

Funktionalisierung von antikoagulativen und estrogenen Wirk- und Naturstoffen

DISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock



vorgelegt von

M.Sc. Stefan Jopp, geb. am 13.07.1990 in Kühlungsborn, Deutschland

Rostock, 27. April 2018

urn:nbn:de:gbv:28-diss2018-0160-5

Die vorliegende Doktorarbeit wurde am Institut für Chemie der Universität Rostock in der Zeit von April 2016 bis April 2018 unter der Anleitung von Prof. Prof. h.c. Dr. rer. nat. Dr. h.c. mult. Peter Langer angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Prof. h.c. Dr. rer. nat. Dr. h.c. mult. Peter Langer, Universität Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Malte Brasholz, Universität Rostock

Tag der Einreichung: 27.04.2018

Tag der Verteidigung: 10.07.2018

Kurzbeschreibung

Die vorliegende Doktorarbeit beschreibt die Funktionalisierung des gerinnungshemmenden Wirkstoffs Dabigatran sowie des weiblichen Sexualhormons Estron.

Es wurde basierend auf Dabigatran ein neuartiges Wirkstofffreisetzungssystem, bestehend aus tosyliertem Dabigatran, einem selbstabbauenden Linker und der Aminosäure L-Arginin synthetisiert. Diese neuen Verbindungen wurden positiv auf ihre gerinnungshemmende Wirkung getestet und stellen im Rahmen des RESPONSE-Projekts die Grundlage für die Anwendung auf Implantatoberflächen wie Stents dar.

Estron wurde mithilfe der palladiumkatalysierten Suzuki-Miyaura-Reaktion funktionalisiert. Mittels chemoselektiven und regioselektiven Methoden wurden zahlreiche neue in den Positionen 2, 3, 4 oder 17 mono- bzw. bisarylierte Estronderivate erhalten und diese wurden ausgiebig untersucht. Die palladiumkatalysierte Buchwald-Hartwig-Aminierung wurde außerdem zur Synthese estronbasierter Phenoxazine angewendet.

Abstract

The present thesis deals with the functionalization of the coagulation-inhibiting pharmaceutical dabigatran as well as the female sex hormone estrone.

A new drug release system based on tosylated dabigatran, a self-immolative linker and the amino acid L-arginine was developed. These new compounds were positively tested for their coagulation-inhibiting properties. This new system sets the baseline for a future use in drug eluting stents and will be further investigated within the framework of the RESPONSE-project.

Estrone was functionalized using the palladium catalyzed Suzuki-Miyaura reaction. Several new mono- and bisarylated estrones (in the positions 2, 3, 4 or 17) were synthesized using chemoselective and regioselective methods. Furthermore the palladium catalyzed Buchwald-Hartwig amination was examined for the synthesis of estrone-based phenoxazines.

Danksagung

Zunächst bedanke ich mich sehr herzlich bei Prof. Dr. Peter Langer für die Bereitstellung der interessanten Themen, die hilfreichen Ratschläge in den Seminaren und die jederzeit gute fachliche und persönliche Unterstützung.

Ein besonderer Dank gilt Dr. Peter Ehlers, welcher mir in all meinen bedeutenden Abschlussarbeiten – Bachelor, Master und nun die Promotion – stets als Betreuer und Berater zur Seite stand und von dem ich in all den gemeinsamen Jahren sehr viel gelernt habe. Vielen Dank auch an Dr. Feist, welcher zum Abschluss meiner Arbeit noch spontan zum Korrekturlesen eingesprungen ist.

Im Allgemeinen danke ich dem gesamten Arbeitskreis Langer für das immer sehr gute Arbeitsklima. Besonders danken möchte ich dabei meinen Laborkollegen Julia und Sophie Janke und Lars Ohlendorf sowie den Bachelorstudenten Ricardo Molenda, Elisabeth Seiler und Tina Wallaschkowski. In diesem Zusammenhang danke ich auch unserer Laborassistentin und meiner Bürokollegin Jana Unger.

Für die Hilfe rund um alle besonderen NMR-Messungen danke ich Dr. Dirk Michalik. Generell danke ich dem ganzen analytischen Team des Chemieinstituts und des Likats für ihre stets gute und schnelle Arbeit, insbesondere Dr. Villinger, Frau Schicht, Frau Goronzi, Frau Borgwald, Frau Schareina und Frau Dr. Fischer.

Auch unserem RESPONSE-Projektpartner Dr. Maitz möchte ich für den interessanten Informationsaustausch über das gemeinsame Projekt sowie das Durchführen der inhibitorischen Messungen danken.

Natürlich danke ich all meinen Freunden und meinen Eltern für die schöne gemeinsame Zeit neben dem Studium und der Laborarbeit.

Ganz besonders möchte ich aber meiner Frau Inga danken. Sie hat mir nicht nur durch alle Hochs und Tiefs während des gesamten Chemiestudiums geholfen und mir stets fachlich zur Seite gestanden, sondern mein Leben durch die gemeinsame Zeit mit ihr in jeder Sekunde bereichert. Und ich danke auch unserem kleinen Sohn, welcher unser beider Leben jetzt schon bereichert und ab August noch viel mehr bereichern wird.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Direkte Antikoagulanzen	1
1.2.	Responsive, selbstabbauende Linker	6
1.3.	Estrogene Steroide	10
1.4.	Palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen	13
2.	Zielstellung	16
3.	Synthese eines responsiven, antikoagulativen Linker-Wirkstoff-Systems	19
3.1.	Synthese von Tosyl-Dabigatran	19
3.2.	Synthese und Modellreaktionen der Aminobenzylalkohollinker	32
3.3.	Synthese und weiterführende Untersuchungen der Boc-Arg(Tos)-ABA-Dabigatran(Tos)-Zielmoleküle	40
4.	Palladiumkatalysierte Funktionalisierung von Estron	46
4.1.	Chemoselektive Suzuki-Miyaura-Reaktion von Brom-O-triflylestron	46
4.2.	Regioselektive Suzuki-Miyaura-Reaktion von 3,17-Bistriflylestratetraen	61
4.3.	Synthese estronbasierter Phenoxazine mittels Buchwald-Hartwig- Aminierung	68
5.	Zusammenfassung und Ausblick	75
 <u>Anhang</u>		
6.	Experimenteller Teil	80
6.1.	Synthese von Tosyl-Dabigatran	80
6.2.	Synthese und Modellreaktionen der Aminobenzylalkohollinker	90
6.3.	Synthese und weiterführende Untersuchungen der Boc-Arg(Tos)-ABA-Dabigatran(Tos)-Zielmoleküle	98
6.4.	Chemoselektive Suzuki-Miyaura-Reaktion von Brom-O-triflylestron	100
6.5.	Regioselektive Suzuki-Miyaura-Reaktion von 3,17-Bistriflylestratetraen	122
6.6.	Synthese estronbasierter Phenoxazine mittels Buchwald-Hartwig- Aminierung	134
7.	Röntgenkristalldaten	140
7.1.	Produkt 11	140
7.2.	Produkt 34	141
7.3.	Produkt 38c	142
7.4.	Produkt 46	143
7.5.	Produkt 47	144
8.	Literaturverzeichnis	145

Abkürzungsverzeichnis

ABA	Aminobenzylalkohol
Ac	Acetylgruppe
acac	Acetylacetonat
Arg	L-Arginin
ATR	Abgeschwächte Totalreflexion
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalen
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonylgruppe
cataCXium® A	Di(Adamantyl)- <i>n</i> -butylphosphin
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>
Cy	Cyclohexylgruppe
Cys	L-Cystein
d	Dublett (NMR)
Dab	Dabigatran
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett von Dubletts (NMR)
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPEphos	Bis[(2-diphenylphosphino)phenyl]ether
dppf	1,1'-Ferrocendiyl-bis(diphenylphosphin)
EEDQ	<i>N</i> -Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin
EI	Elektronenstoßionisation
eq.	Äquivalente
ESI	Elektronensprayionisation
Et	Ethylgruppe
FI-FXIII	Gerinnungsfaktoren I bis XIII
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonylgruppe
GC	Gaschromatographie

Abkürzungsverzeichnis

Glu	L-Glutaminsäure
Gly	L-Glycin
Hex	<i>n</i> -Hexylgruppe
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HSQC	<i>heteronuclear single quantum coherence</i>
Ile	L-Isoleucin
IMes	1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-imidazol-2-yliden
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propylgruppe
IR	Infrarotspektroskopie
kat.	katalytisch
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
L	Ligand
[M]-R“	Organometallverbindung der Transmetallierung
m	<i>medium</i> = mittelstarkes Signal (IR)
<i>m</i>	<i>meta</i>
Me	Methylgruppe
MS	Massenspektrometrie
NADPH/ NADP ⁺	Nikotinamidadenindinukleotidphosphat (reduzierte/ oxidierte Form)
NBA	<i>N</i> -Bromacetamid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NHC	<i>N</i> -heterozyklische Carbene
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
NOESY	<i>nuclear overhauser enhancement and exchange spectroscopy</i>
<i>o</i>	<i>ortho</i>
[Pd]	katalytisch aktive Palladiumspezies
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	Phenylgruppe
pq	Pseudoquartett (NMR)
pt	Pseudotriplett (NMR)
q	Quartett (NMR)
R	organischer Rest
RG	responsive Gruppe
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
s	<i>strong</i> = starkes Signal (IR)

Abkürzungsverzeichnis

Smp.	Schmelzpunkt
SPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl
T	Temperatur
t	Triplett (NMR)
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilylgruppe
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butylgruppe
Tf/ Triflyl	Trifluormethansulfonylgruppe
TFA	Trifluoressigsäure
TFPI	<i>tissue factor pathway inhibitor</i>
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilylgruppe
Tos/ Tosyl	4-Toluolsulfonylgruppe
Triflat	Trifluormethansulfonyloxyanion
w	<i>weak</i> = schwaches Signal (IR)
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthen
XPhos	2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

1. Einleitung

Natur- und Wirkstoffe sind zwei eng miteinander verbundene Themenkomplexe, welche von großer Bedeutung in der Medizin, Chemie und Biologie sind. Der Begriff der Wirkstoffe umfasst alle Verbindungen, die in Pflanzen, Tieren oder Menschen eine biologische Reaktion auslösen können oder eine biologische Funktion erfüllen. Naturstoffe können ebenfalls solche Wirkstoffe sein, jedoch sind sie natürlichen Ursprungs.

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden zwei Aufgabenstellungen bearbeitet, welche in diesen Themenkomplex fallen: Zum Einen die Entwicklung eines neuen antikoagulativen (gerinnungshemmenden) und responsiven Wirkstoffsystems auf Basis des bekannten Antithrombosewirkstoffs Dabigatran, zum Anderen die Funktionalisierung des Naturstoffs Estron mithilfe von palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen.

1.1. Direkte Antikoagulanzen

Die Hämostase ist ein lebenswichtiger Prozess des menschlichen Körpers und von Säugetieren im Allgemeinen. Dabei kommt es bei einer Verletzung innerhalb von zwei Schritten zu einer körpereigenen Stillung der Blutung, wodurch ein erhöhter Blutverlust verhindert wird.

Im ersten Schritt der Hämostase, der primären oder auch zellulären Hämostase, verengt sich das Blutgefäß und die Blutplättchen (Thrombozyten) verkleben sich an der Wundstelle des Blutgefäßes. Die primäre Hämostase wird deshalb auch als Blutstillung bezeichnet. Direkt darauf folgt innerhalb weniger Sekunden die sekundäre bzw. plasmatische Hämostase. In diesem zweiten Schritt wird mithilfe zahlreicher Gerinnungsfaktoren, welche im Blutplasma vorliegen, die Bildung von Fibrin an der Wundstelle vorangetrieben und somit ein verstärkter Wundverschluss erzielt.^[1]

Der Begriff der Antikoagulation bezeichnet die Hemmung eben dieser Blutgerinnung, also der sekundären Hämostase. Der Einsatz von Antikoagulanzen erfolgt immer dann, wenn durch eine Erkrankung oder Behandlung des Patienten ein Risiko auf Thrombosen oder Thrombembolien vorliegt.

Die Thrombose ist die Verengung oder der Verschluss eines Blutgefäßes durch ein Blutgerinnsel, welches sich statt einer äußerlichen Wundheilung im Inneren des Blutgefäßes gebildet hat. Wird dieses Blutgerinnsel dagegen über die Blutgefäße an eine andere Stelle eingeschwemmt und setzt sich dort fest, nennt sich dies Thrombembolie.^[2]

Es gibt zahlreiche verschiedene Auslöser für Thrombosen, welche von unzureichender Bewegung über innere Gefäßschäden bis hin zu Erbkrankheiten wie Hyperkoagulabilität rei-

chen. Insbesondere vor und nach Operationen werden Antikoagulanzen oft prophylaktisch verabreicht, da sowohl innere Gefäßschäden auftreten können als auch Bettlägerigkeit nach einer Operation zu unzureichender Bewegung führt und damit ein erhöhtes Thromboserisiko besteht.^[2]

Die typischen Nebenwirkungen von Antikoagulanzen sind meist Blutarmut und Blutungen. Zudem dürfen manche Antikoagulanzen, darunter auch Dabigatran, nicht bei Patienten mit Nierenschäden eingesetzt werden, da Antikoagulanzen vor allem über den Urin wieder ausgeschieden werden müssen und vorhandene Nierenschädigungen somit die Ausscheidung des Antikoagulans hindern können.

Gerinnungshemmende Wirkstoffe werden grundsätzlich in zwei Kategorien eingeteilt, in die direkten und die indirekten Antikoagulanzen. Die indirekten Antikoagulanzen benötigen einen Kofaktor, also einen für die Hemmung eines Gerinnungsfaktors unerlässlichen Zusatzstoff, oder sie hemmen die Biosynthese eines Gerinnungsfaktors. Klassische Vertreter der indirekten Antikoagulanzen sind die 4-Hydroxycumarine, welche durch die Störung des Vitamin-K-Kreislaufs indirekt die Bildung von Gerinnungsfaktoren hemmen, sowie die Heparine, welche durch die Aktivierung von Antithrombin die Gerinnungskaskade stoppen.^[3]

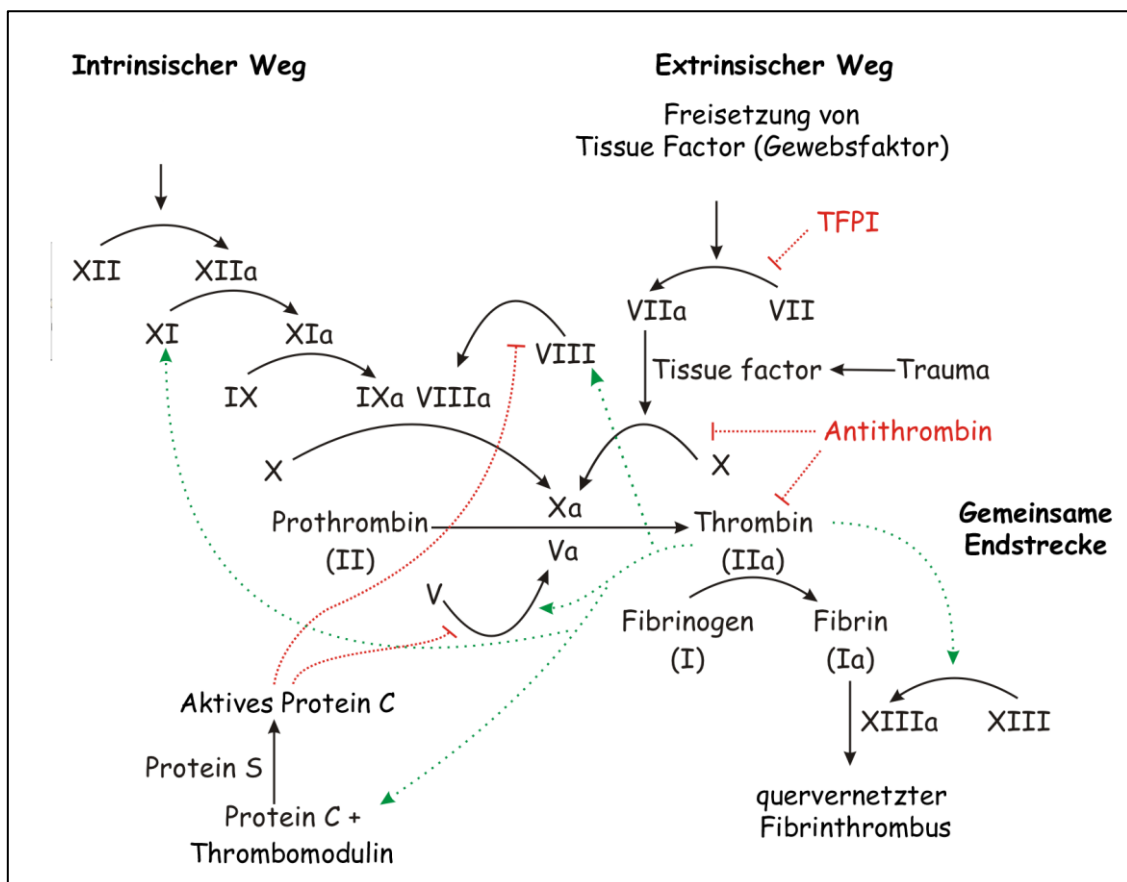


Abb. 1: Gerinnungskaskade der sekundären Hämostase^[4] (grüne Wege zeigen Aktivierungen, rote Wege Hemmungen).

Bei den direkten Antikoagulanzen handelt es sich im Gegensatz zu den indirekten Antikoagulanzen um Wirkstoffe, welche direkt einen der im Blutplasma vorliegenden Gerinnungsfaktoren und somit die Gerinnungskaskade (**Abb. 1**) hemmen.

Für das Verständnis der Wirkung von direkten Antikoagulanzen ist die Kenntnis der Gerinnungskaskade von großer Bedeutung, welche im Körper nach Eintreten eines spezifischen Auslösers abläuft. Die zuvor beschriebene sekundäre Hämostase, also die Auslösung der Blutgerinnung durch ein verletztes Blutgefäß, ist der extrinsische Weg, welcher als der normale physiologische Weg der Gerinnungskaskade betrachtet wird.^[5] Der intrinsische Weg wird dagegen durch den Kontakt der Faktors FXII mit der Oberfläche der Thrombozyten ausgelöst, welche negativ geladen ist. Die physiologische Bedeutung des intrinsischen Wegs ist bis heute nicht geklärt, da Personen, welche FXII genetisch bedingt nicht bilden können, keine Defizite in der Blutgerinnung aufweisen und somit auch keine Therapie benötigen.^[6]

Insgesamt gibt es zwölf Gerinnungsfaktoren (FI-FXIII), wobei der Faktor FVI aus historischen Gründen nicht mehr vergeben ist, da es sich bei diesem eigentlich um den aktivierten Faktor FV, also FVa, handelt. Alle Faktoren bis auf FIV (Ca^{2+} -Ionen) sind Enzyme und außer FIII liegen alle Faktoren im Blutplasma vor. FIII wird aus der Membran eines verletzten Blutgefäßes freigesetzt, wodurch der extrinsische Weg gestartet wird. Daher wird FIII auch als Gewebefaktor oder *tissue factor* bezeichnet. Anschließend kommt es zu einem einer Kaskade ähnlichen Aktivierungsverlauf, bei dem FIII das Protein Proconvertin (FVII) in seine aktive Form FVIIa überführt, welche den Stuart-Prower-Faktor (FX) aktiviert. FXa wiederum aktiviert FII (Prothrombin) zu FIIa (Thrombin), welches das lösliche Fibrinogen (FI) in unlösliches Fibrin umwandelt (**Abb. 2**). Zuletzt erfolgt durch den fibrinstabilisierenden Faktor FXIII, welcher ebenfalls durch FIIa aktiviert wird, eine Quervernetzung des Fibrinnetzes und somit ein stabiler Wundverschluss.^[1-2]

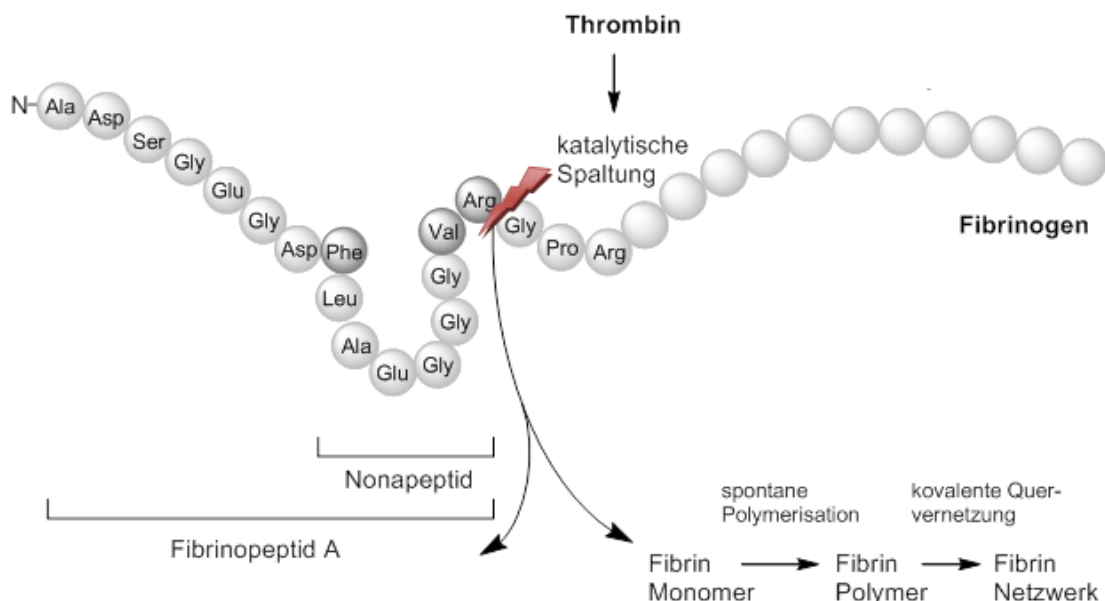


Abb. 2: Struktur von Fibrinogen (FI) mit der Angriffsstelle des Thrombins (FIIa).^[7]

Um eine unerwünschte oder übermäßige Bildung von Fibrin zu verhindern, gibt es innerhalb der Gerinnungskaskade neben den Aktivatoren auch Inhibitoren. Wird z.B. aus einer Fehlfunktion heraus nur eine sehr geringe Menge des Gewebsfaktors FIII freigesetzt, kann der Start der Gerinnungskaskade direkt durch den Kontrollfaktor TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*) gestoppt werden. So kann eine vorschnelle Fibrinproduktion verhindert werden. Außerdem kann Antithrombin durch Bindung an FIIa oder durch Hemmung der FX-Aktivierung die Gerinnungskaskade unterbrechen.

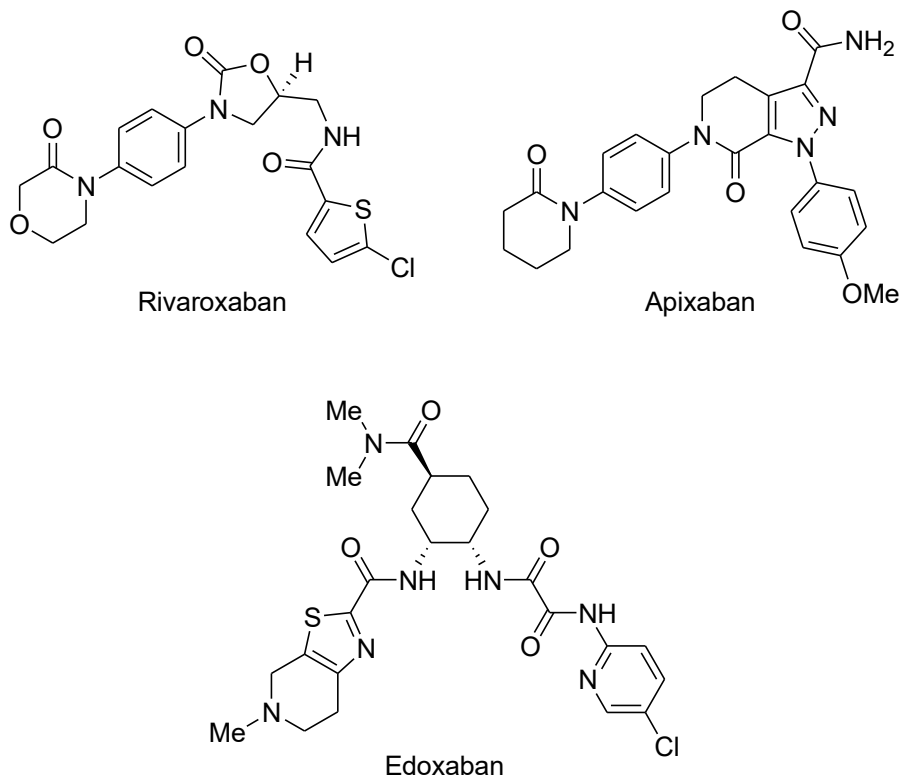
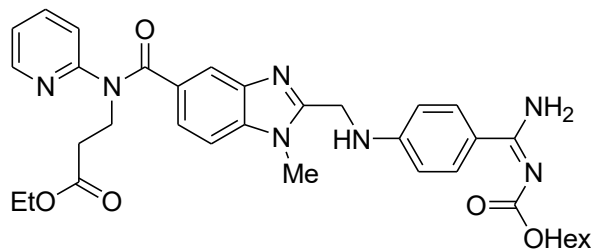
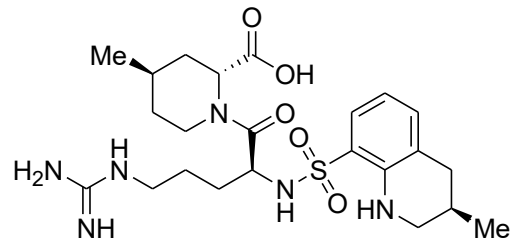


Abb. 3: Typische, in der EU zugelassene direkte Antikoagulanzen (FXa-Hemmer).

Da es innerhalb der Gerinnungskaskade zahlreiche aufeinanderfolgende Aktivierungsprozesse und auch verschiedene Quervernetzungen von Aktivierung und Inhibition gibt, haben sich die Faktoren FXa und FIIa als beste Angriffspunkte für eine medikamentöse Hemmung der Gerinnungskaskade herauskristallisiert, da diese beiden Faktoren für die Bildung von Fibrin zuständig sind und daher die wichtigste Funktion der Gerinnungskaskade einnehmen. Deshalb sind derzeit auch ausschließlich FXa-Hemmer^[8-10] (**Abb. 3**) und FIIa-Hemmer^[12] (**Abb. 4**) auf dem Markt erhältlich.^[11]



Dabigatranetexilat



Argatroban

Abb. 4: Typische, in der EU zugelassene direkte Antikoagulanzen (FIIa-Hemmer).

Alle in den Abbildungen aufgeführten FXa- und FIIa-Hemmer außer Argatroban werden oral verabreicht und gelangen nach der Resorption im Darm ins Blutplasma. Sie werden daher auch als direkte orale Antikoagulanzen bezeichnet. Argatroban wird dagegen als Infusionslösung intravenös verabreicht.

Bei Dabigatranetexilat handelt es sich um ein Prodrug, was bedeutet, dass nach der Resorption im Darm eine von Esterasen katalysierte Hydrolyse der Ethylester- sowie der Hexyloxycarbonylgruppe in der Leber erfolgt, um das aktive Dabigatran freizusetzen.

Sowohl Dabigatran^[12] als auch Argatroban^[13] binden als kompetitive Antagonisten an die aktive Bindungstasche des Thrombins (FIIa) und verhindern dadurch seine Anlagerung an das Fibrinogen, welches dann nicht mehr in Fibrin umgewandelt werden kann (vgl. **Abb. 2**). Die aktive Bindungstasche der komplexen Aminosäurestruktur des Thrombins ist durch die aus hunderten Aminosäuren bestehenden Bindungsstellen (engl. *binding sites*) S1, S2 und S4 definiert. Im Falle des Dabigatrans bindet die Benzamidinfunktion (rot in **Abb. 5**) an die Bindungsstelle S1 und wechselwirkt dort in erster Linie mit einem Asparaginsäurerest. Die N-Methylfunktion (grün in **Abb. 5**) des Benzimidazols bindet an die Bindungsstelle S2, welche vor allem aliphatische Reste erkennen kann, und der Pyridinring (blau in **Abb. 5**) wechselwirkt mit einem Tryptophanrest an der Bindungsstelle S4.^[14]

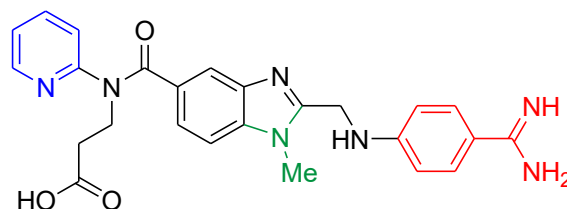


Abb. 5: Gruppierungen des aktiven Dabigatrans, die am Thrombin binden (blau: Pyridinring, grün: N-Methylgruppe des Benzimidazols, rot: Benzamidinfunktion).

1.2. Responsive, selbstabbauende Linker

Ein Linker oder auch Spacer ist in der Chemie ein Molekül, welches eine Verbindung bzw. einen Abstand zwischen zwei oder mehreren Gruppierungen darstellt. Der Einsatz von Linkern erfolgt immer dann, wenn zwei Moleküle zu groß sind, um direkt und effizient miteinander in Wechselwirkung zu treten.

Da die Linker einen zumeist kovalent gebundenen Teil des Gesamtmoleküls verkörpern, können sie aus diesem auch nicht mehr entfernt werden und haben somit auch einen Einfluss auf die Eigenschaften des Endproduktes. Insbesondere in der Medizin^[15-24], aber auch in den Materialwissenschaften^[25-28] haben daher die selbstabbauenden Linker (engl. *self-immolative linker*) seit ihrer Einführung 1981^[29] an Bedeutung gewonnen.

Das Konzept der selbstabbauenden Linker (**Abb. 6**) beruht auf der Freisetzung eines Komplexes aus Linker und einem Substrat (in der Medizin entsprechend einem Wirkstoff) nach der Aktivierung einer responsiven Gruppe (RG). Die kovalente Bindung zwischen Linker und Substrat wird dabei durch einen selbstgesteuerten Abbau des Linkers gebrochen und das Substrat wird einzeln freigesetzt. Dieser Verlauf wird ausschließlich durch die Abspaltung der responsiven Gruppe ausgelöst, woraufhin der Linker mit dem Selbstabbau antwortet. Daher werden diese Systeme auch als responsive Linkersysteme (engl. *to respond* = antworten) bezeichnet.

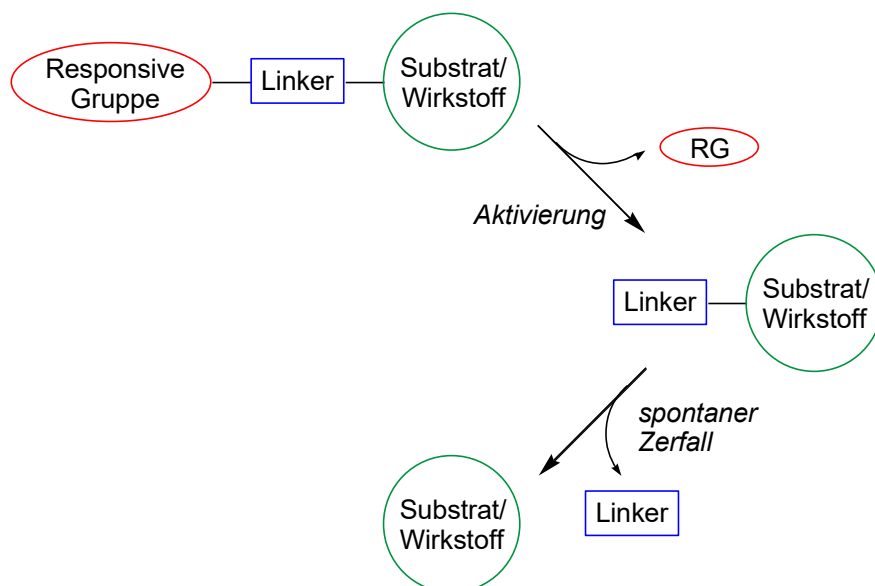


Abb. 6: Schema des Konzepts der responsiven, selbstabbauenden Linker.

Bei dem spontanen Zerfall der selbstabbauenden Linker werden zwei grundlegende Strategien verfolgt: Entweder der elektronengesteuerte oder der zyklisierende Zerfall.

Beim elektronengesteuerten Zerfall werden aromatische Verbindungen mit einem elektronenreichen Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom und einem benzylich gebundenen Substrat verwendet. Nach Abspaltung der responsiven Gruppe vom Heteroatom wird eine elektronische Kaskade durch die entstandene freie NH_2 -, OH - oder SH -Gruppe ausgelöst. Nachdem das Substrat freigesetzt wurde, ist das entstandene Zerfallsprodukt dann ein Chinonmethid bzw. das entsprechende Imino- oder Thioanalogon. Grundsätzlich ist die Triebkraft dieses elektronengesteuerten Zerfalls jedoch weniger die Bildung der Chinonmethide, sondern vielmehr der Entropiegewinn der Reaktion. Je nach Abstand zwischen der responsiven Gruppe und der benzylichen CH_2 -Gruppe wird bei den elektronengesteuerten, selbstabbauenden Linkern noch zwischen den Mechanismen der 1,4-^[30-32], 1,6-^[31-33] und 1,8-Eliminierung^[34-35] unterschieden (**Abb 7.**). Darüber hinaus wurden auch 1,8-Linker auf Basis von Chinolin sowie 1,10-Linker auf Basis von Biphenyl-Grundstrukturen untersucht, welche jedoch keine Aktivität bezüglich der Freisetzung des Substrates zeigten.^[36]

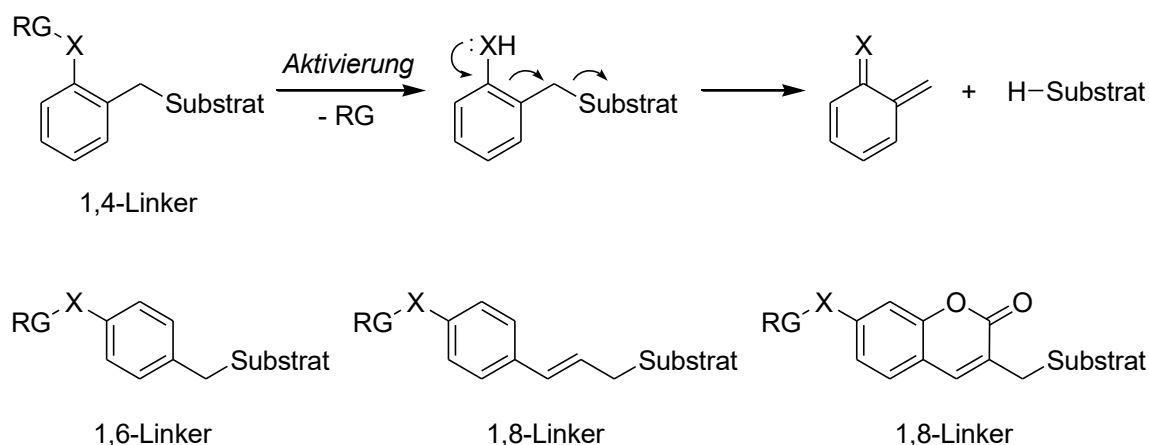


Abb. 7: Mechanismus und Beispiele elektronengesteuerter, selbstabbauender Linker (RG = responsive Gruppe; X = NH, O oder S).

Ebenso wie bei den elektronengesteuerten, selbstabbauenden Linkern erfolgt bei den zyklisierenden Linkern der Zerfall erst nachdem die responsive Gruppe von einem elektronenreichen Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom abgespalten wurde. Diese Linker nutzen neben der Entropieerhöhung auch die thermodynamische Stabilität der entstehenden 5- bzw. 6-Ringe als Triebkraft. Dafür werden entweder alkyliche Linker^[37-40], wie z.B. Ethylendiamin, oder *ortho*-substituierte aromatische Linker^[41-46] verwendet, welche meist über eine Carbonylgruppe mit dem Substrat verbunden sind (**Abb. 8**). Diese Carbonylgruppe wird oft für die Zyklisierung genutzt, sodass je nach eingesetztem Linker zyklische Carbonate, Carbamate, Harnstoffe oder ähnliche Verbindungen entstehen.

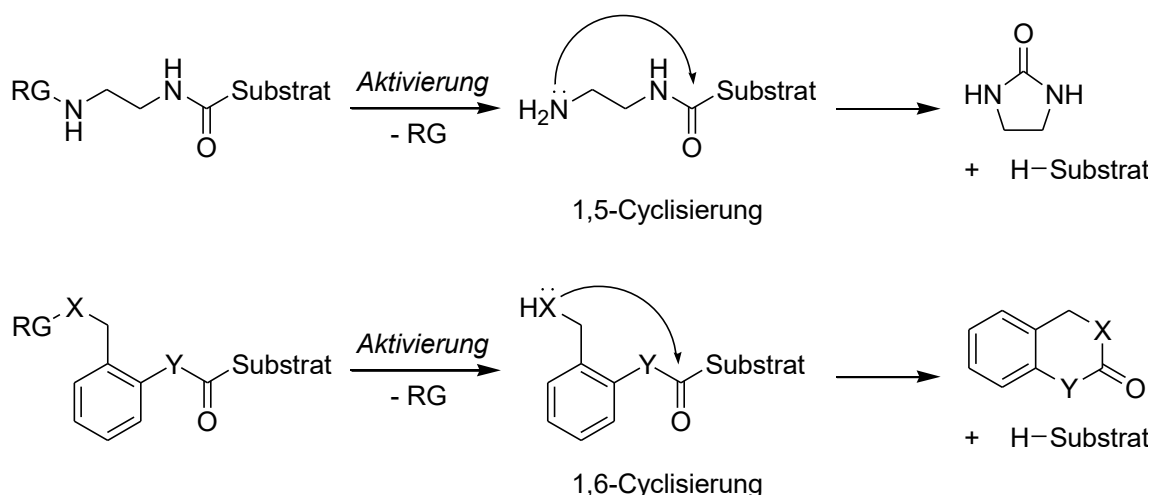


Abb. 8: Mechanismen und Beispiele zyklisierender, selbstabbauender Linker (RG = responsive Gruppe; X = NH, O oder S; Y = CH₂, NH oder O).

Neben den hier aufgeführten Beispielen von Linkern gibt es noch zahlreiche weitere Variationen. Vor allem bei den aromatischen, elektronengesteuerten Linkern wurden viele kinetische Studien durchgeführt, inwiefern die Verwendung verschiedener Heteroaromaten, eine Substitution am Aromaten oder eine potenzielle Substitution an der benzyllischen CH₂-Gruppe einen Einfluss auf die Kinetik des Zerfalls nehmen.^[47-50]

Grundsätzlich kann gesagt werden, dass +M-Substituenten wie -OMe oder -NHMe am Aromaten den elektronengesteuerten Zerfall beschleunigen, da eine höhere Elektronendichte im Ring für die elektronische Kaskade zur Verfügung steht. Im Umkehrschluss führen elektronenziehende -M-Gruppen wie -NO₂ oder -CN am Aromaten zu einem verlangsamten Selbstabbau des Linkers.^[30, 47-48] Wird hingegen der Benzolring als aromatischer Kern des Linkers durch Pyridin oder Pyrimidin ersetzt, können verschiedene Effekte beobachtet werden: Da stickstoffhaltige aromatische 6-Ringe bereits eine geschwächte Aromatizität besitzen, begünstigen viele Pyridin- oder Pyrimidin-basierte Linker den elektronengesteuerten Zerfall, weil das Auflösen der Aromatizität eine Energiebarriere bei der Substratfreisetzung darstellt. Stehen die Stickstoffatome des Heteroaromaten jedoch so in Konjugation zur benzyllischen CH₂-Gruppe, dass diese eine partielle Elektronenarmut aufweist, reagieren solche Linker wiederum langsamer als ihre Benzolanaloga.^[49] Phenyl- oder CH₃-Substitutionen an der benzyllischen CH₂-Gruppe führen durch eine zusätzliche Stabilisierung ebenfalls zu einer beschleunigten Substratfreisetzung.^[50]

Eine konkrete kinetische Reihe, welche den Zusammenhang zwischen Substitutionsmuster des Linkers und der Halbwertszeit der Substratfreisetzung zeigt, lässt sich jedoch nicht aufstellen, da sich bei den Untersuchungen die entsprechenden responsiven Gruppen und die Substrate in ihren Arten maßgeblich voneinander unterscheiden, was selbstverständlich einen starken Einfluss auf die Kinetik nimmt.

Wie die eben beschriebenen Untersuchungen bereits gezeigt haben, nimmt neben der Variation der Linker natürlich auch die Wahl der responsiven Gruppe einen großen Einfluss auf die Kinetik der Substratfreisetzung. Wird beispielsweise ein sehr schnell zerfallender Linker gewählt und mit einer responsiven Gruppe kombiniert, welche nur sehr langsam abgespalten wird, so kommt es zu einer Substratfreisetzung in geringer Konzentration über einen langen Zeitraum.

Die responsiven Gruppen werden je nach Art ihrer Aktivierung in drei Gruppen eingeteilt: Chemisch aktivierte, enzymatisch aktivierte und lichtaktivierte responsive Gruppen (**Abb. 9**). Bei den chemisch aktivierten responsiven Gruppen handelt es sich hauptsächlich um Schutzgruppen wie Boc, TMS oder Fmoc, welche entsprechend unter sauren oder basischen Bedingungen oder mit speziellen Reagenzien wie TBAF entfernt werden können.^[31, 35, 50] Diese Gruppen werden sehr schnell abgespalten.

Die enzymatisch aktivierten Gruppen können im Gegensatz dazu sehr viele unterschiedliche Erscheinungsformen annehmen. Grundsätzlich kann jede Gruppe, die gezielt von einem Enzym abgespalten werden kann, als responsive Gruppe eingesetzt werden. So können z.B. Amidbindungen von Amidasen^[33], Zuckermoleküle wie β -Galactose von einer entsprechenden β -Galactosidase^[51] oder Phosphatgruppen von der alkalischen Phosphatase^[52] abgespalten werden.

Die lichtaktivierten responsiven Gruppen werden anders als die chemisch und enzymatisch aktivierten Gruppen nicht abgespalten, sondern sind vielmehr ein Teil des eingesetzten Linkers. So kann z.B. eine Nitrogruppe, welche in *ortho*-Position zu dem benzylichsch gebundenen Substrat steht, durch Einstrahlung von UV-Licht angeregt werden und mit der benzylichschen CH_2 -Gruppe reagieren. Im angeregten Übergangszustand bildet sich dann unter Spaltung der Bindung zum Substrat ein 5-Ring aus.^[53]

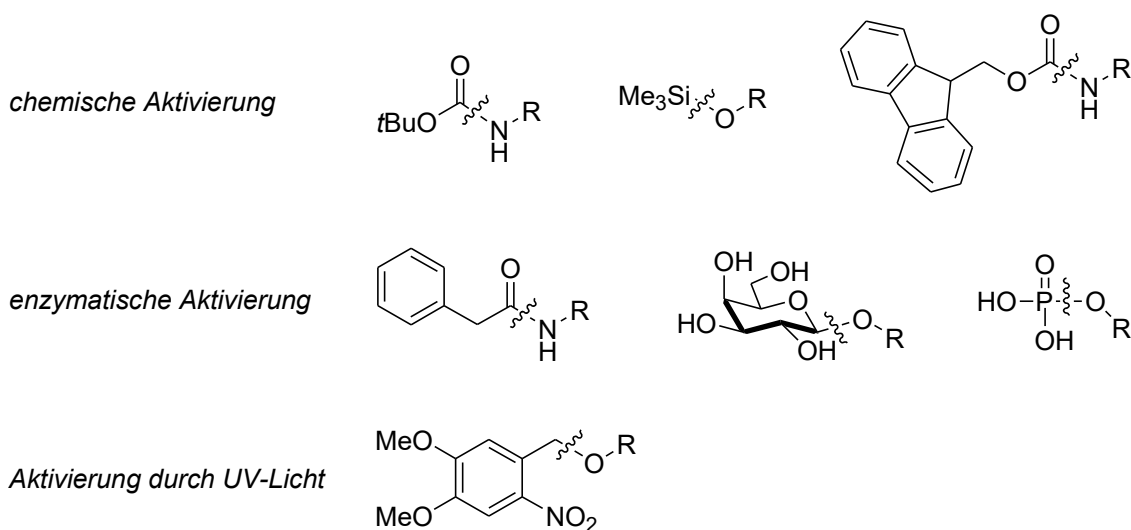


Abb. 9: Arten und Beispiele responsiver Gruppen (R = Linker-Substrat-Komplex).

1.3. Estrogene Steroide

Steroide sind eine weit verbreitete Naturstoffklasse und übernehmen im menschlichen Körper zahlreiche und gänzlich unterschiedliche Funktionen. So ist z.B. Cholesterol als typischer Vertreter der Steroide ein wichtiges Stabilitätselement sowie ein Signalüberträger in der Zellmembran^[54], wohingegen Cholsäure als natürlicher Emulgator dient und Fette für die Verdauung zugänglich macht.^[55] Außerdem übernehmen Steroidhormone die Funktion biochemischer Botenstoffe zwischen Organen.^[56]

Die Biosynthese von Steroiden erfolgt ausgehend von Squalen, einem natürlichen Triterpen, welches aus sechs Isopreneinheiten aufgebaut ist. Dieses wird unter Verbrauch von NADPH und Sauerstoff zum Squalenepoxid oxidiert. NADPH, ein körpereigenes hydridübertragendes Reduktionsmittel, unterstützt dabei die Reduktion von Sauerstoff zu Wasser. Daraufhin folgt eine Zyklisierungskaskade, wodurch das charakteristische Sterangerüst gebildet wird. Nach weiteren Umwandlungen ist das Endprodukt dieser Biosynthese Cholesterol (**Abb. 10**).

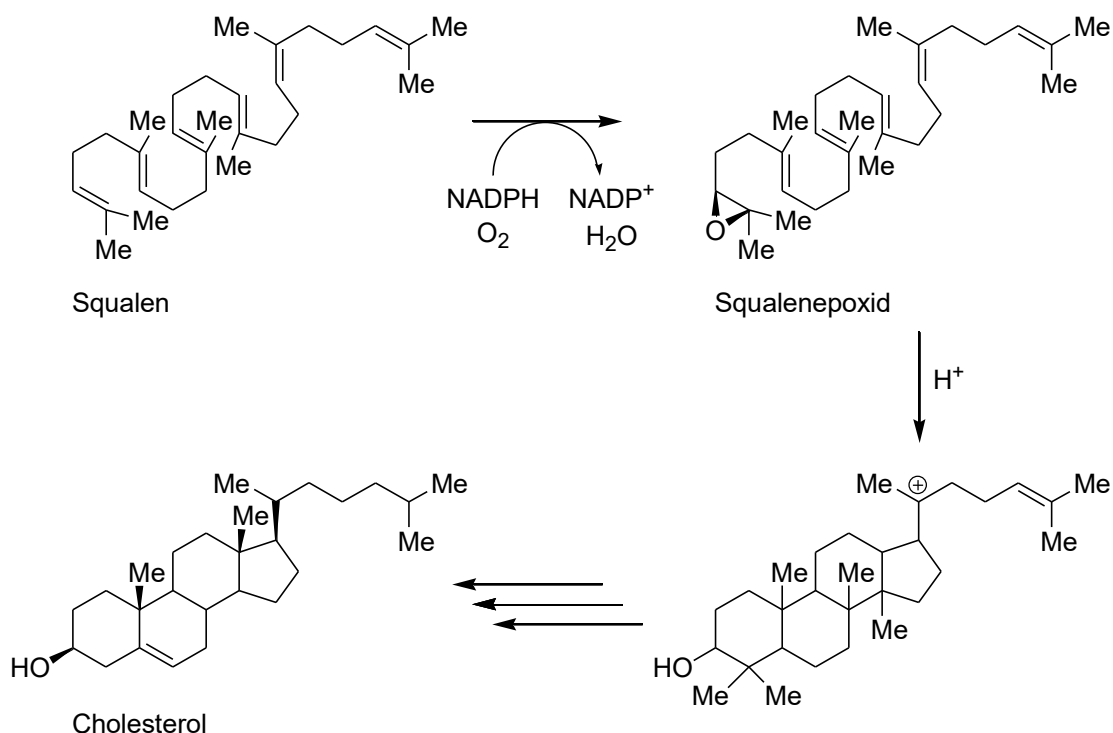


Abb. 10: Biosynthese von Cholesterol aus Squalen.

Alle körpereigenen Steroide werden ausgehend von Cholesterol aufgebaut. Dabei sind beispielsweise die Steroidhormone alle Produkte innerhalb einer umfangreichen Umwandlungskette von Hydroxylierungs-, Oxidations- und Reduktionsreaktionen. Im Verlauf dieser Syn-

thesekette entstehen Gestagene (Gelbkörper- bzw. Schwangerschaftshormone), Androgene (männliche Geschlechtshormone), Estrogene (weibliche Geschlechtshormone) und Corticosteroide (Stoffwechselhormone).

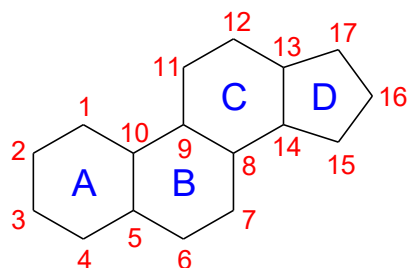


Abb. 11: Nomenklatur der Ringe und Nummerierung der Atome des Sterangerüsts.

Die drei wichtigsten Vertreter der estrogenen Steroide (früher Östrogene) sind Estron, Estradiol und Estriol (**Abb. 12**).^[57] Diese Steroide sind gekennzeichnet durch einen aromatischen A-Ring, eine phenolische OH-Gruppe in Position 3 und eine 13 β -Methylgruppe. Sie tragen keine aliphatische Seitenkette in Position 17.

Bei den Estrogenen, wie auch bei Steroiden im Allgemeinen, steht die Positionsangabe α für eine Gruppe, die unterhalb der Ringe steht, eine funktionelle Gruppe in β -Position dagegen steht oberhalb der Ringe.

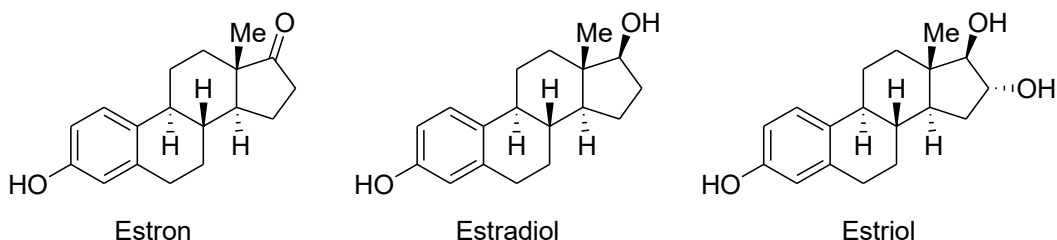


Abb. 12: Wichtige Vertreter der Estrogene.

Der älteste und auch bekannteste estrogene Wirkstoff ist 17 α -Ethinylestradiol (**Abb. 13**), welches durch Addition von Ethin an die Ketogruppe von Estron dargestellt wird. Dieser Wirkstoff wurde erstmals 1938 durch die Berliner Schering AG (heute Bayer HealthCare Pharmaceuticals) beschrieben und ist bis heute einer der Hauptbestandteile von hormonellen Verhütungsmitteln wie der Antibabypille.^[58]

Seitdem wurden bereits zahlreiche weitere Wirkstoffe aus estrogenen Steroiden entwickelt.^[59-64] Ein Großteil dieser Wirkstoffe agiert als Inhibitor des estrogenen Rezeptors oder wird als bildgebendes Kontrastmittel in der Behandlung von Brustkrebs verwendet.^[65-70] Für

die Behandlung von hormonell bedingtem Brustkrebs können beispielsweise Wirkstoffe wie Estronsulfamat (**Abb. 13**) verwendet werden.^[71-72]

Auf estrogenen Steroiden basierende Wirkstoffe können jedoch nicht nur im Bereich des weiblichen Geschlechtshormonsystems verwendet werden. Ein wichtiges Mittel zur Phosphatgewinnung im Körper ist die alkalische Phosphatase, deren Enzyme in diversen Gewebeatarten vorkommen. Ein erhöhtes Level der alkalischen Phosphatase kann auf eine Vielzahl an Krankheitsbildern wie z.B. innere Organschäden, Knochenbrüche oder auch Tumore zurückgeführt werden.^[73] Neuste Entdeckungen zeigen, dass in solchen Fällen beispielsweise 3-Alkinylestrone (**Abb. 13**) hochwirksame Inhibitoren der alkalischen Phosphatase sein können.^[74]

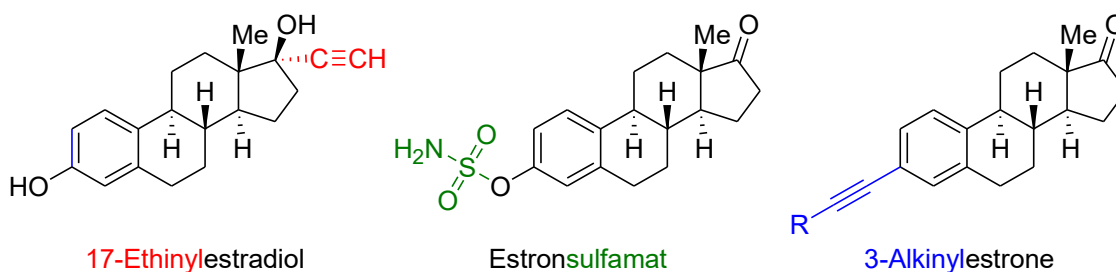


Abb. 13: Beispiele estronbasierter Wirkstoffe.

1.4. Palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen

Unter den palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen versteht man in der organischen Chemie eine Reihe von Namensreaktionen, welche durch Organopalladiumkomplexe katalysiert ablaufen. Mithilfe dieser Reaktionen können die auf klassischem Wege oft schwer zugänglichen C-C-Bindungen geknüpft werden.

Die palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen ermöglichen auf eine einfache und elegante Art die Bindungsknüpfung zwischen sehr komplexen und unterschiedlichen Substraten, weshalb sie in labortechnischer und industrieller Anwendung von großer Bedeutung geworden sind. Insbesondere in der Synthese von Natur- und Wirkstoffen finden diese Reaktionen eine große Anwendungsbreite.^[75-76] Eiichi Negishi, Richard Fred Heck und Akira Suzuki wurden daher 2010 für ihre Entdeckungen mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet.

Die erste publizierte palladiumkatalysierte Kupplungsreaktion war die 1975 entdeckte Sonogashira-Kupplung.^[77] Auf diese Entdeckung folgten 1977 die Negishi-Kupplung^[78], ein Jahr später die Stille-Kupplung^[79] und 1979 die Suzuki-Miyaura-Reaktion.^[80-81] Alle diese Reaktionen laufen mit einem ähnlichen Mechanismus ab, welcher die drei grundlegenden Schritte der oxidativen Addition, der Transmetallierung und der reduktiven Eliminierung beinhaltet (**Abb. 14**).

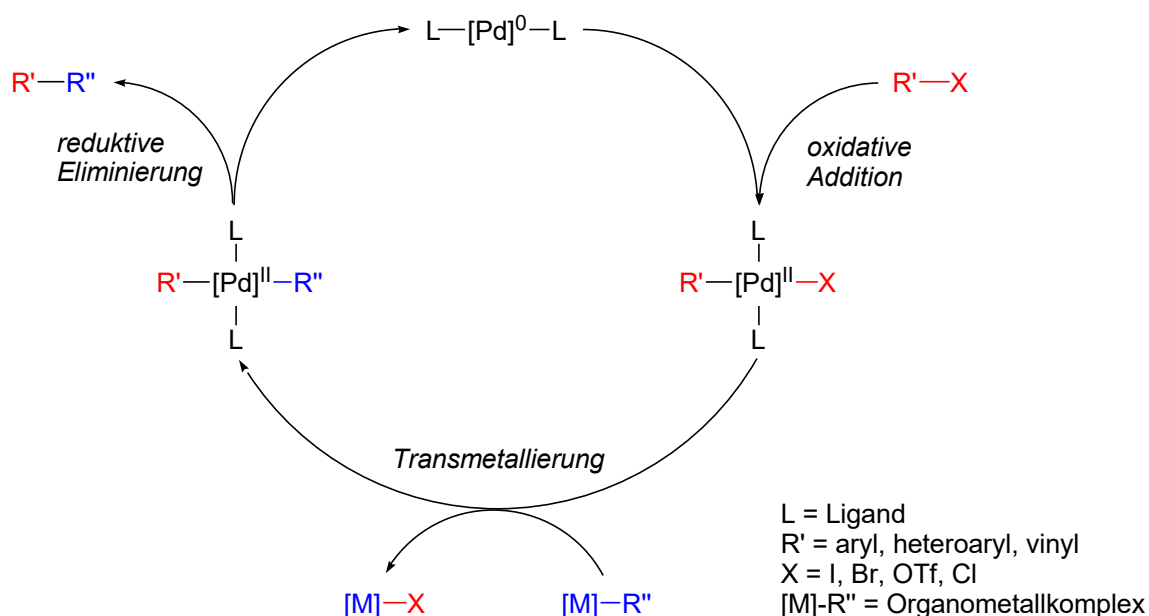


Abb. 14: Allgemeiner Mechanismus der palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen.

Der erste Schritt des allgemeinen Mechanismus ist die Insertion des Palladiumkatalysators in die Bindung zwischen einem sp^2 -hybridisierten Kohlenstoff und einer Abgangsgruppe (oxida-

tive Addition). Bei dieser Abgangsgruppe handelt es sich in der Regel um elektronenziehende Gruppen wie Halogenatome, aber auch z.B. die Triflatgruppe kann genutzt werden. Das Kohlenstoffatom dieser Bindung befindet sich in einem partiell-positiven Zustand und ist somit elektrophil. Die Insertion des Palladiumkatalysators, welcher als Nukleophil agiert, sorgt für eine Umpolung des Kohlenstoffatoms von partiell-positiv zu partiell-negativ, was die Triebkraft der oxidativen Addition darstellt.

Im darauffolgenden Schritt der Transmetallierung kommt es zu einem Austausch zwischen dem zuvor gebildeten Palladiumkomplex und einer weiteren Organometallverbindung $[M]-R''$. Die in der Transmetallierung eingesetzte Organometallverbindung stellt den entscheidenden Unterschied zwischen den einzelnen Reaktionstypen dar. Bei der Negishi-Kupplung werden Organozinkverbindungen des Typs $R''-ZnBr$ genutzt, wohingegen die Stille-Kupplung in der Transmetallierung Organozinnverbindungen des Typs $R''-SnBu_3$ verwendet. Im Falle der Suzuki-Miyaura-Reaktion werden organische Boronsäuren des Typs $R''-B(OH)_2$ genutzt, aber auch Boronsäureester können eingesetzt werden. Als organischer Rest können in diesen drei Reaktionen grundsätzlich alle Arten von Alkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Vinyl- und Alkynylresten verwendet werden. Dabei werden sp -hybridisierte Reste bevorzugt übertragen, während sp^3 -hybridisierte Reste nur sehr schwer zugänglich sind. Darüber hinaus kann bei Alkylresten eine β -Hydridelimierung als Nebenreaktion auftreten, was die Verwendung von Alkylresten in den palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen zusätzlich erschwert.

Die Sonogashira-Kupplung nutzt für die Transmetallierung Kupferacetylene, welche jedoch im Gegensatz zu den bisher erwähnten drei Reaktionstypen nicht direkt eingesetzt, sondern durch einen zweiten kupferkatalysierten Katalysezyklus *in situ* aus endständigen Alkinen gebildet werden. Die Sonogashira-Reaktion stellt die effizienteste Methode dar, eine C-C-Bindung zwischen einem sp - und einem sp^2 -Zentrum zu knüpfen, da nicht extra ein Organometallderivat synthetisiert werden muss.

Darüber hinaus zählen auch die Heck-Reaktion^[82] und die Buchwald-Hartwig-Kupplung^[83-84] zu den palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen. Diese beiden Reaktionen laufen jedoch mit abgewandelten Reaktionsmechanismen ab. Anstelle der Transmetallierung findet bei der Buchwald-Hartwig-Kupplung eine C-N-Bindungsknüpfung mit Aminen und bei der Heck-Reaktion eine Carbopalladierung an einer Doppelbindung statt.

Zu den neuesten Entwicklungen gehört die palladiumkatalysierte C-H-Aktivierung, welche bei der Transmetallierung keine weitere Organometallverbindung verwendet. Stattdessen kommt es zu der direkten Aktivierung einer C-H-Bindung durch den eingesetzten Palladiumkatalysator. Eine große Schwierigkeit dabei ist die selektive Aktivierung einer spezifischen C-H-Bindung. Diese Selektivität kann sowohl durch elektronische Effekte als auch durch die eingesetzten Liganden erzielt werden.^[85-86]

Als letzter Schritt des allgemeinen Mechanismus der palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen folgt schließlich die reduktive Eliminierung, wodurch das gewünschte Kupplungsprodukt gebildet und der Palladiumkatalysator wieder in seiner ursprünglichen Form freigesetzt wird.

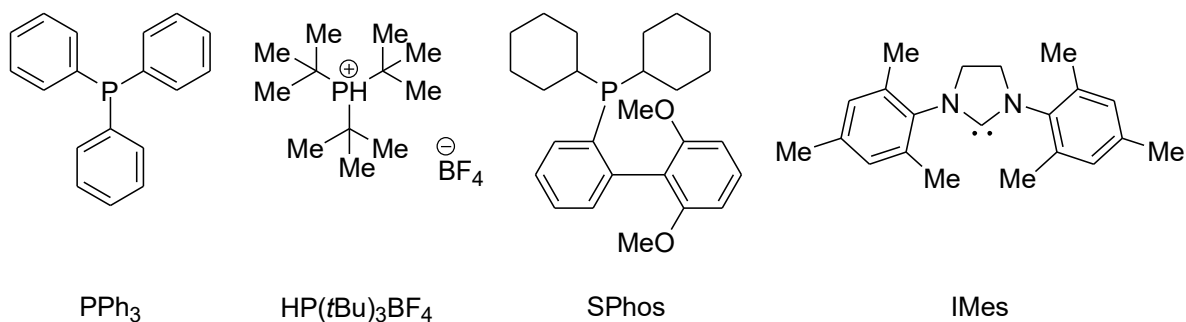


Abb. 15: Beispiele von in der Palladiumkatalyse eingesetzten Liganden.

Als Palladiumkatalysatoren werden $\text{Pd}(0)$ - oder $\text{Pd}(\text{II})$ -Verbindungen eingesetzt. Gängig käuflich erwerbliche Palladium(0)-Katalysatoren sind $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$. Bei den $\text{Pd}(\text{II})$ -Verbindungen handelt es sich zumeist um Salze wie $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ oder Komplexsalze wie $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$, welche als Präkatalysatoren verwendet werden. Erst im Laufe der Reaktion werden diese Präkatalysatoren durch eine Redoxreaktion mit dem Liganden in die katalytisch aktive Form $\text{L}_2[\text{Pd}]^0$ überführt.^[87]

Einen besonders wichtigen Einfluss auf den Verlauf der Reaktion nehmen die Liganden (**Abb. 15**). Elektronenreiche Liganden mit +I- oder +M-Effekt (z.B. $\text{HP}(\text{tBu})_3\text{BF}_4$) begünstigen die oxidative Addition und sind somit besonders bei unreaktiven Substraten hilfreich, beispielsweise bei einer Chlor-Abgangsgruppe. Sterisch anspruchsvolle Liganden (z.B. SPhos) beschleunigen dagegen die reduktive Eliminierung. Bei den meisten eingesetzten Liganden handelt es sich um Phosphanliganden, doch auch *N*-heterozyklische Carbene (NHC's, z.B. IMes) können in der Palladiumkatalyse eingesetzt werden.^[88]

2. Zielstellung

Die in dieser Doktorarbeit durchgeführten Arbeiten erfolgten im Rahmen des RESPONSE-Projektes „Partnerschaft für Innovation in der Implantattechnologie“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Es wurde speziell am „Arbeitspunkt 3.2: Entwicklung und Funktionalisierung von Wirkstoffen für Anwendungen bei Implantaten und Charakterisierung von Wirkstoffen hinsichtlich chemischer und physikalischer Eigenschaften“ gearbeitet.

In Zusammenarbeit mit Dr. Manfred Maitz vom Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden e.V. war die erste Zielstellung dieser Arbeit die Entwicklung eines responsiven, antikoagulativen Linker-Wirkstoff-Systems, welches in der Implantattechnologie eingesetzt werden könnte. Ein besonderer Fokus lag dabei auf der Anwendung an Stents, also medizinischen Implantaten zum Weiten von Gefäßen. Bei der Verwendung dieser Stents kann es zu einer sogenannten Stentthrombose kommen, welche potenziell lebensbedrohlich werden kann. Eine Beschichtung von Stents mit antikoagulativen Wirkstoffen könnte also zur Vermeidung eines solchen Krankheitsbilds beitragen.

Für die Entwicklung eines solchen Systems mussten vier wichtige Kriterien bedacht werden: Die responsive Gruppe, der Wirkstoff, der Linker und die Anbindung an eine heterogene Oberfläche.

Basierend auf vorrangegangenen Arbeiten^[89] wurde als responsive Gruppe ein auf L-Arginin endendes Oligopeptid ($\text{H}_2\text{N-Cys-Gly-Gly-Gly-Ile-Glu-Gly-Arg-COOH}$) gewählt, denn das Enzym Thrombin (FIIa) spaltet bei diesem Oligopeptid katalytisch die Bindung nach L-Arginin. Somit würde das bei einer Stentthrombose auftretende Thrombin direkt die Abspaltung der responsiven Gruppe und somit die Wirkstofffreisetzung auslösen. Thrombin könnte mit dieser Strategie sofort beim Auftreten gehemmt und die Stentthrombose schon in ihrer Entstehungsphase verhindert werden.

