05491.

4-(4-(tert-Butyl)phenyl)-2-methylthieno[3,2-b]chinolin-9(4H)-on (12q)



Ausgehend von **11b** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-*tert*-Butylanilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12q** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 296 – 299 °C) erhalten (67.0 mg, 69%). **^1H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.54 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.72 – 7.59 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.47 (ddd, 3J = 8.6 Hz, 3J = 7.0 Hz, 4J = 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.35 – 7.23 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.92 (d, 3J = 8.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.19 (q, 4J = 1.0 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{Heterar}}$), 2.49 (d, 4J = 1.0 Hz, 3H, CH_3), 1.44 (s, 9H, 3 CH_3) ppm. **^{13}C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 172.2 (CO), 153.0 (C_{Ar}), 149.7 (C_{Ar}), 148.2 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 128.4 (2 CH_{Ar}), 127.6 (2 CH_{Ar}), 126.3 (CH_{Ar}), 122.6 (C_{Ar}), 122.3 (CH_{Ar}), 120.3 (C_{Ar}), 116.8 ($\text{CH}_{\text{Heterar}}$), 116.6 (CH_{Ar}), 35.1 (C_{tBu}), 31.5 (3 CH_3), 17.0 (CH_3) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 2960 (w), 2868 (w), 1624 (m), 1592 (s), 1487 (m), 1446 (m), 1297 (m), 1264 (m), 1168 (m), 1154 (m), 1030 (m), 802 (m), 746 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 349 (7), 348 (24), 347 ($[\text{M}]^+$, 100), 333 (12), 332 (54), 317 (8), 304 (6), 186 (4), 152 (10). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 347.13384, gefunden 347.13348.

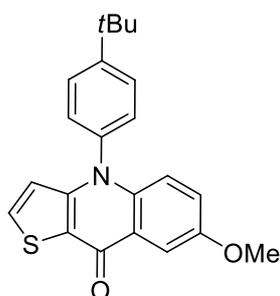
4-(4-(tert-Butyl)phenyl)-2,3-dimethylthieno[3,2-b]chinolin-9(4H)-on (12r)



Ausgehend von **11c** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd_2dba_3 (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-*tert*-Butylanilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12r** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 325 – 327 °C) erhalten (56.0 mg, 58%). **^1H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.51 (dd, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.64 – 7.56 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.44 (ddd, 3J = 8.7 Hz, 3J = 7.0 Hz, 4J = 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.36 – 7.27 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.85 (d, 3J = 8.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 2.36 (s, 3H, CH_3), 1.43 (s, 9H, 3 CH_3), 1.35 (s, 3H, CH_3) ppm. **^{13}C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 172.3 (CO), 153.5 (C_{Ar}), 145.7 (C_{Ar}), 144.4 (C_{Ar}), 143.2 (C_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 130.0 (2 CH_{Ar}), 126.9 (2 CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 124.0 (C_{Ar}), 122.2 (CH_{Ar}), 121.8 (C_{Ar}), 120.5 (C_{Ar}), 117.1 (CH_{Ar}), 35.0 (C_{tBu}), 31.5 (3 CH_3), 15.7 (CH_3),

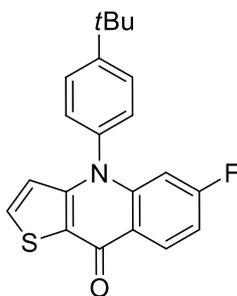
13.2 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 2958 (w), 2922 (w), 2852 (w), 1618 (m), 1590 (s), 1476 (m), 1428 (m), 1294 (m), 1266 (m), 1166 (m), 1097 (m), 1029 (m), 895 (m), 745 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 363 (9), 362 (27), 361 ([M]⁺, 100), 347 (15), 346 (73), 228 (8), 167 (10), 159 (13), 115 (10), 91 (12), 89 (14). **HRMS (EI):** Berechnet für C₂₃H₂₃O₁N₁S₁ [M]⁺ 361.14949, gefunden 361.14953.

4-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-7-methoxythieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on (12s)



Ausgehend von **11d** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-*tert*-Butylanilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12s** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 267 – 269 °C) erhalten (60.0 mg, 62%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.91 (d, ⁴*J* = 3.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.65 – 7.59 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.56 (d, ³*J* = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heterar}), 7.33 – 7.26 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.12 (dd, ³*J* = 9.3 Hz, ⁴*J* = 3.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.90 (d, ³*J* = 9.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.50 (d, ³*J* = 5.5 Hz, 1H, CH_{Heterar}), 3.90 (s, 3H, OCH₃), 1.41 (s, 9H, 3CH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 172.4 (CO), 155.3 (C_{Ar}), 153.0 (C_{Ar}), 147.4 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 133.4 (CH_{Heterar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 127.5 (2CH_{Ar}), 123.2 (C_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 121.0 (C_{Ar}), 118.4 (CH_{Ar}), 118.4 (CH_{Heterar}), 105.1 (CH_{Ar}), 55.8 (OCH₃), 35.0 (C_{tBu}), 31.4 (3CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 2962 (w), 2867 (w), 1593 (m), 1511 (m), 1492 (s), 1471 (m), 1367 (m), 1302 (m), 1267 (m), 1229 (m), 1151 (m), 1115 (m), 1037 (m), 1028 (m), 810 (m), 731 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 365 (7), 364 (24), 363 ([M]⁺, 100), 362 (32), 349 (7), 348 (32), 333 (10), 332 (7), 318 (6), 160 (7), 145 (7). **HRMS (EI):** Berechnet für C₂₂H₂₁O₂N₁S₁ [M]⁺ 363.12875, gefunden 363.12799.

4-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-6-fluorthieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-on (12t)



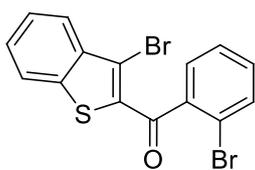
Ausgehend von **11e** (100.0 mg, 0.3 mmol), Pd₂dba₃ (14.0 mg, 0.015 mmol), Dppf (16.0 mg, 0.03 mmol), KO^tBu (200.0 mg, 1.8 mmol) und 4-*tert*-Butylanilin (0.1 mL, 0.9 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **12t** als gelblicher Feststoff (**mp.**: 275 – 277 °C) erhalten (53.0 mg, 55%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.53 (dd, ³*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 6.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.70 – 7.63 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.59 (d, ³*J* = 5.4 Hz, 1H, CH_{Heterar}), 7.36 – 7.28 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.01 (ddd, ³*J* = 9.0 Hz, ³*J* = 7.9 Hz, ⁴*J* = 2.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.59 (dd, ³*J* = 8.8 Hz, ⁴*J* = 2.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.50 (d, ³*J* = 5.4 Hz, 1H, CH_{Heterar}), 1.43 (s, 9H, 3CH₃) ppm. **¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*):** δ = -105.23 ppm.

¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-d): δ = 172.2 (CO), 165.0 (d, $^1J_{CF}$ = 250.8 Hz, CF), 153.4 (C_{Ar}), 148.2 (C_{Ar}), 143.8 (d, $^3J_{CF}$ = 11.8 Hz, C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 133.8 (CH_{Hetar}), 129.4 (d, $^3J_{CF}$ = 10.8 Hz, CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 119.3 (d, $^4J_{CF}$ = 1.5 Hz, C_{Ar}), 118.6 (CH_{Hetar}), 111.2 (d, $^2J_{CF}$ = 23.4 Hz, CH_{Ar}), 102.5 (d, $^2J_{CF}$ = 27.1 Hz, CH_{Ar}), 35.1 (C_{tBu}), 31.4 (3CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 2960 (w), 2868 (w), 1630 (m), 1593 (m), 1508 (m), 1474 (s), 1300 (m), 1259 (m), 1208 (m), 1167 (m), 1089 (m), 1054 (m), 990 (m), 839 (m), 762 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 353 (7), 352 (24), 351 ([M]⁺, 100), 338 (5), 337 (17), 336 (74), 321 (5), 308 (17), 218 (5), 190 (7), 154 (14). **HRMS (EI):** Berechnet für C₂₁H₁₈O₁N₁F₁S₁ [M]⁺ 351.10876, gefunden 351.10819.

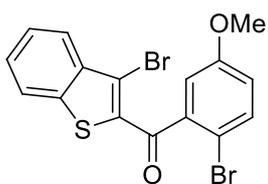
Allgemeine Vorschrift für die Synthese der (2-Bromphenyl)(3-brombenzo[*b*]thiophen-2-yl)methanon 17a-c

Aluminiumchlorid (AlCl₃) (1.0 Äq.) wurde mit trockenem Dichlormethan (6 mL/0.8 mmol **16**) in einem mit Argon gefüllten Rundkolben (50 mL) gefüllt und für 15 min gerührt. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und **2a-c** (2.0 Äq.) hinzugegeben. Nach weiteren 15 min Rühren bei 0 °C wurde das 3-Brombenzo[*b*]thiophen **16** (1.0 Äq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 h bei 25 °C gerührt und anschließend mit Dichlormethan und gesättigter Natriumsulfit-Lösung extrahiert. Im Anschluss daran wurde das Rohprodukt über Na₂SO₄ getrocknet und mittels einer Säulenchromatographie gereinigt (Heptan/Essigsäureethylester, 20:1).

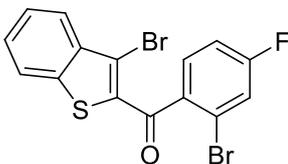
(2-Bromphenyl)(3-brombenzo[*b*]thiophen-2-yl)methanon (17a)



Ausgehend von **16** (300.0 mg, 1.4 mmol), **2a** (0.4 mL, 2.8 mmol) und AlCl₃ (0.1 mL, 1.4 mmol) in Dichlormethan (6 mL) wurde ein Gemisch, bestehend aus **17a** sowie **D** und **E**, im Verhältnis 1:0.1:0.4 als gelbes Öl erhalten (159.0 mg, 70%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-d):** δ = 7.79 – 7.61 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.50 – 7.45 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.38 – 7.14 (m, 5H, CH_{Ar}) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-d):** δ = 188.7 (CO), 140.5 (C_{Ar}), 140.1 (C_{Ar}), 138.8 (C_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 133.0 (CH_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.6 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 125.8 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 122.7 (CH_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}), 114.8 (C_{Ar}) ppm. **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 398 ([M]⁺, 35), 396 ([M]⁺, 64), 394 ([M]⁺, 32), 317 (36), 315 (35), 241 (57), 239 (57), 236 (68), 208 (30), 185 (43), 183 (44), 163 (32), 157 (40), 155 (41), 132 (100), 93 (23), 75 (35), 50 (23). **HRMS (EI):** Berechnet für C₁₅H₈O₁Br₂S₁ [M]⁺ 393.86571, gefunden 393.86546, berechnet für C₁₅H₈O₁Br₁⁸¹Br₁S₁ [M]⁺ 395.86367, gefunden 395.86333, berechnet für C₁₅H₈O₁⁸¹Br₂S₁ [M]⁺ 397.86162, gefunden 397.86139.

(2-Brom-5-methoxyphenyl)(3-brombenzo[*b*]thiophen-2-yl)methanon (17b)

Ausgehend von **16** (300.0 mg, 1.4 mmol), **2b** (0.4 mL, 2.8 mmol) und AlCl₃ (188.0 mg, 1.4 mmol) in Dichlormethan (6 mL) wurde ein Gemisch, bestehend aus **17b** sowie **D'** und **E'**, im Verhältnis 1:0.1:0.3 als gelbes Öl erhalten (152.0 mg, 75%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 8.00 – 7.93 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.92 – 7.81 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.59 – 7.44 (m, 3H, CH_{Ar}), 6.97 – 6.91 (m, 2H, CH_{Ar}), 3.82 (s, 3H, OCH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 188.7 (CO), 159.2 (C_{Ar}), 141.4 (C_{Ar}), 140.5 (C_{Ar}), 139.2 (C_{Ar}), 136.7 (C_{Ar}), 134.1 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 125.9 (CH_{Ar}), 122.9 (CH_{Ar}), 118.2 (CH_{Ar}), 115.1 (C_{Ar}), 114.0 (CH_{Ar}), 110.0 (C_{Ar}), 55.8 (OCH₃) ppm. **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 428 ([M]⁺, 18), 426 ([M]⁺, 34), 424 ([M]⁺, 16), 347 (48), 345 (46), 267 (19), 266 (100), 251 (26), 241 (27), 239 (26), 213 (22), 195 (19), 133 (15), 132 (29), 132 (100), 93 (23), 75 (35), 50 (23). **HRMS (ESI)**: Berechnet für C₁₆H₁₀O₂Br₂S₁ [M+H]⁺ 424.8846, gefunden 424.8849, berechnet für C₁₆H₁₀O₂Br₁⁸¹Br₁S₁ [M+H]⁺ 426.8828, gefunden 426.8832, berechnet für C₁₆H₁₀O₂⁸¹Br₂S₁ [M+H]⁺ 428.8808, gefunden 428.8811.

