

DISSERTATION

Synthese von neuen Dopingmittel-Metaboliten

ausgeführt zum Zwecke der Erlangung des akademischen Grades eines Doktors
der technischen Wissenschaften unter der Leitung von

Ao. Univ. Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Peter Gärtner

E 163

Institut für Angewandte Synthesechemie

eingereicht an der Technischen Universität Wien

Fakultät für Technische Chemie

von

Dipl.-Ing. Karin Hofbauer

9925184

Beethovengasse 2/3/5

2340 Mödling

Wien, im Mai 2008

Danksagung

Ich möchte hiermit Prof. Peter Gärtner für die interessante Themenstellung, die spontane Hilfe bei Problemen aller Art sowie für die sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit danken.

Ich danke auch Herrn Dr. Günter Gmeiner von der Austrian Research Centers GmbH, durch dessen Zusammenarbeit mit Prof. Gärtner diese Dissertation zustande gekommen ist, für die Durchführung zahlreicher Analysen und deren Interpretation.

Für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren und deren Interpretation danke ich Herrn Ass. Prof. Christian Hametner.

Ein großes Dankeschön möchte ich auch an die derzeitigen und ehemaligen Mitglieder der gesamten Arbeitsgruppe – Katharina Bica, Stefan Böhmendorfer, Christian Einzinger, Martina Opietnik und Thiti Junpirom – richten. Durch das angenehme und familiäre Klima machte die Arbeit großen Spaß.

Weiters danke ich den Mitgliedern der FG „Stanetty/Mihovilovic“ für das gute Arbeitsklima. Besonders Johanna Hämmerle danke ich für viele nette Pausen und Aufmunterungen aller Art. Bei Thomas Fischer bedanke ich mich für gute Ratschläge und die dauernde Hilfe bei verschiedensten HPLC-Problemen.

Auch bei Florian Untersteiner bedanke ich mich für die Hilfe bei unterschiedlichen Computerproblemen und für viele nette Pausen.

Für die sorgfältige Durchsicht dieser Arbeit möchte ich Christian Einzinger herzlich danken.

Außerdem möchte ich mich noch bei meiner ganzen Familie bedanken, vor allem bei meiner Mutter, meinem Vater, meiner Schwester und meiner Großmutter für ihre Unterstützung, ihr Verständnis und Hilfestellungen aller Art. Meinem Freund Reinhard danke ich für seine Aufmunterungen und Hilfe bei verschiedensten Computerproblemen.

Schließlich möchte ich noch Kenneth, Gun-Inger und Daniel für ihr Interesse an meinem Studium und ihre Aufmunterungen danken.

Deutsche Kurzfassung

In der hier vorliegenden Arbeit wurden die im Urin vorkommenden Metaboliten einiger Dopingmittel – Tamoxifen, Clomifen, Toremifen, Cyclofenil, Letrozol und Finasterid – synthetisiert.

Die Synthese der Tamoxifen-, Clomifen-, Toremifen- und Cyclofenil-Metaboliten wurde entweder durch die McMurry-Reaktion zweier entsprechend substituierter Ketone durchgeführt oder durch die Addition von entsprechend substituierten Phenyllithiumverbindungen an ein geeignetes Edukt mit darauf folgender Elimination von Wasser.

Der Letrozol-Metabolit konnte durch eine Cobalt-katalysierte Kupplung von 4-Iodbenzonnitril und anschließende Reduktion hergestellt werden.

Der Finasterid-Metabolit konnte ausgehend von Finasterid durch Hydrolyse der Amid-Seitenkette und anschließende Amidierung mit einem geeigneten Amin hergestellt werden.

Durch die Synthese dieser Substanzen konnten die bisher vermuteten Strukturen der Metaboliten bestätigt werden und neue Referenzsubstanzen für die Dopinganalyse erhalten werden.

Abstract

The metabolites, which can be found in urine, of several doping substances – tamoxifen, clomifen, toremifen, cyclofenil, letrozole and finasteride – have been synthesized.

The synthesis of the tamoxifene-, clomifene-, toremifene- and cyclofenil-metabolites was carried out either by a McMurry-coupling reaction or by addition of a phenyllithium to a suitable starting material and following elimination of water.

The metabolite of letrozole could be synthesized by a cobalt-catalyzed coupling reaction and following reduction.

The metabolite of finasteride was prepared starting from finasteride. After hydrolysis of the amide bond, a new amide was prepared by the reaction of a carboxylic acid with a suited amine.

By synthesizing these substances the assumed structures of the metabolites could be confirmed and new reference substances for doping analysis could be obtained.

Inhaltsverzeichnis

1	<i>Einleitung</i>	10
1.1	Doping und seine Geschichte	10
1.2	Dopinganalytik	14
1.3	Verbotene Wirkstoffe	16
1.4	Hormon-Antagonisten und Modulatoren	19
1.4.1	Tamoxifen	20
1.4.2	Clomifen	22
1.4.3	Toremifen	23
1.4.4	Cyclofenil	24
1.4.5	Letrozol	25
1.5	Finasterid	26
2	<i>Aufgabenstellung</i>	27
2.1	1,1,2-Triarylethylene: Tamoxifen, Clomifen und Toremifen	27
2.2	1,1-Diphenylethylene: Cyclofenil und Letrozol	28
2.3	Finasterid	29
3	<i>Synthese vom Tamoxifen-Metaboliten I</i>	30
3.1	Doppelbindungsbildung als letzter Schritt	30
3.1.1	Retrosynthetische Betrachtungen	30
3.1.2	Syntheseweg 1: McMurry-Reaktion	31
3.1.2.1	Einleitung	31
3.1.2.2	Synthese der Edukte	33
3.1.2.3	Ergebnis und Diskussion	34
3.1.3	Syntheseweg 2: Metathese	35
3.1.3.1	Reaktionsschema und Synthese der Edukte	35
3.1.3.2	Ergebnis und Diskussion	36
3.1.4	Syntheseweg 3: Wittig-Reaktion	37
3.1.4.1	Einleitung und Synthese der Edukte	37
3.1.4.2	Ergebnis und Diskussion	39
3.1.5	Syntheseweg 4: Metall-Organyl-Reaktion	40
3.2	Alternative 1: 3-Komponenten-Suzuki-Kupplung	40
3.2.1	Einleitung	40
3.2.2	Synthese der Edukte	41
3.2.3	Ergebnis und Diskussion	42

3.3	Alternative 2: „Klassische“ Synthese	45
3.3.1	Einleitung und Syntheseplanung	45
3.3.2	Durchführung der Synthese	46
3.3.2.1	Synthese des 1,2-Diphenylbutanons	46
3.3.2.2	Reaktion mit Metallorganyle	47
3.3.2.3	Dehydratisierung und Entschützung	52
3.4	Analytik	54
4	Synthese vom Clomifen-Metaboliten II	56
4.1	„Klassische Synthese“ analog Tamoxifen	56
4.1.1	Synthese vom 1,2-Diphenylethanon	56
4.1.2	Addition des Li-Organyle	57
4.1.3	Chlorierung des Triarylethylens B6	58
4.1.3.1	Chlorierung mit NCS	58
4.1.3.1.1	Alternative 1: Zusatz von HMPA	59
4.1.3.1.2	Alternative 2: Katalysierte Reaktion durch Selenreagenzien	60
4.1.3.2	Chlorierung mit CuCl_2	62
4.1.3.3	Chlorierung mit Sulfurylchlorid	67
4.1.3.4	Chlorierung mit Thionylchlorid	68
4.1.3.5	Chlorierung mit Cl_2	68
4.1.3.5.1	CCl_4 als Lösungsmittel	68
4.1.3.5.2	AcOH als Lösungsmittel	68
4.1.3.6	Chlorierung mit Phenylseleninylchlorid (B15)	69
4.1.3.7	Schlußfolgerung	72
4.2	Alternative 1: Syntheseweg übers Benzoin	73
4.2.1	Syntheschema	73
4.2.2	Synthese des Benzoins	73
4.2.2.1	Synthese des Benzoins mittels Benzoinkondensation	74
4.2.2.2	Synthese des Benzoins durch Oxidation	75
4.2.3	Addition des Li-Organyle an das Benzoin B30	76
4.2.4	Chlorierung und Schlussfolgerung	77
4.3	Alternative 2: Chlorierung übers Enolat	77
4.3.1	Synthese des disubstituierten Benzophenons	78
4.3.2	McMurry-Kupplung und Schlussfolgerung	79
4.4	Analytik	80
5	Synthese vom Toremifen-Metaboliten III	81
5.1	Syntheschema und Syntheseplan	81

5.2	Synthese der Edukte	81
5.2.1	Synthese von 3-Chlorpropiophenon (C5)	81
5.2.2	Synthese des Benzophenon-Teils (C9)	82
5.3	McMurry-Reaktion	82
5.4	Trennung der Isomere	84
5.5	Analytik	85
6	<i>Synthese der Cyclofenil-Metaboliten IV, V und VI</i>	86
6.1	Retrosynthetische Betrachtungen	86
6.2	Synthese mittels McMurry-Reaktion	86
6.2.1	Synthese von 3-Hydroxy- und 4-Hydroxycyclofenil (V und VI)	86
6.2.2	Synthese von 2-Hydroxycyclofenil IV	88
6.3	Alternative McMurry-Synthesen	89
6.3.1	Retrosynthetische Betrachtungen	89
6.3.2	Syntheseversuche mittels McMurry-Reaktion mit verschiedenen Schutzgruppen	89
6.3.3	McMurry-Reaktion mit 2-Chlorcyclohexanon	90
6.4	Synthese über die Halogenverbindung	91
6.5	Synthese über das Keton	91
6.5.1	Retrosynthetische Betrachtungen	91
6.5.2	Synthese mittels Kondensation	92
6.5.3	Synthese mittels Metall-Organyl 1	92
6.5.4	Synthese mittels Metall-Organyl 2	93
6.6	Analytik	96
7	<i>Synthese vom Letrozol-Metaboliten VII</i>	100
7.1	Geplanter Syntheseweg	100
7.2	Synthese von 4,4'-Dicyanobenzophenon (E2)	100
7.3	Synthese von 1,1-Bis(4-cyanophenyl)methanol (VII)	102
7.4	Analytik	102
8	<i>Synthese vom Finasterid-Metaboliten VIII</i>	103
8.1	Geplante Synthese und Syntheschema	103
8.2	Synthese	103
8.2.1	Synthese von Methylalanin- <i>t</i> -butylester (F6)	103
8.2.2	Synthese von Finasterid-Säure (F2)	103
8.2.3	Bildung des Amids (F3)	104

8.2.3.1	Versuche mittels DIC/DMAP	104
8.2.3.2	Versuche mittels Säurechlorid	104
8.2.3.3	Versuche mittels Yamaguchi-Reagens	105
8.2.4	Abspaltung des Esters	106
8.3	Analytik	106
9	Zusammenfassung	108
9.1	Synthese	108
9.1.1	1,1,2-Triphenylethylene: Tamoxifen, Clomifen und Toremifen	108
9.1.2	1,1-Diphenylethylene: Cyclofenil und Letrozol	109
9.1.3	Finasterid	110
9.2	Analytik	111
10	Experimenteller Teil	112
10.1	Allgemeine Angaben	112
10.2	Synthese vom Tamoxifen-Metaboliten I	115
10.2.1	Synthese über McMurry-Reaktion	115
10.2.1.1	Synthese von Propionsäure-2-methoxyphenylester (A2)	115
10.2.1.2	Synthese von Propionsäure-2-methoxy-5-propionylphenylester (A3)	116
10.2.1.3	Synthese von 1-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-propan-1-on (A4)	117
10.2.1.4	Synthese von 1-(3-(<i>t</i> -Butyldimethylsilanyloxy)-4-methoxyphenyl)-propan-1-on (A5)	118
10.2.1.5	Synthese von 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-benzophenon (A7)	119
10.2.2	Metallorganyl- und Wittig-Reaktion	120
10.2.2.1	Synthese von 5-(1-Hydroxypropyl)-2-methoxyphenol (A11)	120
10.2.2.2	Synthese von Propionsäure-2-methoxy-5-(1-hydroxypropyl)-phenylester (A12)	121
10.2.2.3	Synthese von Propionsäure-2-methoxy-5-(1-brompropyl)-phenylester (A13)	122
10.2.2.4	Synthese des Wittig-Salzes (A14)	123
10.2.2.5	Synthese von 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-benzhydrol (A15)	123
10.2.3	Synthese über Metathese	124
10.2.3.1	Synthese von Propionsäure-[2-methoxy-5-(2-ethyl-ethenyl)-phenyl]ester (A8)	124
10.2.3.2	Synthese von 1-Phenyl-1-(4'-dimethylaminoethoxyphenol)ethylen (A10)	126
10.2.4	Synthese über 3-Komponenten-Suzuki-Kupplung	127
10.2.4.1	Synthese von 2-(4-Bromphenoxy)-1-dimethylaminoethan (A23)	127
10.2.4.2	Synthese von 4-[2-(dimethylamino)-ethoxy]phenylboronsäure (A24)	128
10.2.4.3	Synthese von 5-Iod-2-methoxyphenol (A21)	129
10.2.4.4	Kupplungsreaktion – Bildung von A28	130
10.2.5	„Klassische“ Synthese	131
10.2.5.1	Synthese von 2-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-1-phenyl-butan-1-on (A30)	131

10.2.5.2	Synthese von 2-[3-(<i>t</i> -Butyldimethylsilyloxy)-4-methoxyphenyl]-1-phenyl-butan-1-on (A33)	132
10.2.5.3	Synthese von 2-[3-(<i>t</i> -Butyldimethylsilyloxy)-4-methoxyphenyl]-1-[4-(2-di-methylaminoethoxy)-phenyl]-1-phenylbutan-1-ol (A34)	134
10.2.5.4	Synthese von 5-(1-{[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-phenylmethylen}-2-methoxyphenol (I)	135
10.3	Synthese vom Clomifen-Metaboliten II	137
10.3.1	Synthese analog Tamoxifen	137
10.3.1.1	Synthese von [2-(4-Bromphenoxy)-ethyl]-diethylamin (B11)	137
10.3.1.2	Synthese von 1-(4-Hydroxyphenyl)-2-phenylethanon (B3)	138
10.3.1.3	Synthese von 4-(<i>t</i> -Butyldimethylsilyloxy)-benzonnitril (B9)	139
10.3.1.4	Synthese von 1-[4-(<i>t</i> -Butyldimethylsilyloxy)-phenyl]-2-phenylethanon (B4)	140
10.3.1.5	Synthese von 1-[4-(<i>t</i> -Butyldimethylsilyloxy)-phenyl]-1-[4-(2-diethylamino-ethoxy)-phenyl]-2-phenylethanol (B5)	141
10.3.1.6	Synthese von 4-{1-[4-(2-Diethylaminoethoxy)-phenyl]-2-phenylvinyl}-phenol (B6)	142
10.3.1.7	Synthese von 4-{1-[4-(2-Diethylaminoethoxy)-phenyl]-2-phenylvinyl}-phenol, acetat (B52)	143
10.3.1.8	Synthese von 4-{1-[4-(2-Diethylaminoethoxy)-phenyl]-2-phenylvinyl}-phenol, <i>t</i> -butyldimethylsilylether (B53)	144
10.3.1.9	Synthese von 4-{1-[4-(2-Diethylaminoethoxy)-phenyl]-2-chlor-2-phenylvinyl}-phenol (II)	145
10.3.2	Synthese übers Benzoin	147
10.3.2.1	Oxidation mittels KHMDS	147
10.3.3	Synthese übers Enolat	148
10.3.3.1	Testsystem: McMurry-Reaktion	148
10.3.3.2	Testsystem: Chlorierung	149
10.4	Synthese vom Toremifen-Metaboliten III	150
10.4.1	Synthese von 3-Chlor-1-phenylpropan-1-on (C5)	150
10.4.2	Synthese von (2-Chlorethyl)methylamin Hydrochlorid (C7)	150
10.4.3	Synthese von 4-(2-Bromethoxy)-benzophenon (C11)	151
10.4.4	Synthese von 4-(2-Methylaminoethoxy)-benzophenon (C9)	152
10.4.5	Synthese von 2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]- <i>N</i> -methylethylamin (III)	153
10.5	Synthese vom Cyclofenil-Metaboliten	155
10.5.1	Synthese von 4-Hydroxycyclofenil (VI)	155
10.5.1.1	Synthese von 4-Hydroxycyclohexanon (D3)	155
10.5.1.2	Synthese von 4-[Bis(4-hydroxyphenyl)methylen]cyclohexanol (VI)	156
10.5.2	Synthese von 3-Hydroxycyclofenil (V)	157
10.5.2.1	Synthese von 3-Hydroxycyclohexanon (D2)	157

10.5.2.2	Synthese von 3-[Bis(4-hydroxyphenyl)methylen]cyclohexanol (V)	158
10.5.3	Synthese von 2-Hydroxycyclofenil (IV)	159
10.5.3.1	Synthese mittels McMurry-Reaktion	159
10.5.3.1.1	Synthese von Essigsäure-2-oxo-cyclohexylester (D9)	159
10.5.3.1.2	Synthese von 2,2-Dimethylpropionsäure-2-oxo-cyclohexylester (D10)	160
10.5.3.1.3	Synthese von 2-(<i>t</i> -Butyldimethylsilanyloxy)-cyclohexanon (D11)	161
10.5.3.1.4	Synthese von [Bis-(4-hydroxyphenyl)methylen]cyclohexan (D8)	162
10.5.3.2	Synthese übers Halogenid	163
10.5.3.2.1	Synthese von {Bis[4-(<i>t</i> -Butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]methylen}cyclohexan (D14)	163
10.5.3.3	Synthese mittels Kondensation	164
10.5.3.3.1	Synthese von Bis-[4-(<i>t</i> -Butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]benzophenon (D16)	164
10.5.3.4	Synthese mittels Metall-Organyl 1	165
10.5.3.4.1	Synthese von 6-Chlor-1,4-dioxa-spiro[4.5]decan (D18)	165
10.5.3.5	Synthese mittels Metall-Organyl 2	166
10.5.3.5.1	Synthese von 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-6-carbonsäureethylester (D20)	166
10.5.3.5.2	Synthese von 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-6-essigsäureethylester (D24)	167
10.5.3.5.3	Li-Organyl-Reaktion: Testreaktion 1	168
10.5.3.5.4	Li-Organyl-Reaktion: Testreaktion 2	169
10.5.3.5.5	Synthese von 2,2-Dimethoxycyclohexancarbonsäureethylester (D26)	170
10.5.3.5.6	Synthese von [Bis-4-(<i>t</i> -butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]cyclohexan-2-on (D17)	171
10.5.3.5.7	Synthese von 2-[Bis-4-(<i>t</i> -butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]cyclohexylmethanol (D28)	173
10.5.3.5.8	Synthese von 2-[Bis-(4-hydroxyphenyl)methylen]cyclohexanol (IV)	174
10.6	Synthese vom Letrozol-Metaboliten VII	175
10.6.1	Synthese von 4,4'-Carbonyldibenzonitril (E2)	175
10.6.2	Synthese von Bis-(4-benzonitril)-methanol (VII)	175
10.7	Synthese vom Finasterid-Metaboliten (VIII)	177
10.7.1	Synthese von 4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-tetradecahydro-1 <i>H</i> -indeno[5,4- <i>I</i>]quinolin-7-carbonsäure (F2)	177
10.7.2	Synthese von 2-Amino-2-methylpropionsäure (F6)	178
10.7.3	Synthese von 2-Amino-2-methylpropionsäure, <i>t</i> -butylester (F7)	179
10.7.4	Synthese von [4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-tetradecahydro-1 <i>H</i> -indeno[5,4- <i>I</i>]quinolin-7-aminocarbonyl]-2-methylpropionsäure, <i>t</i> -butylester (F3)	180
10.7.5	Synthese von [4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-tetradecahydro-1 <i>H</i> -indeno[5,4- <i>I</i>]quinolin-7-aminocarbonyl]-2-methyl-propionsäure (VIII)	181
11	Literaturverzeichnis	183

Liste der verwendeten Abkürzungen

Ac	Acetyl	LC/MS	Flüssigkeitschromatographie-
Ac ₂ O	Acetanhydrid		Massenspektroskopie
AcOH	Essigsäure	LDA	Lithiumdiisopropylamid
AIBN	2,2'-Azobisbuttersäurenitril	LHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan
B(OMe) ₃	Borsäuretrimethylester	M	Molar
Brine	ges. NaCl-Lösung	<i>m</i> -CPBA	3-Chlorperbenzoesäure
conc.	konzentriert	Me	Methyl
Cy	Cyclohexyl	MeLi	Methylolithium
DC	Dünnschichtchromatographie	MeOH	Methanol
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid	NaOtBu	Natrium- <i>tert.</i> -butylat
dest.	destilliert	NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
DIC	Diisopropylcarbodiimid	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)- pyridin	NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
DMF	Dimethylformamid	NEt ₃	Triethylamin
EDC	Ethyl dimethylamino- propylcarbodiimid	NMR	Magnetresonanzspektroskopie
EE	Essigsäureethylester	NPD	Stickstoff-Phosphor- Flammenionisationsdetektor
eq.	Äquivalent	PE	Petrolether
Et	Ethyl	Ph	Phenyl
Et ₂ O	Diethylether	Piv	Pivaloyl
GC	Gaschromatographie	<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
GC/MS	Gaschromatographie- Massenspektroskopie	R	Rest
ges.	gesättigt	RP	Reverse Phase
HMPA	Hexamethylphosphorsäure- triamid	RT	Raumtemperatur
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	SERMs	Selektive Estrogenrezeptor- modulatoren
HRMS	Hochauflösende Massenspektroskopie	TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
IOC	Internationales Olympisches Komitee	TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
<i>i</i> -PrMgCl	Isopropylmagnesiumchlorid	TBDPS	<i>tert.</i> -Butyldiphenylsilyl
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazan	<i>t</i> -Bu	<i>tert.</i> -Butyl
		Tf	Trifluormethylsulfonyl
		TFA	Trifluoressigsäure
		THF	Tetrahydrofuran
		TMS	Trimethylsilyl
		verd.	verdünnt
		WADA	Welt-Anti-Doping-Agentur

1 Einleitung

1.1 Doping und seine Geschichte

Im Leben vieler Menschen spielt der Sport – entweder durch aktive Teilnahme oder durch Unterhaltung – eine große Rolle und ist dadurch national und international von großer Bedeutung. Aufgrund von hohen Preisgeldern in manchen Sportarten ist der Leistungsdruck auf die Sportler enorm gewachsen und der Wunsch, unbedingt zu gewinnen, führt bei einigen von ihnen zur Verwendung von verbotenen leistungssteigernden Substanzen, die üblicherweise als Dopingmittel bezeichnet werden. Die Einnahme solcher Dopingmittel zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ist aber keine neue Entwicklung, sondern fand auch schon vor Jahrhunderten statt. So wurden bereits bei Sportwettkämpfen in der Antike stimulierende Substanzen eingesetzt.¹

Das Wort „Doping“ kommt aus dem Englischen, das sich ursprünglich von „dop“ ableitet, was einen Schnaps in Südafrika bezeichnet. Dieser wurde bei Kulthandlungen und religiösen Feiern der Zulus getrunken. Im Lauf des Krieges gegen die Buren und Engländer wurde von diesen das Wort „dop“ mit einem allgemein stimulierenden Getränk gleichgesetzt und das Wort mit dieser Bedeutung nach Europa gebracht. Zuerst bezeichnete es eine Mischung aus Opium und anderen Narkotika, die bei Pferderennen als leistungssteigerndes Stimulans für Pferde eingesetzt wurde, erst allmählich wurden damit leistungssteigernde Substanzen im Allgemeinen bezeichnet.²

Ab 1928 begannen erste Sportverbände, Stimulanzien zu verbieten, da jedoch keine Tests stattfanden, waren diese Verbote nicht besonders effektiv. Das Dopingproblem wurde durch synthetisch hergestellte Hormone immer größer,³ jedoch mussten erst einige Skandale – vor allem bei Radfahrern – und einige Todesfälle passieren, bis die Sportverbände reagierten. Es wurden genauere Antidoping-Regeln aufgestellt, die die Anwendung von Stimulantien und Narkotika verboten, und mit dem Einführen von Dopingtests begonnen. Im Laufe der Jahre wurde dieses Verbot auf weitere Substanzklassen ausgedehnt.^{1,2,3}

1966 wurden zum ersten Mal Radfahrer und Fußballer in ihrer jeweiligen Weltmeisterschaft getestet, 1967 gründete das Internationale Olympische Komitee (IOC) die Medizinische Kommission und erstellte die erste Liste von verbotenen Substanzen. Bei den Olympischen Winterspielen in Grenoble und den Olympischen Spielen in Mexiko wurden 1968 Dopingtests eingeführt.