Als Wirkstoffe wurden dementsprechend die direkten FIIa-Hemmer Dabigatran und Argatroban gewählt. Ein besonderer Fokus lag aber auf Dabigatran, da die hauptsächlich aromatische Struktur von Dabigatran eine effizientere Synthese sowie eine höhere Stabilität des gesamten Strukturkomplexes ermöglicht.

Die Wahl des Linkers fiel auf 2- bzw. 4-Aminobenzylalkohol. Diese Kernstruktur der elektro-nengesteuerten selbstabbauenden Linker hat sich in der Fachliteratur^[30-33] schon oft aufgrund des schnellen und selektiven Zerfalls bewährt. Darüber hinaus können die unterschiedlichen Reaktivitäten der NH_2 - und der OH-Gruppe für die selektive Anbindung des Wirkstoffs und des Arginins genutzt werden. Außerdem sollte eine Nitrosubstitution am Lin-

ker untersucht werden, da die hohe UV-Aktivität der Nitrogruppe in späteren Freisetzungsexperimenten gut zum Verfolgen des Reaktionsverlaufs genutzt werden könnte.

Aus diesen Überlegungen heraus ergab sich, zusammen mit der Wahl der passenden Schutzgruppenstrategie, ein in dieser Arbeit angestrebtes Zielmolekül (**Abb. 16**). Die Anbindung der weiteren Aminosäuren des Oligopeptids sollte anschließend nach der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe am Arginin durch Dr. Maitz und seine Mitarbeiter erfolgen. Die Tosylgruppen sollten dagegen als permanente Schutzgruppen fungieren und am Ende aller Syntheseschritte entfernt werden. Auch die schlussendliche Anbindung an eine heterogene Oberfläche wie einem Hydrogel und die darauffolgenden Freisetzungsversuche des Wirkstoffs sollten im Anschluss an diese Arbeit durch Dr. Maitz erfolgen.

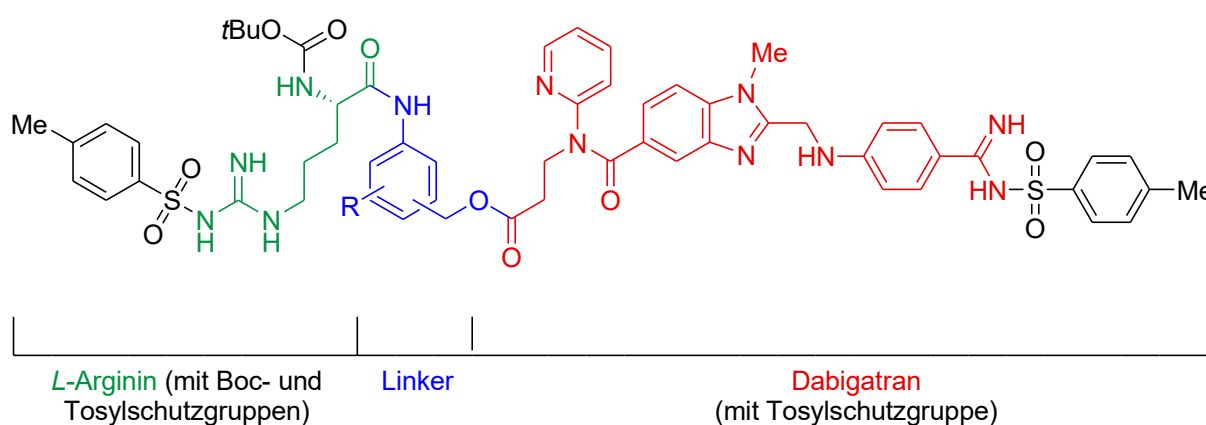


Abb. 16: Zielmolekül des ersten Teilprojektes ($R = H, NO_2$).

Die zweite Zielstellung dieser Doktorarbeit war die Entwicklung neuer potenzieller Wirkstoffe auf der Basis von Estron, in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Wölfling von der Universität Szeged in Ungarn. Vorrangegangene Arbeiten von Dr. Anton Ivanov^[90] aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Langer haben gezeigt, dass sowohl 3-Alkynyl-^[74] als auch 2- bzw. 4-Arylestrone^[91] vielversprechende Wirkstoffstrukturen sind. Diese funktionalisierten Estrone wurden mithilfe von palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen synthetisiert. Dazu wurden zunächst durch Bromierungsreaktionen oder der Umwandlung der 3-Hydroxygruppe zur Triflatgruppe reaktive Abgangsgruppen am Estron generiert, welche im Anschluss für palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen verwendet werden wurden.

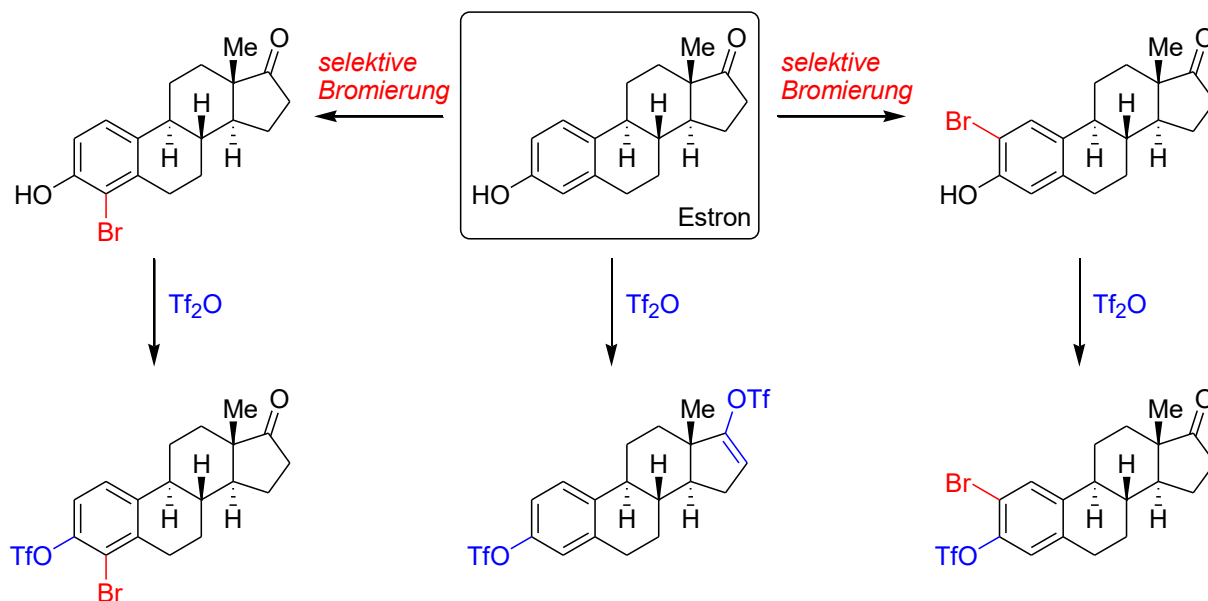


Abb. 17: Strategien zur Synthese neuer estronbasierter Ausgangsstoffe für palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen.

Aufbauend auf den Arbeiten von Dr. Anton Ivanov sollten im Rahmen dieser Doktorarbeit weitere Ausgangsstoffe für die Palladiumkatalyse ausgehend von Estron dargestellt werden (**Abb. 17**). Der Fokus lag dabei auf der Synthese estronbasierter Derivate mit zwei Abgangsgruppen. Diese Ausgangsstoffe sollten dann in der palladiumkatalysierten Suzuki-Miyaura-Reaktion eingesetzt werden, um neue arylsubstituierte Estrone zu synthetisieren. Sowohl die Mono- als auch die Disubstitution dieser Ausgangsstoffe sollte untersucht werden, um neue Informationen bezüglich der Chemo- und der Regioselektivität solcher estronbasierter Ausgangsstoffe zu erhalten.

3. Synthese eines responsiven, antikoagulativen Linker-Wirkstoff-Systems

3.1. Synthese von Tosyl-Dabigatran

Um zu dem angestrebten Zielmolekül aus Wirkstoff, Linker und Arginin als Teil der responsiven Gruppe zu gelangen, mussten zunächst die einzelnen Bausteine synthetisiert und untersucht werden, um sie anschließend zusammensetzen zu können. Als Erstes wurde die Synthese des Wirkstoffs Dabigatran betrachtet. Dafür wurde hauptsächlich die von Huel *et al.*^[12] beschriebene Synthese als Vorlage für die Syntheseplanung herangezogen (**Abb. 18**). Darüber hinaus existieren zahlreiche Patente und Publikationen^[93-99], welche sich mit Optimierungsversuchen und alternativen Strategien zu der ursprünglichen Synthese Hauels beschäftigten. In dieser Doktorarbeit wurde die Gesamtheit dieser Literatur genutzt, um die effektivste Dabigatransynthese zu finden. Bei der daraus entwickelten Mehrstufensynthese hat Ricardo Molenda im Rahmen seiner Bachelorarbeit^[92] unter meiner Anleitung mitgearbeitet.

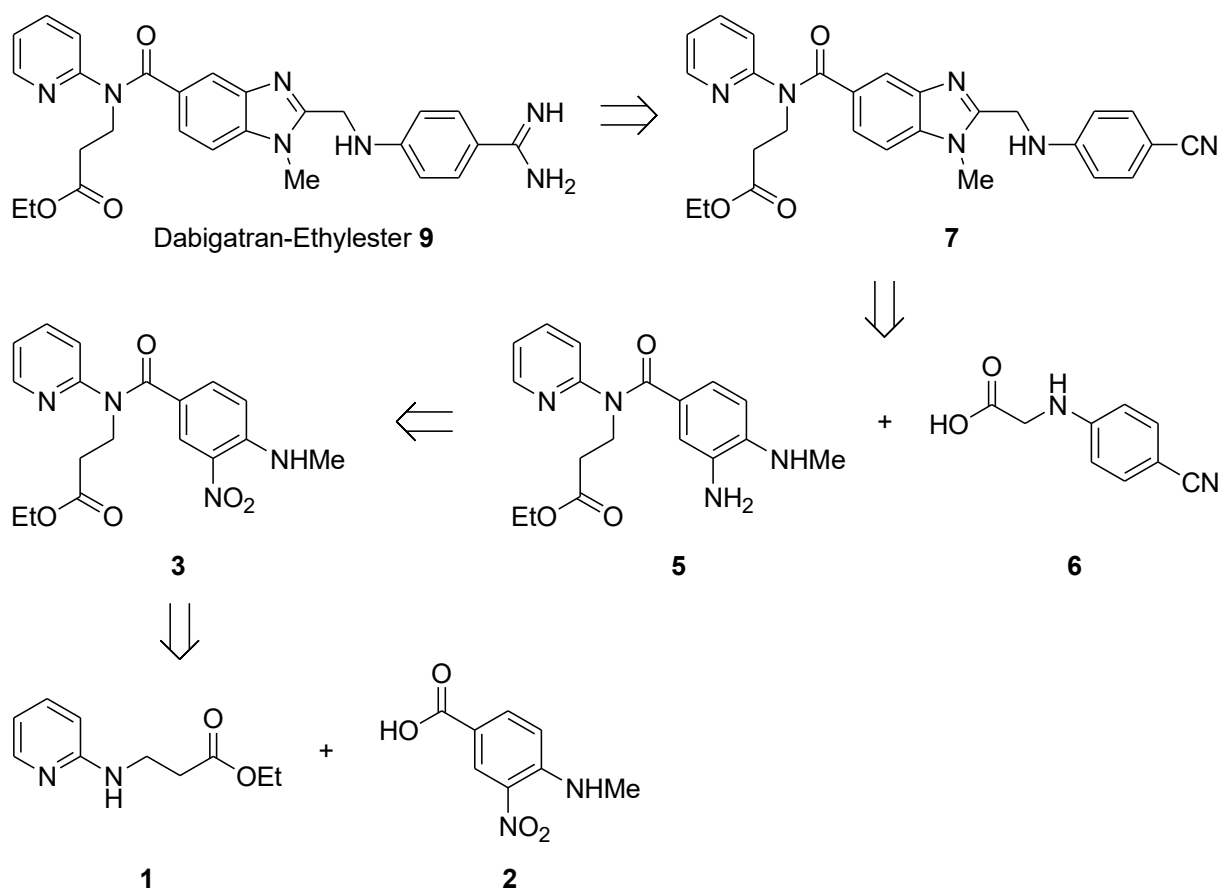


Abb. 18: Retrosynthetischer Syntheseplan der Dabigatranvorstufe **9** nach Huel *et al.*

Da die von Huel eingesetzten Edukte **1** und **2** nicht käuflich erwerbbar waren, mussten diese zunächst synthetisiert werden. Die Synthese von **1**^[93] erfolgte aus den Grundchemikalien Ethylacrylat und 2-Aminopyridin (**Abb. 19**). Diese Michael-Addition wurde unter lösungsmittelfreien sowie katalytisch sauren Bedingungen durchgeführt und erzielte eine reproduzierbare Ausbeute von 63 %. Die patentierte Synthese beschreibt zwar eine höhere Ausbeute von 87 %, diese wurde jedoch unter industriellen Bedingungen und in deutlich größeren Ansätzen (>350 g) erreicht.

Als Nächstes folgte die Synthese von Edukt **2** ausgehend von 4-Chlor-3-nitrobenzoesäure (**Abb. 19**). Der –M-Effekt sowohl der Nitro- als auch der Carbonsäuregruppe führt in der 4-Chlor-3-nitrobenzoesäure zu einer Elektronenarmut des Aromaten, welche die Durchführung einer nukleophilen aromatischen Substitution des Chloratoms durch Methylanilin ermöglicht. Das Produkt **2** wurde durch Fällung aus schwefelsaurem Milieu in einer quantitativen Ausbeute von 99 % erhalten, wie es auch in der patentierten Synthese beschrieben ist.^[93]

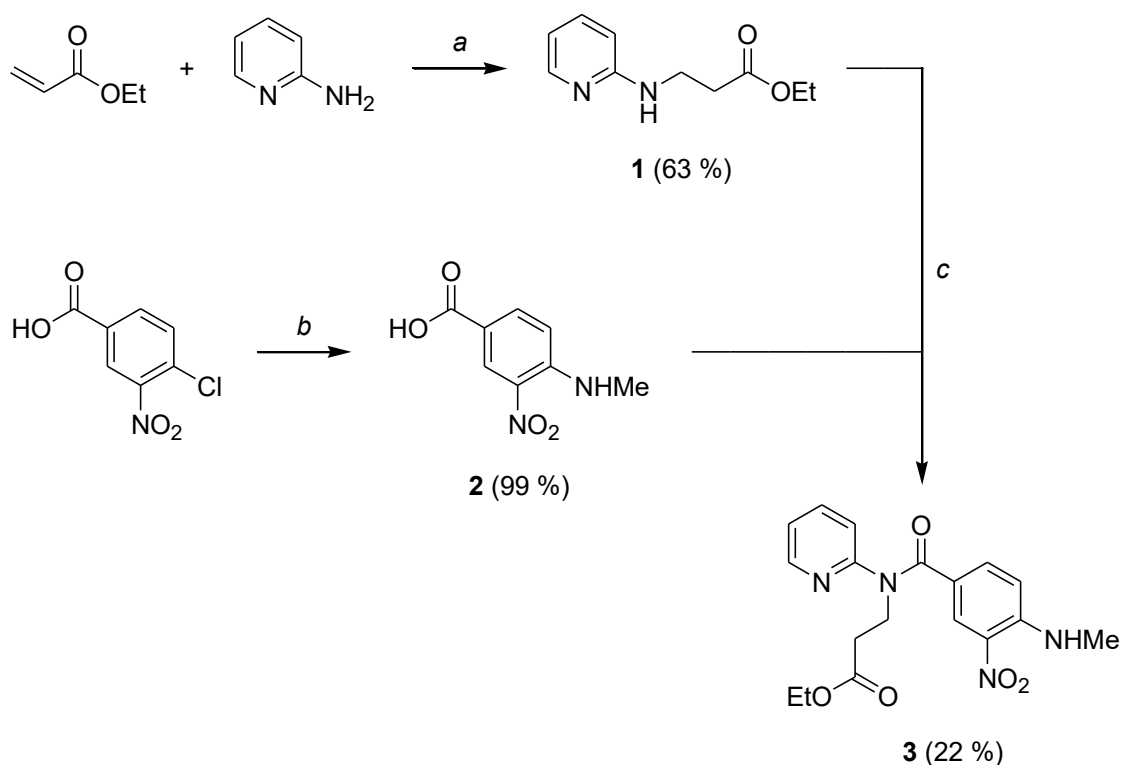


Abb. 19: Synthesen von **1**, **2** und dem tertiären Amid **3**.

(a) kat. AcOH, 88 °C, 20 h; (b) 41%ige aq. MeNH₂, 100 °C, 4 h, dann H₂SO₄; (c) **2**, SOCl₂, kat. DMF, 80 °C, 30 min, SOCl₂ entfernen, dann **1**, NEt₃, THF, RT, 20 h.

Die so erhaltenen Ausgangsstoffe **1** und **2** wurden anschließend weiter nach dem Syntheseplan von Huel *et al.*^[12] miteinander zum tertiären Amid **3** umgesetzt (**Abb. 19**). Dazu wurde zunächst das Benzoessäurederivat **2** mit einem hohen Überschuss von Thionylchlorid in das

entsprechende Säurechlorid umgewandelt. Dieses reagierte dann, nach Entfernen des überschüssigen Thionylchlorids, mit **1** unter basischen Bedingungen in einer geringen Ausbeute von 22 % zum Produkt **3**. Ein Problem dieser Reaktion könnte die zuvor am Edukt **2** eingeführte Methylamingruppe darstellen, welche ebenfalls wie das sekundäre Amid **1** von dem in der Reaktion entstehenden Säurechlorid angegriffen werden kann. Sollte dies der Fall sein, wäre bereits ein Großteil des Säurechlorids verbraucht, bevor es überhaupt zu der Zugabe von **1** und somit der Bildung des eigentlich gewünschten Produkts **3** kommt. Da in der publizierten Synthesevorschrift zu dieser Reaktion keine Ausbeute angegeben wurde, liegt die Vermutung nahe, dass auch hier ein Problem bei diesem Syntheseschritt vorgelegen haben könnte.

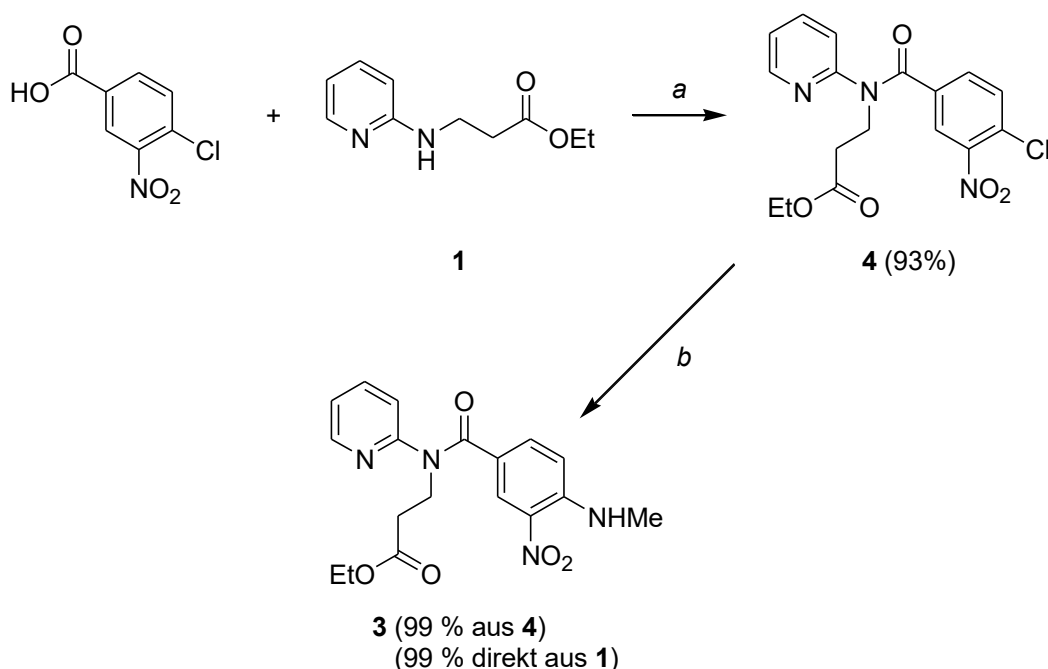


Abb. 20: Alternative Synthese des tertiären Amids **3** über die Zwischenstufe **4**.
 (a) 4-Chlor-3-nitrobenzoesäure, SOCl_2 , kat. DMF, 70 °C, 2 h, SOCl_2 entfernen, dann **1**, $\text{NEt}(\text{iPr})_2$, THF, 0 °C, 1 h; (b) 33%ige ethanolische MeNH_2 , DMF, 70 °C \rightarrow RT, 45 min.

Eine sinnvolle Strategie um die Ausbeute von **3** zu erhöhen, war somit das Einführen der Methylamingruppe zu einem späteren Zeitpunkt. Entsprechend einer abgewandelten Synthesevorschrift von Guo *et al.*^[94] wurde direkt 4-Chlor-3-nitrobenzoesäure, in einer analogen Reaktionsführung wie zuvor, mit Thionylchlorid in das entsprechende Säurechlorid überführt und anschließend mit **1** zur Zwischenstufe **4** umgesetzt. Dieser Schritt lief nun problemlos ab, was die isolierte Ausbeute von 93 % bestätigte (**Abb. 20**).

Die Folgereaktion mit einer 33%igen ethanolischen Methylamin-Lösung lief ausgehend von **3** ebenfalls mit einer quantitativen Ausbeute von 99 % ab, sodass die Durchführung der nukleophilen aromatischen Substitution auch in dieser Stufe problemlos möglich war. Es zeigte sich darüber hinaus, dass die Ausbeute von **3** sogar auf quantitative 99 % erhöht werden konnte, sofern die zweite Stufe ohne zwischenzeitige Reinigung und Isolierung von **4** gleich im Anschluss an die Verknüpfung von **1** und **2** erfolgte (**Abb. 20**).

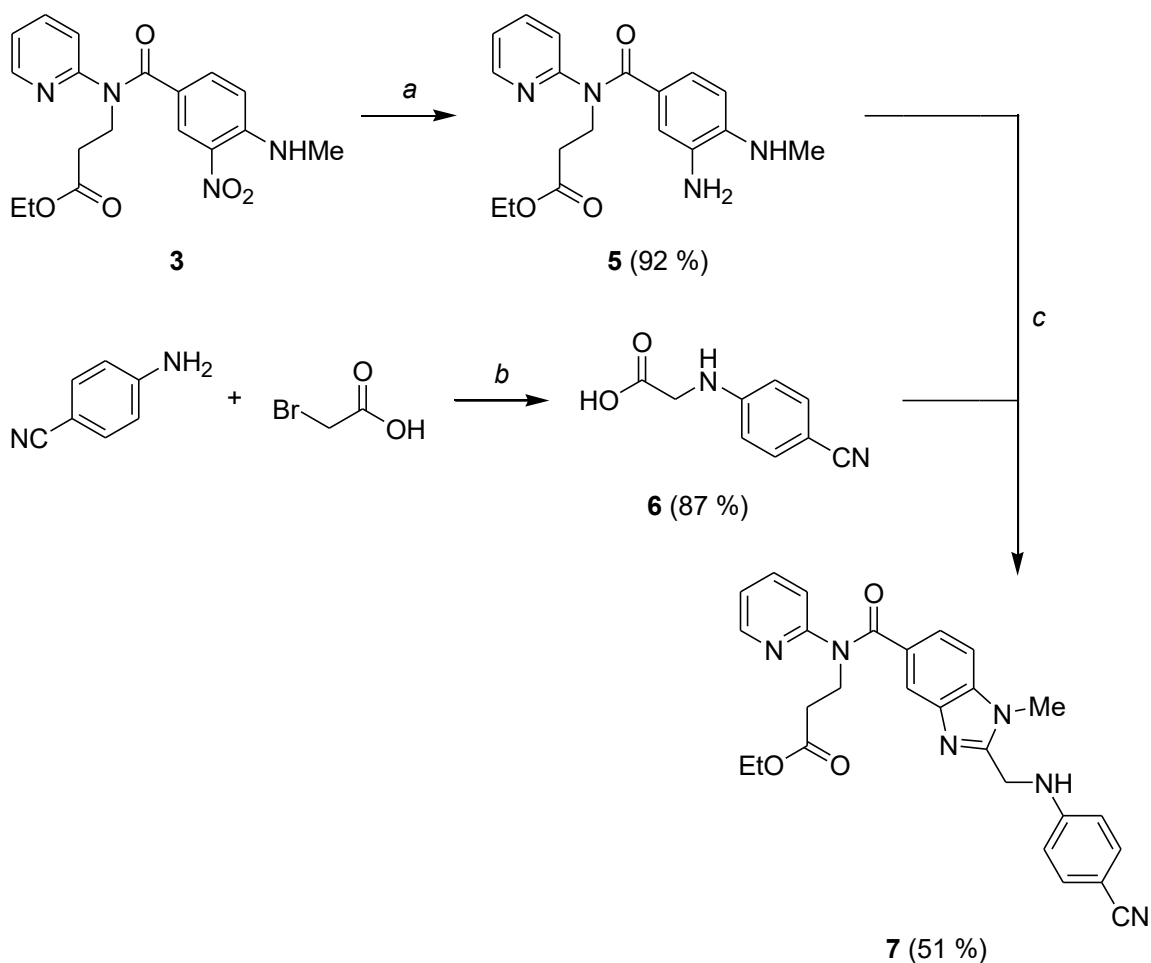


Abb. 21: Synthesen der Produkte **5** und **6** und deren Zyklisierung zum Produkt **7**.
 (a) 10 % Pd/C, H₂-Ballon, MeOH, RT, 4 h; (b) H₂O, 100 °C, 18 h; (c) **6**, CDI, THF, 70 °C, 2 h, dann **5**, 24 h, dann THF entfernen, Eisessig, 110 °C, 1 h.

Der nächste Schritt in der Synthese von Dabigatran war die Reduktion der Nitrogruppe von **3** zur Aminogruppe (**Abb. 21**). Diese Reaktion erfolgte mithilfe von Wasserstoff und 10 % Palladium auf Kohle als Katalysator. Als Wasserstoffquellen beschrieben Hauer *et al.*^[12] einen Wasserstoffballon und Guo *et al.*^[94] das Salz Ammoniumformiat. Dieses zerfällt in Gegenwart des Palladium-Kohle-Katalysators in Wasserstoff, Kohlenstoffdioxid und Ammoniak und fungiert somit als *in situ* Wasserstoffquelle. Während mittels Ammoniumformiat eine Ausbeute

von 71 % erzielt wurde, zeigte die direkte Verwendung von Wasserstoffgas eine sehr gute Ausbeute von 92 %. Zudem war für die Produktreinigung bei der Verwendung des Wasserstoffballons keine Säulenchromatographie notwendig, da lediglich der Palladium-Kohle-Katalysator per Filtration abgetrennt werden musste, weshalb diese Methode zur Synthese von **5** klar zu bevorzugen ist. Die im Produkt **5** vorhandene *o*-Phenylendiaminstruktur stellt ein Grundelement für die Zyklisierung zur Benzimidazoleinheit im Dabigatran dar.

Das zweite für diese Zyklisierung benötigte Edukt **6** musste ebenfalls erst noch synthetisiert werden. Für die Synthese von **6**^[95] wurden 4-Cyanoanilin und Bromessigsäure verwendet, welche nach dem Mechanismus einer S_N2-Reaktion miteinander reagieren (**Abb. 21**). Während die beiden Edukte wasserlöslich sind, fiel das Produkt **6** aus der wässrigen Lösung aus und wurde mittels Filtration in einer sehr guten Ausbeute von 87 % isoliert.

Bei der Zyklisierung zu Produkt **7** nach Huel *et al.*^[12] wurde zunächst die Carbonsäuregruppe von **6** mithilfe von 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) aktiviert (**Abb. 22**). Je nachdem, ob das *in situ* gebildete Carbonsäureanhydrid zuerst mit der freien Aminogruppe oder der Methylaminogruppe reagiert, können sich zwei potenzielle Produkte bilden. Dieses Produktgemisch wurde jedoch nicht isoliert, sondern gleich weiter mit Eisessig umgesetzt. (**Abb. 22**). Die sauren Reaktionsbedingungen ermöglichen die Zyklisierung zum Benzimidazolderivat **7**, welches aus beiden möglichen Zwischenprodukten im Gemisch gebildet werden kann. Nach der Säulenchromatographie wurde das Zyklisierungsprodukt **7** mit einer moderaten Ausbeute von 51 % isoliert.

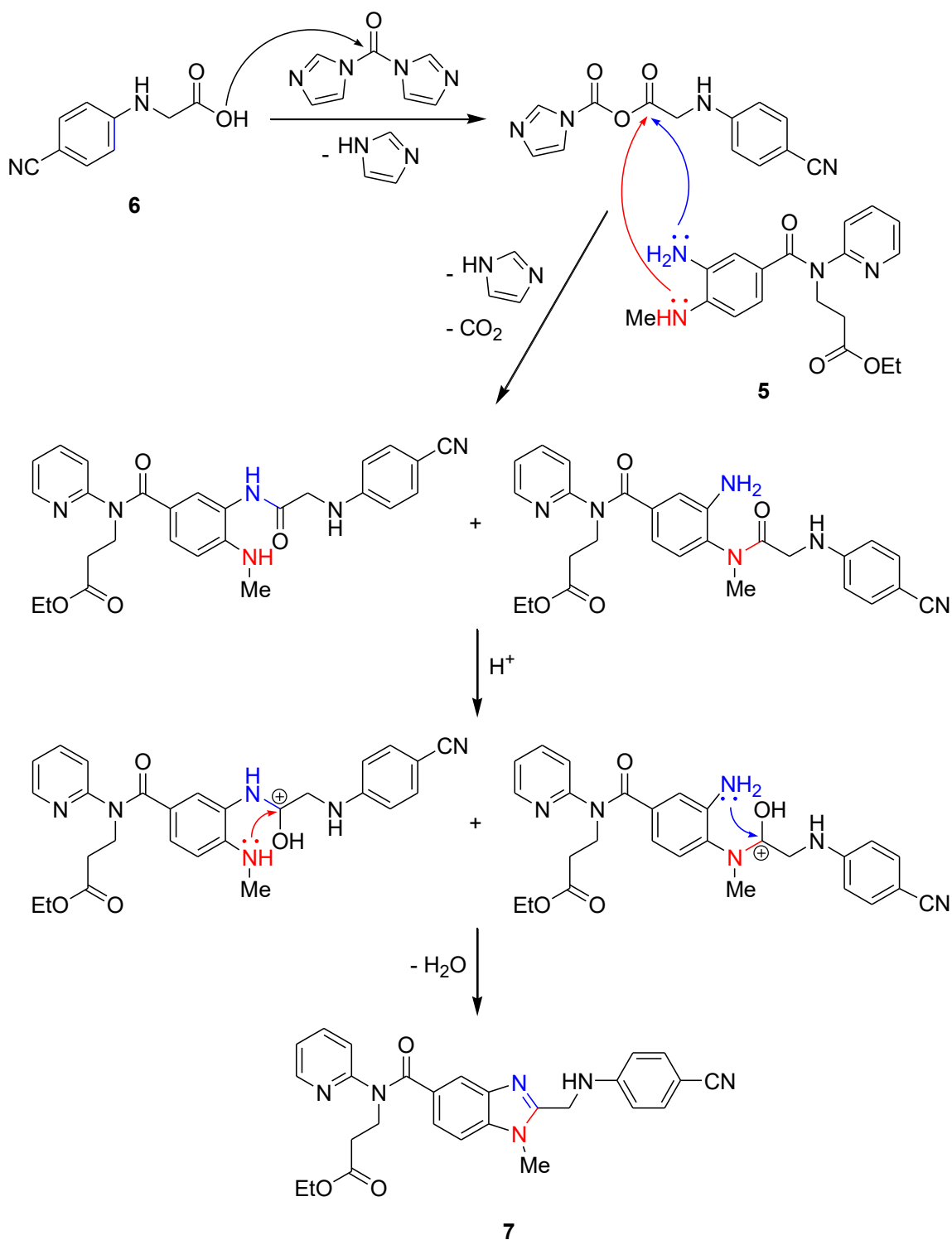


Abb. 22: Mechanismus der Zyklisierung von **7**.

Nach der erfolgreichen Synthese von **7** lag bereits die Kernstruktur von Dabigatran vor. Die verbleibenden Schritte zum für die Zielstellung benötigten, geschützten Dabigatran waren nun noch die Umwandlung der Cyanogruppe in die Amidgruppe, die Einführung der Tosylschutzgruppe sowie die Hydrolyse der Ethylestergruppe.

Ausgehend von **7** wurde die Hydrolyse der Ethylestergruppe^[96] bereits als Modellreaktion und als Abschluss der Bachelorarbeit von Ricardo Molenda^[92] untersucht (**Abb. 23**). Cyano-Dabigatran **8** wurde so mit einer moderaten, aber reproduzierbaren Ausbeute von 58 % dargestellt, wobei ein gewisser Ausbeuteverlust wahrscheinlich auf Nebenreaktionen der Cyanogruppe unter den basischen Reaktionsbedingungen zurückzuführen ist.

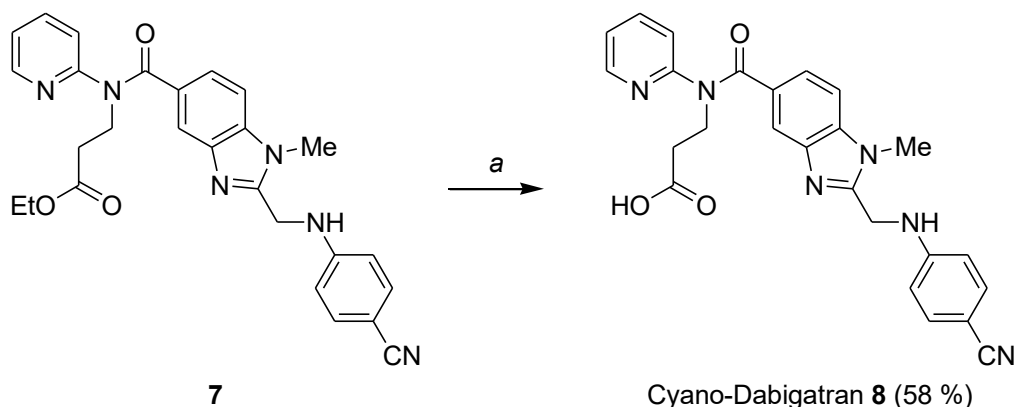


Abb. 23: Modellreaktion zur Esterspaltung und Synthese von Cyano-Dabigatran **8**.
 (a) NaOH, H₂O, EtOH, RT, 2 h, dann HCl.

Unerwarteterweise stellte sich heraus, dass die bereits mehrfach beschriebene Umwandlung^[12, 97-98] der Cyano- in die Amidgruppe in unseren Versuchen nicht ablief.

Im typischen Reaktionsablauf nach Hauel *et al.* wurde **7** in Ethanol gelöst und mit Chlorwasserstoffgas aktiviert, welches aus NaCl und H₂SO₄ freigesetzt und über eine Kanüle in die Reaktion eingeleitet wurde. Bei dieser Pinner-Reaktion überführen die Salzsäure und das Ethanol gemeinsam die Cyanogruppe in einen reaktiven Übergangszustand (**Abb. 24**). Die vollständige Umsetzung von **7** zu dem Pinner-Salz wurde per Dünnschichtchromatographie nach ca. 3 h festgestellt. Der einzige neu entstandene Spot war auf der Grundlinie des Dünnschichtchromatogramms (Eluent: Ethylacetat), was auf die Bildung des Pinner-Salzes hindeutete. Darauf folgte die Zugabe von Ammoniumcarbonat in hohem Überschuss, um das Pinner-Salz in die Amidgruppe umzuwandeln^[12]. Alternativ kann in diesem Reaktionsschritt auch Ammoniakgas eingeleitet werden, welches aus NH₄Cl und NaOH freigesetzt wird^[97]. Bei beiden Reaktionsführungen war jedoch keine Produktbildung zu beobachten. Stattdessen wurde die Cyanogruppe und somit **7** wieder zurückgebildet.

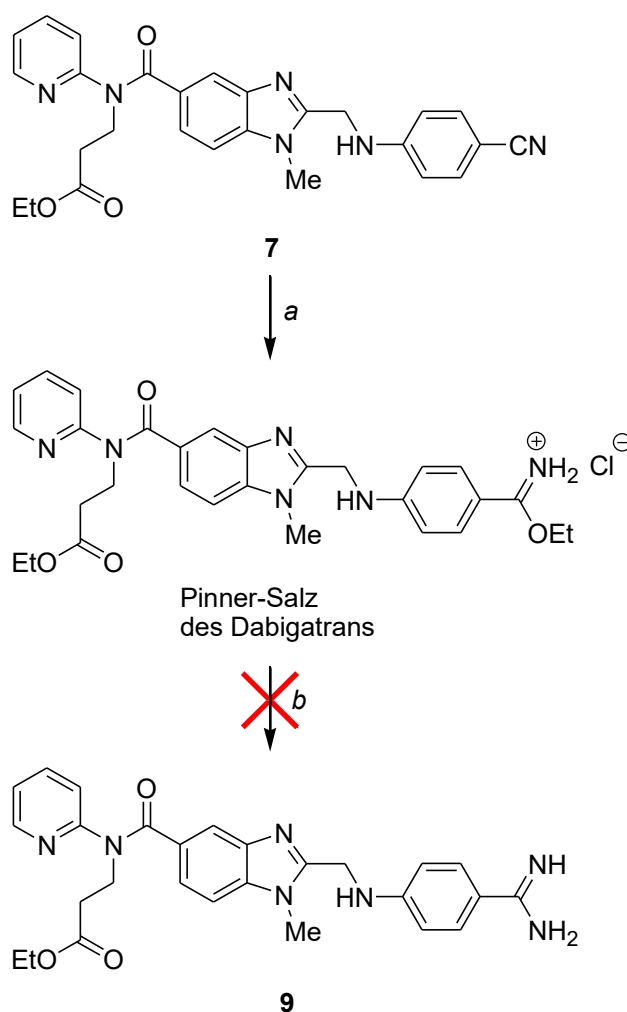


Abb. 24: Synthese von **9** mittels Pinner-Reaktion.
 (a) $\text{HCl}_{(g)}$, EtOH, 3 h; (b) $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ oder $\text{NH}_{3(g)}$, EtOH, DC-Kontrolle.

Da die Pinner-Reaktion nicht wie gewünscht ablief, wurde als Alternative die Addition des stark nukleophilen Aminsalzes Kaliumhexamethyldisilazid ($\text{KN}(\text{TMS})_2$) an die Cyanogruppe durchgeführt.^[98] Normalerweise müsste sich das Signal der Cyanogruppe im ^{13}C -NMR-Spektrum von etwa 96 ppm deutlich ins Tieffeld verschieben, sofern sich erfolgreich die Amidgruppe gebildet hätte. Doch auch bei dieser Reaktion blieb die Verschiebung des Cyano-signals unverändert. Stattdessen wurde allerdings die Additions-Eliminierungsreaktion des Kaliumhexamethyldisilazids mit der Ethylestergruppe beobachtet, sodass sich nach saurer Aufarbeitung ein Säureamid als unerwünschtes Nebenprodukt bildete.

Aufgrund der erheblichen Bedeutung der Amidgruppe für die antikoagulative Wirkung von Dabigatran stellte das Scheitern dieser Reaktion einen erheblichen Rückschlag in der aufgestellten Synthesestrategie dar. Aus diesem Grund wurde mithilfe retrosynthetischer Überlegungen eine neue Synthesestrategie aufgestellt (**Abb. 25**).

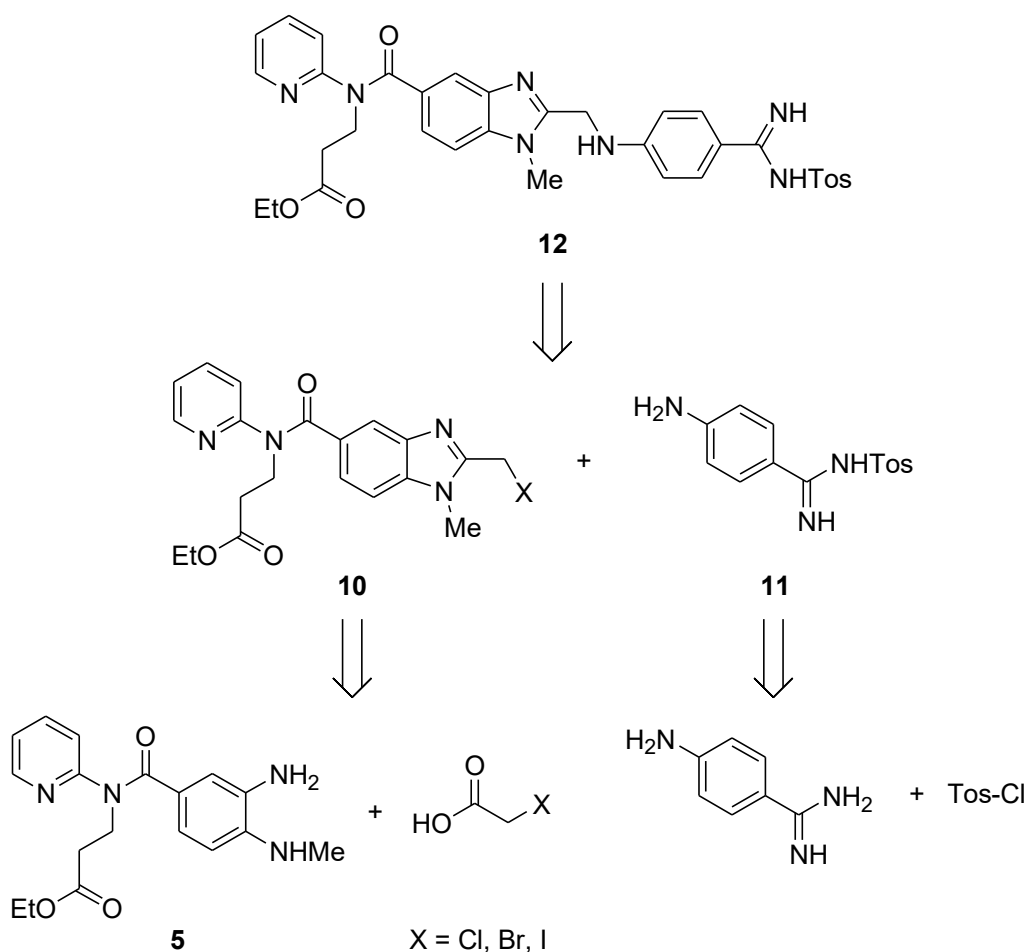


Abb. 25: Retrosynthetische Überlegungen einer neuen Synthesestrategie.

Die Literaturrecherche ergab, dass eine vergleichbare Synthese wie die in der **Abb. 25** dargestellte Strategie bereits einmalig in einem Patent aufgeführt wurde.^[99] Gnad *et al.* haben **5** und Chlororthoessigsäuretriethylester ($\text{Cl-CH}_2\text{-C(OEt)}_3$) miteinander zu **10** umgesetzt. Aus dem Patent waren jedoch weder Reaktionsbedingungen entnehmbar, noch handelt es sich bei dem Orthoester der Chloressigsäure um eine käuflich verfügbare Grundchemikalie. Vor diesem Hintergrund wurde als Alternative Chloressigsäurechlorid eingesetzt (**Abb. 26**). Die Zyklisierung wurde wie zuvor mit Eisessig unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen durchgeführt (vgl. **Abb. 21**) und ergab das gewünschte Produkt **10** mit einer geringen Ausbeute von 24 %. Da nach dieser Reaktion eine ausreichende Menge der Substanz **10** für die geplanten Folgeschritte zur Verfügung stand und die Optimierung dieser Synthesestufe nicht im Fokus der Zielstellung lag, wurde auf weitere Untersuchungen zur Steigerung der Ausbeute verzichtet.

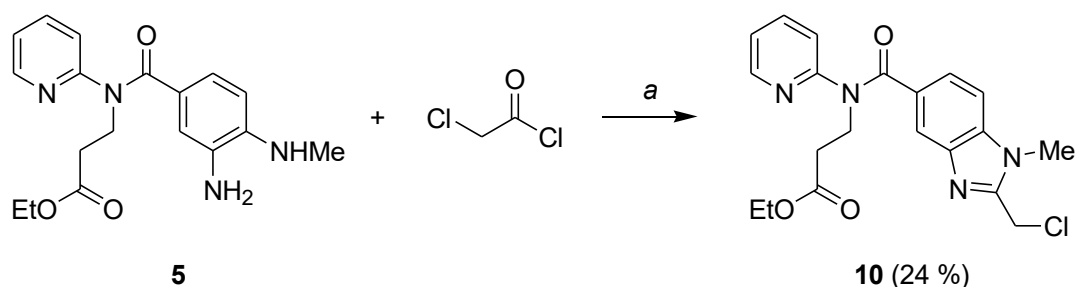


Abb. 26: Zyklisierung zum Benzimidazol **10**.

(a) $\text{NEt}(\text{iPr})_2$, DCM, 0 °C, 3 h, dann DCM entfernen, Eisessig, 110 °C, 2 h.

Die Synthese des zuvor noch nicht in der Literatur beschriebenen Bausteins **11** erfolgte aus 4-Aminobenzamidin (**Abb. 27**). Das Produkt fiel bei der Reaktion mit Tosylchlorid in einer sehr guten Ausbeute von 95 % aus einem Zweiphasensystem bestehend aus einer 4 M NaOH-Lösung und Aceton aus.

Die Position der Tosylgruppe im Produkt **11** wurde mithilfe von HMBC- und NOESY-2D-NMR-Messungen eindeutig aufgeklärt. Es zeigte sich, dass keine Tosylierung an der anilinschen NH_2 -Gruppe stattfand und selektiv das gewünschte Produkt **11** mit der Tosylgruppe an der Amidinfunktion gebildet wurde. (**Abb. 28**). Diese Selektivität kann durch die höhere Basizität und Nukleophilie der Amidgruppe im Vergleich zur Aminogruppe erklärt werden.

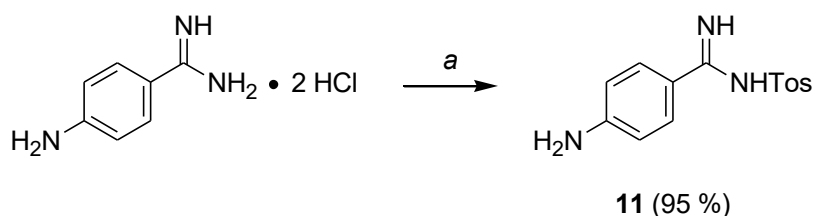


Abb. 27: Synthese von **11** mittels selektiver Tosylierung der Amidgruppe.

(a) Tos-Cl , NaOH, Aceton, H_2O , 10 min.

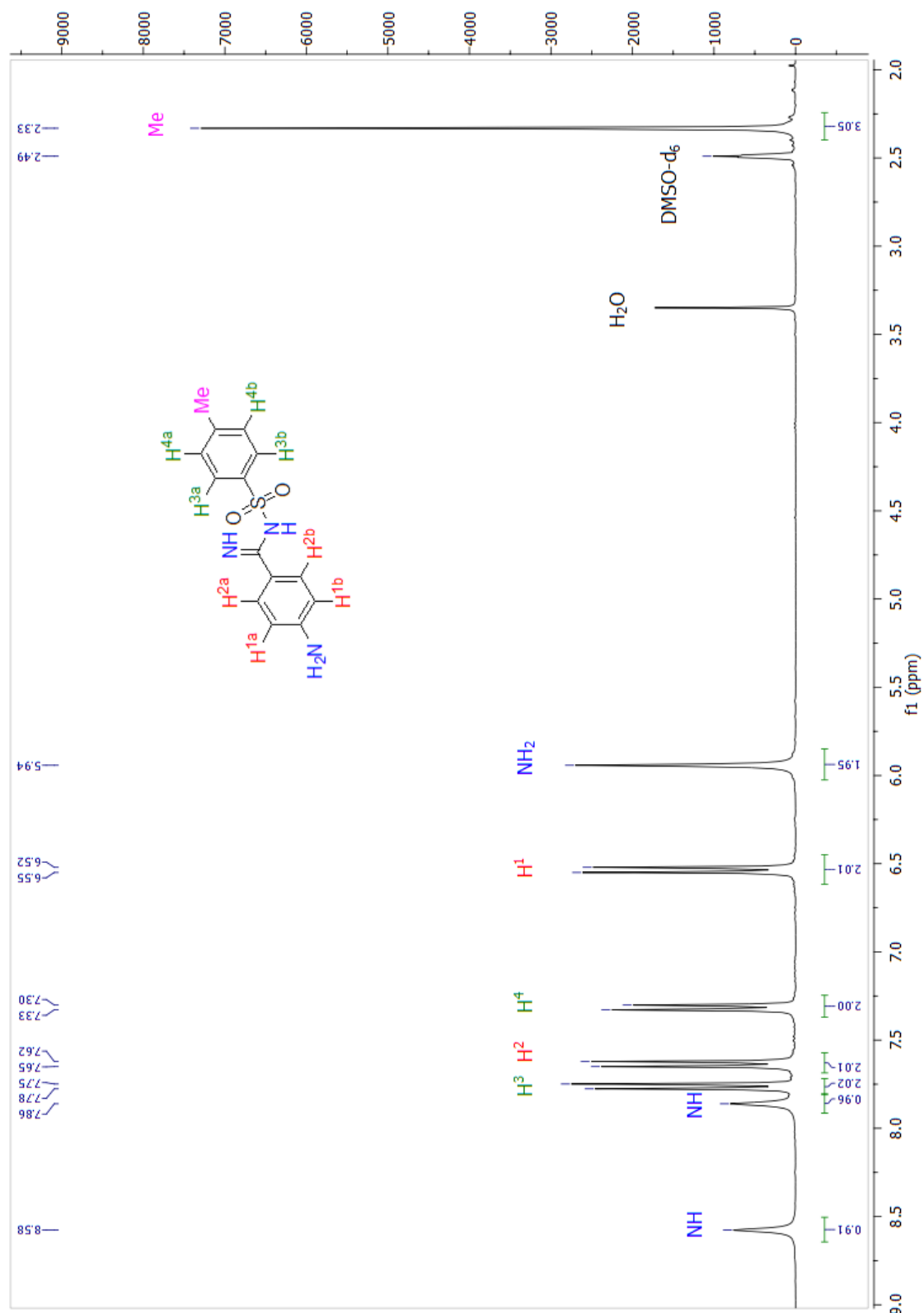


Abb. 28: ¹H-NMR-Spektrum von **11** mit Positionsangabe aller Protonen.

Der endgültige Strukturbeweis von **11** wurde neben den NMR-Messungen mithilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse erbracht (**Abb. 29**). Ein interessanter Unterschied zu den NMR-Daten besteht darin, dass die Tosylgruppe im Kristall am iminischen Stickstoffatom der Amidingruppe vorliegt, wohingegen sie sich in Lösung am aminischen Stickstoffatom befindet. In der Kristallstruktur sind die Wasserstoffatome am aminischen Stickstoffatom eindeutig an ihrer Position berechnet worden und im NMR-Spektrum (**Abb. 28**) sind klar zwei NH-Signale mit jeweils einem Integral von ca. 1 zu erkennen. Es liegt also, wie erwartet, ein tautomeres Gleichgewicht vor.

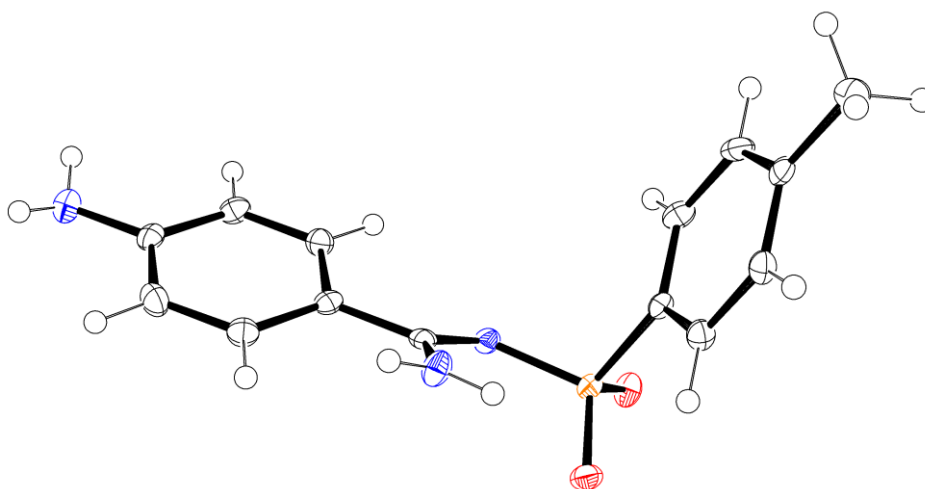


Abb. 29: ORTEP-Darstellung der Röntgenkristallstruktur von **11**.

Mithilfe der erfolgreich synthetisierten Verbindungen **10** und **11** wurde im Rahmen der neuen Synthesestrategie über eine S_N2 -Reaktion das Produkt **12** dargestellt (**Abb. 30**). Diese nukleophile Substitution wurde mit einer *in situ* ablaufenden Finkelstein-Reaktion durch den Einsatz von Natriumiodid unterstützt, wodurch **12** mit einer moderaten Ausbeute von 46 % erhalten wurde.

Der letzte Schritt zum Tosyl-Dabigatran **13** war schließlich die Hydrolyse der Ethylestergruppe, welche bereits zuvor am Cyano-Dabigatran **8** untersucht wurde und nun mit einer deutlich besseren Ausbeute von 89 % ablief. Dies ist vermutlich auf die höhere Stabilität der Amidingruppe im Vergleich zur Cyanogruppe unter den stark basischen Reaktionsbedingungen zurückzuführen (**Abb. 30**).

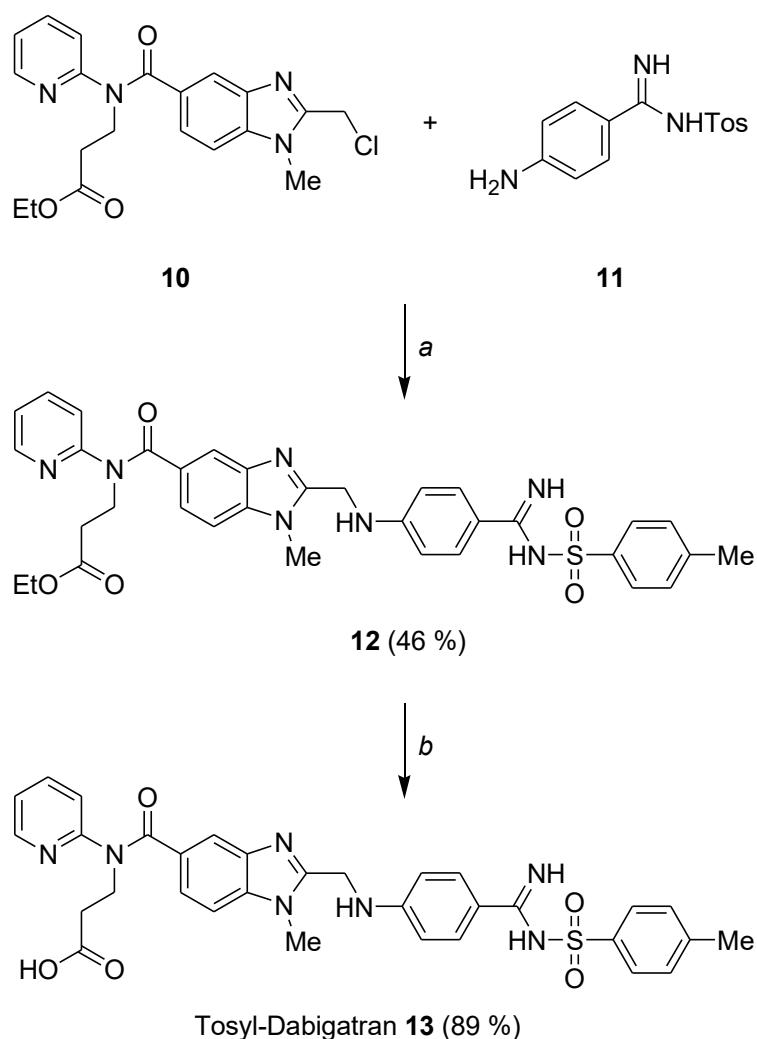


Abb. 30: Synthese von **12** und Tosyl-Dabigatran **13**.
 (a) NaI, NaHCO₃, MeCN, 60 °C, 24 h; (b) NaOH, H₂O, EtOH, RT, 2 h, dann HCl.

Der durch die Tosylgruppe modifizierte Wirkstoff Dabigatran, kurz Tosyl-Dabigatran **13**, wurde in dieser Doktorarbeit über insgesamt acht Synthesestufen hergestellt. Es wurden zahlreiche Erkenntnisse über die bekannten Synthesestufen des Dabigatrans und deren Reproduzierbarkeit gewonnen und zudem wurden mit **11**, **12** und **13** drei noch nicht literaturbekannte Produkte synthetisiert.

3.2. Synthese und Modellreaktionen der Aminobenzylalkohol-linker

Parallel zu den in **Kapitel 3.1.** durchgeführten Synthesen von Tosyl-Dabigatran **13** fanden zahlreiche Untersuchungen zu den Aminobenzylalkohollinkern statt. Der Fokus lag dabei auf der Aufstellung modellhafter Reaktionsbedingungen für die Anbindung von Tosyl-Dabigatran **13** an die Hydroxygruppe der Linker sowie auf den Untersuchungen zur Chemoselektivität der NH_2 -Gruppe und der OH-Gruppe des Linkersystems. Diese Untersuchungen wurden von Elisabeth R. D. Seiler im Rahmen ihrer Bachelorarbeit^[100] unter meiner Anleitung unterstützt.

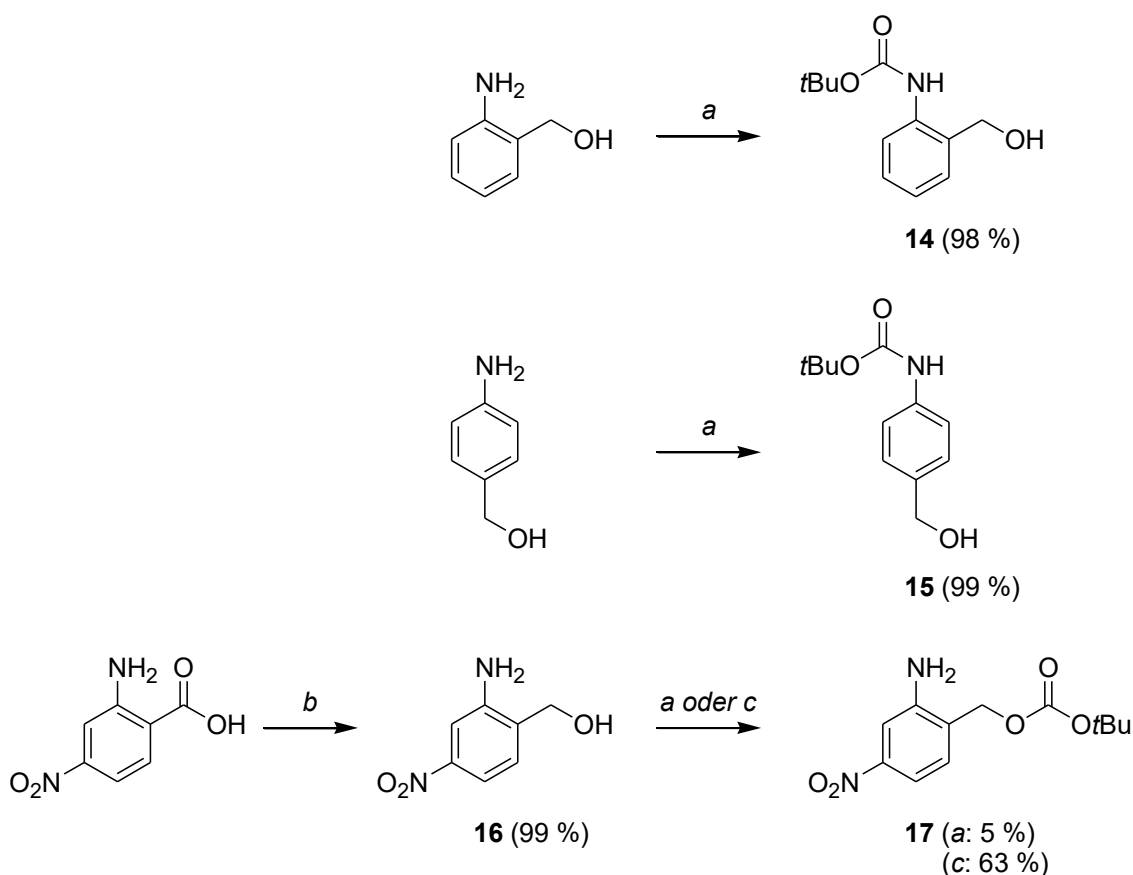


Abb. 31: Synthese von **16** und Reaktionen der Linker mit Di-*tert*-butyldicarbonat.
 (a) Boc_2O , THF, RT, 24 h; (b) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, 0 °C \rightarrow RT, 20 h; (c) Boc_2O , THF, 60 °C, 24 h.

Um Kenntnisse über die Chemoselektivität der Aminobenzylalkohole zu gewinnen, wurde die Reaktion mit Di-*tert*-butyldicarbonat durchgeführt (**Abb. 31**). Da später an die OH-Gruppe das Tosyl-Dabigatran **13** und an die NH_2 -Gruppe das L-Arginin gebunden werden soll, ist die in der Literatur^[101] beschriebene Reaktion der NH_2 -Gruppe mit Di-*tert*-butyldicarbonat

(Boc₂O) erwünscht. Die käuflich erhältlichen elektronenreichen Linker 2- und 4-Aminobenzylalkohol wurden nach einer bekannter Synthesevorschrift^[101] bei Raumtemperatur mit Di-*tert*-butyldicarbonat versetzt. Die Boc-geschützten Linker **14** und **15** wurden so mit sehr guten Ausbeuten von 98 % bzw. 99 % erhalten. Die Reaktion des Di-*tert*-butyldicarbonats erfolgte chemoselektiv an der elektronenreicheren NH₂-Gruppe und nicht an der OH-Gruppe, wie es auch in der verwendeten Literatur beschrieben wurde.

Der elektronenarme, nitrogruppenhaltige Linker **16** wurde zunächst mithilfe einer selektiven Reduktion aus der entsprechenden Carbonsäure synthetisiert^[102], um ebenfalls mit Di-*tert*-butyldicarbonat in Reaktion gebracht zu werden. Überraschenderweise fand nahezu kein Umsatz des Edukts statt und das Produkt **17** wurde lediglich in einer sehr geringen Ausbeute von 5 % isoliert. Zudem handelte es sich bei **17** um das unerwünschte Isomer, bei welchem die Boc-Schutzgruppe an der Hydroxygruppe des Linkers vorlag. Durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C wurde keine Veränderung dieser Chemoselektivität erzielt, sondern nur eine Ausbeuteerhöhung des Produkts **17** auf 63 % erreicht.

Die Unterscheidung zwischen *N*-Boc und *O*-Boc erfolgte mithilfe der ¹H-NMR-Spektren (**Abb. 32**) sowie zweidimensionaler HMBC-NMR-Messungen. Bei den Produkten **14** und **15** wurde im ¹H-NMR-Spektrum ein klares Aufspaltungsmuster beobachtet: Das OH-Signal erscheint durch die Kopplung mit der CH₂-Gruppe als Triplett und im Umkehrschluss tritt die CH₂-Gruppe als Dublett auf. Das NH-Signal ist durch die stark elektronenziehende Boc-Gruppe tieffeldverschoben und tritt bei 8–9 ppm als Singulett auf. Die HMBC-Messungen, welche die Korrelation von ¹³C- und ¹H-Kernen über drei Bindungen zeigen, haben bei diesen zwei Produkten keinerlei Wechselwirkungen der Boc-Carbonylgruppe mit der CH₂-Gruppe gezeigt, sodass eindeutig die gewünschten *N*-Boc-Derivate vorlagen.

Im Gegensatz dazu waren im ¹H-NMR-Spektrum von **17** zwei Singuletts im Bereich von 5–6 ppm zu sehen, welche der CH₂-Gruppe und der freien NH₂-Gruppe zugeordnet wurden. Aufgrund der Position der Boc-Gruppe am Sauerstoffatom entfällt bei diesem Produkt das Signal der OH-Gruppe und es ist kein Aufspaltungsmuster zu beobachten. Das HMBC-Spektrum des Produkts **17** bestätigte die Position der Boc-Gruppe und zeigte eine klare Korrelation des quartären ¹³C-Kerns der Carbonylfunktion der Boc-Schutzgruppe mit den ¹H-Kernen der CH₂-Gruppe.

Diese Untersuchungen bewiesen eindeutig, dass bei den elektronenreichen 2- und 4-Aminobenzylalkohollinkern eine chemoselektive Reaktion an der NH₂-Gruppe ablief, wohingegen der elektronenarme Linker **16** eine umgekehrte Chemoselektivität aufwies. Im letzteren Fall führt der –M-Effekt der Nitrogruppe zu einer verringerten Elektronendichte im Aromaten und damit auch an der Aminogruppe, wodurch die Hydroxygruppe nun der Substituent

mit der höchsten Nukleophilie im Molekül ist und daher mit dem Di-*tert*-butyldicarbonat reagiert.