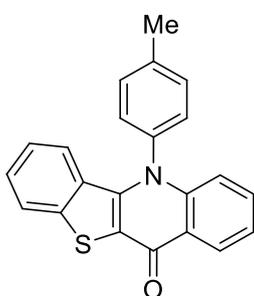
(2-Brom-4-fluorphenyl)(3-brombenzo[*b*]thiophen-2-yl)methanon (17c)

Ausgehend von **16** (300.0 mg, 1.4 mmol), **2c** (0.4 mL, 2.8 mmol) und AlCl₃ (188.0 mg, 1.4 mmol) in Dichlormethan (6 mL) wurde ein Gemisch, bestehend aus **17c** sowie **D''** und **E''**, im Verhältnis 1:0.2:0.3 als gelbes Öl erhalten (149.0 mg, 63%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 7.96 – 7.88 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.87 – 7.80 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.57 – 7.37 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.22 – 7.13 (m, 1H, CH_{Ar}) ppm. **¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = -106.80 ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 187.7 (CO), 163.0 (d, ¹J_{CF} = 255.5 Hz, CF), 139.9 (C_{Ar}), 138.5 (C_{Ar}), 136.5 (d, ⁴J_{CF} = 3.7 Hz, C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 130.2 (d, ³J_{CF} = 9.1 Hz, CH_{Ar}), 128.4 (CH_{Ar}), 125.5 (CH_{Ar}), 125.3 (CH_{Ar}), 122.5 (CH_{Ar}), 120.4 (d, ³J_{CF} = 9.9 Hz, C_{Ar}), 120.3 (d, ²J_{CF} = 24.6 Hz, CH_{Ar}), 114.7 (d, ²J_{CF} = 21.5 Hz, CH_{Ar}), 114.5 (C_{Ar}) ppm. **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 416 ([M]⁺, 53), 415 (17), 414 ([M]⁺, 100), 412 ([M]⁺, 51), 335 (27), 333 (27), 254 (49), 241 (60), 239 (58), 226 (22), 203 (55), 201 (56), 181 (18), 175 (24), 173 (24), 132 (42), 94 (24). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₁₅H₇O₁Br₂F₁S₁ [M]⁺ 411.85629, gefunden 411.85519, berechnet für C₁₅H₇O₁Br₁⁸¹Br₁F₁S₁ [M]⁺ 413.85424, gefunden 413.85363, berechnet für C₁₅H₇O₁⁸¹Br₂F₁S₁ [M]⁺ 415.85220, gefunden 415.85123.

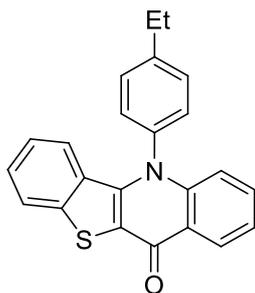
Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolin-9(4*H*)-one 18a-j

In ein mit Argon gefülltes Druckrohr wurden **17a-c** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), PtBu₃·HBF₄ (0.2 Äq.) bzw. Dppf (0.1 Äq.), Amin (3.0 Äq.), KOtBu (6.0 Äq.) gegeben. Nach der Zugabe von trockenem Toluol (3 mL/ 0.25 mmol **17a-c**) wurde das Druckrohr ein weiteres Mal mit Argon gefüllt und mit einem Teflondeckel verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde über 24 h bei 100 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach einer Extraktion mit Dichlormethan und Salzsäure (1M) wurde das Rohprodukt über Na₂SO₄ getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt (Heptan/Essigsäureethylester, 10:1).

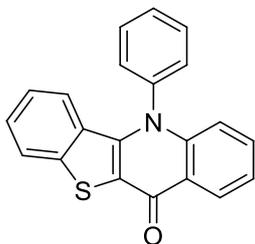
7-(4-Methylphenyl)benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolin-2(7*H*)-on (18a)



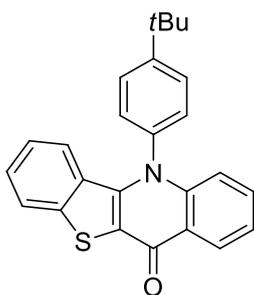
Ausgehend von **17a** (50.0 mg, 0.25 mmol), Pd₂dba₃ (12.0 mg, 0.013 mmol), PtBu₃·HBF₄ (15.0 mg, 0.05 mmol), KOtBu (168.0 mg, 1.5 mmol) und 4-Methylanilin (80.0 mg, 0.75 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **18a** als gelber Feststoff (mp.: 279 – 280 °C) erhalten (30.0 mg, 68%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.58 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.85 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.57 – 7.48 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.42 – 7.32 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.08 – 7.01 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.99 (d, ³J = 8.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.24 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 2.62 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 174.0 (CO), 143.5 (C_{Ar}), 142.6 (C_{Ar}), 141.6 (C_{Ar}), 141.3 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 132.5 (CH_{Ar}), 132.1 (2CH_{Ar}), 131.3 (C_{Ar}), 130.0 (2CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 124.4 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 123.0 (C_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 117.7 (CH_{Ar}), 22.0 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** ν̄ = 3050 (w), 3027 (w), 2922 (w), 1592 (m), 1510 (m), 1488 (m), 1459 (m), 1423 (m), 894 (m), 806 (m), 741 (s), 721 (m), 688 (m). **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 343 (8), 342 (25), 341 ([M]⁺, 100), 340 (6), 313 (8), 312 (6), 297 (9), 222 (18), 65 (10). **HRMS (EI):** Berechnet für C₂₂H₁₅O₁N₁S₁ [M]⁺ 341.08689, gefunden 341.08638.

7-(4-Ethylphenyl)benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolin-2(7*H*)-on (18b)

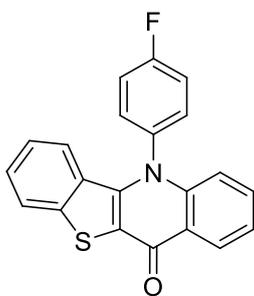
Ausgehend von **17a** (50.0 mg, 0.25 mmol), Pd₂dba₃ (12.0 mg, 0.013 mmol), PtBu₃·HBF₄ (15.0 mg, 0.05 mmol), KO^tBu (168.0 mg, 1.5 mmol) und 4-Ethylanilin (0.1 mL, 0.75 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **18b** als gelber Feststoff (mp.: 218 – 219 °C) erhalten (27.0 mg, 60%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.58 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.87 – 7.83 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.61 – 7.49 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.46 – 7.31 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.02 (ddd, ³J = 8.4 Hz, ³J = 7.3 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 6.18 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 2.91 (q, ³J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.43 (t, ³J = 7.6 Hz, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 173.6 (CO), 147.1 (C_{Ar}), 143.0 (C_{Ar}), 142.2 (C_{Ar}), 141.2 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 130.4 (2CH_{Ar}), 129.6 (2CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 122.6 (C_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 117.3 (CH_{Ar}), 28.8 (CH₂), 15.6 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 3047 (w), 2962 (w), 2926 (w), 2867 (w), 1712 (w), 1593 (s), 1509 (m), 1483 (m), 1460 (m), 1422 (m), 894 (m), 811 (m), 746 (s), 729 (m), 690 (m). **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 357 (8), 356 (26), 355 ([M]⁺, 100), 340 (11), 326 (7), 312 (5), 310 (5), 297 (5), 222 (6). **HRMS (EI):** Berechnet für C₂₃H₁₇O₁N₁S₁ [M]⁺ 355.10254, gefunden 355.10212.

7-Phenylbenzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolin-2(7*H*)-on (18c)

Ausgehend von **17a** (50.0 mg, 0.25 mmol), Pd₂dba₃ (12.0 mg, 0.013 mmol), PtBu₃·HBF₄ (15.0 mg, 0.05 mmol), KO^tBu (168.0 mg, 1.5 mmol) und Anilin (0.1 mL, 0.75 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **18c** als gelber Feststoff (mp.: 317 – 318 °C) erhalten (25.0 mg, 60%). **¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.61 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.88 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.81 – 7.73 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.55 (ddd, ³J = 8.6 Hz, ³J = 6.9 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.51 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.44 – 7.37 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.03 – 6.99 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.97 (d, ³J = 8.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.13 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, CH_{Ar}) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 173.7 (CO), 142.9 (C_{Ar}), 142.3 (C_{Ar}), 141.0 (C_{Ar}), 139.6 (C_{Ar}), 132.2 (CH_{Ar}), 131.1 (2CH_{Ar}), 130.8 (C_{Ar}), 130.6 (CH_{Ar}), 130.0 (2CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 122.6 (C_{Ar}), 117.2 (CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 3026 (w), 2922 (w), 2851 (w), 1582 (m), 1485 (m), 1461 (m), 1423 (m), 890 (m), 748 (s), 724 (m), 703 (m), 690 (m). **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 329 (7), 328 (24), 327 ([M]⁺, 100), 299 (12), 298 (8), 297 (11), 222 (22), 77 (7), 51 (8). **HRMS (EI):** Berechnet für C₂₁H₁₃O₁N₁S₁ [M]⁺ 327.07124, gefunden 327.07093.

7-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolin-2(7*H*)-on (18d)

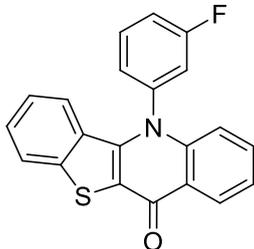
Ausgehend von **17a** (50.0 mg, 0.25 mmol), Pd₂dba₃ (12.0 mg, 0.013 mmol), PtBu₃·HBF₄ (15.0 mg, 0.05 mmol), KOtBu (168.0 mg, 1.5 mmol) und 4-*tert*-Butylanilin (0.1 mL, 0.75 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **18d** als gelber Feststoff (mp.: 285 – 286 °C) erhalten (32.0 mg, 67%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 8.63 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.88 (pd, ³J = 8.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.78 – 7.72 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.57 (ddd, ³J = 8.7 Hz, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.43 – 7.38 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.03 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.02 – 6.96 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.09 (pd, ³J = 8.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 1.51 (s, 9H, 3CH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 174.1 (CO), 154.7 (C_{Ar}), 143.5 (C_{Ar}), 142.7 (C_{Ar}), 141.7 (C_{Ar}), 137.3 (C_{Ar}), 132.6 (CH_{Ar}), 131.4 (C_{Ar}), 129.8 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 125.6 (CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 123.6 (CH_{Ar}), 123.1 (C_{Ar}), 123.0 (C_{Ar}), 117.7 (CH_{Ar}), 35.7 (C_{tBu}), 32.0 (3CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 3058 (w), 2958 (w), 2925 (w), 2863 (w), 1713 (w), 1587 (m), 1509 (m), 1486 (m), 1458 (m), 753 (s), 729 (m), 694 (m). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 385 (9), 384 (29), 383 ([M]⁺, 100), 369 (9), 368 (38), 353 (9), 297 (8), 223 (7), 222 (30), 115 (10), 90 (11), 89 (9), 77 (10), 41 (12). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₂₅H₂₁O₁N₁S₁ [M]⁺ 383.13384, gefunden 383.13356.

7-(4-Fluorphenyl)benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolin-2(7*H*)-on (18e)

Ausgehend von **17a** (50.0 mg, 0.25 mmol), Pd₂dba₃ (12.0 mg, 0.013 mmol), PtBu₃·HBF₄ (15.0 mg, 0.05 mmol), KOtBu (168.0 mg, 1.5 mmol) und 4-Fluoranilin (0.1 mL, 0.75 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **18e** als gelber Feststoff (mp.: 292 – 293 °C) erhalten (20.0 mg, 46%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 8.50 (dd, ³J = 8.1 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.82 (d, ³J = 8.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.58 – 7.50 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.50 – 7.43 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.43 – 7.37 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.34 (ddd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 7.0 Hz, ⁴J = 0.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.08 (ddd, ³J = 8.4 Hz, ³J = 7.1 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.93 (d, ³J = 8.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.22 (d, ³J = 8.5 Hz, 1H, CH_{Ar}) ppm. **¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = -108.70 ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 173.6 (CO), 163.4 (d, ¹J_{CF} = 252.2 Hz, CF), 142.9 (C_{Ar}), 142.2 (C_{Ar}), 140.8 (C_{Ar}), 135.6 (d, ⁴J_{CF} = 3.5 Hz, C_{Ar}), 132.2 (CH_{Ar}), 131.9 (d, ³J_{CF} = 8.7 Hz, 2CH_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 124.3 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 123.2 (CH_{Ar}), 122.8 (C_{Ar}), 122.5 (C_{Ar}), 118.2 (d, ²J_{CF} = 22.8 Hz, 2CH_{Ar}), 116.9 (CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 3045 (w), 3009 (w), 1591 (m), 1505 (m), 1488 (m), 14561 (m), 1426 (m), 1219 (m), 1157 (m), 894 (m), 822 (m), 744 (s), 726 (m), 690 (m), 529 (m).

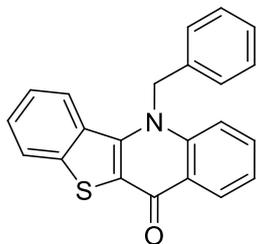
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 346 (30), 345 ($[M]^+$, 100), 317 (15), 315 (12), 240 (14), 222 (29), 105 (15), 95 (29), 75 (42). **HRMS (EI):** Berechnet für $C_{21}H_{12}O_1N_1F_1S_1$ $[M]^+$ 345.06181, gefunden 345.06144.

7-(3-Fluorphenyl)benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolin-2(7*H*)-on (18f)



Ausgehend von **17a** (50.0 mg, 0.25 mmol), Pd_2dba_3 (12.0 mg, 0.013 mmol), $PtBu_3 \cdot HBF_4$ (15.0 mg, 0.05 mmol), $KOtBu$ (168.0 mg, 1.5 mmol) und 3-Fluoranilin (0.1 mL, 0.75 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **18f** als gelber Feststoff (mp.: 347 – 348 °C) erhalten (18.0 mg, 41%). **1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.60 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.89 (d, $^3J = 8.1$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.76 (td, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.57 (ddd, $^3J = 8.6$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.52 (td, $^3J = 8.2$ Hz, $^4J = 2.0$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.45 – 7.39 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.37 (d, $^3J = 7.8$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.28 (dt, $^3J = 8.5$ Hz, $^4J = 2.2$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.10 – 7.05 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.97 (d, $^3J = 8.7$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.23 (d, $^3J = 8.5$ Hz, 1H, CH_{Ar}) ppm. **^{19}F NMR (471 MHz, Chloroform-*d*):** δ = -107.70 ppm. **^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 173.4 (CO), 163.6 (d, $^1J_{CF} = 252.6$ Hz, CF), 142.4 (C_{Ar}), 142.0 (C_{Ar}), 140.6 (d, $^3J_{CF} = 9.3$ Hz, C_{Ar}), 140.2 (C_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 132.1 (d, $^3J_{CF} = 9.0$ Hz, CH_{Ar}), 130.3 (C_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 125.8 (d, $^4J_{CF} = 3.5$ Hz, CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 122.7 (C_{Ar}), 122.3 (C_{Ar}), 117.8 (d, $^2J_{CF} = 20.6$ Hz, CH_{Ar}), 117.5 (d, $^2J_{CF} = 22.1$ Hz, CH_{Ar}), 116.6 (CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 3051 (w), 3034 (w), 2923 (w), 2853 (w), 1586 (s), 1485 (m), 1461 (m), 1425 (m), 760 (m), 742 (s), 720 (m), 689 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 347 (8), 346 (24), 345 ($[M]^+$, 100), 317 (12), 316 (7), 315 (9), 222 (18), 75 (9). **HRMS (EI):** Berechnet für $C_{21}H_{12}O_1N_1F_1S_1$ $[M]^+$ 345.06181, gefunden 345.06197.