Anabole Steroide sind seit 1976 auf der Liste der verbotenen Substanzen zu finden, da erst ab 1974 verlässliche Dopingtests entwickelt wurden. Dies führte auch zu einer deutlichen Steigerung von Disqualifikationen aufgrund von Dopingverstößen durch Anwendung von anabolen Steroiden, vor allem in Sportarten, die auf Kraft beruhen, wie Wurfsporarten oder Gewichtheben.

Das Problem der Dopingkontrolle war jedoch der Mangel an Kooperation zwischen den verschiedenen Sportverbänden und staatlichen Behörden. So gab es sowohl unterschiedliche Definitionen und Grundsätze wie auch unterschiedliche Sanktionen und Strafen.

Der Dopingkandal der Tour de France im Jahr 1998 zeigte jedoch die Notwendigkeit einer unabhängigen, internationalen Agentur, die einheitliche Standards für den Kampf gegen Doping setzt und die Bemühungen der einzelnen Sportverbände und der Behörden koordiniert. So wurde auf der „World Conference on Doping“ in Lausanne 1999 vom IOC die Bildung der WADA (Welt-Anti-Doping-Agentur) als regierungsunabhängige Organisation vorgeschlagen, die nur wenige Monate später gegründet wurde.³

Die Absicht bei der Gründung der WADA lag darin, Sportlern das Recht auf einen dopingfreien Sport zu gewähren und gleichzeitig koordinierte und effektive Anti-Doping-Programme auf nationaler und internationaler Ebene zu verstärken.

Die Aufgabe der WADA liegt darin, einen dopingfreien Sport zu fördern. Ihre Hauptaufgaben sind:

- ❖ Durchführung unangekündigter „out-of-competition“-Dopingkontrollen von Elitesportlern
- ❖ Überwachung der Akzeptanz und der Einhaltung des Welt-Anti-Doping-Codes
- ❖ Investition in wissenschaftliche Forschung, um neue Detektionsmethoden zu entwickeln
- ❖ Durchführung von Dopingkontrollen „in-competition“ bei größeren Veranstaltungen
- ❖ Anti-Doping-Ausbildung für Sportler und Trainer
- ❖ Förderung der Entwicklung von Nationalen Anti-Doping Organisationen (NADO)³

Die vom IOC geltende Definition bezüglich Doping besagte, dass unter Doping die Anwendung oder die versuchte Anwendung eines verbotenen Wirkstoffs oder einer verbotenen Methode verstanden wird. Diese Definition wurde von der WADA übernommen, allerdings noch um weitere Definitionen ergänzt. So ist schon das Vorhandensein eines verbotenen Wirkstoffs oder seines Metaboliten im Körper des Athleten verboten, vor allem ist aber auch die Weigerung oder das Versäumnis, sich einem Test zu unterziehen, die Beeinflussung der Dopingkontrolle und der Besitz oder auch das In-Verkehr-Bringen von verbotenen Wirkstoffen ein Dopingverstoß.⁴

Die Liste der verbotenen Substanzen legt Substanzen und Methoden fest, die prinzipiell oder ev. auch nur während dem Wettkampf verboten sind und wird regelmäßig aktualisiert. Die Substanzen werden je nach Wirkungsweise in Gruppen zusammengefasst, wobei diese Auflistung grundsätzlich nicht vollständig ist. Es werden nur Beispiele angeführt und die Bezeichnung „und verwandte Verbindungen“ hinzugefügt, mit der alle Verbindungen mit ähnlicher chemischer Struktur oder pharmakologischer Wirkung verboten sind. Dadurch sind

auch neu auf den Markt kommende sowie noch nicht bekannte Schwarzmarktprodukte erfasst.
 1,4,5,6 Die Liste enthält folgende verbotene Wirkstoffe und Methoden:

Verbotene Substanzen (S) und Methoden (M) „In- und out-of-competition“		
Verbotene Substanzen (S)		
S1	Anabole Wirkstoffe	Methandienon, Nandrolon, 19-Norandrostendion, Testosteron, Clenbuterol, ...
S2	Hormone und verwandte Verbindungen	Erythropoietin (EPO), Wachstumshormon (hGH), Gonadotropine, ...
S3	β ₂ -Agonisten	Salbutamol, Salmeterol, Terbutalin, ...
S4	Hormon-Antagonisten und Modulatoren	Letrozol, Tamoxifen, Toremifen, Clomifen, Cyclofenil, ...
S5	Diuretika und andere Maskierungsmittel	Epitestosteron, Finasterid, Plasma-Expander, Furosemid, ...
Verbotene Methoden (M)		
M1	Verbesserung des Sauerstofftransports	Blutdoping, Einsatz von Perfluorverbindungen und modifizierten Haemoglobin-Produkten
M2	Chemische und physikalische Manipulationen	Beeinflussung und Veränderung der Urinprobe, intravenöse Infusionen
M3	Gendoping	Einsatz von Zellen, Genen, genetischen Elementen oder die Modulation der Genexpression
Verbotene Substanzen (S) „In-competition“		
S6	Stimulantien	Amphetamin, Bromantan, Ephedrin, Mesocarb, Selegilin, ...
S7	Narkotika	Diamorphin (Heroin), Methadon, Morphin, ...
S8	Cannabinoide	Haschisch, Marihuana, ...
S9	Glucocorticosteroide	Cortisol, ...
Verbotene Substanzen in besonderen Sportarten (P)		
P1	Alkohol	Ethanol
P2	Beta-Blocker	Acebutolol, Esmolol, Timolol, ...

Tabelle 1: Liste der verbotenen Substanzen

Auf die Eigenschaften, Wirkungsweisen und die Analytik der verschiedenen Substanzklassen wird in Kapitel 1.3 näher eingegangen.

Die Probennahme erfolgt durch Urinproben. Diese wird in zwei Proben, A- und B-Probe im Verhältnis 2:1 geteilt. Erst wenn ein positives Ergebnis der A-Probe vorliegt, wird der B-Test gemacht, wobei der Sportler selber anwesend sein kann. Bestätigt sich bei der B-Probe das positive Testergebnis, so ist die Probe positiv und der Sportverband kann Sanktionen verhängen. Neben Disqualifikationen vom Wettkampf können auch Zeitstrafen von bis zu zwei Jahren verhängt werden, was für Profisportler einem Berufsverbot gleichkommt. Deshalb müssen die Ergebnisse auch eindeutig sein, damit sie vor Gericht Bestand haben.

In den folgenden Abbildungen kann einerseits die Entwicklung der Anzahl der Dopingtests im Zeitraum von 1986 bis 2001 gesehen werden, andererseits die Statistik der davon positiven A-Proben.

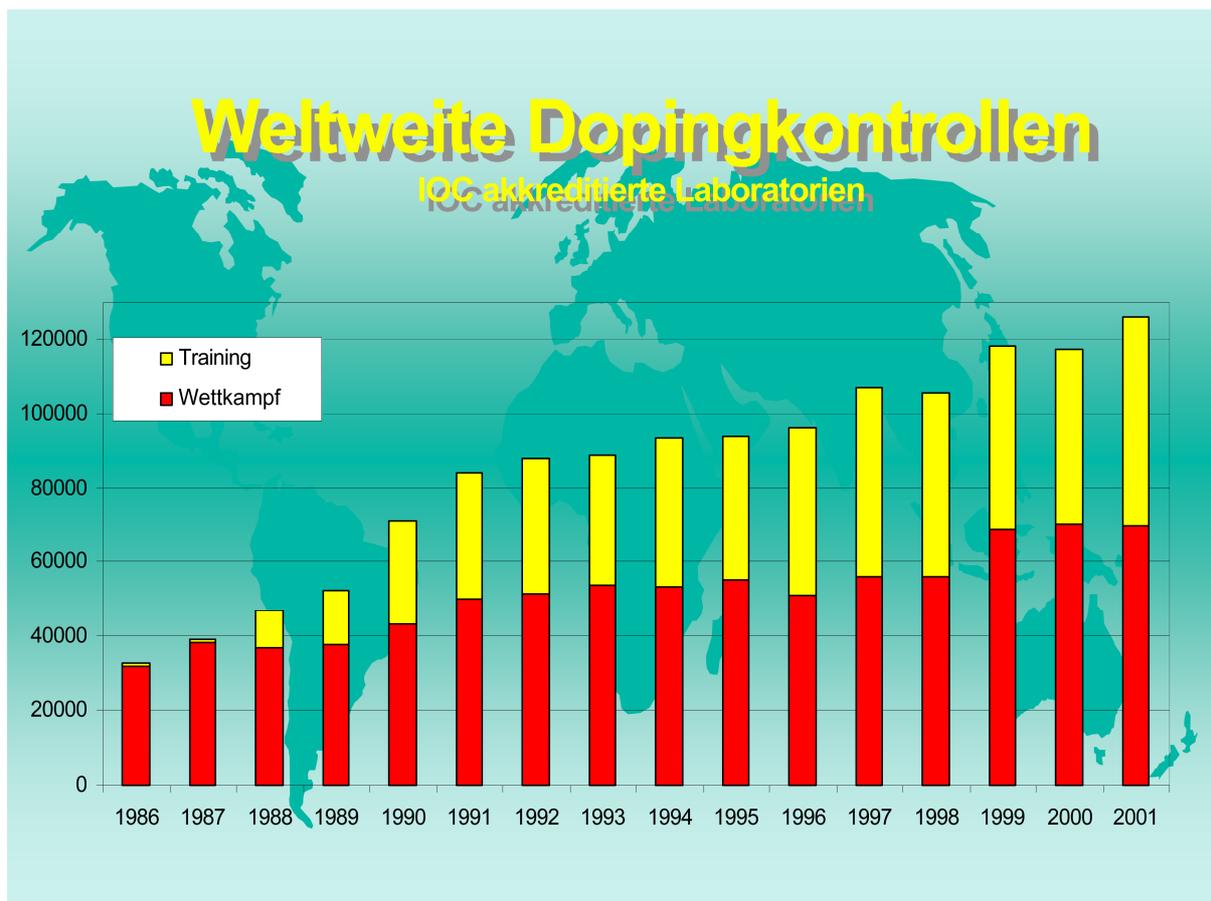


Abbildung 1: Weltweite Dopingkontrollen 1986-2001

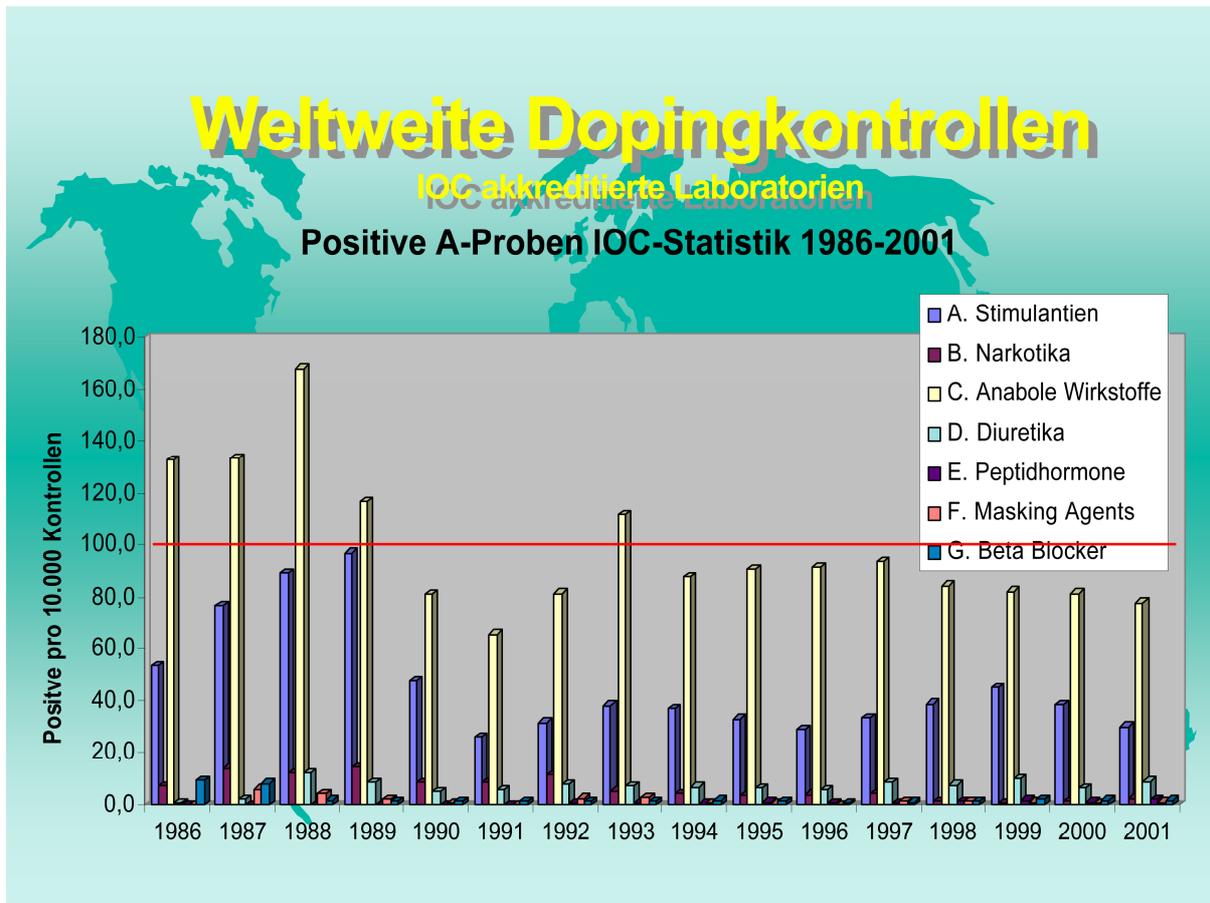


Abbildung 2: Positive A-Proben

1.2 Dopinganalytik

Bei der Dopinganalytik wird untersucht, ob im Urin des Sportlers ein Dopingmittel oder Metaboliten eines Dopingmittels vorhanden sind. Dies erfolgt in einem von der WADA akkreditierten Labor nach anerkannten wissenschaftlichen Analyseverfahren.

Vor der eigentlichen Dopinganalyse erfolgt noch die Eingangskontrolle, wobei die Flaschen auf Beschädigung überprüft werden und der pH-Wert und die Dichte des Urins gemessen werden. Anschließend muss noch die Probenvorbereitung durchgeführt werden, wobei die jeweiligen Dopingmittel oder ihre Metaboliten aus dem Urin isoliert werden. Dafür müssen zuerst ev. im Urin vorhandene Konjugate der Metaboliten enzymatisch oder chemisch hydrolysiert werden, anschließend wird der Urin mit entsprechenden Lösungsmitteln extrahiert. Weiters wird – je nach Substanzgruppe – ev. eine Derivatisierung durchgeführt, um die Verbindungen mittels GC identifizieren zu können.

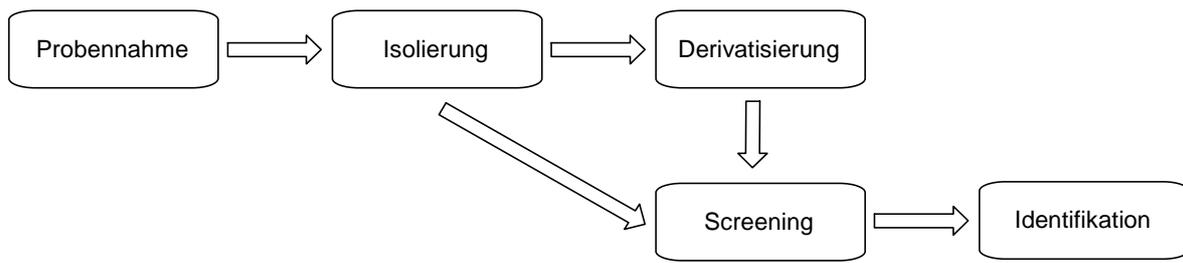


Abbildung 3: Vorgehensweise bei der Analyse von Dopingproben

Anschließend erfolgt das Screening, eine Übersichtsanalyse. Mittels dieser sollen mit möglichst wenig Aufwand alle Substanzen erfasst werden, außerdem sollte sie empfindlich, schnell und kostengünstig sein. Für die verschiedenen Klassen von Dopingmitteln werden spezielle Screening-Methoden eingesetzt. Da die Retentionszeiten der verbotenen Substanzen und deren Metaboliten meist bekannt sind, wird – falls bei einer dieser Retentionszeiten im Screening ein Peak auftritt – eine Bestätigung mittels der Identifizierungs-Methode durchgeführt. Mittels dieser Identifizierungs-Methode wird in einem substanzspezifischen Isolierungsverfahren die biologische Matrix weitgehend abgetrennt und die Substanz anschließend durch GC/MS oder LC/MS identifiziert. Die Identifizierung erfolgt mittels Vergleich mit einer Referenzsubstanz, wobei als Referenz einerseits der Urin einer Testperson, andererseits die synthetisch hergestellten Metaboliten verwendet werden können. Bei den meisten Substanzen genügt ein qualitativer Nachweis, nur bei Substanzen mit Grenzwerten – wie etwa Koffein, Ephedrin oder Morphin – müssen auch quantitative Bestimmungen durchgeführt werden.^{1,7}

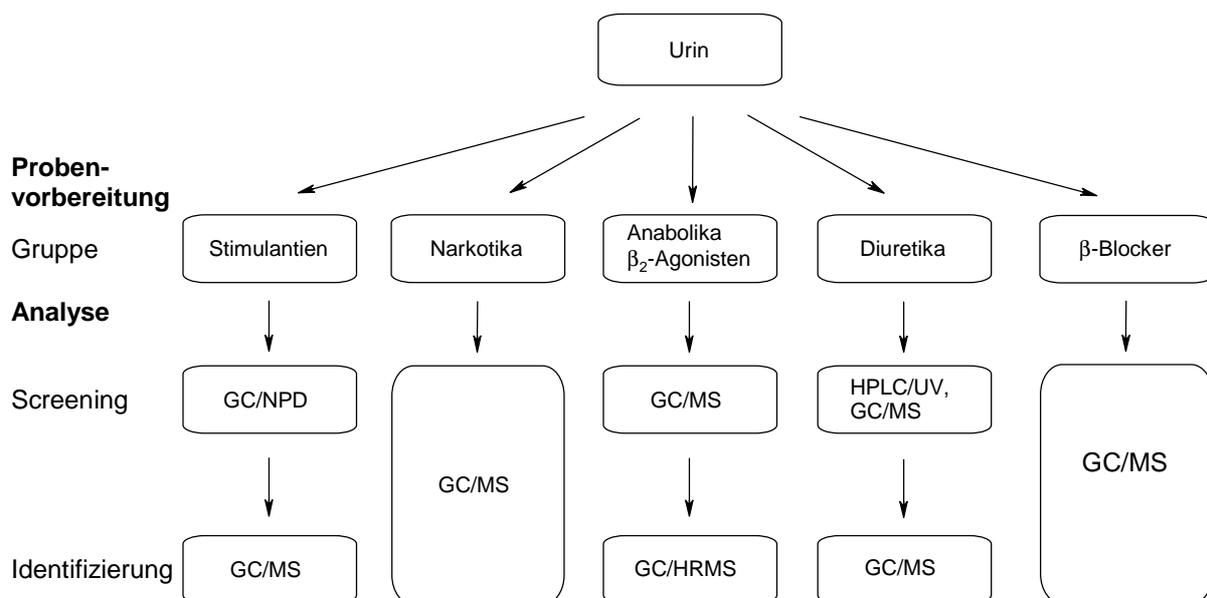


Abbildung 4: Überblick über die Analysenmethoden der wichtigsten Substanzklassen

1.3 Verbotene Wirkstoffe

Die Liste der verbotenen Substanzen durch das IOC – oder seit 2004 durch die WADA – beschreibt die Substanzen, die zu einer Leistungssteigerung führen und deshalb verboten sind. Damit eine Substanz auf dieser Liste aufscheint, werden gesundheitliche, leistungssteigernde und ethische Aspekte berücksichtigt, wobei zwei dieser drei Aspekte erfüllt sein müssen, um einen Wirkstoff als Dopingmittel zu verbieten. Die Liste der verbotenen Substanzen wird laufend aktualisiert. So waren im Anti-Doping-Code des IOC im Jahr 2002 5 Substanzklassen – Stimulantien, Narkotika, anabole Wirkstoffe, Diuretika und Peptidhormone und Analoge – verboten, seither wurde diese Liste jedoch um einige zusätzliche Substanzklassen – Substanzen mit antiestrogener Wirkung und Maskierungsmittel – erweitert. Im Folgenden werden die chemischen und pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanzen erläutert, sowie die Möglichkeiten, sie zu analysieren.

S1 Anabole Wirkstoffe (anabole androgene Steroidhormone)

Anabole Wirkstoffe werden vor allem in der Trainingsphase eingesetzt, um den Muskelaufbau zu verstärken und dadurch bessere sportliche Leistungen zu erreichen. Ihr „positiver“ Effekt dauert noch mehrere Wochen nach Absetzen der Behandlung an, deshalb werden sowohl „in-competition“ als auch „out-of-competition“-Tests durchgeführt. Anabole Steroide sind die am häufigsten verwendeten Dopingsubstanzen und seit 1976 verboten. Während die leistungssteigernde Wirkung bei Männern nicht sicher ist und wissenschaftliche Studien aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden können, ist jedoch die leistungssteigernde Wirkung bei Frauen unumstritten. Da anabole Steroide zu schwerwiegenden gesundheitlichen Schädigungen führen können, ist das ein zusätzlicher Grund, ihren Einsatz zu verbieten.