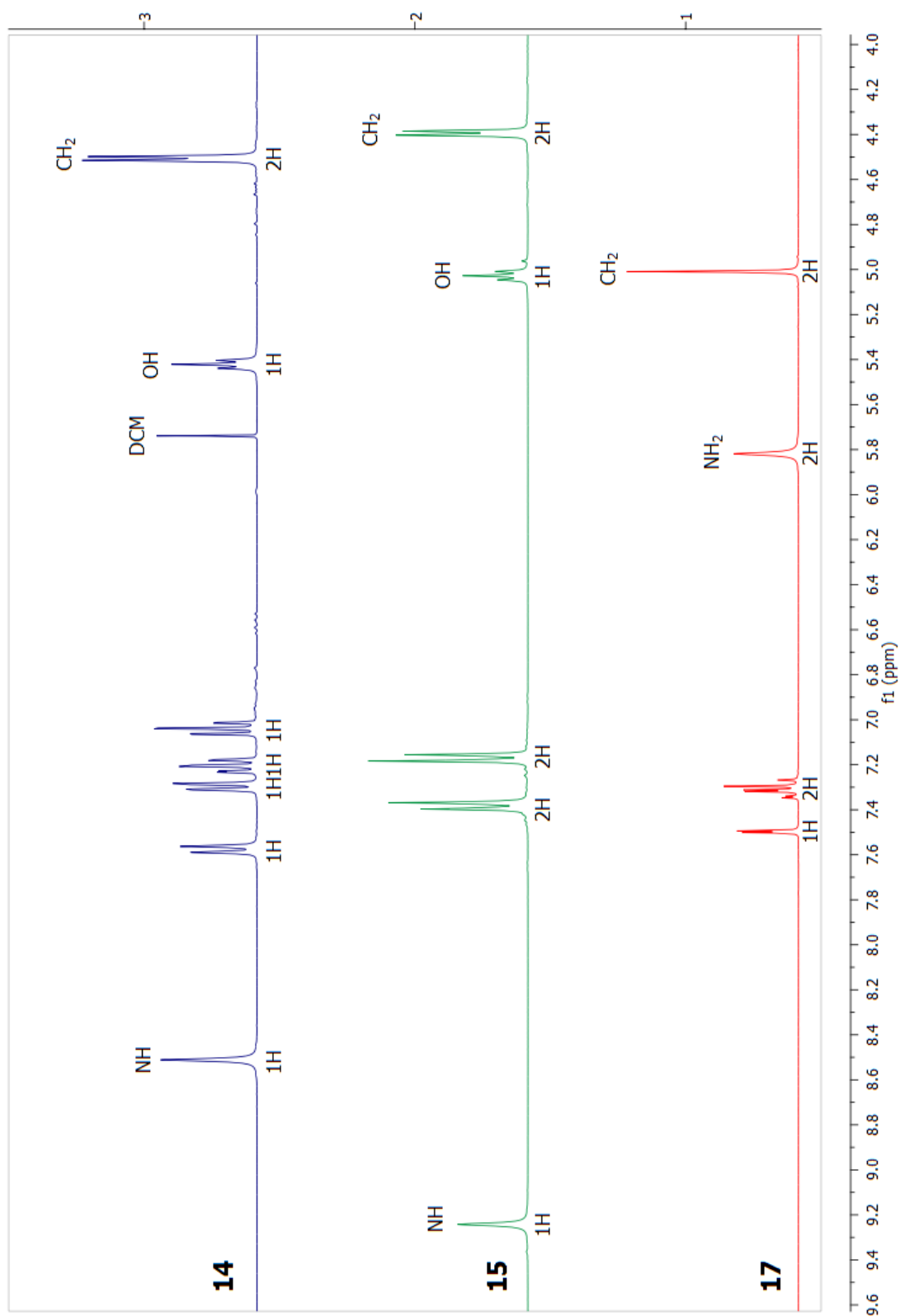


Abb. 32: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren der Linker 14, 15 und 17 (gemessen in DMSO-d_6).

Da die freie OH-Gruppe der Linker zu einem späteren Zeitpunkt für die Modellreaktionen zur Anknüpfung von Tosyl-Dabigatran **13** benötigt wurde, musste für den gewünschten nitrogruppenhaltigen *N*-Boc-Linker **20** eine neue Synthesestrategie aufgestellt werden. Dafür wurde die zuvor ermittelte Chemoselektivität für eine orthogonale Schutzgruppenstrategie ausgenutzt (**Abb. 33**).

Einer bekannten Synthesevorschrift^[103] folgend wurde **16** mit *tert*-Butyldimethylsilylchlorid versetzt und das erhaltene Produkt **18** wurde in einer guten Ausbeute von 81 % isoliert. Die Position der TBDMS-Gruppe am Sauerstoffatom wurde wie bereits zuvor mithilfe der Aufspaltungsmuster im ¹H-NMR-Spektrum bestätigt. Durch die anschließende Reaktion von **18** mit Di-*tert*-butyldicarbonat wurde dann die erwünschte *N*-Boc-Schutzgruppe und somit das Produkt **19** in einer sehr guten Ausbeute von 88 % erhalten. Als letzter Schritt erfolgte die Abspaltung der TBDMS-Gruppe mithilfe von TBAF. Obwohl diese Reaktionsbedingungen mit Fluoridanionen normalerweise selektiv für die Abspaltung von Silylgruppen geeignet sind, wurde trotz der hohen Affinität der Fluoridionen zum Silizium auch eine Abspaltung der Boc-Schutzgruppe beobachtet, wodurch sich das Produkt **16** zurückgebildete. Dies führte zu einem geringen Ausbeuteverlust, aber das Produkt **20** wurde dennoch mit einer guten Ausbeute von 69 % erhalten.

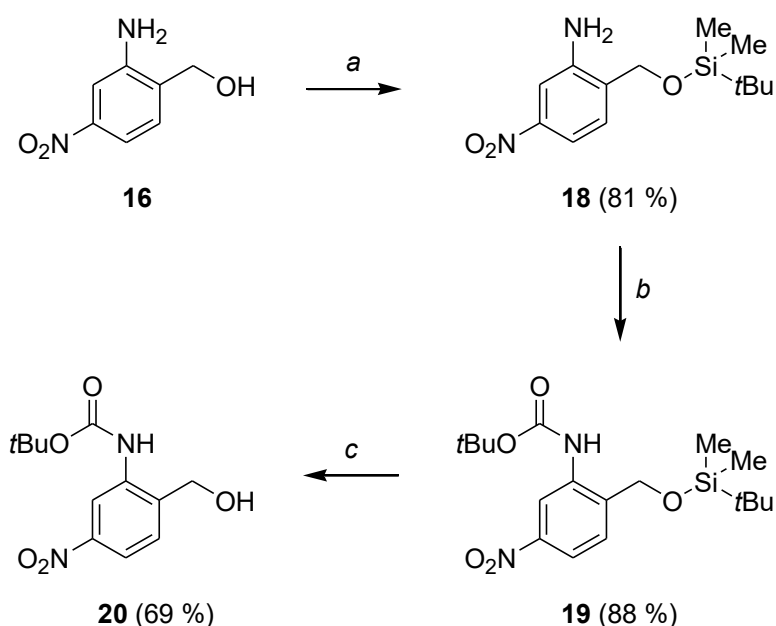


Abb. 33: Synthese des nitrogruppenhaltigen *N*-Boc-geschützten Linkers **20**.

(a) NaH, THF, 0 °C, 15 min, dann TBDMS-Cl, RT, 5 h; (b) Boc₂O, DMAP, THF, 0 °C → RT, über Nacht; (c) 1 M TBAF in THF, Brine, 0 °C, 1 h.

Die Bindungsknüpfung zwischen der freien OH-Gruppe der Linker und der Carbonsäuregruppe von Tosyl-Dabigatran **13** wurde im Folgenden anhand der Modellreaktion mit 3-

Phenylpropionsäure untersucht. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Kupplungsreagenzien gelegt, welche für die Aktivierung der Carbonsäuregruppe genutzt werden sollten. Die Wahl fiel auf die vier klassischen, aus der Peptidsynthese bekannten Kupplungsreagenzien Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC), 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) und *N*-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin (EEDQ), welche alle zur Aktivierung der Carbonsäuregruppe von Aminosäuren dienen. Diese Kupplungsreagenzien unterscheiden sich in ihren Mechanismen der Aktivierung sowie in der Art der gebildeten Nebenprodukte voneinander (**Abb. 34**).

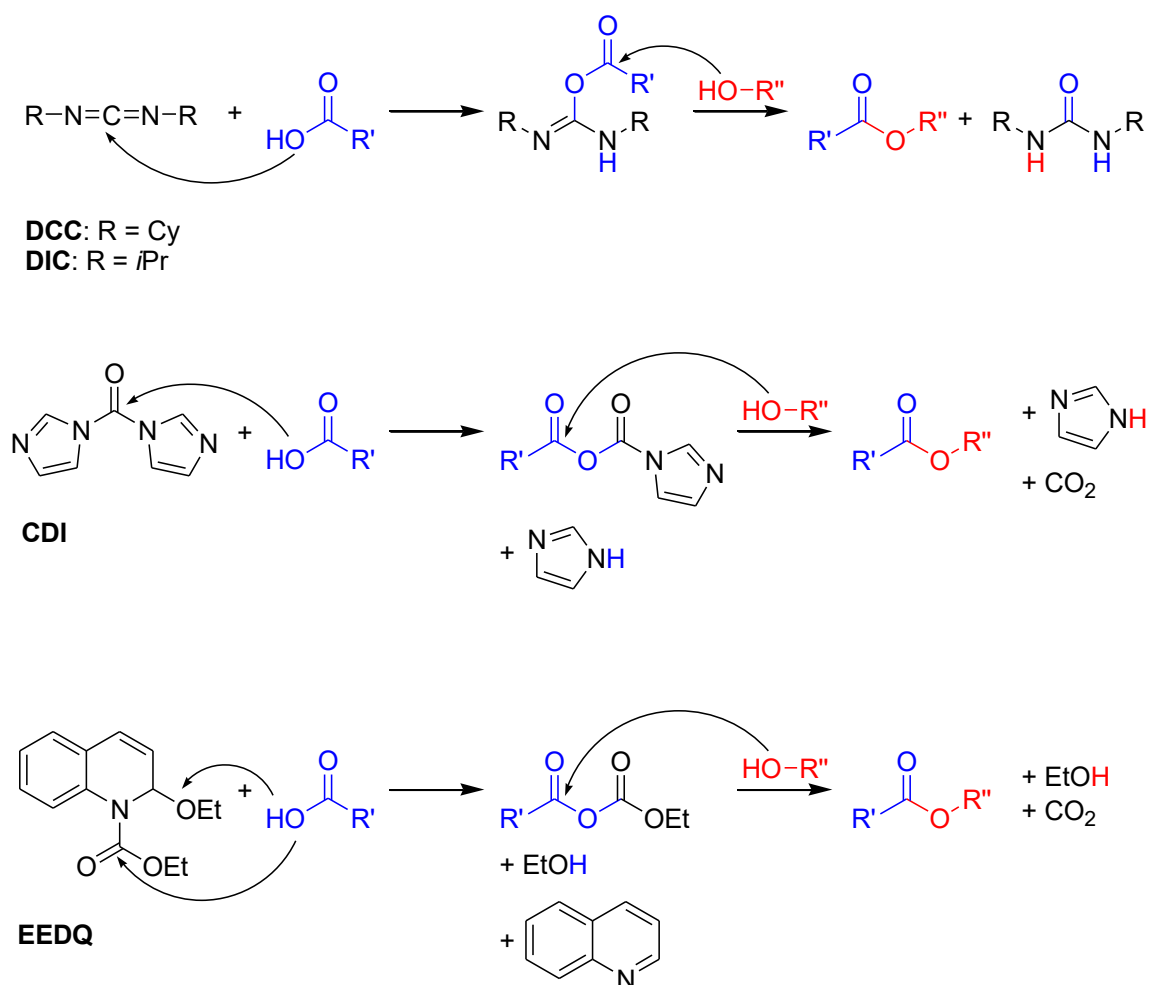


Abb. 34: Allgemeine Mechanismen zur Aktivierung einer Carbonsäuregruppe mit den Kupplungsreagenzien DCC, DIC, CDI und EEDQ (R' und R'' = organische Reste).

DCC und DIC sind Carbodiimide, deren Mechanismen zur Aktivierung einer Carbonsäuregruppe auf der Triebkraft der Bildung von substituierten Harnstoffen beruhen. Im Zwischenzustand bilden sich dabei die äußerst reaktiven O-Acyelharnstoffe. DIC hat sich als vergleichsweise reaktiveres Kupplungsreagenz als DCC erwiesen. Der aus DIC gebildete

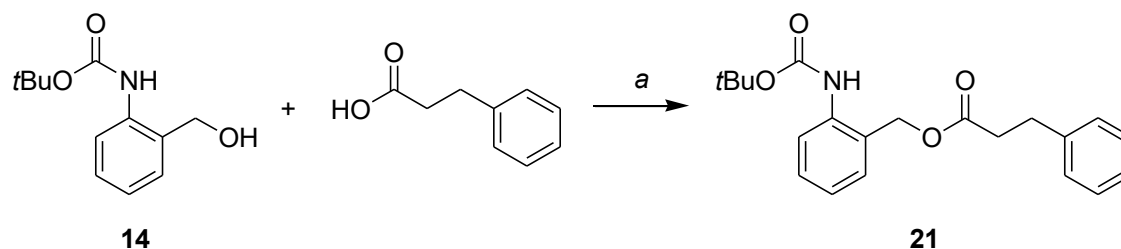
Diisopropylharnstoff lässt sich jedoch oft schwerer aus dem Produktgemisch abtrennen als der aus DCC gebildete Dicyclohexylharnstoff.

Bei der Reaktion mit CDI wird die Bildung von Kohlenstoffdioxid sowie zwei Teilchen Imidazol und somit die Entropie als Triebkraft ausgenutzt. Das *in situ* gebildete gemischte Anhydrid aus der Carbonsäure und dem Carbonylimidazolid weist eine hohe Stabilität auf und kann bei vielen Derivaten sogar isoliert werden. Dies ermöglicht eine sehr selektive, aber auch vergleichsweise langsamere Reaktion des Alkohols mit diesem Zwischenprodukt.

EEDQ ist ein überaus selektives Kupplungsreagenz, welches ausschließlich unter sauren Reaktionsbedingungen die Carbonsäuregruppe aktiviert. Triebkraft dieser Reaktion ist erst die Aromatisierung zu Chinolin und im zweiten Schritt die Bildung von Ethanol und Kohlenstoffdioxid. Die Carbonsäure wird *in situ* in ein gemischtes Anhydrid überführt und reagiert dann mit dem eingesetzten Alkohol.

Mithilfe dieser Kupplungsreagenzien, dem Linker **14** und der als Modells substrat eingesetzten 3-Phenylpropionsäure wurden einige Optimierungsreaktionen zur Bildung des Produkts **21** durchgeführt (**Tab. 1**).

Tab. 1: Optimierungsreaktionen der Modellreaktionen von **14**.



#	Kupplungsreagenz [eq.]	Carbon-säure [eq.]	Base [eq.]	T [°C]	Ausbeute 21 [%]
1	DCC [1.1]	1.1	NEt ₃ [1.0]	20	35
2	DIC [1.1]	1.1	NEt ₃ [1.0]	20	57
3	CDI [1.1]	1.1	NEt ₃ [1.0]	20	45
4	EEDQ [1.1]	1.1	NEt ₃ [1.0]	20	55
5	EEDQ [1.1]	1.1	-	20	41
6	EEDQ [1.1]	1.1	NEt ₃ [1.0]	60	60
7	EEDQ [1.2]	1.2	NEt ₃ [1.2]	60	82

(a) 3-Phenylpropionsäure, Kupplungsreagenz, THF, 2 h, dann **14**, NEt₃, 24 h.

Die Optimierungsreaktionen ermöglichten den direkten Vergleich der vier Kupplungsreagenzien (**Tab. 1**, Eintrag 1–4). DCC zeigte wie erwartet unter den aufgeführten Reaktionsbedin-

gungen mit einer Ausbeute von 35 % die geringste Aktivität, gefolgt von CDI (45 %) und EEDQ (55 %). Mit DIC wurde die höchste Ausbeute von 57 % erzielt. Da sich jedoch der aus DIC entstehende Diisopropylharnstoff nur schwer abtrennen ließ und die Ausbeute vergleichbar mit der von EEDQ war, wurden die Optimierungen mit EEDQ fortgeführt.

Als im Reaktionsverlauf keine Base eingesetzt wurde, verringerte sich die Ausbeute auf 41 % (**Tab. 1**, Eintrag 5). Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 60 °C brachte einen leichten Anstieg der Ausbeute auf 60 % und eine zusätzliche Erhöhung der von EEDQ, NEt_3 und 3-Phenylpropionsäure eingesetzten Äquivalente führte zu einer guten Ausbeute von 82 % (**Tab. 1**, Eintrag 6–7). Eine weitere Erhöhung der Temperatur oder auch der Äquivalente wurde nicht weiter untersucht, da die optimierten Reaktionsbedingungen zu einem späteren Zeitpunkt für deutlich größere Moleküle mit sehr vielen funktionellen Gruppen eingesetzt werden sollten und deshalb möglichst milde Reaktionsbedingungen angestrebt wurden.

Die gefundenen, optimierten Reaktionsbedingungen wurden anschließend auf die Linker **15** und **20** übertragen (**Abb. 35**).

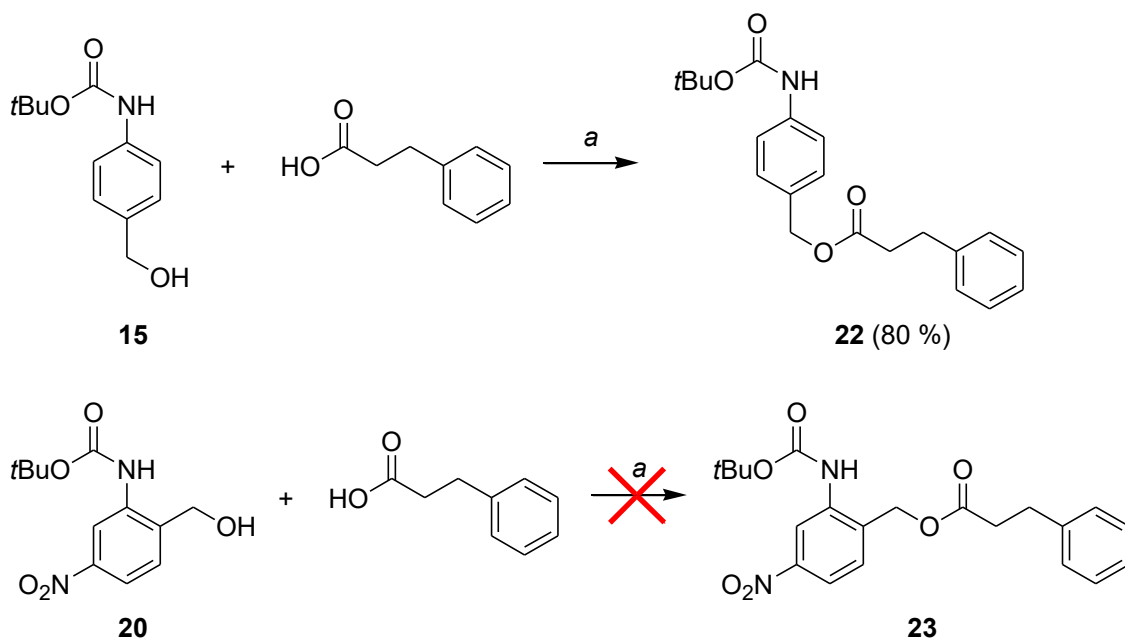


Abb. 35: Synthese der Modellverbindungen **22** und **23**.

(a) 3-Phenylpropionsäure, EEDQ, THF, 60 °C, 2 h, dann **15** bzw. **20**, NEt_3 , 60 °C, 24 h.

Das aus **15** und 3-Phenylpropionsäure gebildete Produkt **22** wurde mit einer vergleichbaren Ausbeute wie in der Optimierung erhalten (80 %), wohingegen ausgehend von **20** keine Produktbildung stattfand. Neben teils unverbrauchtem Edukt **20** wurde bei dieser Reaktion vor allem die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe als Konkurrenzreaktion beobachtet, wodurch

eine Rückbildung des Produkts **16** stattfand. Normalerweise sollte die Boc-Schutzgruppe ausschließlich unter sauren Bedingungen abgespalten werden. Dass diese Abspaltungsreaktion dennoch im Basischen ablief, ist wahrscheinlich auf die elektronenziehende Wirkung der Nitrogruppe zurückzuführen, da der Aromat mit der freien NH_2 -Gruppe nach der Abspaltung der Boc-Schutzgruppe vergleichsweise elektronenreicher wird, was offenbar energetisch begünstigt ist.

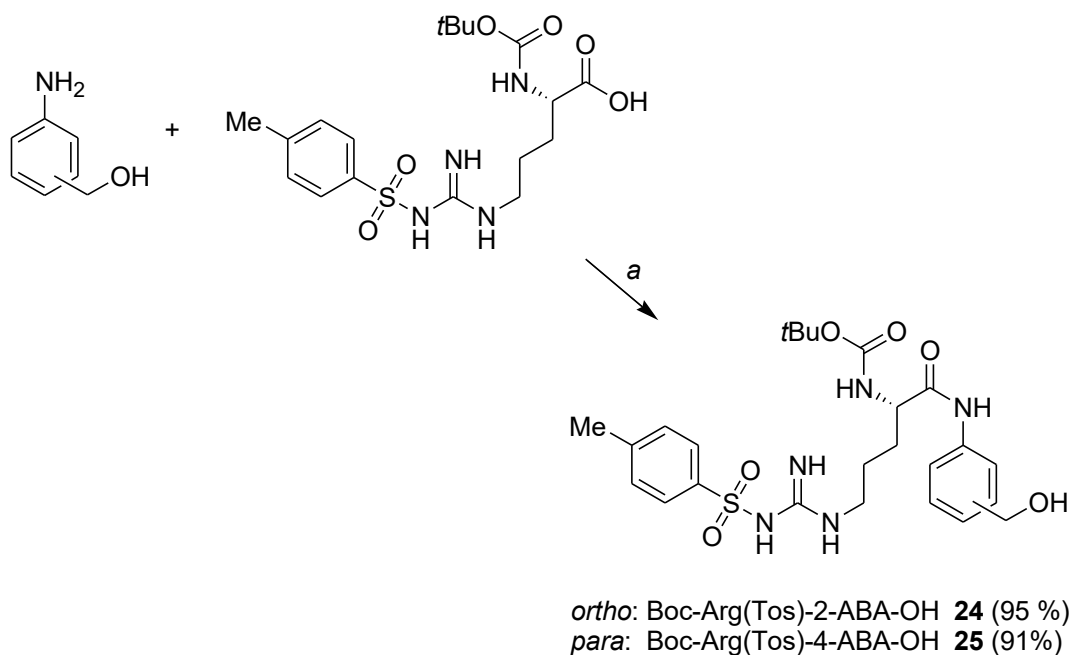


Abb. 36: Synthese von Boc-Arg(Tos)-2-ABA-OH **24** und Boc-Arg(Tos)-4-ABA-OH **25**.
 (a) DIC, DCM, 0 °C, 1 h, dann RT, 22 h.

Abschließend wurde mit 2- und 4-Aminobenzylalkohol die Verknüpfung mit L-Arginin über die NH_2 -Gruppe untersucht. Speziell wurde das kommerziell erhältliche L-Argininderivat Boc-Arg(Tos)-COOH gewählt, welches an der Aminogruppe eine Boc-Schutzgruppe und an der Guanidinogruppe in der Seitenkette eine Tosylschutzgruppe trägt und damit die bereits in der Zielstellung genannten Schutzgruppen beinhaltet. Diese geschützte Aminosäure wurde in für die Peptidsynthese typischen Reaktionsbedingungen^[104] mit den 2- bzw. 4-Aminobenzylalkohollinkern mit sehr guten Ausbeuten von 95 % bzw. 91 % zu den Produkten **24** bzw. **25** umgesetzt (**Abb. 36**). In Anlehnung an die typischen Dreibuchstabencodes der Aminosäuren werden die Produkte im Folgenden als Boc-Arg(Tos)-2-ABA-OH **24** und Boc-Arg(Tos)-4-ABA-OH **25** bezeichnet, wobei ABA für Aminobenzylalkohol steht.

3.3. Synthese und weiterführende Untersuchungen der Boc-Arg(Tos)-ABA-Dabigatran(Tos)-Zielmoleküle

Mithilfe des in **Kapitel 3.1.** synthetisierten Tosyl-Dabigatrans **13** und der in **Kapitel 3.2.** synthetisierten Argininlinkerderivate Boc-Arg(Tos)-2-ABA-OH **24** und Boc-Arg(Tos)-4-ABA-OH **25** wurde schließlich die Synthese der Zielmoleküle **26** und **27** durchgeführt. Dafür wurden die in **Kapitel 3.2.** aufgestellten optimierten Reaktionsbedingungen (vgl. **Tab. 1**) verwendet, um die Bindung zwischen der freien OH-Gruppe der Linker und der Carbonsäuregruppe des Tosyl-Dabigatrans **13** zu knüpfen.

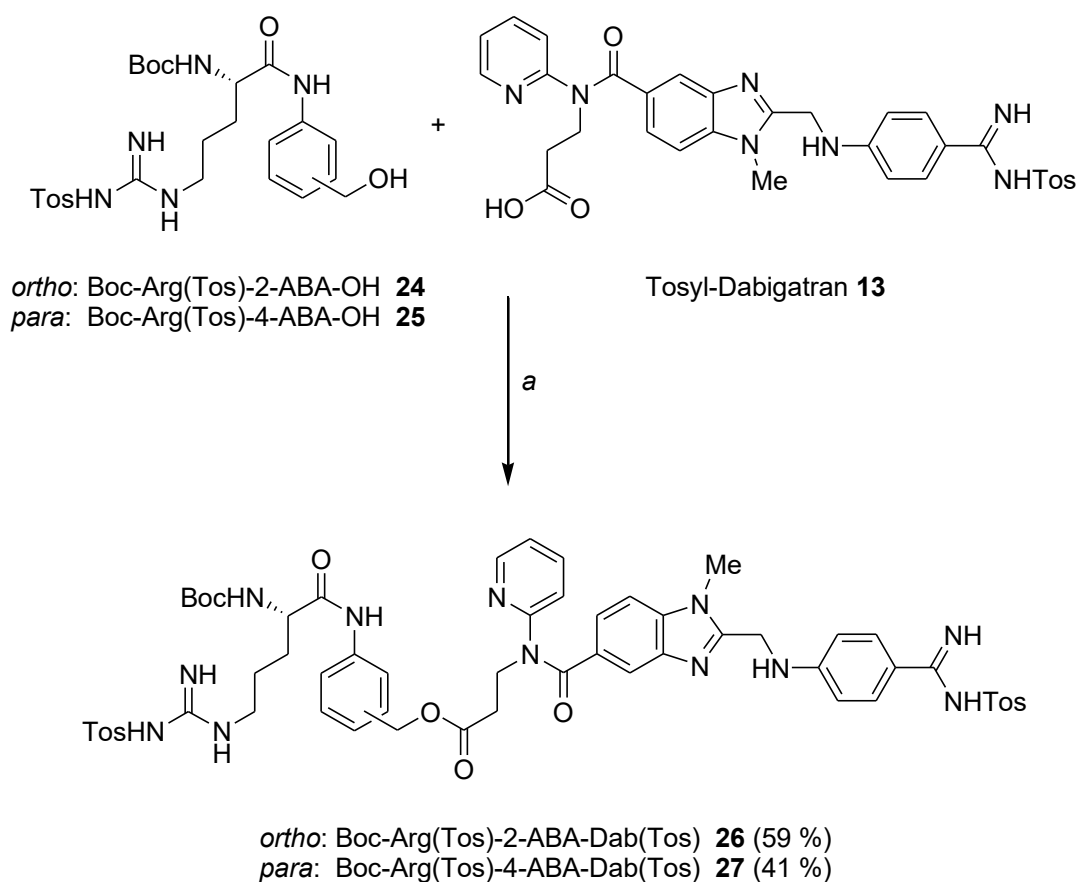


Abb. 37: Synthese der Zielmoleküle **26** und **27**.
 (a) DIC, NEt_3 , THF/ DMSO 19:1, 60 °C, 24 h.

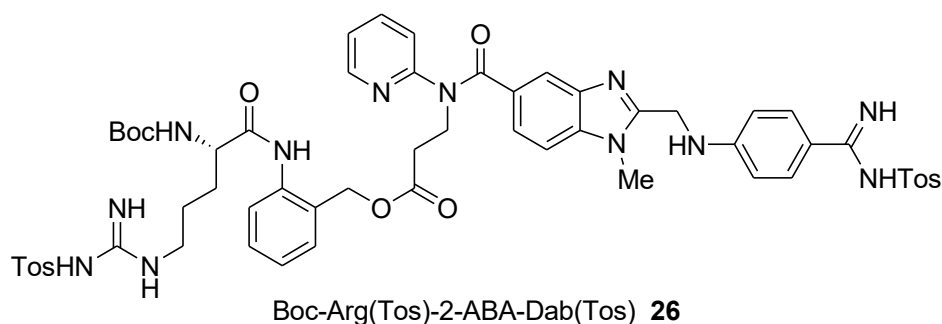
Beim ersten Versuch, die Bausteine **24** und **13** in Reaktion zu bringen, zeigte sich, dass beide Verbindungen nahezu unlöslich in dem Lösungsmittel THF sind, in welchem aber die optimierten Reaktionsbedingungen aufgestellt wurden. Der Zusatz einer geringen Menge DMSO (THF/ DMSO 19:1) reichte jedoch aus, um die Löslichkeit beider Substrate zu erhöhen und somit die Reaktion zu starten. Das Produkt **26** wurde unter Verwendung von EEDQ

mit einer sehr geringen Ausbeute von 13 % isoliert. Überraschenderweise bildete sich unter diesen Reaktionsbedingungen als Hauptprodukt die Ethylestervorstufe des Tosyl-Dabigatrans **13**, das Produkt **12**, mit einer Ausbeute von 45 %. Somit war das aus dem Kupplungsreagenz EEDQ freigesetzte Ethanol (vgl. **Abb. 34**) offensichtlich nukleophiler als die OH-Gruppe des Linkers **24** und hat bevorzugt das durch EEDQ aktivierte Substrat **13** angegriffen. Auch sterische Effekte spielen hier sehr wahrscheinlich eine große Rolle, da sowohl **13** als auch **24** sehr komplexe Moleküle sind und die reaktiven Zentren deshalb erschwert zueinander finden und in Reaktion treten können.

Durch den Austausch von EEDQ gegen das Kupplungsreagenz DIC, welches in den Optimierungsreaktionen gleichwertige Ergebnisse erzielte, wurde das Produkt **26** schlussendlich in einer deutlich höheren Ausbeute von 59 % erhalten. Auch bei der Reaktion des Isomers **25** mit Tosyl-Dabigatran **13** wurde eine moderate Ausbeute von 41 % des Produkts **27** erzielt (**Abb. 37**).

Die erhaltenen Produkte werden im Folgenden gleichermaßen in Anlehnung an den Dreibuchstabencode aus der Peptidchemie als Boc-Arg(Tos)-2-ABA-Dab(Tos) **26** bzw. Boc-Arg(Tos)-4-ABA-Dab(Tos) **27** bezeichnet. Diese beiden Produkte sowie das Tosyl-Dabigatran **13** und dessen Ethylestervorstufe **12** wurden im Rahmen der Kooperationsarbeit mit Dr. Maitz an das Leibniz-Institut für Polymerforschung Dresden e.V. geschickt, wo die Folgereaktionen und weitere Messungen für das Gesamtprojekt durchgeführt wurden.

Die nächsten synthetischen Schritte des Kooperationspartners waren die gezielte Abspaltung der Boc-Schutzgruppe an der Aminogruppe des L-Arginins von **26** und **27**, an dem die Anbindung der Septapeptidkette stattfinden soll, um das vollständige FIIa-responsive Octapeptid zu erhalten, sowie die abschließende Abspaltung der verbleibenden Tosylschutzgruppen am L-Arginin und am Dabigatran (**Abb. 38**).



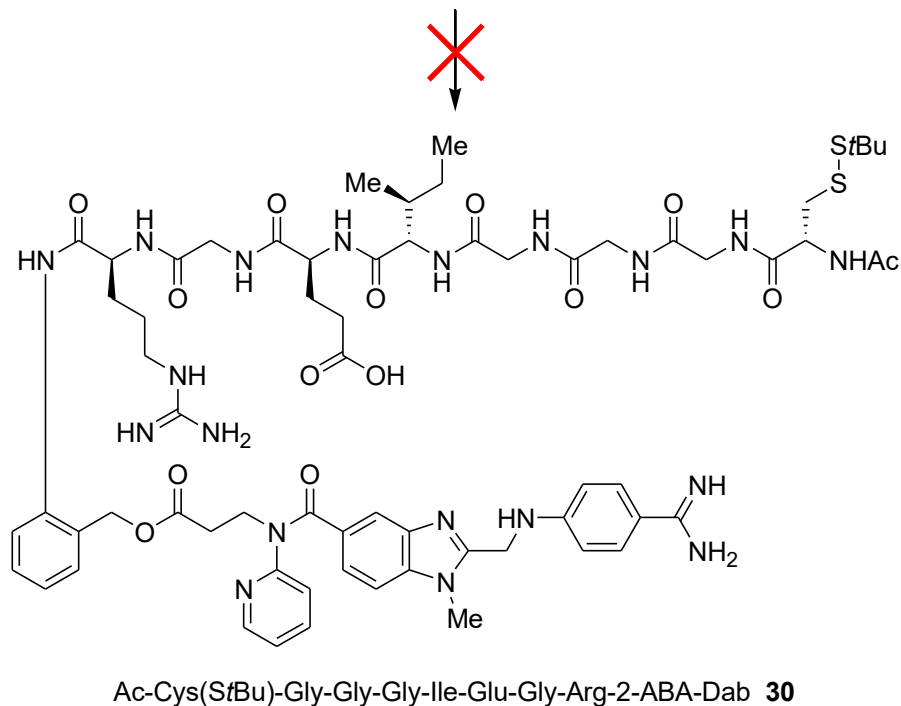
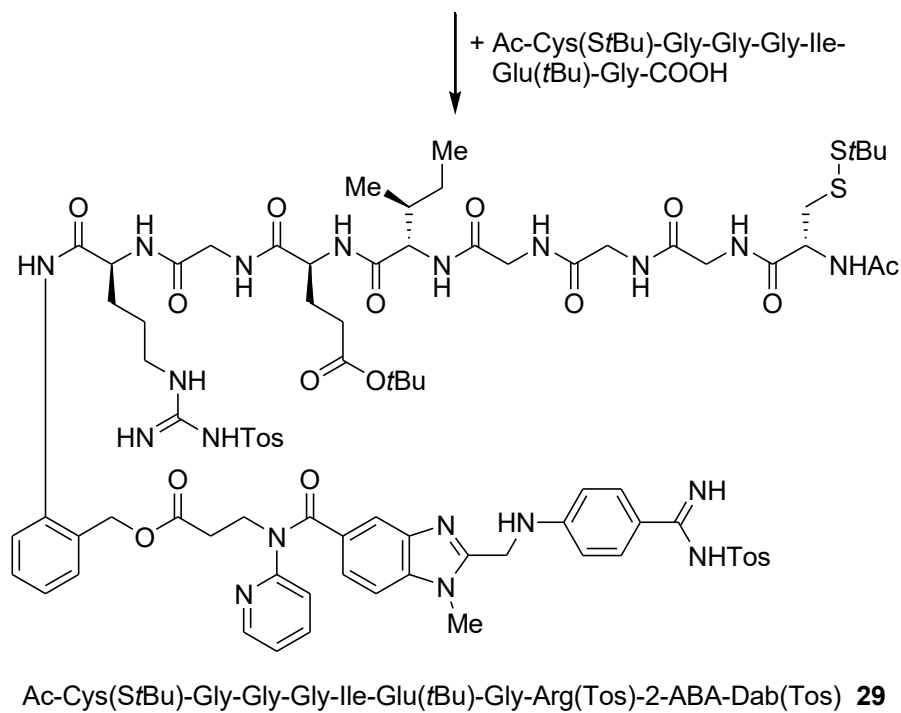
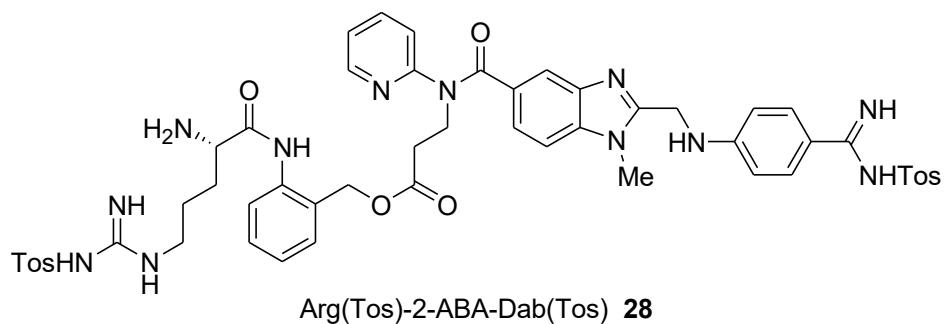


Abb. 38: Synthese der Dabigatran-Linker-Peptid-Konjugate **29** und **30**.

Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe von **26** erfolgte selektiv durch eine essigsaurige Hydrolyse, wobei das Produkt **28** mit einer molaren Masse (engl. *molecular weight* = Mw) von $1041.40 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) per gekoppelter HPLC/ ESI-MS als das Hauptprodukt (>95 %) der Reaktion nachgewiesen wurde (**Abb. 39, A und B**).

Die darauffolgende Anknüpfung an das Septapeptid Ac-Cys(*StBu*)-Gly-Gly-Gly-Ile-Glu(*tBu*)-Gly-COOH erfolgte mithilfe des Kupplungsreagenzes DIC sowie dem Additiv *N*-Hydroxysuccinimid, welches den *in situ* aus DIC entstehenden *O*-Acylharnstoff stabilisiert, wodurch die Reaktion deutlich selektiver abläuft. Das entstandene Produkt **29** wurde aus der Reaktionslösung mit Diethylether gefällt und ebenso per HPLC und ESI-MS über seine molare Masse von $1801.71 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) nachgewiesen (**Abb. 39, C und D**).

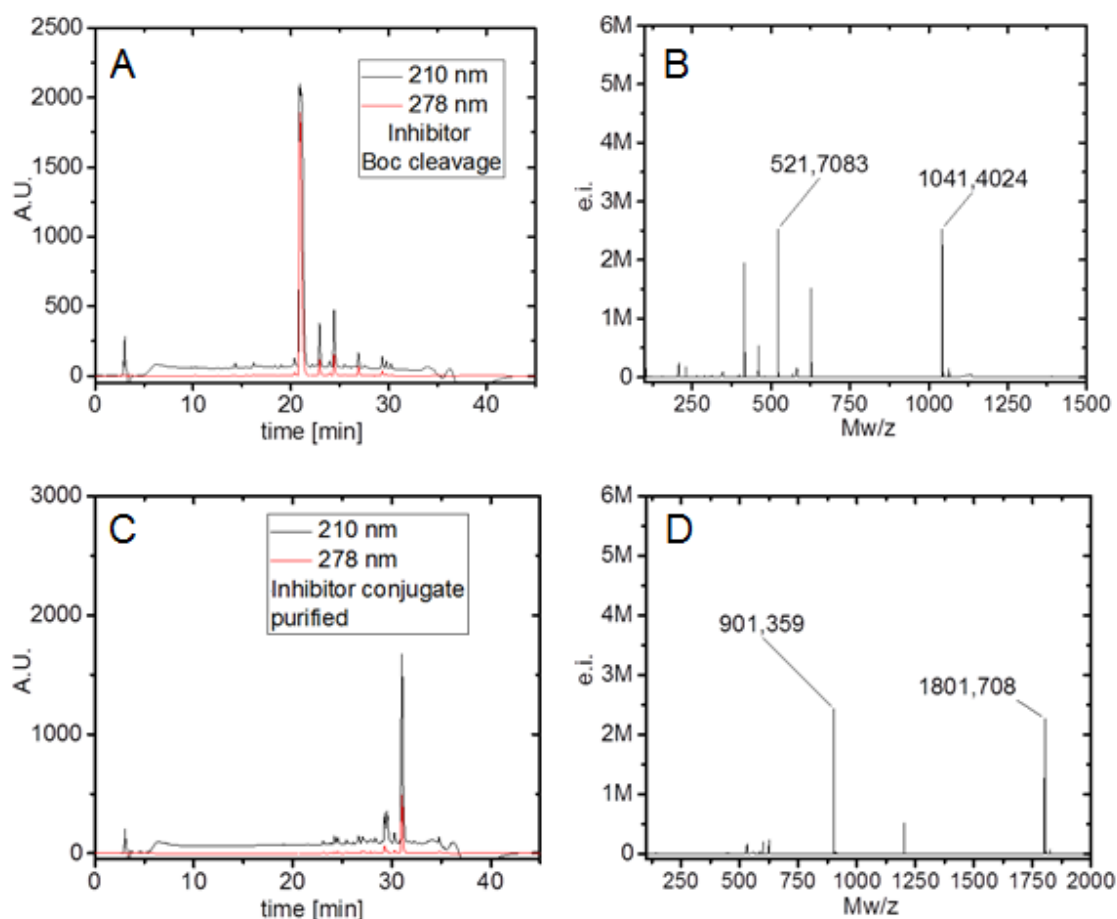


Abb. 39: HPLC-Chromatogramme (links) und ESI-MS-Spektren (rechts) von **28** (A und B) und **29** (C und D).

Die ersten Abspaltungsversuche der Tosylschutzgruppen erfolgten mittels essigsaurer Hydrolyse über einen Zeitraum von 3–24 h. Diese Versuche zeigten jedoch in der HPLC- sowie der ESI-MS-Analyse nicht die Bildung des gewünschten Produkts **30** (vgl. **Abb. 38**).

Einige weitere Möglichkeiten zur Abspaltung der Tosylschutzgruppen am L-Arginin und am Dabigatran sind die saure Abspaltung mit HBr in Essigsäure^[105], die Abspaltung durch Iodtrimethylsilan, welches *in situ* aus Chlortrimethylsilan und Natriumiodid gewonnen wird^[106], oder die bei -78 °C ablaufende Abspaltung mit elementarem Lithium und katalytischen Mengen Naphthalen.^[107]

Die erfolgreichen Synthesen von **28** und **29** sowie die darauffolgenden Abspaltungsversuche stellten zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Doktorarbeit den weitesten Fortschritt im RESPONSE-Projekt dar.

Zusätzlich zu den synthetischen Folgeschritten wurden von unserem Kooperationspartner fünf antikoagulative Inhibitionsmessungen der Substanzen **12** (Ethylester des Tosyl-Dabigatrans), Tosyl-Dabigatran **13**, Boc-Arg(Tos)-2-ABA-Dab(Tos) **26**, Boc-Arg(Tos)-4-ABA-Dab(Tos) **27** sowie Benzamidin als Referenz durchgeführt.

Diese Messungen wurden analog zu der von Hael *et al.*^[12] beschriebenen Methodik mit Thrombin bei 37 °C durchgeführt. Aus diesen inhibitorischen Messungen wurden sowohl die Inhibitionskonstante K_i als auch die IC_{50} -Werte bestimmt, wobei diese Werte aus je drei unabhängigen Messungen gemittelt wurden (**Tab. 2**).

Tab. 2: *FIIa-Inhibitionsmessungen der Substanzen 19, 20, 38 und 39.*

Inhibitor	K_i [μ M]	IC_{50} [μ M]
12	0.462	7.22
Tosyl-Dabigatran 13	0.234	3.66
Boc-Arg(Tos)-2-ABA-Dab(Tos) 26	0.389	6.08
Boc-Arg(Tos)-4-ABA-Dab(Tos) 27	0.174	2.72
Benzamidin	1.749	27.32
Dabigatran ^[12]	0.0045 ^[12]	0.0093 ^[12]

Die Inhibitionskonstante K_i ist die Dissoziationskonstante des Enzym-Inhibitor-Komplexes. Je größer der Wert von K_i ist, desto stärker dissoziiert liegen das Enzym (in diesem Fall das Thrombin) und der Inhibitor vor. Dementsprechend wird stets ein niedriger Wert angestrebt.

Der IC_{50} -Wert ist die mittlere inhibitorische Konzentration, also die für die Hemmung von 50 % der Enzymmoleküle benötigte Konzentration des Wirkstoffs. Der Wert errechnet sich unter anderem aus der eingesetzten Konzentration des Inhibitors und K_i . Je kleiner der IC_{50} -Wert ist, desto weniger Inhibitor wird benötigt, um eine Inhibitionswirkung zu erzielen. Dies

bedeutet für die medizinische Anwendung eine geringere benötigte Dosis des Medikaments und somit eine bessere Wirksamkeit sowie Wirtschaftlichkeit.

Die vier vermessenen Proben **12**, **13**, **26** und **27** haben IC_{50} -Werte von 2.72 bis 7.22 μM . Diese Werte sind im Vergleich zu 0.0093 μM des von Huel *et al.*^[12] beschriebenen freien Dabigatrans deutlich höher, was auf eine verminderte antikoagulative Wirkung zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht unerwartet: Das freie Dabigatran wechselwirkt vor allem mit seinem Pyridinring, der *N*-Methylgruppe des Benzimidazols und der Benzamidin-Gruppe mit den Bindungsstellen des Thrombins (vgl. **Abb. 5**).^[14] Die in dieser Doktorarbeit modifizierten Dabigatranderivate **12** und **13** tragen jedoch beide eine Tosylschutzgruppe an der Amidfunktion, wodurch die Wechselwirkungen mit den Bindungsstellen des Thrombins deutlich verringert sind und die Inhibitionswirkung sinkt. Beachtenswerterweise nimmt der vergleichsweise große, an der Carbonsäuregruppe des Dabigatrans gebundene Linker-Argininrest der Substrate **26** und **27** keinen signifikanten Einfluss auf die K_i - und IC_{50} -Werte im Vergleich zu **12** und Tosyl-Dabigatran **13**.

Alle vier vermessenen Substrate weisen erwartungsgemäß um ein Vielfaches bessere K_i - und IC_{50} -Werte als die Referenzsubstanz Benzamidin auf, was auf das Fehlen der Wechselwirkungen mit den anderen beiden Bindungsstellen des Thrombins beim Benzamidin zurückzuführen ist.

Besonders interessant werden vor allem die im Anschluss an diese Doktorarbeit noch anstehenden Inhibitionsmessungen der Verbindung **30**, da bei dieser durch die Abspaltung des responsiven Octapeptids durch Thrombin und dem darauffolgenden elektronengesteuerten Zerfall des Linkers eine Freisetzung des freien Dabigatrans und daraus folgend eine vergleichbare inhibitorische Aktivität wie eben dieses erwartet wird.

Die gemessenen IC_{50} -Werte der synthetisierten neuen Dabigatranderivate **12**, **13**, **26** und **27** beweisen aber jetzt schon, dass selbst ohne eine erfolgreiche Abspaltung der Tosylschutzgruppen, was momentan noch ein Problem im Syntheseplan darstellt, eine antikoagulative Wirkung durch Freisetzung von Tosyl-Dabigatran **13** aus dem System **29** zu erwarten wäre.

4. Palladiumkatalysierte Funktionalisierung von Estron

4.1. Chemoselektive Suzuki-Miyaura-Reaktion von Brom-O-triflylestron

Um das Estron den palladiumkatalysierten Kupplungsreaktionen zugänglich zu machen, war die erste Aufgabenstellung in der Synthese neuer potenzieller Wirkstoffe auf Basis von Estron die Einführung geeigneter Abgangsgruppen.

Für die geplante Suzuki-Miyaura-Reaktion passende reaktive Zentren sind sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffatome mit Abgangsgruppen wie beispielsweise einem Bromatom oder einer Triflatgruppe. Entsprechend wurde zunächst der A-Ring des Estrons in 2- bzw. 4-Position bromiert, woraufhin die Einführung der Triflatgruppe an der vorhandenen OH-Gruppe erfolgte (**Abb. 40**).

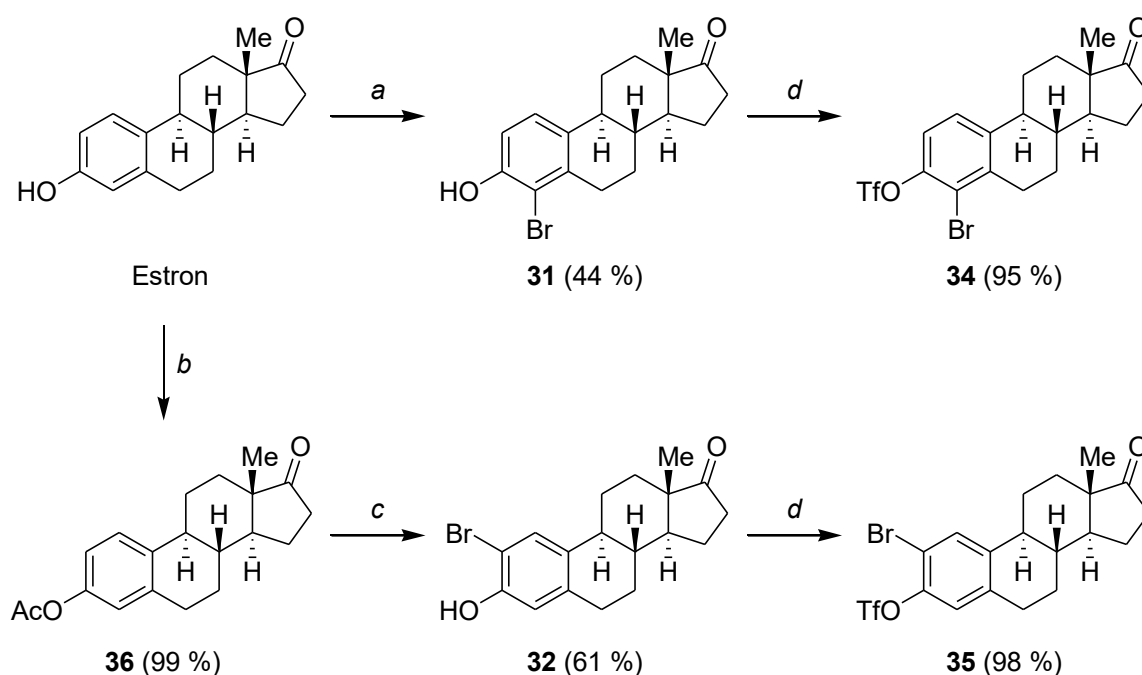


Abb. 40: Synthesen von 2- und 4-Bromestron **31** und **32** sowie der entsprechenden O-Triflylestrone **34** und **35**.

(a) NBA, EtOH, RT, 24 h; (b) Ac₂O, Pyridin, RT, 18 h; (c) Ti(CF₃COO)₃, TFA, RT, 24 h, dann CuBr, 1,4-Dioxan, Rückfluss, 3 h, dann K₂CO₃, MeOH, Rückfluss, 4 h; (d) Tf₂O, 2,6-Lutidin, DMAP, DCM, 0 °C → RT, 4 h.

Laut einer vorangegangenen Arbeit^[91] kann die Selektivität der Bromierung mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) durch das Lösungsmittel und die Temperatur beeinflusst werden:

Während in Tetrachlorkohlenstoff unter Rückfluss hauptsächlich 4-Bromestron **31** (72 %) entstanden sein soll, führte laut dieser Arbeit die Nutzung von Dichlormethan bei 20 °C bevorzugt zur Bildung von 2-Bromestron **32** (57 %). Diese Reaktionsbedingungen wurden beide durchgeführt, aber es wurde weder nach der einen noch nach der anderen Variante eine Selektivität der Bromierung festgestellt. Stattdessen bildete sich in beiden Fällen eine Mischung aus 2- und 4-Bromestron **31** bzw. **32** sowie 2,4-Dibromestron **33** und unverbrauchtem Estron. Diese Mischungen waren allerdings nicht ausreichend per Säulenchromatographie trennbar, um alle Produkte in ihrer reinen Form zu isolieren.

Alternativ wurden für die selektiven Synthesen der gewünschten Bromestron Synthesevorschriften nach Mostafa *et al.*^[108] gewählt. Die Synthese von 4-Bromestron **31** wurde mit *N*-Bromacetamid (NBA) in Ethanol mit einer Ausbeute von 89 % publiziert und zeichnet sich durch das Ausfallen von **31** und somit durch eine erleichterte Isolierung aus. Obwohl diese Ausbeute trotz achtmaliger Durchführung der Reaktion nicht erreicht wurde, lag die reproduzierbare Ausbeute des reinen 4-Bromestrons **31** bei immerhin 44 % (**Abb. 40**). Aus dem Filtrat wurde außerdem 2,4-Dibromestron **33** mit einer Ausbeute von 27 % isoliert. Die Bildung von 2-Bromestron **32** wurde unter diesen Reaktionsbedingungen nicht beobachtet.

Die separate Synthese von 2-Bromestron **32** erfolgte in drei Schritten.^[108] Zunächst wurde Estron mit Acetanhydrid quantitativ in *O*-Acetylestron **36** überführt, welches daraufhin mit Thallium(III)-trifluoracetat und Kupfer(I)-bromid bromiert und anschließend mit Methanol und Kaliumcarbonat deacetyliert wurde. Das gewünschte 2-Bromestron **32** wurde mithilfe dieser Vorschrift in einer Ausbeute von 61 % erhalten (**Abb. 40**).

Die Umwandlung der phenolischen OH-Gruppe der Produkte **31** und **32** in die Triflatgruppe erfolgte mit Triflatanhydrid und DMAP als Aktivator mit sehr guten Ausbeuten von 95 % und 98 % (**Abb. 40**). Das Produkt **34** wurde zudem mithilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt. Die durch Rotation fehlgeordneten Atome der Triflatgruppe wurden bei dieser Abbildung für eine klarere Darstellung entfernt (**Abb. 41**).

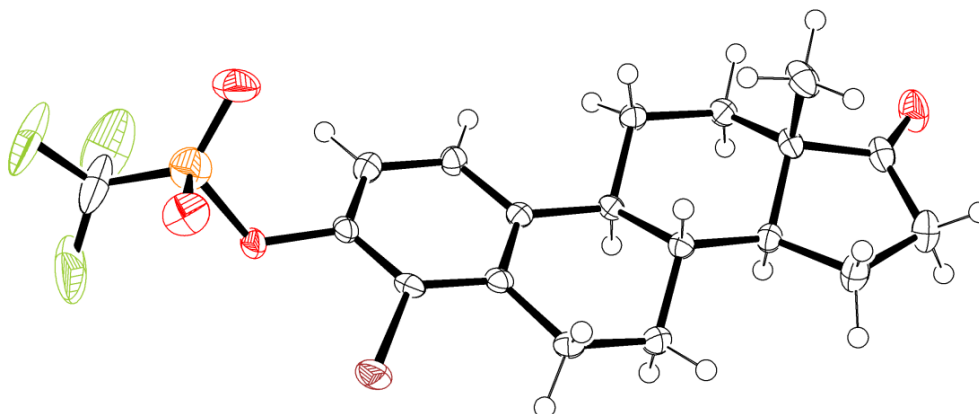
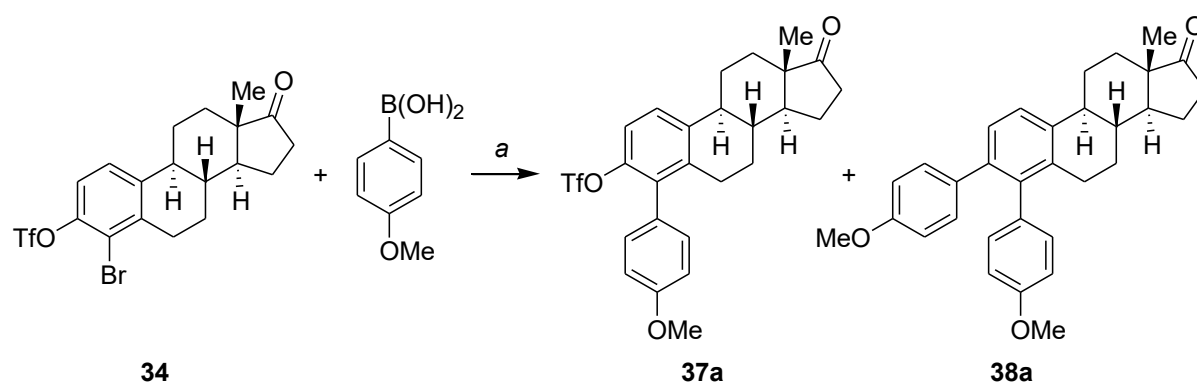


Abb. 41: ORTEP-Darstellung der Röntgenkristallstruktur von **34**.

Im Allgemeinen wird für palladiumkatalysierte Kupplungsreaktionen eine Reaktivitätsreihenfolge der Abgangsgruppen von Iod über Triflat und Brom zu Chlor ($I > OTf > Br > Cl$) beschrieben. Speziell bei der Suzuki-Miyaura-Reaktion ist jedoch eher eine höhere Reaktivität des Broms im Vergleich zur Triflatgruppe zu beobachten, was wahrscheinlich auf eine Affinität zwischen Brom und Bor zurückzuführen ist.^[109]

Diese Reaktivitätsunterschiede können genutzt werden, um nur eines der beiden Zentren chemoselektiv zu substituieren. Entsprechend war bei den beiden Verbindungen **34** und **35** zu erwarten, dass in der chemoselektiven Substitution zuerst das Bromatom und dann erst die Triflatgruppe reagieren würde.

Tab. 3: Optimierungsreaktionen der Suzuki-Miyaura-Reaktion von **34**.



#	Katalysator [mol%]	Ligand [mol%]	B(OH) ₂ [eq.]	Lösungsmittel	Ausbeute 37a [%]	Ausbeute 38a [%]
1	Pd(PPh ₃) ₄ [5]	-	3.0	Toluol	89	10
2	Pd(OAc) ₂ [5]	P(Cy) ₃ [10]	3.0	Toluol	92	0
3	Pd(OAc) ₂ [5]	cataCXium® A [10]	3.0	Toluol	98	0
4	Pd(OAc) ₂ [5]	cataCXium® A [10]	1.5	Toluol	98	0
5	Pd(OAc) ₂ [5]	SPhos [10]	3.0	Toluol	12	88
6	Pd(OAc) ₂ [5]	SPhos [10]	3.0	1,4-Dioxan	0	99

(a) K₃PO₄, Katalysator, Ligand, Lösungsmittel, Argon, Druckrohr, 100 °C, 20 h.

Die erste Optimierungsreaktion der Suzuki-Miyaura-Reaktion wurde mit **34**, drei Äquivalenten 4-Methoxyphenylboronsäure und Pd(PPh₃)₄ als Katalysator in Toluol durchgeführt und ergab nach 20 h überraschenderweise trotz Überschuss der Boronsäure das monosubstituierte Produkt **37a** als klares Hauptprodukt mit einer Ausbeute von 89 %. Die Bissubstitution zu **38a** lief dagegen lediglich mit einer Ausbeute von 10 % ab (Tab. 3, Eintrag 1). Dennoch

wurde erwartungsgemäß auch bei dieser Suzuki-Miyaura-Reaktion bestätigt, dass das Bromatom zuerst substituiert wurde.

Die Änderung des Katalysatorsystems auf $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in Kombination mit den Liganden $\text{P}(\text{Cy})_3$ bzw. cataCXium® A führte schließlich zur selektiven Monosubstitution. Auch mit einer geringeren Menge von 4-Methoxyphenylboronsäure (1.5 Äquivalente) wurde immernoch eine Ausbeute von **37a** von 98 % erzielt (**Tab. 3**, Eintrag 2–4). Die Triflatgruppe von **37a** ließ sich mithilfe einer ^{19}F -NMR-Messung sowie der markanten als Quartett auftretenden CF_3 -Gruppe im ^{13}C -NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von ca. 118 ppm und mit einer Kopplungskonstante von etwa 320 Hz nachweisen.

Mithilfe des Liganden SPhos in Toluol wurde dagegen hauptsächlich eine Bissubstitution mit einer Ausbeute von 88 % erreicht. Im polareren Lösungsmittel 1,4-Dioxan wurde schließlich die Monosubstitution vollständig unterdrückt und das Produkt **38a** mit 99 % Ausbeute erhalten (**Tab. 3**, Eintrag 5–6).

Zunächst wurden diese optimierten Reaktionsbedingungen genutzt, um die Monosubstitution von **34** genauer zu untersuchen (**Tab. 4**). Als Erstes erfolgte eine Untersuchung der sterischen Einflüsse. Während das *p*-methoxysubstituierte Produkt **37a** bereits mit einer Ausbeute von 98 % synthetisiert wurde, zeigte die *m*-Methoxysubstitution eine leicht geringere Ausbeute von 84 %. Dieses Produkt **37b** wurde als eine Mischung von Atropisomeren isoliert, was durch die Hinderung der Rotation der Phenylringe erklärt werden kann. Das *o*-methoxysubstituierte Produkt **37c** wurde dagegen gar nicht erst gebildet und auch ein Bromatom in *ortho*-Position im Fall des Produkts **37d** ist offensichtlich sterisch zu anspruchsvoll und führt zu keiner Produktbildung.

Als Nächstes wurde der Einfluss verschiedenener Substituenten in *para*-Stellung untersucht. Dabei zeigten sowohl elektronenreiche Gruppen (-OMe **37a**, -*t*Bu **37e**) als auch elektronenziehende Gruppen (-F **37f**, - CF_3 **37g**) sehr gute Ausbeuten von 85 % bis 99 %, wobei die Ausbeuten der elektronenreichen Derivate tendenziell leicht höher ausfielen. Lediglich die stark elektronenziehende Cyanogruppe zeigte einen großen Einfluss auf die Ausbeute bei der Bildung von **37h** (35 %).

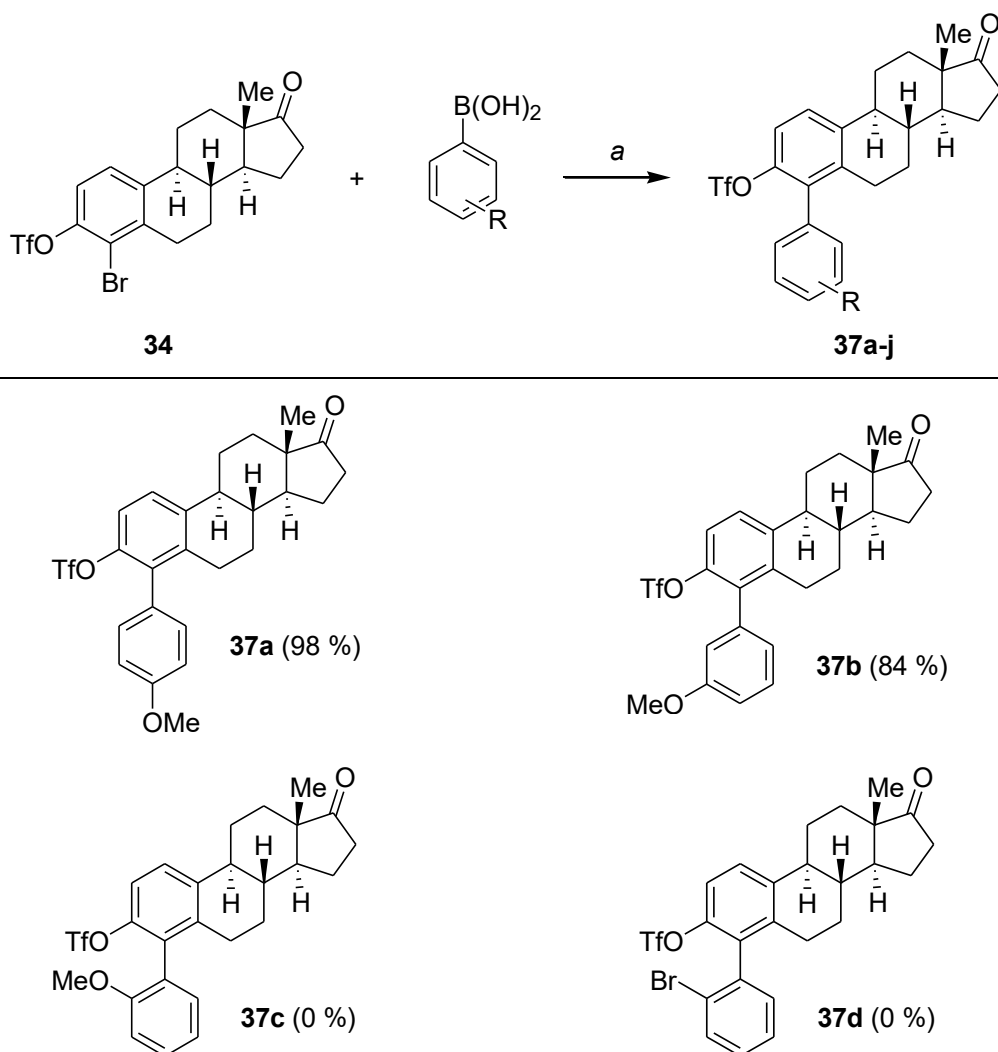
Das vinylsubstituierte Produkt **37i** wurde mit einer sehr guten Ausbeute von 96 % isoliert, wodurch die denkbar mögliche palladiumkatalysierte Heck-Reaktion als Nebenreaktion an der Doppelbindung ausgeschlossen werden kann. Und auch eine heterozyklische Substitution wurde am Beispiel des thienylsubstituierten Produkts **37j** ebenfalls mit einer sehr guten Ausbeute von 90 % durchgeführt.