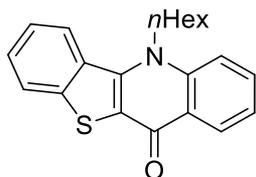
7-(4-Methylbenzyl)benzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolin-2(7*H*)-on (18g)



Ausgehend von **17a** (50.0 mg, 0.25 mmol), Pd_2dba_3 (12.0 mg, 0.013 mmol), $Dppf$ (14.0 mg, 0.025 mmol), $KOtBu$ (170.0 mg, 1.5 mmol) und Benzylamin (0.1 mL, 0.75 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **18g** als gelber Feststoff (mp.: 253 – 254 °C) erhalten (23.0 mg, 52%). **1H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.60 (dd, $^3J = 8.0$ Hz, $^4J = 1.6$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.95 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.89 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (ddd, $^3J = 8.5$ Hz, $^3J = 6.9$ Hz, $^4J = 1.5$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.53 – 7.33 (m, 8H, CH_{Ar}), 7.27 (ddd, $^3J = 8.2$ Hz, $^3J = 7.1$ Hz, $^4J = 1.0$ Hz, 1H, CH_{Ar}), 5.98 (s, 2H, CH_2) ppm. **^{13}C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 173.6 (CO), 142.8 (C_{Ar}), 142.3 (2 C_{Ar}), 135.8 (C_{Ar}), 132.8 (CH_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}), 129.7 (2 CH_{Ar}),

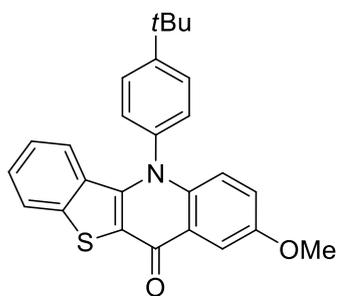
128.3 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 126.4 (CH_{Ar}), 125.8 (2CH_{Ar}), 125.2 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 124.5 (CH_{Ar}), 123.4 (C_{Ar}), 123.3 (C_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 116.1 (CH_{Ar}), 54.3 (CH₂) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 3053 (w), 2925 (w), 1590 (m), 1490 (m), 758 (m), 746 (m), 732 (s), 726 (s), 692 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 343 (4), 342 (3), 341 ([M]⁺, 12), 250 (8), 223 (5), 222 (22), 196 (4), 195 (3), 177 (4), 151 (4), 91 (100), 90 (3), 89 (7), 73 (6), 65 (16). **HRMS (EI):** Berechnet für C₂₂H₁₅O₁N₁S₁ [M]⁺ 341.08689, gefunden 341.08709.

7-*n*-Hexylbenzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolin-2(7*H*)-on (18h)



Ausgehend von **17a** (50.0 mg, 0.25 mmol), Pd₂dba₃ (12.0 mg, 0.013 mmol), Dppf (14.0 mg, 0.025 mmol), KO^tBu (168.0 mg, 1.5 mmol) und *n*-Hexylamin (0.1 mL, 0.75 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **18h** als gelber Feststoff (mp.: 197 – 198 °C) erhalten (24.0 mg, 57%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.52 (d, ³*J* = 8.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.11 (d, ³*J* = 7.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.90 (d, ³*J* = 7.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.71 (pt, ³*J* = 7.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.60 (d, ³*J* = 8.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.55 – 7.43 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.33 (pt, ³*J* = 7.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 4.71 – 4.59 (m, 2H, CH₂), 2.23 – 2.00 (m, 2H, CH₂), 1.75 – 1.56 (m, 2H, CH₂), 1.53 – 1.35 (m, 4H, CH₂), 0.96 (t, ³*J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 173.2 (CO), 142.4 (C_{Ar}), 141.7 (C_{Ar}), 141.2 (C_{Ar}), 132.6 (CH_{Ar}), 130.5 (C_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 126.6 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 124.7 (CH_{Ar}), 123.2 (C_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 122.7 (CH_{Ar}), 115.0 (CH_{Ar}), 48.9 (CH₂), 31.5 (CH₂), 28.9 (CH₂), 26.1 (CH₂), 22.7 (CH₂), 14.0 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 2956 (w), 2924 (w), 2862 (w), 2854 (w), 1586 (s), 1490 (m), 1461 (m), 1428 (m), 749 (s), 727 (m), 691 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 337 (8), 336 (24), 335 ([M]⁺, 100), 266 (6), 265 (17), 264 (86), 252 (12), 251 (61), 250 (8), 236 (21), 235 (7), 223 (10), 222 (27), 165 (6), 43 (16), 41 (12). **HRMS (EI):** Berechnet für C₂₁H₂₁O₁N₁S₁ [M]⁺ 335.13384, gefunden 335.13365.

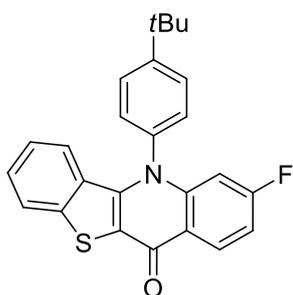
7-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-4-methoxybenzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolin-2(7*H*)-on (18i)



Ausgehend von **17b** (60.0 mg, 0.23 mmol), Pd₂dba₃ (11.0 mg, 0.011 mmol), PtBu₃·HBF₄ (15.0 mg, 0.05 mmol), KO^tBu (155.0 mg, 1.4 mmol) und 4-*tert*-Butylanilin (0.1 mL, 0.7 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **18i** als gelber Feststoff (mp.: 274 – 275 °C) erhalten (34.0 mg, 58%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.95 (d, ⁴*J* = 3.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.89 – 7.82 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.78 – 7.70 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.44 – 7.37 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.19 (dd, ³*J* = 9.4 Hz, ⁴*J* = 3.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.00 (dd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.97 (d, ³*J* = 9.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.11 – 6.06 (m, 1H, CH_{Ar}), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 1.50 (s, 9H, 3CH₃) ppm.

¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*): δ = 173.0 (CO), 155.9 (C_{Ar}), 154.3 (C_{Ar}), 142.2 (C_{Ar}), 140.8 (C_{Ar}), 137.9 (C_{Ar}), 137.0 (C_{Ar}), 130.9 (C_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 127.9 (2CH_{Ar}), 127.7 (CH_{Ar}), 125.1 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 124.0 (CH_{Ar}), 123.5 (C_{Ar}), 123.1 (CH_{Ar}), 121.9 (C_{Ar}), 119.0 (CH_{Ar}), 104.6 (CH_{Ar}), 56.0 (OCH₃), 35.3 (C_tBu), 31.6 (3CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 3045 (w), 2960 (w), 1776 (w), 1594 (m), 1510 (m), 1491 (m), 1450 (m), 759 (s), 730 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 415 (9), 414 (29), 413 ([M]⁺, 100), 412 (24), 399 (5), 398 (17), 384 (5), 383 (8), 382 (5), 199 (5), 185 (9). **HRMS (EI):** Berechnet für C₂₆H₂₃O₂N₁S₁ [M]⁺ 413.14440, gefunden 413.14447.

7-(4-(*tert*-Butyl)phenyl)-5-fluorbenzo[*b*]thieno[3,2-*b*]chinolin-2(7*H*)-on (18j)

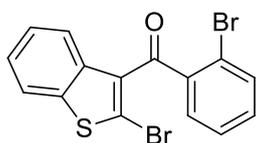


Ausgehend von **17c** (50.0 mg, 0.24 mmol), Pd₂dba₃ (11.0 mg, 0.012 mmol), PtBu₃·HBF₄ (15.0 mg, 0.05 mmol), KO^tBu (162.0 mg, 1.4 mmol) und 4-*tert*-Butylanilin (0.1 mL, 0.7 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **18j** als gelber Feststoff (**mp.**: 315–316 °C) erhalten (29.0 mg, 60%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.52 (dd, ³*J* = 8.9 Hz, ³*J* = 6.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.79 (d, ³*J* = 8.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.74–7.65 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.38–7.31 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.08–6.99 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.92 (ddd, ³*J* = 8.4 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.62–6.56 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.03–5.97 (m, 1H, CH_{Ar}), 1.44 (s, 9H, 3CH₃) ppm. **¹⁹F NMR (282 MHz, Chloroform-*d*):** δ = -104.93 ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 173.0 (CO), 165.1 (d, ¹*J* = 251.0 Hz, CF), 154.6 (C_{Ar}), 144.6 (d, ³*J* = 11.6 Hz, C_{Ar}), 142.2 (C_{Ar}), 141.6 (d, ⁴*J* = 1.4 Hz, C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 129.1 (2CH_{Ar}), 129.1 (d, ³*J* = 9.2 Hz, CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 124.2 (CH_{Ar}), 124.1 (CH_{Ar}), 122.9 (C_{Ar}), 119.4 (C_{Ar}), 112.1 (d, ²*J* = 23.4 Hz, CH_{Ar}), 103.2 (d, ²*J* = 27.4 Hz, CH_{Ar}), 35.3 (C_tBu), 31.5 (3CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** $\tilde{\nu}$ = 3050 (w), 2960 (w), 2931 (w), 2866 (w), 1701 (w), 1594 (s), 1467 (m), 1450 (m), 843 (m), 751 (s), 589 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 403 (8), 402 (27), 401 ([M]⁺, 100), 387 (10), 386 (35), 371 (7), 358 (7), 240 (13), 179 (10). **HRMS (EI):** Berechnet für C₂₅H₂₀O₁N₁F₁S₁ [M]⁺ 401.12441, gefunden 401.12474.

Vorschrift für die Synthese des (2-Bromphenyl)(2-brombenzo[*b*]thiophen-3-yl)-methanons (20)

Aluminiumchlorid (AlCl₃) (1.0 Äq.) wurde mit trockenem Dichlormethan (6 mL/0.8 mmol **19**) in einem mit Argon gefüllten Rundkolben (50 mL) gefüllt und für 15 min gerührt. Die Suspension wurde auf 0 °C gekühlt und **2a** (2.0 Äq.) hinzugegotropft. Nach weiteren 15 min Rühren bei 0 °C wurde das 2-Brombenzo[*b*]thiophen **19** (1.0 Äq.) dazugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 5 h bei 25 °C gerührt und anschließend mit Dichlormethan und gesättigter Natriumsulfit-Lösung extrahiert. Im Anschluss daran wurde das Rohprodukt über Na₂SO₄ getrocknet und mittels einer Säulenchromatographie gereinigt (Heptan/Essigsäureethylester, 20:1).

(2-Bromphenyl)(2-brombenzo[*b*]thiophen-3-yl)methanon (20)

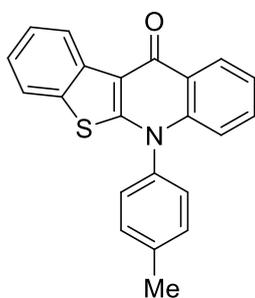


Ausgehend von **19** (300.0 mg, 1.4 mmol), **2a** (0.4 mL, 2.8 mmol) und AlCl₃ (188.0 mg, 1.4 mmol) in Dichlormethan (6 mL) wurde ein Gemisch, bestehend aus **20** sowie **F** und **G**, im Verhältnis 1:0.1:0.3 als gelbes Öl erhalten (149.0 mg, 61%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.14 – 8.12 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.82 (dd, ³J = 8.4 Hz, ⁴J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.73 (d, ³J = 8.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.68 – 7.62 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.42 – 7.34 (m, 4H, CH_{Ar}) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 195.2 (CO), 143.4 (C_{Ar}), 140.8 (C_{Ar}), 140.6 (C_{Ar}), 133.2 (CH_{Ar}), 132.3 (C_{Ar}), 131.3 (CH_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.7 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 124.6 (CH_{Ar}), 122.8 (CH_{Ar}), 120.9 (C_{Ar}), 119.5 (C_{Ar}) ppm. **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 398 ([M]⁺, 21), 396 ([M]⁺, 41), 394 ([M]⁺, 20), 241 (41), 239 (39), 236 (17), 212 (17), 211 (16), 208 (12), 185 (25), 183 (26), 163 (13), 157 (35), 155 (35), 133 (11), 132 (100), 104 (19), 93 (15), 87 (12), 82 (14), 76 (31), 75 (33), 74 (20), 69 (11), 50 (25). **HRMS (EI):** Berechnet für C₁₅H₈O₁Br₂S₁ [M]⁺ 393.86571, gefunden 393.86556, berechnet für C₁₅H₈O₁Br⁸¹Br₁S₁ [M]⁺ 395.86367, gefunden 395.86352, berechnet für C₁₅H₈O₁⁸¹Br₂S₁ [M]⁺ 397.86162, gefunden 397.86163.