Der Nachweis von anabolen Steroiden ist recht schwierig, da sie keine funktionelle Gruppe haben, die einen leichten Nachweis ermöglicht. Ihre Struktur ist der von Testosteron verwandt, und sie sind neutrale, relativ apolare Substanzen. Sie müssen in sehr geringen Mengen nachgewiesen werden, werden oft als Glucuronate oder Sulfate ausgeschieden und müssen deshalb vor der Analyse noch hydrolysiert werden. Sie unterliegen oft einem komplexen Metabolismus und müssen zur Analyse mittels GC auch noch derivatisiert werden. Zusätzlich dazu ist eine Vielzahl von natürlichen Steroiden vorhanden.⁵

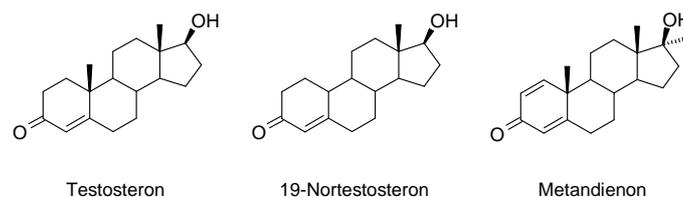


Abbildung 5: Häufig verwendete anabole Steroide

Nach einer enzymatischen Hydrolyse der Konjugate erfolgt die Extraktion mit Et₂O oder Absorberharzen und die anschließende Derivatisierung als Trimethylsilylether, das Screening erfolgt mit GC/MS, die Identifizierung mit GC/HRMS.^{1,10}

S2 Hormone und verwandte Substanzen

Peptidhormone sind eine relativ neue Klasse von Substanzen, die für Dopingzwecke missbraucht werden, und seit Anfang der 90er Jahre verboten. Die wichtigsten Verbindungen dieser Gruppe sind HCG (Choriongonadotropin), HGH (Somatotropin, Wachstumshormon) und EPO (Erythropoietin). Neuerdings sind auch andere Hormone, wie etwa Insulin oder Hirnanhangdrüsenhormone verboten.

Da die meisten dieser verbotenen Peptidhormone natürlich vorkommende Substanzen sind, ist der Nachweis schwierig. Für einige dieser Substanzen sind schon Nachweismethoden vorhanden, wie etwa durch einen Enzym-Immuno-Assay, der für HCG eingesetzt wird, für andere jedoch ist noch kein Nachweis möglich.^{5,8}

S3 β_2 -Agonisten

In die Gruppe der β_2 -Agonisten fallen Substanzen wie Clenbuterol, Salbutamol und Salmeterol. Therapeutisch werden diese als Asthmamittel eingesetzt, da sie zu einer verbesserten Atmung und erhöhter Sauerstoffaufnahme führen. Zusätzlich dazu beschleunigen sie aber auch die Proteinsynthese in den Muskelzellen, sodass sie eine anabole Wirkung haben.⁹ Das Screening kann gemeinsam mit dem Screening für Steroide durchgeführt werden.⁵

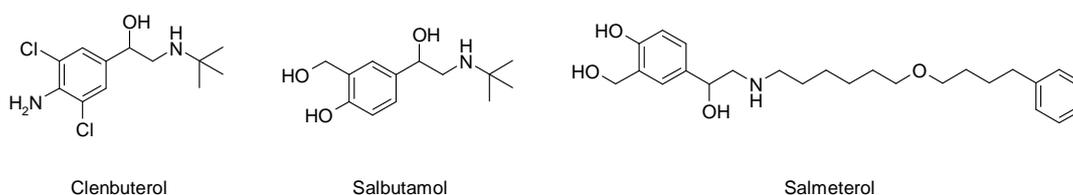


Abbildung 6: Häufig verwendete β_2 -Agonisten

S4 Hormon-Antagonisten und Modulatoren

Diese Substanzklasse teilt sich in zwei Untergruppen, in die Gruppe der Aromatase-Hemmer und in die Gruppe der Antiöstrogene. Beide Gruppen können bei der Anwendung von Anabolika eingesetzt werden, sodass die Nebenwirkungen dieser Steroide – wie unnatürliches Brustwachstum bei Männern – verhindert werden können. Wirkstoffe wie Letrozol, Tamoxifen und Clomifen gehören in diese Gruppe. Auf die chemischen und pharmakologischen Eigenschaften dieser Substanzen wird in Kapitel 1.4 genauer eingegangen.

Ihr Nachweis erfolgt gemeinsam mit den Anabolika.^{4,5}

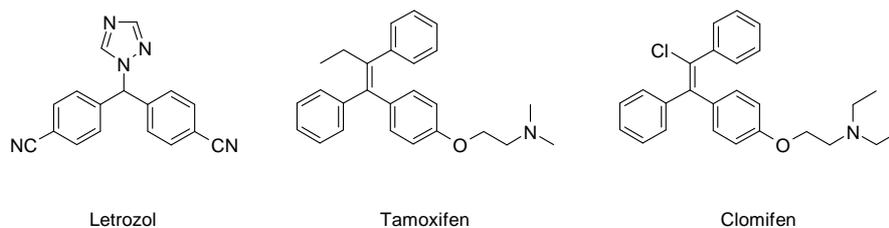


Abbildung 7: Häufig verwendete Hormon-Antagonisten

S5 Maskierende Substanzen und Diuretika

Unter Diuretika versteht man eine Klasse von Substanzen, die zu einer erhöhten Wasserausscheidung führen. Diese führen zwar nicht an sich zu einer Leistungssteigerung, aber durch den hohen Flüssigkeitsverlust kommt es zu einer Verminderung des Körpergewichts, sodass ein Start in einer niedrigeren Gewichtsklasse ermöglicht wird. Ein zweiter Grund für den Einsatz von Diuretika liegt in der Verdünnung des Urins, sodass der Nachweis anderer Dopingmittel erschwert wird. Seit der Einführung der Regel, dass die Dichte des Urins bei der Abgabe jedoch nicht 1.010 g/ml unterschreiten darf, ist diese „Urinverdünnung“ erschwert.

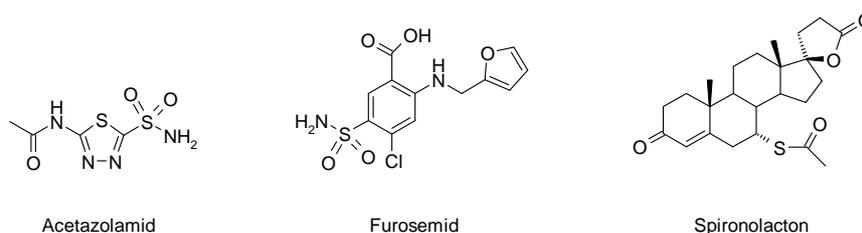


Abbildung 8: Verschiedene Diuretika

Diuretika sind meistens sehr polare Substanzen, die Aminosulfonylsubstituenten oder Carbonsäuren beinhalten. Dadurch sind sie relativ gut wasserlöslich und gewöhnlich nicht sehr flüchtig.

Diuretika werden nicht als Konjugate ausgeschieden und müssen deshalb nicht hydrolysiert werden. Die Extraktion erfolgt mittels Et₂O bei pH<2 oder mit Adsorberharzen, die Derivatisierung erfolgt anschließend mittels Methyljodid. Das Screening wird mittels HPLC/UV oder GC/MS durchgeführt, die Identifizierung mittels GC/MS.

S6 Stimulanzien

Stimulanzien werden als die „klassischen“ Dopingmittel bezeichnet und werden eingesetzt um die Ermüdungsgrenze hinauszuschieben. Sie haben nach der Verabreichung eine sofortige Wirkung und werden deshalb nur während dem Wettkampf eingesetzt. Deshalb wird auch nur bei „in-competition“-Tests auf Stimulanzien getestet.

In die Klasse der Stimulanzien fallen Substanzen wie Amphetamin, Metamphetamin und Ephedrin. Sie haben meist eine strukturelle Ähnlichkeit zu Amphetamin, sind basisch und

enthalten Stickstoff. Deshalb können sie mit Et₂O bei einem pH-Wert größer 9.5 leicht extrahiert werden. Die meisten Stimulanzien sind flüchtig und liegen nicht als Konjugate vor und müssen meist auch nicht derivatisiert werden. Das Screening erfolgt mittels GC und NPD-Detektor, die Identifizierung mittels GC/MS.^{1,5}



Abbildung 9: Verschiedene Stimulanzien

S7 Narkotika

Die Gruppe der verbotenen Narkotika beinhaltet vor allem Morphin und seine chemischen und pharmakologischen Verwandten. Sie sind starke Schmerzmittel, wirken beruhigend und vermindern Angst. Außerdem können sie zu Abhängigkeit und Sucht führen.

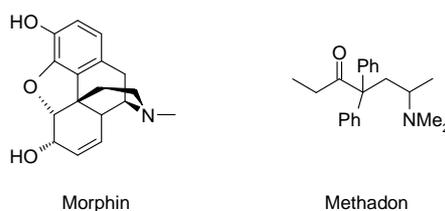


Abbildung 10: Beispiele verbotener Narkotika

Nach der Hydrolyse der Konjugate mit Salzsäure erfolgt die Extraktion mit Et₂O und Butanol bei einem pH-Wert von 9.6 und die Derivatisierung mit TMS/TFA bzw. MBTFA. Das Screening und die Identifizierung erfolgt mit GC/MS.^{1,10}

1.4 Hormon-Antagonisten und Modulatoren

Antiestrogene Substanzen werden üblicherweise zur Behandlung von hormonabhängigem Brustkrebs eingesetzt und steigern den Testosteron-Spiegel, indem sie die Umwandlung von Testosteron zu Estrogen verhindern. Es gibt drei verschiedene Klassen von antiestrogenen Substanzen: Aromatasehemmer, selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs) und andere antiestrogene Substanzen.¹¹

Estrogene wirken durch ihre Bindung an den intrazellulären Estrogen-Rezeptor, wodurch dieser nach der Komplexbildung im Zellkern an bestimmte regulatorische DNA-Sequenzen bindet und dadurch die Transkription bestimmter Gene auslöst. Da einige Krebsarten, vor allem Brustkrebs, hormonabhängig sein können, und durch Estrogene hervorgerufen werden können, werden zu deren Behandlung oft antiestrogene Substanzen eingesetzt. Selektive Estrogenrezeptormodulatoren wirken dadurch, dass sie in bestimmten Geweben an Estrogen-

Rezeptoren binden, jedoch keine estrogenen Wirkung auslösen, Aromatasehemmer verhindern die Biosynthese von Estrogenen.¹²

1.4.1 Tamoxifen

(Z)-1-(4-[2-Dimethylaminoethoxy]phenyl)-1,2-diphenyl-but-1-en, bekannt unter dem Namen Tamoxifen, ist ein wichtiges Triphenylethylenderivat und eines der wichtigsten „nicht-steroiden“ Antiestrogene und wird bei Brustkrebspatienten eingesetzt. Da es zwar in Brustkrebszellen einen antiestrogenen Effekt hat, in anderen Geweben – wie etwa Knochen, Gebärmutter oder Leber – eine estrogenen Wirkung besitzt, gehört es zur Gruppe der selektiven Estrogenrezeptor-Modulatoren.

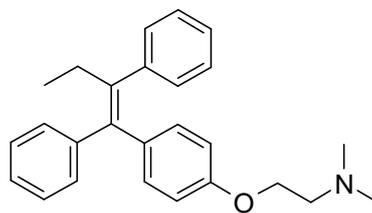


Abbildung 11: Tamoxifen

Tamoxifen wird als Prodrug eingesetzt, der eigentliche Wirkstoff ist 4-Hydroxytamoxifen, das durch Hydroxylierung der para-Position des 1-Phenylringes entsteht. Diese Substanz besitzt eine 8-fache Bindungsaffinität zum Estrogenrezeptor und wirkt in hormonabhängigen Tumorzellen als reines Antiestrogen.^{13,14} Allerdings ist nur das Z-Isomer und das hydroxylierte Z-Isomer als Antiestrogen wirksam, E-Tamoxifen besitzt keine antiestrogenen Wirkung, sondern ist – jedenfalls in Ratten – ein Estrogenagonist.^{15,16,17}

Tamoxifen wird vor allem durch N-Demethylierung, Hydroxylierung und Konjugation metabolisiert.^{18,19}

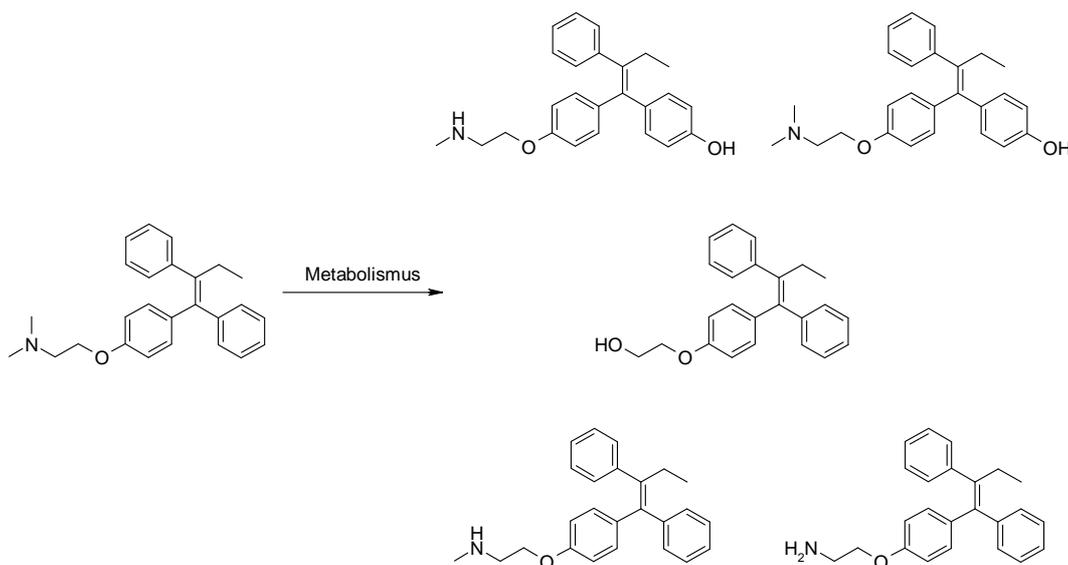


Abbildung 12: Einige Metaboliten von Tamoxifen

Doping

Seit dem Jahr 2000 ist Tamoxifen auf der Liste der verbotenen Substanzen des IOC und der WADA, wobei dieses Verbot nur für Männer gilt. Als Dopingmittel wird Tamoxifen eingesetzt, um unerwünschte Nebenwirkungen von – ebenfalls verbotenen – Anabolika zu verhindern. Da Anabolika in Estrogene umgewandelt werden und dadurch z.B. zu Gynäkomastie (unnatürliches Brustwachstum) führen, soll durch zusätzliche Einnahme von Antiestrogenen dies verhindert werden.^{18,20}

Die Hauptmetaboliten – durch *N*-Demethylierung, Hydroxylierung und Konjugation entstanden – können jedoch nicht zur Dopinganalyse verwendet werden, da sie vor allem im Kot ausgeschieden werden. Durch eine Ausscheidungsstudie konnten zwei zusätzliche – im Urin vorhandene – Metaboliten entdeckt werden, wobei aufgrund von MS-Daten angenommen wurde, dass es sich einerseits um die Tamoxifen-Säure, andererseits um ein hydroxyliertes und methoxyliertes Tamoxifen-Derivat handelt. Dieses hat den größeren Anteil und kann bis zu 6 Tagen nachgewiesen werden. Tamoxifen selbst kann nicht nachgewiesen werden.^{15,18,20}

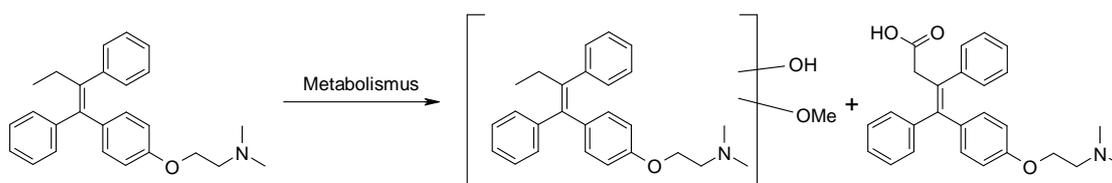


Abbildung 13: Tamoxifen-Metaboliten im Urin

Aus der Literatur ist bekannt, dass der vermutete zweite Metabolit – *E*-4-Hydroxy-3-methoxytamoxifen – synthetisiert wurde, um ihn mit der Probe der Ausscheidungsstudie zu vergleichen. Da diese Substanz schnell in ein *E/Z*-Gemisch isomerisierte, konnten nur beide Isomere gemeinsam analysiert werden. Dabei zeigte sich, dass keine der beiden Verbindungen mit der Retentionszeit des tatsächlichen Metaboliten übereinstimmte, obwohl das Molekulargewicht identisch war und auch nur eine frei-derivatisierbare Position im Molekül vorhanden ist. Aus diesem Grund wurde vermutet, dass der Metabolit zwar ein hydroxyliertes und methoxyliertes Derivat ist, diese beiden Gruppen sich jedoch an einer anderen – noch unbekanntem – Position befinden.²¹

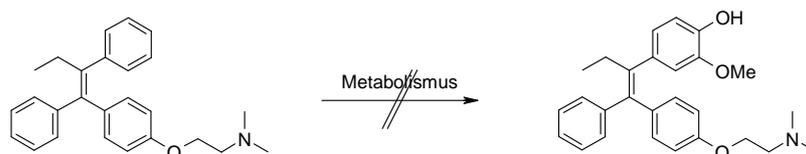


Abbildung 14: Bereits synthetisierter – falscher – Metabolit von Tamoxifen

1.4.2 Clomifen

[(*E,Z*)-2-[4-(1,2-Diphenyl-2-chlorvinyl)phenoxy]ethyl]diethylamin, bekannt unter dem Namen Clomifen, gehört auch zur Gruppe der Triphenylethylene. In Studien zeigte sich, dass auch Clomifen das Wachstum von Brustkrebszellen verhindert. Zusätzlich dazu wird es zur Behandlung von Unfruchtbarkeit eingesetzt, da es als Antiestrogen der durch Estrogene verhinderten Ausscheidung von Gonadotropin-Hormonen im Hypothalamus entgegenwirkt.²²

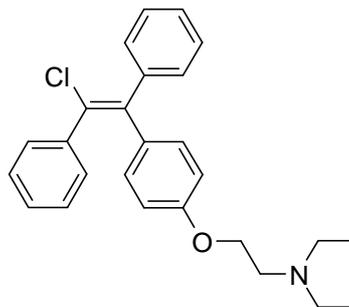


Abbildung 15: Clomifen

Clomifen wird vor allem durch *N*-Oxidation und *N*-Deethylierung metabolisiert, aber auch zu hydroxylierten und zu hydroxylierten und methoxylierten Derivaten, jeweils als *E*- und *Z*-Isomer.²²

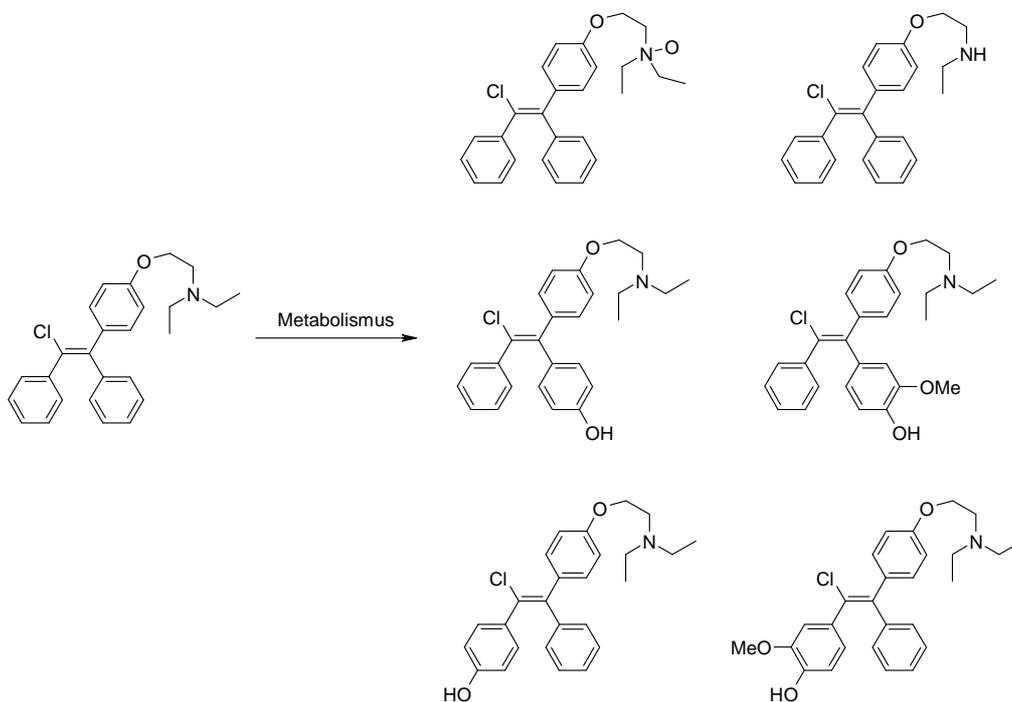


Abbildung 16: Metaboliten von Clomifen

Doping

Auch Clomifen ist seit dem Jahr 2000 auf der Liste der verbotenen Substanzen des IOC und der WADA, wobei dieses Verbot – ebenso wie bei Tamoxifen – nur für Männer gilt. Ähnlich

wie Tamoxifen, wird Clomifen eingesetzt, um die negativen Nebenwirkungen von Anabolika zu vermindern oder aufzuheben.

Durch eine Ausscheidungsstudie wurde der im Urin vorkommende Hauptmetabolit analysiert, und aufgrund von MS-Daten wurde angenommen, dass dieser ein Hydroxyclofen-Derivat ist. Die Position der Hydroxygruppe konnte noch nicht genau bestimmt werden.¹⁵

1.4.3 Toremifen

Auch 2-{4-[(Z)-4-Chlor-1,2-diphenyl-1-butenyl]phenoxy}-N,N-dimethylethylamin, bekannt unter dem Namen Toremifen, gehört zur Gruppe der Triphenylethylene. Toremifen ist strukturell dem Tamoxifen sehr ähnlich, der einzige Unterschied besteht darin, dass in der Ethylseitenkette ein Chloratom vorhanden ist.

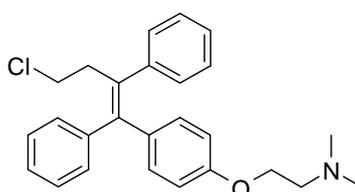


Abbildung 17: Toremifen

Toremifen wurde als Ersatz für Tamoxifen entwickelt, da dieses häufig zu Nebenwirkungen führt.

Tamoxifen ist zwar ein wichtiger Wirkstoff zur Behandlung von Brustkrebs, erhöht aber das Risiko von Gebärmutterkrebs und thromboembolischen Nebenwirkungen, wobei der Grund für diese Nebenwirkungen noch unklar ist. Eine Vermutung liegt darin, dass die Metaboliten 4-Hydroxytamoxifen und 4-Hydroxy-N-demethyltamoxifen DNA-Addukte bilden, die dann zu diesen Problemen führen. Studien zeigen, dass die klinische Effizienz von Tamoxifen und Toremifen vergleichbar ist, bei Toremifen aber weniger Nebenwirkungen auftreten.