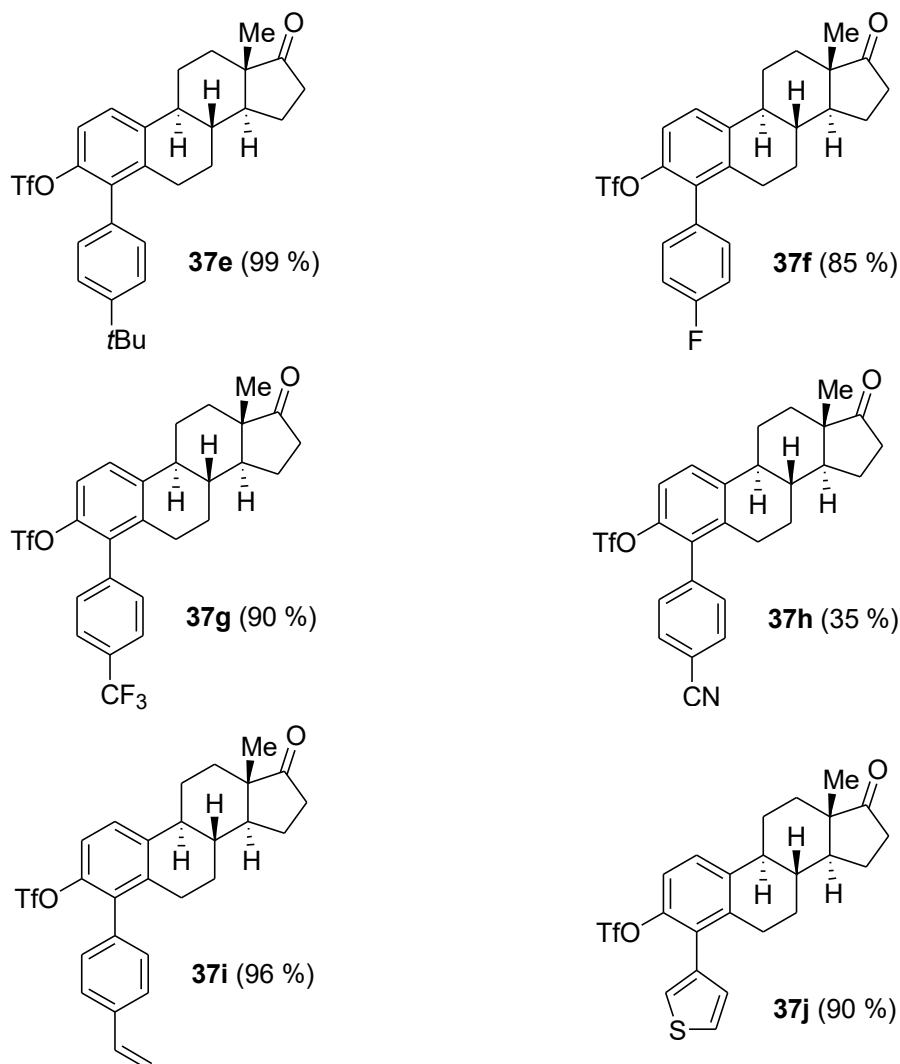
Eine gewisse Rotationshinderung der substituierten aromatischen Ringe wurde bei fast allen monosubstituierten Produkten (**37a–i**) in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Messungen festgestellt. Die *para*-substituierten Aromaten wiesen eine Inäquivalenz der gegenüberliegenden aromati-

schen Protonen auf und daraus folgend waren mehr Signale und ein höheres Aufspaltungsmuster als im Normalfall zu erwarten wäre in den Spektren zu beobachten. Diese Rotationshinderung wurde zu einem späteren Zeitpunkt zusammen mit den bissubstituierten Derivaten näher untersucht.

Die Synthese der Verbindungen **37a–b**, **37e–f**, **37h** und **37j** sowie einige der Optimierungsreaktionen wurden von Tina Wallaschkowski im Rahmen ihrer Bachelorarbeit durchgeführt.^[110]

Tab. 4: Monosubstituierte Suzuki-Miyaura-Produkte **37a–j**.

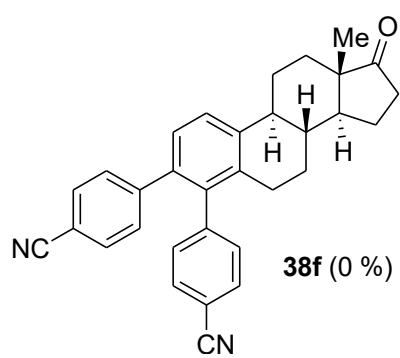
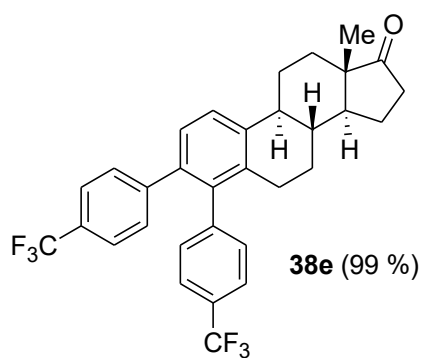
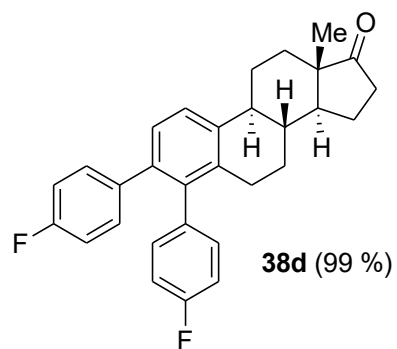
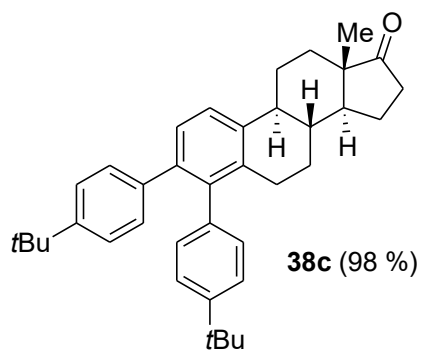
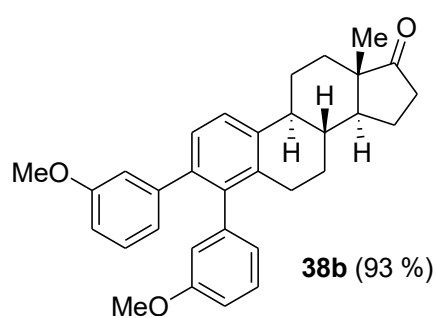
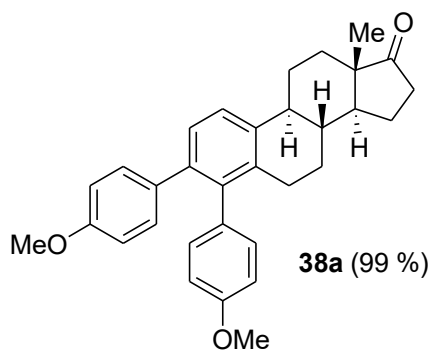
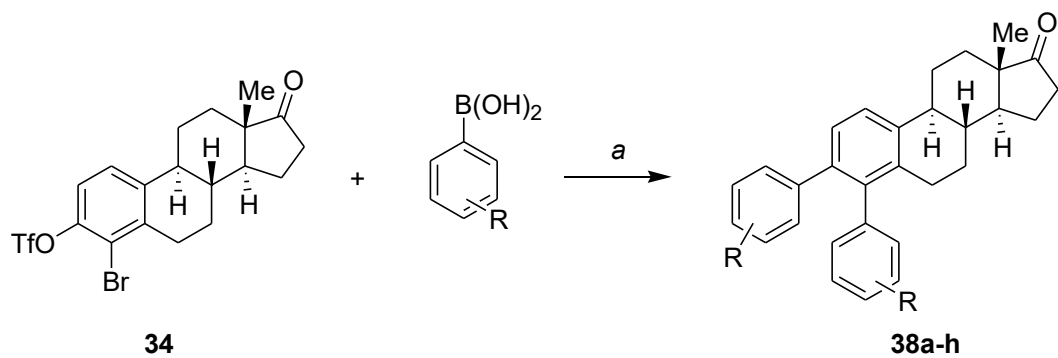


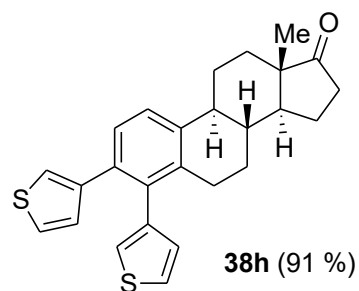
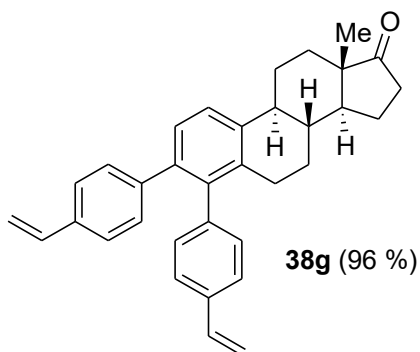


(a) **34**, *Boronsäure*, K_3PO_4 , $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), *cataCXium® A* (10 mol%), *Toluol*, *Argon*, *Druckrohr*, 100 °C, 20 h.

Im Anschluss wurden die bissubstituierten Produkte **38a–h** synthetisiert und untersucht (**Tab. 5**). Diese Produkte wurden allesamt, unabhängig von der Art der eingesetzten funktionellen Gruppen, mit sehr hohen Ausbeuten von 91–99 % erhalten. Ein direkter Einfluss elektronenarmer oder elektronenreicher Substituenten auf die Ausbeute wurde nicht beobachtet. Es wurde lediglich eine erwartungsgemäße aber kaum signifikante Ausbeuteminderung des *meta*-substituierten Derivats **38b** festgestellt und das bissubstituierte Cyanoderivat **38f** wurde unter den verwendeten optimierten Reaktionsbedingungen nicht gebildet. Stattdessen wurde die Bildung des monosubstituierten Produkts **37h** mit einer vergleichbaren Ausbeute wie unter den Reaktionsbedingungen der Monosubstitution beobachtet.

Tab. 5: Bissubstituierte Suzuki-Miyaura-Produkte **38a–h**.





(a) **34**, *Boronsäure*, K_3PO_4 , $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), *SPhos* (10 mol%), 1,4-Dioxan, Argon, Druckrohr, 100 °C, 20 h.

Die Struktur von **38c** wurde mithilfe der Röntgenkristallstrukturanalyse bestätigt (**Abb. 42**). Die durch die Rotation fehlgeordneten Atome der *tert*-Butylgruppe des Phenylrings in Position 4 des Estrons wurden in der Abbildung für eine klarere Darstellung entfernt.

Neben dem charakteristischen Estrangrundkörper zeigt die Abbildung sehr deutlich den 90°-Winkel zwischen dem aromatischen Ring in Position 4 und dem aromatischen A-Ring des Estrons. Der Ring in Position 3 ist dagegen um einen Winkel von 45° gegenüber der Ebene des A-Rings des Estrons gedreht.

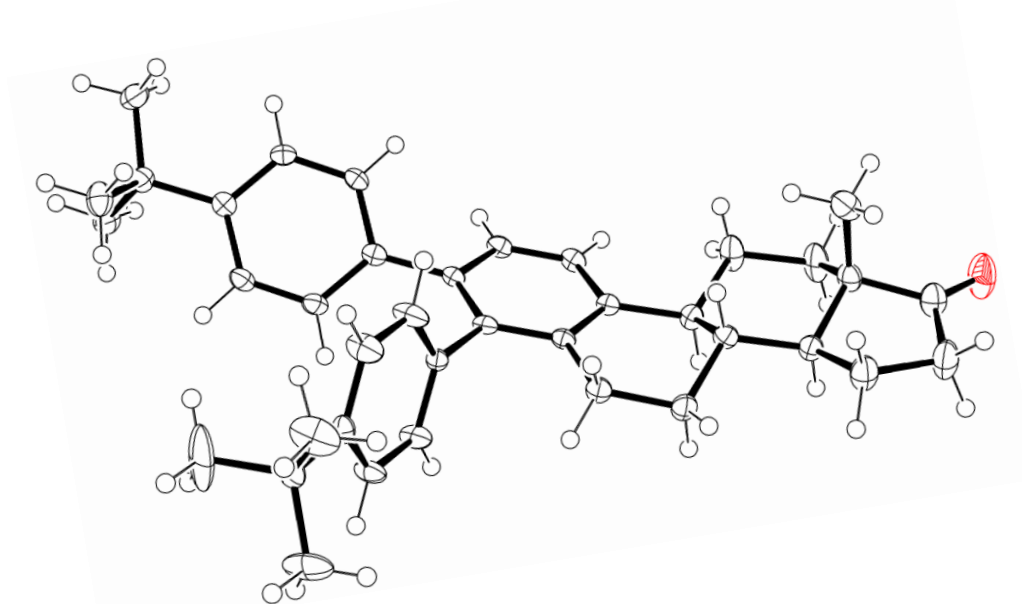


Abb. 42: ORTEP-Darstellung der Röntgenkristallstruktur von **38c**.

Genauso wie das monosubstituierte *m*-Methoxyprodukt **37b** wurde auch das bissubstituierte *m*-Methoxyderivat **38b** aufgrund einer Rotationshinderung als eine Mischung zweier Atropisomere isoliert. Darüber hinaus zeigten die Produkte **38a** und **38c–g** ebenfalls die bereits zuvor beschriebene Rotationshinderung in den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren, welche interessanterweise bei allen Derivaten lediglich den aromatischen Ring in Position 4 des Estrons betrifft. Der aromatische Ring in Position 3 kann dagegen frei rotieren und weist somit die bei einer *para*-Substitution erwartete Äquivalenz der gegenüberliegenden Protonen auf. Darausfolgend wurde die Vermutung aufgestellt, dass nicht die Substitution in 3-Position, sondern die Protonen der CH_2 -Gruppe in Position 6 des B-Rings des Estrangerüsts den Grund für die auftretende Hinderung der Rotation darstellen (**Abb. 43**).

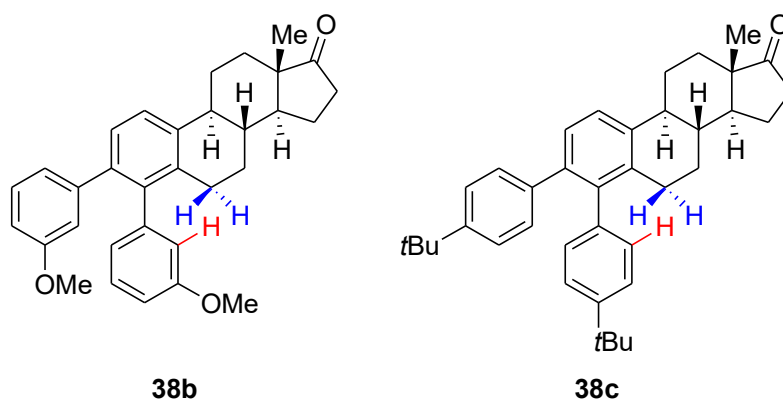


Abb. 43: Sterische Hinderung der aromatischen *ortho*-Protonen (rot) und der CH_2 -Gruppe in Position 6 des Estrons (blau).

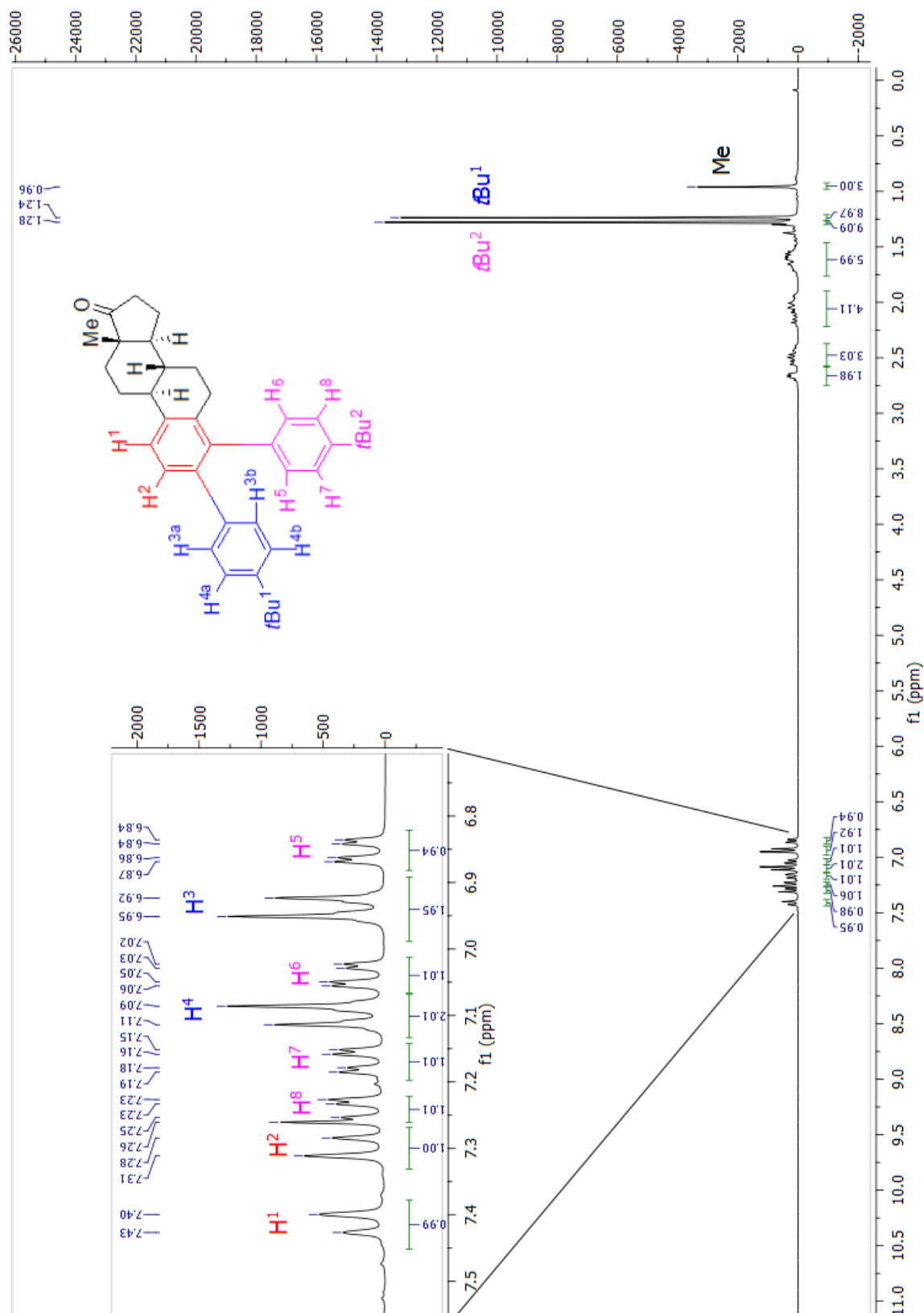


Abb. 44: ¹H-NMR-Spektrum von **38c** in CDCl₃ mit Zuordnung aller aromatischen Protonen.

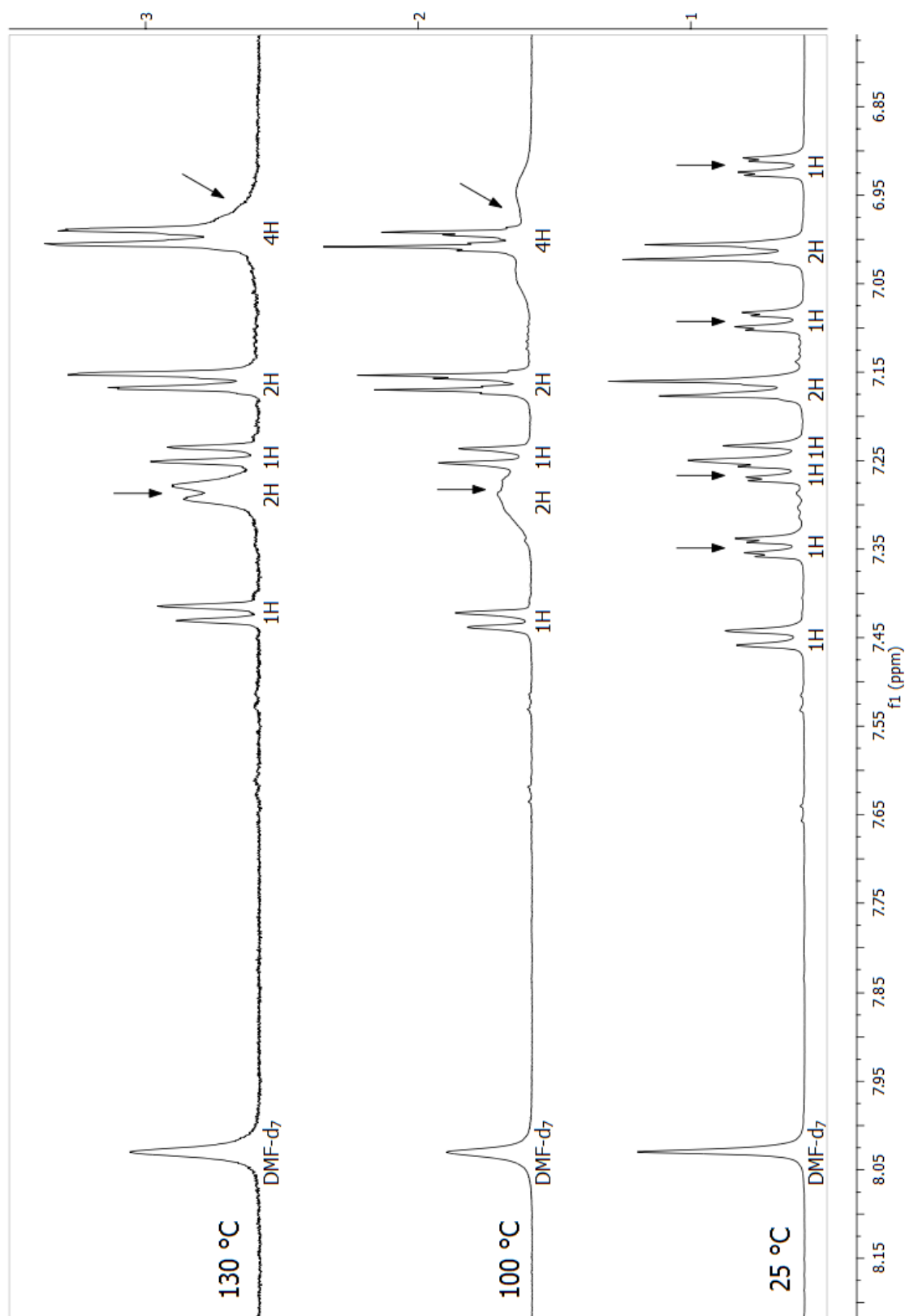


Abb. 45: Ausschnitte der ^1H -NMR-Spektren von **38c** (gemessen in DMF-d_7) bei 25 °C, 100 °C und 130 °C (die Pfeile weisen auf die Protonen des aromatischen Rings in 4-Position).

Die aus der Rotationshinderung resultierende Aufspaltung der H^5/H^6 - bzw. H^7/H^8 -Signale im 1H -NMR-Spektrum wurde beispielhaft an dem Produkt **38c** ausführlich untersucht. Mithilfe verschiedener 2D-NMR-Messungen (COSY, NOESY, HMBC, HSQC) wurde zunächst die Position aller aromatischen Protonen im 1H -NMR-Spektrum bestimmt (**Abb. 44**).

Daraufhin wurden Hochtemperatur- 1H -NMR-Messungen in DMF- d_7 durchgeführt. Diese zeigen, dass bei 25 °C noch die zuvor näher untersuchte klare Aufspaltung der Signale zu erkennen ist, während bei 100 °C bereits jeweils stark verbreiterte Signale der *ortho*- bzw. *meta*-ständigen Protonen erscheinen. Bei 130 °C sind die bei freier Rotation zu erwartenden Dubletts bereits deutlich erkennbar, doch sind die Signale immer noch etwas verbreitert, was nach wie vor auf eine gewisse verbleibende Rotationshinderung hindeutet (**Abb. 45**). Messungen bei höheren Temperaturen konnten aufgrund des Siedepunkts des Lösungsmittels nicht durchgeführt werden.

Diese NMR-Untersuchungen beweisen, dass zum Einen lediglich der aromatische Ring in Position 4 in seiner Rotation gehindert ist, weshalb eine Aufspaltung der entsprechenden Protonen-Signale auftritt, und dass zum Anderen die Rotationsbarriere, die eben diese Aufspaltung auslöst, bei höherer Temperatur überwunden werden kann.

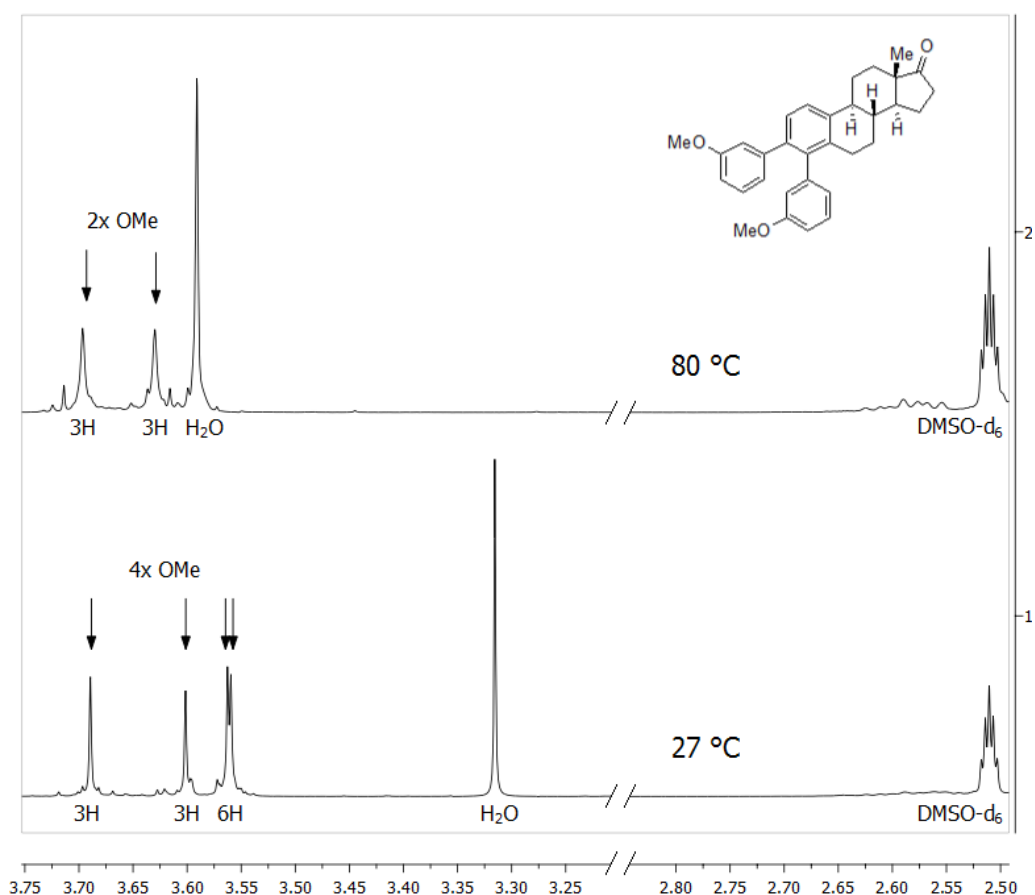


Abb. 46: Ausschnitte aus den 1H -NMR-Spektren von **38b** bei 27 °C und 80 °C.

Zum Vergleich wurden auch für das Produkt **38b** analoge Hochtemperatur- ^1H -NMR-Messungen durchgeführt. Bei diesem *meta*-substituierten Produkt führte die vorliegende Rotationsbarriere zu einer Atropisomerie, welche an der Verdopplung aller ^1H - und ^{13}C -NMR-Signale zu erkennen war. Die Rotationsbarriere und somit die Atropisomerie war bei diesem Produkt bereits bei 80 °C vollständig überwunden, was daran zu erkennen war, dass ab dieser Temperatur nur noch ein Signaldatensatz vorlag (**Abb. 46**).

Der nächste synthetische Schritt innerhalb dieser Thematik war die Anwendung der optimierten Reaktionsbedingungen für die Mono- und Bissubstitution auf den isomeren Ausgangsstoff 2-Brom-O-triflylestron **35** (**Abb. 47**). Beispielhaft wurde **35** mit 4-*tert*-Butylphenylboronsäure zu den Produkten **39** und **40** umgesetzt. Beide 2,3-substituierten Produkte wurden genauso wie ihre 3,4-substituierten Isomere **37e** und **38c** mit sehr guten Ausbeuten von 94 % bzw. 99 % isoliert. Aufgrund der aufwändigen Synthese von **35** und den vergleichbaren Ausbeuten zwischen den Isomeren wurde auf weitere Beispiele verzichtet. Die Übertragbarkeit der Reaktionsbedingungen ist auch so bereits deutlich zu erkennen.

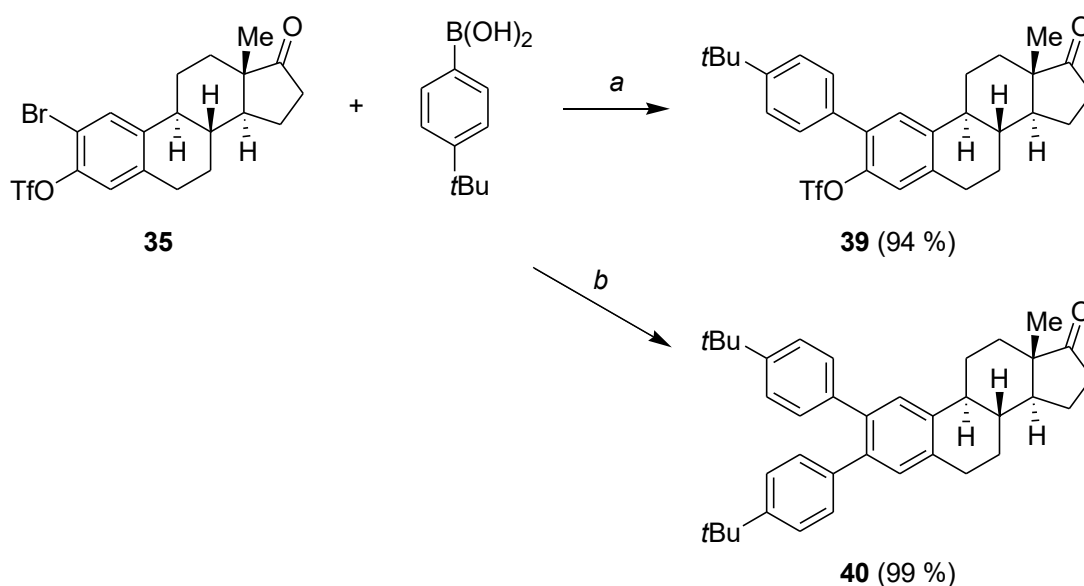


Abb. 47: Synthese der Produkte **39** und **40** aus **35**.

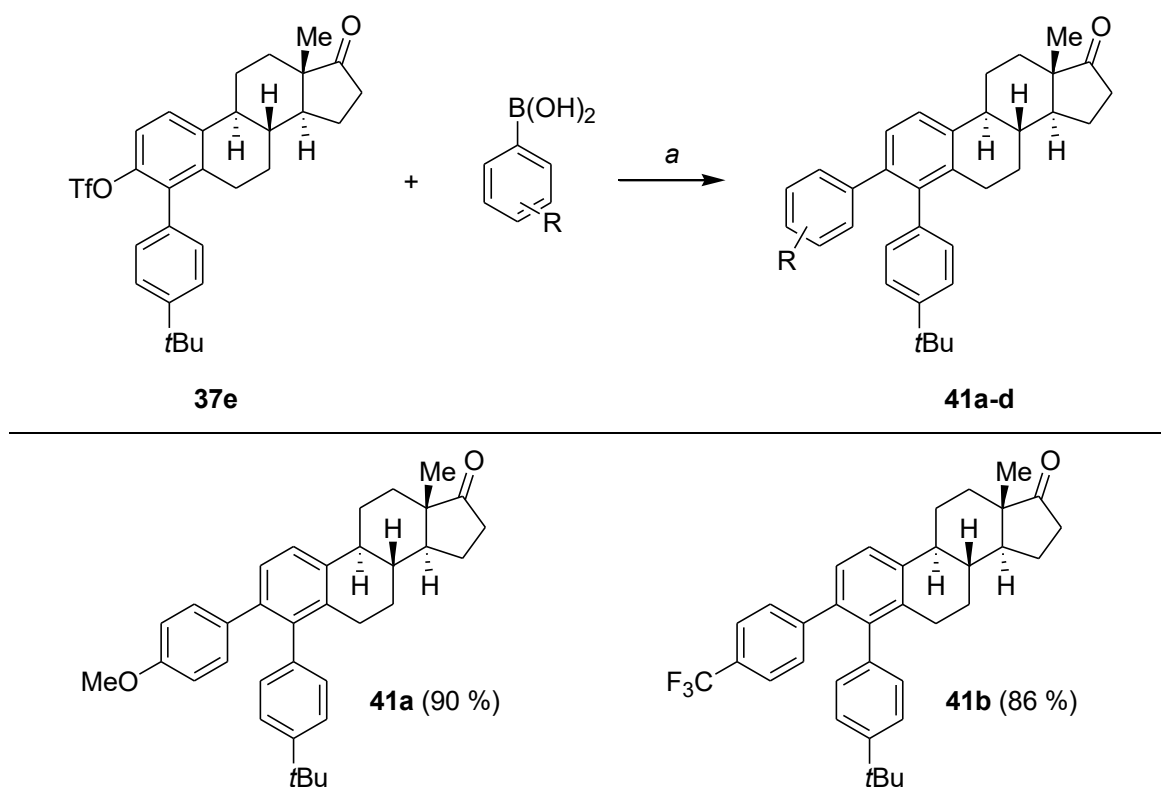
(a) K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), *cataCXium*® A (10 mol%), Toluol, Argon, Druckrohr, 100 °C, 20 h; (b) K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%), *SPhos* (10 mol%), 1,4-Dioxan, Argon, Druckrohr, 100 °C, 20 h.

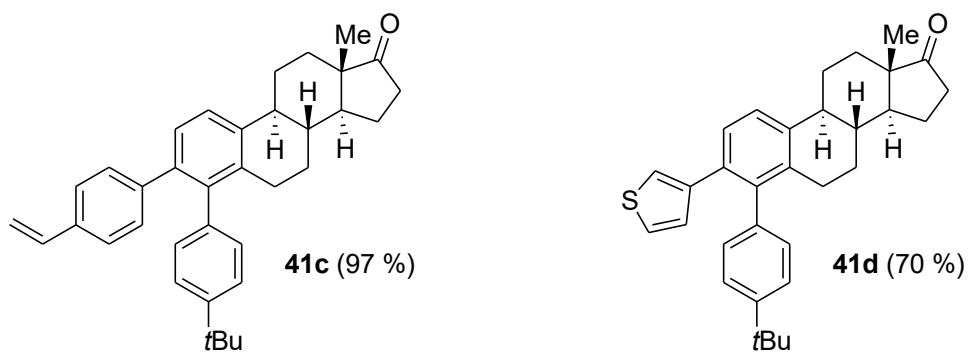
Schließlich wurde auch die Gemischtsubstitution untersucht (**Tab. 6**). Dafür wurde eines der zuvor synthetisierten monosubstituierten Derivate mit verschiedenen Boronsäuren umgesetzt. Da es von allen monosubstituierten Derivaten die höchste Ausbeute in Kombination mit der einfachsten Produkttrennung per Säulenchromatographie aufwies, wurde das *tert*-butylsubstituierte Derivat **37e** gewählt.

37e wurde mit je einer elektronenreichen und einer elektronenarmen Boronsäure umgesetzt. Die so synthetisierten Produkte **41a** (-OMe) und **41b** (-CF₃) wurden in vergleichbaren sehr guten Ausbeuten von 86 % bzw. 90 % erhalten, sodass wie auch bereits zuvor nur eine vage Tendenz festgestellt wurde, dass die elektronenarmen Systeme eine minimal geringere Reaktivität aufweisen.

Auch das vinylsubstituierte Produkt **41c** wurde mit einer sehr guten Ausbeute von 97 % synthetisiert und es war erneut keine Nebenreaktion an der Doppelbindung zu beobachten. Die Ausbeute des thienylsubstituierten Produkts **41d** ist allerdings mit 70 % vergleichsweise geringer als zuvor ausgefallen, was wahrscheinlich auf die schwierige Trennung von Produkt und Edukt **37e** zurückzuführen ist.

Tab. 6: Gemischtsubstituierte Produkte **41a–d**.





(a) **37e**, Boronsäure, K_3PO_4 , $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), *SPhos* (10 mol%), 1,4-Dioxan, Argon, Druckrohr, 100 °C, 20 h.

Die Verbindung **37e** wurde nicht nur als Edukt für die Synthese von gemischten Suzuki-Miyaura-Produkten, sondern auch für eine Sonogashira-Kupplung eingesetzt (**Abb. 48**). Dafür wurde eine bekannte Vorschrift von Dr. Anton Ivanov für die Synthese von 3-Alkinylestronen verwendet.^[74]

Die Reaktion von **37e** mit Phenylacetylen ergab das gemischte 3-Alkynyl-4-arylestron **42** in einer Ausbeute von 58 %. Diese moderate Ausbeute ist vermutlich auf den sterischen Anspruch des benachbarten aromatischen Rings zurückzuführen, da die aus der Literatur übernommenen Reaktionsbedingungen für Estronderivate optimiert sind, die keine Substituenten in 4-Position tragen.

Trotzdem zeigt diese Beispielreaktion, dass die in dieser Doktorarbeit synthetisierten Verbindungen grundsätzlich auch für gemischte palladiumkatalysierte Reaktionen geeignet sind.

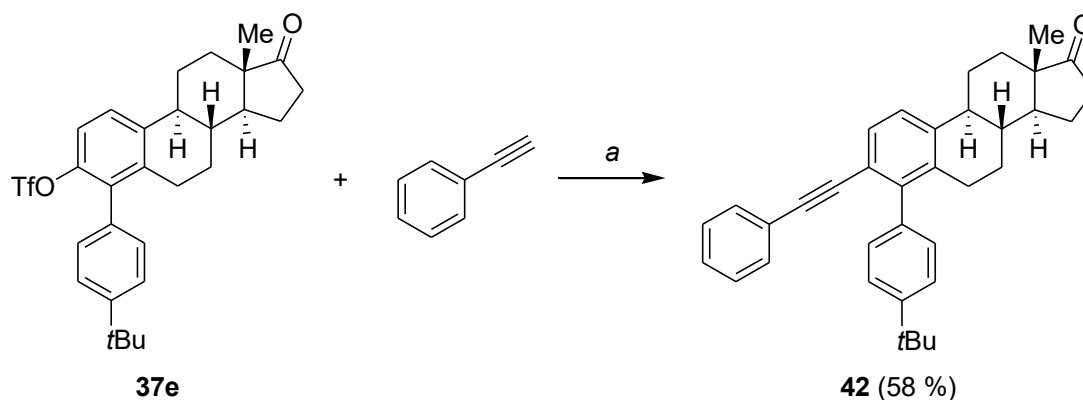


Abb. 48: Sonogashira-Kupplung von **37e** und Phenylacetylen zum gemischtsubstituierten Produkt **42**.

(a) Diisopropylamin, $Pd(PPh_3)_4$ (10 mol%), CuI (10 mol%), DMF, 100 °C, 20 h.

4.2. Regioselektive Suzuki-Miyaura-Reaktion von 3,17-Bistriflylestratetraen

Nachdem mit der Suzuki-Miyaura-Reaktion an Estronderivaten im **Kapitel 4.1.** sehr erfolgreiche Ergebnisse erzielt wurden, sollten weitere Untersuchungen dieser palladiumkatalysierten C-C-Kupplung auch an 3,17-Bistriflylestratetraen erfolgen. Während zuvor die Chemoselektivität der Suzuki-Miyaura-Reaktion im Fokus stand, sollten nun neue Erkenntnisse über eine mögliche Regioselektivität gewonnen werden.

Der dafür gewählte Ausgangsstoff **43** wurde nach einer bekannten Synthesevorschrift^[111] mit einer Ausbeute von 79 % direkt aus Estron synthetisiert. Im Vergleich zur vorherigen Reaktion der Estronderivate (vgl. **Abb. 40**) wurde in diesem Fall ein Überschuss an Triflutanhydrid eingesetzt, wodurch nach verlängerter Reaktionszeit neben der phenolischen auch die durch die Keto-Enol-Tautomerie gebildete OH-Gruppe in Position 17 zum Triflat umgewandelt wurde. Aufgrund der im Produkt **43** fixierten Doppelbindung im D-Ring wurde Estron nun in einen Estratetraengrundkörper überführt (**Abb. 49**).

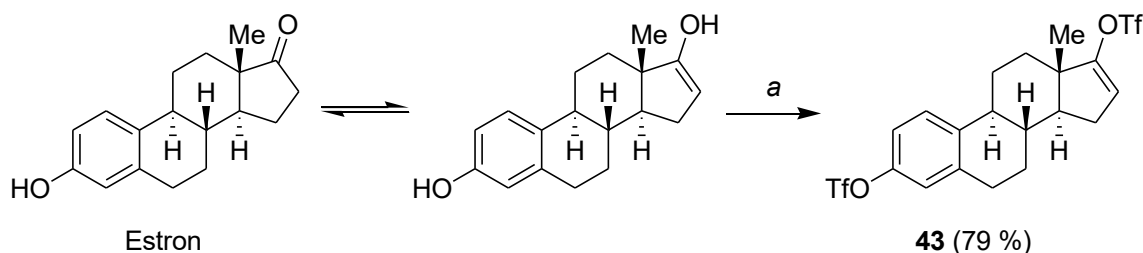


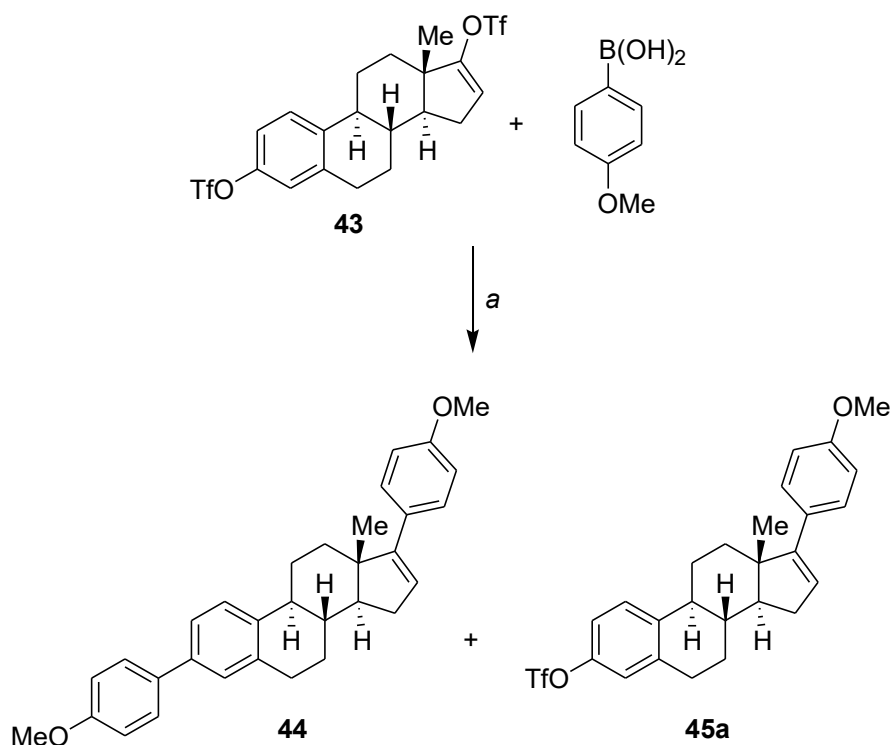
Abb. 49: Synthese von 3,17-Bistriflylestratetraen **43**.
(a) $\text{ Tf}_2\text{O}$, 2,6-Lutidin, DMAP, DCM, 0 °C, 2 h, dann RT, 4 h.

Das mit zwei Triflatgruppen funktionalisierte Produkt **43** wurde anschließend für die Suzuki-Miyaura-Reaktion eingesetzt (**Tab. 7**). Zunächst wurden die in **Kapitel 4.1.** für die Bissubstitution optimierten Reaktionsbedingungen verwendet, unter denen das erwartete bissubstituierte Produkt **44** mit einer geringen Ausbeute von 36 % entstand (**Tab. 7**, Eintrag 1). Außerdem wurde auch das monosubstituierte Produkt **45a** in der Produktmischung entdeckt. Bei der säulenchromatographischen Reinigung wurde **45a** jedoch nur in einer Mischung mit einem Nebenprodukt erhalten, welches einen ähnlichen NMR-Datensatz wie **45a** aufwies. Deshalb lag die Vermutung nahe, dass es sich um das hydrolisierte monosubstituierte Suzuki-Miyaura-Produkt handeln könnte. Die Ausbeute dieser untrennbaren Mischung wurde anhand der molaren Masse von **45a** berechnet und betrug etwa 31 %.

Die Änderung des Lösungsmittels von 1,4-Dioxan auf Toluol brachte eine Erhöhung der Ausbeute des bissubstituierten Derivats **44** auf 68 %, wohingegen die Bildung von **45a** in der Mischung mit dem Nebenprodukt stärker unterdrückt wurde (**Tab. 7**, Eintrag 2). Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 130 °C in Xylol führte jedoch zu einer drastischen Verringerung der Ausbeuten beider Produkte sowie zur Bildung unbekannter Zerfallsprodukte, so dass diese Temperatur für die Reaktion mit dem Edukt **43** offenbar zu hoch gewählt war (**Tab. 7**, Eintrag 3).

Die Verwendung des Liganden cataCXium® A statt SPhos führte wie auch in **Kapitel 4.1.** zur selektiven Monosubstitution mit einer sehr guten Ausbeute von 96 % (**Tab. 7**, Eintrag 4). Eine Reduzierung der 4-Methoxyphenylboronsäure von 3.0 Äquivalenten auf 1.5 resultierte allerdings in einer verringerten Ausbeute von 77 % (**Tab. 7**, Eintrag 5).

Tab. 7: Optimierungsreaktionen der Suzuki-Miyaura-Reaktion von **43** (* = unreines Produktgemisch).



#	Ligand [mol%]	B(OH) ₂ [eq.]	Lösungs- mittel	T [°C]	Ausbeute 44 [%]	Ausbeute 45a [%]
1	SPhos [10]	3.0	1,4-Dioxan	100	36	31*
2	SPhos [10]	3.0	Toluol	100	68	23*
3	SPhos [10]	3.0	Xylol	130	22	11

4	cataCXium® A [10]	3.0	Toluol	100	0	96
5	cataCXium® A [10]	1.5	Toluol	100	0	77

(a) K_3PO_4 , $Pd(OAc)_2$, Ligand, Lösungsmittel, Argon, Druckrohr, T, 20 h.

Da mittlerweile auch die reine Verbindung **45a** isoliert werden konnte, wurde anhand der klaren Korrelation der Protonen des aromatischen Substituenten mit der 13 β -Methylgruppe des Estratetraengrundkörpers im NOESY-NMR-Spektrum bestätigt, dass die Monosubstitution an der weniger gut stabilisierten und somit reaktiveren enolischen OTf-Gruppe in Position 17 erfolgte.

Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen für die Monosubstitution wurde deren Anwendbarkeit mit verschiedenen Boronsäuren untersucht (**Tab. 8**).

Das elektronenreiche Produkt **45b** mit einer Methylgruppe in *para*-Position des substituierten Aromaten wurde mit einer gleichermaßen sehr guten Ausbeute (95 %) wie **45a** erhalten. Wurde jedoch *m*-Methylphenylboronsäure eingesetzt, lag die Ausbeute des Produkts **45c** nur noch bei 68 %. Dies lag wahrscheinlich an der sterischen Hinderung durch die 13 β -Methylgruppe des Estratetraengrundkörpers, welche vermutlich auch dafür verantwortlich war, dass sich das *ortho*-methylsubstituierte Produkt **45d** gar nicht erst bildete.

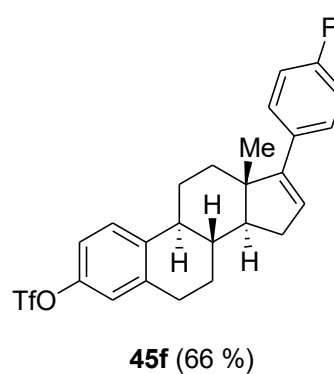
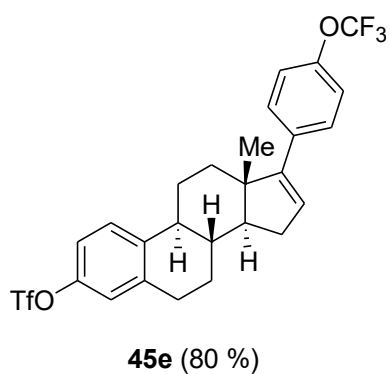
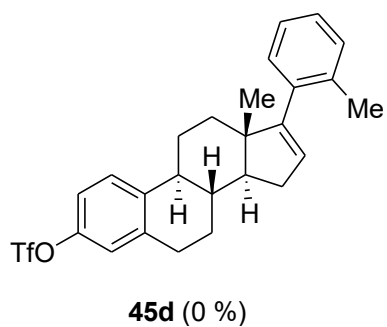
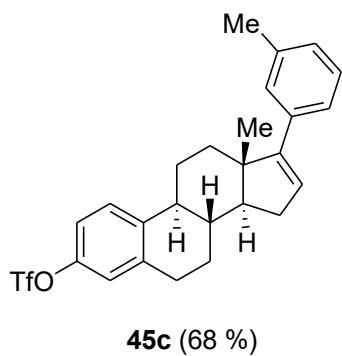
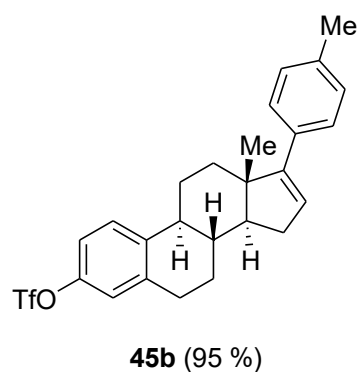
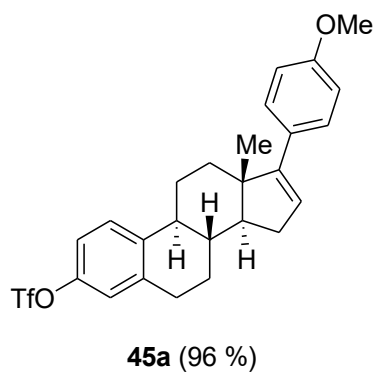
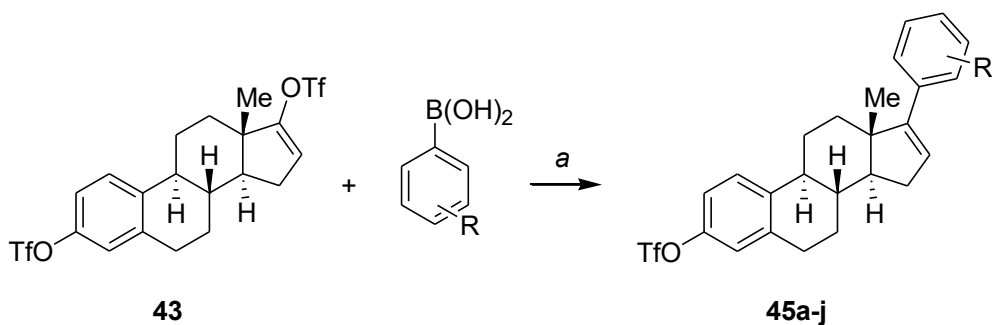
Das Produkt **45e** (-OCF₃) wurde mit einer Ausbeute von 80 % isoliert. Im Vergleich zur Methoxygruppe führt die elektronenziehende CF₃-Gruppe wahrscheinlich zu einem schwächeren +M-Effekt und somit zu einem weniger elektronenreichen System.

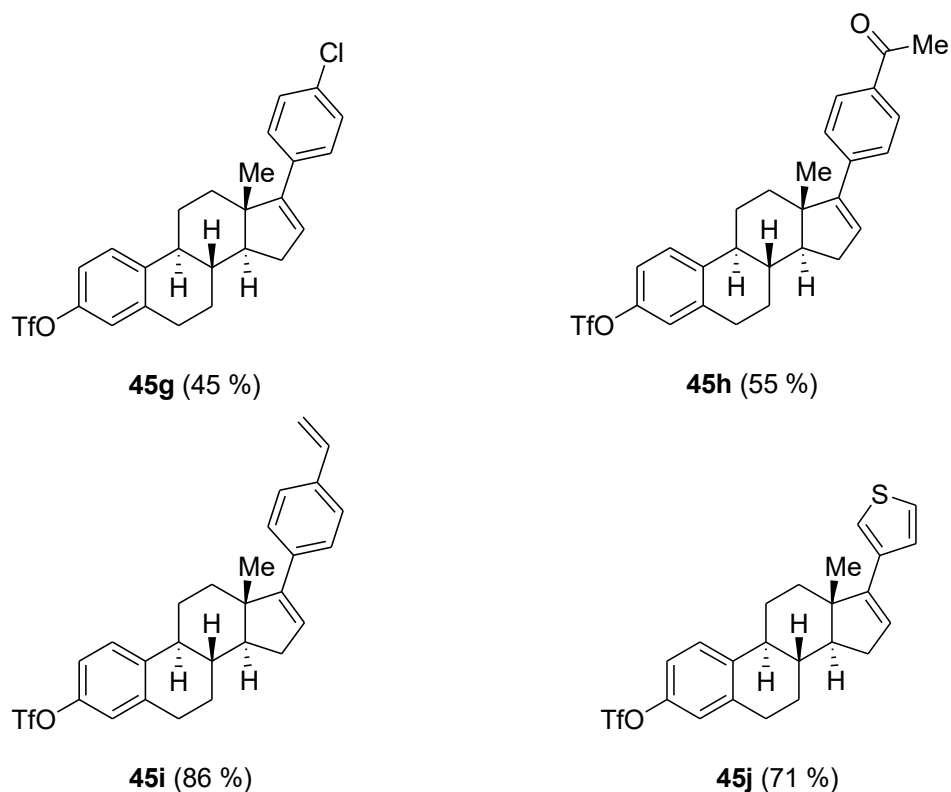
Die mit elektronenziehenden Gruppen substituierten Produkte **45f** (-F), **45g** (-Cl) und **45h** (-Ac) wurden lediglich mit moderaten Ausbeuten von 45 bis 66 % isoliert. Dies zeigt, dass bei der Suzuki-Miyaura-Reaktion mit **43** als Edukt ein klarer Einfluss der elektronischen Zustände auf die Ausbeuten besteht. Elektronenreiche Boronsäuren begünstigen in diesem Fall die Transmetallierung mit dem Palladiumkatalysator-Substrat-Komplex (vgl. **Abb. 14**), während elektronenarme Systeme dafür weniger gut geeignet sind.

Auch das vinylsubstituierte Produkt **45i** und das thienylsubstituierte Produkt **45j** wurden problemlos mit guten Ausbeuten von 86 % bzw. 71 % isoliert.

Im Allgemeinen wurde bei allen Reaktionen eine klare Selektivität der Monosubstitution festgestellt und die Bissubstitution bei keinem der Produkte beobachtet.

Tab. 8: Monosubstituierte Suzuki-Miyaura-Produkte **45a–j**.





(a) **43**, Boronsäure, K_3PO_4 , $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), *cataCXium*® A (10 mol%), Toluol, Argon, Druckrohr, 100 °C, 20 h.

Da es durch die Optimierungsversuche absehbar war, dass es sich als schwierig erweisen würde, die Nebenreaktionen bei der Bissubstitution zu unterdrücken, wurde auf weitere Untersuchungen dahingehend verzichtet. Die Suzuki-Miyaura-Reaktion der Triflatgruppe in Position 3 eines Estronderivats wurde zudem auch bereits in **Kapitel 4.1.** untersucht. Stattdessen wurden ausgehend von **45f** und **45j** die zwei gemischtsubstituierten Suzuki-Miyaura-Produkte **46** und **47** synthetisiert (**Abb. 50**).

Für eine gute Vergleichbarkeit untereinander sowie mit dem bissubstituierten Produkt **44** wurden die beiden Substrate **45f** und **45j** mit 4-Methoxyphenylboronsäure versetzt. Ausgehend von **45f** wurde **46** mit einer guten Ausbeute von 73 % erhalten, wohingegen das aus **45j** gebildete gemischtsubstituierte Produkt **47** mit einer moderaten Ausbeute von 59 % synthetisiert wurde. Im direkten Vergleich mit den Ergebnissen der Synthese des bissubstituierten Produkts **44** (68 %, vgl. **Tab. 7**, Eintrag 2) haben die Substituenten in Position 17 anscheinend keinen signifikanten Einfluss auf die weitere Substitution in der entfernten 3-Position.

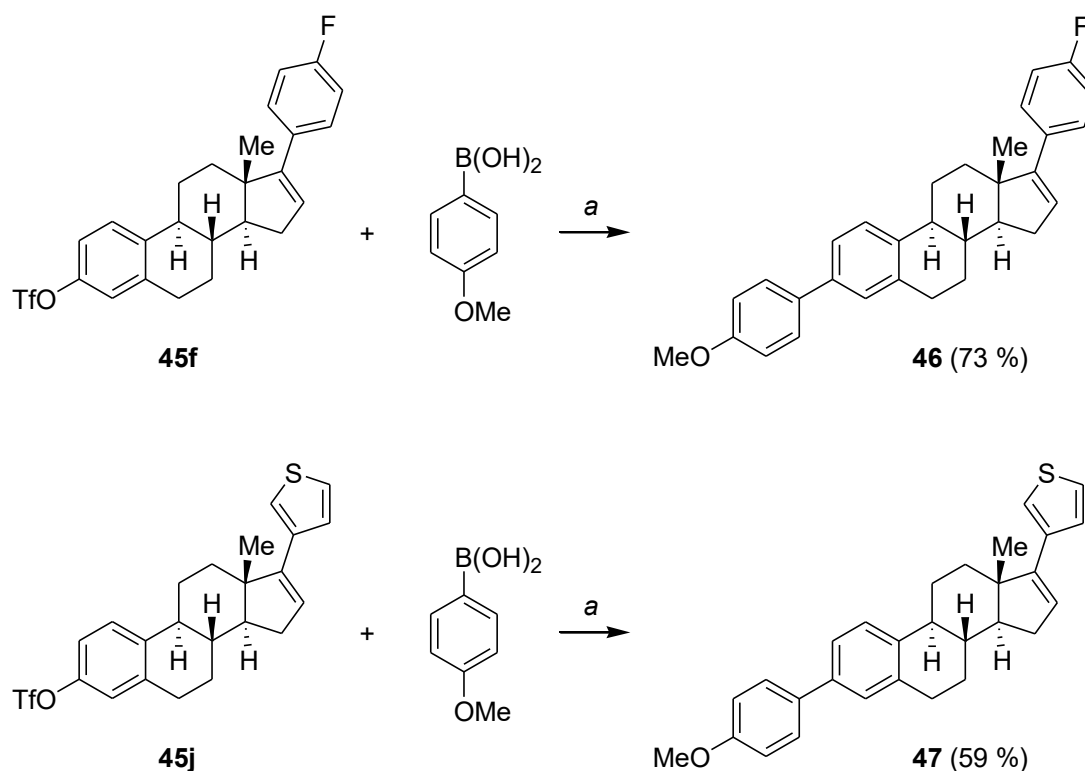


Abb. 50: Synthese der 3,17-gemischtarylierten Estratetraene **46** und **47**.
 (a) K_3PO_4 , $Pd(OAc)_2$ (5 mol%), *SPhos* (10 mol%), Toluol, Argon, Druckrohr, 100 °C, 20 h.

Beide 3,17-gemischtarylierten Estratetraene **46** und **47** wurden röntgenkristallographisch analysiert und lieferten damit den endgültigen Beweis für das Substitutionsmuster mit der Thienyl- bzw. der 4-Fluorphenylgruppe in Position 17 und dem 4-Methoxyphenylring in 3-Position (**Abb. 51** und **52**).

Diese Kristallstrukturen zeigen außerdem eine Konformationsänderung des fünfgliedrigen D-Rings des Estrangerüsts im Vergleich zu den Estronderivaten **34** und **38c** (**Abb. 41** und **42**). Im Estrongerüst hat der Fünfring bei **34** und **38c** eine Envelopekonformation, bei der die Kohlenstoffatome in Position 13, 15, 16 und 17 eine Ebene bilden und das Kohlenstoffatom in Position 14 nach unten aus dieser Ebene heraussteht (E_{14}). Im Fall von **46** und **47** nimmt der Fünfring durch die vorhandene Doppelbindung zwischen den Positionen 16 und 17 eine Twistkonformation ($^{13}T_{14}$) ein. Nun bilden die Kohlenstoffatome der Positionen 15, 16 und 17 eine Ebene und das Kohlenstoffatom der Position 13 steht nach oben aus dieser Ebene heraus, während die Position 14 nach wie vor nach unten zeigt.

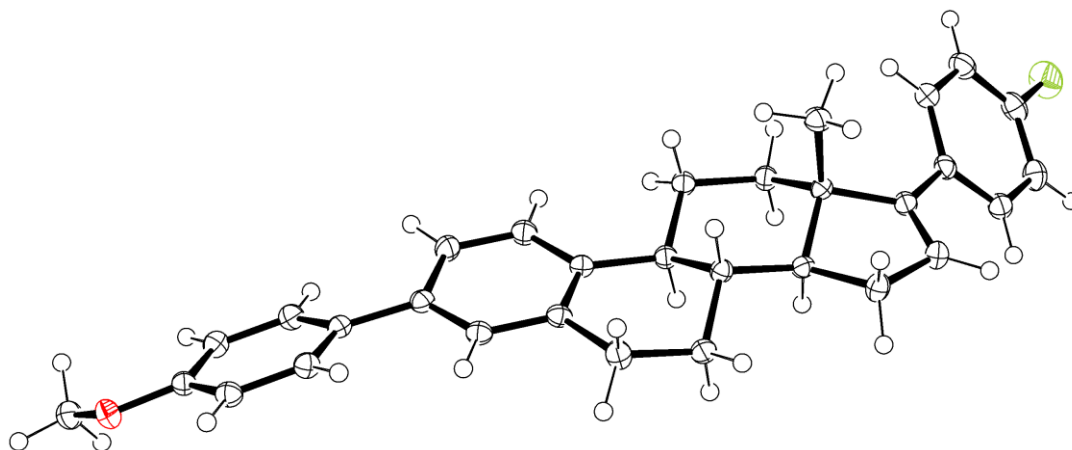


Abb. 51: ORTEP-Darstellung der Röntgenkristallstruktur von **46**.

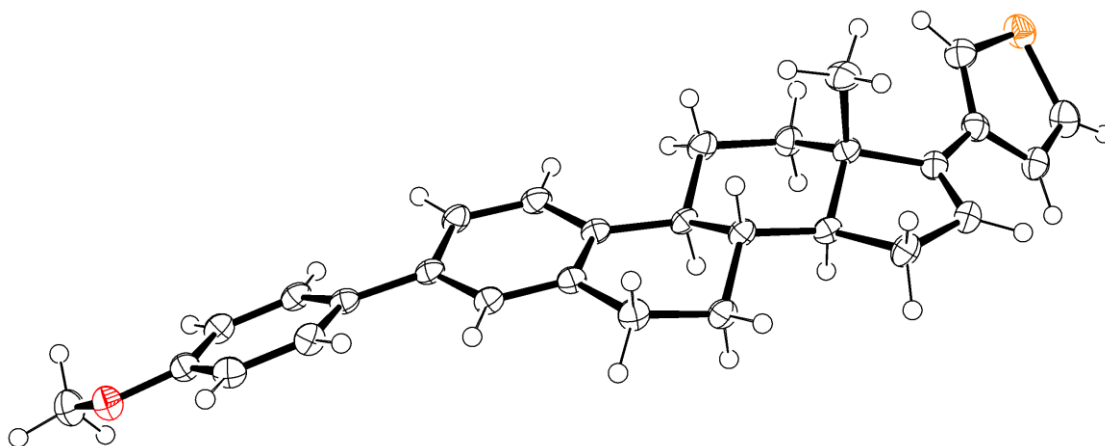


Abb. 52: ORTEP-Darstellung der Röntgenkristallstruktur von **47**.

4.3. Synthese estronbasierter Phenoxazine mittels Buchwald-Hartwig-Aminierung

Abschließend wurde in dieser Doktorarbeit die Anwendung der palladiumkatalysierten Buchwald-Hartwig-Aminierung auf Estronderivate untersucht. Im Unterschied zur Suzuki-Miyaura-Reaktion, welche in den **Kapiteln 4.1.** und **4.2.** untersucht wurde und eine C-C-Bindungsknüpfung ermöglicht, kann mit der Buchwald-Hartwig-Aminierung eine C-N-Bindung ausgebildet werden.

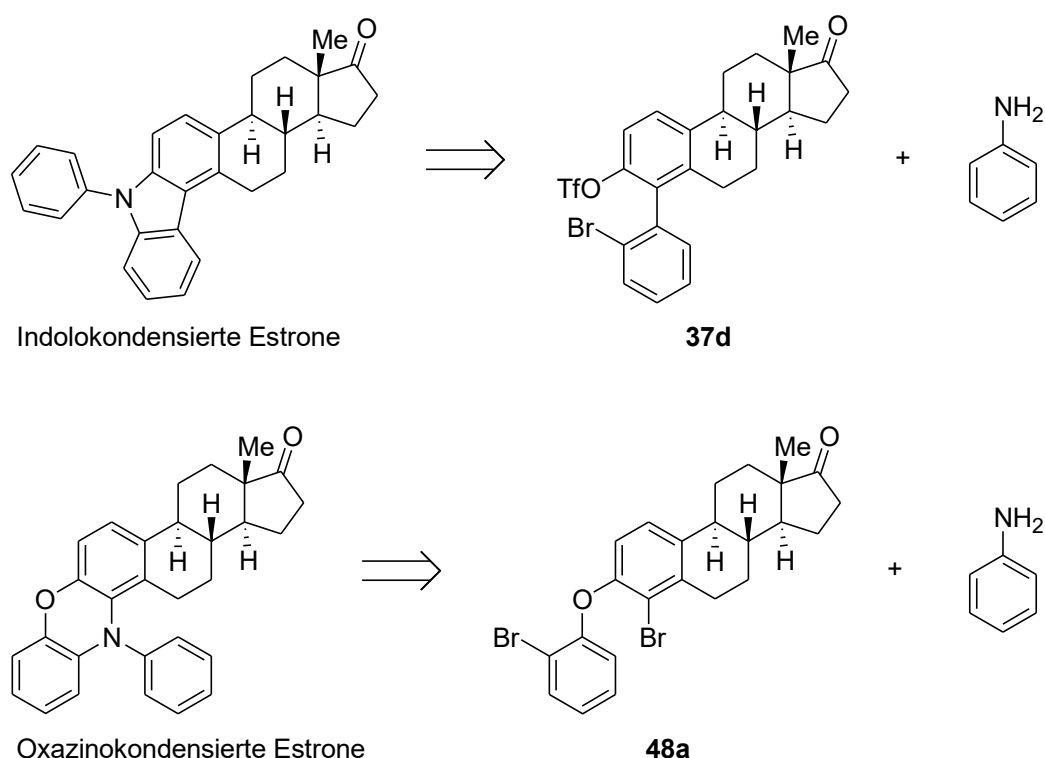


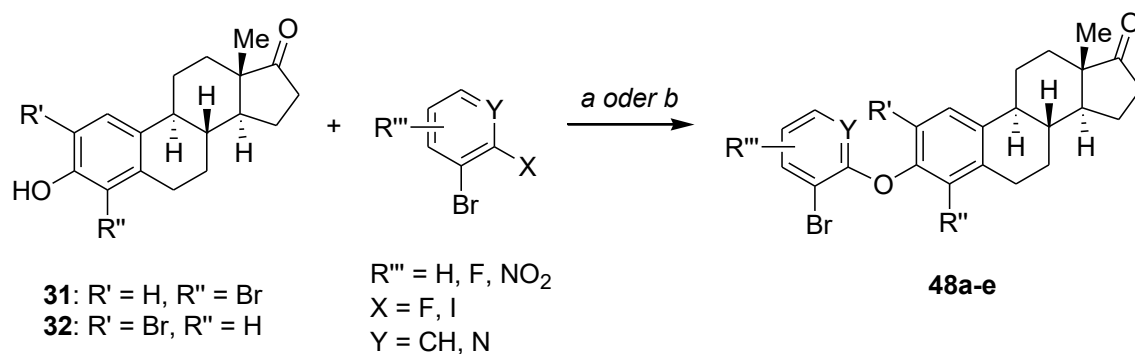
Abb. 53: Retrosynthetische Überlegungen zur potenziellen Anwendung der doppelten Buchwald-Hartwig-Aminierung auf estronbasierte Derivate.