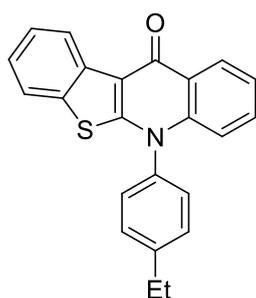
Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Benzo[*b*]thieno[2,3-*b*]chinolin-9(4*H*)-one 21a-f

In ein mit Argon gefülltes Druckrohr wurden **20** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), PtBu₃·HBF₄ (0.2 Äq.) bzw. Dppf (0.1 Äq.), Amin (3.0 Äq.), KOtBu (6.0 Äq.) gegeben. Nach der Zugabe von trockenem Toluol (3 mL/ 0.25 mmol **20**) wurde das Druckrohr ein weiteres Mal mit Argon gefüllt und mit einem Teflondeckel verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde über 24 h bei 100 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach einer Extraktion mit Dichlormethan und Salzsäure (1M) wurde das Rohprodukt über Na₂SO₄ getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt (Heptan/Essigsäureethylester, 10:1).

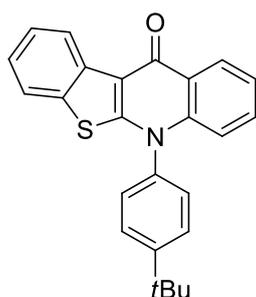
2-(4-Methylphenyl)benzothieno[2,3-*b*]chinolin-7(2*H*)-on (21a)



Ausgehend von **20** (60.0 mg, 0.25 mmol), Pd₂dba₃ (12.0 mg, 0.013 mmol), PtBu₃·HBF₄ (15.0 mg, 0.05 mmol), KOtBu (168.0 mg, 1.5 mmol) und 4-Methylanilin (80.0 mg, 0.75 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **21a** als gelber Feststoff (mp.: 243 – 245 °C) erhalten (34.0 mg, 65%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 9.00 (ddd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, ⁵J = 0.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.72 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.62 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 0.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.58 – 7.49 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.46 – 7.39 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.40 – 7.36 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.36 – 7.32 (m, 1H, CH_{Ar}), 6.96 (dd, ³J = 8.5 Hz, ⁵J = 0.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 2.56 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 173.5 (CO), 158.1 (C_{Ar}), 141.6 (C_{Ar}), 141.1 (C_{Ar}), 137.1 (C_{Ar}), 136.3 (C_{Ar}), 132.0 (C_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 131.6 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 125.1 (C_{Ar}), 124.9 (2CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 116.8 (C_{Ar}), 116.3 (CH_{Ar}), 21.4 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** ν̃ = 3046 (w), 2950 (w), 2922 (w), 2856 (w), 1713 (w), 1591 (m), 1516 (m), 1481 (m), 1441 (m), 749 (s), 728 (m). **MS (EI, 70 eV):** *m/z* (%) = 343 (8), 342 (27), 341 ([M]⁺, 100), 222 (25), 196 (6), 195 (6), 190 (5), 163 (5), 152 (6), 151 (5), 91 (15), 89 (10), 65 (21), 39 (5). **HRMS (EI):** Berechnet für C₂₂H₁₅O₁N₁S₁ [M]⁺ 341.08689, gefunden 341.08671.

2-(4-Ethylphenyl)benzothieno[2,3-b]chinolin-7(2H)-on (21b)

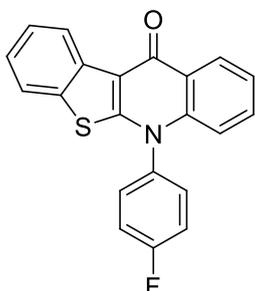
Ausgehend von **20** (60.0 mg, 0.25 mmol), Pd₂dba₃ (12.0 mg, 0.013 mmol), PtBu₃·HBF₄ (15.0 mg, 0.05 mmol), KOtBu (168.0 mg, 1.5 mmol) und 4-Ethylanilin (0.1 mL, 0.75 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **21b** als gelber Feststoff (mp.: 232 – 234 °C) erhalten (31.0 mg, 58%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-d)**: δ = 8.98 (ddd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, ⁵J = 0.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.66 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.60 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ⁴J = 1.1 Hz, ⁵J = 0.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.56 – 7.45 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.40 (dt, ³J = 7.6 Hz, ⁴J = 1.7 Hz, 3H, CH_{Ar}), 7.33 (ddd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 5.8 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.94 (dd, ³J = 7.9 Hz, ⁵J = 0.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 2.85 (q, ³J = 7.6 Hz, 2H, CH₂), 1.39 (t, ³J = 7.6 Hz, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-d)**: δ = 173.7 (CO), 158.1 (C_{Ar}), 147.2 (C_{Ar}), 141.7 (C_{Ar}), 137.4 (C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 132.1 (C_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 130.5 (2CH_{Ar}), 128.4 (2CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 126.0 (CH_{Ar}), 125.4 (C_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 121.1 (CH_{Ar}), 116.8 (C_{Ar}), 116.4 (CH_{Ar}), 28.8 (CH₂), 15.4 (CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 3046 (w), 2960 (w), 2929 (w), 2868 (w), 1590 (m), 1517 (m), 1480 (m), 1440 (m), 749 (s), 729 (m). **MS (EI, 70 eV)**: m/z (%) = 357 (8), 356 (26), 355 ([M]⁺, 100), 340 (10), 339 (4), 338 (3), 326 (5), 310 (4), 297 (3), 222 (6). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₂₃H₁₇O₁N₁S₁ [M]⁺ 355.10254, gefunden 355.10176.

2-(4-(tert-Butyl)phenyl)benzothieno[2,3-b]chinolin-7(2H)-on (21c)

Ausgehend von **20** (60.0 mg, 0.25 mmol), Pd₂dba₃ (12.0 mg, 0.013 mmol), PtBu₃·HBF₄ (15.0 mg, 0.05 mmol), KOtBu (168.0 mg, 1.5 mmol) und 4-*tert*-Butylanilin (0.1 mL, 0.75 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **21c** als gelber Feststoff (mp.: 296 – 298 °C) erhalten (41.0 mg, 71%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d)**: δ = 9.00 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁵J = 0.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.69 (dd, ³J = 8.0 Hz, ⁴J = 1.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.74 – 7.68 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.62 (d, ³J = 7.7 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.56 – 7.49 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.45 – 7.38 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.35 (ddd, ³J = 8.0 Hz, ³J = 7.4 Hz, ⁴J = 1.3 Hz, 1H, CH_{Ar}), 6.97 (dd, ³J = 8.6 Hz, ³J = 8.1 Hz, 1H, CH_{Ar}), 1.46 (s, 9H, CH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-d)**: δ = 173.8 (CO), 158.1 (C_{Ar}), 154.2 (C_{Ar}), 141.8 (C_{Ar}), 137.2 (C_{Ar}), 136.5 (C_{Ar}), 132.2 (C_{Ar}), 131.7 (CH_{Ar}), 128.1 (2CH_{Ar}), 128.0 (2CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 125.5 (C_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 121.2 (CH_{Ar}), 116.9 (C_{Ar}), 116.5 (CH_{Ar}), 35.2 (C_{tBu}), 31.4 (3CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: ν̄ = 3055 (w), 2957 (w), 2923 (w), 2855 (w), 1710 (w), 1594 (m), 1516 (m), 1481 (m), 1440 (m), 750 (s), 732 (m).

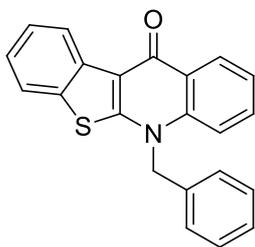
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 385 (9), 384 (29), 383 ($[M]^+$, 100), 369 (7), 368 (25), 353 (11), 340 (7), 222 (10), 170 (14). **HRMS (EI):** Berechnet für $C_{25}H_{21}O_1N_1S_1$ $[M]^+$ 383.13384, gefunden 383.13351.

2-(4-Fluorphenyl)benzothieno[2,3-b]chinolin-7(2H)-on (21d)



Ausgehend von **20** (60.0 mg, 0.25 mmol), Pd_2dba_3 (12.0 mg, 0.013 mmol), $PtBu_3 \cdot HBF_4$ (15.0 mg, 0.05 mmol), $KOtBu$ (168.0 mg, 1.5 mmol) und 4-Fluoranilin (0.1 mL, 0.75 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **21d** als gelber Feststoff (**mp.**: 256 – 259 °C) erhalten (24.0 mg, 46%). **1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.96 (d, 3J = 8.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.63 (dd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.61 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.57 – 7.48 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.44 – 7.33 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.88 (d, 3J = 8.4 Hz, 1H, CH_{Ar}) ppm. **^{19}F NMR (471 MHz, Chloroform-*d*):** δ = -108.50 ppm. **^{13}C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 173.7 (CO), 163.5 (d, $^1J_{CF}$ = 252.1 Hz, CF), 157.7 (C_{Ar}), 141.6 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}), 135.7 (d, $^4J_{CF}$ = 3.4 Hz, C_{Ar}), 131.9 (C_{Ar}), 131.8 (CH_{Ar}), 130.9 (d, $^3J_{CF}$ = 9.0 Hz, 2 CH_{Ar}), 126.9 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 125.3 (C_{Ar}), 125.0 (CH_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 123.4 (CH_{Ar}), 121.2 (CH_{Ar}), 118.3 (d, $^2J_{CF}$ = 23.1 Hz, 2 CH_{Ar}), 117.0 (C_{Ar}), 116.0 (CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 3042 (w), 3003 (w), 1589 (m), 1506 (m), 1481 (m), 1440 (m), 1229 (m), 748 (s), 729 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 347 (6), 346 (24), 345 ($[M]^+$, 100), 315 (6), 222 (34), 196 (8), 195 (7), 190 (6), 152 (9), 95 (47), 76 (10), 75 (46), 74 (10), 69 (9), 50 (6). **HRMS (EI):** Berechnet für $C_{21}H_{12}O_1N_1F_1S_1$ $[M]^+$ 345.06181, gefunden 345.06153.

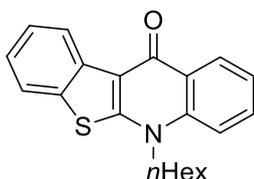
2-Benzylbenzothieno[2,3-b]chinolin-7(2H)-on (21e)



Ausgehend von **20** (60.0 mg, 0.25 mmol), Pd_2dba_3 (12.0 mg, 0.013 mmol), $Dppf$ (14.0 mg, 0.025 mmol), $KOtBu$ (168.0 mg, 1.5 mmol) und Benzylamin (0.1 mL, 0.75 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **21e** als gelber Feststoff (**mp.**: 214 – 216 °C) erhalten (30.0 mg, 56%). **1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 9.02 (d, 3J = 8.0 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.65 (dd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.4 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.67 (d, 3J = 7.9 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.58 – 7.51 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.41 – 7.34 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.33 – 7.28 (m, 3H, CH_{Ar}), 7.16 (d, 3J = 6.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 5.56 (s, 2H, CH_2) ppm. **^{13}C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 173.5 (CO), 157.0 (C_{Ar}), 140.0 (C_{Ar}), 136.6 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 132.1 (CH_{Ar}), 131.2 (C_{Ar}), 129.3 (2 CH_{Ar}), 128.3 (CH_{Ar}), 127.3 (CH_{Ar}), 126.2 (CH_{Ar}), 126.0 (2 CH_{Ar}), 125.9 (C_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 123.3 (CH_{Ar}), 121.3 (CH_{Ar}), 117.1 (C_{Ar}), 115.0 (CH_{Ar}), 54.9 (CH_2) ppm.

IR (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3062 (w), 3030 (w), 2923 (w), 1582 (m), 1521 (m), 1487 (m), 1439 (m), 757 (s), 729 (s), 693 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 343 (4), 342 (12), 341 ($[\text{M}]^+$, 47), 250 (8), 223 (3), 222 (16), 195 (3), 190 (3), 92 (8), 91 (100), 65 (10). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 341.08689, gefunden 341.08660.

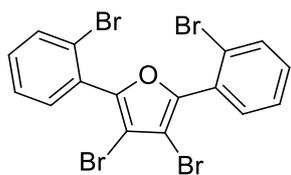
2-*n*-Hexylbenzothienof[2,3-*b*]chinolin-7(2*H*)-on (21f)



Ausgehend von **20** (60.0 mg, 0.25 mmol), Pd_2dba_3 (12.0 mg, 0.013 mmol), Dppf (14.0 mg, 0.025 mmol), KO^tBu (168.0 mg, 1.5 mmol) und *n*-Hexylamin (0.1 mL, 0.75 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **21f** als gelber Feststoff (**mp.**: 118 – 121 °C) erhalten (30.0 mg, 59%). **$^1\text{H NMR}$ (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 8.98 (ddd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.2 Hz, 5J = 0.6 Hz, 1H, CH_{Ar}), 8.67 – 8.59 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.70 (dd, 3J = 7.9 Hz, 5J = 0.5 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.67 – 7.61 (m, 1H, CH_{Ar}), 7.52 (td, 3J = 7.8 Hz, 5J = 0.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.42 (d, 3J = 8.8 Hz, 1H, CH_{Ar}), 7.40 – 7.32 (m, 2H, CH_{Ar}), 4.31 – 4.19 (m, 2H, CH_2), 2.00 – 1.82 (m, 2H, CH_2), 1.61 – 1.42 (m, 2H, CH_2), 1.40 – 1.25 (m, 4H, CH_2), 0.91 (t, 3J = 7.0 Hz, 3H, CH_3) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 173.4 (CO), 156.3 (C_{Ar}), 139.5 (C_{Ar}), 136.8 (C_{Ar}), 132.0 (CH_{Ar}), 131.1 (C_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 126.1 (CH_{Ar}), 126.0 (C_{Ar}), 124.9 (CH_{Ar}), 124.8 (CH_{Ar}), 123.0 (CH_{Ar}), 121.2 (CH_{Ar}), 116.9 (C_{Ar}), 114.4 (CH_{Ar}), 51.8 (CH_2), 31.4 (CH_2), 27.4 (CH_2), 26.6 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.0 (CH_3) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 2953 (w), 2929 (w), 2854 (w), 1587 (m), 1515 (m), 1486 (m), 1439 (m), 748 (s), 733 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 337 (8), 336 (25), 335 ($[\text{M}]^+$, 100), 265 (8), 264 (41), 252 (10), 251 (48), 250 (8), 236 (14), 223 (7), 222 (21), 43 (14), 41 (8). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_1\text{N}_1\text{S}_1$ $[\text{M}]^+$ 335.13384, gefunden 335.13316.