Der Metabolismus von Toremifen ist dem von Tamoxifen sehr ähnlich, es kommt zu N-Demethylierung und Deaminierung der Seitenkette und anschließend zur Hydroxylierung. Außerdem wurden 4-Hydroxytoremifen und α -Hydroxytoremifen gefunden.^{23,24}

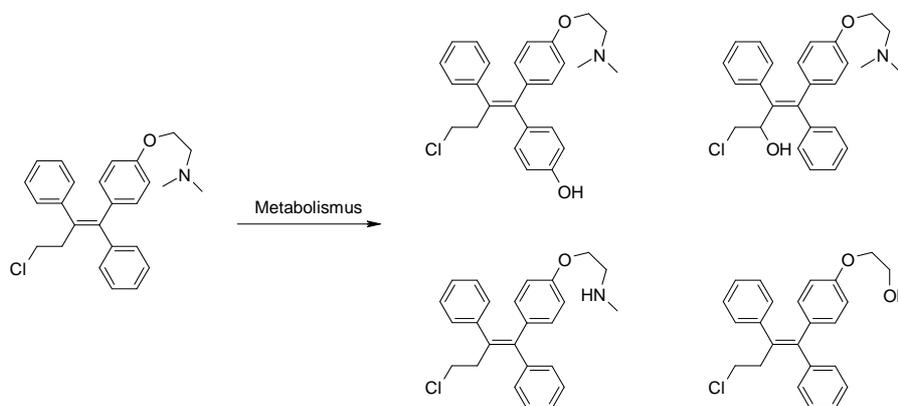


Abbildung 18: Metaboliten von Toremifen

Doping

Auch Toremifen ist auf der Liste der verbotenen Substanzen des IOC und der WADA, wobei dieses Verbot – ebenso wie bei Tamoxifen – nur für Männer gilt.

1.4.4 Cyclofenil

4,4'-(Cyclohexylidenmethyl)bis(phenylacetat) – bekannt unter dem Namen Cyclofenil – ist ein symmetrisches Derivat von Diphenylethylen. Einerseits hat es schwach estrogene Eigenschaften und wird zur Stimulierung der Eierstöcke und dadurch zur Behandlung von Unfruchtbarkeit eingesetzt, andererseits wirkt es aber auch als Antiestrogen, indem es an den Estrogenrezeptor bindet und dadurch die Bindung anderer Estrogene verhindert.

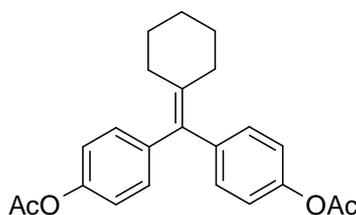


Abbildung 19: Cyclofenil

Zwei Metabolite von Cyclofenil sind bekannt. Einerseits wird durch Hydrolyse beider Acetatgruppen [Bis-(4-hydroxyphenyl)methylen]cyclohexan gebildet, andererseits entsteht – in größeren Mengen – noch ein zweiter Metabolit, dessen Struktur noch nicht vollständig geklärt ist. Aufgrund von MS-Daten ist bekannt, dass diese Substanz drei Hydroxygruppen besitzt. Die dritte Hydroxygruppe befindet sich am Cyclohexylrest, die genaue Position ist jedoch noch nicht bekannt.^{15,25}

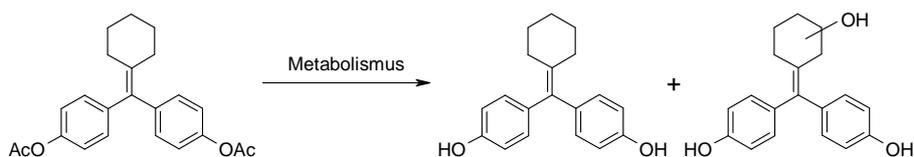


Abbildung 20: Metaboliten von Cyclofenil

Doping

Da Cyclofenil einerseits dazu eingesetzt wird, die negativen Nebenwirkungen durch die Einnahme von Anabolika zu minimieren, andererseits durch die Einnahme von Cyclofenil aber auch die Testosteronproduktion stimuliert wird, ist seit dem Jahr 2000 auch Cyclofenil auf der Liste der verbotenen Substanzen des IOC und der WADA, wobei dieses Verbot wiederum nur für Männer gültig ist.^{15,25}

1.4.5 Letrozol

1-[Bis(4-cyano-phenyl)methyl]-1,2,4-triazol – bekannt unter dem Namen Letrozol – gehört zur Gruppe der nicht-steroidalen Aromatasehemmer und wird zur Behandlung von hormon-abhängigem Brustkrebs eingesetzt. Durch den Triazol-Rest kommt es zur Wechselwirkung mit dem Enzym Aromatase und Letrozol wirkt dort als kompetitiver Inhibitor. Dadurch wird die Biosynthese von Estrogenen aus Testosteron verhindert, so dass das Wachsen neuer Krebszellen verhindert werden kann. Im Vergleich zur Behandlung mit Tamoxifen zeigt sich, dass Letrozol zu deutlich besseren Heilungschancen führt.^{26,27}

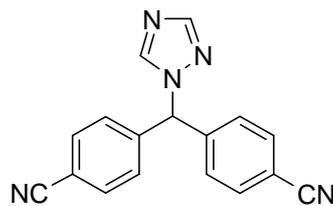


Abbildung 21: Letrozol

Letrozol wird zu Bis-4-cyanophenylmethanol und Triazol metabolisiert.

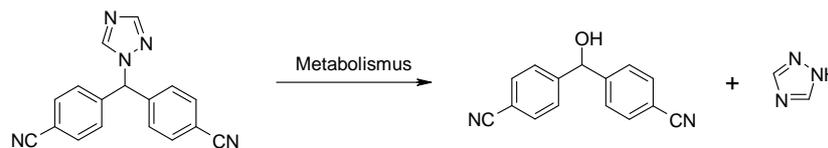


Abbildung 22: Metabolismus von Letrozol

Doping

Seit dem Jahr 2001 ist die Einnahme von Letrozol für Männer verboten. Der Einsatz von Letrozol als Dopingmittel wird damit begründet, dass einerseits die negativen Effekte von anabolen androgenen Steroiden verhindert werden können, andererseits – durch die Hemmung der Bildung von Estrogenen – soll damit die Testosteronkonzentration und die Stimulierung der Biosynthese von Testosteron gesteigert werden.

Wegen dem niedrigen Siedepunkt des Triazols ist es zur GC/MS-Analyse nicht geeignet, sondern das Bis-4-cyanophenylmethanol wird dafür verwendet, das zum größten Teil durch den Urin ausgeschieden wird.^{26,28}

1.5 Finasterid

17 β -(*N*-*t*-Butylcarbonyl)-4-aza-5 α -androst-1-en-3-on, bekannt unter dem Namen Finasterid, ist ein synthetisches Steroid und gehört zur Klasse der 4-Azasteroide.

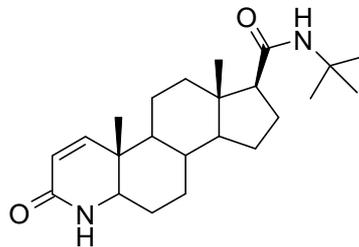


Abbildung 23: Finasterid

Finasterid ist ein Inhibitor des Enzyms 5 α -Reduktase, das ein NADPH-abhängiges Enzym ist und die Reduktion von Testosteron zum aktiveren Dihydrotestosteron katalysiert.

Da Dihydrotestosteron einen Einfluss auf die Entstehung von bestimmten bei Männern auftretenden Erkrankungen, wie etwa Prostata-Hyperplasie oder genetisch bedingtem Haarausfall hat, könnte eine Substanz, die selektiv die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron inhibiert – wie etwa Finasterid – Anwendung zur Behandlung dieser Krankheiten finden. Tatsächlich wird Finasterid als Wirkstoff gegen diese Krankheiten eingesetzt, da es eine sehr hohe Inhibitor-Aktivität, gleichzeitig aber eine relativ geringe Toxizität besitzt.^{29,30,31}

Der Hauptmetabolit von Finasterid ist das Säurederivat am *t*-Butylrest.³²

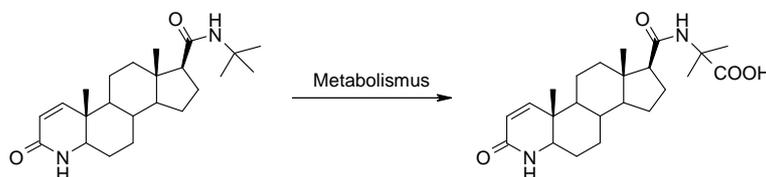


Abbildung 24: Hauptmetabolit von Finasterid

Doping

Finasterid gehört seit Jänner 2005 zur Liste der von der WADA verbotenen Substanzen, und zwar in die Klasse der Diuretika und Maskierungsmittel. Finasterid selbst wird zwar nicht als Dopingmittel eingesetzt, da es keine leistungssteigernde Wirkung besitzt, jedoch hat es einen Einfluss auf den Steroidmetabolismus im menschlichen Körper. Durch die Einnahme von Finasterid kommt es zu einer verringerten Ausscheidung von 5 α -Metaboliten – eben jene Metaboliten von verbotenen Steroiden, wie etwa Nandrolon, Norandrostendion oder Dihydrotestosteron – so dass der Nachweis dieser Substanzen erschwert wird. Zusätzlich dazu kommt es durch die Einnahme von Finasterid zu einem veränderten Steroidprofil, so dass die Interpretation der Chromatogramme und Spektren erschwert wird.^{33,34,35,36}

2 Aufgabenstellung

Da der Nachweis und die Bestätigung der Einnahme von unerlaubten Dopingmitteln auf der Analyse des Urins und dem Vergleichen mit Referenzsubstanzen beruht, ist es wichtig, diese Referenzsubstanzen zur Verfügung zu haben. Als Referenzsubstanz kann einerseits der Urin einer Testperson verwendet werden, die das jeweilige Dopingmittel vorher eingenommen hat, oder der synthetisch hergestellte Metabolit.

Da jedoch bekannt ist, dass die meisten Dopingmittel zu Nebenwirkungen führen, ist der Einsatz von Testpersonen ethisch bedenklich. Aus diesem Grund wird versucht, so bald wie möglich die Metaboliten synthetisch herzustellen und auf diese Weise auf den Einsatz von Testpersonen zu verzichten.

Im Zuge dieser Arbeit sollten die Metaboliten verschiedener Dopingmittel hergestellt werden, um neue Referenzsubstanzen für die Dopinganalyse zu erhalten. Diese sollten anschließend mittels GC/MS-Messungen mit den bisher verwendeten Standards verglichen werden. Im Falle der Übereinstimmung sollte von der entsprechenden Substanz eine größere Menge zur Verwendung als Standard hergestellt werden.

2.1 1,1,2-Triarylethylene: Tamoxifen, Clomifen und Toremifen

Wie in Kapitel 1.4.1 schon erwähnt, wird vermutet, dass der im Urin vorhandene Hauptmetabolit von Tamoxifen das 3-Hydroxy-4-methoxyderivat **I** (Abbildung 25) ist. Diese Substanz sollte deshalb synthetisiert werden, wobei auch getestet werden sollte, ob die in der Literatur beschriebenen Synthesen für Tamoxifen für diese Substanz geeignet sind und gegebenenfalls sollten neue Wege gesucht werden. Anschließend sollte durch GC/MS-Vergleich mit der bisher verwendeten Referenzprobe bestätigt werden, dass diese Substanz der tatsächlich gesuchte Metabolit ist.

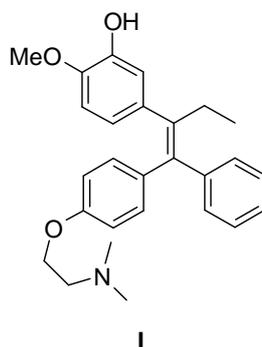
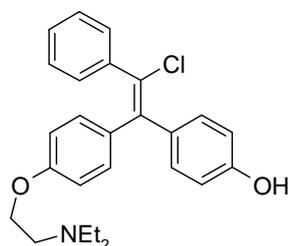


Abbildung 25: Vermuteter Tamoxifen-Metabolit **I**

Da Clomifen eine recht große strukturelle Ähnlichkeit zu Tamoxifen besitzt und auch die Metaboliten Ähnlichkeiten haben, sollte bei der Synthese des Clomifen-Metaboliten **II** –

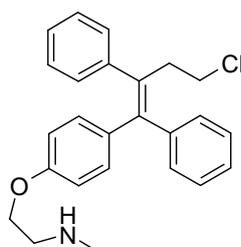
4-Hydroxyclofifen (Abbildung 26) – getestet werden, ob die Synthese analog zum Tamoxifen-Metaboliten durchgeführt werden kann. Gegebenenfalls sollten auch andere Reaktionswege untersucht werden.



II

Abbildung 26: Metabolit von Clomifen **II**

Beim Toremifen-Metaboliten **III** (Abbildung 27) sollte ebenfalls zuerst die in der Literatur beschriebenen Synthesemöglichkeiten getestet werden.



III

Abbildung 27: Metabolit von Toremifen **III**

2.2 1,1-Diphenylethylene: Cyclofenil und Letrozol

Da die genaue Struktur des Cyclofenil-Metaboliten nicht bekannt war, sollten alle drei möglichen Isomeren **IV**, **V** und **VI** (Abbildung 28) hergestellt werden, und durch GC/MS-Untersuchungen und Vergleich mit der bisher verwendeten Referenzprobe herausgefunden werden, welches der drei Isomeren der tatsächliche Metabolit ist.

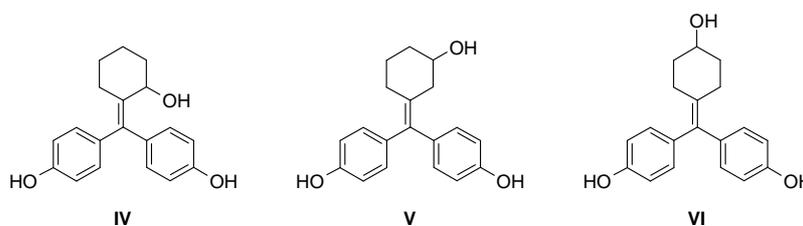


Abbildung 28: Mögliche Metaboliten von Cyclofenil **IV**, **V** und **VI**

Die Struktur des Metaboliten von Letrozol **VII** (Abbildung 29) war schon bekannt und die Synthese der Substanz bereits in der Literatur beschrieben. Es sollten jedoch die bekannten Reaktionsbedingungen getestet und die beschriebenen Ausbeuten verbessert werden.

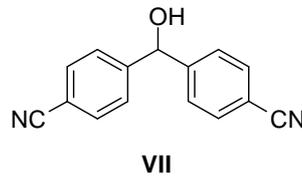


Abbildung 29: Metabolit von Letrozol **VII**

2.3 Finasterid

Die Struktur des Finasterid-Metaboliten **VIII** (Abbildung 30) war schon bekannt. Da der einzige Unterschied zwischen dem Metaboliten und Finasterid selbst in der Seitenkette liegt, sollte der Finasterid-Metabolit **VIII** nicht von Grund an aufgebaut werden. Ausgehend von Finasterid sollte durch Abspaltung der Seitenkette und Einführen einer neuen Seitenkette der Metabolit hergestellt werden.

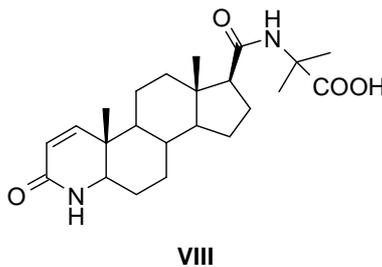


Abbildung 30: Metabolit von Finasterid **VIII**

3 Synthese vom Tamoxifen-Metaboliten I

3.1 Doppelbindungsbildung als letzter Schritt

3.1.1 Retrosynthetische Betrachtungen

Bei Betrachtung der Struktur von Tamoxifen und Tamoxifen-Derivaten zeigt sich, dass es eine Vielzahl von Möglichkeiten gibt, Verbindungen dieser Art zu synthetisieren. So sind auch in der Literatur viele unterschiedliche Methoden zur Synthese ähnlicher Verbindungen beschrieben. Viele dieser Methoden scheiden jedoch aufgrund der unterschiedlichen Reste an den Aromaten schon von vornherein aus, oder müssen jedenfalls teilweise abgeändert werden. Bei retrosynthetischer Betrachtung des gewünschten Zielmoleküls – 3-Hydroxy-4-methoxytamoxifen **I** – kann gesehen werden, dass die Bildung der Doppelbindung als letzter Schritt der Synthese zu einer Vielzahl an möglichen Synthesewegen führt. Die weitaus am häufigsten in der Literatur beschriebene Methode ist die McMurry-Kupplung, die demzufolge auch als erstes getestet wurde. Auch die Wittig-Reaktion bzw. die Addition eines Metallorganyls an das geeignete Benzophenon sind literaturbeschrieben. Zur Synthese mittels Metathese konnten jedoch in der Literatur keine analogen Synthesen gefunden werden.

In Abbildung 31 sind die unterschiedlichen Reaktionen mit den jeweils benötigten Edukten zu sehen.

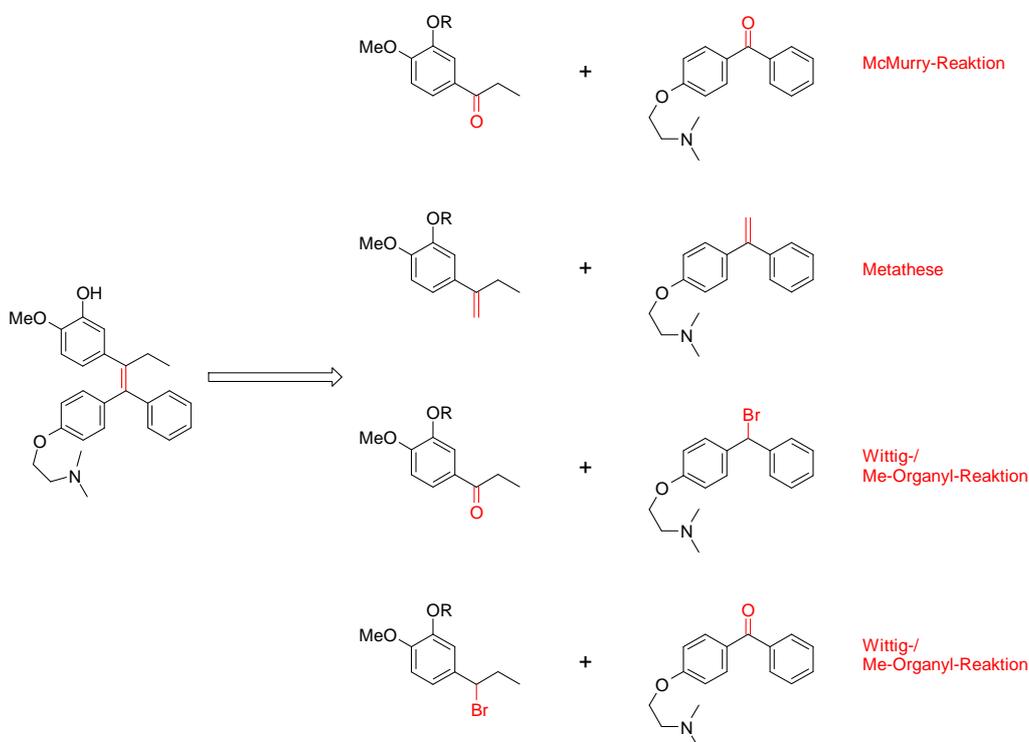


Abbildung 31: Retrosynthetische Analyse von 3-Hydroxy-4-methoxytamoxifen **I**

3.1.2 Syntheseweg 1: McMurry-Reaktion

3.1.2.1 Einleitung

Eine recht einfache und in einem Schritt durchzuführende Reaktion, um die Doppelbindung des gewünschten Tamoxifen-Metaboliten aufzubauen, ist die McMurry-Reaktion. Diese ist auch eine der am häufigsten in der Literatur genannten Synthesemethoden, um Tamoxifen und Tamoxifen-Derivate herzustellen.^{37,38,39} Ihre große Beliebtheit hat sie vor allem ihrer einfachen Reaktionsdurchführung und der oft leichten Zugänglichkeit der Edukte zu verdanken, zusätzlich kann sie – bei geeigneten Resten – auch stereoselektiv durchgeführt werden.³⁹

Unter der McMurry-Reaktion versteht man die reduktive Dimerisierung von Aldehyden oder Ketonen zu Olefinen mittels niedervalenten Titan-Reagenzien, wobei die Reaktion in zwei aufeinander abfolgenden Schritten abläuft. Nach einer reduktiven Dimerisierung der Carbonylverbindung zu einem Pinakolat, die auch auf dieser Stufe bei geeigneten Reaktionsbedingungen (Reaktionstemperaturen um 0 °C) angehalten werden kann, erfolgt die Reduktion zum Olefin. Während für den ersten Schritt nicht notwendigerweise niedervalentes Titan benötigt wird, sondern auch andere reduzierende Metalle für diese Reaktion geeignet sind, läuft der zweite Schritt jedoch nur mit Titan ab, da durch dessen hohe Affinität zum Sauerstoff die Reduktion erfolgt.