Im Arbeitskreis von Prof. Dr. Langer haben sich jüngst Zyklisierungsreaktionen mithilfe einer doppelten Buchwald-Hartwig-Aminierung als besonders interessant herausgestellt.^[112-113] Die Anwendung der einfachen Buchwald-Hartwig-Reaktion auf O-Triflylestron ist zudem bereits literaturbekannt.^[114]

Zuerst wurde überlegt, indolokondensierte Estrone zu synthetisieren (**Abb. 53**). Diese Idee folgte den bekannten Arbeiten aus dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Langer, erwies sich jedoch schnell als undurchführbar, da sich das Substrat **37d** aufgrund der sterischen Hinderung nicht erfolgreich darstellen ließ (vgl. **Tab. 4, Kapitel 4.1.**).

Die Anwendung der doppelten Buchwald-Hartwig-Aminierung zur Synthese von Phenoxazinen stellte im Zeitraum der Bearbeitung dieser Doktorarbeit einen der neusten Fortschritte in der Literatur dar.^[115] Die in dieser Publikation beschriebenen Reaktionsbedingungen zur Synthese substituierter Bis(2-bromphenyl)ether wurden auf die Estronderivate **31** und **32** (siehe **Kapitel 4.1.**) übertragen, um die Produkte **48a–e** zu synthetisieren, welche im Anschluss als Ausgangsstoffe für die doppelte Buchwald-Hartwig-Aminierung verwendet werden sollten (**Tab. 9**).

Tab. 9: Synthese der Estronyl-aryl-ether **48a–e**.



Edukt A	Edukt B	Reaktionsvorschrift	Produkt
31		<i>a</i>	 48a (0 %)
31		<i>b</i>	 48a (0 %)
31		<i>b</i>	 48b (87 %)

32		<i>b</i>	
			48c (86 %)
31		<i>b</i>	
			48d (48 %)
31		<i>b</i>	
			48e (65 %)

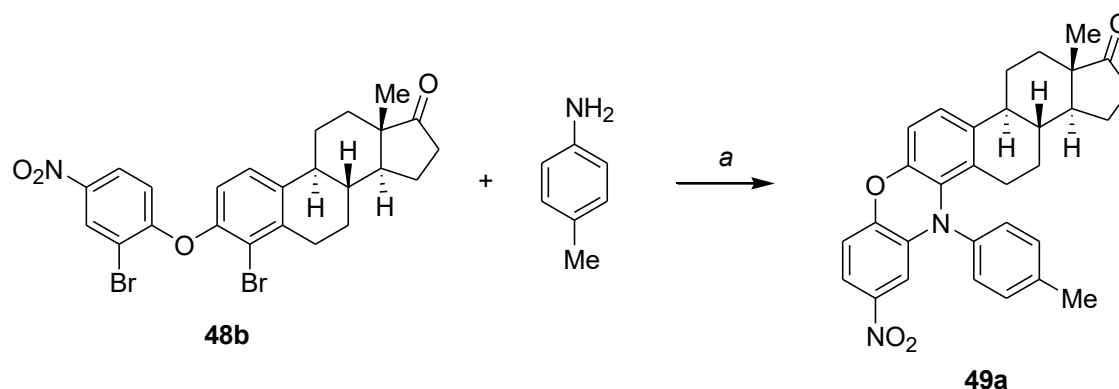
(a) **31**, Edukt B, K_3PO_4 , CuI (20 mol%), $Fe(acac)_3$ (20 mol%), DMSO, 110 °C, 20 h;
 (b) **31** oder **32**, Edukt B, K_2CO_3 , DMSO, 140 °C, 16 h.

Die Synthese von **48a** erfolgte zunächst mithilfe einer kupferkatalysierten Kupplungsreaktion von 2-Brom-1-iodbenzol mit der Hydroxygruppe des 4-Bromestrone **31**. Diese Reaktionsbedingungen wurden in der Literatur^[115] für 2-Brom-1-iodbenzol und 2-Bromphenol verwendet, ließen sich jedoch nicht erfolgreich auf das Estronderivat **31** übertragen.

Erfreulicherweise ermöglichte die in derselben Publikation^[115] verwendete Strategie einer nukleophilen aromatischen Substitution von elektronenarmen Aryl- bzw. Heteroarylfluoriden mit einer phenolischen OH-Gruppe die erfolgreiche Synthese der Produkte **48b–e**. Die isomeren nitrosubstituierten Verbindungen **48b** und **48c** wurden aus 2-Brom-1-fluor-4-nitrobenzol und dem entsprechenden Estronderivat **31** bzw. **32** mit sehr guten Ausbeuten von 87 % bzw. 86 % synthetisiert. Das Produkt **48d** wurde aus 1-Brom-2,4-difluorbenzol und **31** mit einer moderaten Ausbeute von 48 % dargestellt. Analog zu literaturbekannten Untersuchungen solcher difluorierten Systeme^[116] wurde ausschließlich das Fluoratom in *ortho*-Position zum Bromatom substituiert. Dass die Ausbeute dennoch nur im moderaten Bereich lag, lässt sich vermutlich auf die Flüchtigkeit des 1-Brom-2,4-difluorbenzols bei der hohen Reaktionstemperatur von 140 °C zurückführen. Außerdem wurde mit **48e** auch ein heteroaromatisches Produkt mit einer moderaten Ausbeute von 65 % isoliert.

48a wurde jedoch auch unter diesen Reaktionsbedingungen nicht gebildet, da für den erfolgreichen Ablauf der nukleophilen aromatischen Substitution offensichtlich eine größere Elektronenarmut notwendig ist, wie es durch eine Nitrogruppe (**48b–c**), ein zusätzliches Fluoratom (**48d**) oder das iminische Stickstoffatom des Pyridins (**48e**) gegeben ist.

Tab. 10: Optimierungsreaktionen der doppelten Buchwald-Hartwig-Aminierung von **48b** und 4-Methylanilin.



#	Katalysator [mol%]	Ligand [mol%]	Base [eq.]	Lösungsmittel	T [°C]	Ausbeute 49a [%]
1	Pd(OAc) ₂ [5]	DPEphos [10]	KOtBu [6]	Toluol	100	34
2	Pd(OAc) ₂ [5]	DPEphos [10]	KOtBu [6]	Xylol	130	48
3	Pd ₂ (dba) ₃ [2.5]	DPEphos [10]	KOtBu [6]	Xylol	130	0
4	Pd(OAc) ₂ [5]	DPEphos [10]	NaOtBu [6]	Xylol	130	0
5	Pd(OAc) ₂ [5]	DPEphos [10]	Cs ₂ CO ₃ [6]	Xylol	130	12
6	Pd(OAc) ₂ [5]	DPEphos [10]	KHMDS [6]	Xylol	130	0
7	Pd(OAc) ₂ [5]	DPEphos [10]	KOtBu [3]	Xylol	130	0
8	Pd(OAc) ₂ [5]	Xantphos [10]	KOtBu [6]	Xylol	130	0
9	Pd(OAc) ₂ [5]	BINAP [10]	KOtBu [6]	Xylol	130	0
10	Pd(OAc) ₂ [5]	dppf [10]	KOtBu [6]	Xylol	130	5
11	Pd(OAc) ₂ [5]	XPhos [10]	KOtBu [6]	Xylol	130	0
12	Pd(OAc) ₂ [5]	HP(tBu) ₃ BF ₄ [10]	KOtBu [6]	Xylol	130	0
13	Pd(OAc) ₂ [5]	DPEphos [10]	KOtBu [6]	Mesitylen	160	0
14	Pd(OAc) ₂ [5]	DPEphos [5]	KOtBu [6]	Xylol	130	0

(a) **48b**, 4-Methylanilin, Base, Katalysator, Ligand, Lösungsmittel, T, 20 h.

Die Synthese von oxazinokondensierten Estronen mittels der doppelten Buchwald-Hartwig-Aminierung wurde anhand von **48b** und 4-Methylanilin optimiert (**Tab. 10**).

Als Erstes wurden Reaktionsbedingungen verwendet, die an die publizierten und für die Synthese von Phenoxazinen^[115] optimierten Reaktionsbedingungen angelehnt waren. Mit Palladium(II)-acetat, DPEphos als bidentater Ligand und Kalium-*tert*-butanolat in Toluol bei 100 °C wurde das Produkt **49a** mit einer Ausbeute von 34 % erhalten (**Tab. 10**, Eintrag 1). Durch die Verwendung von Xylol statt Toluol war eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 130 °C möglich, wodurch sich die Ausbeute von **49a** auf 48 % erhöhte (**Tab. 10**, Eintrag 2).

Überraschenderweise wurde mit dem Wechsel des Katalysators auf Pd₂(dba)₃ keine Bildung des Produktes mehr festgestellt (**Tab. 10**, Eintrag 3). Auch die Variation der Base (**Tab. 10**, Eintrag 4–7) sowie des Liganden (**Tab. 10**, Eintrag 8–12) brachte keine Verbesserung der Ergebnisse und lediglich unter Einsatz der Base Cäsiumcarbonat (**Tab. 10**, Eintrag 5) bzw. des Liganden dppf (**Tab. 10**, Eintrag 10) wurde das gewünschte Produkt überhaupt gebildet, allerdings nur in sehr geringen Ausbeuten von 12 % bzw. 5 %. Auch eine weitere Erhöhung der Temperatur auf 160 °C unter Verwendung von Mesitylen als Lösungsmittel führte abermals zu keiner Produktbildung (**Tab. 10**, Eintrag 13).

Da bei allen Reaktionen stets ein vollständiger Umsatz von **48b** zu beobachten war, hätte eine Verlängerung der Reaktionszeit zu keiner höheren Ausbeute führen können. Die gebildeten Nebenprodukte blieben auf dem Dünnschichtchromatogramm im Eluentengemisch Heptan/ Ethylacetat 4:1 stets auf der Grundlinie und ließen sich per Säulenchromatographie nicht voneinander trennen, weshalb sie nicht weiter identifiziert wurden.

Um systematische Fehler in diesen ungewöhnlichen Ergebnissen auszuschließen, wurden für alle Optimierungsreaktionen die gleichen Chargen der eingesetzten Chemikalien verwendet und die Reinheit des Ausgangsstoffs **48b** wurde regelmäßig mittels NMR-Spektroskopie überprüft.

Trotz der moderaten Ausbeute von 48 % wurden diese Reaktionsbedingungen (**Tab. 10**, Eintrag 2) weiter verwendet, um verschiedene Aniline mit unterschiedlichen elektronenarmen und -reichen Substituenten zu untersuchen (**Abb. 54**).

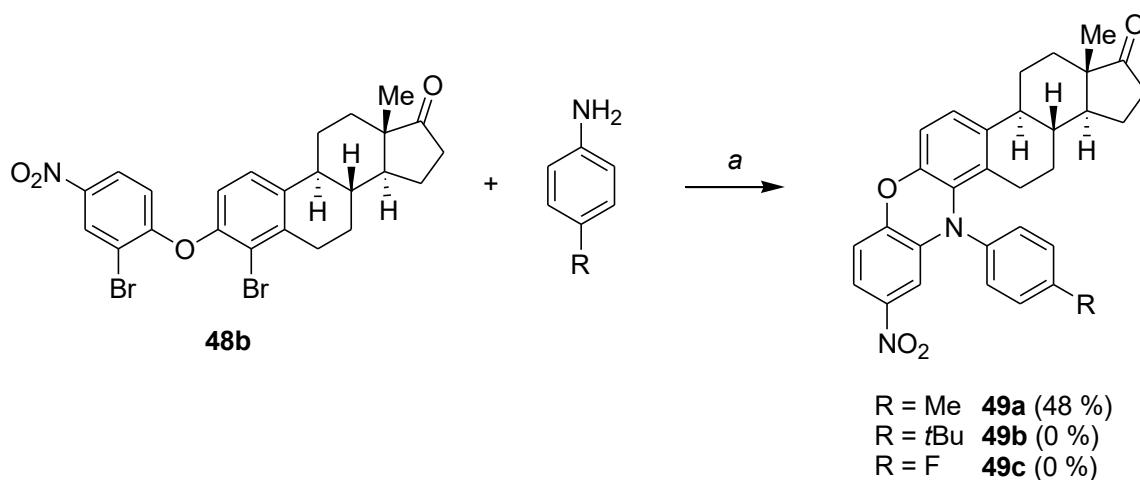


Abb. 54: Synthese der estronbasierten Oxazine **49a–c**.

(a) **48b**, Anilinderivat, KO*t*Bu, Pd(OAc)₂ (5 mol%), DPEphos (10 mol%), Xylol, Argon, Druckrohr, 130 °C, 20 h.

Während das *p*-methylsubstituierte Produkt **49a** bereits mit einer moderaten Ausbeute von 48 % erhalten wurde, führte die Reaktion mit 4-*tert*-Butylanilin bzw. 4-Fluoranilin nicht zu den Produkten **49b** bzw. **49c**. Offenbar haben sowohl die *tert*-Butylgruppe mit einem ausgeprägteren +I-Effekt als die Methylgruppe als auch der elektronenziehende Fluorsubstituent einen negativen Einfluss auf die Reaktion, denn es wurde bei beiden Reaktionen wieder ein vollständiger Umsatz von **48b**, aber keine Produktbildung festgestellt.

Da diese Ergebnisse keinen Hinweis darauf gaben, dass die Variation der Aniline weitere Erfolgschancen bieten würde, wurde auf weitere Versuche in diese Richtung verzichtet.

Stattdessen wurden auch die weiteren Ausgangsstoffe **48c–e** mit 4-Methylanilin umgesetzt (**Abb. 55**). Erfreulicherweise war die Übertragung der optimierten Reaktionsbedingungen auf das nitrosubstituierte Isomer **48c** möglich, wodurch das Produkt **49d** mit einer vergleichbaren Ausbeute von 51 % erhalten wurde. Leider zeigten aber auch die Ausgangsstoffe **48d** und **48e** nicht die gewünschte Reaktivität und es wurde trotz vollständigem Umsatz der Edukte keine Produktbildung beobachtet.

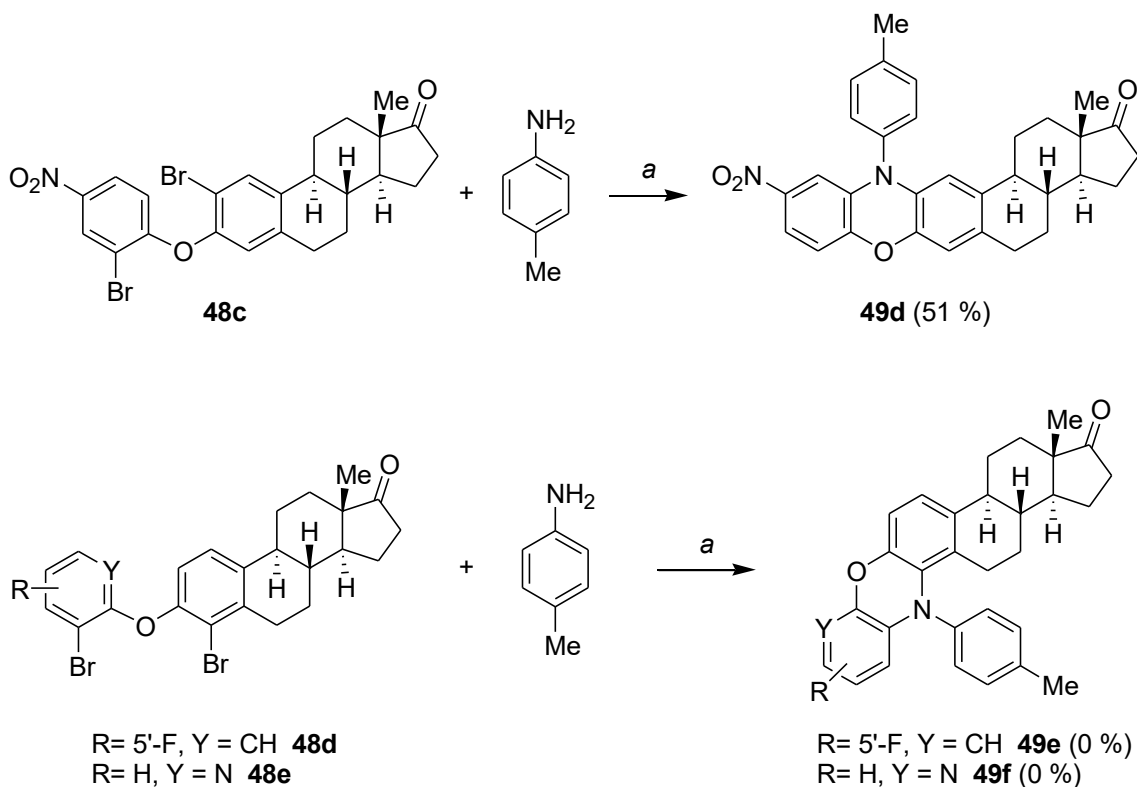


Abb. 55: Synthese der estronbasierten Oxazine **49d-f**.

(a) KOtBu, Pd(OAc)₂ (5 mol%), DPEphos (10 mol%), Xylool, Argon, Druckrohr, 130 °C, 20 h.

Die Untersuchungen zur Synthese estronbasierter Phenoxazine zeigen, dass die Synthese solcher Derivate mittels der doppelten Buchwald-Hartwig-Aminierung grundsätzlich möglich ist. Die Ergebnisse weisen jedoch auf eine Neigung zu Nebenreaktionen der Estron-aryl-ether **48b-e** hin, woraus eine große Anzahl an erfolglosen Optimierungsversuchen und Folgereaktionen resultierte.

Mögliche Nebenreaktionen wären die einfache Buchwald-Hartwig-Reaktion an einer der zwei Bromabgangsgruppen, die Debromierung durch den Palladiumkatalysator, aber auch die Addition des Amins an die Ketogruppe des Estrongrundgerüsts. Darüber hinaus können diese Nebenreaktionen in verschiedenster Kombination auftreten, wodurch eine große Anzahl potenzieller Nebenprodukte denkbar ist.

Außerdem wurde festgestellt, dass es sich bei den aufgestellten Reaktionsbedingungen um ein höchst spezialisiertes System handelt, welches lediglich auf die überaus elektronenarmen nitrogruppenhaltigen Edukte **48b** und **48c** und auch nur auf 4-Methylanilin anwendbar war. Leider war die Synthese des Ausgangsstoffs **48a** unter den verwendeten Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich, sodass keine Aussage über elektroneutrale Systeme im Vergleich zu den elektronenarmen Systemen möglich war.

5. Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Doktorarbeit wurden zwei große Themenkomplexe bearbeitet: Die „Synthese eines responsiven, antikoagulativen Linker-Wirkstoff-Systems“ sowie die „palladiumkatalysierte Funktionalisierung von Estron“. In beiden Teilgebieten wurden wertvolle Erkenntnisse gewonnen, zahlreiche neue Verbindungen synthetisiert und die gesetzten Zielstellungen erfolgreich erreicht.

Zur Synthese eines responsiven, antikoagulativen Linker-Wirkstoff-Systems wurde ein neuer Synthesepfad entwickelt, mit dessen Hilfe über insgesamt je 10 synthetische Stufen die Zielmoleküle Boc-Arg(Tos)-2-ABA-Dab(Tos) **26** und Boc-Arg(Tos)-4-ABA-Dab(Tos) **27** dargestellt wurden (**Abb. 56**). Auf dem Syntheseweg wurde außerdem eine Vielzahl neuer Erkenntnisse gewonnen.

Die Synthesestrategie für das Tosyl-Dabigatran **13**, einem neuen modifizierten Derivat des Wirkstoffs Dabigatran, wurde mithilfe diverser Publikationen und Patente optimiert. Dabei stellte insbesondere die selektive Einführung der Tosylschutzgruppe an der Amidfunktion des Dabigatrans einen entscheidenden neuen Schritt in der Synthesepfadplanung dar (**Kapitel 3.1.**).

Darüber hinaus wurden einige Untersuchungen zu den Aminobenzylalkohollinkern durchgeführt, wobei vor allem die Chemo Selektivität der 2- und 4-Aminobenzylalkohole (*N*-chemoselektiv) sowie des 4-Nitro-2-aminobenzylalkohols **16** (*O*-chemoselektiv) genauer in Augenschein genommen wurde. Die Verknüpfung der Linker mit einem geschützten L-Argininderivat sowie die Verwendung von L-Arginin als responsive Gruppe wurde bislang noch nicht in der Literatur beschrieben (**Kapitel 3.2.**).

Die Zielmoleküle **26** und **27** wurden anschließend im Rahmen der Kooperationsarbeit des RESPONSE-Projekts von Maitz *et al.* an ein Oligopeptid gebunden, um die responsive Gruppe zu vervollständigen. Zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Doktorarbeit war die Synthese bis zum Peptid-Linker-Dabigatran-Konjugat **29** erfolgreich (**Kapitel 3.3.**).

Messungen der mittleren inhibitorischen Konzentration IC_{50} beweisen, dass die in dieser Doktorarbeit neu synthetisierten Dabigatranderivate **12**, **13**, **26** und **27** eine FIIa-hemmende Wirkung haben, auch wenn diese geringer ausfällt als die von Dabigatran.

Weitere Ziele nach den in dieser Doktorarbeit beschriebenen Fortschritten werden die Abspaltung der Tosylschutzgruppen von **29** sowie die Anbindung des gesamten Systems an eine Hydrogeloberfläche sein. Dieses Wirkstofffreisetzungssystem soll dann mit Thrombin (FIIa) versetzt und die inhibitorische Wirkung gemessen werden. Bei positiven Ergebnissen wäre der nächste Schritt die Anwendung auf Stents.

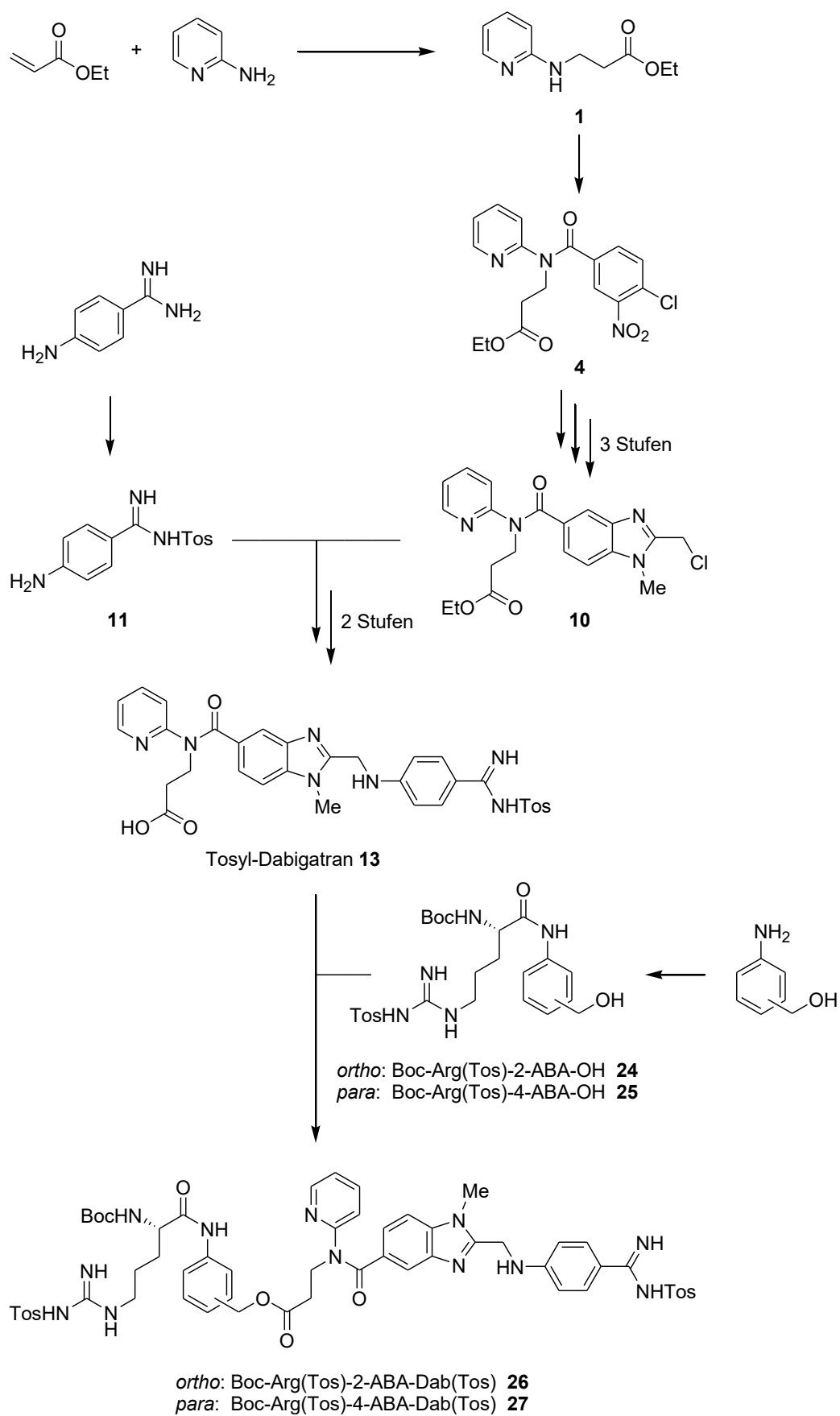


Abb. 56: Übersicht über die Syntheseroute von Boc-Arg(Tos)-ABA-Dab(Tos) **26** und **27**.

Im Themengebiet der palladiumkatalysierten Funktionalisierung des Naturstoffs Estron wurden zahlreiche Untersuchungen zu der Chemo- und Regioselektivität verschiedener Estronderivate durchgeführt.

Zunächst wurde sich ausgiebig mit der Suzuki-Miyaura-Reaktion an Estronderivaten befasst. Einer der ausgewählten Ausgangsstoffe war die Verbindung **34**, welche in einer chemoselektiven Suzuki-Miyaura-Reaktion unter Einsatz diverser Boronsäuren zu einer breiten Anzahl an monosubstituierten 4-Aryl- bzw. bissubstituierten 3,4-Diarylestronen umgesetzt wurde (**Abb. 57**). Mit Ausnahme der Cyanosubstitution wurden unabhängig von der Art des Substituenten stets sehr gute Ausbeuten von 84–99 % erreicht. Die optimierten Reaktionsbedingungen wurden auch auf den isomeren Ausgangsstoff 2-Brom-O-triflylestron **35** übertragen und es wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt (**Kapitel 4.1.**).

Ein ausgewähltes monosubstituiertes Substrat (**37e**) wurde außerdem als Ausgangsstoff für weitere Suzuki-Miyaura-Reaktionen verwendet, welche zu gemischten 3,4-Diarylestronen führten. **37e** wurde auch für eine anschließende Sonogashira-Reaktion erfolgreich eingesetzt.

Neben den synthetischen Untersuchungen wurde eine tiefgründige Analyse der in allen Produkten auftretenden Rotationshinderung des Arylrings in Position 3 durchgeführt. Mittels zweidimensionaler NMR-Messungen sowie Hochtemperatur-NMR-Messungen wurde dieses Phänomen am Beispiel von **38c** nachgewiesen.

Insgesamt wurden 22 neue Estronderivate synthetisiert. Ein Großteil dieser Produkte wurde bereits im Laufe dieser Doktorarbeit für biologische Tests eingereicht, deren Ergebnisse zur möglichen Anwendbarkeit als Wirkstoffe noch ausstehen.

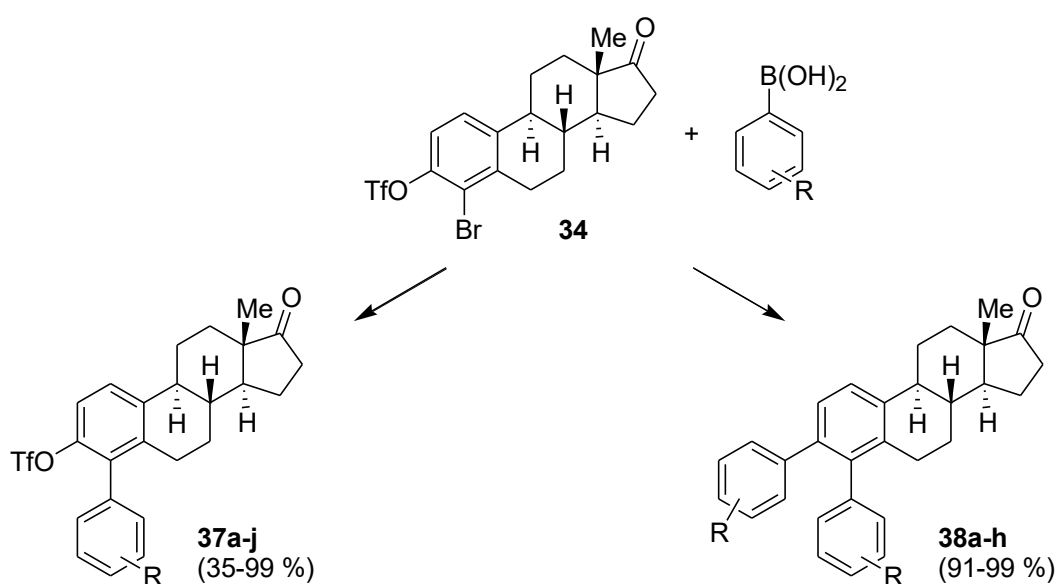


Abb. 57: Chemoselektive Suzuki-Miyaura-Reaktion an **34**.

Zudem wurde die Regioselektivität der Suzuki-Miyaura-Reaktion an der Verbindung **43** studiert. Mithilfe des Liganden cataCXium® A wurde eine selektive Monosubstitution an der Position 17 erreicht, welche an 9 Produkten mit unterschiedlichen Substituenten untersucht wurde (**Abb. 58**). Die Position des Arylsubstituenten am Estron wurde mithilfe zweidimensionaler NOESY-NMR-Messungen bestimmt (**Kapitel 4.2.**)

Im Unterschied zu den vorher untersuchten 3,4-Diarylestrenen wurde bei den 17-Arylestratetraenen **45a-j** ein klarer Einfluss der Substituenten auf die Ausbeuten festgestellt, wobei elektronenarme Substituenten zu geringeren Ausbeuten als elektronenreiche führten. Die Ausbeutespanne lag daher bei 45 % bis 96 %.

Aus **45f** und **45j** wurden außerdem zwei gemischte 3,17-Diarylestretetraene synthetisiert. Durch deren Röntgenkristallstrukturanalysen wurde der endgültige Beweis der Regioselektivität dieser Reaktion erbracht.

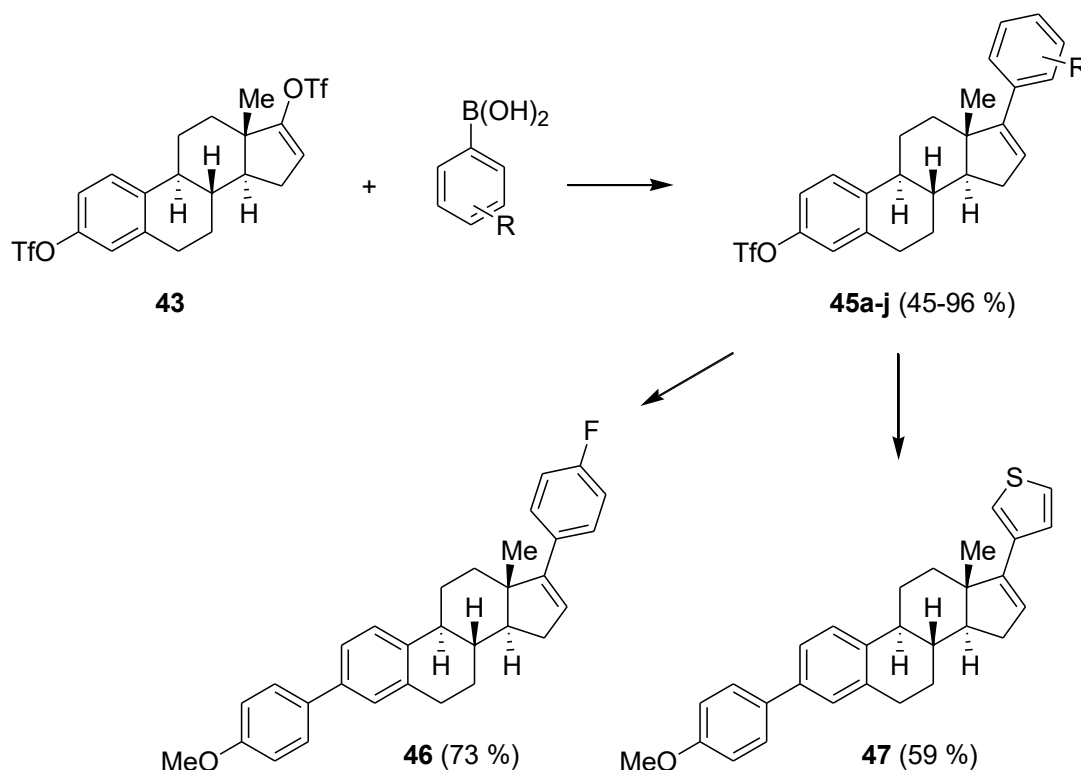


Abb. 58: Regioselektive Suzuki-Miyaura-Reaktion an **43**.

Neben der Suzuki-Miyaura-Reaktion wurde auch die doppelte Buchwald-Hartwig-Aminierung zur Synthese estronbasierter Phenoxazine untersucht (**Kapitel 4.3.**). Diese Reaktion erwies sich jedoch im Rahmen der in dieser Doktorarbeit durchgeführten Untersuchungen als höchst spezifisch gegenüber der Art der eingesetzten Substituenten, sodass neben den zwei erfolgreich synthetisierten neuen Oxazinoestronen **49a** und **49d** (**Abb. 59**) keine Übertragbarkeit der Reaktionsbedingungen auf weitere Derivate möglich war.

In Folgeuntersuchungen dieser Reaktion könnten mithilfe eines unsubstituierten Ausgangsstoffes gegebenenfalls weitere Erkenntnisse zu den elektronischen Einflüssen gewonnen werden. Für ein solches Edukt müsste jedoch erst noch eine neue Synthesestrategie entwickelt werden.

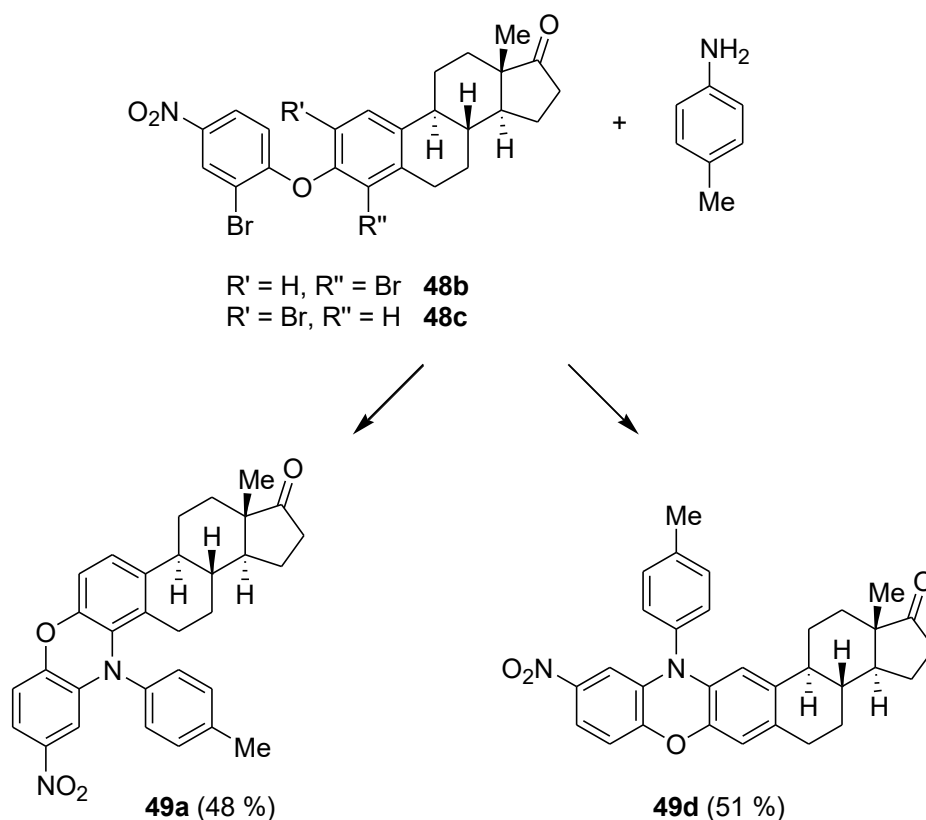


Abb. 59: In dieser Doktorarbeit erfolgreich synthetisierte estronbasierte Phenoxazine.

Anhang

6. Experimenteller Teil

Die eingesetzten Chemikalien wurden aus kommerziellen Quellen erworben. Sämtliche Säulenchromatographien wurden mit Kieselgel (70 bis 320 mesh) durchgeführt und mit der unpolaren Komponente des angegebenen Eluentengemisches gepackt.

Die NMR-Spektren wurden mit einem Bruker AVANCE 500 (500 MHz), einem Bruker AVANCE 300 III (300 MHz) bzw. einem Bruker AVANCE 250 II (250 MHz) gemessen. Alle Verschiebungen sind in ppm angegeben. Die Spektren wurden auf das Lösungsmittel CDCl_3 (^1H : 7.27 ppm; ^{13}C : 77.0 ppm) bzw. DMSO-d_6 (^1H : 2.49 ppm; ^{13}C : 39.5 ppm) kalibriert.

Die Massenspektren wurden mit einem Finnigan MAT 95 XP und die IR-Spektren mit einem Nicolet 380 FT-IR Spektrometer gemessen.

Die Röntgenkristallstrukturen wurden an einem Bruker-Nonius Apex X8 bzw. an einem Bruker Apex Kappa-II gemessen.

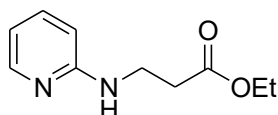
Die Messung der Schmelzpunkte erfolgte mit einem Mettler Toledo FP90 Thermoanalyzer und einem Leitz Laborlux 12 Pol S Mikroskop.

Die Drehwerte wurden mittels eines GYROMAT-HP High-Precision Digital Automatic Polarimeter (Dr. Kernchen) gemessen. Die Messung erfolgte in einer 20 mm langen Küvette.

Für alle in dieser Doktorarbeit synthetisierten und noch nicht literaturbekannten Verbindungen wurde ein umfangreicher Datensatz bestehend aus NMR, IR, MS, HRMS und Schmelzpunkt erstellt, es sei denn eine der Messungen war nicht möglich (z.B. GC/MS bei sehr schweren Molekülen oder der Schmelzpunkt bei Ölen).

6.1. Synthese von Tosyl-Dabigatran

3-(Pyridin-2-ylamino)-propansäureethylester (1)^[93]



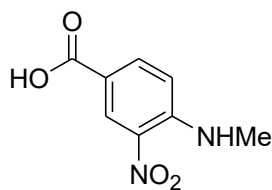
$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$, 194.23 g·mol⁻¹

In einem Kolben wird unter Rühren zu Ethylacrylat (90.0 mmol, 9.011 g) und 2-Aminopyridin (60.0 mmol, 5.647 g) Essigsäure (1.50 mL) gegeben. Das Gemisch wird 20 h bei 88 °C er-

hitzt. Nach Abkühlen der klaren gelben Reaktionslösung wird das überschüssige Ethylacrylat am Rotationsverdampfer entfernt (80 mbar, 45 °C). Das Produktgemisch wird mittels Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 1:1) gereinigt. Man erhält **1** als weiß-gelbe Kristalle (7.294 g, 63 %).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (t, ³J = 7.14 Hz, 3H, CH₃); 2.60 (t, ³J = 6.26 Hz, 2H, CH₂); 3.62 (q, ³J = 6.24 Hz, 2H, CH₂); 4.12 (pq, ³J = 7.14 Hz, 2H, CH₂); 4.94 (s, 1H, NH); 6.37 (dt, ³J = 8.41 Hz, ⁴J = 0.88 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.53 (ddd, ³J = 7.12 Hz, ³J = 5.07 Hz, ⁴J = 0.93 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.36 (ddd, ³J = 8.43 Hz, ³J = 7.14 Hz, ⁴J = 1.93 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.05 (ddd, ³J = 5.06 Hz, ⁴J = 1.87 Hz, ⁴J = 0.83 Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (CH₃); 34.2, 37.3, 60.5 (CH₂); 107.6, 112.8, 137.2, 147.9 (CH_{Ar}); 158.2 (C_{Ar}); 172.5 (C=O). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 194 (M⁺, 29), 149 (10), 121 (97), 119 (12), 107 (100), 94 (17), 79 (10), 78 (40).

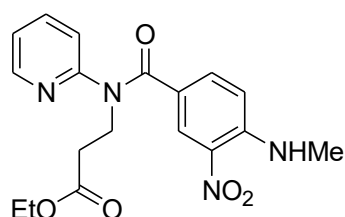
4-Methylamino-3-nitrobenzoesäure (**2**)^[93]



C₈H₈N₂O₄, 196.16 g·mol⁻¹

In einem Kolben wird unter Rühren zu 4-Chlor-3-nitrobenzoesäure (30.0 mmol, 6.047 g) und eine wässrige Methylamin-Lösung (41%, 11.360 g) gegeben. Das Gemisch wird 4 h bei 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen der klaren roten Reaktionslösung wird der pH-Wert mit H₂SO₄ auf 2 gebracht und die Suspension wird 10 min gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit reichlich dest. H₂O gewaschen. Nach Trocknen im Trockenschrank bei 90 °C erhält man **2** als gelbes Pulver (5.796 g, 99 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.99 (d, ³J = 4.95 Hz, 3H, CH₃); 7.01 (d, ³J = 9.11 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.95 (dd, ³J = 9.00 Hz, ⁴J = 1.50 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.52 (d, ³J = 4.65 Hz, 1H, NH); 8.58 (d, ⁴J = 1.86 Hz, 1H, CH_{Ar}); 12.85 (s, 1H, OH). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 29.9 (CH₃); 114.4 (CH_{Ar}); 116.8 (C_{Ar}); 128.3 (CH_{Ar}); 130.4 (C_{Ar}); 136.0 (CH_{Ar}); 147.9 (C_{Ar}); 166.0 (C=O). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 196 (M⁺, 100), 161 (62), 149 (20), 148 (36), 133 (23), 122 (21), 118 (27), 106 (20), 105 (80), 104 (59), 93 (1979 (40), 78 (40), 77 (69), 76 (34), 75 (20), 65 (76), 63 (31), 51 (26).

3-[(4-Methylamino-3-nitrobenzoyl)-pyridin-2-yl-amino]-propansäureethylester (3)

$C_{18}H_{20}N_4O_5$, 372.38 g·mol⁻¹

Syntheseweg 1^[12].

In einem Kolben wird zu **2** (3.0 mmol, 588 mg) Thionylchlorid (6 mL) und DMF (0.1 mL) gegeben. Das Gemisch wird unter Rühren 30 min bei 80 °C am Rückflusskühler erhitzt. Danach wird das restliche Thionylchlorid unter Hochvakuum entfernt und der erhaltene feste gelbe Rückstand wird in THF (9 mL) gelöst. Diese Lösung wird langsam zu einer Lösung von **1** (3.0 mmol, 583 mg) und Triethylamin (6.0 mmol, 607 mg) in THF (9 mL) zugetropft. Das Gemisch wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Einengen wird das Produktgemisch mittels Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 1:1) gereinigt. Man erhält **3** als oranges viskoses Öl (251 mg, 22 %).

Syntheseweg 2^[94].

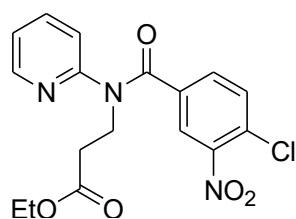
4 (4.0 mmol, 1.511 g) wird in DMF (7.3 mL) gelöst und die Lösung wird 15 min bei 70 °C gerührt. Bei 70 °C wird dann eine ethanolische Methylamin-Lösung (33%, 1.3 mL) zugegeben und die Reaktion kann 30 min unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen. Nach Einengen wird das Produktgemisch mittels Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 1:1) gereinigt. Man erhält **3** als orangen Feststoff (1.490 g, >99 %).

Syntheseweg 3^[94].

In einem Kolben wird zu 4-Chlor-3-nitrobenzoesäure (40.0 mmol, 8.062 g) Toluol (66 mL) und DMF (1 mL) zugegeben. Bei 70 °C wird Thionylchlorid (46.7 mmol, 5.556 g) gegeben und die Lösung wird 2 h erhitzt. Danach werden alle flüchtigen Bestandteile am Hochvakuum entfernt und der erhaltene feste gelbe Rückstand wird in Dichlormethan (40 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wird langsam eine Lösung von **1** (40.0 mmol, 7.769 g) und NEt(*i*Pr)₂ (77.3 mmol, 9.990 g) in Dichlormethan (40 mL) zugetropft. Die Mischung wird 1 h bei 0 °C gerührt. Nach Einengen wird zu dem Rückstand DMF (73 mL) gegeben und die Lösung wird 15 min bei 70 °C gerührt. Bei 70 °C wird dann eine ethanolische Methylamin-Lösung (33%, 13.3 mL) zugegeben und die Reaktion kann 30 min unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen. Nach Einengen wird das Produktgemisch mittels Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 1:1) gereinigt. Man erhält **3** als orangen Feststoff (14.821 g, >99 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.10 (t, 3J = 7.12 Hz, 3H, CH₃); 2.65 (t, 3J = 7.08 Hz, 2H, CH₂); 2.89 (d, 3J = 4.98 Hz, 3H, NH-CH₃); 3.95 (q, 3J = 7.12 Hz, 2H, CH₂); 4.17 (t, 3J = 7.08 Hz, 2H, CH₂); 6.81 (d, 3J = 9.14 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.06 (d, 3J = 8.05 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.19 (ddd, 3J = 7.46 Hz, 3J = 4.88 Hz, 4J = 0.87 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.31 (dd, 3J = 8.93 Hz, 4J = 1.96 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.67 (td, 3J = 7.59 Hz, 4J = 1.97 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.92 (d, 4J = 2.14 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.34 (q, 3J = 4.63 Hz, 1H, NH-CH₃); 8.40–8.42 (m, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.9, 29.7 (CH₃); 32.9, 44.5, 60.0 (CH₂); 113.7 (CH_{Ar}); 121.4 (C_{Ar}); 121.7, 121.9, 127.6 (CH_{Ar}); 129.7 (C_{Ar}); 135.9, 138.3 (CH_{Ar}); 146.5 (C_{Ar}); 148.8 (CH_{Ar}); 155.7 (C_{Ar}); 167.7, 170.9 (C=O). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 372 (M⁺, 4), 355 (7), 193 (7), 180 (9), 179 (100), 105 (47), 78 (9).

3-[(4-Chlor-3-nitrobenzoyl)-pyridin-2-yl-amino]-propansäureethylester (**4**)^[94]



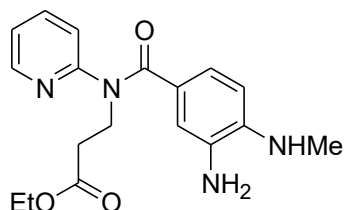
C₁₇H₁₆ClN₃O₅, 377.78 g·mol⁻¹

In einem Kolben wird zu 4-Chlor-3-nitrobenzoesäure (5.00 mmol, 1.008 g) Toluol (8 mL) und DMF (1 mL) gegeben. Bei 70 °C wird Thionylchlorid (5.83 mmol, 0.694 g) zugegeben und die Lösung wird 2 h erhitzt. Danach werden alle flüchtigen Bestandteile am Hochvakuum entfernt und der erhaltene feste gelbe Rückstand wird in Dichlormethan (5 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wird bei 0 °C langsam eine Lösung von **1** (5.00 mmol, 0.971 g) und NEt(*i*Pr)₂ (9.67 mmol, 1.250 g) in Dichlormethan (5 mL) zugetropft. Die Mischung wird 1 h bei 0 °C gerührt. Nach Einengen wird das Produktgemisch mittels Säulenchromatographie (Heptan/Ethylacetat 1:1) gereinigt. Man erhält **4** als gelber Sirup (1.751 g, 93 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.10 (t, 3J = 7.12 Hz, 3H, CH₃); 2.68 (t, 3J = 7.07 Hz, 2H, CH₂); 3.96 (q, 3J = 7.12 Hz, 2H, CH₂); 4.19 (t, 3J = 7.08 Hz, 2H, CH₂); 7.19–7.25 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.43 (dd, 3J = 8.37 Hz, 4J = 2.05 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.65 (d, 3J = 8.36 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.71–7.76 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.91 (d, 4J = 1.95 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.36 (ddd, 3J = 4.84 Hz, 3J = 1.92 Hz, 4J = 0.81 Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.9 (CH₃); 32.6, 44.4, 60.0 (CH₂); 121.8, 122.3, 125.4 (CH_{Ar}); 126.4 (C_{Ar}); 131.5, 132.9 (CH_{Ar}); 136.3 (C_{Ar}); 138.6 (CH_{Ar}); 147.0 (C_{Ar}); 148.8 (CH_{Ar}); 154.5 (C_{Ar}); 160.7, 170.8 (C=O). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 379, (M⁺, ³⁷Cl, 4), 377 (M⁺, ³⁵Cl, 10), 360 (26), 348 (15), 332 (18), 278 (13), 276 (31), 262 (39), 193

(40), 186 (31), 184 (100), 147 (77), 140 (33), 138 (98), 121 (28), 119 (32), 112 (19), 110 (56), 105 (16), 79 (34), 78 (43), 75 (31), 74 (11), 29 (39).

3-[(3-Amino-4-methylaminobenzoyl)-pyridin-2-yl-amino]-propansäureethylester (**5**)^[12]

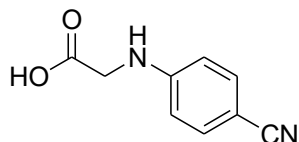


$C_{18}H_{22}N_4O_3$, 342.39 g·mol⁻¹

In einem Kolben wird zu **3** (27.0 mmol, 10.054 g), 10 % Pd/C (2.873 g) und Methanol (120 mL) gegeben. Das Gemisch wird 4 h unter H₂-Atmosphäre per H₂-Ballon gerührt. Daraufhin wird die Lösung über Celite filtriert, mit Ethylacetat nachgespült und eingeeengt. Man erhält **5** als braunes viskoses Öl (8.538 g, 92 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.10 (t, ³J = 7.12 Hz, 3H, CH₃); 2.59 (t, ³J = 7.16 Hz, 2H, CH₂); 2.64 (d, ³J = 4.83 Hz, 3H, NH-CH₃); 3.95 (q, ³J = 7.11 Hz, 2H, CH₂); 4.16 (t, ³J = 7.16 Hz, 2H, CH₂); 4.53 (s, 2H, NH₂); 5.07 (q, ³J = 4.92 Hz, 1H, NH-CH₃); 6.09 (d, ³J = 8.28 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.33 (dd, ³J = 8.15 Hz, ⁴J = 1.95 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.67 (d, ⁴J = 1.99 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.76 (d, ³J = 8.13 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.09 (ddd, ³J = 7.33 Hz, ³J = 4.89 Hz, ⁴J = 0.82 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.54 (td, ³J = 8.01 Hz, ⁴J = 1.95 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.37–8.39 (m, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.9, 29.7 (CH₃); 33.2, 44.0, 59.9 (CH₂); 106.8, 114.1, 119.9, 120.4, 121.7 (CH_{Ar}); 122.7, 134.1 (C_{Ar}); 137.3 (CH_{Ar}); 139.4 (C_{Ar}); 148.3 (CH_{Ar}); 156.5 (C_{Ar}); 170.6, 171.1 (C=O). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 342 (M⁺, 20), 150 (9), 149 (100), 121 (6), 94 (12), 78 (7).

(4-Cyanophenylamino)-essigsäure (**6**)^[95]

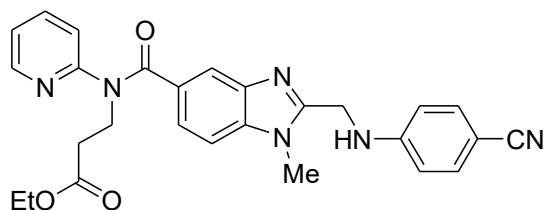


$C_9H_8N_2O_2$, 176.17 g·mol⁻¹

In einem Kolben wird unter Rühren zu 4-Aminobenzonitril (30.0 mmol, 3.544 g) und Bromessigsäure (60.0 mmol, 8.337 g) dest. H₂O (50 mL) gegeben. Das Gemisch wird 18 h bei 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird dieses 1 h bei 10 °C gerührt. Der Feststoff wird abfiltriert und mit reichlich dest. H₂O gewaschen. Nach Trocknen im Trockenschrank bei 90 °C erhält man **6** als weißgraues Pulver (4.578 g, 87 %).

¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.88 (s, 2H, CH₂); 6.63 (d, ³*J* = 8.79 Hz, 2H, CH_{Ar}); 6.88 (s, 1H, NH); 7.45 (d, ³*J* = 8.83 Hz, 2H, CH_{Ar}); 12.70 (s, 1H, OH). **¹³C NMR** (63 MHz, DMSO-d₆): δ = 43.9 (CH₂); 96.4 (CN); 112.1 (CH_{Ar}); 120.5 (C_{Ar}); 133.3 (CH_{Ar}); 151.9 (C_{Ar}); 171.8 (C=O). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 176 (M⁺, 19), 132 (11), 131 (100), 102 (18).

3-({2-[(4-Cyanophenylamino)-methyl]-1-methyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonyl}-pyridin-2-yl-amino)-propansäureethylester (7)^[12]

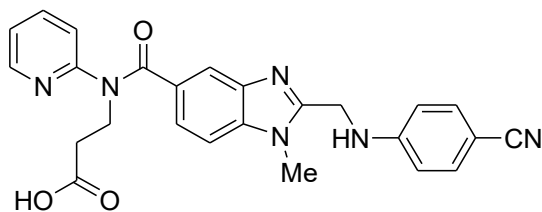


C₂₇H₂₆N₆O₃, 482.53 g·mol⁻¹

In einem Kolben werden **6** (13.2 mmol, 2.325 g) und 1,1'-Carbonyldiimidazol (13.2 mmol, 2.140 g) in THF (90 mL) für 2 h bei 70 °C unter Rückfluss gekocht. Daraufhin wird **5** (11.0 mmol, 3.766 g) zu der Suspension gegeben und das Gemisch wird weitere 24 h gekocht. Nach Einengen des Reaktionsgemisches wird der Rückstand in Eisessig (55 mL) aufgenommen und die Lösung wird 1 h bei 110 °C unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird daraufhin mit dest. H₂O (180 mL) verdünnt mit einer 1M NaOH-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird dreifach mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Einengen wird das Produktgemisch mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat) gereinigt. Man erhält **7** als orangen Feststoff (2.702 g, 51 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.11 (t, ³*J* = 7.12 Hz, 3H, CH₃); 2.67 (t, ³*J* = 7.14 Hz, 2H, CH₂); 3.75 (s, 3H, N-CH₃); 3.96 (q, ³*J* = 7.15 Hz, 2H, CH₂); 4.22 (t, ³*J* = 7.10 Hz, 2H, CH₂); 4.59 (d, ³*J* = 5.27 Hz, 2H, NH-CH₂); 6.81 (d, ³*J* = 8.87 Hz, 2H, CH_{Ar}); 6.88 (d, ³*J* = 8.05 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.10 (ddd, ³*J* = 7.39 Hz, ³*J* = 4.86 Hz, ⁴*J* = 0.88 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.16 (dd, ³*J* = 8.43 Hz, ⁴*J* = 1.54 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.26 (t, ³*J* = 5.35 Hz, 1H, NH-CH₂); 7.39 (d, ³*J* = 8.46 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.44–7.47 (m, 3H, CH_{Ar}); 7.50–7.56 (m, 1H, CH_{Ar}); 8.36–8.39 (m, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 13.9, 29.9 (CH₃); 33.0, 39.6, 44.3, 60.0 (CH₂); 96.7 (CN); 109.5, 112.3, 119.5 (CH_{Ar}); 120.4 (C_{Ar}); 121.2, 122.1, 122.8 (CH_{Ar}); 129.4 (C_{Ar}); 133.3 (CH_{Ar}); 137.2 (C_{Ar}); 137.9 (CH_{Ar}); 140.7 (C_{Ar}); 148.7 (CH_{Ar}); 151.7, 153.3, 156.0 (C_{Ar}); 170.3, 171.0 (C=O). **HRMS** (ESI): Berechnet für C₂₇H₂₆N₆O₃ (M+H⁺), 483.21392; gefunden 483.21378. Berechnet für C₂₇H₂₆N₆O₃ (M+Na⁺), 505.19586; gefunden 505.19579.

3-({2-[(4-Cyanophenylamino)-methyl]-1-methyl-1*H*-benzoimidazole-5-carbonyl}-pyridin-2-yl-amino)-propansäure (8)^[96] – “Cyano-Dabigatran”

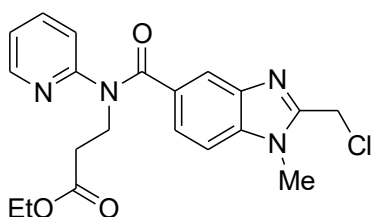


$C_{25}H_{22}N_6O_3$, 454.48 g·mol⁻¹

In einem Kolben wird **7** (5.00 mmol, 2.413 g) in Ethanol (20 mL) suspendiert. Natriumhydroxid (7.83 mmol, 313 mg) wird in H₂O (5 mL) gelöst und zu der ethanolischen Lösung zugegeben. Das 2-Phasen-Gemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Ethanols am Rotationsverdampfer wird H₂O (15 mL) zugegeben und die Lösung wird mit 1M HCl auf pH 5-6 gebracht. Das entstandene braune viskose Öl wird gesammelt und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält **8** als braunes Pulver (1.321 g, 58 %).

Smp. 204–205 °C. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆): 2.61 (t, ³J = 7.49 Hz, 2H, CH₂); 3.75 (s, 3H, N-CH₃); 4.18 (t, ³J = 7.50 Hz, 2H, CH₂); 4.59 (d, ³J = 5.48 Hz, 2H, NH-CH₂); 6.81 (d, ³J = 8.86 Hz, 2H, CH_{Ar}); 6.94 (d, ³J = 8.04 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.08–7.12 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.16 (dd, ³J = 8.43 Hz, ⁴J = 1.51 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.26 (t, ³J = 5.49 Hz, 1H, NH-CH₂); 7.38 (d, ³J = 8.42 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.44–7.47 (m, 3H, CH_{Ar}); 7.53 (td, ³J = 7.81 Hz, ⁴J = 1.94 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.37 (dd, ³J = 4.86 Hz, ⁴J = 1.24 Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 29.9 (CH₃); 32.9, 39.6, 44.4 (CH₂); 96.7 (CN); 109.5, 112.4, 119.5 (CH_{Ar}); 120.4 (C_{Ar}); 121.2, 122.0, 122.8 (CH_{Ar}); 129.5 (C_{Ar}); 133.3 (CH_{Ar}); 137.2 (C_{Ar}); 137.9 (CH_{Ar}); 140.8 (C_{Ar}); 148.7 (CH_{Ar}); 151.8, 153.3, 156.1 (C_{Ar}); 170.3, 172.6 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3362 (w), 3084 (w), 2926 (w), 2213 (m, CN), 1723 (m), 1606 (s), 1567 (m), 1527 (m), 1468 (m), 1438 (m), 1408 (s), 1316 (m), 1217 (m), 1174 (s), 1125 (m), 997 (m), 866 (m), 812 (s), 797 (s), 751 (m), 688 (m), 626 (m), 561 (m), 540 (s). **HRMS** (ESI): Berechnet für C₂₅H₂₂N₆O₃ (M+H⁺), 455.18262; gefunden 455.18245. Berechnet für C₂₅H₂₂N₆O₃ (M+Na⁺), 477.16456; gefunden 477.16406.

3-[(2-Chlormethyl)-1-methyl-1*H*-benzoimidazole-5-carbonyl]-pyridin-2-yl-amino]-propansäureethylester (10)

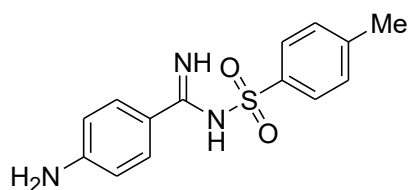


$C_{20}H_{21}ClN_4O_3$, 400.86 g·mol⁻¹

In einem Kolben wird zu **5** (29.5 mmol, 10.101 g) $\text{NEt}(i\text{Pr})_2$ (57.0 mmol, 7.367 g) und Dichlormethan (59 mL) gegeben und die Lösung wird auf 0 °C gekühlt. Chloressigsäurechlorid (29.5 mmol, 3.332 g) wird langsam zugetropft und die Lösung wird 3 h bei 0 °C gerührt. Nach Einengen des Reaktionsgemisches wird der Rückstand in Eisessig (150 mL) aufgenommen und die Lösung wird 2 h bei 110 °C unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wird daraufhin mit dest. H_2O (470 mL) verdünnt mit einer konz. NaOH-Lösung neutralisiert. Die wässrige Phase wird dreifach mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Einengen wird das Produktgemisch mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat) gereinigt. Man erhält **10** als hellbraunen Feststoff (2.807 g, 24 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.11 (t, 3J = 7.12 Hz, 3H, CH_3); 2.68 (t, 3J = 7.10 Hz, 2H, CH_2); 3.79 (s, 3H, N-CH_3); 3.97 (q, 3J = 7.12 Hz, 2H, CH_2); 4.22 (t, 3J = 7.10 Hz, 2H, CH_2); 5.01 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$); 6.89–6.92 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.11 (ddd, 3J = 7.41 Hz, 3J = 4.86 Hz, 4J = 0.94 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.22 (dd, 3J = 8.46 Hz, 4J = 1.58 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.43–7.47 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.55 (ddd, 3J = 8.00 Hz, 3J = 7.50 Hz, 4J = 1.96 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.38 (ddd, 3J = 4.84 Hz, 4J = 1.92 Hz, 4J = 0.76 Hz, 1H, CH_{Ar}). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): δ = 13.9, 30.1 (CH_3); 33.0, 36.8, 44.3, 60.0 (CH_2); 110.1, 120.0, 121.3, 122.1, 123.6 (CH_{Ar}); 129.9, 136.9 (C_{Ar}); 137.9 (CH_{Ar}); 140.6 (C_{Ar}); 148.7 (CH_{Ar}); 151.3, 155.9 (C_{Ar}); 170.1, 171.0 (C=O). **HRMS** (ESI): Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3$ (^{35}Cl , $\text{M}+\text{H}^+$), 401.13749; gefunden 401.13780. Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3$ (^{35}Cl , $\text{M}+\text{Na}^+$), 423.11944; gefunden 423.11980. Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3$ (^{37}Cl , $\text{M}+\text{H}^+$), 403.13534; gefunden 403.13674. Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3$ (^{37}Cl , $\text{M}+\text{Na}^+$), 425.11728; gefunden 425.11746.

4-[(4-Toluenesulfonyl)-carbamimidoyl]-aniline (**11**)

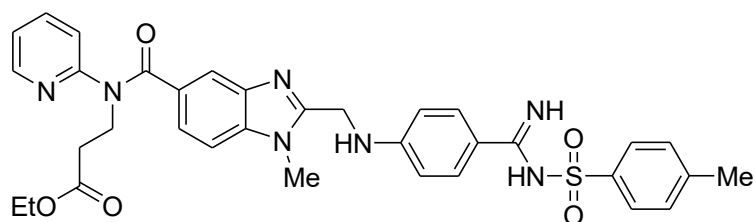


$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 289.35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In einem Kolben wird 4-Aminobenzamidin-Dihydrochlorid (2.0 mmol, 416 mg) in Aceton (3.0 mL) suspendiert und es wird eine 4M NaOH-Lösung (1.6 mL) zugegeben. Daraufhin wird 4-Toluensulfonylchlorid (2.0 mmol, 381 mg) in einer Portion zugegeben und das Zweiphasengemisch wird 10 min kräftig gerührt, bis ein weißer Feststoff ausfällt. Die wässrige Phase wird 3x mit Ethylacetat extrahiert, bis sich der gesamte Feststoff in der organischen Phase gelöst hat. Die gesammelte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhält **11** als weißen Feststoff (550 mg, 95 %).