Vorschrift für die Synthese des 3,4-Dibrom-2,5-bis(2-bromphenyl)furans (23)

In ein mit Argon gefülltes Druckrohr wurden das 2,3,4,5-Tetrabromfuran (**22**) (1.0 Äq.), die 2-Bromphenylboronsäure (**1h**) (2.2 Äq.) sowie $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.05 Äq.) und K_3PO_4 (5.0 Äq.) gegeben. Nach der Zugabe von 1,4-Dioxan und Wasser (3 mL: 1 mL/0.26 mmol **22**) wurde das Druckrohr ein weiteres Mal mit Argon gefüllt und mit einem Teflondeckel verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde über 8 h bei 90 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach einer Extraktion mit Dichlormethan und Wasser wurde das Rohprodukt über Na_2SO_4 getrocknet und durch eine Säulenchromatographie gereinigt (Heptan/Essigsäureethylester, 50:1).

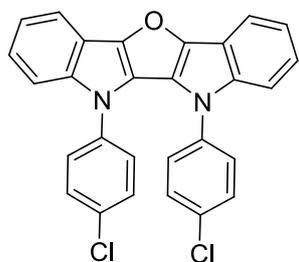
3,4-Dibrom-2,5-bis(2-bromphenyl)furan (23)

Ausgehend von **22** (100.0 mg, 0.26 mmol) und **1h** (115.0 mg, 0.57 mmol), Pd(PPh₃)₄ (15.0 mg, 0.01 mmol) und K₃PO₄ (277.0 mg, 1.30 mmol) in 1,4-Dioxan (3 mL) und Wasser (1 mL) wurde **23** als weißer Feststoff (**mp.**: 64 – 65 °C) erhalten (55.0 mg, 78%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**:

δ = 7.70 (dd, ³*J* = 8.0 Hz, ⁴*J* = 1.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.56 (dd, ³*J* = 7.7 Hz, ⁴*J* = 1.7 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.47 – 7.38 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.36 – 7.28 (m, 2H, CH_{Ar}) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 149.8 (2C_{Ar}), 133.6 (2CH_{Ar}), 132.7 (2CH_{Ar}), 131.4 (2CH_{Ar}), 130.3 (2C_{Ar}), 127.3 (2CH_{Ar}), 123.8 (2C_{Ar}), 104.3 (2C_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: $\tilde{\nu}$ = 3064 (w), 3053 (w), 2949 (m), 2937 (m), 2918 (m), 2868 (w), 2850 (m), 1543 (w), 1514 (w), 1456 (s), 1441 (m), 2953 (w), 2920 (m), 2850 (m), 1574 (w), 1558 (w), 1464 (m), 1456 (m), 1423 (m). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 536 (100), 531 ([M⁺], 75), 429 (12), 376 (7), 351 (10), 297 (7), 267 (21), 185 (40), 155 (27), 112 (8). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₁₆H₈OBr₄ [M]⁺ 531.73032, gefunden 531.73071.

Allgemeine Vorschrift für die Synthese der Furo[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindole 24a-g

In ein mit Argon gefülltes Druckrohr wurden **23** (1.0 Äq.), Pd₂dba₃ (0.05 Äq.), Dppf (0.1 Äq.), Amin (3.0 Äq.), NaOtBu (5.0 Äq.) gegeben. Nach der Zugabe von trockenem Toluol (3 mL/ 0.17 mmol **23**) wurde das Druckrohr ein weiteres Mal mit Argon gefüllt und mit einem Teflondeckel verschlossen. Das Reaktionsgemisch wurde über 20 h bei 110 °C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach einer Extraktion mit Dichlormethan und Wasser wurde das Rohprodukt über Na₂SO₄ getrocknet und säulenchromatographisch gereinigt (Heptan/Essigsäureethylester, 20:1).

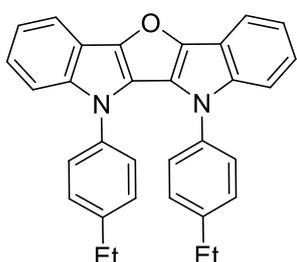
5,6-Bis(4-chlorphenyl)-5,6-dihydrofuro[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindol (24a)

Ausgehend von **23** (90.0 mg, 0.17 mmol), Pd₂dba₃ (8.0 mg, 0.01 mmol), Dppf (9.4 mg, 0.02 mmol), NaOtBu (81.0 mg, 0.8 mmol) und 4-Chloranilin (65.0 mg, 0.5 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **24a** als grüner Feststoff (**mp.**: 249 – 251 °C) erhalten (40.0 mg, 51%). **¹H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)**:

δ = 7.89 – 7.83 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.41 (d, ³*J* = 8.2 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.28 (ddd, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 7.2 Hz, ⁴*J* = 1.0 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.22 (ddd, ³*J* = 8.4 Hz, ³*J* = 7.1 Hz, ⁴*J* = 1.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.17 – 7.11 (m, 8H, CH_{Ar}) ppm.

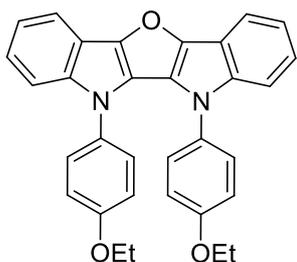
^{13}C NMR (126 MHz, Chloroform-*d*): δ = 146.1 (2C_{Ar}), 138.9 (2C_{Ar}), 137.2 (2C_{Ar}), 133.1 (2C_{Ar}), 129.3 (4CH_{Ar}), 127.0 (4CH_{Ar}), 122.6 (2CH_{Ar}), 121.3 (2CH_{Ar}), 121.1 (2C_{Ar}), 116.7 (2CH_{Ar}), 115.8 (2C_{Ar}), 110.9 (2CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 3061 (w), 2961 (w), 2921 (w), 1489 (m), 1464 (m), 1430 (m), 1317 (m), 1305 (m), 1233 (m), 1088 (m), 1066 (m), 1012 (m), 817 (m), 735 (s), 723 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 470 (14), 469 (23), 468 ($[\text{M}^+]$, 68), 467 (37), 466 (M^+ , 100), 465 (16), 113 (14), 111 (41), 104 (10), 77 (10), 76 (37), 75 (48), 50 (10). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{O}_1\text{N}_2\text{Cl}_2$ $[\text{M}]^+$ 466.06342, gefunden 466.06303, berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{16}\text{O}_1\text{N}_2\text{Cl}_1^{37}\text{Cl}_1$ $[\text{M}]^+$ 468.06047, gefunden 468.06151.

5,6-Bis(4-ethylphenyl)-5,6-dihydrofuro[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindol (24b)



Ausgehend von **23** (90.0 mg, 0.17 mmol), Pd_2dba_3 (8.0 mg, 0.01 mmol), Dppf (9.0 mg, 0.02 mmol), NaOtBu (81.0 mg, 0.8 mmol) und 4-Ethylanilin (0.06 mL, 0.5 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **24b** als grüner Feststoff (**mp.**: 167 – 169 °C) erhalten (57.0 mg, 73%). **^1H NMR (250 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.92 (dd, 3J = 7.8 Hz, 4J = 1.5 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.48 (dd, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.33 – 7.18 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.17 – 7.10 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.94 – 6.87 (m, 4H, CH_{Ar}), 2.63 (q, 3J = 7.6 Hz, 4H, 2CH_2), 1.28 (t, 3J = 7.6 Hz, 6H, 2CH_3) ppm. **^{13}C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 145.7 (2C_{Ar}), 142.4 (2C_{Ar}), 139.1 (2C_{Ar}), 136.2 (2C_{Ar}), 128.2 (4CH_{Ar}), 125.6 (4CH_{Ar}), 122.0 (2CH_{Ar}), 121.5 (2C_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 116.3 (2CH_{Ar}), 115.4 (2C_{Ar}), 111.3 (2CH_{Ar}), 28.4 (2CH_2), 15.4 (2CH_3) ppm. **IR (ATR, cm^{-1}):** $\tilde{\nu}$ = 2966 (w), 2931 (w), 2874 (w), 1512 (m), 1457 (m), 1425 (m), 1318 (m), 1310 (m), 1231 (m), 1064 (m), 1010 (m), 830 (m), 818 (m), 731 (s), 511 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 456 (6), 455 (34), 454 ($[\text{M}^+]$, 100), 453 (12), 438 (3), 426 (4), 425 (13), 410 (3), 320 (3), 305 (3), 292 (3), 105 (4), 104 (5), 91 (3), 89 (3), 77 (6), 76 (3). **HRMS (EI):** Berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{O}_1\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$ 454.20396, gefunden 454.20303.

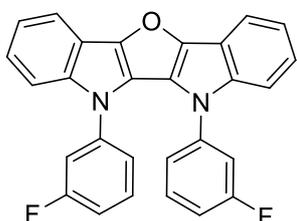
5,6-Bis(4-ethoxyphenyl)-5,6-dihydrofuro[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindol (24c)



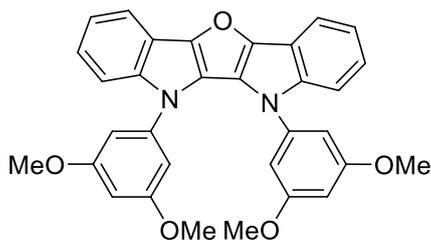
Ausgehend von **23** (90.0 mg, 0.17 mmol), Pd_2dba_3 (8.0 mg, 0.01 mmol), Dppf (9.0 mg, 0.02 mmol), NaOtBu (81.0 mg, 0.8 mmol) und 4-Ethoxyanilin (0.07 mL, 0.5 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **24c** als grüner Feststoff (**mp.**: 188 – 190 °C) erhalten (46.0 mg, 56%). **^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*):** δ = 7.89 (d, 3J = 7.8 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.38 (d, 3J = 8.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.26 (pt, 3J = 7.1 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.20 (pt, 3J = 7.6 Hz, 2H, CH_{Ar}), 7.10 – 7.02 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.63 – 6.52 (m, 4H, CH_{Ar}), 3.96 (q, 3J = 7.0 Hz, 4H, 2CH_2), 1.49

(t, $^3J = 7.0$ Hz, 6H, 2OCH₃) ppm. **¹³C NMR (126 MHz, Chloroform-d)**: $\delta = 157.9$ (2C_{Ar}), 145.6 (2C_{Ar}), 139.4 (2C_{Ar}), 131.5 (2C_{Ar}), 127.3 (4CH_{Ar}), 122.2 (2CH_{Ar}), 122.1 (2C_{Ar}), 120.8 (2CH_{Ar}), 116.5 (2CH_{Ar}), 115.5 (2C_{Ar}), 114.9 (4CH_{Ar}), 110.9 (2CH_{Ar}), 63.8 (2CH₂), 15.3 (2CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: $\tilde{\nu} = 2974$ (w), 2931 (w), 2895 (w), 1512 (m), 1462 (m), 1432 (m), 1391 (m), 1313 (m), 1246 (m), 1238 (m), 1171 (m), 1151 (m), 1112 (m), 1043 (m), 915 (m), 827 (m), 802 (m), 793 (m), 733 (s), 670 (m). **MS (EI, 70 eV)**: m/z (%) = 488 (6), 487 (32), 486 ([M⁺], 100), 457 (4), 442 (6), 429 (4), 401 (4), 385 (3), 372 (3), 371 (5), 342 (3), 279 (3), 215 (3). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₃₂H₂₆O₃N₂ [M]⁺ 486.19379, gefunden 486.19277.

5.6-Bis(3-fluorphenyl)-5,6-dihydrofuro[3,2-b:4,5-b']diindol (24d)

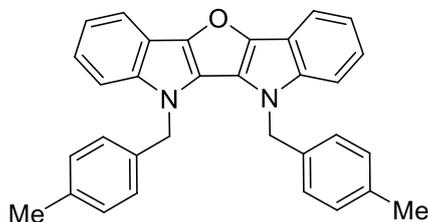


Ausgehend von **23** (90.0 mg, 0.17 mmol), Pd₂dba₃ (8.0 mg, 0.01 mmol), Dppf (9.0 mg, 0.02 mmol), NaOtBu (81.0 mg, 0.8 mmol) und 3-Fluoranilin (0.06 mL, 0.5 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **24d** als grüner Feststoff (**mp.**: 198 – 200 °C) erhalten (37.0 mg, 50%). **¹H NMR (250 MHz, Chloroform-d)**: $\delta = 7.90 - 7.84$ (m, 2H, CH_{Ar}), 7.52 – 7.46 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.37 – 7.16 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.16 – 7.09 (m, 4H, CH_{Ar}), 7.04 – 6.96 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.90 – 6.81 (m, 2H, CH_{Ar}) ppm. **¹⁹F NMR (235 MHz, Chloroform-d)**: $\delta = -110.85$ ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-d)**: $\delta = 162.9$ (d, $^1J_{CF} = 248.5$ Hz, 2CF), 146.2 (2C_{Ar}), 140.3 (d, $^3J_{CF} = 9.9$ Hz, 2C_{Ar}), 138.9 (2C_{Ar}), 130.3 (d, $^3J_{CF} = 9.3$ Hz, 2CH_{Ar}), 122.7 (2CH_{Ar}), 121.4 (2CH_{Ar}), 121.4 (d, $^4J_{CF} = 2.2$ Hz, 2CH_{Ar}), 121.0 (2C_{Ar}), 116.7 (2CH_{Ar}), 115.9 (2C_{Ar}), 114.0 (d, $^2J_{CF} = 21.1$ Hz, 2CH_{Ar}), 113.1 (d, $^2J_{CF} = 23.4$ Hz, 2CH_{Ar}), 111.1 (2CH_{Ar}) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: $\tilde{\nu} = 3064$ (w), 3035 (w), 2961 (w), 1611 (m), 1591 (m), 1488 (m), 1459 (m), 1445 (m), 1426 (m), 1318 (m), 1295 (m), 1242 (m), 1216 (m), 1154 (m), 1129 (m), 1118 (m), 1066 (m), 866 (m), 824 (m), 800 (m), 741 (m), 731 (s), 710 (m). **MS (EI, 70 eV)**: m/z (%) = 436 (4), 435 (28), 434 ([M⁺], 100), 433 (33), 415 (5), 405 (11), 385 (4), 338 (4), 310 (5), 309 (4), 208 (4), 95 (16), 76 (8), 75 (14). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₂₈H₁₆O₁N₂F₂ [M]⁺ 434.12252, gefunden 434.12163.