Als Reagenzien werden üblicherweise TiCl_4 und Zn eingesetzt, jedoch sind auch Reaktionen mit TiCl_3 und LiAlH_4 , K, Li, Zn/Cu, mit TiCl_4 , Zn und Pyridin oder auch elementarem Titan mit TMSCl als Reaktionsmittel in der Literatur beschrieben.^{40,41}

Während lange Zeit angenommen wurde, dass die niedervalente Titan-Spezies – Titan in den Oxidationsstufen von 0 bis +2 – durch Reaktion mit dem Reduktionsmittel hergestellt wird, konnte inzwischen bewiesen werden, dass diese Vorreduktion nicht stattfindet, sondern das Titanchlorid erst in Anwesenheit der Carbonylverbindung vom Reduktionsmittel reduziert wird. Der Mechanismus der Reaktion ist in Abbildung 32 zu sehen: Durch Reaktion der Carbonylverbindung mit dem Titanhalogenid entsteht zunächst das Titan-Ketyl, das anschließend zum Ditan(III)-Glykolat weiterreagiert, wobei noch nicht bekannt ist, ob dies in einem oder in mehreren Schritten passiert. Dieses Ditan(III)-Glykolat wird anschließend zum Ditan(II)-Glykolat reduziert, welches im Anschluß durch eine homolytische Spaltung einer C-O-Bindung zu einem Radikal zerfällt. Nach der homolytischen Spaltung der zweiten C-O-Bindung entsteht schließlich das Olefin.^{42,43}

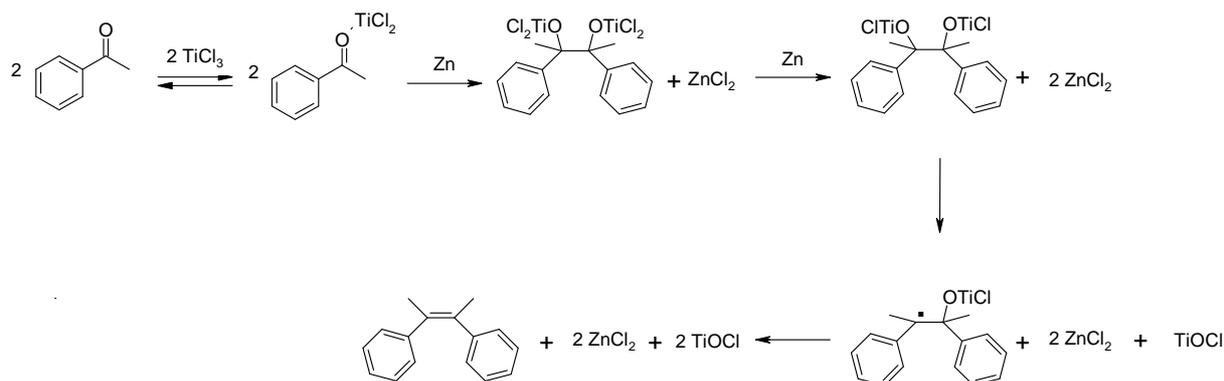


Abbildung 32: Mechanismus der McMurry-Kupplung

Ein großer Vorteil der McMurry-Reaktion ist die gute Verträglichkeit unterschiedlichster funktioneller Gruppen. So kommt es bei Gruppen wie Alkoholen, Alkenen, Aminen, Ethern und Halogenen üblicherweise zu keinen Problemen. Weder beeinträchtigen sie die Reaktion, noch reagieren sie selber. Selbst neben Gruppen wie Alkinen, Amiden, Estern oder Nitrilen kann – bei geeigneten Reaktionsbedingungen und nicht zu langen Reaktionszeiten – die McMurry-Reaktion erfolgreich durchgeführt werden. Dies wird durch zahlreiche Beispiele in der Literatur bestätigt. Leicht reduzierbare Gruppen – wie etwa Nitroverbindungen und Oxime – sind nicht geeignet, da sie durch die aktive Titan-Spezies reduziert werden. Auch Allyl- und Benzylalkohole, und natürlich auch Pinakolate, sind ungeeignet.^{40,41}

Aus all diesen oben genannten Gründen ist diese Art der intermolekularen Carbonylkupplung eine gute Möglichkeit, symmetrische Olefine durch Dimerisierung von Aldehyden oder Ketonen herzustellen. Bei Reaktionen zweier unterschiedlicher Carbonylverbindungen jedoch kommt es zu einer statistischen Verteilung der Produkte und das gewünschte Produkt kann – theoretisch – nur in einer maximalen Ausbeute von 50 % erhalten werden. Selbst bei großen Überschüssen an einem Edukt kommt es oft nur zu einer minimalen Verbesserung der Ausbeuten des gewünschten Kreuzprodukts.⁴⁰

Ist jedoch einer der beiden Reaktionspartner ein Diarylketon, so läuft die Reaktion nach einem anderen Mechanismus ab (Abbildung 33), was auf den unterschiedlichen Reduktionspotentialen der beiden Ketone beruht. Aus dem entstandenen Diarylketon wird durch die Aufnahme eines weiteren Elektrons schneller ein Dianion gebildet, bevor überhaupt aus dem gesättigten Keton durch Aufnahme eines Elektrons das anionische Radikal entsteht. Deshalb kann das Diarylanion selektiv mittels nucleophiler Addition an das gesättigte Keton addieren und das gewünschte Kreuzprodukt entsteht selektiv.^{40,41,44,45}

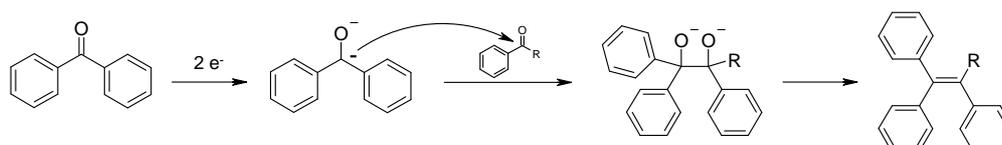


Abbildung 33: Mechanismus der McMurry-Kupplung bei Diarylketonen

Ein weiterer zu betrachtender Aspekt der McMurry-Reaktion ist die Stereoselektivität. Zwar kann, je nach Art der Substituenten und ev. nach Art des verwendeten Reduktionsmittels selektiv das *E*- oder das *Z*-Produkt gebildet werden, jedoch ist eine Vorhersage der Stereochemie nicht möglich. In der Literatur gibt es zahlreiche Beispiele für die Synthese von Tamoxifen, bei denen teilweise gute Selektivitäten erzielt wurden (Abbildung 34). Einen großen Einfluß auf die beobachteten Selektivitäten hatte dabei die Verwendung von unterschiedlichen Schutzgruppen.³⁹

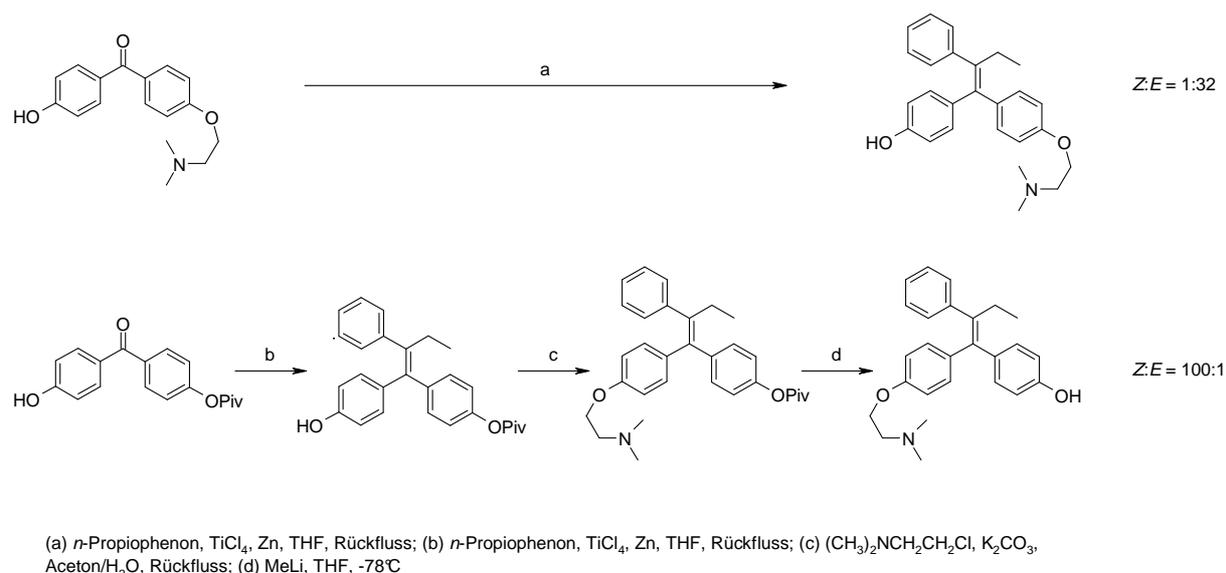


Abbildung 34: Literaturbeispiele für die stereoselektive Synthese von *E*- und *Z*-4-Hydroxytamoxifen mittels

McMurry-Kupplung

3.1.2.2 Synthese der Edukte

Synthese des Phenylpropanon-Teils

Der für die McMurry-Reaktion benötigte Phenylpropanon-Teil sollte ausgehend von 2-Methoxyphenol **A1** über eine Friedel-Crafts-Acylierung mit *n*-Propionylchlorid hergestellt werden (Abbildung 35). Da es bei Friedel-Crafts-Reaktionen üblicherweise von Vorteil ist, wenn vorhandene Hydroxygruppen geschützt werden, wurde das Phenol in diesem Fall als Propylester maskiert. Der Grund für den Einsatz eines Propylesters lag in der nachfolgenden Friedel-Crafts-Acylierung, wobei *n*-Propionylchlorid als Reagenz eingesetzt wurde. So könnten ev. auftretende Umesterungen ausgeschlossen werden.

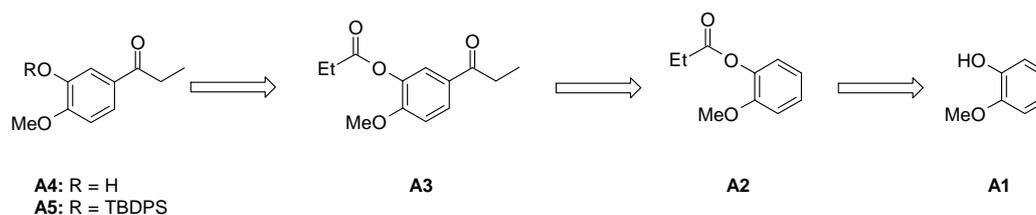


Abbildung 35: Retrosynthese des Phenylpropanon-Teils

Es zeigte sich jedoch, dass es bei den üblichen Reaktionsbedingungen von Friedel-Crafts-Acylierungen – CH_2Cl_2 als Lösungsmittel und AlCl_3 als Lewisäure – nicht möglich war, die gewünschte Reaktion durchzuführen. Stattdessen wurden eine Fries-Umlagerung und andere Nebenreaktionen beobachtet. Da dieses Problem auch in der Literatur beschrieben ist, wurde die Reaktion mit SnCl_4 als Lewisäure in wasserfreiem Nitromethan durchgeführt.⁴⁶

Die Spaltung des Esters **A3** zum freien Alkohol **A4** wurde mit LiOH in $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ durchgeführt, die Synthese des Silylethers **A5** erfolgte mit TBDPSCl und Imidazol in wasserfreiem CH_2Cl_2 (Abbildung 36).

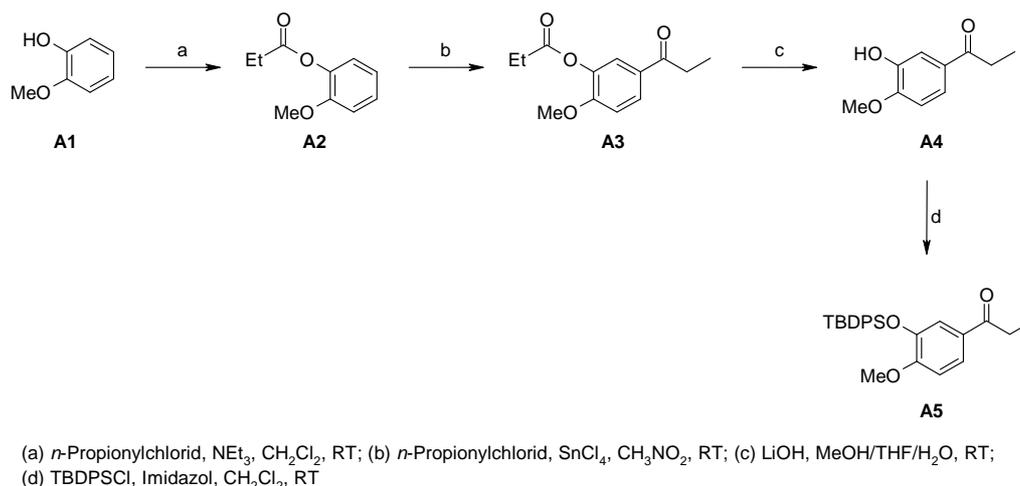


Abbildung 36: Synthese der Phenylpropanon-Edukte **A3-A5**

Synthese des Benzophenon-Teils

Die Synthese des für die McMurry-Reaktion benötigten Benzophenons **A7** erfolgte ausgehend von 4-Hydroxybenzophenon **A6**. Dieses wurde in wasserfreiem DMF mittels NaH deprotoniert und anschließend mit *N,N*-Dimethylaminoethylchlorid Hydrochlorid verethert (Abbildung 37).

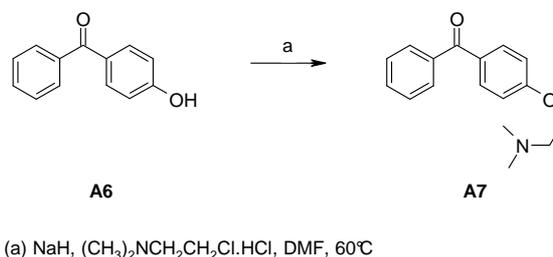


Abbildung 37: Synthese des Benzophenon-Edukts **A7**

3.1.2.3 Ergebnis und Diskussion

Die McMurry-Reaktion wurde analog zu den in der Literatur beschriebenen Synthesen durchgeführt, wobei als Reagenzien TiCl_4 und Zink verwendet wurde und als Lösungsmittel wasserfreies THF eingesetzt wurde. Zink und TiCl_4 wurden zuerst in wasserfreiem THF 1 h

auf Rückfluss erhitzt, anschließend wurden beide Edukte **A3-5** und **A7** zugegeben und das Reaktionsgemisch weiter auf Rückfluss erhitzt.

Unter diesen Bedingungen führte die McMurry-Reaktion jedoch nicht zum Erfolg und das gewünschte Produkt konnte nicht erhalten werden. Zwar konnte das Benzophenon **A7** rückgewonnen werden, die Phenylpropanon-Edukte **A3-A5** jedoch nur in Spuren. Daher wird vermutet, dass diese Substanzen gegenüber der starken Lewisäure TiCl_4 nicht stabil sind, und es statt der erwarteten Reaktion zu Umlagerungen und Nebenreaktionen am aromatischen System kommt. Diese Vermutung wird auch dadurch bestätigt, dass die Synthese des eingesetzten Edukts nicht durch die übliche Friedel-Crafts-Reaktion mit AlCl_3 möglich ist, sondern nur mit SnCl_4 .⁴⁶

Zwar sollte (siehe Kapitel 3.1.2.1) das Diarylketon **A7** mit dem TiCl_4 schneller reagieren als die Phenylpropanon-Edukte **A3-A5**, der bei McMurry-Reaktionen generell übliche Zink- und TiCl_4 -Überschuss können aber auch zu Nebenreaktionen mit **A3-A5** führen.

3.1.3 Syntheseweg 2: Metathese

3.1.3.1 Reaktionsschema und Synthese der Edukte

Eine beliebte Methode zur Synthese von Doppelbindungen ist die Metathese, wobei sich auch hier das Problem, dass ein Produktgemisch entsteht, stellt. Da dieser Weg in der Literatur jedoch nicht bekannt ist, sollt prinzipiell einmal getestet werden, ob die Reaktion überhaupt zum Erfolg führen könnte, unabhängig von der Selektivität.

Zur Synthese der Edukte wurden die McMurry-Edukte **A3** und **A7** verwendet. Durch eine Wittig-Reaktion wurde die Carbonylgruppe in eine Methylengruppe übergeführt (Abbildung 38).

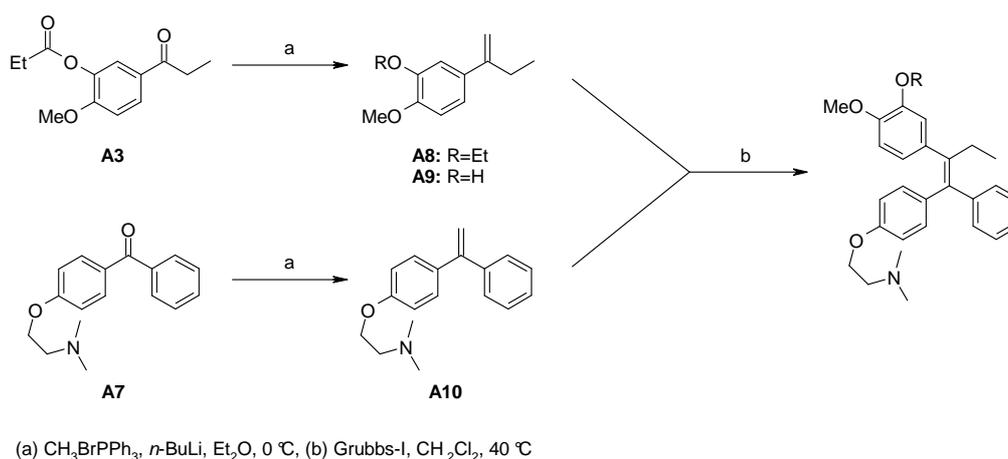


Abbildung 38: Geplante Synthese von 3-Hydroxy-4-methoxytamoxifen **I** mittels Metathese

Nach Deprotonieren von $\text{CH}_3\text{BrPPh}_3$ mit $n\text{-BuLi}$ in wasserfreiem Et_2O erfolgte anschließend die Reaktion mit der Carbonylverbindung.

Bei der Reaktion am Phenylpropanon-Teil entstand neben dem gewünschten Produkt **A8** auch der freie Alkohol **A9** als Nebenprodukt. Dies lässt sich vermutlich auf die stark basischen Bedingungen während der Reaktion und der Aufarbeitung zurückführen. Da dadurch beide Produkte vorhanden waren, sollte die Metathese mit beiden getestet werden. Da die beiden Produkte chromatographisch nur schwer zu trennen waren, konnten sie erst nach mehrfacher chromatographischer Reinigung in der gewünschten Reinheit isoliert werden. Da sie außerdem flüchtig sind, konnten der Ester **A8** und der Alkohol **A9** in nur geringen Ausbeuten (24.8 % **A8**, 10.8 % **A9**) erhalten werden.

Die Wittig-Reaktion am Benzophenon **A7** wurde in gleicher Weise durchgeführt, jedoch zeigte sich, dass die Abtrennung des während der Reaktion gebildeten Triphenylphosphinoxids zu Problemen führte, so dass das Produkt **A10** mehrmals chromatographisch gereinigt und umkristallisiert wurde, bzw. das Triphenylphosphinoxid durch Ausfällen abgetrennt wurde. **A10** wurde daher nur mit 32 % erhalten. Die bereits literaturbekannte Synthese dieser Verbindung ergab jedoch unter Verwendung von NaH und Dimethoxymethylphosphonat in 1,2-Dimethoxyethan nur eine Ausbeute von 18.6 %.⁴⁷

3.1.3.2 Ergebnis und Diskussion

Die Metathese wurde in wasserfreiem CH_2Cl_2 unter Rückfluss durchgeführt, als Katalysator wurde Grubbs I (siehe Abbildung 39) eingesetzt. Sowohl mit dem Ester **A8** als auch mit der ungeschützten Verbindung **A9** wurde die Reaktion durchgeführt. In keinem Fall konnte allerdings das gewünschte Produkt **I** erhalten werden. Dies kann ev. auf die große sterische Hinderung durch die drei Phenylreste zurückgeführt werden.

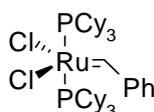


Abbildung 39: Eingesetzter Grubbs-Katalysator

In der Literatur ist zwar die Synthese von tetrasubstituierten Olefinen beschrieben – siehe Tabelle 2 – allerdings nicht mittels Kreuzmetathese, sondern durch Ringschlussmetathese. Die Reaktionen wurden außerdem nicht nur mit dem üblichen Grubbs I-Katalysator durchgeführt, sondern mit verschiedenen Ruthenium- oder Molybdän-Katalysatoren. Außerdem wurden in den gezeigten Beispielen Methylgruppen statt Phenylreste verwendet.^{48,49,50}

Reaktion	Katalysator	Rest	Ausbeute	Lit.
		2,4,6-trimethylphenyl	65 %	48
		CHMePh	64 %	49
		---	0 %	50
		C(CH ₃)(CF ₃) ₂	93 %	50

Tabelle 2: Literaturbeschriebene Metathese-Reaktionen zur Synthese von tetrasubstituierten Olefinen

In der Literatur sind generell keine Synthesen für tetrasubstituierte Olefine mit größeren und sperrigen Resten mittels Metathese beschrieben. Es findet sich deshalb auch keine Synthese für Tamoxifen oder ähnliche Verbindungen.

3.1.4 Syntheseweg 3: Wittig-Reaktion

3.1.4.1 Einleitung und Synthese der Edukte

Eine weitere Möglichkeit, Triphenylethylene herzustellen, bietet die Wittig-Reaktion.⁵¹ Die Reaktion kann, in Abhängigkeit der Lage des Bromids und der Carbonylgruppe, auf zwei unterschiedlichen Wegen durchgeführt werden (Abbildung 40). Es sollten daher die Edukte für beide Reaktionen hergestellt und anschließend beide Reaktionen getestet werden.