Smp. 184–186 °C. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.33 (s, 3H, CH₃); 5.94 (s, 2H, NH₂); 6.54 (d, ³J = 8.76 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.31 (d, ³J = 8.04 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.64 (d, ³J = 8.74 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.76 (d, ³J = 8.21 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.86 (s, 1H, NH); 8.58 (s, 1H, NH). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.9 (CH₃), 112.5 (CH_{Ar}); 118.4 (C_{Ar}); 125.9, 129.2, 129.8 (CH_{Ar}); 140.4, 141.9, 153.3 (C_{Ar}); 162.3 (C=NH). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3445 (m), 3352 (m), 3232 (w), 1605 (s), 1504 (s), 1422 (s), 1265 (s), 1184 (m), 1135 (s), 1081 (s), 1017 (m), 810 (m), 790 (m), 768 (m), 705 (s), 665 (s), 540 (s). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 290 (16), 289 (M⁺, 289), 225 (30), 224 (77), 155 (17), 134 (63), 119 (21), 118 (46), 107 (26), 92 (33), 91 (82), 65 (36), 39 (10). **HRMS** (ESI): Berechnet für C₁₄H₁₅N₃O₂S (M+H⁺), 290.09577; gefunden 290.09596. Berechnet für C₁₄H₁₅N₃O₂S (M+Na⁺), 312.07772; gefunden 312.07774.

3-[(2-[(4-(4-Toluenesulfonyl)-carbamimidoyl]-phenylamino)-methyl)-1-methyl-1H-benzimidazole-5-carbonyl]-pyridin-2-yl-amino}-propansäureethylester (12**)**



C₃₄H₃₅N₇O₅S, 653.75 g·mol⁻¹

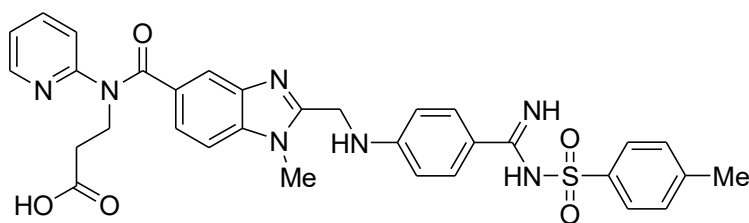
In einem Kolben werden **11** (1.00 mmol, 289 mg), **10** (1.00 mmol, 401 mg), Natriumiodid (1.00 mmol, 150 mg) und Natriumhydrogencarbonat (1.50 mmol, 126 mg) in Acetonitril (10 mL) suspendiert und 24 h bei 60 °C gekocht. Es wird dann Ethylacetat (10 mL) zugegeben und die organische Phase wird 1x mit dest. H₂O gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Einengen wird das Produktgemisch mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat) gereinigt. Man erhält **12** als hellbraunen Feststoff (301 mg, 46 %).

Smp. 87–88 °C. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.11 (t, ³J = 7.12 Hz, 3H, CH₃); 2.33 (s, 3H, CH_{3,Tos}); 2.67 (t, ³J = 7.08 Hz, 2H, CH₂); 3.74 (s, 3H, N-CH₃); 3.96 (q, ³J = 7.12 Hz, 2H, CH₂); 4.21 (t, ³J = 7.08 Hz, 2H, CH₂); 4.58 (d, ³J = 5.01 Hz, 2H, CH₂-NH); 6.73 (d, ³J = 8.91 Hz, 2H, CH_{Ar}); 6.87 (d, ³J = 8.06 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.04–7.12 (m, 2H, NH + CH_{Ar}); 7.14 (dd, ³J = 8.43 Hz, ⁴J = 1.50 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.31 (d, ³J = 8.04 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.38 (d, ³J = 8.46 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.45 (d, ⁴J = 1.04 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.52 (td, ³J = 7.79 Hz, ⁴J = 1.93 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.68 (d, ³J = 8.86 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.75 (d, ³J = 8.22 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.88 (s, 1H, NH); 8.37 (dd, ³J = 4.85 Hz, ⁴J = 1.25 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.62 (s, 1H, NH). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆):

δ = 13.9, 20.9, 29.9 (CH₃); 33.0, 39.8, 44.3, 60.0 (CH₂); 109.5, 111.4, 119.4, 121.2, 122.1, 122.8, 125.9, 129.2 (CH_{Ar}); 129.3 (C_{Ar}); 129.5 (CH_{Ar}); 137.2 (C_{Ar}); 137.8 (CH_{Ar}); 140.3, 140.7, 141.9 (C_{Ar}); 148.7 (CH_{Ar}); 152.0, 153.5, 156.0 (C_{Ar}); 162.1 (C=NH); 170.3, 171.0 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3324 (w), 2929 (w), 1726 (m), 1605 (s), 1514 (m), 1468 (m), 1404 (s), 1322 (s), 1258 (s), 1190 (s), 1130 (s), 1075 (s), 947 (w), 888 (w), 811 (m), 745 (m), 666 (s). **HRMS** (ESI): Berechnet für C₃₄H₃₅N₇O₅S (M+H⁺), 654.24931; gefunden 654.24881. Berechnet für C₃₄H₃₅N₇O₅S (M+Na⁺), 676.23126; gefunden 676.23109.

3-[[2-([4-[(4-Toluenesulfonyl)-carbamidimidoyl]-phenylamino)-methyl]-1-methyl-1H-benzoimidazole-5-carbonyl]-pyridin-2-yl-amino}-propansäure (13)

– “Tosyl-Dabigatran”



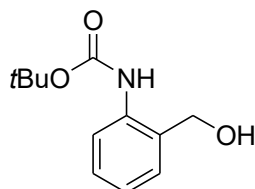
C₃₂H₃₁N₇O₅S, 625.70 g·mol⁻¹

In einem Kolben wird **12** (0.36 mmol, 235 mg) in Ethanol (3.60 mL) suspendiert. Natriumhydroxid (0.56 mmol, 23 mg) wird in H₂O (0.36 mL) gelöst und zu der ethanolischen Lösung gegeben. Das 2-Phasen-Gemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Ethanols am Rotationsverdampfer wird H₂O (1.08 mL) zugegeben und die Lösung wird mit 1M HCl auf pH 5-6 gebracht. Das entstandene braune viskose Öl wird gesammelt, mehrfach mit H₂O gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Man erhält **13** als hellbraunes Pulver (201 mg, 89 %).

Smp. 160–162 °C. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.34 (s, 3H, CH_{3,Tos}); 2.62 (t, ³J = 7.42 Hz, 2H, CH₂); 3.88 (s, 3H, N-CH₃); 4.16 (t, ³J = 7.40 Hz, 2H, CH₂); 4.83 (s, CH₂-NH); 6.76 (d, ³J = 8.90 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.07 (d, ³J = 8.03 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.11–7.15 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.30–7.35 (m, 3H, CH_{Ar}); 7.56–7.77 (m, 7H, CH_{Ar}); 7.92 (s, 1H, NH); 8.34 (dd, ³J = 4.85 Hz, ⁴J = 1.22 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.75 (s, 1H, NH). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.9, 31.0 (CH₃); 32.7, 39.3, 44.5 (CH₂); 111.4, 111.8, 116.1 (CH_{Ar}); 120.5 (C_{Ar}); 121.7, 122.0, 124.7, 125.9, 129.2, 129.6 (CH_{Ar}); 134.9 (C_{Ar}); 138.3 (CH_{Ar}); 140.2, 142.0 (C_{Ar}); 148.8 (CH_{Ar}); 151.5, 154.0, 155.5 (C_{Ar}); 162.0 (C=NH); 169.2, 172.5 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3325 (w), 2921 (w), 1716 (w), 1605 (m), 1407 (m), 1326 (m), 1264 (m), 1130 (m), 1075 (m), 805 (m), 761 (m), 665 (m), 546 (s). **HRMS** (ESI): Berechnet für C₃₂H₃₁N₇O₅S (M+H⁺), 626.21801; gefunden 626.21727.

6.2. Synthese und Modellreaktionen der Aminobenzylalkohol-linker

2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-aminobenzylalkohol (**14**)^[101]

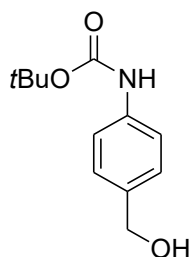


$C_{12}H_{17}NO_3$, 223.27 g·mol⁻¹

In einem Kolben wird zu 2-Aminobenzylalkohol (10.0 mmol, 1.232 g) und THF (30 mL) Di-*tert*-butyldicarbonat (10.4 mmol, 2.270 g) gegeben. Die Lösung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produktgemisch wird mittels basischer Säulenchromatographie (Heptan/Ethylacetat 3:1, 1 % NEt₃) gereinigt. Man erhält **14** als gelbes viskoses Öl (2.181 g, 98 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.46 (s, 9H, CH_{3,tBu}); 4.51 (d, ³J = 5.05 Hz, 2H, CH₂); 5.42 (t, ³J = 5.31 Hz, 1H, OH); 7.04 (ptd, ³J = 7.45 Hz, ⁴J = 1.21 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.21 (td, ³J = 7.78 Hz, ⁴J = 1.56 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.30 (dd, ³J = 7.52 Hz, ⁴J = 1.22 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.58 (d, ³J = 7.89 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.51 (s, 1H, NH). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 28.1 (CH_{3,tBu}); 60.9 (CH₂); 79.1 (C_{tBu}); 121.8, 123.3, 127.2, 127.5 (CH_{Ar}); 132.7, 136.5 (C_{Ar}); 152.9 (C=O). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 223 (M⁺, 7), 167 (22), 132 (30), 123 (23), 105 (62), 104 (23), 93 (10), 78 (10), 77 (21), 57 (tBu⁺, 100), 41 (27), 29 (10).

4-(*tert*-Butoxycarbonyl)-aminobenzylalkohol (**15**)^[101]

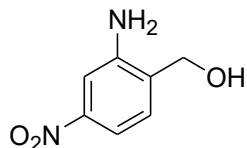


$C_{12}H_{17}NO_3$, 223.27 g·mol⁻¹

In einem Kolben wird zu 4-Aminobenzylalkohol (10.0 mmol, 1.232 g) und THF (30 mL) Di-*tert*-butyldicarbonat (10.4 mmol, 2.270 g) gegeben. Die Lösung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produktgemisch wird mittels basischer Säulenchromatographie (Heptan/Ethylacetat 2:1, 1 % NEt₃) gereinigt. Man erhält **15** als weißen Feststoff (2.247 g, >99 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.46 (s, 9H, CH_{3,tBu}); 4.39 (d, ³*J* = 5.38 Hz, 2H, CH₂); 5.03 (t, ³*J* = 5.63 Hz, 1H, OH); 7.17 (d, ³*J* = 8.51 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.38 (d, ³*J* = 8.47 Hz, 2H, CH_{Ar}); 9.24 (s, 1H, NH). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 28.1 (CH_{3,tBu}); 62.6 (CH₂); 78.8 (C_{tBu}); 117.6, 126.9 (CH_{Ar}); 136.1, 138.1 (C_{Ar}); 152.8 (C=O). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 223 (M⁺, 7), 167 (41), 138 (14), 132 (11), 123 (17), 122 (18), 120 (16), 106 (14), 94 (15), 77 (15), 57 (tBu⁺, 100), 41 (29), 29 (10).

2-Amino-4-nitrobenzylalkohol (**16**)^[102]

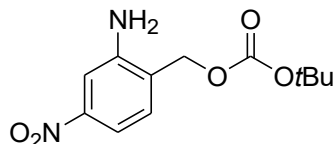


C₇H₈N₂O₃, 168.15 g·mol⁻¹

In einem Kolben wird unter Argon zu 4-Nitroanthranilsäure (10.0 mmol, 1.821 g) und THF (20 mL) bei 0 °C BH₃·THF (1M, 30.0 mmol, 30 mL) gegeben. Die Lösung wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird eine 4M wässrige NaOH-Lösung (30 mL) zugeben und die Reaktionslösung wird 30 min kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird 3x mit Ethylacetat extrahiert und die gesammelte org. Phase wird 1x mit einer ges. NaHCO₃-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Einengen erhält man **16** als orangen Feststoff (1.686 g, >99 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.43 (s, 2H, CH₂); 5.34 (s, 1H, OH); 5.55 (s, 2H, NH₂); 7.35–7.36 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.45–7.46 (m, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 59.9 (CH₂); 107.6, 110.1, 127.2 (CH_{Ar}); 132.8, 146.7, 147.2 (C_{Ar}). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 169 (69), 168 (M⁺, 72), 150 (100), 149 (20), 120 (10), 105 (13), 104 (38), 94 (14), 93 (23), 92 (18), 78 (17), 77 (78), 76 (14), 67 (11), 66 (16), 65 (48), 63 (13), 52 (21), 51 (23), 41 (10), 39 (20), 30 (9).

(2-Amino-4-nitrobenzyl)-tert-butyl-carbonat (**17**)



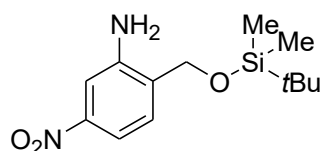
C₁₂H₁₆N₂O₅, 268.27 g·mol⁻¹

In einem Kolben wird zu **16** (3.00 mmol, 504 mg) und THF (9 mL) Di-tert-butylidicarbonat (3.12 mmol, 681 mg) gegeben. Die Lösung wird 20 h bei 60 °C unter Rückfluss gekocht. Das

Produktgemisch wird mittels basischer Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 3:1, 1 % NEt₃) gereinigt. Man erhält **17** als gelben Feststoff (508 mg, 63 %).

Smp. 78–79 °C. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.42 (s, 9H, CH_{3,tBu}); 5.01 (s, 2H, CH₂); 5.82 (s, 2H, NH₂); 7.27–7.35 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.50 (d, ⁴J = 2.14 Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 27.3 (CH_{3,tBu}); 64.4 (CH₂); 81.8 (C_{tBu}); 108.9, 109.7 (CH_{Ar}); 125.1 (C_{Ar}); 130.1 (CH_{Ar}); 147.8, 148.3 (C_{Ar}); 152.8 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3484 (w), 3393 (m), 2982 (w), 1733 (s), 1635 (m), 1514 (s), 1371 (m), 1345 (m), 1274 (s), 1253 (s), 1147 (s), 1082 (m), 946 (w), 918 (w), 874 (m), 844 (m), 818 (m), 789 (m), 765 (m), 737 (s). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 268 (M⁺, 16), 212 (100), 151 (77), 150 (88), 105 (18), 104 (39), 93 (27), 78 (13), 77 (19), 65 (11), 57 (tBu⁺, 75), 52 (10), 43 (15), 41 (25), 39 (12). **HRMS** (ESI): Berechnet für C₁₂H₁₆N₂O₅ (M+H⁺), 269.11320; gefunden 269.11338. Berechnet für C₁₂H₁₆N₂O₅ (M+Na⁺), 291.09514; gefunden 291.09552.

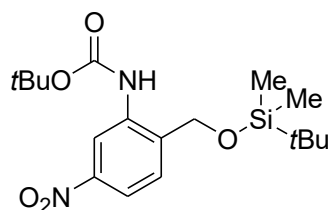
2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-5-nitroanilin (18**)**^[103]



C₁₃H₂₂N₂O₃Si, 282.41 g·mol⁻¹

In einem Kolben wird Natriumhydrid (60 % auf Mineralöl, 11 mmol, 440 mg) in THF (25 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. **16** (10 mmol, 1.681 g) wird zugegeben und die Reaktionsmischung wird 15 min bei 0 °C gerührt. Daraufhin wird eine Lösung aus *tert*-Butyldimethylsilylchlorid (12 mmol, 1.809 g) in THF (12 mL) tropfenweise zugegeben. Die Mischung wird weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produktgemisch wird mittels Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 7:1) gereinigt. Man erhält **18** als orangenen Feststoff (2.279 g, 81 %).

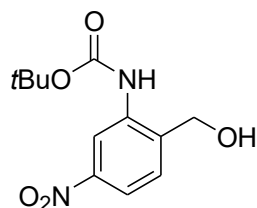
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.08 (s, 6H, 2xSi-CH₃); 0.90 (s, 9H, CH_{3,tBu}); 5.61 (s, 2H, CH₂); 5.55 (s, 2H, NH₂); 7.33–7.41 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.47 (d, ⁴J = 2.09 Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): δ = -5.4 (2xSi-CH₃); 17.9 (Si-C_{tBu}); 25.7 (CH_{3,tBu}); 61.4 (CH₂); 107.7, 110.2, 126.4 (CH_{Ar}); 131.5, 146.1, 147.2 (C_{Ar}). **²⁹Si NMR** (60 MHz, DMSO-d₆): δ = 21.65. **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 282 (M⁺, 1), 226 (14), 225 (M⁺-tBu, 100), 207 (11), 178 (10), 151 (11), 105 (11), 104 (17), 93 (13), 77 (13), 75 (67), 57 (tBu⁺, 15), 41 (13).

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxymethyl)-5-nitroanilin (**19**)**

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$, $382.53 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

In einem Kolben werden **18** (8 mmol, 2.259 g) und Di-*tert*-butyldicarbonat (8 mmol, 1.746 g) in THF (8 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. 4-Dimethylaminopyridin (DMAP, 8 mmol, 977 mg) wird portionsweise zugegeben und die Lösung kann sich über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur aufwärmen. Das Produktgemisch wird mittels basischer Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 9:1, 1 % NEt_3) gereinigt. Man erhält **19** als gelbes vikoses Öl (2.702 g, 88 %).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 0.09 (s, 6H, $2 \times \text{Si-CH}_3$); 0.90 (s, 9H, CH_3 , $t\text{Bu}$); 1.47 (s, 9H, CH_3 , $t\text{Bu}$); 4.83 (s, 2H, CH_2); 7.60 (d, 3J = 8.51 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.94 (dd, 3J = 8.48 Hz, 4J = 2.40 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.51 (d, 4J = 2.33 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.86 (s, 1H, NH). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO-d_6): δ = -5.5 ($2 \times \text{Si-CH}_3$); 17.8 ($\text{Si-C}_{t\text{Bu}}$); 25.6 (CH_3 , $t\text{Bu}$); 27.9 (CH_3 , $t\text{Bu}$); 61.9 (CH_2); 80.1 ($\text{C}_{t\text{Bu}}$); 115.7, 118.0, 127.6 (CH_{Ar}); 136.9, 138.6, 146.7 (C_{Ar}); 152.7 (C=O). **^{29}Si NMR** (60 MHz, DMSO-d_6): δ = 22.84. **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3347 (w), 2954 (w), 2939 (m), 2857 (w), 1732 (m), 1530 (s), 1462 (m), 1432 (m), 1392 (m), 1345 (m), 1235 (s), 1154 (s), 1057 (m), 1006 (m), 898 (m), 835 (s), 778 (m), 738 (m), 706 (m). **HRMS** (ESI): Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 383.19968; gefunden 383.20041. Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), 405.18162; gefunden 405.18200.

2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-amino-4-nitrobenzylalkohol (20**)**

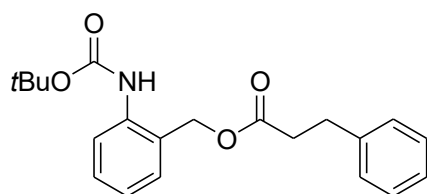
$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$, $268.27 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

In einem Kolben wird **19** (6 mmol, 2.295 g) in THF (18 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Es werden eine Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1 M in THF, 18 mL) und Brine (36 mL) zugegeben und das Gemisch wird 1 h kräftig gerührt. Die wässrige Phase wird 2x mit Ethylacetat extrahiert und die gesammelte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet. Das

Produktgemisch wird mittels basischer Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 2:1, 1 % NEt₃) gereinigt. Man erhält **20** als orangen Feststoff (1.232 g, 69 %).

Smp. 110–111 °C. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.48 (s, 9H, CH_{3,tBu}); 4.62 (d, ³J = 4.39 Hz, 2H, CH₂); 5.71 (t, ³J = 4.97 Hz, 1H, OH); 7.60 (d, ³J = 8.47 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.92 (dd, ³J = 8.45 Hz, ⁴J = 2.40 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.51 (d, ⁴J = 2.24 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.90 (s, 1H, NH). **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 27.9 (CH_{3,tBu}); 60.1 (CH₂); 80.1 (C_{tBu}); 115.6, 117.9, 128.1 (CH_{Ar}); 137.1, 139.9, 146.6 (C_{Ar}); 152.8 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3494 (w), 3397 (w), 3353 (w), 2988 (w), 2942 (w), 2875 (w), 1728 (m), 1700 (m), 1531 (s), 1474 (m), 1432 (m), 1393 (m), 1368 (m), 1364 (s), 1277 (m), 1246 (s), 1152 (s), 1089 (m), 1052 (m), 1022 (m), 889 (m), 832 (m), 808 (m), 733 (m). **HRMS** (ESI): Berechnet für C₁₂H₁₆N₂O₅ (M+Na⁺), 291.09514; gefunden 291.09525.

3-Phenylpropansäure-[2-(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-benzylester (**21**)



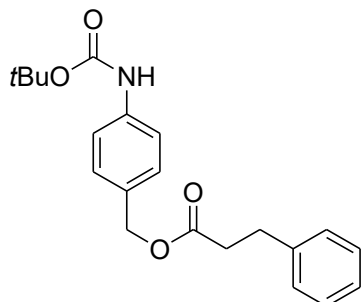
C₂₁H₂₅NO₄, 355.43 g·mol⁻¹

In einem Kolben wird eine Lösung aus 3-Phenylpropionsäure (2.70 mmol, 406 mg) und *N*-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline (EEDQ, 2.70 mmol, 668 mg) in THF (6.75 mL) für 2 h bei 60 °C unter Rückfluss gekocht. Daraufhin wird zu dieser Lösung eine Lösung aus **14** (2.25 mmol, 502 mg) und Triethylamin (2.70 mmol, 273 mg) in THF (6.75 mL) zugegeben und das Gesamtgemisch wird weitere 24 h bei 60 °C gekocht. Das Produktgemisch wird mittels basischer Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1, 1 % NEt₃) gereinigt. Man erhält **21** als weißen Feststoff (656 mg, 82%).

Smp. 68–69 °C. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 1.54 (s, 9H, CH_{3,tBu}); 2.67 (t, ³J = 7.67 Hz, 2H, CH₂); 2.95 (t, ³J = 7.76 Hz, 2H, CH₂); 5.12 (s, 2H, CH₂); 7.04–7.38 (m, 9H, 8xCH_{Ar}, 1xNH); 7.85 (d, ³J = 8.15 Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 28.3 (CH_{3,tBu}); 30.9, 35.8, 63.8 (CH₂); 80.5 (C_{tBu}); 122.3, 123.7 (CH_{Ar}); 125.4 (C_{Ar}); 126.3 (CH_{Ar}); 128.2, 128.5 (2xCH_{Ar}); 129.7, 130.9 (CH_{Ar}); 137.3, 140.1 (C_{Ar}); 153.2, 173.0 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3346 (w), 2977 (w), 1712 (s), 1587 (m), 1484 (m), 1392 (m), 1367 (m), 1269 (m), 1230 (s), 1191 (m), 1166 (s), 1146 (s), 1046 (m), 956 (m), 902 (m), 868 (m), 846 (m), 802 (s), 769 (m), 754 (m), 718 (m), 693 (m), 634 (m), 561 (m). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 355 (M⁺, 5), 299 (8), 255 (15), 150 (28), 132 (36), 122 (21), 106 (69), 105 (56), 104 (30), 91 (33), 78 (19), 77

(24), 57 ($t\text{Bu}^+$, 100), 41 (24). **HRMS** (ESI): Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ ($\text{M}+\text{Na}^+$), 378.16758. Gefunden 378.16758.

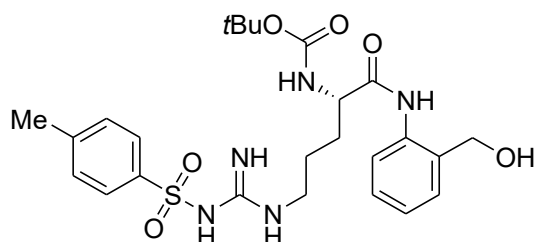
3-Phenylpropansäure-[4-(*tert*-butoxycarbonyl)-amino]-benzylester (22)



$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$, 355.43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

In einem Kolben wird eine Lösung aus 3-Phenylpropionsäure (2.70 mmol, 406 mg) und *N*-Ethoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydroquinoline (EEDQ, 2.70 mmol, 668 mg) in THF (6.75 mL) für 2 h bei 60 °C unter Rückfluss gekocht. Daraufhin wird zu dieser Lösung eine Lösung aus **15** (2.25 mmol, 502 mg) und Triethylamin (2.70 mmol, 273 mg) in THF (6.75 mL) zugegeben und das Gesamtgemisch wird weitere 24 h bei 60 °C gekocht. Das Produktgemisch wird mittels basischer Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1, 1 % NEt_3) gereinigt. Man erhält **22** als farbloses Öl (641 mg, 80%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.55 (s, 9H, $\text{CH}_{3,t\text{Bu}}$); 2.68 (t, 3J = 7.75 Hz, 2H, CH_2); 2.98 (t, 3J = 7.78 Hz, 2H, CH_2); 5.07 (s, 2H, CH_2); 6.70 (s, 1H, NH); 7.18–7.39 (m, 9H, CH_{Ar}). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): δ = 28.3 ($\text{CH}_{3,t\text{Bu}}$); 30.9, 35.8, 65.9 (CH_2); 80.5 ($\text{C}_{t\text{Bu}}$); 118.4, 126.2, 128.1, 128.4, 129.2 (CH_{Ar}); 130.3, 138.4, 140.3 (C_{Ar}); 152.6, 172.7 ($\text{C}=\text{O}$). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu}$ = 3347 (w), 2968 (w), 1716 (s), 1590 (m), 1513 (m), 1481 (m), 1390 (m), 1320 (w), 1268 (m), 1231 (s), 1188 (m), 1165 (s), 1144 (s), 1040 (m), 950 (m), 899 (m), 867 (m), 819 (m), 800 (s), 781 (m), 752 (m), 709 (m), 699 (m), 601 (m), 558 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 355 (M^+ , 2), 299 (M^+-tBu , 9), 150 (51), 132 (13), 106 (47), 105 (26), 91 (20), 78 (13), 77 (17), 57 ($t\text{Bu}^+$, 100), 41 (23). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (M^+), 355.17781. Gefunden 355.17717.

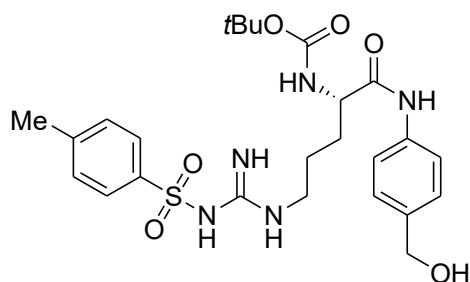
N^{α} -(*tert*-Butoxycarbonyl)- N^{ω} -tosyl-L-Arginin-(2-aminobenzylalkohol)-amid (24**) – “Boc-Arg(Tos)-2-ABA-OH”**

$C_{25}H_{35}N_5O_6S$, 533.64 g·mol⁻¹

In einem Kolben werden 2-Aminobenzylalkohol (2-ABA, 5.5 mmol, 0.677 g) und N^{α} -(*tert*-Butoxycarbonyl)- N^{ω} -tosyl-L-Arginin (Boc-Arg(Tos)-COOH, 5.0 mmol, 2.143 g) in Dichlormethan (50 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Über 30 min wird unter Argon eine Lösung aus Diisopropylcarbodiimid (DIC, 5.0 mmol, 0.631 g) in Dichlormethan (25 mL) zu der Suspension zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C gerührt, dann weiterhin 22 h bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird dann nacheinander mit einer 1M HCl-Lösung (100 mL), einer 5% NaHCO₃-Lösung (100 mL) und mit dest. H₂O (100 mL) gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Einengen wird das Produktgemisch mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat) gereinigt. Man erhält **24** als weißen Feststoff (2.541 g, 95 %). Das Produkt enthält geringe Mengen an Diisopropylharnstoff (<5 %).

$[\alpha]_D^{30} = -79.3$ (CHCl₃, $\beta = 1.1$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 79–80 °C. **¹H NMR** (250 MHz, DMSO-d₆): 1.40 (s, 9H, CH_{3,tBu}); 1.50–1.72 (m, 4H, 2xCH₂); 2.31 (s, 3H, CH_{3,Tos}); 3.04–3.06 (m, 2H, CH₂); 3.92–4.01 (m, 1H, CH); 4.48 (d, ³J = 5.26 Hz, 2H, CH₂); 5.37 (t, ³J = 5.58 Hz, 1H, OH); 6.56–6.77 (m, 2H, NH); 7.11 (ptd, ³J = 7.41 Hz, ⁴J = 1.02 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.19–7.26 (m, 4H, CH_{Ar}); 7.35 (d, ³J = 7.28 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.63 (d, ³J = 7.63 Hz, 2H, CH_{Ar}); 9.52 (s, 1H, NH). **¹³C NMR** (63 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.8 (CH_{3,Tos}); 28.1 (CH_{3,tBu}); 28.7 (3xCH₂); 55.0 (CH); 60.6 (CH₂); 78.3 (C_{tBu}); 123.0, 124.3 (CH_{Ar}); 125.5 (CH_{Ar}); 127.2, 127.5 (CH_{Ar}); 129.0 (CH_{Ar}); 133.7, 135.7, 141.0, 155.8 (C_{Ar}); 156.6, 156.8 (C=O + C=NH); 171.0 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3324 (m), 2971 (w), 2928 (w), 1620 (m), 1537 (s), 1452 (m), 1365 (m), 1247 (s), 1160 (s), 1128 (s), 1079 (s), 1014 (m), 813 (m), 755 (m), 672 (s), 552 (s). **HRMS** (ESI): Berechnet für C₂₅H₃₅N₅O₆S (M+H⁺), 534.23808; gefunden 534.23772. Berechnet für C₂₅H₃₅N₅O₆S (M+Na⁺), 556.22003; gefunden 556.21977.

***N*^α-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*^ω-tosyl-L-Arginin-(4-aminobenzylalkohol)-amid (25) – “Boc-Arg(Tos)-4-ABA-OH”**



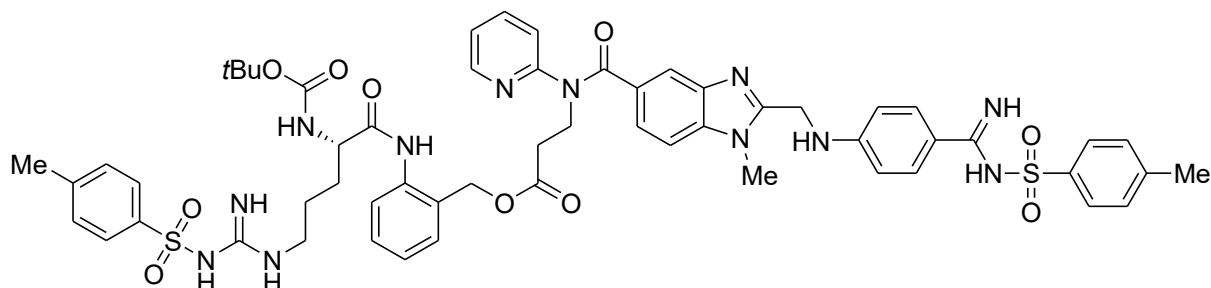
$C_{25}H_{35}N_5O_6S$, 533.64 g·mol⁻¹

In einem Kolben werden 4-Aminobenzylalkohol (4-ABA, 5.5 mmol, 0.677 g) und *N*^α-(*tert*-Butoxycarbonyl)-*N*^ω-tosyl-L-Arginin (Boc-Arg(Tos)-COOH, 5.0 mmol, 2.143 g) in Dichlormethan (50 mL) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Über 30 min wird unter Argon eine Lösung aus Diisopropylcarbodiimid (DIC, 5.0 mmol, 0.631 g) in Dichlormethan (25 mL) zu der Suspension zugetropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C gerührt, dann weiterhin 22 h bei Raumtemperatur. Nach Einengen wird das Produktgemisch mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat) gereinigt. Man erhält **37** als gelben Feststoff (2.415 g, 91 %). Das Produkt enthält geringe Mengen an Diisopropylharnstoff (<5 %).

$[\alpha]_D^{30} = -13.2$ (CHCl₃, $\beta = 1.6$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 83–84 °C. **¹H NMR** (250 MHz, DMSO-d₆): 1.37 (s, 9H, CH_{3,tBu}); 1.51–1.56 (m, 4H, 2xCH₂); 2.29 (s, 3H, CH_{3,Tos}); 3.05–3.07 (m, 2H, CH₂); 4.02–4.06 (m, 1H, CH); 4.43 (d, ³*J* = 5.54 Hz, 2H, CH₂); 5.10 (t, ³*J* = 5.64 Hz, 1H, OH); 6.56–6.99 (m, 4H, NH); 7.21–7.26 (m, 4H, CH_{Ar}); 7.55 (d, ³*J* = 8.44 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.62 (d, ³*J* = 8.16 Hz, 2H, CH_{Ar}); 9.90 (s, 1H, NH). **¹³C NMR** (63 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.8 (CH_{3,Tos}); 28.2 (CH_{3,tBu}); 29.3 (3xCH₂); 54.7 (CH); 62.6 (CH₂); 78.1 (C_{tBu}); 119.0, 125.6, 126.9, 129.0 (CH_{Ar}); 137.4, 137.6, 141.0, 155.4 (C_{Ar}); 156.6, 156.8 (C=O + C=NH); 171.0 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 3324 (m), 2926 (w), 2869 (w), 1672 (m), 1604 (m), 1541 (s), 1365 (m), 1244 (s), 1160 (s), 1127 (s), 1078 (s), 1044 (m), 1014 (m), 814 (m), 671 (s), 552 (s). **HRMS** (ESI): Berechnet für C₂₅H₃₅N₅O₆S (M+H⁺), 534.23808; gefunden 534.23808. Berechnet für C₂₅H₃₅N₅O₆S (M+Na⁺), 556.22003; gefunden 556.21984.

6.3. Synthese und weiterführende Untersuchungen der Boc-Arg(Tos)-ABA-Dabigatran(Tos)-Zielmoleküle

Boc-Arg(Tos)-2-ABA-Dab(Tos) (26)



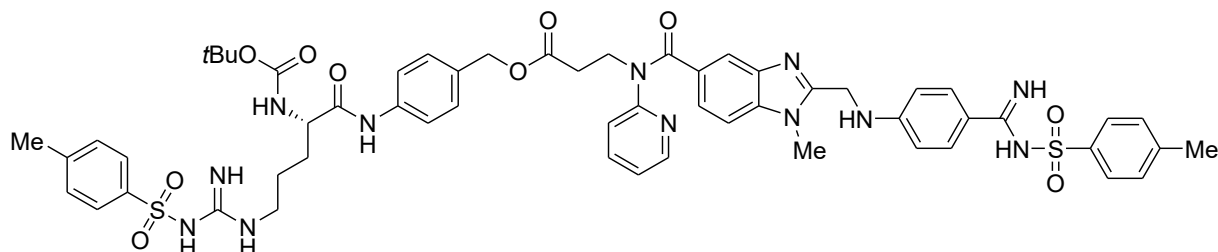
$C_{57}H_{64}N_{12}O_{10}S_2$, 1141.32 g·mol⁻¹

In einem Kolben werden zu **24** (0.42 mmol, 233 mg) und **13** (0.35 mmol, 219 mg) NEt₃ (0.42 mmol, 43 mg), THF (2.22 mL) und DMSO (0.12 mL) gegeben. Diisopropylcarbodiimid (DIC, 0.42 mmol, 53 mg) wird zugegeben und die Lösung wird 24 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktion wird mit MeOH (5 mL) gequenchet. Nach Einengen wird das Produktgemisch mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat/ Methanol 20:1) gereinigt. Man erhält **26** als gelben Feststoff (234 mg, 59 %).

Smp. 96–97 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.36 (s, 9H, CH₃,_{tBu}); 1.48–1.68 (m, 4H, 2xCH₂,_{Arg}); 2.29 (s, 3H, CH₃,_{Tos}); 2.33 (s, 3H, CH₃,_{Tos}); 2.77 (t, ³J = 7.17 Hz, 2H, CH₂); 3.05–3.08 (m, 2H, CH₂,_{Arg}); 3.73 (s, 3H, N-CH₃); 4.01–4.06 (m, 1H, CH_{Arg}); 4.24 (t, ³J = 7.15 Hz, 2H, CH₂); 4.57 (d, ³J = 5.46 Hz, 2H, CH₂-NH); 4.99 (s, 2H, CH₂,_{Linker}); 6.56 (s, 1H, NH); 6.73 (d, ³J = 8.94 Hz, 2H, CH_{Ar}); 6.84 (d, ³J = 8.06 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.03–7.08 (m, 3H, NH + CH_{Ar} + CH₂-NH); 7.12 (dd, ³J = 8.45 Hz, ⁴J = 1.42 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.18 (t, ³J = 7.63 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.23 (d, ³J = 8.99 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.29–7.37 (m, 5H, CH_{Ar}); 7.40 (d, ³J = 7.81 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.44 (d, ⁴J = 1.30 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.48 (td, ³J = 7.78 Hz, ⁴J = 1.90 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.62 (d, ³J = 8.15 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.67 (d, ³J = 8.87 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.75 (d, ³J = 8.21 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.87 (s, 1H, NH); 8.34 (dd, ³J = 4.70 Hz, ⁴J = 1.47 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.60 (s, 1H, NH); 9.45 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.8, 20.9 (CH₃,_{Tos}); 28.1 (CH₃,_{tBu}); 28.9 (3xCH₂,_{Arg}); 29.9 (N-CH₃); 32.8, 39.8, 44.2 (CH₂); 54.5 (CH_{Arg}); 62.5 (CH₂,_{Linker}); 78.2 (C_{tBu}); 109.4, 111.4 (CH_{Ar}); 119.4 (C_{Ar}); 119.5, 121.2, 122.0, 122.8, 125.0, 125.4, 125.5, 125.9, 128.3, 128.7, 129.0, 129.2 (CH_{Ar}); 129.4 (C_{Ar}); 129.5 (CH_{Ar}); 129.7, 135.5, 137.2 (C_{Ar}); 137.8 (CH_{Ar}); 140.3, 140.8, 141.0, 141.9 (C_{Ar}); 148.6 (CH_{Ar}); 152.0, 153.5, 155.5 (C_{Ar}); 155.9, 156.6, 162.1, 170.3, 170.9, 171.3 (C=O + C=NH). IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3320 (w), 2923 (w), 1697 (w), 1606 (m), 1517 (m), 1402 (m), 1255 (m), 1160 (m), 1130 (s), 1078 (s), 1016 (s), 950 (w), 813 (m),

667 (s), 551 (s). **HRMS** (ESI): Berechnet für $C_{57}H_{64}N_{12}O_{10}S_2$ ($M+H^+$), 1141.43825; gefunden 1141.43755. Berechnet für $C_{57}H_{64}N_{12}O_{10}S_2$ ($M+Na^+$), 1163.42020; gefunden 1163.41819.

Boc-Arg(Tos)-4-ABA-Dab(Tos) (27)



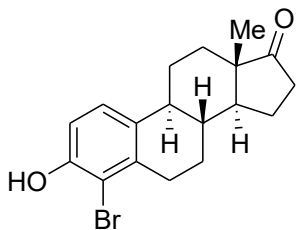
$C_{57}H_{64}N_{12}O_{10}S_2$, 1141.32 g·mol⁻¹

In einem Kolben werden zu **25** (0.42 mmol, 233 mg) und **13** (0.35 mmol, 219 mg) NEt₃ (0.42 mmol, 43 mg), THF (2.22 mL) und DMSO (0.12 mL) gegeben. Diisopropylcarbodiimid (DIC, 0.42 mmol, 53 mg) wird zugegeben und die Lösung wird 24 h bei 60 °C gerührt. Die Reaktion wird mit MeOH (5 mL) gequenchet. Nach Einengen wird das Produktgemisch mittels Säulenchromatographie (Ethylacetat/ Methanol 20:1) gereinigt. Man erhält **27** als gelben Feststoff (164 mg, 41 %).

Smp. 116–117 °C. **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.37 (s, 9H, CH_{3,tBu}); 1.47–1.61 (m, 4H, 2xCH_{2,Arg}); 2.28 (s, 3H, CH_{3,Tos}); 2.33 (s, 3H, CH_{3,Tos}); 2.73 (t, ³J = 7.14 Hz, 2H, CH₂); 3.01–3.06 (m, 2H, CH_{2,Arg}); 3.73 (s, 3H, N-CH₃); 4.01–4.05 (m, 1H, CH_{Arg}); 4.23 (t, ³J = 7.13 Hz, 2H, CH₂); 4.57 (d, ³J = 5.45 Hz, 2H, CH₂-NH); 4.95 (s, 2H, CH_{2,Linker}); 6.54 (s, 1H, NH); 6.73 (d, ³J = 8.95 Hz, 2H, CH_{Ar}); 6.86 (d, ³J = 8.05 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.97–6.99 (m, 1H, NH); 7.04 (t, ³J = 5.58 Hz, 1H, CH₂-NH); 7.07–7.09 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.12 (dd, ³J = 8.44 Hz, ⁴J = 1.48 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.21 (d, ³J = 7.99 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.27–7.32 (m, 4H, CH_{Ar}); 7.36 (d, ³J = 8.47 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.45 (d, ⁴J = 1.00 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.50 (td, ³J = 7.86 Hz, ⁴J = 1.90 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.57–7.61 (m, 4H, CH_{Ar}); 7.67 (d, ³J = 8.90 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.75 (d, ³J = 8.22 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.87 (s, 1H, NH); 8.36 (dd, ³J = 4.83 Hz, ⁴J = 1.21 Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.61 (s, 1H, NH); 10.00 (s, 1H, NH). **¹³C NMR** (125 MHz, DMSO-d₆): δ = 20.8, 20.9 (CH_{3,Tos}); 28.2 (CH_{3,tBu}); 29.2 (3xCH_{2,Arg}); 29.9 (N-CH₃); 32.9, 39.8, 44.3 (CH₂); 54.7 (CH_{Arg}); 65.5 (CH_{2,Linker}); 78.1 (C_{tBu}); 109.4, 111.4, 119.1, 119.4 (CH_{Ar}); 119.4 (C_{Ar}); 121.2, 122.0, 122.8, 125.5, 125.9, 128.8, 129.0, 129.2, 129.5 (CH_{Ar}); 130.7, 132.7, 134.4, 135.7, 137.2 (C_{Ar}); 137.8 (CH_{Ar}); 138.8, 140.3, 140.8, 141.0, 141.9 (C_{Ar}); 148.7 (CH_{Ar}); 152.0, 153.5 (C_{Ar}); 155.9, 156.6, 162.1, 170.3, 170.9, 171.2 (C=O + C=NH). **IR** (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3327 (w), 2929 (w), 1606 (m), 1515 (m), 1411 (m), 1322 (m), 1251 (m), 1160 (m), 1130 (s), 1078 (s), 1016 (w), 811 (m), 669 (s), 551 (s). **HRMS** (ESI): Berechnet für $C_{57}H_{64}N_{12}O_{10}S_2$ ($M+H^+$), 1141.43825; gefunden 1141.43757. Berechnet für $C_{57}H_{64}N_{12}O_{10}S_2$ ($M+Na^+$), 1163.42020; gefunden 1163.41956.

6.4. Chemoselektive Suzuki-Miyaura-Reaktion von Brom-O-triflylestron

4-Brom-3-hydroxy-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (**31**)^[108]

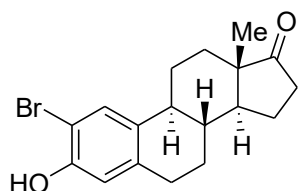


$C_{18}H_{21}BrO_2$, 349.26 g·mol⁻¹

Estron (3.6 mmol, 973 mg) und *N*-Bromacetamid (3.6 mmol, 497 mg) werden in Ethanol (50 mL) gelöst und für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der weiße Niederschlag wird filtriert, mit Ethanol gewaschen und getrocknet um das Produkt **31** als weißen Feststoff zu erhalten (548 mg, 44 %).

2,4-Dibromo-3-hydroxy-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-one (421 mg, 27 %) **33** kann als Nebenprodukt per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) aus dem Filtrat isoliert werden.

$[\alpha]_D^{30} = 128.9$ (CHCl₃, $\beta = 1.4$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 263–265 °C. **¹H NMR** (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.80$ (s, 3H, CH₃); 1.27–1.58 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.71–1.75 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 1.91–2.17 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.29–2.44 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 2.56–2.66 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 2.82–2.90 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 6.75 (d, $^3J = 8.47$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.10 (d, $^3J = 8.48$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 9.84 (s, 1H, OH). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 13.4$ (CH₃); 21.1, 25.7, 26.2, 30.7, 31.3, 35.4 (CH₂); 37.0, 43.5 (CH); 47.2 (C); 49.4 (CH); 112.5 (C_{Ar}); 113.2, 124.9 (CH_{Ar}); 132.2, 136.3, 151.9 (C_{Ar}); 219.6 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3417$ (m), 2917 (m), 2860 (w), 1728 (s), 1594 (w), 1475 (s), 1407 (m), 1340 (w), 1278 (w), 1263 (w), 1178 (m), 1162 (s), 1081 (w), 1056 (w), 1043 (w), 1012 (w), 896 (w), 835 (w), 819 (m), 794 (w), 655 (w), 586 (m), 534 (s). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 351 (21), 350 (M⁺, ⁸¹Br, 100), 349 (19), 348 (M⁺, ⁷⁹Br, 98), 291 (30), 250 (34), 238 (30), 237 (31), 226 (31), 224 (39), 158 (50), 157 (54), 145 (51), 144 (72), 132 (45), 131 (51), 128 (57), 127 (39), 115 (97), 97 (39), 91 (42), 79 (33), 77 (45), 67 (48), 55 (61), 41 (67). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für C₁₈H₂₁⁷⁹BrO₂ (M⁺), 348.07194; gemessen 348.07133. Berechnet für C₁₈H₂₁⁸¹BrO₂ (M⁺), 350.06990; gemessen 350.06966.

2-Brom-3-hydroxy-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (32)^[108]

$C_{18}H_{21}BrO_2$, 349.26 g·mol⁻¹

Estron (7.4 mmol, 2.0 g) wird in Pyridin (10 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Acetanhydrid (48.1 mmol, 4.5 mL) wird zugegeben und die Lösung wird für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf Eiswasser gekippt und der entstehende weiße Feststoff wird filtriert. Der Feststoff wird dann in Toluol (20 mL) gelöst und die Lösung wird eingeeengt, um Restmengen von Pyridin aus dem Produkt per Codestillation zu entfernen. Man erhält 3-Acetoxy-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (**36**) als weißen Feststoff (2.31 g, >99 %).

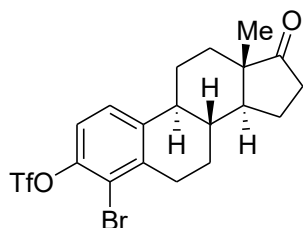
$[\alpha]_D^{30} = 136.3$ (CHCl₃, $\beta = 1.0$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 122–123 °C. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.90$ (s, 3H, CH₃); 1.44–1.70 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.94–2.10 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.28 (s, 4H, CH₃+CH_{Alkyl}); 2.32–2.56 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 2.88–2.93 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 6.80–6.87 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.28 (d, $^3J = 8.50$ Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.8, 21.1$ (CH₃); 21.5, 25.7, 26.3, 29.3, 31.5, 35.8 (CH₂); 37.9, 44.1 (CH); 47.9 (C); 50.4 (CH); 118.7, 121.5, 126.4 (CH_{Ar}); 137.3, 138.0, 148.5 (C_{Ar}); 169.8, 220.7 (C=O). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für C₂₀H₂₄O₃ (M⁺), 312.17200; gemessen 312.17178.

36 (3.2 mmol, 1.0 g) wird in Trifluoressigsäure (20 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Thallium(III)-trifluoracetat (6.4 mmol, 3.48 g) wird langsam zugegeben und die Lösung wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Trifluoressigsäure wird dann am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand wird mit 1,2-Dichlorethan (2x10 mL) gewaschen und am Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird dann in 1,4-Dioxan (50 mL) gelöst, Kupfer(I)-bromid (7.9 mmol, 1.13 g) wird zugegeben und die Mischung wird für 3 h unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt. Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und mit dest. H₂O (2x20 mL) und Brine (1x20 mL) gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 2-Brom-3-acetoxy-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on als ungereinigtes Rohprodukt. Dieses Rohprodukt wird in Methanol (40 mL) gelöst und K₂CO₃ (12.8 mmol, 1.77 g) wird zugegeben. Die Mischung wird für 4 h unter Rückfluss gekocht. Das Lösungsmittel wird entfernt und Dichlormethan (30 mL) und dest. H₂O (30 mL) werden zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan (2x30 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit Na₂SO₄

getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigen des Produktes per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 4:1) erhält man **32** als weißen Feststoff (682 mg, 61 %).

$[\alpha]_D^{30} = 138.4$ (CHCl_3 , $\beta = 1.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **Smp.** 194–195 °C. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.80$ (s, 3H, CH_3); 1.29–1.53 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.71–1.74 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 1.87–2.26 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 2.37–2.46 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 2.69–2.73 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 6.63 (s, 1H, CH_{Ar}); 7.26 (s, 1H, CH_{Ar}); 9.81 (s, 1H, OH). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 13.4$ (CH_3); 21.1, 25.4, 25.8, 28.5, 31.2, 35.3 (CH_2); 37.5, 43.1 (CH); 47.2 (C); 49.4 (CH); 106.4 (C_{Ar}); 116.1, 129.3 (CH_{Ar}); 132.2, 136.8, 151.6 (C_{Ar}); 219.5 (C=O). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 3313$ (m), 2923 (m), 2856 (w), 1721 (s), 1450 (m), 1407 (s), 1337 (m), 1201 (s), 1186 (s), 1163 (m), 1082 (m), 1053 (m), 1011 (m), 948 (w), 880 (s), 828 (m), 734 (w), 666 (m), 584 (m), 550 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 351 (20), 350 (M^+ , ^{81}Br , 97), 349 (21), 348 (M^+ , ^{79}Br , 100), 293 (23), 291 (28), 252 (20), 250 (21), 238 (22), 237 (19), 224 (20), 158 (20), 157 (23), 145 (18), 144 (27), 132 (22), 131 (21), 128 (17), 115 (28), 97 (23). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}^{79}\text{BrO}_2$ (M^+), 348.07194; gemessen 348.07146.

4-Brom-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (**34**)



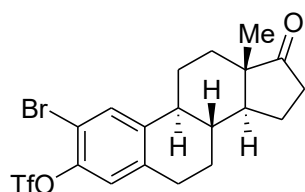
$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{O}_4\text{S}$, 481.32 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

31 (3.0 mmol, 1.048 g), 4-Dimethylaminopyridin (DMAP, 0.6 mmol, 0.073 g) und 2,6-Lutidin (5.7 mmol, 0.611 g) werden in Dichlormethan (30 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Tf_2O (3.6 mmol, 1.016 g) wird langsam zugetropft und die Reaktion wird für 4 h gerührt, während sie auf Raumtemperatur aufwärmt. 1M HCl (30 mL) wird zugegeben. Die organische Phase wird mit Brine gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigen des Produktes per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) erhält man **34** als weißen Feststoff (1.372 g, 95 %).

$[\alpha]_D^{30} = 91.5$ (CHCl_3 , $\beta = 1.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **Smp.** 170–171 °C. **$^1\text{H NMR}$** (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91$ (s, 3H, CH_3); 1.43–1.65 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.96–2.23 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.33–2.58 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.79–2.86 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 3.01–3.11 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 7.14 (d, $^3J = 8.71 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.34 (d, $^3J = 8.72 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}). **$^{13}\text{C NMR}$** (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7$ (CH_3); 21.5, 25.9, 26.3, 31.2, 31.4, 35.8 (CH_2); 37.0, 44.4 (CH); 47.7 (C); 50.3 (CH); 118.6 (q,

$^1J = 320.6$ Hz, CF_3); 119.0 (C_{Ar}); 119.3, 125.6 (CH_{Ar}); 139.2, 142.1, 145.2 (C_{Ar}); 220.1 ($\text{C}=\text{O}$). **^{19}F NMR** (235 MHz, CDCl_3): $\delta = -73.48$. **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2934$ (w), 2862 (w), 1733 (m), 1592 (w), 1415 (m), 1403 (m), 1377 (w), 1200 (s), 1135 (s), 1084 (w), 1011 (m), 936 (m), 903 (m), 827 (m), 810 (s), 792 (m), 722 (w), 704 (m), 673 (m), 624 (m), 583 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 482 (M^+ , ^{81}Br , 100), 481 (16), 480 (M^+ , ^{79}Br , 96), 438 (30), 436 (29), 425 (17), 423 (23), 331 (40), 329 (39), 305 (34), 303 (28), 293 (47), 291 (51), 268 (47), 237 (24), 226 (21), 212 (17), 211 (30), 141 (16), 129 (22), 128 (34), 115 (44), 97 (29), 77 (18), 69 (CF_3^+ , 65), 55 (20). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}^{79}\text{BrF}_3\text{O}_4\text{S}$ (M^+), 480.02123; gemessen 480.02060. Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}^{81}\text{BrF}_3\text{O}_4\text{S}$ (M^+), 482.01918; gemessen 482.01909.

2-Brom-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (35)



$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{BrF}_3\text{O}_4\text{S}$, 481.32 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

32 (1.36 mmol, 475 mg), 4-Dimethylaminopyridin (DMAP, 0.27 mmol, 33 mg) und 2,6-Lutidin (2.58 mmol, 277 mg) werden in Dichlormethan (15 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Tf_2O (1.63 mmol, 460 mg) wird langsam zugetropft und die Reaktion wird für 4 h gerührt, während sie auf Raumtemperatur aufwärmt. 1M HCl (15 mL) wird zugegeben. Die organische Phase wird mit Brine gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigen des Produktes per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) erhält man **35** als rosa-weißen Feststoff (641 mg, 98 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{30} = 137.5$ (CHCl_3 , $\beta = 1.6$ $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **Smp.** 132–134 °C. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (s, 3H, CH_3); 1.49–1.65 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.98–2.20 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.30–2.40 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 2.49–2.58 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 2.87–2.92 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 7.06 (s, 1H, CH_{Ar}); 7.57 (s, 1H, CH_{Ar}). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7$ (CH_3); 21.5, 25.6, 25.9, 28.9, 31.4, 35.7 (CH_2); 37.5, 43.9 (CH); 47.8 (C); 50.3 (CH); 112.3 (C_{Ar}); 118.6 (q, $^1J = 320.6$ Hz, CF_3); 122.7, 131.3 (CH_{Ar}); 138.4, 142.0, 144.7 (C_{Ar}); 220.0 ($\text{C}=\text{O}$). **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -73.36$. **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2931$ (w), 2870 (w), 1733 (m), 1483 (m), 1420 (s), 1403 (m), 1324 (w), 1207 (s), 1131 (s), 1087 (w), 1065 (w), 1013 (w), 944 (m), 899 (m), 860 (m), 831 (m), 784 (m), 722 (w), 672 (w), 638 (s), 593 (s). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 483 (21), 482 (M^+ , ^{81}Br , 100), 481 (21), 480 (M^+ , ^{79}Br , 94), 438 (31), 436 (28), 425 (18), 423 (29), 331 (49), 329 (48), 305 (39), 303 (37), 293 (45), 291 (50), 268 (46), 239 (17), 237 (28), 235 (18), 226 (22), 212 (27), 211 (25), 185 (18), 141 (24), 129 (30), 128 (44), 115 (51), 97 (34), 91 (19), 77 (23), 69

(CF_3^+ , 72), 67 (22), 55 (29), 41 (28). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}^{79}\text{BrF}_3\text{O}_4\text{S}$ (M^+), 480.02123; gemessen 480.02037. Berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{20}^{81}\text{BrF}_3\text{O}_4\text{S}$ (M^+), 482.01918; gemessen 482.01790.

Allgemeine Synthesevorschrift A der einfachen Suzuki-Miyaura Reaktion von 34 und 35

34 oder **35** (0.21 mmol, 100 mg), Boronsäure (0.32 mmol), K_3PO_4 (0.63 mmol, 132 mg), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%, 2.3 mg), cataCXium® A (10 mol%, 7.4 mg) und Toluol (4 mL) werden in einem Druckrohr unter Argon für 20 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktion wird mit dest. H_2O gequentscht und mit Ethylacetat (3x10 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigen des Produktes per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat) erhält man **37a–37j** bzw. **39**.

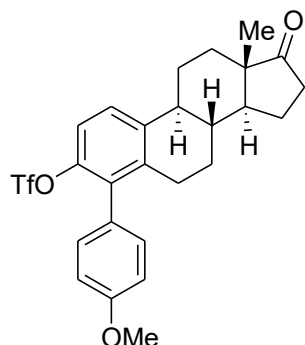
Allgemeine Synthesevorschrift B der zweifachen Suzuki-Miyaura Reaktion von 34 und 35

34 oder **35** (0.21 mmol, 100 mg), Boronsäure (0.63 mmol), K_3PO_4 (0.63 mmol, 132 mg), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%, 2.3 mg), SPhos (10 mol%, 8.5 mg) und 1,4-Dioxane (4 mL) werden in einem Druckrohr unter Argon für 20 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktion wird mit dest. H_2O gequentscht und mit Ethylacetat (3x10 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigen des Produktes per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat) erhält man **38a–38h** bzw. **40**.

Allgemeine Synthesevorschrift C der Suzuki-Miyaura Reaktion von 37d

37d (0.187 mmol, 100 mg), Boronsäure (0.281 mmol), K_3PO_4 (0.561 mmol, 119 mg), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol%, 2.1 mg), SPhos (10 mol%, 7.7 mg) und 1,4-Dioxane (4 mL) werden in einem Druckrohr unter Argon für 20 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktion wird mit dest. H_2O gequentscht und mit Ethylacetat (3x10 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigen des Produktes per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat) erhält man **41a–41d**.

3-(Trifluoromethylsulfonyloxy)-4-(4-methoxyphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (37a)

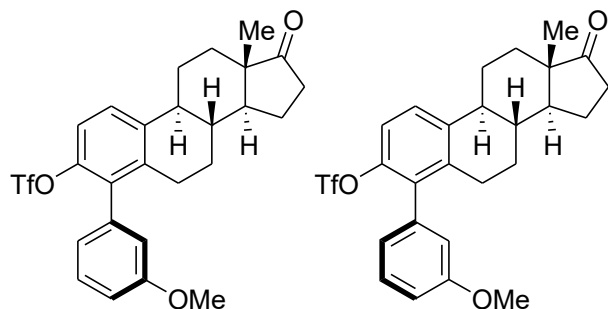


$C_{26}H_{27}F_3O_5S$, 508.55 $g \cdot mol^{-1}$

37a wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **A** mit **34** und 4-Methoxyphenylboronsäure (0.32 mmol, 48 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält **37a** als gelbes Öl (104 mg, 98 %).

$[\alpha]_D^{30} = -75.6$ ($CHCl_3$, $\beta = 1.2 \text{ mg} \cdot mL^{-1}$). $^1H \text{ NMR}$ (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.93$ (s, 3H, CH_3); 1.50–1.65 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.90–2.17 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.31–2.57 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 3.85 (s, 3H, OCH_3); 6.94–7.01 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.09–7.17 (m, 3H, CH_{Ar}); 7.37 (d, $^3J = 8.71 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}). $^{13}C \text{ NMR}$ (63 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.8$ (CH_3); 21.5, 25.9, 26.2, 28.6, 31.5, 35.8 (CH_2); 37.3, 44.5 (CH); 47.8 (C); 50.4 (CH); 55.2 (OCH_3); 113.7, 118.2 (CH_{Ar}); 118.3 (q, $^1J = 320.3 \text{ Hz}$, CF_3); 126.0 (CH_{Ar}); 126.5 (C_{Ar}); 130.8, 130.9 (CH_{Ar}); 134.7, 138.5, 140.5, 145.8, 159.3 (C_{Ar}); 220.4 (C=O). $^{19}F \text{ NMR}$ (235 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -74.39$. **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2928$ (w), 2857 (w), 1737 (m), 1515 (m), 1465 (m), 1247 (s), 1202 (s), 1138 (s), 1109 (m), 1054 (w), 1031 (m), 936 (m), 920 (s), 935 (s), 787 (m), 733 (m), 601 (s). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 509 (14), 508 (M^+ , 58), 375 (25), 212 (16), 211 (100). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $C_{26}H_{27}F_3O_5S$ (M^+), 508.15258; gemessen 508.15245.

3-(Trifluoromethylsulfonyloxy)-4-(3-methoxyphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (37b)

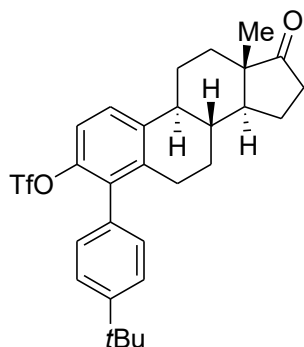


$C_{26}H_{27}F_3O_5S$, 508.55 $g \cdot mol^{-1}$

37b wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **A** mit **34** und 3-Methoxyphenylboronsäure (0.32 mmol, 48 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält **37b** als gelbes Öl (88 mg, 84 %).

$[\alpha]_D^{30} = 60.9$ (CHCl_3 , $\beta = 1.7 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (s, 6H, CH_3); 1.49–1.65 (m, 12H, CH_{Alkyl}); 1.91–2.17 (m, 8H, CH_{Alkyl}); 2.35–2.60 (m, 10H, CH_{Alkyl}); 3.82 (s, 3H, OCH_3); 3.83 (s, 3H, OCH_3); 6.74–6.82 (m, 4H, CH_{Ar}); 6.93–6.97 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.16 (d, $^3J = 8.74 \text{ Hz}$, 2H, CH_{Ar}); 7.32–7.40 (m, 4H, CH_{Ar}). **$^{13}\text{C NMR}$** (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ (CH_3); 21.5, 25.9, 26.1, 28.3, 31.5, 35.8 (CH_2); 37.2, 44.5 (CH); 47.8 (C); 50.4 (CH); 55.3, 55.3 (OCH_3); 113.6, 113.8, 115.0, 115.3, 118.2 (CH_{Ar}); 118.3 (q, $^1J = 320.1 \text{ Hz}$, CF_3); 121.8, 122.0, 126.1, 129.5, 129.6 (CH_{Ar}); 134.8, 135.7, 138.0, 138.1, 140.5, 145.3, 159.6, 159.6 (C_{Ar}); 220.4 (C=O). **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -74.36, -74.37$. **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2929$ (w), 2858 (w), 1737 (m), 1580 (w), 1466 (m), 1417 (s), 1341 (w), 1289 (m), 1250 (m), 1204 (s), 1158 (m), 1138 (s), 1046 (m), 1012 (m), 942 (m), 923 (s), 909 (m), 846 (m), 794 (m), 705 (m), 505 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 509 (24), 508 (M^+ , 85), 375 (22), 212 (15), 211 (100), 165 (11). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ (M^+), 508.15258; gemessen 508.15203.

3-(Trifluormethylsulfonyloxy)-4-(4-*tert*-butylphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on
(**37e**)



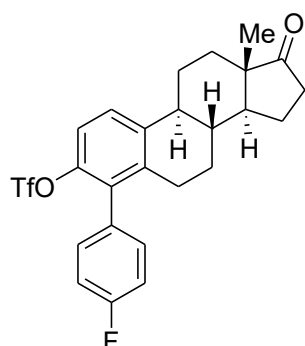
$\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$, 534.63 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

37e wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **A** mit **34** und 4-*tert*-Butylphenylboronsäure (0.32 mmol, 57 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 10:1) gereinigt. Man erhält **37e** als gelber Feststoff (112 mg, >99 %).

$[\alpha]_D^{30} = 80.7$ (CHCl_3 , $\beta = 1.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **Smp.** 73–74 °C. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (s, 3H, CH_3); 1.36 (s, 9H, CH_3, tBu); 1.47–1.64 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.91–2.17 (m, 4H, CH_{Alkyl});

2.33–2.60 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 7.11–7.17 (m, 3H, CH_{Ar}); 7.37 (d, ³J = 8.38 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.43–7.47 (m, 2H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (CH₃); 21.5, 25.9, 26.2, 28.6 (CH₂); 31.3 (CH_{3,tBu}); 31.5 (CH₂); 34.6 (C_{tBu}); 35.8 (CH₂); 37.3, 44.5 (CH); 47.8 (C); 50.4 (CH); 118.2 (CH_{Ar}); 118.3 (q, ¹J = 320.3 Hz, CF₃); 125.2, 125.3, 125.9, 129.2, 129.3 (CH_{Ar}); 131.3, 135.0, 138.3, 140.4, 145.6, 151.0 (C_{Ar}); 220.5 (C=O). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ = -74.49. **IR** (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 2957 (w), 2932 (w), 1739 (m), 1515 (w), 1465 (m), 1418 (s), 1341 (w), 1202 (s), 1185 (s), 1162 (m), 1138 (s), 1022 (s), 936 (m), 922 (s), 837 (s), 743 (w), 664 (w), 599 (s). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 534 (M⁺, 11), 519 (23), 57 (tBu⁺, 100). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für C₂₉H₃₃F₃O₄S (M⁺), 534.20462; gemessen 534.20471.

3-(Trifluormethylsulfonyloxy)-4-(4-fluorphenyl)-13β-estra-1,3,5(10)-trien-17-on (37f)



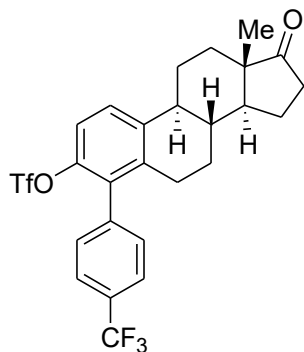
C₂₅H₂₄F₄O₄S, 496.51 g·mol⁻¹

37f wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **A** mit **34** und 4-Fluorphenylboronsäure (0.32 mmol, 45 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält **37f** als gelber Feststoff (88 mg, 85 %).