5,6-Bis(3,5-dimethoxyphenyl)-5,6-dihydrofuro[3,2-b:4,5-b']diindol (24e)

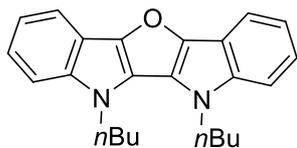
Ausgehend von **23** (90.0 mg, 0.17 mmol), Pd₂dba₃ (8.0 mg, 0.01 mmol), Dppf (9.0 mg, 0.02 mmol), NaOtBu (81.0 mg, 0.8 mmol) und 3,5-Dimethoxyanilin (103.0 mg, 0.5 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **24e** als grüner Feststoff (mp.: 213 – 215 °C) erhalten (46.0 mg, 53%).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ = 7.93 – 7.86 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.60 – 7.55 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.35 – 7.17 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.50 (d, ⁴J = 2.2 Hz, 4H, CH_{Ar}), 6.28 (pt, ⁴J = 2.3 Hz, 2H, CH_{Ar}), 3.71 (s, 12H, 4OCH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-d):** δ = 161.0 (4C_{Ar}), 145.8 (2C_{Ar}), 140.4 (2C_{Ar}), 138.7 (2C_{Ar}), 122.3 (2CH_{Ar}), 121.3 (2C_{Ar}), 120.9 (2CH_{Ar}), 116.5 (2CH_{Ar}), 115.6 (2C_{Ar}), 111.3 (2CH_{Ar}), 104.0 (4CH_{Ar}), 99.3 (2CH_{Ar}), 55.2 (4OCH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** ν̄ = 2962 (w), 2923 (w), 2842 (w), 1596 (m), 1456 (m), 1425 (m), 1286 (m), 1256 (m), 1204 (m), 1155 (m), 1050 (m), 827 (m), 786 (m), 741 (s), 677 (m). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 520 (6), 519 (33), 518 ([M⁺], 100), 487 (4), 444 (2), 443 (2), 279 (2), 264 (2), 259 (2), 79 (2), 77 (2), 69 (2), 63 (2). **HRMS (EI):** Berechnet für C₃₂H₂₆O₅N₂ [M]⁺ 518.18362, gefunden 518.18261.

5,6-Bis(4-methylbenzyl)-5,6-dihydrofuro[3,2-b:4,5-b']diindol (24f)

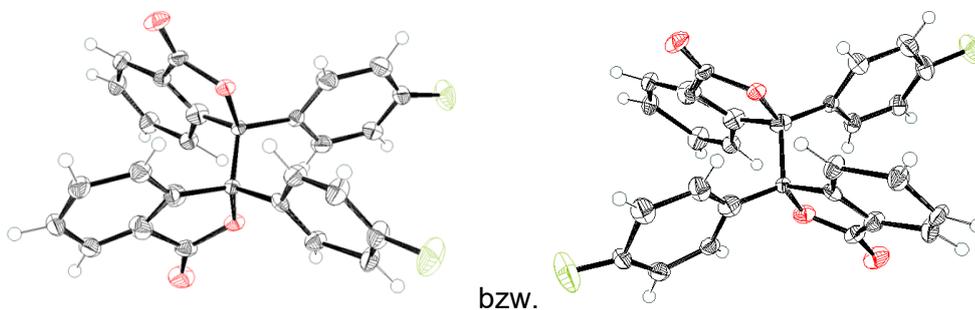
Ausgehend von **23** (90.0 mg, 0.17 mmol), Pd₂dba₃ (8.0 mg, 0.01 mmol), Dppf (9.0 mg, 0.02 mmol), NaOtBu (81.0 mg, 0.8 mmol) und 4-Methylbenzylamin (0.07 mL, 0.5 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **24f** als grüner Feststoff (mp.: 210 – 212 °C) erhalten (39.0 mg, 51%).

¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ = 7.30 – 7.20 (m, 2H, CH_{Ar}), 6.69 – 6.52 (m, 6H, CH_{Ar}), 6.42 – 6.35 (m, 4H, CH_{Ar}), 6.25 – 6.19 (m, 4H, CH_{Ar}), 4.67 (s, 4H, CH₂), 1.67 (s, 6H, 2CH₃) ppm. **¹³C NMR (75 MHz, Chloroform-d):** δ = 144.8 (2C_{Ar}), 138.8 (2C_{Ar}), 137.2 (2C_{Ar}), 134.3 (2C_{Ar}), 129.6 (4CH_{Ar}), 125.6 (4CH_{Ar}), 121.6 (2CH_{Ar}), 121.6 (2C_{Ar}), 119.9 (2CH_{Ar}), 116.3 (2CH_{Ar}), 115.0 (2C_{Ar}), 110.2 (2CH_{Ar}), 48.7 (2CH₂), 21.1 (2CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹):** ν̄ = 3050 (w), 2920 (w), 2854 (w), 1514 (m), 1461 (m), 1446 (m), 1428 (m), 1342 (m), 1314 (m), 1258 (m), 1180 (m), 1118 (m), 1091 (m), 1043 (m), 1016 (m), 986 (m), 832 (m), 790 (m), 733 (s), 726 (s). **MS (EI, 70 eV):** m/z (%) = 456 (5), 455 (35), 454 ([M⁺], 100), 350 (9), 349 (31), 348 (10), 334 (8), 321 (5), 320 (6), 305 (5), 245 (6), 105 (54), 79 (9), 77 (8). **HRMS (EI):** Berechnet für C₃₂H₂₆O₁N₂ [M]⁺ 454.20396, gefunden 454.20349.

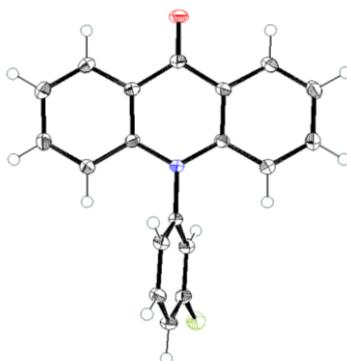
5,6-Di-*n*-butyl-5,6-dihydrofuro[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindol (24g)

Ausgehend von **23** (90.0 mg, 0.17 mmol), Pd₂dba₃ (8.0 mg, 0.01 mmol), Dppf (9.0 mg, 0.02 mmol), NaOtBu (81.0 mg, 0.8 mmol) und *n*-Butylamin (0.05 mL, 0.5 mmol) in Toluol (3 mL) wurde **24g** als grüner Feststoff (**mp.**: 150 – 152 °C) erhalten (31.0 mg, 48%). **¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 7.87 – 7.76 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.48 – 7.38 (m, 2H, CH_{Ar}), 7.30 – 7.14 (m, 4H, CH_{Ar}), 4.46 – 4.34 (m, 4H, 2CH₂), 2.00 – 1.84 (m, 4H, 2CH₂), 1.51 – 1.36 (m, 4H, 2CH₂), 0.97 (t, ³J = 7.3 Hz, 6H, 2CH₃) ppm. **¹³C NMR (63 MHz, Chloroform-*d*)**: δ = 144.6 (2C_{Ar}), 138.4 (2C_{Ar}), 121.4 (2C_{Ar}), 121.3 (2CH_{Ar}), 119.6 (2CH_{Ar}), 116.4 (2CH_{Ar}), 115.0 (2C_{Ar}), 110.2 (2CH_{Ar}), 46.6 (2CH₂), 33.0 (2CH₂), 20.7 (2CH₂), 14.1 (2CH₃) ppm. **IR (ATR, cm⁻¹)**: $\tilde{\nu}$ = 2953 (w), 2921 (w), 2862 (w), 1462 (m), 1428 (m), 1344 (m), 1317 (m), 1293 (m), 1201 (m), 1155 (m), 1122 (m), 1115 (m), 1044 (m), 1011 (m), 722 (s), 706 (m). **MS (EI, 70 eV)**: *m/z* (%) = 360 (5), 359 (25), 358 ([M⁺], 100), 315 (7), 273 (6), 271 (5), 259 (16), 258 (10), 245 (5), 229 (9), 76 (5), 57 (5), 41 (17). **HRMS (EI)**: Berechnet für C₂₄H₂₆O₁N₂ [M]⁺ 358.20396, gefunden 358.20364.

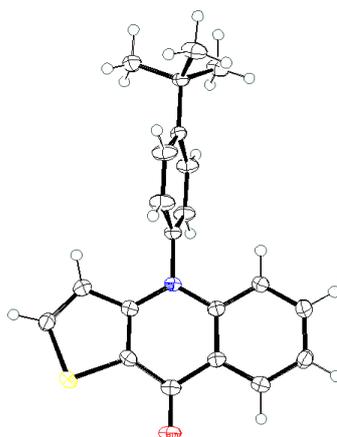
II.4 Experimentaltteil – Röntgenkristallstrukturdaten

Tabelle 18: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **6a**.

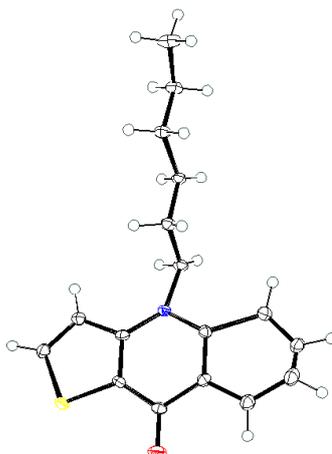
Summenformel	$C_{24}H_{16}F_2O_4$
M_r [g mol ⁻¹]	454.41
Kristallsystem, Raumgruppe	Triklinisch, $P-1$
Temperatur [K]	123
a, b, c [Å]	8.0685 (6), 9.5025 (7), 14.8585 (11)
α, β, γ [°]	74.151 (2), 76.490 (2), 89.414 (2)
V [Å ³]	1063.83 (14)
Z	4
Strahlungsart	Mo $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.106
$\lambda_{MoK\alpha}$ [Å]	0.71073
$\rho_{calc.}$ [g cm ⁻³]	1.419
F000	468
T_{min}, T_{max}	0.683, 0.746
R (Reflektionen)	0.0578 (3299)
$wR2$ (Reflektionen)	0.1769 (5136)
S	1.056
Anzahl der Parameter	614

Tabelle 19: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **9i**.

Summenformel	C ₁₉ H ₁₂ FNO
M_r [g mol ⁻¹]	289.30
Kristallsystem, Raumgruppe	Triklinisch, <i>P</i> -1
Temperatur [K]	123
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> [Å]	7.2374 (7), 9.2335 (9), 10.9448 (11)
α , β , γ [°]	66.287 (3), 85.756 (3), 87.486 (3)
<i>V</i> [Å ³]	667.74 (11)
<i>Z</i>	2
Strahlungsart	Mo <i>K</i> α
μ (mm ⁻¹)	0.099
$\lambda_{\text{MoK}\alpha}$ [Å]	0.71073
$\rho_{\text{calc.}}$ [g cm ⁻³]	1.439
F000	300
T_{min} , T_{max}	0.710, 0.747
<i>R</i> (Reflektionen)	0.0457(3784)
<i>wR</i> 2(Reflektionen)	0.1427(4821)
<i>S</i>	1.046
Anzahl der Parameter	209

Tabelle 20: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **12d**.

Summenformel	C ₂₁ H ₁₉ NOS
M_r [g mol ⁻¹]	333.43
Kristallsystem, Raumgruppe	Monoklin, P 21/c
Temperatur [K]	123
a, b, c [Å]	12.2685 (7), 12.3506(7), 11.2991 (6)
α, β, γ [°]	90, 99.654 (2), 90
V [Å ³]	1687.83 (16)
Z	4
Strahlungsart	Mo $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.198
$\lambda_{\text{Mo}K\alpha}$ [Å]	0.71073
$\rho_{\text{calc.}}$ [g cm ⁻³]	1.312
F000	704
$T_{\text{min}}, T_{\text{max}}$	0.643, 0.746
R (Reflektionen)	0.0386 (3237)
$wR2$ (Reflektionen)	0.0976 (3867)
S	1.029
Anzahl der Parameter	230

Tabelle 21: Röntgenkristallstrukturanalyse der Verbindung **12n**.