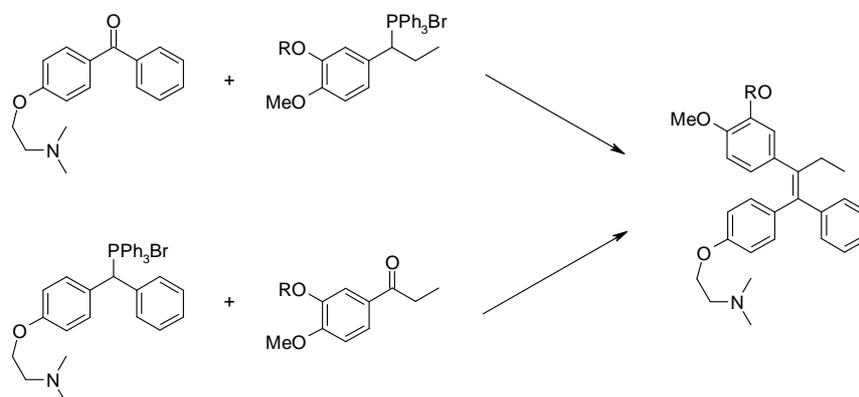
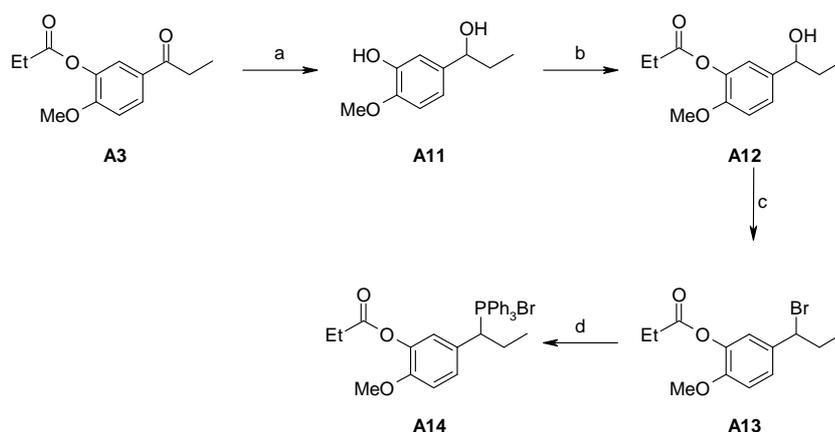


Abbildung 40: Geplante Synthese von 3-Hydroxy-4-methoxytamoxifen I mittels Wittig-Reaktion

Synthese des Phenylpropan-Teils

(a) NaBH₄, MeOH, RT; (b) *n*-Propionylchlorid, NEt₃, CH₂Cl₂, RT; (c) PBr₃, CH₂Cl₂, RT; (d) PPh₃, Toluol, Rückfluss

Abbildung 41: Synthese des Wittig-Edukts **A14**

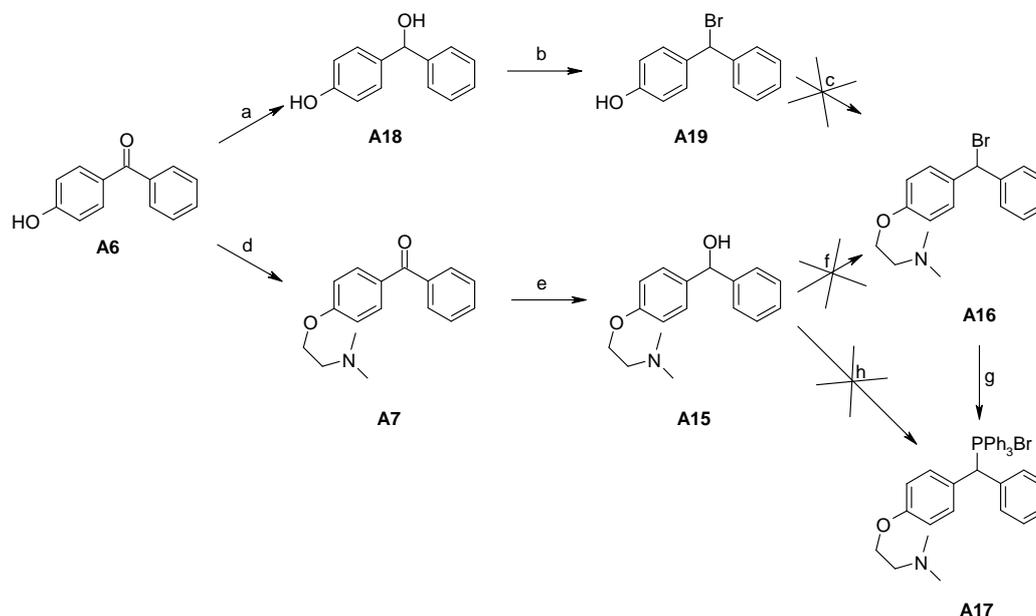
Die Ketogruppe des Propionsäure-2-methoxy-5-propionylphenylesters **A3** wurde mit NaBH₄ in MeOH zum Alkohol **A11** reduziert, allerdings wurde durch die stark basischen Bedingungen bei der Aufarbeitung auch der Propionylester gespalten. Dieser konnte jedoch selektiv mit genau einem Äquivalent *n*-Propionylchlorid wieder eingeführt werden. Daraufhin wurde die aliphatische Hydroxygruppe mittels PBr₃ in das Bromid **A13** übergeführt.⁵² Die Synthese des Wittig-Salzes **A14** erfolgte durch Erhitzen auf Rückfluss in wasserfreiem Toluol mit Triphenylphosphin (Abbildung 41).⁵³

Synthese des Benzophenon-Teils

4-(2-Dimethylaminoethoxy)benzophenon **A7** wurde mittels NaBH₄ in MeOH quantitativ zum Benzhydrol **A15** reduziert, die nachfolgende Bromierung führte jedoch zu Schwierigkeiten (Abbildung 42). So konnte mit keinem der folgenden Bromierungsreagenzien die Synthese von **A16** erfolgreich durchgeführt werden: PBr₃,⁵² CBr₄ und PPh₃,⁵⁴ PBr₃ und Pyridin,⁵⁵ PPh₃, Br₂ und Pyridin,⁵⁶ HBr/AcOH⁵⁷ oder SOBr₂.⁵⁸

Aus diesem Grund wurde versucht, die Stufe des Bromids zu umgehen, und direkt aus dem Benzhydrol **A15** das Wittig-Salz **A17** herzustellen.^{59,60,61} Jedoch führte auch diese Reaktion vom Benzhydrol **A15** mit PPh₃.HBr nicht zum gewünschten Produkt **A17**. Es wird deshalb vermutet, dass möglicherweise die Aminoseitenkette zu Problemen führt. Ev. könnte statt der Substitution zum Bromid **A17** das Hydrobromid des Amins gebildet werden. Folgender Reaktionsweg wurde als nächste Alternative geplant: Zuerst sollte 4-Hydroxybenzophenon **A6** zum Benzhydrol **A18** reduziert, anschließend die aliphatische Hydroxygruppe zu **A19** bromiert und erst dann das Phenol zu **A16** verethert werden. Jedoch konnte auch dieser Weg nicht erfolgreich durchgeführt werden, da das so erhaltene Produkt **A16** bei der Aufarbeitung rasch hydrolysiert und ausschließlich das Benzhydrol **A15** erhalten wurde. Das führt auch zur

Vermutung, dass die beschriebenen Bromierungen zwar funktioniert haben könnten, das Produkt **A16** aber sofort wieder zum Benzhydrol **A15** hydrolysiert wurde.



(a) LiAlH_4 , THF, Rückfluss; (b) CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , RT; (c) NaH , $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}\cdot\text{HCl}$, DMF, 80°C ; (d) NaH , $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}\cdot\text{HCl}$, DMF, 80°C ; (e) NaBH_4 , MeOH, RT; (f) $\text{PBr}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{CBr}_4\text{-PPh}_3/\text{THF}$, $\text{PBr}_3\text{-Pyridin}/\text{Et}_2\text{O}$, HBr/AcOH oder SOBr_2/THF ; (g) PPh_3 , Toluol, Rückfluss; (h) $\text{PPh}_3\cdot\text{HBr}$, CH_2Cl_2 , RT

Abbildung 42: Versuchte Reaktionen zur Synthese des Wittig-Edukts **A17**

3.1.4.2 Ergebnis und Diskussion

Aufgrund der Tatsache, dass der Benzophenon-Teil nicht in das gewünschte Wittig-Salz **A17** übergeführt werden konnte, wurde nur eine der beiden Wittig-Reaktionen untersucht. Das gewünschte Produkt konnte allerdings nicht erhalten werden, das Benzophenon **A7** wurde jedoch rückgewonnen. Da sowohl das Wittig-Salz **A14** wie auch der Benzophenon-Teil **A7** sterisch sehr anspruchsvoll sind, wurde geschlossen, dass dies der Grund für das Nichtablaufen der Reaktion ist. Da außerdem in der Literatur diese Reaktion beschrieben ist – bloß am unsubstituierten System – diese jedoch nur in 5 % Ausbeute abläuft (Abbildung 43), wurde beschlossen, keine weiteren Optimierungsversuche, wie etwa durch andere Schutzgruppen oder Reaktionsbedingungen, durchzuführen.⁶²

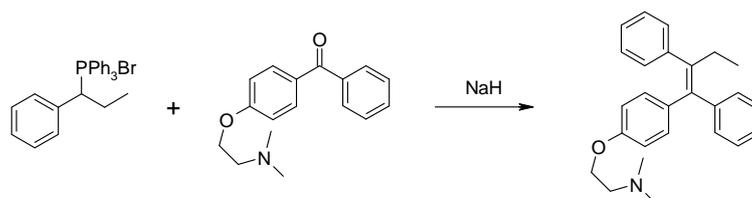


Abbildung 43: Literaturbeschriebene Reaktion zur Synthese von Tamoxifen

3.1.5 Syntheseweg 4: Metall-Organyl-Reaktion

Die Metall-Organyl-Reaktion wurde nur mit dem Bromid am Phenylpropan-Teil **A13** durchgeführt, da aufgrund der in Kapitel 3.1.4.1 angeführten Gründe das zweite Bromid **A16** nicht hergestellt werden konnte. Da die Hydroxylgruppe am Phenylpropan-Teil jedoch als Propionylester geschützt war, konnte weder ein Grignard-Reagens noch ein Li-Organyl eingesetzt werden, stattdessen wurde eine Reformatzki-Reaktion mit Zn durchgeführt (Abbildung 44). Diese war jedoch nicht erfolgreich, die Edukte **A13** und **A16** konnten jedoch rückgewonnen werden.

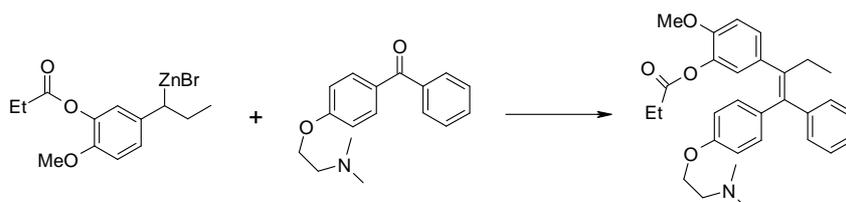


Abbildung 44: Geplante Reformatzki-Reaktion

Eine mögliche Alternative zu dieser Reaktion wäre die Einführung einer anderen Schutzgruppe – wie etwa einem Silylether – so dass reaktivere Metallorganyle eingesetzt werden könnten. Jedoch passt das beobachtete Ergebnis überein mit in der Literatur beschriebenen Reaktionen. Dort konnten mit ähnlichen Substraten – allerdings mit Grignard-Verbindungen – entweder kein Produkt oder auch nur Ausbeuten von 7 % erhalten werden.^{62,63} Deshalb wurden weder andere Schutzgruppen, Reaktionsbedingungen oder andere Metallorganyle untersucht.

3.2 Alternative 1: 3-Komponenten-Suzuki-Kupplung

3.2.1 Einleitung

Aufgrund der Tatsache, dass Pd-katalysierte Reaktionen eine Vielzahl von wichtigen funktionellen Gruppen tolerieren und mit verschiedensten Substraten durchgeführt werden können, sind sie eine sehr geeignete Methode um C-C-Verknüpfungen herzustellen.

Eine neue Variante dieser Pd-katalysierten Reaktionen zeigte nicht die übliche Kupplung einer Boronsäure mit einem Arylhalogenid, sondern eine 3-Komponenten-Suzuki-Reaktion. Dabei kommt es zur Reaktion eines Aryliodids, eines Alkins und einer Arylboronsäure, wobei das Alkin zwischen den beiden anderen Substanzen insertiert und ein tetrasubstituiertes Olefin gebildet wird (Abbildung 45).

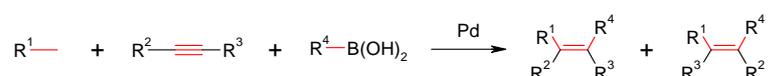


Abbildung 45: 3-Komponenten-Suzuki-Reaktion zur Synthese von tetrasubstituierten Olefinen

Im Vergleich zu den bisher beschriebenen Synthesemethoden – McMurry-Reaktion, Wittig-Reaktion und die Addition eines Metallorganyls an Benzophenon – sollte es mittels dieser Reaktion möglich sein, das gewünschte Produkt sowohl regio- als auch stereoselektiv herzustellen.^{64,65,66}

In der Literatur sind zahlreiche Beispiele mit den unterschiedlichsten Substanzen beschrieben, die durchgeführt wurden, um einerseits die optimalen Reaktionsbedingungen zu finden und um andererseits die Vielseitigkeit dieser Reaktion zu zeigen. So ist auch die Synthese von Tamoxifen mit 68 % Ausbeute beschrieben (Abbildung 46).⁶⁶

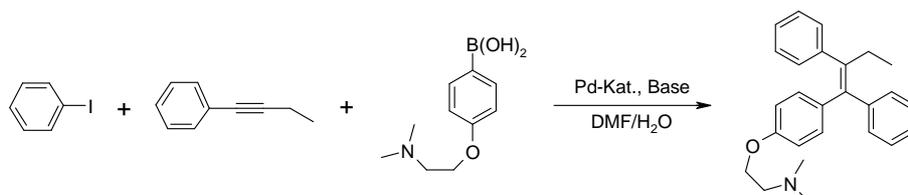


Abbildung 46: Synthese von Tamoxifen mittels einer 3-Komponenten-Suzuki-Reaktion

Deshalb erschien diese Reaktion als gut geeignet, den gewünschten Tamoxifen-Metaboliten **I** herzustellen, ev. sogar stereoselektiv. Aufgrund der Tatsache, dass eine Vielzahl an möglichen Alkinen als Edukt geeignet sind, und auch funktionelle Gruppen wie Ketone, Ester und Alkohole gut verträglich sind, wurde angenommen, dass auch das benötigte 2-Methoxy-5-iodphenol **A21** keine Schwierigkeiten bereiten sollte, auch wenn es je nach Art der Substituenten zu unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten und Ausbeuten kommt. So führen relativ elektronenarme und sterisch gehinderte Alkine, wie etwa Diphenylacetylene, zum gewünschten Produkt, allerdings bei deutlicher Verlangsamung der Reaktion. Dagegen kommt es jedoch bei elektronenreichen Alkinen zu geringen Ausbeuten.

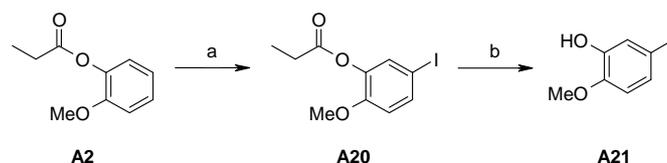
Auch die Art der eingesetzten Aryliodide führt zu unterschiedlichen Ausbeuten. Elektronenreiche Aryliodide, wie etwa Iodbenzol, 4-Iodanisol, 4-Iodtoluol oder 4-Iodphenol führen zu guten Ausbeuten von etwa 90 %, elektronenarme Aryliodide, wie etwa 4-Chloriodbenzol und 4-Iodacetophenon lassen die Ausbeute auf etwa 10 % sinken.

Im Gegensatz dazu ist die Art der Boronsäure von relativ geringer Bedeutung, sowohl elektronenarme als auch elektronenreiche Boronsäuren führen zum gewünschten Produkt in guten Ausbeuten.⁶⁶

3.2.2 Synthese der Edukte

Aryliodid

Propionsäure-2-methoxyphenylester **A2** wurde analog der Literatur mittels ICl in wasserfreiem CH₂Cl₂ iodiert und der Ester **A20** anschließend mittels LiOH hydrolysiert, so dass das gewünschte Produkt **A21** in 46 % iger Ausbeute erhalten werden konnte (Abbildung 47).⁶⁶

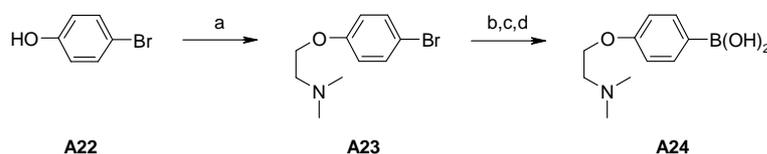


(a) ICl, CH₂Cl₂, RT; (b) LiOH, MeOH/THF/H₂O, RT

Abbildung 47: Synthese vom Aryliodid **A21**

Boronsäure

4-Bromphenol **A22** wurde mit NaH in wasserfreiem DMF deprotoniert und anschließend mit *N,N*-Dimethylaminoethylchlorid Hydrochlorid bei 80°C zu **A23** verethert. Das so erhaltene 2-(4-Bromphenoxy)-1-dimethylaminoethan **A23** wurde anschließend mit Mg in wasserfreiem THF in eine Grignardverbindung übergeführt, mit B(OMe)₃ versetzt und nach anschließender Hydrolyse konnte die Boronsäure **A24** in 36 % iger Ausbeute erhalten werden (Abbildung 48).⁶⁶



(a) NaH, (CH₃)₂NCH₂CH₂Cl·HCl, DMF, 80°C; (b) Mg, THF, Rückfluss; (c) B(OMe)₃, -70°C; (d) HCl, RT

Abbildung 48: Synthese der Boronsäure **A24**

3.2.3 Ergebnis und Diskussion

Es zeigte sich jedoch, dass die gewünschte Reaktion mit 5-Iod-2-methoxyphenol **A21** nicht zum gewünschten Produkt führte und kein Umsatz beobachtet wurde.

Um systematische Fehler auszuschließen, wurde eine Testreaktion (siehe Abbildung 49) – die in der Literatur beschriebene Synthese von Tamoxifen **A27** – durchgeführt, jedoch konnte auch diese Reaktion mit bekannten Reaktionsbedingungen nicht erfolgreich durchgeführt werden, die Edukte konnten jedoch rückgewonnen werden (Tabelle 3, Eintrag 1). Daraufhin wurde versucht, anhand der Testreaktion die Reaktionsbedingungen zu optimieren.

Zwar wurde als Katalysator anfangs Pd(OAc)₂ verwendet (Tabelle 3, Eintrag 1-3) statt dem beschriebenen PdCl₂(PhCN)₂, was aber am Ergebnis der Reaktion keinen großen Unterschied machen sollte.⁶⁶ Eine Verlängerung der Reaktionszeit (Tabelle 3, Eintrag 2) oder die Verwendung von KHCO₃ als Base (Tabelle 3, Eintrag 3) führten zwar zur Bildung eines Produkts, jedoch wurde nicht das tetrasubstituierte, erwünschte Olefin **A27** erhalten, sondern nur das einfache Kupplungsprodukt **A28** von Iodbenzol **A26** und der Boronsäure **A24** in geringen Ausbeuten.

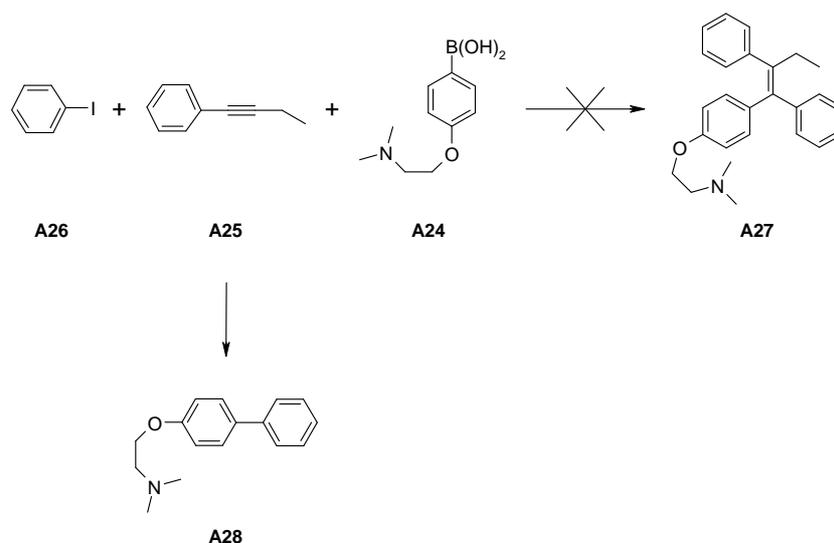


Abbildung 49: Reaktionsergebnis der 3-Komponenten-Suzuki-Reaktion

Auch der Wechsel von $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ auf $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (Tabelle 3, Eintrag 4) und die Verwendung von KHCO_3 statt K_2CO_3 führte zu keinem anderen Ergebnis (Tabelle 3, Eintrag 5) und die Ausbeuten an einfachem Kupplungsprodukt konnten auf diese Weise ebenfalls nicht verbessert werden. Es zeigte sich jedoch, dass die Erhöhung der Temperatur auf $80\text{ }^\circ\text{C}$ oder $100\text{ }^\circ\text{C}$ zu deutlich höheren Ausbeuten (Tabelle 3, Eintrag 6-8) – allerdings an falschem Produkt **A28** – führte. Auch der Versuch, die Reaktion durch Entgasen des Lösungsmittels zu beeinflussen, führt zu keinem anderen Ergebnis (Tabelle 3, Eintrag 7).

Da in der Literatur jedoch beschrieben ist, dass die Reaktion durch Anwesenheit von LiCl gehindert wird und dadurch schlechtere Ausbeuten erhalten werden, wurde angenommen, dass möglicherweise vorhandene Ionen im Wasser die Reaktion beeinträchtigen könnten. Aus diesem Grund wurde die Reaktion mit doppelt-destilliertem Wasser durchgeführt, das gewünschte Produkt **A27** wurde dadurch jedoch auch nicht erhalten (Tabelle 3, Eintrag 8).

Als eine weitere Möglichkeit, um am Ergebnis der Reaktion etwas zu ändern, erschien die Variation der Edukt-Verhältnisse. Die besten in der Literatur beschriebenen Ausbeuten wurden bei Verwendung von einem Überschuss an Aryliodid und Boronsäure erhalten. Dies wird dadurch begründet, dass es – selbst bei erfolgreichem Ablaufen der Reaktion – immer auch zur Bildung des Biaryl-Nebenprodukts kommt. Deshalb wurde das Alkin als limitierendes Reagens eingesetzt, um die Ausbeute zu steigern.⁶⁶

Da es bei den hier durchgeführten Testreaktionen jedoch nur zur Bildung des unerwünschten Biaryl-Nebenprodukts **A28** kam, erschien es sinnvoll, das Alkin **A25** im Überschuss und eins der beiden anderen Substrate als limitierendes Edukt einzusetzen. Aufgrund des vorgeschlagenen Reaktionsmechanismus (Abbildung 50) – 1. Reduktion von $\text{Pd}(\text{II})$ zu $\text{Pd}(0)$ – 2. Oxidative Addition des Aryliodids – 3. cis-Palladierung des Alkins und Bildung einer Vinyl-Pd-Zwischenstufe – 4. Suzuki-ähnliche Transmetallierung mit $\text{ArB}(\text{OH})_3^-$ – 5. Reduktive Eliminierung und Bildung des Produkts – erschien es am besten, die Boronsäure **A24**, die erst zum Schluss reagiert, als limitierendes Reagens einzusetzen.

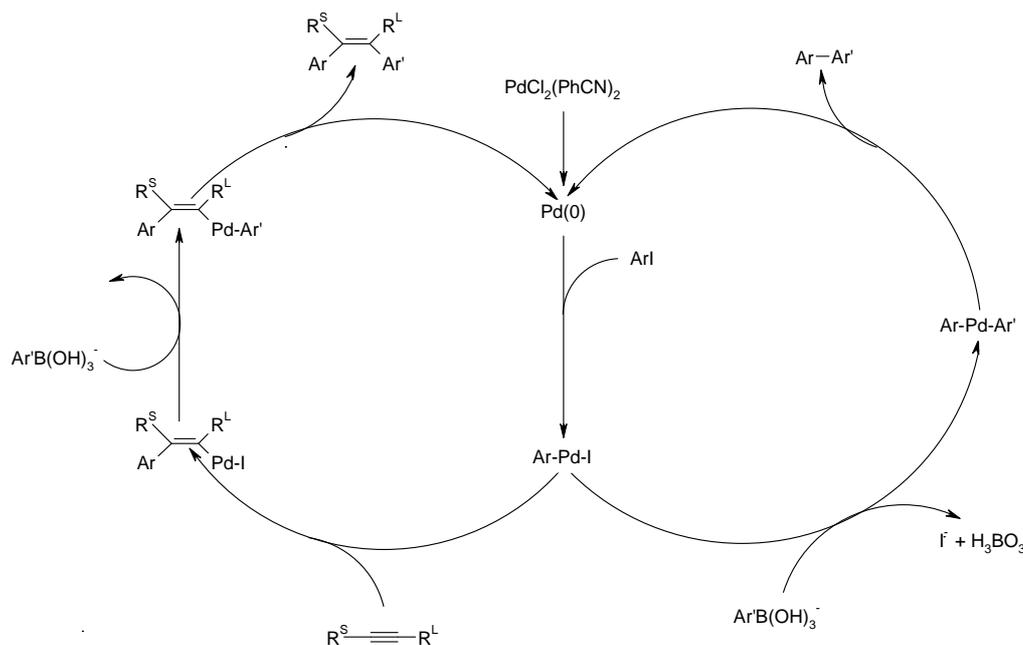


Abbildung 50: Mechanismus der 3-Komponenten-Suzuki-Reaktion

	Eduktverhältnis *	LM (DMF:H ₂ O)	Base	Katalysator	Durchführung	Ergebnis A28
1	4:1:3	2:1	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	20 h, 50 °C	---
2	4:1:3	2:1	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂	60 h, 50 °C	20 %
3	4:1:3	2:1	KHCO ₃	Pd(OAc) ₂	20 h, 50 °C	25 % **
4	4:1:3	2:1	K ₂ CO ₃	PdCl ₂ (PhCN) ₂	60 h, 50 °C	11 %
5	4:1:3	4:1	KHCO ₃	PdCl ₂ (PhCN) ₂	20 h, 50 °C	12 % **
6	4:1:3	2:1	K ₂ CO ₃	PdCl ₂ (PhCN) ₂	20 h, 100 °C	48 %
7	4:1:3	2:1, entgast	K ₂ CO ₃	PdCl ₂ (PhCN) ₂	20 h, 100 °C	45 % **
8	4:1:3	2:1, 2 x dest.	K ₂ CO ₃	PdCl ₂ (PhCN) ₂	20 h, 80 °C	46 % **
9	3:3:1	2:1	K ₂ CO ₃	PdCl ₂ (PhCN) ₂	60 h, 50 °C	54 % **

Tabelle 3: Ergebnisse der 3-Komponenten-Suzuki-Reaktion

* Eduktverhältnis: Iodbenzol/Alkin/Boronsäure

** Rohprodukt, nicht gesäult

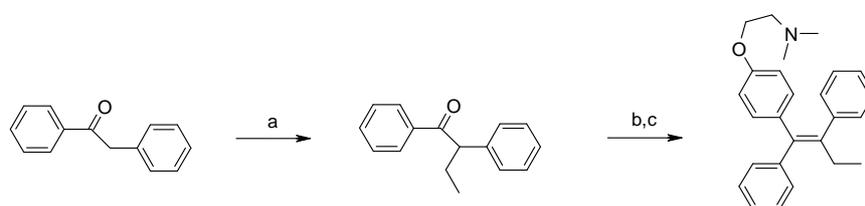
Es konnte aber auch unter diesen Bedingungen nicht das gewünschte Produkt erhalten werden (Tabelle 3, Eintrag 9). Weitere Optimierungsversuche wurden nicht durchgeführt und der gewünschte Tamoxifen-Metabolit sollte durch eine ganz andere Methode hergestellt werden.