[α]_D³⁰ = -19.4 (CHCl₃, β = 1.2 mg·mL⁻¹). **Smp.** 121–122 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.93 (s, 3H, CH₃); 1.32–1.62 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.92–2.16 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.32–2.55 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 7.13–7.20 (m, 5H, CH_{Ar}); 7.40 (d, ³J = 8.68 Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (CH₃); 21.5, 25.9, 26.1, 28.5, 31.5, 35.8 (CH₂); 37.3, 44.5 (CH); 47.8 (C); 50.4 (CH); 115.5 (d, ²J = 21.6 Hz, CH_{Ar}); 115.6 (d, ²J = 21.5 Hz, CH_{Ar}); 118.3 (CH_{Ar}); 118.3 (q, ¹J = 320.1 Hz, CF₃); 126.4 (CH_{Ar}); 130.3 (d, ⁴J = 3.48 Hz, C_{Ar}); 131.4 (d, ³J = 8.25 Hz, CH_{Ar}); 131.5 (d, ³J = 8.29 Hz, CH_{Ar}); 134.0, 138.2, 140.7, 145.4 (C_{Ar}); 162.5 (d, ¹J = 247.5 Hz, C-F); 220.3 (C=O). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ = -74.37 (CF₃), -113.70 (C-F). **IR** (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 2973 (w), 2873 (w), 1732 (m), 1512 (m), 1466 (m), 1414 (s), 1374 (w), 1202 (s), 1159 (m), 1139 (s), 1093 (m), 1057 (m), 938 (m), 925 (s), 823 (s), 818 (s), 621 (m), 575 (m), 506 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 496 (M⁺, 20), 251 (17), 225 (21), 200 (15), 199 (100), 109

(14), 69 (CF_3^+ , 14). **HRMS** (ESI): Berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_4\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$), 497.14042; gemessen 497.14048.

3-(Trifluormethylsulfonyloxy)-4-(4-trifluormethylphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (37g)

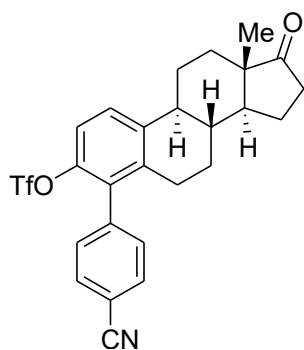


$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_4\text{S}$, 546.52 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

37g wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **A** mit **34** und 4-Trifluormethylphenylboronsäure (0.32 mmol, 61 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält **37g** als gelbes Öl (103 mg, 90 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{30} = 63.8$ (CHCl_3 , $\beta = 1.2 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (s, 3H, CH_3); 1.53–1.67 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.95–2.09 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.34–2.57 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 7.22 (d, $^3J = 8.76 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.34–7.40 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.45 (d, $^3J = 8.71 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.71–7.76 (m, 2H, CH_{Ar}). **^{13}C NMR** (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ (CH_3); 21.5, 25.9, 26.0, 28.5, 31.5, 35.7 (CH_2); 37.2, 44.5 (CH); 47.8 (C); 50.3 (CH); 118.2 (q, $^1J = 320.4 \text{ Hz}$, CF_3); 118.5 (CH_{Ar}); 124.0 (q, $^1J = 272.3 \text{ Hz}$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 125.4 (m, CH_{Ar}); 126.8 (CH_{Ar}); 129.9 (q, $^2J = 32.6 \text{ Hz}$, $\text{C}-\text{CF}_3$); 130.2, 130.3 (CH_{Ar}); 133.5, 137.7 (C_{Ar}); 138.4 (q, $^5J = 1.29 \text{ Hz}$, C_{Ar}); 140.8, 144.9 (C_{Ar}); 220.3 ($\text{C}=\text{O}$). **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -62.66$ (CF_3), -74.37 (CF_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2931$ (w), 1737 (m), 1618 (w), 1465 (w), 1419 (m), 1403 (m), 1322 (s), 1207 (s), 1162 (m), 1124 (s), 1064 (m), 1020 (m), 921 (m), 844 (m), 734 (w), 607 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 547 (27), 546 (M^+ , 94), 502 (32), 489 (19), 395 (43), 393 (16), 303 (17), 301 (46), 299 (18), 289 (17), 287 (19), 275 (47), 250 (15), 249 (100), 233 (18), 97 (19), 69 (CF_3^+ , 33), 55 (17). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_4\text{S}$ (M^+), 546.12940; gemessen 546.12963.

3-(Trifluormethylsulfonyloxy)-4-(4-cyanophenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (37h)

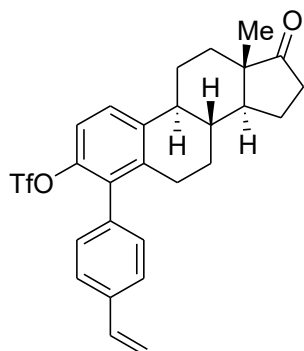


$C_{26}H_{24}F_3NO_4S$, 503.53 g·mol⁻¹

37h wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **A** mit **34** und 4-Cyanophenylboronsäure (0.32 mmol, 47 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält **37h** als weißen Feststoff (36 mg, 35 %).

$[\alpha]_D^{30} = 37.9$ (CHCl₃, $\beta = 1.4$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 168–169 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.93$ (s, 3H, CH₃); 1.47–1.65 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 1.92–2.28 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 2.33–2.55 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 7.20 (d, $^3J = 8.77$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.33–7.39 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.45 (d, $^3J = 8.71$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.73–7.79 (m, 2H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.8$ (CH₃); 21.5, 25.9, 26.0, 28.5, 31.5, 35.7 (CH₂); 37.2, 44.4 (CH); 47.8 (C); 50.3 (CH); 112.2 (CN); 118.2 (q, $^1J = 320.2$ Hz, CF₃); 118.5 (C_{Ar}); 118.6, 127.2, 130.7, 130.8, 132.2, 132.4 (CH_{Ar}); 133.1, 137.5, 139.6, 141.0, 144.7 (C_{Ar}); 220.2 (C=O). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -74.21$. **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2929$ (w), 2860 (w), 2228 (w), 1735 (m), 1512 (w), 1466 (m), 1417 (s), 1375 (w), 1250 (m), 1205 (s), 1164 (m), 1138 (s), 1010 (m), 936 (m), 923 (s), 842 (s), 620 (m), 599 (s), 548 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 504 (24), 503 (M⁺, 100), 459 (30), 446 (16), 352 (29), 258 (23), 206 (34). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für C₂₆H₂₄F₃NO₄S (M⁺), 503.13727; gemessen 503.13700.

3-(Trifluormethylsulfonyloxy)-4-(4-vinylphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (37i)

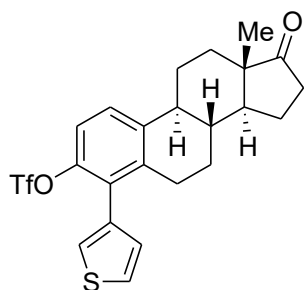


$C_{27}H_{27}F_3O_4S$, 504.56 g·mol⁻¹

37i wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **A** mit **34** und 4-Vinylphenylboronsäure (0.32 mmol, 47 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält **37i** als gelbes Öl (102 mg, 96 %).

$[\alpha]_D^{30} = 25.2$ (CHCl_3 , $\beta = 1.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (s, 3H, CH_3); 1.48–1.71 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.91–2.24 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.36–2.61 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 5.32 (dd, $^2J = 0.72 \text{ Hz}$, $^3J = 10.90 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2,\text{cis}}$); 5.83 (dd, $^2J = 0.78 \text{ Hz}$, $^3J = 17.61 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2,\text{trans}}$); 6.78 (dd, $^3J = 17.62 \text{ Hz}$, $^3J = 10.92 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.16–7.22 (m, 3H, CH_{Ar}); 7.40 (d, $^3J = 8.91 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.48–7.56 (m, 2H, CH_{Ar}). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ (CH_3); 21.5, 25.9, 26.1, 28.5, 31.5, 35.8 (CH_2); 37.2, 44.5 (CH); 47.8 (C); 50.4 (CH); 114.4 ($\text{CH}_{2,\text{Vinyl}}$); 118.2 (CH_{Ar}); 118.3 (q, $^1J = 320.3 \text{ Hz}$, CF_3); 126.1, 126.2, 126.3, 129.8, 129.9 (CH_{Ar}); 133.9, 134.6 (C_{Ar}); 136.4 (CH_{Vinyl}); 137.2, 138.1, 140.5, 145.4 (C_{Ar}); 220.3 (C=O). **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -74.31$. **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2931$ (w), 1737 (m), 1710 (s), 1465 (w), 1417 (m), 1359 (m), 1205 (s), 1139 (s), 1089 (w), 1054 (w), 921 (m), 842 (m), 732 (w), 603 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 504 (M^+ , 25), 259 (10), 233 (10), 208 (17), 207 (100), 69 (CF_3^+ , 13), 55 (10). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$ (M^+), 504.15767; gemessen 504.15756.

3-(Trifluormethylsulfonyloxy)-4-(3-thienyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-one (**37j**)



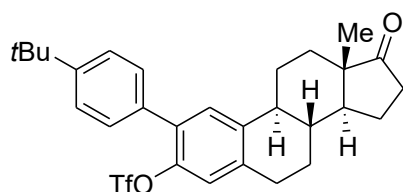
$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}_2$, 484.55 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

37j wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **A** mit **34** und 3-Thienylboronsäure (0.32 mmol, 41 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält **37j** als gelbes Öl (90 mg, 90 %).

$[\alpha]_D^{30} = 45.9$ (CHCl_3 , $\beta = 1.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (s, 3H, CH_3); 1.47–1.73 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.94–2.17 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.33–2.63 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 6.99 (dd, $^3J = 4.93 \text{ Hz}$, $^4J = 1.25 \text{ Hz}$, 1H, CH_{HetAr}); 7.15 (d, $^3J = 8.76 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.21 (dd, $^4J = 2.94 \text{ Hz}$, $^4J = 1.25 \text{ Hz}$, 1H, CH_{HetAr}); 7.38 (d, $^3J = 8.73 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.43 (dd, $^3J = 4.95 \text{ Hz}$, $^4J = 2.95 \text{ Hz}$, 1H, CH_{HetAr}). **$^{13}\text{C NMR}$** (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.7$ (CH_3); 21.5,

25.9, 26.1, 28.4, 31.5, 35.8 (CH₂); 37.2, 44.5 (CH); 47.8 (C); 50.4 (CH); 118.3 (CH_{Ar}); 118.3 (q, ¹J = 320.3 Hz, CF₃); 124.9, 125.7, 126.3, 128.7 (CH_{Ar}); 130.3, 133.7, 138.9, 140.5, 145.8 (C_{Ar}); 220.3 (C=O). **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃): δ = -74.23. **IR** (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 3107 (w), 2929 (w), 2860 (w), 1737 (m), 1466 (w), 1418 (s), 1375 (w), 1250 (m), 1204 (s), 1138 (s), 1013 (m), 943 (m), 922 (s), 852 (m), 829 (m), 794 (m), 727 (m), 605 (m). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 485 (20), 484 (M⁺, 75), 351 (100), 187 (40). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für C₂₃H₂₃F₃O₄S₂ (M⁺), 484.09844; gemessen 484.09770.

3-(Trifluormethylsulfonyloxy)-2-(4-*tert*-butylphenyl)-13β-estra-1,3,5(10)-trien-17-on (39)

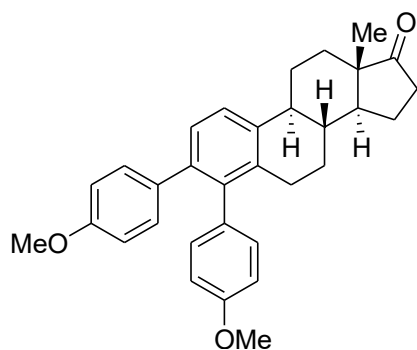


C₂₉H₃₃F₃O₄S, 534.63 g·mol⁻¹

39 wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **A** mit **35** und 4-*tert*-Butylphenylboronsäure (0.32 mmol, 57 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 8:1) gereinigt. Man erhält **39** als rosafarbener Feststoff (105 mg, 94 %).

[α]_D²⁶ = 97.3 (CHCl₃, β = 2.3 mg·mL⁻¹). **Smp.** 174–176 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (s, 3H, CH₃); 1.37 (s, 9H, CH₃,*t*Bu); 1.51–1.67 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.97–2.19 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.34–2.56 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.99–3.00 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 7.10 (s, 1H, CH_{Ar}); 7.36–7.38 (m, 3H, CH_{Ar}); 7.46 (d, ³J = 8.22 Hz, 2H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (CH₃); 21.6, 25.7, 26.2, 29.1 (CH₂); 31.3 (CH₃,*t*Bu); 31.5 (CH₂); 34.6 (C_tBu); 35.8 (CH₂); 37.8, 44.1 (CH); 47.8 (C); 50.4 (CH); 118.3 (q, ¹J = 320.7 Hz, CF₃); 121.8, 125.3, 128.9, 129.0 (CH_{Ar}); 132.4, 132.9, 137.8, 140.3, 144.8, 151.1 (C_{Ar}); 220.3 (C=O). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ = -74.13. **IR** (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 2935 (w), 1733 (m), 1489 (w), 1416 (m), 1209 (s), 1133 (s), 1055 (w), 1021 (w), 944 (m), 900 (m), 868 (m), 831 (s), 705 (w), 641 (w), 612 (w), 562 (m), 505 (m). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 535 (15), 534 (M⁺, 47), 520 (32), 519 (100), 371 (11), 69 (CF₃⁺, 16), 57 (*t*Bu⁺, 49). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für C₂₉H₃₃F₃O₄S (M⁺), 534.20462; gemessen 534.20450.

3,4-Bis-(4-methoxyphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (38a)

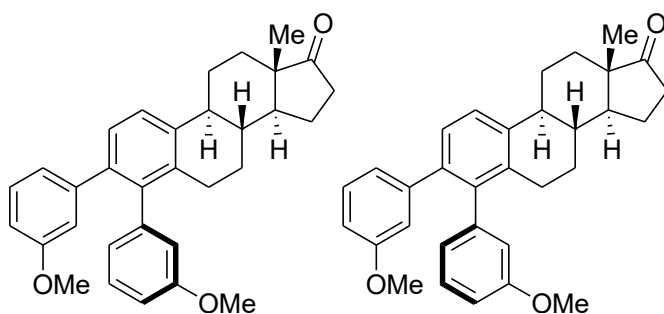


$C_{32}H_{34}O_3$, 466.61 g·mol⁻¹

38a wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **B** mit **34** und 4-Methoxyphenylboronsäure (0.63 mmol, 96 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält **38a** als brauner Feststoff (99 mg, >99 %).

$[\alpha]_D^{31} = -82.2$ (CHCl₃, $\beta = 1.0$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 168–169 °C. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.95$ (s, 3H, CH₃); 1.53–1.69 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.92–2.18 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.42–2.64 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 6.68 (d, $^3J = 8.61$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 6.72–6.77 (m, 1H, CH_{Ar}); 6.79–6.89 (m, 2H, CH_{Ar}); 6.98 (d, $^3J = 8.60$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.04 (dd, $^3J = 8.32$ Hz, $^4J = 1.97$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.24 (d, $^3J = 8.02$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.39 (d, $^3J = 8.13$ Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.8$ (CH₃); 21.5, 26.0, 26.6, 29.0, 31.7, 35.8 (CH₂); 37.5, 44.8 (CH); 47.9 (C); 50.6 (CH); 55.0, 55.0 (OCH₃); 112.9 (2xCH_{Ar}); 113.2, 113.3, 124.4, 127.4 (CH_{Ar}); 130.7 (2xCH_{Ar}); 131.2, 131.3 (CH_{Ar}); 132.7, 134.3, 135.3, 138.8, 139.1, 140.0, 157.7, 157.9 (C_{Ar}); 220.8 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2924$ (m), 2860 (w), 2836 (w), 1737 (s), 1608 (m), 1576 (w), 1510 (m), 1489 (w), 1462 (m), 1403 (m), 1370 (w), 1287 (m), 1241 (s), 1107 (m), 1075 (m), 1028 (s), 1005 (m), 842 (m), 819 (s), 808 (s), 794 (m), 731 (m), 607 (m), 583 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 468 (21), 467 (89), 466 (M⁺, 100), 464 (9), 356 (5), 355 (5), 342 (8), 303 (6), 301 (7), 287 (5), 121 (7). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für C₃₂H₃₄O₃ (M⁺), 466.25025; gemessen 466.25053.

3,4-Bis-(3-methoxyphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (38b)

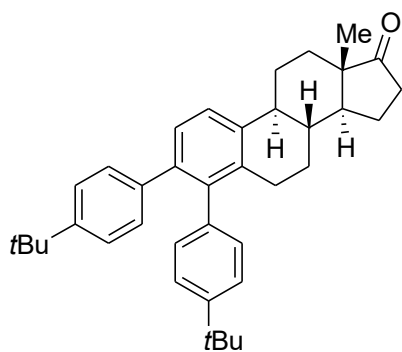


$C_{32}H_{34}O_3$, 466.61 g·mol⁻¹

38b wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **B** mit **34** und 3-Methoxyphenylboronsäure (0.63 mmol, 96 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält **38b** als gelbes Öl (91 mg, 93 %).

$[\alpha]_D^{30} = 72.8$ (CHCl₃, $\beta = 1.2$ mg·mL⁻¹). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.96$ (s, 6H, 2xCH₃); 1.51–1.71 (m, 14H, CH_{Alkyl}); 1.93–2.24 (m, 8H, CH_{Alkyl}); 2.44–2.66 (m, 8H, CH_{Alkyl}); 3.60 (s, 3H, OCH₃); 3.61 (s, 3H, OCH₃); 3.63 (s, 3H, OCH₃); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 6.53–6.54 (m, 1H, CH_{Ar}); 6.60–6.63 (m, 3H, CH_{Ar}); 6.65–6.69 (m, 2H, CH_{Ar}); 6.71–6.80 (m, 6H, CH_{Ar}); 7.04–7.22 (m, 4H, CH_{Ar}); 7.30 (d, $^3J = 8.10$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.43 (d, $^3J = 8.20$ Hz, 2H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.8$ (CH₃); 21.5, 26.0, 26.6, 28.8, 31.7, 35.8 (CH₂); 37.6, 44.8, 44.9 (CH); 47.9 (C); 50.6 (CH); 55.0, 55.1, 55.1, 55.3 (OCH₃); 111.9, 112.2, 122.3, 112.4, 114.9, 115.7, 116.0, 122.1, 122.2, 122.8, 122.9, 124.6, 127.3, 128.3, 128.4, 128.6, 128.9 (CH_{Ar}); 134.9, 134.9, 139.0, 139.0, 139.3, 140.1, 140.1, 141.7, 141.7, 143.1, 143.1, 158.6, 159.1, 159.2 (C_{Ar}); 220.7 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2927$ (m), 2856 (w), 1735 (s), 1577 (m), 1465 (m), 1421 (m), 1373 (w), 1284 (m), 1207 (s), 1178 (m), 1081 (w), 1039 (s), 1010 (m), 908 (m), 777 (s), 729 (s), 707 (s), 700 (s). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 467 (31), 466 (M⁺, 100), 271 (11), 67 (11), 55 (13). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für C₃₂H₃₄O₃ (M⁺), 466.25025; gemessen 466.24979.

3,4-Bis-(4-*tert*-butylphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (38c)

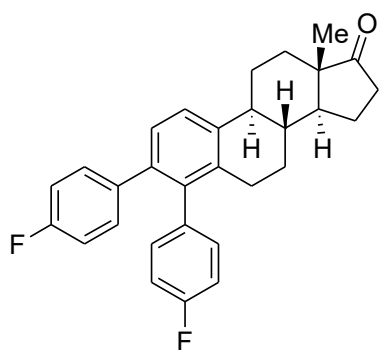


$C_{38}H_{46}O$, 518.77 g·mol⁻¹

38c wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **B** mit **34** und 4-*tert*-Butylphenylboronsäure (0.63 mmol, 112 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 10:1) gereinigt. Man erhält **38c** als weißer Feststoff (107 mg, 98 %).

$[\alpha]_D^{30} = 122.5$ (CHCl₃, $\beta = 0.1$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 226–227 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.96$ (s, 3H, CH₃); 1.24 (s, 9H, CH_{3,tBu}); 1.28 (s, 9H, CH_{3,tBu}); 1.53–1.71 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.94–2.18 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.40–2.56 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.64–2.70 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 6.85 (dd, ³*J* = 8.04 Hz, ⁴*J* = 1.86 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.94 (d, ³*J* = 8.34 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.04 (dd, ³*J* = 8.02 Hz, ⁴*J* = 1.84 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.10 (d, ³*J* = 8.38 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.17 (dd, ³*J* = 8.06 Hz, ⁴*J* = 2.04 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.24 (dd, ³*J* = 8.11 Hz, ⁴*J* = 2.04 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.30 (d, ³*J* = 8.08 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.41 (d, ³*J* = 8.15 Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.9$ (CH₃); 21.5, 26.0, 26.7, 29.0 (CH₂); 31.2, 31.3 (CH_{3,tBu}); 31.7 (CH₂); 34.2, 34.4 (C_{tBu}); 35.9 (CH₂); 37.6, 44.9 (CH); 48.0 (C); 50.6 (CH); 124.1 (2xCH_{Ar}); 124.3, 124.4, 124.5, 127.2 (CH_{Ar}); 129.4, 130.0 (2xCH_{Ar}); 135.0, 137.3, 138.8, 138.9, 139.6, 140.6, 148.5, 149.0 (C_{Ar}); 220.9 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2961$ (m), 2865 (m), 1745 (s), 1512 (w), 1467 (m), 1391 (m), 1359 (m), 1267 (m), 1202 (w), 1114 (m), 1008 (m), 904 (w), 837 (m), 626 (w), 598 (m), 522 (w). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 519 (16), 518 (M⁺, 53), 503 (23), 207 (10), 73 (10), 67 (11), 57 (tBu⁺, 100), 55 (23), 41 (25), 29 (13). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für C₃₈H₄₆O (M⁺), 518.35432; gemessen 518.35407.

3,4-Bis-(4-fluorphenyl)-13β-estra-1,3,5(10)-trien-17-on (38d)

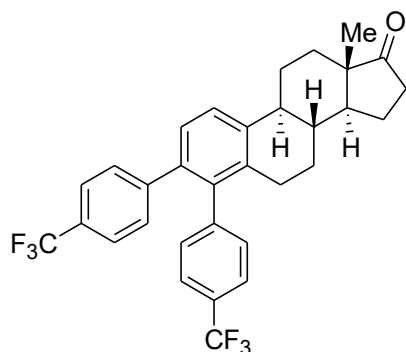


$C_{30}H_{28}F_2O$, 442.54 g·mol⁻¹

38d wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **B** mit **34** und 4-Fluorphenylboronsäure (0.63 mmol, 88 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält **38d** als weißer Feststoff (92 mg, >99 %).

$[\alpha]_D^{31} = -12.8$ (CHCl_3 , $\beta = 2.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **Smp.** 55–56 °C. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (s, 3H, CH_3); 1.54–1.69 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.92–2.18 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.41–2.61 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 6.79–6.85 (m, 2H, CH_{Ar}); 6.88–6.92 (m, 2H, CH_{Ar}); 6.95–7.00 (m, 3H, CH_{Ar}); 7.04–7.09 (m, 1H, CH_{Ar}); 7.23 (d, $^3J = 8.10 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.42 (d, $^3J = 8.09 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ (CH_3); 21.5, 26.0, 26.6, 29.0, 31.7, 35.8 (CH_2); 37.5, 44.8 (CH); 47.9 (C); 50.6 (CH); 114.4 (d, $^2J = 21.2 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$); 114.8 (d, $^2J = 21.5 \text{ Hz}$, CH_{Ar}); 115.0 (d, $^2J = 21.5 \text{ Hz}$, CH_{Ar}); 124.8, 127.3 (CH_{Ar}); 131.2 (d, $^3J = 7.9 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$); 131.8 (d, $^3J = 7.8 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$); 135.2 (C_{Ar}); 136.0 (d, $^4J = 3.4 \text{ Hz}$, C_{Ar}); 137.6 (d, $^4J = 3.4 \text{ Hz}$, C_{Ar}); 138.5, 139.4, 139.5 (C_{Ar}); 161.4 (d, $^1J = 245.5 \text{ Hz}$, C-F); 161.5 (d, $^1J = 245.8 \text{ Hz}$, C-F); 220.6 (C=O). **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -116.66$, -115.94 . **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2925$ (m), 2856 (w), 1735 (s), 1602 (m), 1508 (s), 1467 (m), 1373 (w), 1218 (s), 1157 (s), 1093 (w), 1047 (w), 1006 (m), 819 (s), 729 (w), 592 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 443 (45), 442 (M^+ , 100), 277 (8). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{OF}_2$ (M^+), 442.21027; gemessen 442.21000.

3,4-Bis-(4-trifluormethylphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (38e)



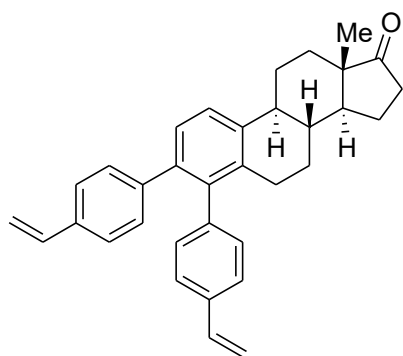
$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{O}$, 542.55 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

38e wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **B** mit **34** und 4-Trifluormethylphenylboronsäure (0.63 mmol, 119 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält **38e** als gelbes Öl (114 mg, >99 %).

$[\alpha]_D^{30} = 40.4$ (CHCl_3 , $\beta = 1.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (s, 3H, CH_3); 1.55–1.71 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.96–2.19 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.44–2.60 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 7.10 (d, $^3J = 8.06 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.14 (d, $^3J = 7.99 \text{ Hz}$, 2H, CH_{Ar}); 7.27 (dd, $^3J = 7.94 \text{ Hz}$, $^4J = 3.41 \text{ Hz}$, 2H, CH_{Ar}); 7.40 (d, $^3J = 8.11 \text{ Hz}$, 2H, CH_{Ar}); 7.49 (d, $^3J = 8.08 \text{ Hz}$, 2H, CH_{Ar}); 7.55 (d, $^3J = 8.01 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ (CH_3); 21.5, 26.0, 26.5, 28.9, 31.6, 35.8 (CH_2); 37.5, 44.8 (CH); 47.9 (C); 50.5 (CH); 124.1 (q, $^1J = 272.0 \text{ Hz}$, CF_3); 124.1 (q, $^1J = 272.1 \text{ Hz}$, CF_3); 124.6 (q, $^3J = 3.70 \text{ Hz}$, $2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$); 124.9 (q, $^3J = 3.79 \text{ Hz}$, CH_{Ar}); 125.1

(q, $^3J = 3.83$ Hz, CH_{Ar}); 125.4, 127.4 (CH_{Ar}); 128.5 (q, $^2J = 32.4$ Hz, $\text{C}-\text{CF}_3$); 128.9 (q, $^2J = 32.5$ Hz, $\text{C}-\text{CF}_3$); 129.9 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$); 130.5, 130.6 (CH_{Ar}); 134.9, 137.7, 138.8, 140.2 (C_{Ar}); 143.8 (q, $^5J = 1.18$ Hz, C_{Ar}); 145.0 (q, $^5J = 1.17$ Hz, C_{Ar}); 220.6 ($\text{C}=\text{O}$). **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -62.47$. **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2930$ (m), 2864 (w), 1736 (m), 1616 (m), 1404 (w), 1320 (s), 1161 (m), 1119 (s), 1105 (s), 1063 (s), 1017 (m), 907 (w), 821 (m), 731 (m), 621 (w). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 543 (45), 542 (M^+ , 100), 498 (31), 485 (24), 432 (18), 429 (24), 377 (22), 359 (15), 270 (19), 79 (18), 69 (CF_3^+ , 18), 68 (15), 67 (16), 55 (43), 43 (19), 41 (23). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{OF}_6$ (M^+), 542.20389; gemessen 542.20447.

3,4-Bis-(4-vinylphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (38g)



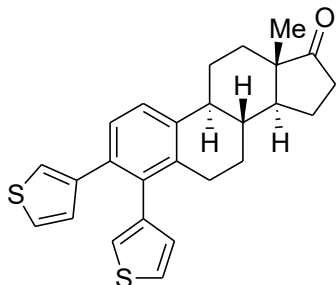
$\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}$, 458.63 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

38g wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **B** mit **34** und 4-Vinylphenylboronsäure (0.63 mmol, 93 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält **38g** als weißer Feststoff (92 mg, 96 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 20.4$ (CHCl_3 , $\beta = 1.2$ $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **Smp.** 72–73 °C. **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.97$ (s, 3H, CH_3); 1.51–1.71 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.92–2.22 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.39–2.65 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 5.17–5.25 (m, 2H, CH_{Vinyl}); 5.65–5.75 (m, 2H, CH_{Vinyl}); 6.59–6.74 (m, 2H, CH_{Vinyl}); 6.95 (dd, $^3J = 7.87$ Hz, $^4J = 1.71$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.04 (d, $^3J = 8.28$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.13 (dd, $^3J = 7.80$ Hz, $^4J = 1.53$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.20 (d, $^3J = 8.19$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.26–7.29 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.34 (dd, $^3J = 7.91$ Hz, $^4J = 1.79$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.44 (d, $^3J = 8.09$ Hz, 1H, CH_{Ar}). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ (CH_3); 21.5, 26.0, 26.6, 28.9, 31.7, 35.8 (CH_2); 37.5, 44.9 (CH); 47.9 (C); 50.6 (CH); 113.3, 113.4 ($\text{CH}_{2,\text{Vinyl}}$); 124.7 (CH_{Ar}); 125.4 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$); 125.7, 125.9, 127.5 (CH_{Ar}); 129.9 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$); 130.4, 130.5 (CH_{Ar}); 135.1, 135.2, 135.5 (C_{Ar}); 136.5, 136.6 (CH_{Vinyl}); 138.8, 139.2, 139.9, 140.0, 141.3 (C_{Ar}); 220.8 ($\text{C}=\text{O}$). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2925$ (m), 2858 (w), 1735 (s), 1627 (w), 1510 (w), 1467 (m), 1398 (w), 1338 (w), 1255 (m), 1205 (w), 1112 (w), 1006 (m), 987 (m), 904 (m), 821 (s), 580 (w). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 459 (40),

458 (M^+ , 100), 291 (11), 55 (12). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $C_{34}H_{34}O$ (M^+), 458.26042; gemessen 458.26005.

3,4-Bis-(3-thienyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (38h)

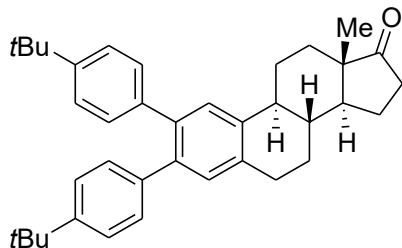


$C_{26}H_{26}OS_2$, 418.61 $g \cdot mol^{-1}$

38h wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **B** mit **34** und 3-Thienylboronsäure (0.63 mmol, 93 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält **38h** als brauner Feststoff (80 mg, 91 %).

$[\alpha]_D^{31} = 47.2$ ($CHCl_3$, $\beta = 1.3 \text{ mg} \cdot mL^{-1}$). **Smp.** 195–196 °C. **1H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.94$ (s, 3H, CH_3); 1.53–1.67 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.95–2.19 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.35–2.57 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.64–2.69 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 6.72 (dd, $^3J = 4.97 \text{ Hz}$, $^4J = 1.19 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 6.85–6.90 (m, 3H, CH_{Ar}); 7.08 (dd, $^3J = 4.97 \text{ Hz}$, $^4J = 2.99 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.29 (dd, $^3J = 4.86 \text{ Hz}$, $^4J = 2.95 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.36–7.38 (m, 2H, CH_{Ar}). **^{13}C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.8$ (CH_3); 21.5, 26.0, 26.6, 28.7, 31.6, 35.8 (CH_2); 37.6, 44.8 (CH); 47.9 (C); 50.5 (CH); 122.4, 123.2, 124.0, 124.9, 126.9, 128.7, 129.5 (CH_{Ar}); 134.5, 135.2, 136.0, 139.3, 140.3, 142.0 (C_{Ar}); 220.7 (C=O). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2929$ (m), 2850 (w), 1729 (s), 1471 (w), 1373 (w), 1259 (m), 1076 (m), 1010 (m), 850 (m), 788 (s), 765 (s), 678 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 419 (22), 418 (M^+ , 100), 260 (16), 259 (16), 258 (19), 254 (16), 247 (23), 222 (15), 221 (25), 79 (36), 77 (17), 67 (35), 55 (67), 45 (21), 43 (15), 41 (50), 39 (19), 29 (35). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $C_{26}H_{26}OS_2$ (M^+), 418.14196; gemessen 418.14117.

2,3-Bis-(4-*tert*-butylphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (40)

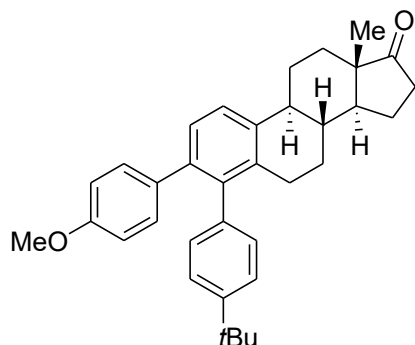


$C_{38}H_{46}O$, 518.77 $g \cdot mol^{-1}$

40 wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **B** mit **35** und 4-*tert*-Butylphenylboronsäure (0.63 mmol, 112 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 8:1) gereinigt. Man erhält **40** als farbloses Öl (109 mg, >99 %).

$[\alpha]_D^{30} = 135.3$ (CHCl_3 , $\beta = 0.8 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (s, 3H, CH_3); 1.31 (s, 18H, $\text{CH}_{3,t\text{Bu}}$); 1.52–1.71 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 2.01–2.21 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.42–2.59 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.99–3.04 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 7.06–7.09 (m, 4H, CH_{Ar}); 7.20–7.24 (m, 5H, CH_{Ar}); 7.38 (s, 1H, CH_{Ar}). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$ (CH_3); 21.6, 25.8, 26.6, 29.1 (CH_2); 31.3 ($\text{CH}_{3,t\text{Bu}}$); 31.6 (CH_2); 34.4 ($\text{C}_{t\text{Bu}}$); 35.9 (CH_2); 38.3, 44.4 (CH); 48.0 (C); 50.6 (CH); 124.6 ($4 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$); 127.8 (CH_{Ar}); 129.3, 129.4 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$); 131.2 (CH_{Ar}); 135.4, 138.1, 138.3, 138.6, 138.7, 149.0, 149.1 (C_{Ar}); 220.9 (C=O). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2961$ (m), 2865 (m), 1745 (s), 1512 (w), 1467 (m), 1391 (m), 1359 (m), 1267 (m), 1202 (w), 1114 (m), 1008 (m), 904 (w), 837 (m), 626 (w), 598 (m), 522 (w). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 519 (33), 518 (M^+ , 90), 504 (18), 503 (40), 57 ($t\text{Bu}^+$, 100), 55 (12), 41 (26). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{46}\text{O}$ (M^+), 518.35432; gemessen 518.35499.

3-(4-Methoxyphenyl)-4-(4-*tert*-butylphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (**41a**)



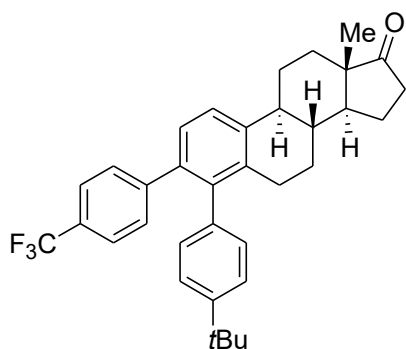
$\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{O}_2$, $492.69 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

41a wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **C** mit 4-Methoxyphenylboronsäure (0.281 mmol, 43 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 10:1) gereinigt. Man erhält **41a** als weißer Feststoff (82 mg, 90 %).

$[\alpha]_D^{25} = -56.8$ (CHCl_3 , $\beta = 1.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **Smp.** 164–165 °C. **^1H NMR** (250 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95$ (s, 3H, CH_3); 1.30 (s, 9H, $\text{CH}_{3,t\text{Bu}}$); 1.54–1.68 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.91–2.18 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.43–2.66 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 3.73 (s, 3H, OCH_3); 6.65 (d, $^3J = 8.84 \text{ Hz}$, 2H, CH_{Ar}); 6.87 (dd, $^3J = 8.01 \text{ Hz}$, $^4J = 1.70 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 6.96 (d, $^3J = 8.84 \text{ Hz}$, 2H, CH_{Ar}); 7.05 (dd, $^3J = 8.00 \text{ Hz}$, $^4J = 1.65 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.21 (dd, $^3J = 8.02 \text{ Hz}$, $^4J = 1.87 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.25–7.30 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.40 (d, $^3J = 8.31 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}). **^{13}C NMR** (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$

(CH₃); 21.5, 26.0, 26.7, 29.0 (CH₂); 31.4 (CH_{3,tBu}); 31.7 (CH₂); 34.4 (C_{tBu}); 35.9 (CH₂); 38.0, 44.9 (CH); 47.9 (C); 50.6 (CH); 55.1 (OCH₃); 112.8 (2xCH_{Ar}); 124.4, 124.5, 124.7, 127.4, 129.8, 130.0 (CH_{Ar}); 130.8 (2xCH_{Ar}); 134.3, 135.2, 137.3, 138.8, 138.9, 140.4, 149.1, 157.7 (C_{Ar}); 220.9 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2933 (m), 2864 (w), 1736 (s), 1608 (m), 1515 (m), 1465 (m), 1400 (w), 1367 (w), 1291 (w), 1244 (s), 1178 (m), 1112 (w), 1075 (w), 1926 (m), 908 (w), 819 (s), 700 (w), 597 (s). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 493 (39), 492 (M⁺, 100), 57 (tBu⁺, 12). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für C₃₅H₄₀O₂ (M⁺), 492.30228; gemessen 492.30225.

3-(4-Trifluormethylphenyl)-4-(4-*tert*-butylphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (41b)



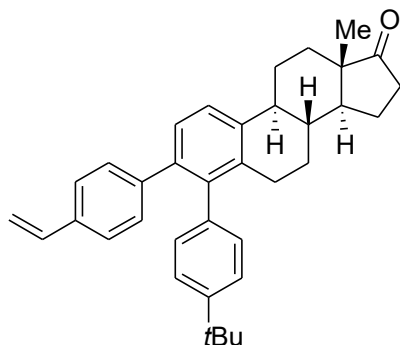
C₃₅H₃₇F₃O, 530.66 g·mol⁻¹

41b wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **C** mit 4-Trifluormethylphenylboronsäure (0.281 mmol, 53 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 10:1) gereinigt. Man erhält **41b** als weißer Feststoff (85 mg, 86 %).

[α]_D³¹ = 3.7 (CHCl₃, β = 2.7 mg·mL⁻¹). **Smp.** 176–177 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (s, 3H, CH₃); 1.29 (s, 9H, CH_{3,tBu}); 1.50–1.71 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.94–2.18 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.43–2.68 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 6.84 (dd, ³*J* = 8.03 Hz, ⁴*J* = 1.73 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.04 (dd, ³*J* = 8.02 Hz, ⁴*J* = 1.69 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.14 (d, ³*J* = 8.00 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.20 (dd, ³*J* = 8.06 Hz, ⁴*J* = 1.89 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.24–7.29 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.35 (d, ³*J* = 8.11 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.44 (d, ³*J* = 8.04 Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (CH₃); 21.5, 26.0, 26.6, 28.9 (CH₂); 31.3 (CH_{3,tBu}); 31.7 (CH₂); 34.4 (C_{tBu}); 35.8 (CH₂); 38.0, 44.9 (CH); 47.9 (C); 50.6 (CH); 124.2 (q, ³*J* = 3.70 Hz, 2xCH_{Ar}); 124.3 (q, ¹*J* = 271.9 Hz, CF₃); 124.6, 124.7, 124.9, 127.1 (CH_{Ar}); 127.9 (q, ²*J* = 32.2 Hz, C-CF₃); 129.8, 129.9 (CH_{Ar}); 130.0 (2xCH_{Ar}); 135.5, 136.6, 138.1, 140.0, 140.4 (C_{Ar}); 145.7 (q, ⁵*J* = 1.21 Hz, C_{Ar}); 149.8 (C_{Ar}); 220.7 (C=O). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): δ = -62.43. **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2951 (w), 2867 (w), 1739 (s), 1614 (w), 1454 (w), 1396 (w), 1322 (s), 1159 (s), 1107 (s), 1063 (m), 1007 (m), 848 (m), 815 (m), 677

(w), 618 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 531 (37), 530 (M^+ , 100), 516 (36), 515 (100), 57 (tBu^+ , 21). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $C_{35}H_{37}F_3O$ (M^+), 530.27910; gemessen 530.27937.

3-(4-Vinylphenyl)-4-(4-*tert*-butylphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (41c)

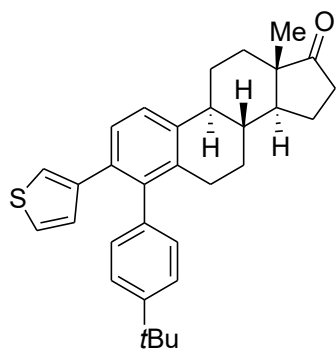


$C_{36}H_{40}O$, 488.70 g·mol⁻¹

41c wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **C** mit 4-Vinylphenylboronsäure (0.281 mmol, 42 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 10:1) gereinigt. Man erhält **41c** als farbloses Öl (88 mg, 97 %).

$[\alpha]_D^{25} = 15.4$ ($CHCl_3$, $\beta = 1.5$ mg·mL⁻¹). **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.95 (s, 3H, CH_3); 1.29 (s, 9H, $CH_{3,tBu}$); 1.52–1.70 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.92–2.18 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 2.43–2.66 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 5.17 (dd, $^3J = 10.90$ Hz, $^2J = 0.74$ Hz, 1H, $CH=CH_{2,cis}$); 5.66 (dd, $^3J = 17.61$ Hz, $^2J = 0.81$ Hz, 1H, $CH=CH_{2,trans}$); 6.63 (dd, $^3J = 17.62$ Hz, $^3J = 10.90$ Hz, 1H, $CH=CH_2$); 6.88 (dd, $^3J = 8.03$ Hz, $^4J = 1.89$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.01 (d, $^3J = 8.26$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.06 (dd, $^3J = 8.05$ Hz, $^4J = 1.87$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.14–7.22 (m, 3H, CH_{Ar}); 7.27 (d, $^3J = 8.70$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.42 (d, $^3J = 8.20$ Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 13.8 (CH_3); 21.5, 26.0, 26.7, 29.0 (CH_2); 31.4 ($CH_{3,tBu}$); 31.7 (CH_2); 34.4 (C_{tBu}); 35.8 (CH_2); 38.0, 44.9 (CH); 47.9 (C); 50.6 (CH); 113.2 ($CH_{2,Vinyl}$); 124.5, 124.5, 124.8 (CH_{Ar}); 125.2 (2x CH_{Ar}); 127.4, 129.8 (CH_{Ar}); 129.9 (2x CH_{Ar}); 135.0, 135.3 (C_{Ar}); 136.6 (CH_{Vinyl}); 137.1 138.9, 139.2, 140.3, 141.5, 149.2 (C_{Ar}); 220.8 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2940 (m), 2864 (m), 1737 (s), 1628 (w), 1606 (w), 1511 (w), 1464 (m), 1395 (m), 1372 (m), 1257 (m), 1205 (m), 1113 (m), 1047 (m), 1006 (m), 905 (m), 820 (s), 736 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 489 (38), 488 (M^+ , 100), 474 (10), 473 (27), 57 (tBu^+ , 11). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $C_{36}H_{40}O$ (M^+), 488.30737; gemessen 488.30708.

3-(3-Thienyl)-4-(4-*tert*-butylphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (41d)

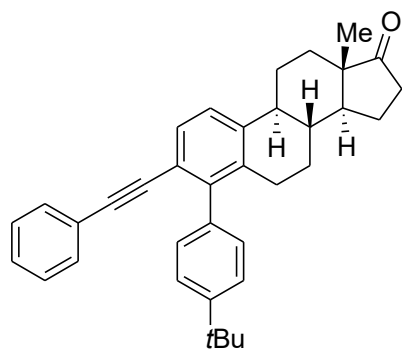


$C_{32}H_{36}OS$, 468.69 g·mol⁻¹

41d wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **C** mit 3-Thienylboronsäure (0.281 mmol, 36 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 10:1) gereinigt. Man erhält **41d** als gelber Feststoff (61 mg, 70 %).

$[\alpha]_D^{31} = 70.3$ (CHCl₃, $\beta = 0.9$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 76–77 °C. **¹H NMR** (250 MHz, CDCl₃): δ = 0.94 (s, 3H, CH₃); 1.33 (s, 9H, CH_{3,tBu}); 1.53–1.63 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.93–2.18 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.46–2.61 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 6.69 (dd, ³*J* = 4.97 Hz, ⁴*J* = 1.12 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.76 (dd, ⁴*J* = 2.87 Hz, ⁴*J* = 1.12 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.95 (dd, ³*J* = 7.92 Hz, ⁴*J* = 1.75 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.01 (dd, ³*J* = 4.94 Hz, ⁴*J* = 3.03 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.07 (dd, ³*J* = 7.89 Hz, ⁴*J* = 1.86 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.30–7.34 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.37–7.38 (m, 2H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (63 MHz, CDCl₃): δ = 13.8 (CH₃); 21.5, 26.0, 26.6, 29.0 (CH₂); 31.4 (CH_{3,tBu}); 31.7 (CH₂); 34.5 (C_{tBu}); 35.8 (CH₂); 38.0, 44.8 (CH); 47.9 (C); 50.6 (CH); 122.7, 123.6, 124.5, 124.8, 125.0, 126.9, 129.1, 129.4, 129.5 (CH_{Ar}); 133.9, 135.4, 137.5, 139.2, 140.2, 142.9, 149.5 (C_{Ar}); 220.8 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2956 (m), 2925 (m), 2836 (m), 1737 (s), 1511 (w), 1463 (m), 1402 (w), 1361 (m), 1257 (m), 1087 (w), 1047 (w), 1006 (m), 829 (s), 790 (s), 767 (s), 649 (m), 601 (m). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 469 (35), 468 (M⁺, 100), 453 (22), 247 (19), 57 (tBu⁺, 20). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für C₃₂H₃₆OS (M⁺), 468.24814; gemessen 468.24721.

3-(Phenylethynyl)-4-(4-*tert*-butylphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (42)



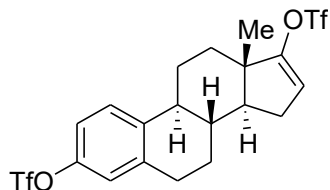
$C_{36}H_{38}O$, 486.69 g·mol⁻¹

37d (0.42 mmol, 225 mg), Phenylacetylen (0.50 mmol, 51 mg), Diisopropylamin (1.26 mmol, 127 mg), Pd(PPh₃)₄ (10 mol%, 48 mg), CuI (10 mol%, 8 mg) und DMF (6 mL) wurden in einem Druckrohr unter Argon für 20 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktion wird mit dest. H₂O gequentscht und mit Ethylacetat (3x20 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigen des Produktes per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 10:1) erhält man **42** als gelber Feststoff (119 mg, 58 %).

$[\alpha]_D^{25} = 90.1$ (CHCl₃, $\beta = 1.0$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 186–187 °C. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.95$ (s, 3H, CH₃); 1.43 (s, 9H, CH_{3,tBu}); 1.52–1.64 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.92–2.21 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.39–2.67 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 6.97–7.01 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.17–7.34 (m, 6H, CH_{Ar}); 7.42–7.52 (m, 3H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.8$ (CH₃); 21.5, 25.9, 26.4, 28.6 (CH₂); 31.5 (CH_{3,tBu}); 31.6 (CH₂); 34.6 (C_{tBu}); 35.8 (CH₂); 37.5, 44.9 (CH); 47.9 (C); 50.6 (CH); 89.9, 92.5 (C≡C); 121.1, 123.6 (C_{Ar}); 124.2, 124.8, 124.9, 127.6 (CH_{Ar}); 127.9 (2xCH_{Ar}); 128.4, 129.0, 129.3 (CH_{Ar}); 131.2 (2xCH_{Ar}); 134.9, 137.6, 140.5, 144.7, 149.6 (C_{Ar}); 220.7 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2939$ (m), 2905 (w), 1738 (s), 1493 (w), 1441 (w), 1257 (w), 1202 (w), 1112 (w), 1007 (m), 834 (m), 823 (m), 757 (s), 691 (s), 565 (w). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 487 (16), 485 (M⁺, 39), 430 (100), 429 (66), 307 (10), 303 (12), 291 (12), 289 (13), 266 (22), 265 (58), 57 (tBu⁺, 24). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für C₃₆H₃₈O (M⁺), 486.29172; gemessen 486.29159.

6.5. Regioselektive Suzuki-Miyaura-Reaktion von 3,17-Bistriflylestratetraen

3,17-Bis-(trifluormethylsulfonyloxy)-13 β -estra-1,3,5(10),16-tetraen (43)^[111]



$C_{20}H_{20}F_6O_6S_2$, 534.49 g·mol⁻¹

Estron (8.0 mmol, 2.163 g), 4-Dimethylaminopyridin (DMAP, 1.6 mmol, 0.195 g) und 2,6-Lutidin (17.2 mmol, 1.843 g) werden in Dichlormethan (80 mL) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Tf₂O (21.3 mmol, 6.004 g) wird langsam zugetropft und die Reaktion wird für 2 h bei 0 °C gerührt, dann weitere 4 h bei Raumtemperatur. 1M HCl (80 mL) wird zugegeben. Die organi-

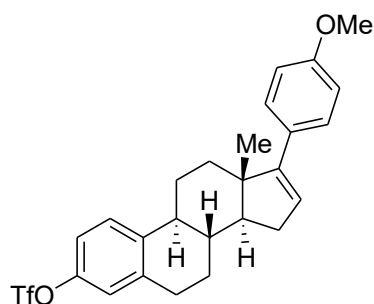
sche Phase wird mit Brine (80 mL) gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigen des Produktes per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 15:1) erhält man **43** als farbloses Öl (3.378 g, 79 %).

$[\alpha]_D^{27} = 57.2$ (CHCl₃, $\beta = 4.2$ mg·mL⁻¹). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.03$ (s, 3H, CH₃); 1.55–1.69 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 1.77–1.82 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 1.91–1.96 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 2.08–2.17 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 2.32–2.43 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.93–2.97 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 5.64 (dd, ³J = 3.29 Hz, ³J = 1.72 Hz, 1H, C=CH); 7.00 (d, ⁴J = 2.63 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.05 (dd, ³J = 8.58 Hz, ⁴J = 2.72 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.32 (d, ³J = 8.59 Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 15.3$ (CH₃); 25.6, 26.3, 28.3, 29.2, 32.6 (CH₂); 36.1, 44.3 (CH); 45.0 (C); 53.5 (CH); 114.4, (CH_{Ar}); 118.3 (C=CH); 118.6 (q, ¹J = 320.4 Hz, CF₃); 118.7 (q, ¹J = 320.6 Hz, CF₃); 121.2, 126.8 (CH_{Ar}); 139.2, 140.3, 147.6 (C_{Ar}); 159.1 (C=CH). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃): $\delta = -73.54$, -72.97. **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2936$ (w), 1628 (w), 1490 (w), 1417 (s), 1201 (s), 1136 (s), 1055 (m), 1009 (w), 917 (s), 867 (s), 832 (m), 765 (w), 600 (s), 503 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 534 (M⁺, 49), 519 (60), 385 (25), 369 (66), 292 (17), 291 (100), 289 (31), 265 (30), 251 (22), 227 (15), 157 (16), 141 (15), 129 (18), 115 (31), 93 (22), 91 (29), 77 (16), 69 (CF₃⁺, 84), 55 (42). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für C₂₀H₂₀F₆O₆S₂ (M⁺), 534.06000; gemessen 534.05874.

Allgemeine Synthesevorschrift D der einfachen Suzuki-Miyaura Reaktion von **43**

Arylboronsäure (0.60 mmol), K₃PO₄ (0.60 mmol, 127 mg), Pd(OAc)₂ (5 mol%, 2.2 mg) und cataCXium® A (10 mol%, 7.2 mg) werden in einem Druckrohr unter Argon eingewogen. **43** wird in Toluol (4 mL) gelöst und ins Druckrohr gegeben und die Reaktion wird für 20 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktion wird mit dest. H₂O gequentscht und mit Ethylacetat (3x10 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigen des Produktes per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat) erhält man **45a–45j**.

17-(4-Methoxyphenyl)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-13 β -estra-1,3,5(10),16-tetraen (**45a**)

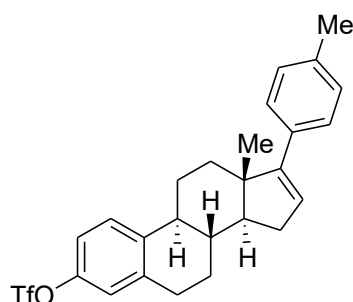


$C_{26}H_{27}F_3O_4S$, 492.55 g·mol⁻¹

45a wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **D** mit 4-Methoxyphenylboronsäure (0.60 mmol, 91 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Dichlormethan 4:1) gereinigt. Man erhält **45a** als farbloses Öl (95 mg, 96 %).

$[\alpha]_D^{27} = -14.8$ (CHCl₃, $\beta = 2.5$ mg·mL⁻¹). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.08$ (s, 3H, CH₃); 1.51–1.57 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 1.70–1.84 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.01–2.04 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 2.11–2.16 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 2.24–2.25 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 2.31–2.40 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.96–2.97 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 5.87 (s, 1H, C=CH); 6.89 (d, ³J = 7.34 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.02 (s, 1H, CH_{Ar}); 7.05 (d, ³J = 8.62 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.36–7.37 (m, 3H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃): $\delta = 16.6$ (CH₃); 26.4, 27.2, 29.4, 31.2, 35.5 (CH₂); 36.8, 44.2 (CH); 47.4 (C); 55.2 (OCH₃); 56.7 (CH); 113.6 (CH_{Ar}); 118.1 (C=CH); 118.8 (q, ¹J = 320.7 Hz, CF₃); 121.1, 125.3, 126.9, 127.8 (CH_{Ar}); 129.7, 139.6, 141.2, 147.5 (C_{Ar}); 154.3 (C=CH); 158.7 (C_{Ar}). **¹⁹F NMR** (235 MHz, CDCl₃): $\delta = -72.99$. **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2930$ (w), 1605 (w), 1508 (m), 1488 (m), 1416 (m), 1300 (w), 1203 (s), 1137 (s), 1035 (m), 915 (s), 835 (m), 806 (m), 765 (w), 701 (w), 604 (m), 510 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 493 (28), 492 (M⁺, 100), 477 (29), 291 (11), 199 (19), 186 (15), 184 (35), 173 (19), 171 (16), 153 (15), 141 (16), 129 (23), 128 (25), 121 (30), 117 (16), 115 (37), 91 (25), 77 (11), 69 (CF₃⁺, 52). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $C_{26}H_{27}F_3O_4S$ (M⁺), 492.15767; gemessen 492.15823.

17-(4-Methylphenyl)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-13 β -estra-1,3,5(10),16-tetraen (**45b**)



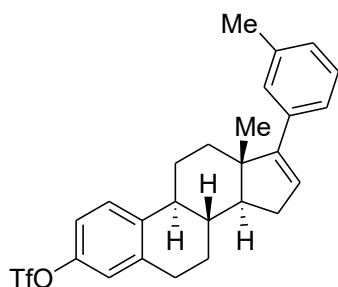
$C_{26}H_{27}F_3O_3S$, 476.55 g·mol⁻¹

45b wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **D** mit 4-Methylphenylboronsäure (0.60 mmol, 82 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Dichlormethan 10:1) gereinigt. Man erhält **45b** als weißen Feststoff (90 mg, 95 %).

$[\alpha]_D^{28} = -24.9$ (CHCl₃, $\beta = 1.5$ mg·mL⁻¹). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.07$ (s, 3H, CH₃); 1.48–1.59 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 1.67–1.82 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 1.99–2.26 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.29–2.40 (m, 6H, CH₃+CH_{Alkyl}); 2.94–2.97 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 5.92 (dd, ³J = 3.19 Hz, ³J = 1.74 Hz, 1H,

C=CH); 7.00–7.06 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.15 (d, ³J = 7.91 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.30–7.37 (m, 3H, CH_{Ar}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.6, 21.1 (CH₃); 26.4, 27.3, 29.5, 31.2, 35.4 (CH₂); 36.8, 44.2 (CH); 47.4 (C); 56.7 (CH); 118.1 (C=CH); 118.8 (q, ¹J = 320.8 Hz, CF₃); 121.1, 126.2, 126.2, 126.9, 128.9 (CH_{Ar}); 134.2, 136.5, 139.5, 141.2, 147.5 (C_{Ar}); 154.7 (C=CH). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -72.97. IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 2930 (w), 2850 (w), 1488 (w), 1416 (s), 1250 (m), 1201 (s), 1139 (s), 925 (s), 886 (m), 836 (m), 797 (s), 700 (w), 599 (s), 511 (w), 486 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 477 (16), 476 (M⁺, 83), 461 (58), 291 (24), 170 (34), 169 (75), 165 (23), 157 (40), 155 (33), 153 (29), 141 (39), 131 (20), 130 (28), 129 (51), 128 (44), 116 (25), 115 (89), 105 (44), 91 (47), 77 (15), 69 (CF₃⁺, 100). HRMS (EI, 70 eV): Berechnet für C₂₆H₂₇F₃O₃S (M⁺), 476.16275; gemessen 476.16212.

17-(3-Methylphenyl)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-13β-estra-1,3,5(10),16-tetraen (45c)



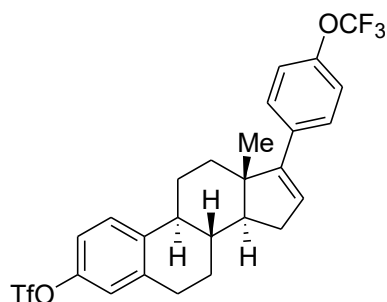
C₂₆H₂₇F₃O₃S, 476.55 g·mol⁻¹

45c wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **D** mit 3-Methylphenylboronsäure (0.60 mmol, 82 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Dichlormethan 10:1) gereinigt. Man erhält **45c** als grünes Öl (65 mg, 68 %).

[α]_D²⁹ = -18.2 (CHCl₃, β = 1.1 mg·mL⁻¹). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (s, 3H, CH₃); 1.49–1.59 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 1.64–1.86 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 1.99–2.26 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.30–2.40 (m, 6H, CH₃+CH_{Alkyl}); 2.95–3.00 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 5.94 (dd, ³J = 3.20 Hz, ³J = 1.75 Hz, 1H, C=CH); 7.00–7.10 (m, 3H, CH_{Ar}); 7.22–7.123 (m, 3H, CH_{Ar}); 7.35 (d, ³J = 8.67 Hz, 1H, CH_{Ar}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.7, 21.5 (CH₃); 26.4, 27.3, 29.5, 31.3, 35.4 (CH₂); 36.8, 44.2 (CH); 47.4 (C); 56.8 (CH); 118.1 (C=CH); 118.8 (q, ¹J = 320.6 Hz, CF₃); 121.1, 123.8, 126.8, 126.9, 127.5, 127.6, 128.0 (CH_{Ar}); 137.1, 137.7, 139.5, 141.1, 147.5 (C_{Ar}); 154.9 (C=CH). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -72.97. IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 2928 (w), 1603 (w), 1488 (m), 1418 (s), 1249 (m), 1205 (s), 1139 (s), 1009 (w), 917 (s), 880 (m), 836 (m), 781 (m), 731 (m), 700 (m), 605 (s), 511 (m). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 477 (25), 476 (M⁺, 100), 462 (28), 461 (87), 291 (33), 170 (25), 169 (68), 167 (24), 157 (26), 155 (26), 154 (25), 153 (28), 143 (24), 142 (20), 141 (27), 129 (40), 128 (39), 116 (27), 115 (56), 105 (38), 91 (32),

69 (CF_3^+ , 91). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 476.16275; gemessen 476.16179.

17-(4-Trifluoromethoxyphenyl)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-13 β -estra-1,3,5(10),16-tetraen (45e)

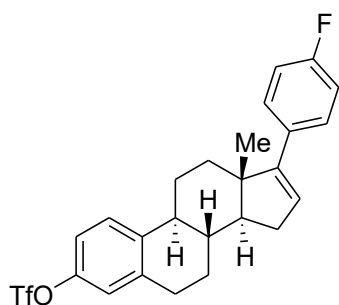


$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_4\text{S}$, 546.52 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

45e wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **D** mit 4-Trifluormethoxyphenylboronsäure (0.60 mmol, 124 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Dichlormethan 10:1) gereinigt. Man erhält **45e** als farbloses Öl (87 mg, 80 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = 29.6$ (CHCl_3 , $\beta = 2.1 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.07$ (s, 3H, CH_3); 1.49–1.59 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 1.67–1.83 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.00–2.22 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.32–2.40 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.95–2.99 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 5.97 (dd, $^3J = 3.27 \text{ Hz}$, $^3J = 1.79 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 7.00–7.06 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.16–7.19 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.35 (d, $^3J = 8.55 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.39–7.44 (m, 2H, CH_{Ar}). **^{13}C NMR** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.6$ (CH_3); 26.3, 27.2, 29.4, 31.3, 35.3 (CH_2); 36.7, 44.2 (CH); 47.5 (C); 56.7 (CH); 118.1 ($\text{C}=\text{CH}$); 118.8 (q, $^1J = 320.7 \text{ Hz}$, $\text{SO}_2\text{-CF}_3$); 120.2 (q, $^1J = 307.7 \text{ Hz}$, O-CF_3); 120.7, 121.2, 126.9, 127.9, 128.0 (CH_{Ar}); 135.9, 139.5, 141.0, 147.5 (C_{Ar}); 148.1 (q, $^3J = 1.75 \text{ Hz}$, C_{Ar}); 153.6 ($\text{C}=\text{CH}$). **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -72.98$ ($\text{SO}_2\text{-CF}_3$); -57.83 (O-CF_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2933$ (w), 1603 (w), 1504 (w), 1490 (w), 1418 (m), 1251 (s), 1203 (s), 1164 (s), 1137 (s), 1018 (w), 917 (s), 849 (m), 733 (w), 605 (m), 511 (w). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 546 (M^+ , 33), 531 (38), 291 (25), 289 (19), 240 (20), 239 (33), 175 (34), 153 (22), 152 (15), 129 (30), 128 (24), 116 (16), 115 (46), 91 (28), 77 (14), 69 (CF_3^+ , 100). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{O}_4\text{S}$ (M^+), 546.12940; gemessen 546.12846.

17-(4-Fluorphenyl)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-13 β -estra-1,3,5(10),16-tetraene (45f)

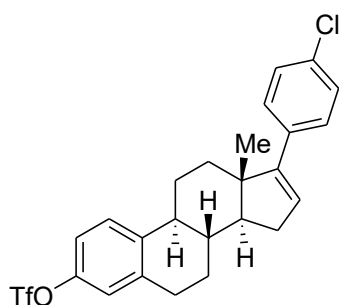


$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{O}_3\text{S}$, 480.51 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

45f wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **D** mit 4-Fluorphenylboronsäure (0.60 mmol, 84 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Dichlormethan 10:1) gereinigt. Man erhält **45f** als farbloses Öl (64 mg, 66 %).

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} = 27.9$ (CHCl_3 , $\beta = 1.5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$). **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.05$ (s, 3H, CH_3); 1.62–1.85 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 2.00–2.20 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.30–2.40 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.94–2.99 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 5.90 (dd, $^3J = 3.23 \text{ Hz}$, $^3J = 1.76 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 6.99–7.06 (m, 4H, CH_{Ar}); 7.34–7.38 (m, 3H, CH_{Ar}). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.6$ (CH_3); 26.3, 27.2, 29.4, 31.2, 35.4 (CH_2); 36.7, 44.2 (CH); 47.5 (C); 56.7 (CH); 115.0 (d, $^2J = 21.1 \text{ Hz}$, CH_{Ar}); 118.1 ($\text{C}=\text{CH}$); 118.8 (q, $^1J = 320.7 \text{ Hz}$, CF_3); 121.2, 126.9, 126.9 (CH_{Ar}); 128.3 (d, $^3J = 7.74 \text{ Hz}$, CH_{Ar}); 133.2 (d, $^4J = 3.41 \text{ Hz}$, C_{Ar}); 139.5, 141.0, 147.5 (C_{Ar}); 153.9 ($\text{C}=\text{CH}$); 162.0 (d, $^1J = 245.9 \text{ Hz}$, C-F). **$^{19}\text{F NMR}$** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -115.82$ (C-F); -72.97 (CF_3). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2290$ (w), 2256 (w), 1601 (w), 1506 (m), 1490 (w), 1418 (m), 1205 (s), 1137 (s), 1012 (w), 917 (s), 838 (m), 812 (m), 702 (w), 605 (m), 511 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 481 (15), 480 (M^+ , 100), 466 (18), 465 (81), 291 (27), 289 (29), 187 (19), 175 (20), 173 (62), 171 (20), 161 (31), 152 (18), 147 (15), 133 (23), 115 (27), 109 (41), 91 (22), 77 (11), 69 (CF_3^+ , 80). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_4\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 480.13768; gemessen 480.13649.

17-(4-Chlorphenyl)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-13 β -estra-1,3,5(10),16-tetraen (45g)

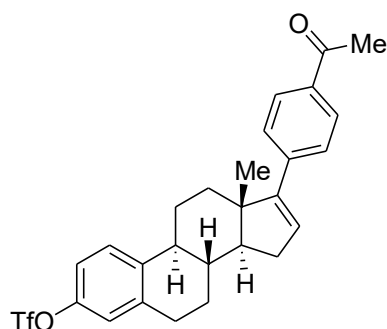


$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$, 496.97 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

45g wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **D** mit 4-Chlorphenylboronsäure (0.60 mmol, 94 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Dichlormethan 10:1) gereinigt. Man erhält **45g** als farbloses Öl (45 mg, 45 %).