Summenformel	C ₁₇ H ₁₉ NOS
M_r [g mol ⁻¹]	285.39
Kristallsystem, Raumgruppe	Orthorhombisch, P21 21 21
Temperatur [K]	123
a, b, c [Å]	5.0278 (2), 12.6734 (6), 22.4901 (11)
α, β, γ [°]	90, 90, 90
V [Å ³]	1433.05 (11)
Z	4
Strahlungsart	Mo $K\alpha$
μ (mm ⁻¹)	0.221
$\lambda_{\text{MoK}\alpha}$ [Å]	0.71073
$\rho_{\text{calc.}}$ [g cm ⁻³]	1.323
F000	608
$T_{\text{min}}, T_{\text{max}}$	0.707, 0.747
R (Reflektionen)	0.0423 (4365)
$wR2$ (Reflektionen)	0.0861 (5193)
S	1.065
Anzahl der Parameter	230

III Literaturverzeichnis

- [1] M. E. Cinar, T. Ozturk, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3036.
- [2] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec, H. J. Roth, *Medizinische Chemie: Targets und Arzneistoffe. Seite 588*, 2. Aufl., Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, **2010**.
- [3] O. Soukup, R. Dolezal, D. Malinak, J. Marek, S. Salajkova, M. Pasdiorova, J. Honegr, J. Korabecny, P. Nachtigal, F. Nachon et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 841.
- [4] a) K. Sasse, R. Wegler, G. Unterstenhöfer, F. Grewe, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 973; b) B. Latli, E. Wood, J. E. Casida, *Chem. Res. Toxicol.* **1996**, *9*, 445.
- [5] C. Wang, Z. Zhang, Y. Wang, *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 9918.
- [6] L.-M. Tumir, M. Radić Stojković, I. Piantanida, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2930.
- [7] Z. Yao, M. Zhang, H. Wu, L. Yang, R. Li, P. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3799.
- [8] a) P. Thapa, R. Karki, H. Y. Yoo, P.-H. Park, E. Lee, K.-H. Jeon, Y. Na, W.-J. Cho, Y. Kwon, E.-S. Lee, *Bioorg. Chem.* **2012**, *40*, 67; b) D. R. Appleton, A. N. Pearce, B. R. Copp, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4977.
- [9] J. Zhu, Y. Xiao, J. Wang, K. Liu, H. Jiang, Y. Lin, X. Lu, X. Zhan, *Chem. Mater.* **2018**, *30*, 4150.
- [10] B. Carlotti, Z. Cai, H. Kim, V. Sharapov, I. K. Madu, D. Zhao, W. Chen, P. M. Zimmerman, L. Yu, T. Goodson, *Chem. Mater.* **2018**, *30*, 4263.
- [11] H. D. Pham, H. Hu, F.-L. Wong, C.-S. Lee, W.-C. Chen, K. Feron, S. Manzhos, H. Wang, N. Motta, Y. M. Lam, *J. Mater. Chem. C* **2018**, *6*, 9017.
- [12] H. Li, J. Fang, J. Zhang, R. Zhou, Q. Wu, D. Deng, M. Abdullah Adil, K. Lu, X. Guo, Z. Wei, *Mater. Chem. Front.* **2018**, *2*, 143.
- [13] M. Stępień, E. Gońka, M. Żyła, N. Sprutta, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 3479.
- [14] C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062.
- [15] a) A. Friedel, J. Crafts, E. Ador, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10*, 1854; b) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 6.
- [16] J. Buddrus, B. Schmidt, *Grundlagen der Organischen Chemie. Seite 391*, 5. Aufl., De Gruyter, Berlin, München, Boston, **2015**.
- [17] Z. Wang, *Comprehensive organic name reactions and reagents. Seite 1126*, Wiley, Hoboken, NJ, **2009**.
- [18] W. Schroth, *Z. Chem.* **1989**, *29*, 189.
- [19] J. O. Morley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1977**, *5*, 601.
- [20] D. E. Pearson, C. A. Buehler, *Synthesis* **1972**, *10*, 533.
- [21] M. C. Wilkinson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2232.
- [22] E. E. Schultz, N. R. Braffman, M. U. Luescher, H. H. Hager, E. P. Balskus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3151.
- [23] M. H. Sarvari, H. Sharghi, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6953.
- [24] R. H. Vekariya, J. Aubé, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3534.
- [25] A. F. P. Biajoli, C. S. Schwalm, J. Limberger, T. S. Claudino, A. L. Monteiro, *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**.
- [26] T. Martin, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 241.
- [27] C. Torborg, M. Beller, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027.
- [28] H. Xie, T. Fan, Q. Lei, W. Fang, *Sci. China Chem.* **2016**, *59*, 1432.
- [29] T. Noël, S. L. Buchwald, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5010.
- [30] C. Elschenbroich, *Organometallics. Kapitel 18, S. 637*, 3. Aufl., WILEY-VCH, Weinheim, **2006**.
- [31] H.-J. Knölker, K. R. Reddy, *Heterocycles* **2003**, *60*, 1049.
- [32] A. S. N. Miyaura, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866.
- [33] D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
- [34] A. O. King, N. Okukado, E.-N.-I. Negishi, *J. C. S. Chem. Comm.* **1977**, 683.
- [35] B. Schlummer, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599.

- [36] R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- [37] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- [38] U. Christmann, R. Vilar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 366.
- [39] F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 2177.
- [40] N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.
- [41] A. M. Rouhi, *Chem. Eng. New.* **2004**, *82*, 49.
- [42] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
- [43] C. F. R. A. C. Lima, A. S. M. C. Rodrigues, V. L. M. Silva, A. M. S. Silva, L. M. N. B. F. Santos, *ChemCatChem* **2014**, *20*, 1291.
- [44] A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901.
- [45] R. A. Widenhoefer, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, *15*, 2755.
- [46] a) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969; b) M. S. Drivers, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4708.
- [47] D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27.
- [48] a) H. D. Hoang, J. Janke, A. Amirjanyan, T. Ghochikyan, A. Flader, A. Villinger, P. Ehlers, S. Lochbrunner, A.-E. Surkus, P. Langer, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6543; b) L. Ohlendorf, J. E. D. Velandia, K. Kónya, P. Ehlers, A. Villinger, P. Langer, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1758; c) N. N. Pham, S. Janke, G. A. Salman, T. T. Dang, T. S. Le, A. Spannenberg, P. Ehlers, P. Langer, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5554.
- [49] K. Nozaki, K. Takahashi, K. Nakano, T. Hiyama, H.-Z. Tang, M. Fujiki, S. Yamaguchi, K. Tamao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2051.
- [50] T. Kitawaki, Y. Hayashi, N. Chida, *Heterocycles* **2005**, *65*, 1561.
- [51] H. Christensen, C. Schjøth-Eskesen, M. Jensen, S. Sinning, H. H. Jensen, *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 10618.
- [52] K. Sato, Y. Inoue, T. Mori, A. Sakaue, A. Tarui, M. Omote, I. Kumadaki, A. Ando, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3756.
- [53] X. Zhang, Y. Yang, Y. Liang, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6406.
- [54] L. Zhang, X. Huang, S. Zhen, J. Zhao, H. Li, B. Yuan, G. Yang, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6306.
- [55] A. Schoenberg, I. Bartoletti, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3318.
- [56] M. Portnoy, D. Milstein, *Organometallics* **1993**, *12*, 1655.
- [57] F. Ozawa, N. Kawasaki, H. Okamoto, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Organometallics* **1987**, *6*, 1640.
- [58] X.-F. Wu, H. Neumann, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4986.
- [59] Y. Ben-David, M. Portnoy, D. Milstein, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1816.
- [60] X.-F. Wu, H. Neumann, A. Spannenberg, T. Schulz, H. Jiao, M. Beller, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14596.
- [61] T. M. Gøgsig, D. U. Nielsen, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2536.
- [62] E. Negishi, J. A. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6762.
- [63] S. V. Gagnier, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4804.
- [64] P. Isnard, B. Denise, R.P.A. Sneed, J. M. Cognion, P. Durual, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *256*, 135.
- [65] J.-F. Carpentier, Y. Castanet, J. Brocard, A. Mortreux, F. Petit, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4705.
- [66] a) Y. Wan, M. Alterman, M. Larhed, A. Hallberg, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6232; b) K. Hosoi, K. Nozaki, T. Hiyama, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2849.
- [67] A. Behr, U. Kanne, W. Keim, *J. Mol. Catal.* **1986**, *35*, 19.
- [68] P. Hermange, A. T. Lindhardt, R. H. Taaning, K. Bjerglund, D. Lupp, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6061.
- [69] T. M. Gøgsig, R. H. Taaning, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 798.
- [70] L. Odell, F. Russo, M. Larhed, *Synlett* **2012**, 23, 685.
- [71] D. Aand, S. Karekar, B. Mahajan, A. B. Pawar, A. K. Singh, *Green Chem.* **2018**, *20*, 4584.

- [72] R. Karmakar, P. Pahari, D. Mal, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 6213.
- [73] a) Y. Lo, H. M. Lee, *Builld. Environ.* **2002**, *37*, 507; b) H. J. Lee, D. G. Kim, J. H. Lee, M. S. Cho, *Int. Scholar. Sci. Res. Innov.* **2012**, *2*, 95.
- [74] N. Yoshida, L. Ye, D. Baba, A. Katayama, *Appl. Environ. Microbiol.* **2009**, *75*, 2400.
- [75] a) D. Tsi, B. K. H. Tan, *Phytother. Res.* **1997**, *2*, 576; b) M. C. Houston, *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2005**, *47*, 396.
- [76] a) H. M. Ge, Y. Shen, C. H. Zhu, S. H. Tan, H. Ding, Y. C. Song, R. X. Tan, *Phytother. Res.* **2008**, *69*, 571; b) S.-I. Komai, T. Hosoe, T. Itabashi, K. Nozawa, T. Yaguchi, K. Fukushima, K.-I. Kawai, *J. Nat. Med.* **2006**, *60*, 185; c) T. T. Bladt, J. C. Frisvad, P. B. Knudsen, T. O. Larsen, *Molecules* **2013**, *18*, 11338; d) R. Nicoletti, E. Manzo, M. L. Ciavatta, *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, *10*, 1430.
- [77] D. H. T. Phan, B. Kim, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15608.
- [78] a) Q.-J. Zhu, W.-L. Dai, K.-N. Fan, *Green Chem.* **2010**, *12*, 205; b) T. Ohzeki, K. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *67*, 2240.
- [79] L.-Q. Cui, K. Liu, C. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2258.
- [80] S.-C. Shen, X.-W. Sun, G. Lin, *Synthesis* **2013**, *45*, 1181.
- [81] Y. Kayaki, Y. Noguchi, S. Iwasa, T. Ikariya, R. Noyori, *Chem. Commun.* **1999**, 1235.
- [82] L. Plístil, T. Solomek, J. Wirz, D. Heger, P. Klán, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8050.
- [83] S. Zhang, L. Li, H. Wang, Q. Li, W. Liu, K. Xu, C. Zeng, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 252.
- [84] a) M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6026; b) S. Omura, T. Fukuyama, Y. Murakami, H. Okamoto, I. Ryu, *Chem. Commun.* **2009**, 6741; c) J. M. Cabrera, J. Tauber, M. J. Krische, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1390; d) A. Bechtoldt, C. Tirler, K. Raghuvanshi, S. Warratz, C. Kornhaaß, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 264.
- [85] a) Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6097; b) A. J. Birch, J. J. Wright, *Chem. Commun.* **1969**, 788; c) M. A. Makhlouf, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4810; d) K. Ghosh, R. Karmakar, D. Mal, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4037.
- [86] D. C. Gerbino, D. Augner, N. Slavov, H.-G. Schmalz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2338.
- [87] A. S. Amin, G. O. El-Sayed, Y. M. Issa, *Microchem. J.* **1995**, *51*, 367.
- [88] S. Subramanian, P. D. Ross, *Crit. Rev. Biochem.* **1984**, *16*, 169.
- [89] Ö. Gök, A. S. Özcan, A. Özcan, *Appl. Surf. Sci.* **2010**, *256*, 5439.
- [90] a) J.-M. Fanchiang, D.-H. Tseng, *Chemosphere* **2009**, *77*, 214; b) W. Epolito, Y. Lee, L. Bottomley, S. Pavlostathis, *Dyes Pigm.* **2005**, *67*, 35.
- [91] A. Ozcan, C. Omeroğlu, Y. Erdoğan, A. S. Ozcan, *J. Hazard. Mater.* **2007**, *140*, 173.
- [92] J. M. Campos-Martin, G. Blanco-Brieva, J. L. G. Fierro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6962.
- [93] Y. Baqi, C. E. Müller, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1271.
- [94] J. K. M. Fani, *J. Oral Sci.* **2012**, *54*, 15.
- [95] O. A. Aiyegoro, A. I. Okoh, *J. Med. Plants Res.* **2009**, *3*, 1147.
- [96] O. Bayer (Hrsg.) *Chinone. Anthrachinone, Anthrone*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1979**.
- [97] E. Breitmaier, G. Jung, *Organische Chemie. Grundlagen, Stoffklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstrukturen*, 5. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **2005**.
- [98] *Kohleveredlung*, Springer Berlin Heidelberg, **1979**.
- [99] A. Vogel in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2000**, S. 255.
- [100] Y. Urawa, K. Ogura, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 271.
- [101] S. Derbré, N. Lecat-Guillet, F. Pillon, Y. Ambroise, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 825.
- [102] E. Negishi, J. M. Tour, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4869.
- [103] P. B. Wakchaure, S. R. Borhade, A. Sandström, P. I. Arvidsson, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 213.
- [104] X.-F. Wu, S. Oschatz, M. Sharif, A. Flader, L. Krey, M. Beller, P. Langer, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3581.