3.3 Alternative 2: „Klassische“ Synthese

3.3.1 Einleitung und Syntheseplanung

Die „klassische“ Synthese von Tamoxifen ist in der Literatur oft beschrieben und wird auch mit diesem Namen bezeichnet. Im Vergleich zu den bisher erwähnten Synthesemethoden wird jedoch das Zielmolekül nicht aus zwei Teilen aufgebaut. Ausgehend von einer Carbonylverbindung wird sukzessive die Tamoxifen-Grundstruktur aufgebaut.

Die „klassische“ Synthese erfolgt mittels der Synthese eines geeigneten 1,2-Diarylbutanons, an dessen Carbonylgruppe ein Arylgrignard addiert wird. Nach anschließender Dehydratisierung wird das gewünschte Triphenylethylen erhalten. Diese Reaktionen laufen meist mit guten Ausbeuten ab (Abbildung 51).^{67,68,69,70,71,72,73}



(a) NaH, EtI, THF, 0°C; (b) p -((CH₃)₂NCH₂CH₂O)C₆H₄MgBr, Et₂O, RT; (c) MeOH, HCl, RT

Abbildung 51: „Klassische“ Synthese von Tamoxifen

Aufgrund dieser Tatsache sollte dieser Syntheseweg eigentlich eine sehr gute Methode sein, den gewünschten Tamoxifen-Metaboliten herzustellen. Der Grund jedoch, warum die „klassische“ Synthese vorerst nicht in Betracht gezogen wurde, sondern stattdessen die bisher beschriebenen Methoden durchgeführt wurden, liegt in dem benötigten 1,2-Diarylbutanon. Die in der Literatur benötigten 1,2-Diarylethanone werden auf folgende Weise hergestellt: Zuerst erfolgt die Synthese eines 1,2-Diarylethanons mittels Friedel-Crafts-Acylierung oder mittels einer Grignard-Reaktion, anschließend wird die α -Position mit NaH deprotoniert und mittels EtI die Ethylgruppe eingeführt. Diese Synthesemethode im Fall der gewünschten Substanz einzusetzen, erschien jedoch nicht als zielführend, da eines der beiden folgenden substituierten 1,2-Diphenylethanone – siehe Abbildung 52 – hergestellt werden müsste:

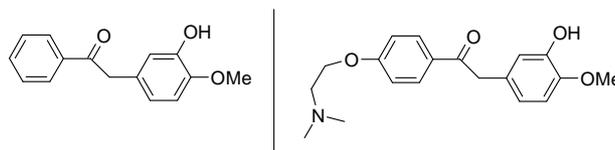


Abbildung 52: Benötigte Edukte für die „klassische“ Synthese von 3-Hydroxy-4-methoxytamoxifen I

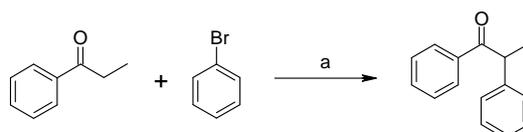
Mittels Friedel-Crafts-Acylierung, der in der Literatur am häufigsten beschriebenen Methode, erschien dies jedoch als schwierig. Einerseits wäre selbst das für diese Reaktion benötigte Edukt schwer herzustellen, andererseits wahrscheinlich in Anwesenheit von Lewis-Säuren nicht sonderlich stabil. Auch die Synthese mittels Grignard-Reagens erschien nicht als

geeignet, sodass nach einer alternativen Methode gesucht werden musste, um das benötigte 1,2-Diphenylbutanon herzustellen.

3.3.2 Durchführung der Synthese

3.3.2.1 Synthese des 1,2-Diphenylbutanons

Eine in der Literatur beschriebene Pd-katalysierte Kupplung von Arylhalogeniden an *n*-Propiophenon erweckte jedoch großes Interesse (Abbildung 53).⁷⁴

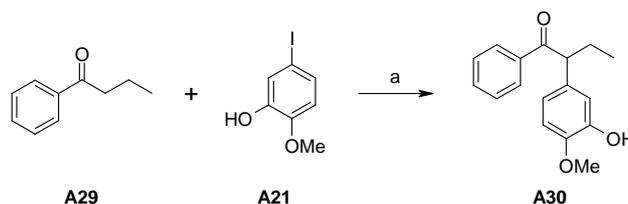


(a) Pd(OAc)₂, NaOtBu, ev. Liganden, Toluol

Abbildung 53: Pd-katalysierte Kupplung von Brombenzol an *n*-Propiophenon

Der Mechanismus dieser Pd-katalysierten Synthese von α -Arylketonen ist noch nicht genau bekannt. Nach Deprotonierung des Arylketons erfolgt anschließend die Kupplung mit dem Arylhalogenid, wobei meist Bromide und Chloride eingesetzt werden. Während die meisten Beispiele in der Literatur in Gegenwart verschiedenster Phosphinliganden beschrieben sind, sind doch auch einige Beispiele erwähnt, in denen die Reaktion auch ohne Liganden abläuft, wie etwa die Reaktion von Bromphenol oder 4-Brommethoxyphenol an *n*-Propiophenon.⁷⁴

Mittels dieser Reaktion sollte es möglich sein, das gewünschte 1,2-Diphenylbutanon **A30** herzustellen. Da jedoch in unserem Fall das Iodid **A21** schon synthetisiert war (siehe Kapitel 3.2.2), wurde die Reaktion mit dem Iodid durchgeführt (Abbildung 54). Die Reaktion sollte einmal ohne Liganden getestet werden. Sollte sie auf diese Weise nicht funktionieren, dann erst sollten unterschiedliche Liganden getestet werden.



(a) Pd(OAc)₂, NaOtBu, Toluol

Abbildung 54: Synthese des benötigten 1,2-Diphenylbutanons **A30**

Bevor diese Reaktion jedoch am eigentlichen Substrat durchgeführt wurde, wurde sie mittels Iodbenzol und 4-Iodphenol untersucht, wobei 87.4 % bzw. 28.7 % Ausbeute erhalten wurden. Auch die Reaktion mit 2-Methoxy-5-iodphenol **A21** konnte erfolgreich durchgeführt werden und lieferte **A30** mit 52.3 % Ausbeute. Somit konnte gezeigt werden, dass für diese Reaktion keine zusätzlichen Liganden benötigt werden.

3.3.2.2 Reaktion mit Metallorganyle

Das gewünschte Endprodukt **I** sollte durch Addition des Metallorganyls an das 1,2-Diphenylbutanon **A30** und anschließende Dehydratisierung hergestellt werden. Diese Reaktion ist in der Literatur an ähnlichen Substanzen beschrieben und funktioniert – je nach Reaktionsbedingungen und Resten – in mäßigen bis guten Ausbeuten (Tabelle 4).

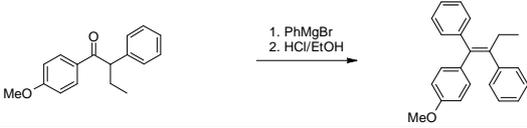
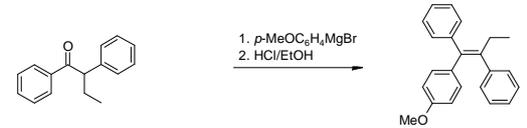
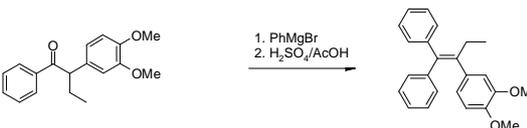
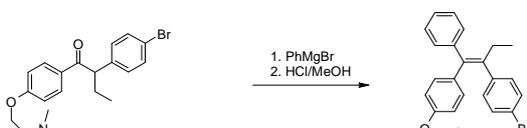
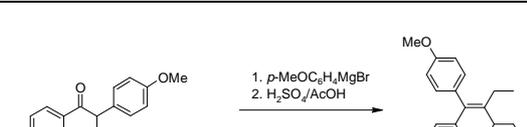
Reaktion	Ausbeute	Lit.
	77 %	69
	76 %	69
	58 %	73
	84 %	70
	34 %	71

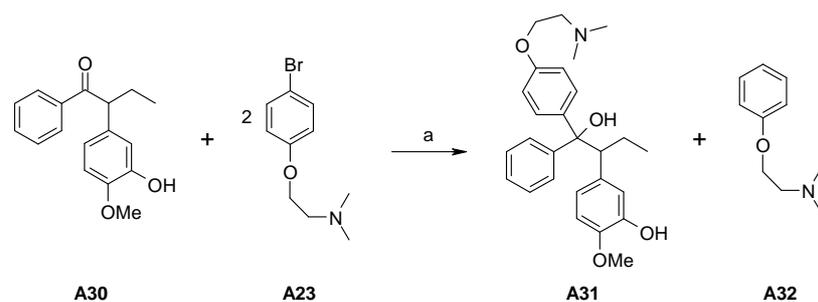
Tabelle 4: Literaturbeschriebene „klassische“ Synthesen für Tamoxifen und Tamoxifen-Derivate

Die Addition der Metall-Organyle erfolgte mit 2 Äquivalenten an Metall-Organyl, da die freie Hydroxygruppe von **A30** ebenfalls deprotoniert wurde. Die Reaktion des Grignard-Reagenzes, das mittels Umgrignardierung des 2-(4-Bromphenoxy)-1-dimethylaminoethan **A23** mit *i*-Propylmagnesiumchlorid hergestellt wurde, führte zu keiner erfolgreichen Reaktion (Tabelle 5, Eintrag 1). Auch der Zusatz von LiCl als Additiv führte zu keiner besseren Reaktion (Tabelle 5, Eintrag 2). Die Durchführung der Reaktion mit einem Zn-Organyl führte auch nicht zum gewünschten Produkt, das Edukt konnte jedoch rückgewonnen werden (Tabelle 5, Eintrag 3).

Da diese Reaktionen – Grignard-Verbindung und Zn-Organyl – nicht zum gewünschten Erfolg führten, wurde vermutet, dass diese Reagenzien nicht reaktiv genug waren, und deshalb ein reaktiveres Metall-Organyl – wie etwa ein Li-Organyl – benötigt wurde. Dieses

konnte durch einen Metall-Halogen-Tausch mit *n*-BuLi leicht aus dem 2-(4-Bromphenoxy)-1-dimethylaminoethan **A23** hergestellt werden.

Diese Reaktion zeigte sich jedoch als nicht gut reproduzierbar und das Ergebnis als schwer interpretierbar. So führte die Reaktion bei Durchführung in Et₂O (Tabelle 5, Eintrag 4) zu keinem Umsatz. Bei Durchführung der Reaktion in THF (Tabelle 5, Eintrag 5) jedoch konnte eine neue Substanz erhalten werden, deren NMR-Spektren, die bei 200 und 50 MHz gemessen wurden, nicht interpretierbar waren. So war zwar zu sehen, dass die Edukte nicht mehr vorhanden waren, jedoch zeigte das Spektrum und vor allem die berechneten Integrale keine Übereinstimmung mit dem zu erwarteten Produkt. Erst durch Messen der Spektren bei 400 und 100 MHz und durch Aufnahme von H-H-COSY und C-H-COSY-Spektren konnte gezeigt werden, dass es sich bei diesem „Produkt“ nicht um eine Reinsubstanz handelte, sondern um ein 1:1-Gemisch des gewünschten Produkts **A31** und dem durch den Metall-Halogen-Tausch und durch anschließende Hydrolyse reduziertem Phenoxydimethylaminoethan **A32** (Abbildung 55 - Abbildung 57). Diese beiden Substanzen lassen sich weder chromatographisch noch durch Umkristallisieren trennen.



(a) *n*-BuLi, THF, -80 °C

Abbildung 55: Entstandenes Produktgemisch bei der „klassischen“ Synthese

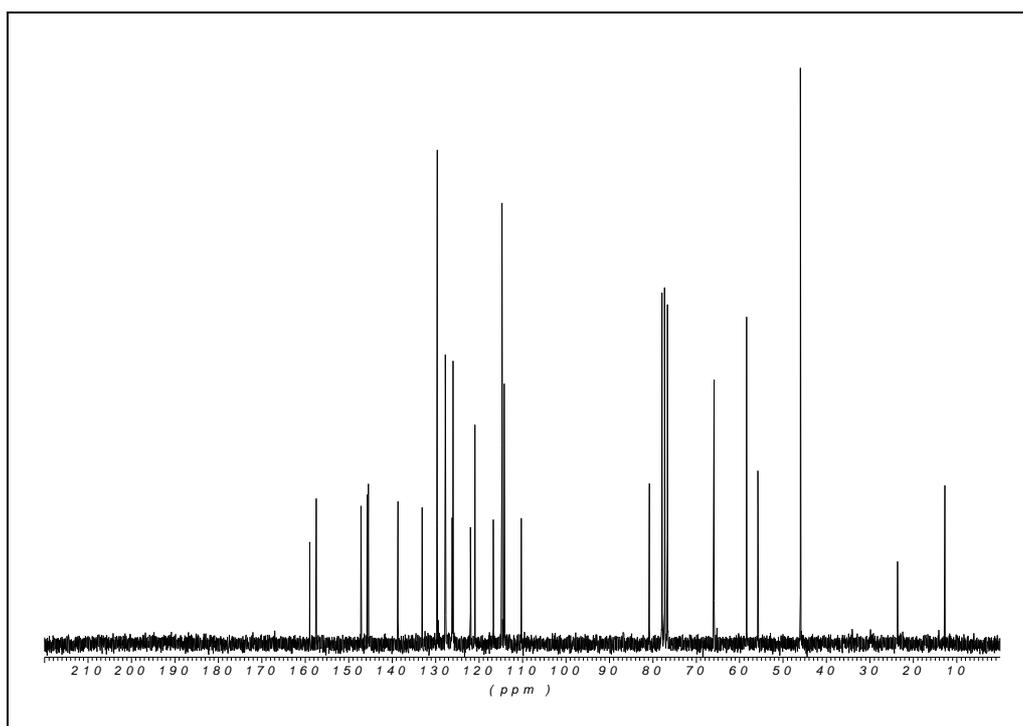


Abbildung 56: ^{13}C -NMR des erhaltenen Gemisches

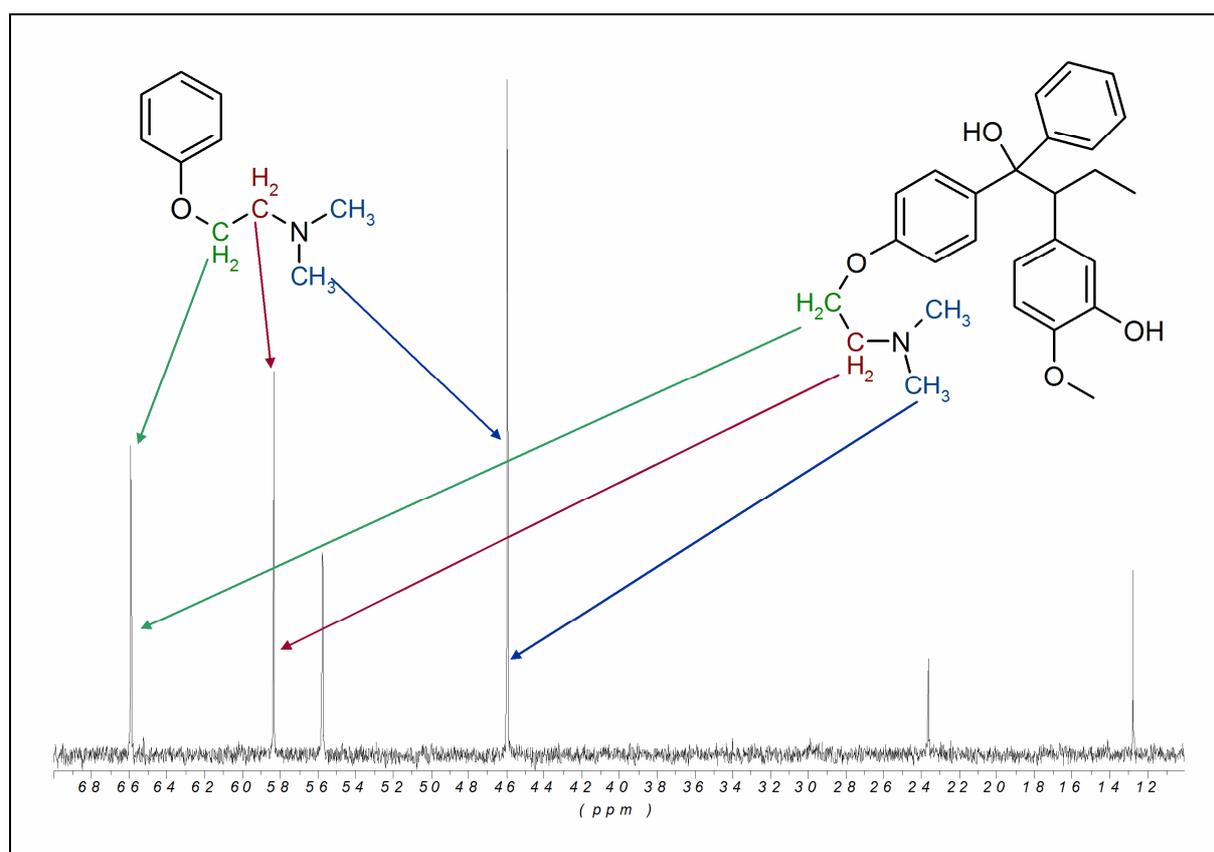


Abbildung 57: Ausschnitt und Zuordnung der „doppelten“ Peaks

Die Reaktion wurde auch noch mit verschiedenen Additiven durchgeführt. Bei Zugabe von HMPA wurde jedoch wiederum kein Umsatz beobachtet, weder bei Durchführung der

Reaktion in Et₂O (Tabelle 5, Eintrag 6) noch bei Durchführung der Reaktion in THF (Tabelle 5, Eintrag 7).

Bei Zugabe von Lewis-Säuren als Additiv kam es jedoch zu einem Abflauen der Reaktion. So konnte sowohl bei Zugabe von LiCl (Tabelle 5, Eintrag 8-10) als auch bei Zugabe von ZnCl₂ (Tabelle 5, Eintrag 11) wieder das 1:1-Gemisch von **A31** und **A32** erhalten werden.

	Metall-Organyl	Additiv	LM	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	<i>i</i> -PrMgCl (2 eq.)	---	THF	Rückfluss über Nacht	Edukte
2	<i>i</i> -PrMgCl (2 eq.)	LiCl (3 eq.)	THF	Rückfluss über Nacht	Edukte
3	Zn-Organyl (3 eq.)	---	THF	4 h -80 °C	Edukte
4	<i>n</i> -BuLi (2 eq.)	---	Et ₂ O	4 h -80 °C	Edukte
5	<i>n</i> -BuLi (2 eq.)	---	THF	2 h -80 °C	~88 % A31:A32 ~ 1:1
6	<i>n</i> -BuLi (2 eq.)	HMPA (2 eq.)	Et ₂ O	4 h -80 °C	Edukte
7	<i>n</i> -BuLi (2 eq.)	HMPA (2 eq.)	THF	4 h -80 °C	Edukte
8	<i>n</i> -BuLi (2 eq.)	LiCl (3 eq.)	Et ₂ O	4 h -80 °C	~ 90 % A31:A32 ~ 1:1
9	<i>n</i> -BuLi (2 eq.)	LiCl (3 eq.)	THF	4 h -80 °C	~95 % A31:A32 ~ 1:1
10	<i>n</i> -BuLi (2 eq.)	LiCl (3 eq.)	THF	4 h -80 °C	~50 % A31:A32 ~ 1:1
11	<i>n</i> -BuLi (2 eq.)	ZnCl ₂ (3 eq.)	THF	4 h -80 °C	~ 90 % A31:A32 ~ 1:1

Tabelle 5: Ergebnisse der Metall-Organyl-Reaktion

Die Reaktion wurde anschließend mit dem geschützten Edukt **A33** durchgeführt, wobei die Hydroxygruppe als *t*-Butyldimethylsilylether geschützt wurde. Diese Schutzgruppe wurde gewählt, da sie leicht einzuführen, stabil gegenüber Metallorganylen und unter sauren Bedingungen – die ohnehin zur anschließenden Dehydratisierung benötigt werden – leicht abspaltbar ist. Dadurch sollte es nicht mehr notwendig sein, einen so großen Überschuss des Metall-Organyls einzusetzen und das 1:1-Gemisch könnte dadurch vermieden werden. Außerdem sollte das Gemisch chromatographisch leicht zu trennen sein, da das Produkt als Silylether vorliegt und dadurch deutlich apolarer wird.

Es wurden die gleichen Reaktionsbedingungen wie bei dem ungeschützten Edukt getestet, als Lösungsmittel wurde jedoch nur THF verwendet, da Et₂O zu keinen besseren Ergebnissen führte, das Bromid jedoch bei tieferen Temperaturen darin nur schwer löslich ist.