$[\alpha]_D^{29} = -23.4$ (CHCl_3 , $\beta = 2.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (s, 3H, CH_3); 1.48–1.59 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 1.66–1.86 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 1.98–2.21 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.31–2.40 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.95–2.99 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 5.96 (dd, $^3J = 3.22 \text{ Hz}$, $^3J = 1.76 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 7.00–7.07 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.28–7.36 (m, 5H, CH_{Ar}). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.6$ (CH_3); 26.3, 27.2, 29.4, 31.3, 35.3 (CH_2); 36.7, 44.2 (CH); 47.4 (C); 56.7 (CH); 118.1 ($\text{C}=\text{CH}$); 118.8 (q, $^1J = 320.8 \text{ Hz}$, CF_3); 121.1, 126.9, 127.7, 127.9, 128.3 (CH_{Ar}); 132.6, 135.5, 139.5, 141.0, 147.5 (C_{Ar}); 153.7 ($\text{C}=\text{CH}$). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -72.96$. **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2930$ (w), 2859 (w), 1488 (m), 1418 (s), 1205 (s), 1137 (s), 1092 (m), 1012 (w), 917 (s), 836 (m), 805 (s), 739 (w), 605 (m), 496 (w). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 498 (M^+ , ^{37}Cl , 13), 497 (23), 496 (M^+ , ^{35}Cl , 45), 483 (15), 481 (25), 291 (36), 289 (26), 191 (20), 189 (27), 179 (15), 167 (13), 165 (20), 154 (19), 153 (30), 152 (18), 150 (15), 141 (24), 129 (29), 128 (42), 115 (56), 91 (25), 69 (CF_3^+ , 100). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{24}^{35}\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 496.10813; gemessen 496.10844.

17-(4-Acetylphenyl)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-13 β -estra-1,3,5(10),16-tetraen (45h)



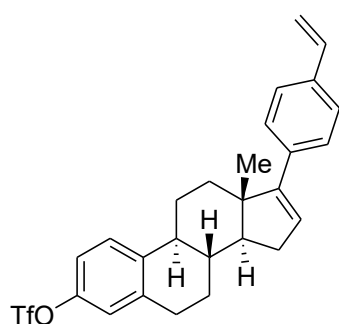
$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$, 504.56 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

45h wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **D** mit 4-Acetyl-phenylboronsäure (0.60 mmol, 98 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 8:1) gereinigt. Man erhält **45h** als gelbes Öl (55 mg, 55 %).

$[\alpha]_D^{29} = -24.7$ (CHCl_3 , $\beta = 2.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.11$ (s, 3H, CH_3); 1.63–1.48 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 1.99–2.05 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 2.13–2.27 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 2.34–2.41 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.61 (s, 3H, CH_3); 2.94–2.97 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 6.11–6.12 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 7.00–7.05 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.34 (d, $^3J = 8.60 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.48–7.51 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.90–7.94 (m, 2H, CH_{Ar}). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.7$ (CH_3); 26.3 (CH_2); 26.5 (CH_3); 27.2,

29.4, 31.5, 35.3 (CH₂); 36.7, 44.2 (CH); 47.5 (C); 56.7 (CH); 118.1 (C=CH); 118.8 (q, ¹J = 320.7 Hz, CF₃); 121.2, 126.6, 126.9, 128.4, 129.8 (CH_{Ar}); 135.4, 139.5, 140.9, 142.0, 147.5 (C_{Ar}); 154.0 (C=CH); 197.6 (C=O). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -72.97. IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 2930 (w), 2856 (w), 1679 (m), 1601 (m), 1488 (w), 1418 (m), 1358 (w), 1269 (m), 1205 (s), 1137 (s), 917 (s), 812 (m), 731 (m), 603 (m), 511 (w). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 504 (M⁺, 49), 490 (19), 489 (65), 291 (27), 198 (15), 197 (23), 185 (16), 153 (22), 129 (21), 128 (15), 115 (32), 69 (CF₃⁺, 47), 43 (100). HRMS (EI, 70 eV): Berechnet für C₂₇H₂₇F₃O₄S (M⁺), 504.15767; gemessen 504.15639.

17-(4-Vinylphenyl)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-13β-estra-1,3,5(10),16-tetraen (45i)



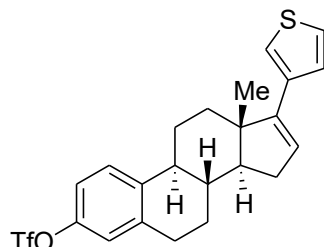
C₂₇H₂₇F₃O₃S, 488.56 g·mol⁻¹

45i wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **D** mit 4-Vinylphenylboronsäure (0.60 mmol, 88 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Dichlormethan 10:1) gereinigt. Man erhält **45i** als farbloses Öl (84 mg, 86 %).

[α]_D³⁰ = 2.7 (CHCl₃, β = 1.6 mg·mL⁻¹). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.09 (s, 3H, CH₃); 1.66–1.86 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 1.99–2.38 (m, 7H, CH_{Alkyl}); 2.95–3.00 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 5.25 (dd, ²J = 0.87 Hz, ³J = 10.88 Hz, 1H, CH=CH_{2,cis}); 5.76 (dd, ²J = 0.90 Hz, ³J = 17.60 Hz, 1H, CH=CH_{2,trans}); 5.99 (dd, ³J = 3.23 Hz, ³J = 1.80 Hz, 1H, C=CH); 6.73 (dd, ³J = 17.61 Hz, ³J = 10.89 Hz, 1H, CH=CH₂); 7.01–7.07 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.35 (d, ³J = 8.71 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.39 (s, 4H, CH_{Ar}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.7 (CH₃); 26.4, 27.2, 29.4, 31.3, 35.4 (CH₂); 36.7, 44.2 (CH); 47.4 (C); 56.7 (CH); 113.4 (CH_{2,Vinyl}); 118.1 (C=CH); 118.8 (q, ¹J = 320.7 Hz, CF₃); 121.1, 126.0, 126.7, 126.9, 127.1 (CH_{Ar}); 136.1 (C_{Ar}); 136.5 (CH_{Vinyl}); 136.6, 139.5, 141.1, 147.5 (C_{Ar}); 154.4 (C=CH). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -72.97. IR (ATR, cm⁻¹): ν̃ = 2930 (w), 2858 (w), 1603 (w), 1488 (w), 1416 (m), 1205 (s), 1137 (s), 991 (w), 915 (s), 845 (m), 814 (m), 729 (m), 605 (m), 511 (w). MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 489 (25), 488 (M⁺, 94), 291 (15), 195 (25), 191 (16), 182 (30), 181 (56), 179 (24), 178 (25), 169 (26), 166 (37), 165 (52), 142 (20), 145 (22), 141 (31), 131 (25), 129 (49), 128 (42), 117 (38), 116 (28), 115

(66), 91 (43), 69 (CF_3^+ , 100). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ (M^+), 488.16275; gemessen 488.16185.

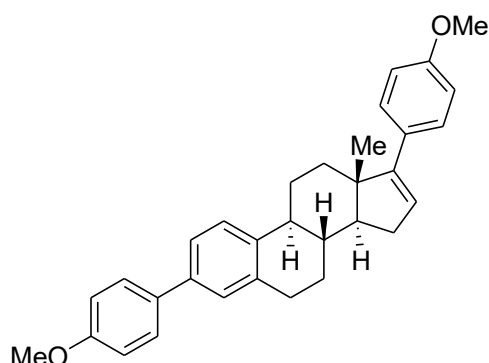
17-(3-Thienyl)-3-(trifluormethylsulfonyloxy)-13 β -estra-1,3,5(10),16-tetraen (45j)



$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}_2$, 468.55 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

45j wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift **D** mit 3-Thienylboronsäure (0.60 mmol, 77 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Dichlormethan 10:1) gereinigt. Man erhält **45j** als gelbes Öl (67 mg, 71 %).

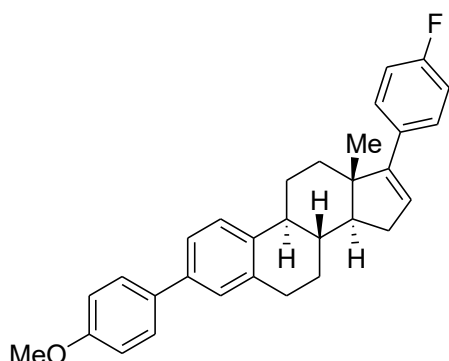
$[\alpha]_{\text{D}}^{30} = 13.8$ (CHCl_3 , $\beta = 1.3 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$). **^1H NMR** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.09$ (s, 3H, CH_3); 1.52–1.62 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 1.68–1.87 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.01–2.20 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 2.34–2.48 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.98–3.03 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 6.02 (dd, $^3J = 3.20 \text{ Hz}$, $^3J = 1.86 \text{ Hz}$, 1H, $\text{C}=\text{CH}$); 7.04 (d, $^4J = 2.62 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.09 (dd, $^3J = 8.59 \text{ Hz}$, $^4J = 2.68 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.25–7.28 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.32 (dd, $^3J = 4.80 \text{ Hz}$, $^4J = 1.76 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.40 (d, $^3J = 8.59 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}). **^{13}C NMR** (63 MHz, CDCl_3): $\delta = 16.4$ (CH_3); 26.4, 27.2, 29.4, 31.1, 35.6 (CH_2); 36.7, 44.3 (CH); 47.3 (C); 56.3 (CH); 118.1 ($\text{C}=\text{CH}$); 118.8 (q, $^1J = 320.7 \text{ Hz}$, CF_3); 119.2, 121.1, 125.0, 126.0, 126.9, 126.9 (CH_{Ar}); 137.6, 139.5, 141.1, 147.5 (C_{Ar}); 149.6 ($\text{C}=\text{CH}$). **^{19}F NMR** (282 MHz, CDCl_3): $\delta = -72.96$. **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2930$ (w), 2856 (w), 1488 (w), 1416 (s), 1247 (m), 1203 (s), 1137 (s), 1005 (w), 915 (s), 882 (m), 843 (s), 768 (s), 737 (m), 608 (s), 509 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 468 (M^+ , 57), 453 (35), 291 (26), 176 (18), 175 (23), 161 (61), 149 (27), 147 (24), 141 (15), 129 (36), 128 (38), 121 (15), 116 (15), 115 (54), 97 (30), 91 (30), 78 (17), 77 (19), 69 (CF_3^+ , 100). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}_2$ (M^+), 468.10352; gemessen 468.10323.

3,17-Bis-(4-methoxyphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10),16-tetraen (44)

$C_{32}H_{34}O_2$, 450.61 g·mol⁻¹

4-Methoxyphenylboronsäure (0.60 mmol, 91 mg), K_3PO_4 (0.60 mmol, 127 mg), $Pd(OAc)_2$ (5 mol%, 2.2 mg) und SPhos (10 mol%, 8.2 mg) werden in einem Druckrohr unter Argon eingewogen. **43** wird in Toluol (4 mL) gelöst und ins Druckrohr gegeben und die Reaktion wird für 20 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktion wird mit dest. H_2O gequenchst und mit Ethylacetat (3x10 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigung des Produktes per Säulenchromatographie (Heptan/ Dichlormethan 2:1) erhält man **44** als weißen Feststoff (61 mg, 68 %).

$[\alpha]_D^{30} = -49.9$ ($CHCl_3$, $\beta = 1.6$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 198–200 °C. **¹H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.08$ (s, 3H, CH_3); 1.50–1.85 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 2.01–2.09 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 2.13–2.47 (m, 5H, CH_{Alkyl}); 2.99–3.03 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 3.84 (s, 3H, OCH_3); 3.87 (s, 3H, OCH_3); 5.88 (dd, $^3J = 3.12$ Hz, $^3J = 1.72$ Hz, 1H, $C=CH$); 6.89 (d, $^3J = 8.87$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 6.99 (d, $^3J = 8.81$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.32–7.40 (m, 5H, CH_{Ar}); 7.54 (d, $^3J = 8.82$ Hz, 2H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (63 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 16.7$ (CH_3); 26.5, 27.4, 29.6, 31.2, 35.6 (CH_2); 37.2, 44.5 (CH); 47.5 (C); 55.2, 55.3 (OCH_3); 56.9 (CH); 113.6, 114.1, 124.0 (CH_{Ar}); 125.4 ($C=CH$); 125.5, 127.3, 127.8, 128.0 (CH_{Ar}); 129.9, 133.7, 137.1, 138.2, 139.2 (C_{Ar}); 154.4 ($C=CH$); 158.6, 158.9 (C_{Ar}). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2933$ (m), 2834 (m), 1606 (m), 1507 (m), 1493 (m), 1452 (m), 1373 (w), 1241 (s), 1176 (s), 1109 (w), 1031 (s), 987 (w), 900 (w), 807 (s), 560 (m), 533 (m), 508 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 451 (38), 450 (M^+ , 100), 250 (18), 249 (22), 247 (15), 185 (27), 178 (13), 173 (21), 165 (18), 128 (15), 121 (24), 115 (16). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $C_{32}H_{34}O_2$ (M^+), 450.25533; gemessen 450.25524.

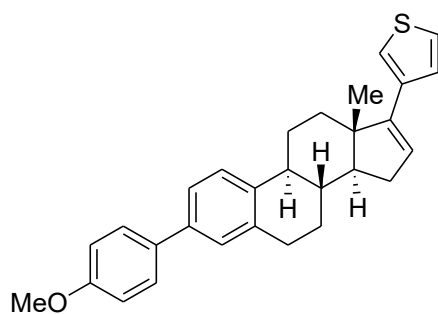
17-(4-Fluorphenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10),16-tetraen (46)


$C_{31}H_{31}FO$, 438.58 g·mol⁻¹

4-Methoxyphenylboronsäure (0.60 mmol, 91 mg), K_3PO_4 (0.60 mmol, 127 mg), $Pd(OAc)_2$ (5 mol%, 2.2 mg) und SPhos (10 mol%, 8.2 mg) werden in einem Druckrohr unter Argon eingewogen. **45f** wird in Toluol (4 mL) gelöst und ins Druckrohr gegeben und die Reaktion wird für 20 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktion wird mit dest. H_2O gequenchst und mit Ethylacetat (3x10 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigung des Produktes per Säulenchromatographie (Heptan/ Dichlormethan 5:1) erhält man **46** als weißen Feststoff (64 mg, 73 %).

$[\alpha]_D^{30} = 28.5$ ($CHCl_3$, $\beta = 1.1$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 181–183 °C. **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.08$ (s, 3H, CH_3); 1.52–1.60 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 1.70–1.90 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.01–2.22 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.32–2.39 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 3.00–3.06 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 3.87 (s, 3H, OCH_3); 5.92 (dd, $^3J = 3.15$ Hz, $^3J = 1.73$ Hz, 1H, $C=CH$); 6.98–7.06 (m, 4H, CH_{Ar}); 7.33–7.42 (m, 5H, CH_{Ar}); 7.53–7.56 (m, 2H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 16.6$ (CH_3); 26.6, 27.7, 29.6, 31.3, 35.5 (CH_2); 37.2, 44.5 (CH); 47.6 (C); 55.3 (OCH_3); 56.9 (CH); 114.1 (CH_{Ar}); 115.0 (d, $^2J = 21.1$ Hz, CH_{Ar}); 124.0, 125.5 (CH_{Ar}); 127.0 ($C=CH$); 127.3, 128.0 (CH_{Ar}); 128.2 (d, $^3J = 7.72$ Hz, CH_{Ar}); 133.3 (d, $^4J = 3.34$ Hz, C_{Ar}); 133.7, 137.0, 138.2, 139.0 (C_{Ar}); 154.0 ($C=CH$); 158.9 (C_{Ar}); 161.9 (d, $^1J = 245.6$ Hz, C-F). **¹⁹F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -115.92$. **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2924$ (w), 2904 (w), 2850 (w), 1601 (w), 1508 (m), 1490 (m), 1279 (w), 1244 (m), 1222 (m), 1179 (m), 1038 (m), 843 (m), 807 (s), 647 (w), 556 (m), 521 (w), 504 (w). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 439 (28), 438 (M^+ , 100), 250 (15), 249 (21), 247 (15), 173 (21), 165 (12), 133 (13), 109 (18). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $C_{31}H_{31}FO$ (M^+), 438.23535; gemessen 438.23428.

17-(3-Thienyl)-3-(4-methoxyphenyl)-13 β -estra-1,3,5(10),16-tetraen (47)



$C_{29}H_{30}OS$, 426.61 g·mol⁻¹

4-Methoxyphenylboronsäure (0.60 mmol, 91 mg), K_3PO_4 (0.60 mmol, 127 mg), $Pd(OAc)_2$ (5 mol%, 2.2 mg) und SPhos (10 mol%, 8.2 mg) werden in einem Druckrohr unter Argon eingewogen. **45j** wird in Toluol (4 mL) gelöst und ins Druckrohr gegeben und die Reaktion wird für 20 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktion wird mit dest. H_2O gequentscht und mit Ethylacetat (3x10 mL) extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigen des Produktes per Säulenchromatographie (Heptan/ Dichlormethan 5:1) erhält man **47** als weißen Feststoff (50 mg, 59 %).

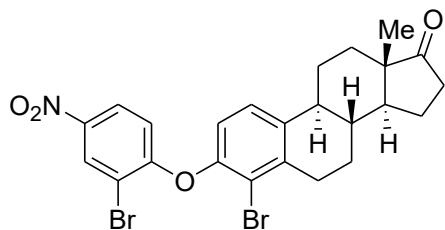
$[\alpha]_D^{30} = -40.8$ ($CHCl_3$, $\beta = 1.1$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 159–161 °C. **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.07$ (s, 3H, CH_3); 1.52–1.62 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 1.70–1.88 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.01–2.18 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 2.33–2.51 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 3.00–3.05 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 3.87 (s, 3H, OCH_3); 6.00 (dd, $^3J = 3.17$ Hz, $^3J = 1.82$ Hz, 1H, $C=CH$); 7.00 (d, $^3J = 8.88$ Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.26–7.39 (m, 6H, CH_{Ar}); 7.55 (d, $^3J = 8.89$ Hz, 2H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 16.5$ (CH_3); 26.5, 27.7, 29.6, 31.1, 35.7 (CH_2); 37.1, 44.5 (CH); 47.4 (C); 55.3 (OCH_3); 56.5 (CH); 114.1, 119.1, 124.0, 124.9, 125.5, (CH_{Ar}); 126.1 ($C=CH$); 126.9, 127.3, 128.0 (CH_{Ar}); 133.7, 137.0, 137.7, 138.2, 139.1 (C_{Ar}); 149.8 ($C=CH$); 158.9 (C_{Ar}). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2924$ (w), 2904 (w), 2850 (w), 1607 (w), 1521 (w), 1490 (s), 1446 (w), 1275 (w), 1242 (s), 1183 (m), 1022 (m), 812 (s), 772 (s), 688 (w), 564 (m), 521 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 427 (30), 428 (M^+ , 100), 250 (11), 249 (20), 247 (14), 161 (22), 128 (13), 115 (11), 97 (12). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $C_{29}H_{30}OS$ (M^+), 426.20119; gemessen 426.20038.

6.6. Synthese estronbasierter Phenoxazine mittels Buchwald-Hartwig-Aminierung

Allgemeine Synthesevorschrift E für Estronyl-aryl-ether 48b–48e

4-Bromestron **31** oder 2-Bromoestron **32** (1.0 mmol, 349 mg), das entsprechende elektronenarme Aryl- oder Heteroarylfluorid (1.0 oder 2.0 mmol) und K_2CO_3 (3.0 mmol, 415 mg) werden in DMSO (2 mL) gelöst und für 16 h bei 140 °C gerührt. Die Reaktion wird mit Ethylacetat (20 mL) verdünnt und mit dest. H_2O (2x 10 mL) gewaschen. Die organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigen des Produktes per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat) erhält man **48b–48e**.

4-Brom-3-(2-brom-4-nitrophenoxy)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (48b)



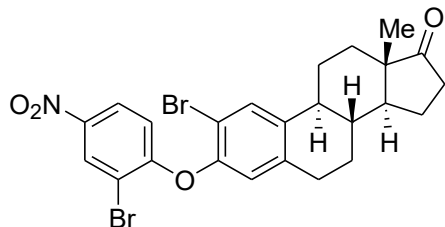
$C_{24}H_{23}Br_2NO_4$, 549.25 g·mol⁻¹

48b wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift E mit 4-Bromestron **31** (1.0 mmol, 349 mg), 2-Brom-1-fluor-4-nitrobenzol (1.0 mmol, 220 mg) und K_2CO_3 (3.0 mmol, 415 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 4:1) gereinigt. Man erhält **48b** als gelben Feststoff (478 mg, 87 %).

$[\alpha]_D^{26} = 85.2$ ($CHCl_3$, $\beta = 1.3$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 187–189 °C. **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.95$ (s, 3H, CH_3); 1.48–1.67 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.99–2.21 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.38–2.59 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.74–2.86 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 3.03–3.11 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 6.64 (d, $^3J = 9.10$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.98 (d, $^3J = 8.53$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.37 (d, $^3J = 8.50$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.06 (dd, $^3J = 9.10$ Hz, $^4J = 2.68$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.56 (d, $^4J = 2.69$ Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.8$ (CH_3); 21.5, 26.0, 26.5, 31.0, 31.5, 35.8 (CH_2); 37.2, 44.4 (CH); 47.8 (C); 50.3 (CH); 112.3 (C_{Ar}); 115.0 (CH_{Ar}); 118.9 (C_{Ar}); 119.4, 124.2, 125.9, 129.6 (CH_{Ar}); 139.0, 140.0, 142.7, 149.1, 159.4 (C_{Ar}); 220.3 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3092$ (w), 2932 (m), 2871 (m), 1732 (s), 1579 (m), 1525 (s), 1460 (s), 1399 (w), 1339 (s), 1258 (s), 1136 (m), 1083 (w), 1038 (m), 1007 (m), 947 (w), 898 (m), 806 (m), 743 (s), 686 (m), 580 (w). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 551 (M^+ , ^{81}Br , ^{81}Br , 20), 549 (M^+ , ^{81}Br , ^{79}Br , 43), 547 (M^+ , ^{79}Br , ^{79}Br , 23), 207 (21), 189 (21), 165 (17), 154 (17), 153 (16), 152 (17), 141 (15), 128 (19), 115 (30), 91 (20), 79

(32), 77 (25), 75 (31), 73 (95), 67 (63), 55 (100), 41 (82). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $C_{24}H_{23}^{79}Br_2NO_4$ (M^+), 546.99883; gemessen 546.99777. Berechnet für $C_{24}H_{23}^{79}Br^{81}BrNO_4$ (M^+), 548.99679; gemessen 548.99512. Berechnet für $C_{24}H_{23}^{81}Br_2NO_4$ (M^+), 550.99474; gemessen 550.99458.

2-Brom-3-(2-brom-4-nitrophenoxy)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (48c)

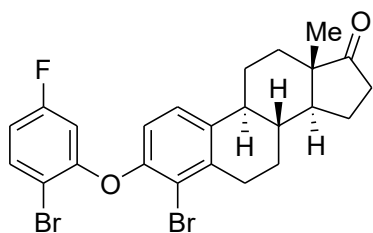


$C_{24}H_{23}Br_2NO_4$, 549.25 g·mol⁻¹

48c wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift E mit 2-Bromestron **32** (1.0 mmol, 349 mg), 2-Brom-1-fluor-4-nitrobenzol (1.0 mmol, 220 mg) und K_2CO_3 (3.0 mmol, 415 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 4:1) gereinigt. Man erhält **48c** als weiß-gelben Feststoff (474 mg, 86 %).

$[\alpha]_D^{26} = 90.2$ ($CHCl_3$, $\beta = 1.5$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 221–222 °C. **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.94$ (s, 3H, CH_3); 1.47–1.65 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.97–2.20 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.28–2.42 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 2.48–2.57 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 2.86–2.89 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 6.66 (d, $^3J = 9.10$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.88 (s, 1H, CH_{Ar}); 7.57 (s, 1H, CH_{Ar}); 8.06 (dd, $^3J = 9.10$ Hz, $^4J = 2.69$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 8.54 (d, $^4J = 2.69$ Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.8$ (CH_3); 21.6, 25.8, 26.1, 28.9, 31.4, 35.8 (CH_2); 37.7, 44.0 (CH); 47.8 (C); 50.3 (CH); 112.3, 112.4 (C_{Ar}); 115.2, 122.6, 124.2, 129.6, 131.2 (CH_{Ar}); 138.5, 139.9, 142.8, 148.8, 159.4 (C_{Ar}); 220.2 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 3097$ (w), 2932 (m), 2869 (m), 1732 (s), 1579 (m), 1516 (s), 1472 (s), 1392 (w), 1350 (s), 1257 (s), 1181 (w), 1121 (m), 1082 (w), 1040 (m), 951 (w), 907 (m), 884 (m), 820 (m), 742 (s), 724 (m), 690 (m), 648 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 549 (M^+ , ^{81}Br , ^{79}Br , 100), 547 (M^+ , ^{79}Br , ^{79}Br , 52), 505 (13), 492 (18), 490 (12), 451 (10), 439 (13), 189 (13), 141 (12), 128 (15), 115 (22), 97 (17), 55 (10). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $C_{24}H_{23}^{79}Br_2NO_4$ (M^+), 546.99883; gemessen 546.99784. Berechnet für $C_{24}H_{23}^{79}Br^{81}BrNO_4$ (M^+), 548.99679; gemessen 548.99629. Berechnet für $C_{24}H_{23}^{81}Br_2NO_4$ (M^+), 550.99474; gemessen 550.99496.

4-Brom-3-(2-brom-5-fluorphenoxy)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (48d)

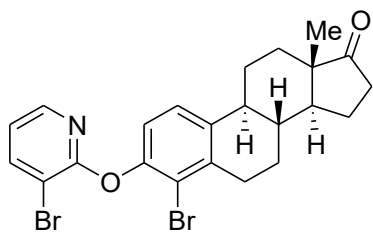


$C_{24}H_{23}Br_2FO_2$, 522.24 g·mol⁻¹

48d wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift E mit 4-Bromestron **31** (1.0 mmol, 349 mg), 1-Brom-2,4-difluorbenzol (2.0 mmol, 386 mg) und K_2CO_3 (3.0 mmol, 415 mg) in einem geschlossenen Schlenkkolben hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 4:1) gereinigt. Man erhält **48d** als weißen Feststoff (250 mg, 48 %).

$[\alpha]_D^{26} = 75.1$ ($CHCl_3$, $\beta = 1.5$ mg·mL⁻¹). **Smp.** 164–166 °C. **¹H NMR** (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.94$ (s, 3H, CH_3); 1.46–1.67 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 1.98–2.21 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.35–2.59 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.74–2.86 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 3.05–3.12 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 6.41–6.45 (m, 1H, CH_{Ar}); 6.69–6.75 (m, 1H, CH_{Ar}); 6.84 (d, $^3J = 8.52$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.29 (d, $^3J = 8.52$ Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.55–7.60 (m, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.8$ (CH_3); 21.6, 26.0, 26.6, 31.0, 31.5, 35.8 (CH_2); 37.3, 44.4 (CH); 47.8 (C); 50.3 (CH); 105.3 (d, $^2J = 26.5$ Hz, CH_{Ar}); 107.4 (C_{Ar}); 111.1 (d, $^2J = 22.5$ Hz, CH_{Ar}); 118.0 (CH_{Ar}); 118.3 (C_{Ar}); 125.5 (CH_{Ar}); 134.1 (d, $^3J = 9.31$ Hz, CH_{Ar}); 138.6 (d, $^4J = 5.77$ Hz, C_{Ar}); 150.2, 154.8 (C_{Ar}); 154.9 (d, $^3J = 10.2$ Hz, C_{Ar}); 162.4 (d, $^1J = 247.6$ Hz, C-F); 220.5 (C=O). **¹⁹F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -111.80$. **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu} = 2932$ (m), 2869 (m), 1735 (s), 1604 (m), 1584 (m), 1476 (s), 1465 (s), 1411 (m), 1276 (s), 1146 (s), 1108 (m), 1085 (w), 1039 (m), 976 (m), 919 (w), 845 (m), 797 (m), 723 (w), 590 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 525 (12), 524 (M^+ , ^{81}Br , ^{81}Br , 53), 523 (23), 522 (M^+ , ^{81}Br , ^{79}Br , 100), 521 (16), 520 (M^+ , ^{79}Br , ^{79}Br , 49), 465 (15), 412 (10), 141 (13), 128 (13), 115 (23), 97 (16), 94 (12). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $C_{24}H_{23}^{79}Br^{81}BrFO_2$ (M^+), 522.00229; gemessen 522.00218. Berechnet für $C_{24}H_{23}^{81}Br_2FO_2$ (M^+), 524.00024; gemessen 524.00020.

4-Brom-3-(3-brompyridin-2-yloxy)-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (48e)

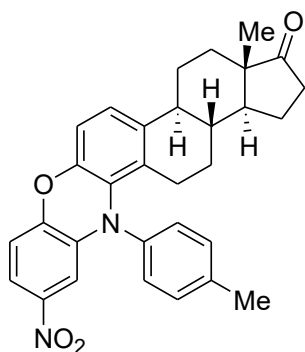


$C_{23}H_{23}Br_2NO_2$, 505.24 g·mol⁻¹

48e wurde anhand der allgemeinen Synthesevorschrift E mit 4-Bromestron **31** (1.0 mmol, 349 mg), 3-Brom-2-fluorpyridin (1.0 mmol, 176 mg) und K_2CO_3 (3.0 mmol, 415 mg) hergestellt und wurde per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 5:1) gereinigt. Man erhält **48e** als weiß-gelben Feststoff (329 mg, 65 %).

$[\alpha]_D^{26} = 4.4$ ($CHCl_3$, $\beta = 1.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **Smp.** 261–264 °C. **1H NMR** (250 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.91$ (s, 3H, CH_3); 1.43–1.69 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 2.00–2.20 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.39–2.58 (m, 3H, CH_{Alkyl}); 2.73–2.85 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 3.01–3.10 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 6.88 (dd, $^3J = 7.66 \text{ Hz}$, $^3J = 4.86 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Pyr}); 7.05 (d, $^3J = 8.49 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.34 (d, $^3J = 8.44 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.94 (dd, $^3J = 7.66 \text{ Hz}$, $^4J = 1.69 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Pyr}); 8.04 (dd, $^3J = 4.85 \text{ Hz}$, $^4J = 1.68 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Pyr}). **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 13.8$ (CH_3); 21.5, 25.9, 26.6, 31.0, 31.5, 35.8 (CH_2); 37.2, 44.4 (CH); 47.8 (C); 50.4 (CH); 107.3 (C_{Ar}); 119.5 (CH_{Ar}); 119.6 (C_{Ar}); 120.7, 125.2 (CH_{Ar}); 138.0, 139.0 (C_{Ar}); 142.6, 145.8 (CH_{Ar}); 148.8, 159.2 (C_{Ar}); 220.6 ($C=O$). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2925$ (m), 2854 (w), 1727 (s), 1575 (m), 1469 (m), 1417 (s), 1259 (s), 1208 (m), 1122 (w), 1067 (m), 1028 (s), 1009 (m), 948 (m), 854 (w), 795 (s), 738 (m), 568 (w). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 427 (26), 426 ($M^+ - Br$, ^{81}Br , 100), 425 (24), 424 ($M^+ - Br$, ^{79}Br , 96), 300 (10), 158 (20), 156 (20), 115 (10), 76 (13), 67 (13), 55 (19), 41 (14). **HRMS** (ESI): Berechnet für $C_{23}H_{24}^{79}Br_2NO_2$ ($M+H^+$), 504.01683; gemessen 504.01701. Berechnet für $C_{23}H_{24}^{79}Br^{81}BrNO_2$ ($M+H^+$), 506.01493; gemessen 506.01499. Berechnet für $C_{23}H_{24}^{81}Br_2NO_2$ ($M+H^+$), 508.01331; gemessen 508.01308.

4-(4-Methylphenyl)-6-nitrobenzoxazino[3,4-b]-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (49a)



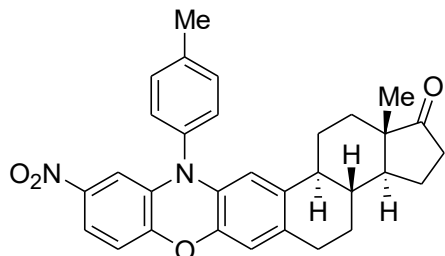
$C_{31}H_{30}N_2O_4$, 494.58 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

48b (0.18 mmol, 99 mg), 4-Methylanilin (0.54 mmol, 58 mg), $Pd(OAc)_2$ (5.0 mol%, 2.0 mg), DPEphos (10 mol%, 9.7 mg) und $KOtBu$ (1.08 mmol, 121 mg) werden in einem Druckrohr unter Argon in Xylol (3 mL) gelöst und bei 130 °C für 20 h gerührt. Die Reaktion wird mit 1M HCl (10 mL) gequentscht, mit Ethylacetat extrahiert (3x 20 mL) und die gesammelte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigen des Produktes per

Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 4:1) erhält man **49a** als oranges Öl (43 mg, 48 %).

$[\alpha]_D^{27} = 111.2$ (CHCl_3 , $\beta = 1.1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (s, 3H, CH_3); 1.24–1.55 (m, 7H, CH_{Alkyl}); 1.78–1.22 (m, 6H, CH_{Alkyl}); 2.35 (s, 3H, CH_3); 2.43–2.52 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 2.60–2.67 (m, 1H, CH_{Alkyl}); 6.88 (d, $^3J = 8.53 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 6.95 (d, $^3J = 8.88 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.07 (d, $^3J = 8.77 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 7.17–7.20 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.30–7.33 (m, 2H, CH_{Ar}); 7.85 (dd, $^3J = 8.88 \text{ Hz}$, $^4J = 2.62 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}); 8.03 (d, $^4J = 2.55 \text{ Hz}$, 1H, CH_{Ar}). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.9$, 21.0 (CH_3); 21.5, 25.9, 26.0, 26.1, 31.6, 35.8 (CH_2); 37.4, 44.6 (CH); 47.9 (C); 50.4 (CH); 113.6, 116.3, 117.8, 120.7, 122.6 (CH_{Ar}); 126.8, 130.3 ($2 \times \text{CH}_{\text{Ar}}$); 130.8, 131.3, 136.0, 136.9, 137.4, 143.6, 146.7, 147.8, 155.6 (C_{Ar}); 220.6 ($\text{C}=\text{O}$). **IR** (ATR, cm^{-1}): $\tilde{\nu} = 2937$ (m), 1730 (s), 1606 (w), 1500 (s), 1433 (m), 1330 (s), 1298 (s), 1290 (s), 1249 (s), 1081 (m), 999 (m), 917 (m), 866 (s), 818 (m), 743 (s), 719 (m), 576 (m). **MS** (EI, 70 eV): m/z (%) = 495 (37), 494 (M^+ , 100), 207 (10), 135 (11), 92 (27), 91 (35), 79 (18), 77 (12), 73 (56), 67 (22), 65 (13), 55 (56), 53 (13), 41 (29). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ (M^+), 494.22001; gemessen 494.21996.

4-(4-Methylphenyl)-6-nitrobenzoxazino[3,2-b]-13 β -estra-1,3,5(10)-trien-17-on (**49d**)



$\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$, 494.58 $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$

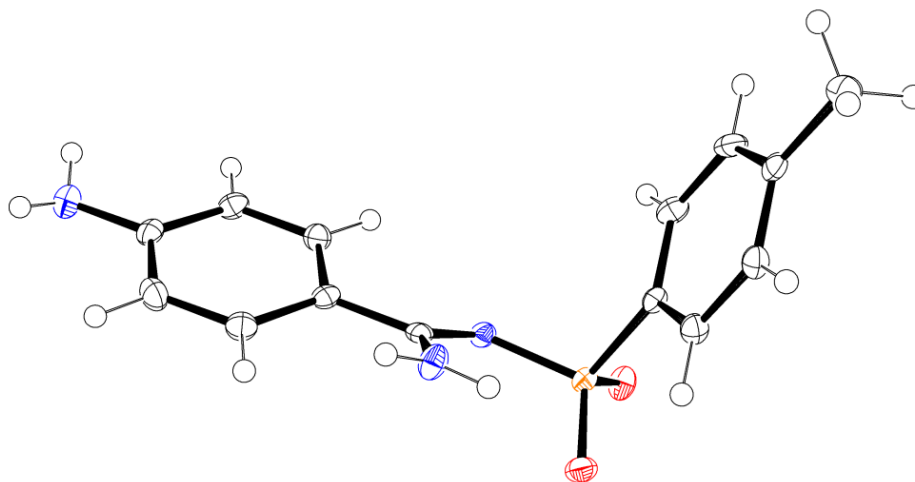
48c (0.18 mmol, 99 mg), 4-Methylanilin (0.54 mmol, 58 mg), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5.0 mol%, 2.0 mg), DPEphos (10 mol%, 9.7 mg) und KOtBu (1.08 mmol, 121 mg) werden in einem Druckrohr unter Argon in Xylol (3 mL) gelöst und bei 130 °C für 20 h gerührt. Die Reaktion wird mit 1M HCl (10 mL) gequenchet, mit Ethylacetat extrahiert (3x 20 mL) und die gesammelte organische Phase wird mit Na_2SO_4 getrocknet und filtriert. Nach Aufreinigen des Produktes per Säulenchromatographie (Heptan/ Ethylacetat 4:1) erhält man **49d** als roten Feststoff (45 mg, 51 %).

$[\alpha]_D^{27} = 96.9$ (CHCl_3 , $\beta = 1.2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$). **Smp.** 220–221 °C. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.85$ (s, 3H, CH_3); 1.23–1.66 (m, 7H, CH_{Alkyl}); 1.73–1.81 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 1.92–2.16 (m, 4H, CH_{Alkyl}); 2.49 (s, 3H, CH_3); 2.69–2.73 (m, 2H, CH_{Alkyl}); 5.87 (s, 1H, CH_{Ar}); 6.45 (s, 1H,

CH_{Ar}); 6.66 (d, ³J = 8.71 Hz, 1H, CH_{Ar}); 6.70 (d, ⁴J = 2.60 Hz, 1H, CH_{Ar}); 7.17 (d, ³J = 8.21 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.44 (d, ³J = 7.95 Hz, 2H, CH_{Ar}); 7.51 (d, ³J = 8.71 Hz, ⁴J = 2.60 Hz, 1H, CH_{Ar}). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ = 13.8, 21.4 (CH₃); 21.5, 25.5, 26.3, 28.5, 31.5, 35.8 (CH₂); 38.1, 43.9 (CH); 47.8 (C); 50.3 (CH); 107.7, 110.8, 115.0, 115.7, 117.4 (CH_{Ar}); 129.6 (2xCH_{Ar}); 130.2, 130.6 (C_{Ar}); 132.3 (2xCH_{Ar}); 134.8, 135.3, 135.5, 139.3, 140.9, 143.8, 149.4 (C_{Ar}); 220.6 (C=O). **IR** (ATR, cm⁻¹): $\tilde{\nu}$ = 2932 (m), 1736 (s), 1612 (w), 1498 (s), 1435 (m), 1329 (s), 1300 (s), 1290 (s), 1255 (s), 1082 (m), 1003 (m), 915 (m), 864 (s), 817 (m), 740 (s), 725 (m), 580 (m). **MS** (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 495 (41), 494 (M⁺, 100), 492 (13), 463 (9), 448 (10), 167 (7). **HRMS** (EI, 70 eV): Berechnet für C₃₁H₃₀N₂O₄ (M⁺), 494.22001; gemessen 494.21968.

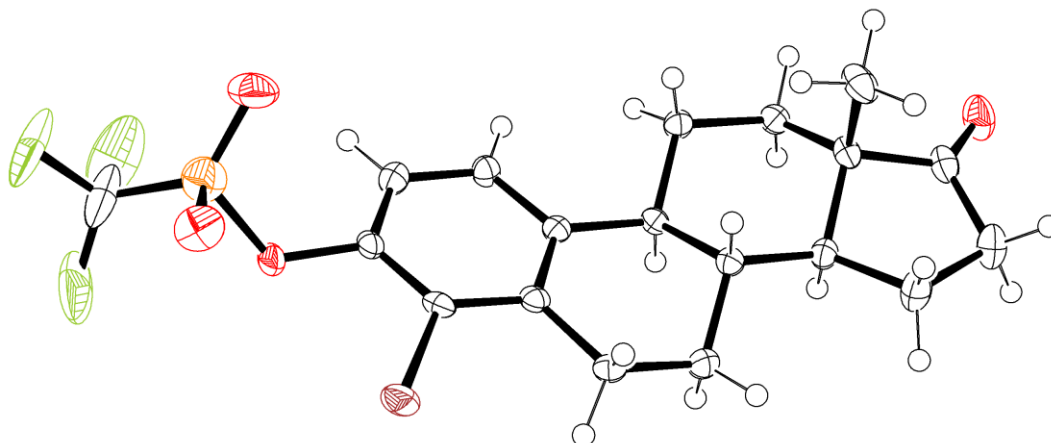
7. Röntgenkristalldaten

7.1. Produkt 11



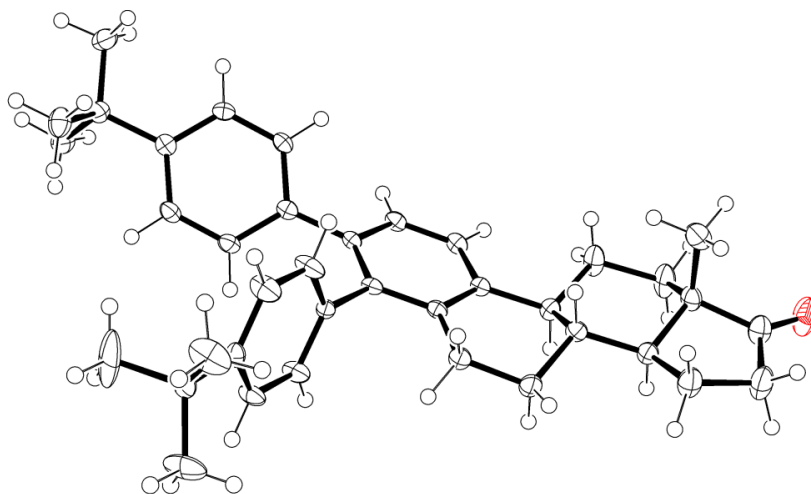
Summenformel	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ S
Molare Masse [g·mol ⁻¹]	289.35
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Temperatur [K]	123
Wellenlänge [Å]	0.71073
a [Å]	5.6174(3)
b [Å]	7.9246(4)
c [Å]	30.7140(16)
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
V [Å ³]	1367.25(12)
Z	4
D _x [g·cm ⁻³]	1.406
μ [mm ⁻¹]	0.242
F ₀₀₀	608.0
hkl Bereich	7, 11, 43
Gemessene Reflexe	3957
Güte der Anpassung S	1.129

7.2. Produkt 34



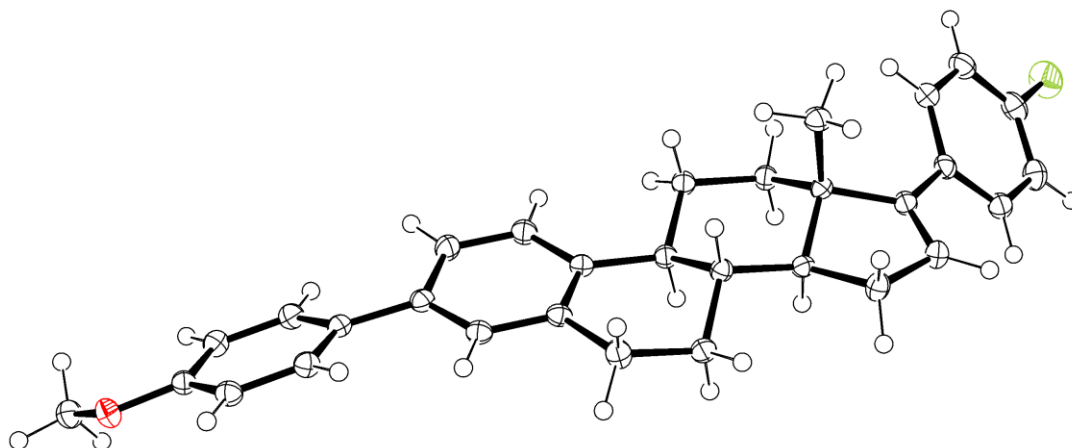
Summenformel	$C_{19}H_{20}BrF_3O_4S$
Molare Masse [$g \cdot mol^{-1}$]	481.32
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	$P 2_1 2_1 2_1$
Temperatur [K]	123
Wellenlänge [Å]	0.71073
a [Å]	7.1026(4)
b [Å]	13.0664(8)
c [Å]	20.7936(13)
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
V [Å ³]	1929.8(2)
Z	4
D_x [$g \cdot cm^{-3}$]	1.657
μ [mm^{-1}]	2.290
F_{000}	976.0
hkl Bereich	10, 19, 31
Gemessene Reflexe	6690
Güte der Anpassung S	1.003

7.3. Produkt 38c



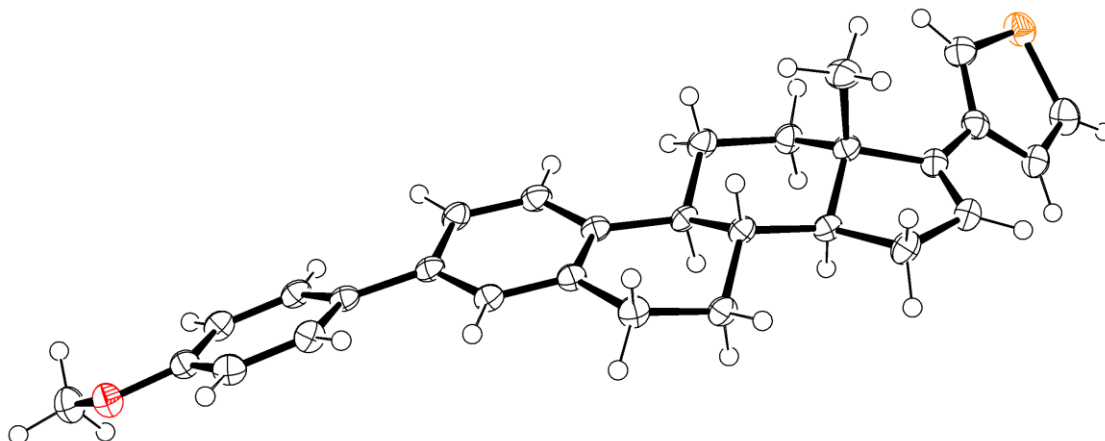
Summenformel	$C_{38}H_{46}O$
Molare Masse [$g \cdot mol^{-1}$]	518.77
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	$P 2_1$
Temperatur [K]	123
Wellenlänge [Å]	0.71073
a [Å]	11.4267(7)
b [Å]	9.6305(5)
c [Å]	14.0254(9)
α [°]	90
β [°]	99.300(3)
γ [°]	90
V [Å ³]	1523.14(16)
Z	2
D_x [$g \cdot cm^{-3}$]	1.131
μ [mm^{-1}]	0.065
F_{000}	564.0
hkl Bereich	16, 13, 19
Gemessene Reflexe	8860
Güte der Anpassung S	1.037

7.4. Produkt 46



Summenformel	C ₃₁ H ₃₁ FO
Molare Masse [g·mol ⁻¹]	438.58
Kristallsystem	Orthorhombisch
Raumgruppe	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Temperatur [K]	123
Wellenlänge [Å]	0.71073
a [Å]	6.1446(3)
b [Å]	9.2906(7)
c [Å]	39.449(2)
α [°]	90
β [°]	90
γ [°]	90
V [Å ³]	2252.0(2)
Z	4
D _x [g·cm ⁻³]	1.294
μ [mm ⁻¹]	0.082
F ₀₀₀	936.0
hkl Bereich	9, 13, 57
Gemessene Reflexe	6750
Güte der Anpassung S	1.031

7.5. Produkt 47



Summenformel	C ₂₉ H ₃₀ OS
Molare Masse [g·mol ⁻¹]	426.61
Kristallsystem	Monoklin
Raumgruppe	P 2 ₁
Temperatur [K]	123
Wellenlänge [Å]	0.71073
a [Å]	9.6319(10)
b [Å]	6.0400(6)
c [Å]	19.497(2)
α [°]	90
β [°]	104.137(4)
γ [°]	90
V [Å ³]	1099.9(2)
Z	2
D _x [g·cm ⁻³]	1.288
μ [mm ⁻¹]	0.167
F ₀₀₀	456.0
hkl Bereich	13, 9, 29
Gemessene Reflexe	7110
Güte der Anpassung S	1.080

8. Literaturverzeichnis

- [1] *Hämostaseologie* **2010**, Springer, Heidelberg.
- [2] *Blutgerinnung und Thrombose* **2001**, Thieme, Stuttgart.
- [3] B. Pötzsch *Med. Klin. Intensivmed. Notfallmed.* **2013**, 108, 325.
- [4] <URL> <http://flexikon.doccheck.com/de/Gerinnungskaskade>, 27.02.2018
- [5] *Biochemie* **2006**, Thieme, Stuttgart.
- [6] *Duale Reihe - Biochemie* **2008**, Thieme, Stuttgart.
- [7] D. Gustafsson *Nat. Rev. Drug Discovery.* **2004**, 3, 649.
- [8] E. Perzborn, S. Roehrig, A. Straub, D. Kubitza, W. Mueck, V. Laux *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2010**, 30, 376.
- [9] D. Garcia, E. Libby, M. A. Crowther *Blood* **2010**, 115, 15.
- [10] H. Bounameaux, A. J. Camm *Drugs* **2014**, 74, 1209.
- [11] J. Ansell *J. Thromb. Haemost.* **2007**, 5, 60.
- [12] N. H. Huel, H. Nar, H. Priepke, U. Ries, J.-M. Stassen, W. Wienen *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1757.
- [13] T. Mano, J. Shiomura, *Argatroban preparations for ophthalmic use* **1992**, US Patent: US5506241A, Mitsubishi Chemical Corp.
- [14] H. Nar *Trends Pharmacol. Sci.* **2012**, 33, 279.
- [15] W. S. Saari, J. E. Schwering, P. A. Lyle, S. J. Smith, E. L. Engelhardt *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 97.
- [16] P. D. Senter, W. E. Pearce, R. S. Greenfield *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2975.
- [17] H. J. Schuster, B. Krewer, J. M. von Hof, K. Schmuck, I. Schuberth, F. Alves, L. F. Tietze *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1833.
- [18] K. A. Ajaj, F. Kratz *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 995.
- [19] Y. L. Leu, C. S. Chen, Y. J. Wu, J. W. Chern *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1740.
- [20] C. Antczak, J. S. Jaggi, C. V. LeFave, M. J. Curcio, M. R. McDevitt, D. A. Scheinberg *Bioconjugate Chem.* **2006**, 17, 1551.
- [21] A. El Alaoui, N. Saha, F. Schmidt, C. Monneret, J. C. Florent *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5012.
- [22] B. E. Toki, C. G. Cervený, A. F. Wahl, P. D. Senter *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1866.
- [23] S. Chen, X. Zhao, J. Chen, J. Chen, L. Kuznetsova, S. S. Wong, I. Ojima *Bioconjugate Chem.* **2010**, 21, 979.

- [24] P. J. Burke, P. D. Senter, D. W. Meyer, J. B. Miyamoto, M. Anderson, B. E. Toki, G. Manikumar, M. C. Wani, D. J. Kroll, S. C. Jeffrey *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1242.
- [25] E. Sella, D. Shabat *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9934.
- [26] M. Avital-Shmilovici, D. Shabat *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3643.
- [27] E. Sella, D. Shabat *Chem. Commun.* **2008**, 5701.
- [28] S. T. Phillips, A. M. DiLauro *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 298.
- [29] P. L. Carl, P. K. Chakravarty, J. A. Katzenellenbogen *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 479.
- [30] A. Alouane, R. Labruere, T. Le Saux, I. Aujard, S. Dubruille, F. Schmidt, L. Jullien *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11717.
- [31] H. Y. Lee, X. Jiang, D. Lee *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2065.
- [32] A. Alouane, R. Labruere, K. J. Silvestre, T. Le Saux, F. Schmidt, L. Jullien *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1334.
- [33] R. Erez, D. Shabat *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2669.
- [34] F. M. de Groot, C. Albrecht, R. Koekkoek, P. H. Beusker, H. W. Scheeren *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4490.
- [35] M. Shamis, D. Shabat *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4523.
- [36] F. M. de Groot, W. J. Loos, R. Koekkoek, L. W. van Berkomp, G. F. Busscher, A. E. Seelen, C. Albrecht, P. de Bruijn, H. W. Scheeren *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8815.
- [37] M. A. Dewit, E. R. Gillies *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18327.
- [38] M. A. Dewit, E. R. Gillies *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1846.
- [39] M. A. Dewit, A. Beaton, E. R. Gillies *J. Polym. Sci. Part A* **2010**, *48*, 3977.
- [40] C. de Gracia Lux, C. L. McFearin, S. Joshi-Barr, J. Sankaranarayanan, N. Fomina, A. Almutairi *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 922.
- [41] R. B. Greenwald, Y. H. Choe, C. D. Conover, K. Shum, D. Wu, M. Royzen *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 475.
- [42] B. F. Cain *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2029.
- [43] U. Grether, H. Waldmann *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1629.
- [44] U. Grether, H. Waldmann *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 959.
- [45] A. Zheng, D. Shan, B. Wang *J. Org. Chem.* **1998**, *64*, 156.
- [46] M. N. Levine, R. T. Raines *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2412.
- [47] M. P. Hay, B. M. Sykes, W. A. Denny, C. J. O'Connor *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1999**, 2759.
- [48] E. E. Weinert, R. Dondi, S. Colloredo-Melz, K. N. Frankenfield, C. H. Mitchell, M. Freccero, S. E. Rokita *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11940.

- [49] R. Perry-Feigenbaum, P. S. Baran, D. Shabat *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4825.
- [50] A. P. Esser-Kahn, N. R. Sottos, S. R. White, J. S. Moore *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10266.
- [51] N. Karton-Lifshin, U. Vogel, E. Sella, P. H. Seeberger, D. Shabat, B. Lepenies *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2903.
- [52] J. Park, Y. Kim *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 2332.
- [53] M. L. Szalai, D. V. McGrath *Tetrahedron* **2004**, 60, 7261.
- [54] P. L. Yeagle *Biochimie* **1991**, 73, 1303.
- [55] *Steroide. In: Chemie für Biologen* **2008**, Springer, Heidelberg.
- [56] *Die Steroidhormone. In: Die Hormone* **1952**, Springer, Heidelberg.
- [57] H. Kuhl *Climacteric* **2005**, 8, 3.
- [58] H. H. Inhoffen, W. Hohlweg *Naturwissenschaften* **1938**, 26, 96.
- [59] *Hormone und Hormonsystem 3* **2014**, Springer, Heidelberg.
- [60] O. A. Akanni, B. A. Marples *Steroids* **1993**, 58, 234.
- [61] A. Takadate, J. Fishman *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 67.
- [62] E. R. Clark, A. M. E. Omar *J. Med. Chem.* **1977**, 20, 1096.
- [63] M. R. Tremblay, D. Poirier *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1996**, 2765.
- [64] V. Jeyachandran, S. V. Kumar, R. R. Kumar *Steroids* **2014**, 82, 29.
- [65] F. B. González, G. Neef, U. Eder, R. Wiechert, E. Schillinger, Y. Nishino *Steroids* **1982**, 40, 171.
- [66] A. C. Stalford, J. L. Maggs, T. L. Gilchrist, K. Park *Steroids* **1997**, 62, 750.
- [67] S. D. Jonson, D. A. d'Avignon, J. A. Katzenellenbogen, M. J. Welch *Steroids* **1998**, 63, 470.
- [68] V. Perron, D. Rabouin, E. Asselin, S. Parent, R. C.-Gaudreault, G. Bérubé *Bioorg. Chem.* **2005**, 33, 1.
- [69] S. A. Sadek, S. M. Shaw, W. V. Kessler, G. C. Wolf *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3259.
- [70] T. L. Fevig, J. A. Katzenellenbogen *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 247.
- [71] L. W. Lawrence Woo, B. Leblond, A. Purohit, B. V. L. Potter *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 2506.
- [72] J. Geisler, P. E. Lonning *Cancer Res.* **2005**, 11, 2809.
- [73] *Basic & Clinical Pharmacology* **2003**, Mcgraw-Hill Education, New York City.
- [74] A. Ivanov, S. Boldt, Z. un Nisa, S. J. A. Shah, P. Ehlers, A. Villinger, G. Schneider, J. Wölfling, Q. Rahman, J. Iqbal, P. Langer *RSC Adv.* **2016**, 6, 11118.
- [75] C. Torborg, M. Beller *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3027.
- [76] A. F. P. Biajoli, C. S. Schwalm, J. Limberger, T. S. Claudino, A. L. Monteiro *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, 25, 2186.

- [77] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara *Tetrahedron Letters* **1975**, 50, 4467.
- [78] A. O. King, N. Okukado, E.-I. Negishi *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683.
- [79] D. Milstein, J. K. Stille *J. Am. Chem. Soc* **1978**, 100, 3636.
- [80] N. Miyaoura, A. Suzuki *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866.
- [81] N. Miyaoura, K. Yamada, A. Suzuki *Tetrahedron Letters* **1979**, 20, 3437.
- [82] R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, 37 (14), 2320.
- [83] F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 5969.
- [84] A. S. Guram, S. L. Buchwald *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7901.
- [85] X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5094.
- [86] T. W. Lyons, M. S. Sanford *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147.
- [87] F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi *Chem. Lett.* **1992**, 2177.
- [88] *Ligand, Additive and Solvent Effects in Palladium Catalysis – Mechanistic Studies En Route to Catalyst Design. In: Understanding Organometallic Reaction Mechanisms and Catalysis* **2014**, Wiley-VCH, Weinheim.
- [89] M. F. Maitz *Biomaterials* **2017**, 135, 53.
- [90] A. Ivanov *Functionalization of 2-Nitroindole and (+)-Estrone via Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions* **2015**, Dissertation, Universität Rostock.
- [91] A. Ivanov, S. A. Ejaz, S. J. A. Shah, P. Ehlers, A. Villinger, E. Frank, G. Schneider, J. Wölfling, J. Iqbal, P. Langer *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 949.
- [92] R. Molenda *Synthese von "Cyano-Dabigatran"-Vorstufe eines responsiven Antikoagulationssystems auf Stents* **2016**, Bachelorarbeit, Universität Rostock.
- [93] J. Serra Miralles, E. Duran Lopez, L. Rao *Dabigatran etexilate and related substances, processes and compositions, and use of the substances as reference standards and markers* **2012**, ES Patent: EP2522662 A1, Medichem S.A.
- [94] Y.-J. Guo, Y. Huang, Z.-D. Yuan, X.-Y. Zhu *Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, 46, 376.
- [95] S. D. Dwivedi, R. C. Singh, J. M. Raval *Process for the preparation of Dabigatran Etexilate Mesylate and polymorphs of intermediates thereof* **2013**, IN Patent: WO2013/111163 A2, Cadila Healthcare Limited.
- [96] Y.-Y. Zheng, C.-W. Shen, M.-Y. Zhu, Y.-M. Zhou, J.-Q. Li *Org. Process Res. Dev.* **2014**, 18, 744.
- [97] J. Yuan, Y. Cao *Dabigatran etexilate synthesis method* **2016**, CN Patent: CN105906607 A, Harvest (Hunan) Pharmaceutical Technology Co., Ltd.
- [98] H. Li, N. Liu, Z. Wang, Q. Wang, B. Zhang *Preparation method of Dabigatran mid-body* **2016**, CN Patent: CN105348263 A, Lepu Pharmaceuticals Co., Ltd.

- [99] F. Gnad, S. Schmitt, H. Mueller-Boetticher, H. Heitger *Process for the manufacture of dabigatran etexilate* **2011**, US Patent: US20110275824 A1, Boehringer Ingelheim International GmbH.
- [100] E. R. D. Seiler *Synthese von responsiven Linkern basierend auf Aminobenzylalkoholen* **2016**, Bachelorarbeit, Universität Rostock.
- [101] A. M. Wagner, C. E. Knezevic, J. L. Wall, V. L. Sun, J. A. Buss, L. T. Allen, A. G. Wenzel *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 833.
- [102] Y. Ida, A. Matsubara, T. Nemoto, M. Saito, S. Hirayama, H. Fujii, H. Nagase *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, 20, 5810.
- [103] A. Sun, A. Prussia, W. Zhan, E. E. Murray, J. Doyle, L.-T. Cheng, J.-J. Yoon, E. V. Radchenko, V. A. Palyulin, R.W. Compans, D. C. Liotta, R. K. Plemper, J. P. Snyder *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 5080.
- [104] H. A. Stefani, G. V. Botteselle, J. Zukerman-Schpector, I. Caracelli, D. da Silva Corrêa, S. H.P. Farsky, I. D. Machado, J. R. Santin, C. B. Hebeda *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 47, 52.
- [105] B. E. Haskell, S. B. Bowlus *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 159.
- [106] G. Sabitha, B. V. S. Reddy, S. Abraham, J. S. Yadav *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1569.
- [107] E. Alonso, D. J. Ramón, M. Yus *Tetrahedron* **1997**, 53, 14355.
- [108] Y. A. Mostafa, B. Kralt, P. P. N. Rao, S. D. Taylor *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 5681.
- [109] G. Espino, A. Kurbangalieva, J. M. Brown *Chem. Commun.* **2007**, 1742.
- [110] T. Wallaschkowski *Synthese neuer (+)-Estron-Derivate* **2016**, Bachelorarbeit, Universität Rostock.
- [111] D. A. Holt, M. A. Levy, D. L. Ladd, H.-J. Oh, J. M. Erb, J. I. Heaslip, M. Brandt, B. W. Metcalf *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 937.
- [112] L. Ohlendorf, J. E. Diaz Velandia, K. Kónya, P. Ehlers, A. Villinger, P. Langer *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1758.
- [113] 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**, 37, 5554.
- [114] U. Schön, J. Messinger, M. Buchholz, U. Reinecker, H. Thole, M. K. S. Prabhub, A. Kondab *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7111.
- [115] L. Zhang, X. Huang, S. Zhen, J. Zhao, H. Li, B. Yuan, G. Yang *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6306.
- [116] R. Dirr, C. Anthaume, L. Désaubry *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4588.

Curriculum Vitae

Stefan Jopp

geboren am 13.07.1990 in Kühlungsborn
verheiratet

Promotion

Institut für Chemie, Universität Rostock

seit 04.2016

Promotion zum Thema „Funktionalisierung von antikoagulativen und estrogenen Wirk- und Naturstoffen“ im Arbeitskreis von Prof. Dr. Peter Langer

Akademische Tätigkeiten

Leibniz-Institut für Katalyse e.V. an der Universität Rostock

10.2014 – 12.2015

Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der „Entwicklung neuer organokatalysierter Verfahren basierend auf phosphorhaltigen Katalysatoren“ im Arbeitskreis von Dr. Thomas Werner in der Angewandten Homogenkatalyse (Prof. Dr. Matthias Beller)

Studium

Institut für Chemie, Universität Rostock

10.2012 – 09.2014

Master-Studium der Chemie (Note: 1,4)
Masterarbeit zum Thema „Synthese und UV/VIS-Messungen von Bis- und Trisalkinyl-2-trifluormethylchinolinen“ im Arbeitskreis von Prof. Dr. Peter Langer (Note: 1,0)

10.2009 – 09.2012

Bachelor-Studium der Chemie (Note: 2,1)
Bachelorarbeit zum Thema „Palladium-katalysierte CH-Aktivierungen an *N*-Methylpyrrol“ im Arbeitskreis von Prof. Dr. Peter Langer (Note: 1,0)

Schulische Ausbildung

Schulzentrum Kühlungsborn

08.2001 – 07.2009

Abitur (Note: 2,6)

Publikationen

1. S. Jopp, T. Wallaschkowski, P. Ehlers, E. Frank, G. Schneider, J. Wölfling, E. Mernyák, A. Villinger, P. Langer *Tetrahedron* **2018**, DOI: 10.1016/j.tet.2018.02.015.
„Chemoselective Suzuki-Miyaura Reactions of 4-Bromo-3-O-triflylestrone. Synthesis and Atropisomerism of Arylated Estrones”
2. S. Jopp, M. Liesegang, P. Ehlers, E. Frank, G. Schneider, J. Wölfling, P. Langer *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 26–27.
„Synthesis of novel 16-*E*-(arylidene)-3-methoxy- α -estrone via a palladium catalysed Suzuki-Miyaura reaction”
3. S. Jopp, M. Liesegang, P. Ehlers, E. Frank, G. Schneider, J. Wölfling, A. Villinger, P. Langer *Synlett* **2017**, 28, 2647–2649.
„Palladium-Catalysed Sonogashira Reactions of 16-(Hydroxymethylidene)-3-methoxy- α -estrone”
4. S. Riebe, S. Jopp, P. Ehlers, E. Frank, G. Schneider, J. Wölfling, A. Villinger, P. Langer *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2801–2803.
„Synthesis of 16-*E*-([aryl]idene)-3-methoxy-estrone by a palladium catalysed Mizoroki-Heck reaction”
5. M.-L. Schirmer, S. Jopp, J. Holz, A. Spannenberg, T. Werner *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 26–29.
„Organocatalyzed Reduction of Tertiary Phosphine Oxides”
6. P. Ehlers, A. Petrosyan, J. Baumgard, S. Jopp, N. Steinfeld, T. V. Ghochikyan, A. S. Saghyan, C. Fischer, P. Langer *ChemCatChem* **2013**, 5, 2504–2511.
„Synthesis of 2,5-Diarylpyrroles by Ligand-Free Palladium-Catalyzed CH Activation of Pyrroles in Ionic Liquids”

Poster

1. S. Jopp, M. Liesegang, S. Riebe, P. Ehlers, J. Wölfling, A. Villinger, P. Langer *GDCh Wissenschaftsforum Berlin* **10.–14.09.2017**.
„Palladium catalysed Cross Coupling Reactions of 16-Methylidene-Estrones”
2. S. Jopp, T. Werner *GDCh Wissenschaftsforum Dresden* **30.08.–02.09.2015**.
„Catalytic Appel Reaction for Chlorination of Alcohols“
3. S. Jopp, M. Hoffmann, S. Deshmukh, T. Werner *48. Jahrestreffen Deutscher Katalysiker* **11.–13.03.2015**.
„First Enantioselective Catalytic Wittig Reaction“

Hiermit versichere ich, Stefan Jopp, dass ich die vorliegende Doktorarbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Hilfsmittel und Literatur angefertigt habe. Diese Dissertation wurde bisher an keiner anderen Hochschule oder Universität eingereicht.

Rostock, 27.04.2018

.....

Stefan Jopp