- [105] C. Copéret, T. Sugihara, G. Wu, I. Shimoyama, E. Nigishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3422.
- [106] K. Ye, J. Wang, H. Sun, Y. Liu, Z. Mu, F. Li, S. Jiang, J. Zhang, H. Zhang, Y. Wang, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 8008.
- [107] S. H. Mihindukulasuriya, T. K. Morcone, L. B. McGown, *Electrophoresis* **2003**, *24*, 20.
- [108] a) Z. H. Kafafi, H. Murata, L. C. Picciolo, H. Mattoussi, C. D. Merritt, Y. Iizumi, J. Kido, *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 2085; b) S. E. Shaheen, B. Kippelen, N. Peyghambarian, J.-F. Wang, J. D. Anderson, E. A. Mash, P. A. Lee, N. R. Armstrong, Y. Kawabe, *J. Appl. Phys.* **1999**, *85*, 7939.
- [109] a) K. Kobayashi, K. Nakagawa, S. Yuba, T. Komatsu, *Helv. Chim. Acta* **2013**, 389; b) C. Pal, M. K. Kundu, U. Bandyopadhyay, S. Adhikari, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3563; c) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 603; d) Jumat Salimon, Nadia Salih, Emad Yousif, Ayad Hameed, Ayad Kreem, *Arabian J. Chem.* **2010**, *3*, 205.
- [110] P. Del Buttero, R. Gironda, M. Moret, A. Papagni, M. Parravicini, S. Rizzato, L. Miozzo, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2265.
- [111] a) P. Singh, J. Kaur, B. Yadav, S. S. Komath, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 3973; b) M. Gensicka-Kowalewska, G. Cholewiński, K. Dzierzbicka, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 15776; c) B. Rethy, J. Hohmann, R. Minorics, A. Varga, I. Ocsovszki, J. Molnar, K. Juhasz, G. Falkay, I. Zupko, *Anticancer Res.* **2008**, *28*, 2737; d) N. Guibaud, S. Léonce, F. Tillequin, M. Koch, J. A. Hickman, A. Pierré, *Anti-Cancer Drugs* **2002**, *13*, 445; e) L. K. Basco, S. Mitaku, A.-L. Skaltsounis, N. Ravelomanantsoa, F. Tillequin, M. Koch, J. Le Bras, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 1169.
- [112] R. Nishio, S. Wessely, M. Sugiura, S. Kobayashi, *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 459.
- [113] a) Y. C. Mayur, G. J. Peters, C. Lemos, I. Kathmann, V. V. S. R. Prasad, *Arch. Pharm.* **2009**, *342*, 640; b) N. K. Sathish, P. GopKumar, V. V. S. Rajendra Prasad, S. M. Shanta Kumar, Y. C. Mayur, *Med Chem Res* **2010**, *19*, 674.
- [114] a) J. Anthony Smith, Richard M. West, and Malcolm Allen, *J. Fluoresc.* **2004**, *14*, 151; b) S. Fukuzumi, K. Ohkubo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10270.
- [115] C. F. H. Allen, G. H. W. McKee, *Org. Synth.* **1939**, *19*, 6.
- [116] R. Hegde, P. Thimmaiah, M. C. Yerigeri, G. Krishnegowda, K. N. Thimmaiah, P. J. Houghton, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 161.
- [117] a) N. Suzuki, Y. Kazui, M. Kato, Y. Izawa, *Heterocycles* **1981**, *16*, 2121; b) N. Suzuki, Y. Kazui, T. Tsukamoto, M. Kato, Y. Izawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1519.
- [118] J. Zhao, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 583.
- [119] a) D. G. Pintori, M. F. Greaney, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 168; b) A. V. Dubrovskiy, R. C. Larock, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11232.
- [120] P.-C. Huang, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 460.
- [121] D. T. W. Chu, P. B. Fernandes, A. G. Pernet, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1531.
- [122] D. Zewge, C.-Y. Chen, C. Deer, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4276.
- [123] M. Janni, S. Arora, S. Peruncheralathan, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8781.
- [124] a) M. I. Andersson, A. P. MacGowan, *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**, *51 Suppl 1*, 1; b) L. A. Mitscher, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 559.
- [125] A. F. Pozharskii, A. T. Soldatenkov, A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2011**.
- [126] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432.
- [127] M. Ozaki, M. Matsuda, Y. Tomii, K. Kimura, K. Kazuno, M. Kitano, M. Kise, K. Shibata, M. Otsuki, T. Nishino, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**, *35*, 2490.
- [128] a) N. B. Patel, S. D. Patel, *Pharm. Chem. J.* **2009**, *43*, 305; b) S. Nakamura, M. Kozuka, K. F. Bastow, H. Tokuda, H. Nishino, M. Suzuki, J. Tatsuzaki, S. L. Morris Natschke, S.-C. Kuo, K.-H. Lee, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4396; c) Y. Xia, Z.-Y. Yang, P. Xia, K. F. Bastow, Y. Nakanishi, P. Nampoothiri, E. Hamel, A. Brossi, K.-H. Lee, *Bioorg. Med.*

- Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2891; d) D. Edmont, R. Rocher, C. Plisson, J. Chenault, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1831.
- [129] F.-Y. Cao, W.-C. Huang, S.-L. Chang, Y.-J. Cheng, *Chem. Mater.* **2018**, *30*, 4968.
- [130] M. Nakano, K. Niimi, E. Miyazaki, I. Osaka, K. Takimiya, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8099.
- [131] K. Takimiya, S. Shinamura, I. Osaka, E. Miyazaki, *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 4347.
- [132] a) J. W. K. Görlitzer, *Arch. Pharm.* **1980**, *314*, 76; b) K. Görlitzer, *Arch. Pharm.* **1976**, *309*, 18.
- [133] S. Rádl, P. Konvicka, P. Váchal, *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 855.
- [134] a) F. Kukulski, S. A. Lévesque, É. G. Lavoie, J. Lecka, F. Bigonnesse, A. F. Knowles, S. C. Robson, T. L. Kirley, J. Sévigny, *Purinergic Signalling* **2005**, *1*, 193; b) F. Kukulski, S. A. Lévesque, J. Sévigny, *Adv. Pharmacol.* **2011**, *61*, 263.
- [135] a) S. D. Patel, W. M. Habeski, A. C. Cheng, E. de La Cruz, C. Loh, N. M. Kablaoui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3339; b) K. M. Khan, N. Fatima, M. Rasheed, S. Jalil, N. Ambreen, S. Perveen, M. I. Choudhary, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7816; c) L. Chang, S.-Y. Lee, P. Leonczak, J. Rozenski, S. de Jonghe, T. Hanck, C. E. Müller, P. Herdewijn, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10080.
- [136] R.-D. Duan, *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1761*, 281.
- [137] S. Jansen, A. Perrakis, C. Ulens, C. Winkler, M. Andries, R. P. Joosten, M. van Acker, F. P. Luyten, W. H. Moolenaar, M. Bollen, *Structure* **2012**, *20*, 1948.
- [138] J. W. Goding, B. Grobbsen, H. Slegers, *Biochim. Biophys. Acta, Mol. Basis Dis.* **2003**, *1638*, 1.
- [139] A. Buffon, E. A. Casali, V. V. Cardoso, L. F. Zerbini, S. C. Robson, J. J. F. Sarkis, M. R. Wink, *Life Sci.* **2010**, *86*, 435.
- [140] S. R. Meech, D. Phillips, *J. Photochem.* **1983**, *23*, 193.
- [141] a) A. G. O'Brien, F. Lévesque, P. H. Seeberger, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2688; b) J. Basset, M. Romero, T. Serra, M. D. Pujol, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 356.
- [142] M. Carril, R. SanMartin, E. Domínguez, I. Tellitu, *Green Chem.* **2007**, *9*, 219.
- [143] S.-H. Zhuang, Y.-C. Lin, L.-C. Chou, M.-H. Hsu, H.-Y. Lin, C.-H. Huang, J.-C. Lien, S.-C. Kuo, L.-J. Huang, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 466.
- [144] J. A. Butera, S. A. Antane, B. Hirth, J. R. Lennox, J. H. Sheldon, N. W. Norton, D. Warga, T. M. Argentieri, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2093.
- [145] A. E. Gormemis, T. S. Ha, I. Im, K.-Y. Jung, J. Y. Lee, C.-S. Park, Y.-C. Kim, *Chembiochem : Eur. J. Chem. Biol.* **2005**, *6*, 1745.
- [146] O. Gidron, M. Bendikov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2546.
- [147] M. A. Truong, K. Nakano, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11566.
- [148] D. C. Schroeder, P. O. Corcoran, C. A. Holden, M. C. Mulligan, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 586.
- [149] K. Takamatsu, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2892.
- [150] H. Gao, Q.-L. Xu, M. Yousufuddin, D. H. Ess, L. Kürti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2701.
- [151] K. Saito, P. K. Chikkade, M. Kanai, Y. Kuninobu, *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 8365.
- [152] H. Srour, T.-H. Doan, E. D. Silva, R. J. Whitby, B. Witulski, *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 6270.
- [153] C. W. Shoppee, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1985**, 45.
- [154] E. Ausekle, S. A. Ejaz, S. U. Khan, P. Ehlers, A. Villinger, J. Lecka, J. Sévigny, J. Iqbal, P. Langer, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11402.
- [155] B. Jafari, N. Yelibayeva, M. Ospanov, S. A. Ejaz, S. Afzal, S. U. Khan, Z. A. Abilov, M. Z. Turmukhanova, S. N. Kalugin, S. Safarov, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 107556.
- [156] A. Gorelik, A. Randriamihaja, K. Illes, B. Nagar, *FEBS J.* **2018**, *285*, 2481.
- [157] MOE (Molecular Operating Environment) Version 2014.0901. Chemical Computing Group, (CCG). http://www.chemcomp.com/MOE_Molecular_Operating_Environment.htm
- [158] Labute, P. Protonate 3D: Assignment of Macromolecular Protonation State and Geometry, Chemical Computing Group, 2007. <http://www.chemcomp.com/journal/proton.htm>.

Lebenslauf

Angaben zur Person:

Vor- und Zuname: Julia Janke
Geburtstag: 19.07.1990
Geburtsort: Schwerin
Wohnort: 18069 Rostock, Tschaikowskistraße 23
E-Mail: juliawk90@web.de

Akademische Ausbildung:

03/2016 – 10/2019
Universität Rostock
Promotion Chemie
Arbeitsgruppe Prof. Dr. Peter Langer
Dissertation: „Synthese und Funktionalisierung von Heterozyklen durch Palladium-katalysierte Kupplungsreaktionen“

10/2013 – 09/2015
Universität Rostock
Masterstudiengang Chemie
Abschluss: Master of Science, Note: 1.4
Schwerpunkte:
Masterarbeit: Synthese von Cumarinpyridinen, Pyrazolpyridinen und Benzofuopyridinen mittels substituierter Chromone (Note: 1.0)

10/2010 – 09/2013
Universität Rostock
Bachelorstudiengang Chemie
Abschluss: Bachelor of Science, Note: 2.6
Bachelorarbeit: Synthese neuer Heterocyclen durch Pd-katalysierte, regioelektrive C–C- und C–N-Kupplungen (Note: 1.0)

Schulbildung:

08/2003 – 06/2010
Gymnasium in Wittstock/Dosse
Abschluss: allgemeine Hochschulreife
Note: 1.7

Berufserfahrung:

10/2014 – 01/2015
10/2016 – 01/2017
Universität Rostock
Seminargruppenleiterin in der Mediziner Ausbildung

- Vermitteln von allgemeinen, anorganischen und organischen Grundkenntnissen, 20 Studenten

Anhang

06/2014 – 08/2014

Leibniz-Institut für Katalyse e.V., Rostock

- Synthetisieren und Aufreinigen cyclischer Carbonate aus epoxidierten Fettsäure-Derivaten
- Materielle Verwendung von CO₂

08/2012 – 09/2012

Leibniz-Institut für Ostseeforschung, Warnemünde

- Analysieren von Meerwasserproben
- Entfernen von organischen Verunreinigungen
- Arbeiten in einem Reinraum-Labor

04/08/2008 – 15/08/2008

Promix Cosmetics, Wittstock/Dosse

- Herstellen und Verpacken von pharmazeutischen und kosmetischen Produkten

Fortbildung:

09/2018
GDCh

Geprüfter Projektmanager Wirtschaftschemie

Unternehmensstrategien, Wettbewerbsanalyse und Innovationsmanagement in der chemischen Industrie

Publikationsliste

Julia Janke, Peter Ehlers, Alexander Villinger, Peter Langer*, *EuChem* **2019** submitted

Julia Janke, Peter Ehlers, Alexander Villinger, Peter Langer*, *Synlett* **2019**, *30*, 817-820. "Synthesis of Acridinones via Twofold Buchwald–Hartwig–Amination"

Hoang Huy Do, Julia Janke, Aneta Amirjanyan, Tariel Ghochikyan, Anika Flader, Alexander Villinger, Peter Ehlers, Stefan Lochbrunner, Annette-Enrica Surkus, Peter Langer*, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6543-6551. "Synthesis of Furo[3,2-*b*:4,5-*b'*]diindoles and their Optical- and Electrochemical Properties".

Mariia Miliutina, Julia Janke, Sidra Hassan, Sumera Zaib, Jamshed Iqbal, Joanna Lecka, Jean Sévigny, Alexander Villinger, Aleksej Friedrich, Stefan Lochbrunner, Peter Langer*, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 717-732. "Domino Reaction of 3-Chlorochromones with Aminoheterocycles. Synthesis of Pyrazolopyridines and Benzofuroypyridines and their Optical and Ecto-5'-nucleotidase Inhibitory Effects".

Mariia Miliutina, Julia Janke, Elena Chirkina, Sidra Hassan, Syeda Abida Ejaz, Shafi Ullah Khan, Jamshed Iqbal, Joanna Lecka, Jean Sévigny, Anton Ivanov, Alexander Villinger, Aleksej Friedrich, Stefan Lochbrunner, Peter Langer*, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *47*, 7148–7159. "Domino Reaction of Chromone-3-carboxylic Acids with Aminoheterocycles. Synthesis of Heteroannulated Pyrido[2,3-*c*]coumarines and their Fluorescence and Phosphatase Inhibitory Activity".

Tran Quang Hung, Tuan Thanh Dang,* Julia Janke, Alexander Villinger, Peter Langer,* *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1375-1386. "Efficient Synthesis of α - and δ -Carbolines by Sequential Pd-Catalyzed Site-Selective C-C and Twofold C-N Coupling Reactions".