Genauso wie beim ungeschützten Edukt **A30** zeigte sich, dass die Reaktion mit dem Grignard-Reagens – sowohl ohne Zusatz (Tabelle 6, Eintrag 1) als auch mit Zusatz von LiCl als Additiv (Tabelle 6, Eintrag 2) – nicht abläuft und nur Edukt isoliert werden konnte. Auch das Zink-Organyl führte nicht zum gewünschten Produkt (Tabelle 6, Eintrag 3).

Deshalb wurde auch wieder das reaktivere Li-Organyl getestet, jedoch war hier ein deutlicher Unterschied zur Reaktion ohne Schutzgruppe zu bemerken. So konnte bei der Reaktion ohne Zusatz von Additiven kein Umsatz beobachtet werden (Tabelle 6, Eintrag 4-6). Auch bei Zusatz von Additiven zeigte sich wiederum ein Unterschied zu den Reaktionen mit dem ungeschützten Edukt. So konnte durch Zugabe von LiCl (Tabelle 6, Eintrag 7) das gewünschte Produkt **A34** in 43 % Ausbeute sauber erhalten werden, bei Zugabe von ZnCl₂ (Tabelle 6, Eintrag 8) fand jedoch keine Reaktion statt.

	Metall-Organyl	Additiv	Reaktionsbedingungen	Ergebnis
1	<i>i</i> -PrMgCl (1.5 eq.)	---	Rückfluss über Nacht	Edukte
2	<i>i</i> -PrMgCl (1.5 eq.)	LiCl (3 eq.)	Rückfluss über Nacht	Edukte
3	Zn-Organyl (1.5 eq.)	---	4 h -80 °C	Edukte
4	<i>n</i> -BuLi (1.5 eq.)	---	2 h -80 °C, RT über Nacht	Edukte
5	<i>n</i> -BuLi (1 eq.)	---	2 h -80 °C, RT über Nacht	Edukte
6	<i>n</i> -BuLi (1 eq.)	---	2 h -80 °C, RT über Nacht	Edukte
7	<i>n</i> -BuLi (1.5 eq.)	LiCl (3 eq.)	4 h -80 °C	43 % Produkt
8	<i>n</i> -BuLi (1.5 eq.)	ZnCl ₂ (3 eq.)	4 h -80 °C	Edukte

Tabelle 6: Ergebnisse der Metall-Organyl-Reaktionen am geschützten Edukt

Somit konnte gezeigt werden, dass die Reaktion mit Zn-Organylen und Grignard-Verbindungen, die deutlich weniger reaktiv sind als die entsprechenden Li-Organyle, nicht stattfindet – unabhängig davon, ob das Edukt geschützt war oder nicht. Weiters konnte gezeigt werden, dass die Reaktion am ungeschützten Edukt **A31** bei deutlich mehr Reaktionsbedingungen abläuft, das Problem dieser Reaktionen jedoch die Reinigung des Produkts ist. Beim geschützten Edukt **A33** dagegen mussten die geeigneten Reaktionsbedingungen erst gefunden werden, da es nur durch Zusatz von LiCl als Additiv zur Reaktion kam. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass das Edukt durch die Reste am Phenylring, die mit Metallorganylen komplexieren können, in seiner Reaktivität eingeschränkt ist. Durch Zusatz von LiCl jedoch erfolgt die Komplexbildung mit diesem Li⁺-Ion und nicht mit dem Li des Metallorganyls, sodass dieses für die Reaktion noch frei zur Verfügung steht.

Da bei dieser Reaktion vom Racemat des Edukts **A33** ausgegangen wird, können theoretisch vier Produkte entstehen. Es wurde jedoch beobachtet, dass nur ein Enantiomerenpaar entsteht, was auch mit der Literatur übereinstimmt, in der auch ausschließlich ein Additionsprodukt entsteht, wobei die Addition nach der Regel von Cram abläuft.⁶⁹

3.3.2.3 Dehydratisierung und Entschützung

Die Dehydratisierung des entstandenen tertiären Alkohols **A33** kann leicht mittels HCl/MeOH durchgeführt werden, wobei es gleichzeitig zur Abspaltung der Schutzgruppe kommt und das gewünschte Endprodukt **I** somit in einem Schritt gebildet wird. Auch die in der Literatur beschriebenen Dehydratisierungen laufen säurekatalysiert - mit HCl, H₂SO₄ oder AcOH – ab, wobei *E/Z*-Gemische von 1:1 bis 2:1 erhalten werden.^{69,70,71,73}

Da jedoch das *Z*-Isomer hergestellt werden sollte, wurde versucht, die Dehydratisierung stereoselektiv durchzuführen, die Silylgruppe sollte anschließend mit TBAF abgespalten werden.⁷⁵

Als geeignete Methode, die Dehydratisierung stereoselektiv durchzuführen, erschien die in der Literatur beschriebene Reaktion mit EDC, die durch CuI₂ katalysiert wird.

Mit dieser Methode konnten *E*- und *Z*- α -substituierte Zimtsäurederivate selektiv erhalten werden, je nachdem, welcher Alkohol (*syn/anti*) als Edukt eingesetzt wurde (Abbildung 58).⁷⁶

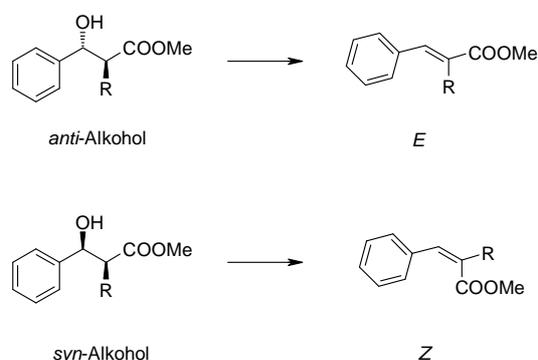


Abbildung 58: Stereoselektive Dehydratisierung von Zimtsäurederivaten

Ist bei der Metall-Organyl-Reaktion tatsächlich das Cram-Produkt entstanden, so sollte bei dieser Reaktion dann das richtige Isomer gebildet werden (Abbildung 59).

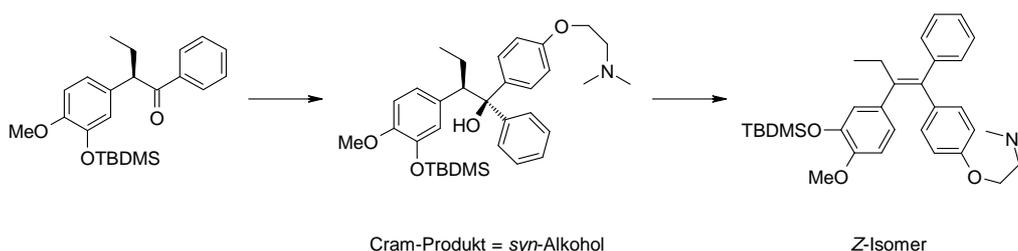


Abbildung 59: Vermutete Möglichkeit, das *Z*-Isomer selektiv herzustellen

Die Reaktion konnte jedoch auf die in der Literatur beschriebene Weise nicht durchgeführt werden. Da nicht ausdrücklich erwähnt war, ob die Reaktion mit EDC.HCl oder mit dem freigesetzten EDC durchgeführt wurde, wurden beide Möglichkeiten getestet. Es kam jedoch weder bei der Reaktion mit reinem EDC.HCl, noch bei Zusatz von K₂CO₃ zum Freisetzen des Hydrochlorids zu einer beobachteten Produktbildung, das Edukt konnte jedoch rückgewonnen werden.

Deshalb wurde vermutet, dass das Edukt **A34** sterisch gehindert ist, da – im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Reaktionen – kein sekundärer, sondern ein tertiärer Alkohol vorliegt, der außerdem noch relativ große Reste besitzt. So ist auch in der Literatur beschrieben, dass große Reste – allerdings am Carbodiimid – zu einer langsameren oder gar nicht stattfindenden Reaktion führen. Während die Reaktion mit DCC nur langsam abläuft, und es deshalb auch zur Isomerisierung kommt, zeigte sich, dass bei Einsatz von DIC die Ausbeute schon deutlich besser war und bei Einsatz von EDC die höchste Ausbeute erhalten wurde.⁷⁶

Deshalb wurde die Dehydratisierung und Entschützung nun doch in einer Reaktion zusammengefasst und mittels conc. HCl in Methanol bei RT durchgeführt. Dabei zeigte sich jedoch, dass das gewünschte *Z*-Isomer bevorzugt gebildet wurde, und die Selektivität mit *E/Z* = 1:2.4 besser als die meisten in der Literatur beschriebenen Selektivitäten war. Die beiden Isomere konnten außerdem problemlos chromatographisch getrennt werden.

In der Literatur ist zwar beschrieben, dass Hydroxyderivate von Tamoxifen sehr leicht isomerisieren. So kommt es bei 4-Hydroxytamoxifen schon beim Lösen in CDCl₃ zur Isomerisierung, wobei diese wahrscheinlich durch Spuren an Säure katalysiert wird (Abbildung 60).^{37,21}

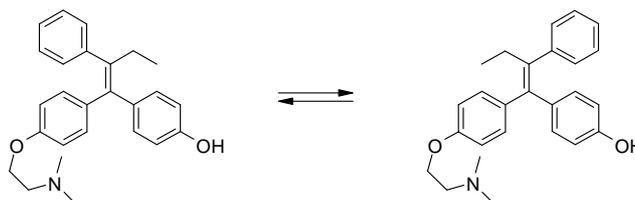


Abbildung 60: Literaturbeschriebene Isomerisierung von 4-Hydroxytamoxifen

Auch das Regioisomer zu unserem synthetisierten Metaboliten **I** – 4-Hydroxy-3-methoxytamoxifen – isomerisiert.²¹

Beim synthetisierten 3-Hydroxy-4-methoxytamoxifen **I** konnte hingegen keine Isomerisierung festgestellt werden, sodass die Isomere mittels Chromatographie über Kieselgel getrennt werden konnten.

Es wurde jedoch versucht, das unerwünschte *E*-Isomer gezielt zum *Z*-Isomer zu isomerisieren. Bei Reaktion des *E*-Isomers mit conc. HCl in Methanol konnte bei RT jedoch keine Isomerisierung festgestellt werden, zu dieser kam es erst durch Erhitzen auf Rückfluss. Dabei konnten allerdings nur 40.26 % der eingesetzten Substanz wieder isoliert werden, der Rest bildete einen komplett unlöslichen Rückstand. Das Verhältnis von *Z/E* war 3.1:1. Es zeigte sich, dass eine Isomerisierung sehr wohl möglich ist, wenn auch unter Substanzverlust.

Bestimmung der Konfiguration

Die Bestimmung der Konfiguration des synthetisierten Metaboliten erfolgte mittels NOE NMR Experimenten analog zu der in der Literatur beschriebenen Vorgangsweise.³⁹ Da ein

NOE zwischen der Ethylgruppe und dem unsubstituierten Phenylrest vorhanden war, wurde daraus geschlossen, dass das Produkt Z-Konfiguration hat.

3.4 Analytik

Nach Derivatisierung des synthetisierten 3-Hydroxy-4-methoxytamoxifen **I** als Trimethylsilylether wurde die Substanz mittels GC/MS untersucht. Zwei Peaks wurden detektiert und als *E*- und *Z*-Isomere charakterisiert, wobei das *Z/E*-Verhältnis 98:2 betrug (Abbildung 61).

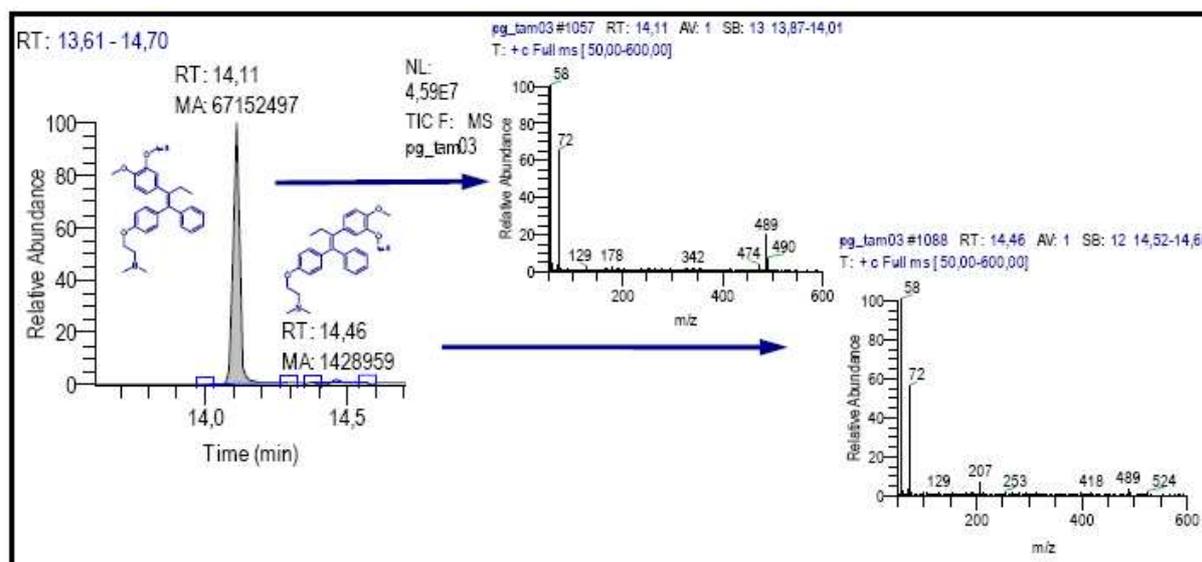


Abbildung 61: GC/MS-Analyse der synthetisierten Substanz

Zusätzlich dazu wurde auch noch ein Authentizitätsnachweis durchgeführt:⁷⁷ Dabei werden die Ergebnisse des synthetisch hergestellten 3-Hydroxy-4-methoxytamoxifen **I** mit jenen des Ausscheidungsproduktes nach Einnahme von Tamoxifen verglichen. Für beide Substanzen werden mehrere Peaks (mindestens drei) des Massenspektrums ausgewählt. Dann werden für diese Massenspur die Chromatogramme aufgenommen und die Integrale der Peaks zueinander ins Verhältnis gesetzt. Passen alle Verhältnisse überein, ist dies der Nachweis dafür, dass beide Substanzen die gleiche Verbindung sind. Somit kann – zusätzlich zu Retentionszeiten im LC bzw. GC und zu den Peaks im MS noch ein Nachweis erbracht werden, dass es sich um die vermutete Substanz handelt.

Da – siehe Abbildung 62 – diese Verhältnisse übereinstimmten, konnte somit gezeigt werden, dass 3-Hydroxy-4-methoxytamoxifen **I** tatsächlich der gesuchte Metabolit ist.

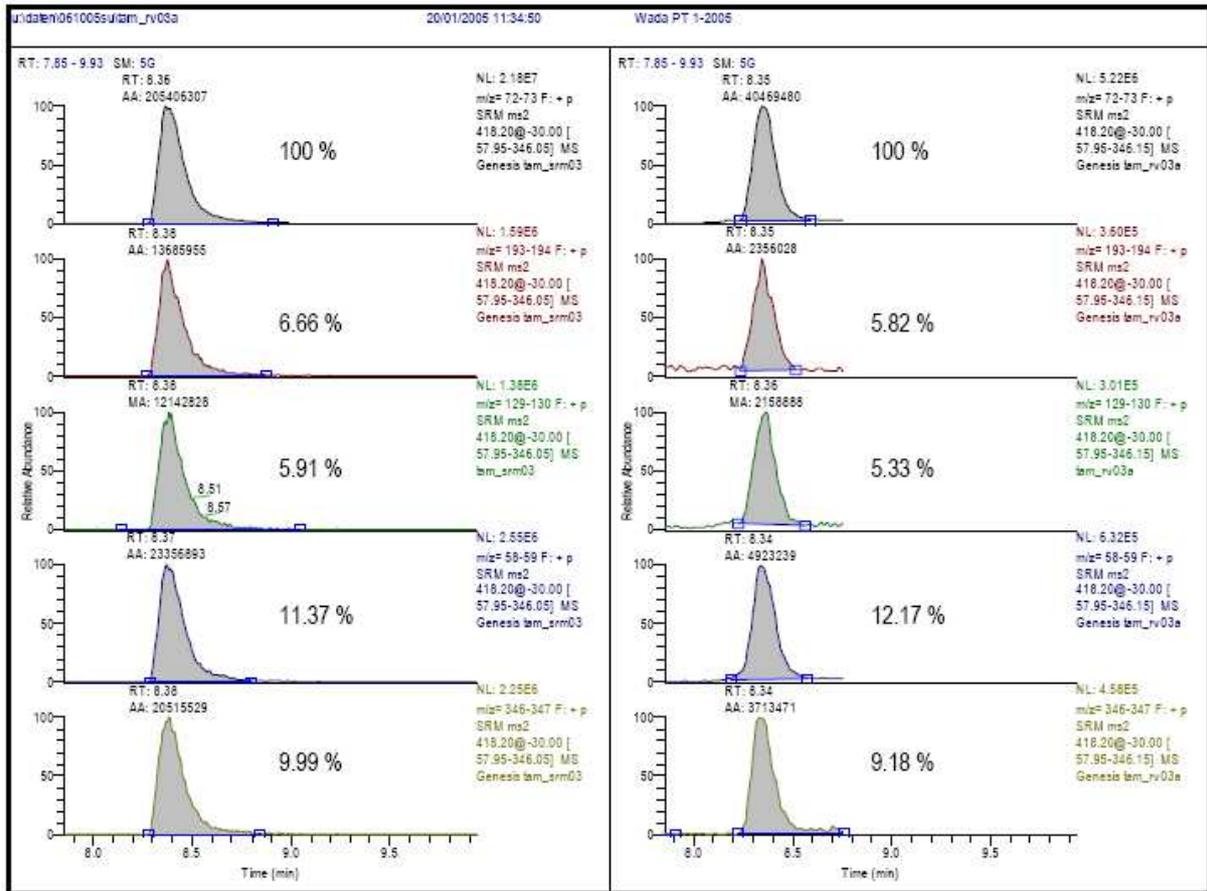


Abbildung 62: Authentizitätsnachweis von 3-Hydroxy-4-methoxytamoxifen I

4 Synthese vom Clomifen-Metaboliten II

4.1 „Klassische Synthese“ analog Tamoxifen

Die Synthese des gewünschten Clomifen-Metaboliten **II** sollte analog zur „klassischen Synthese“, mittels der der Tamoxifen-Metabolit **I** hergestellt wurde, durchgeführt werden. Nach der Synthese des benötigten 1,2-Diphenylethanons **B3** mittels Friedel-Crafts-Acylierung sollte die Hydroxygruppe als Silylether **B4** geschützt werden. Anschließend sollte das Triarylethylen **B6** durch Addition des Metall-Organyls und darauf folgende Dehydratisierung und Entschützung des Alkohols **B5** hergestellt werden, abschließend würde eine Chlorierung das gewünschte Produkt liefern (Abbildung 63).

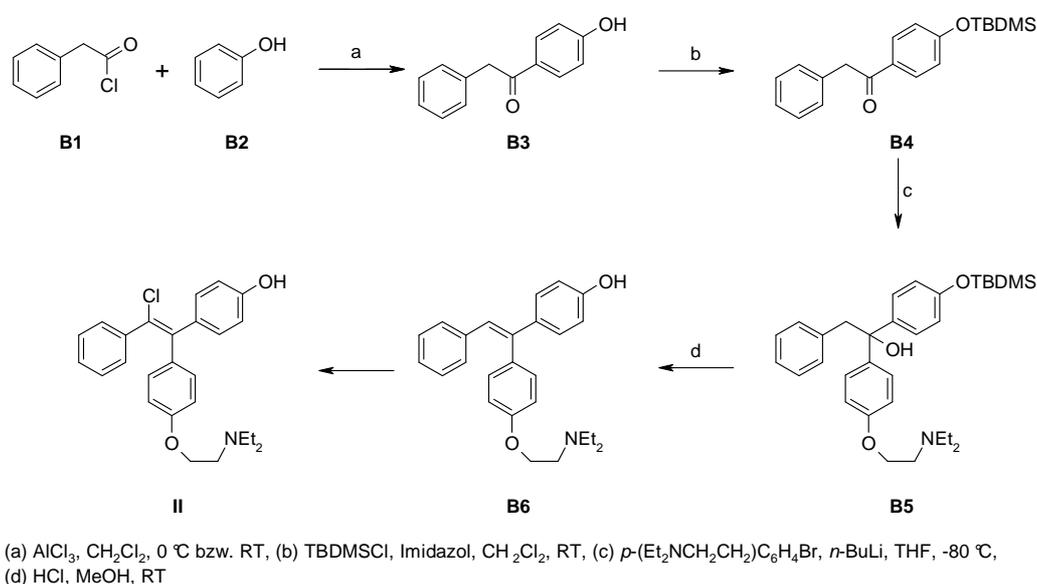
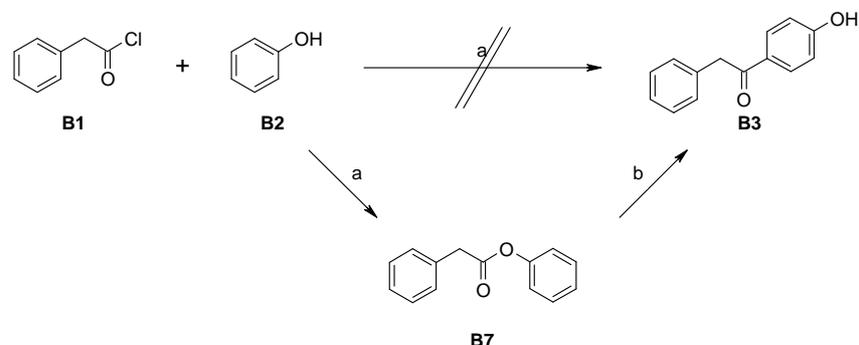


Abbildung 63: Geplanter Syntheseweg zum 4-Hydroxyclofifen **II**

4.1.1 Synthese vom 1,2-Diphenylethanon

Das benötigte 1,2-Diphenylethanon **B3** sollte in Anlehnung zu einer in der Literatur beschriebenen Reaktionsdurchführung als Friedel-Crafts-Reaktion mit AlCl_3 in CH_2Cl_2 hergestellt werden.⁷⁸ Allerdings lief die Reaktion nicht wie geplant ab, es kam vor allem zur Bildung von Phenylessigsäurephenylester **B7**, das gewünschte Produkt **B3** wurde nur in einer Ausbeute von 10 % erhalten. Weder der Wechsel der Lewisäure von AlCl_3 zu SnCl_4 noch unterschiedliche Molverhältnisse von Phenol **B2** und Phenylessigsäurechlorid **B1** führten zu höheren Ausbeuten. Auch die literaturbeschriebene Reaktion von Phenylessigsäure mit Phenol unter Verwendung von $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ führte zu keinem positiven Ergebnis.⁷⁹ Aufgrund der Tatsache, dass jedoch die Reaktion von Phenylessigsäurechlorid **B1** mit Phenol **B2** in CHCl_3 zum Ester **B7** in 94 % beschrieben ist,⁸⁰ war dieses Ergebnis nicht sehr verwunderlich. Durch Schützung des Phenols als TBDMS-Ether konnte die Ausbeute zwar auf 20 % gesteigert werden, vor allem jedoch kam es zur Abspaltung der Silylgruppe und zu Nebenreaktionen.

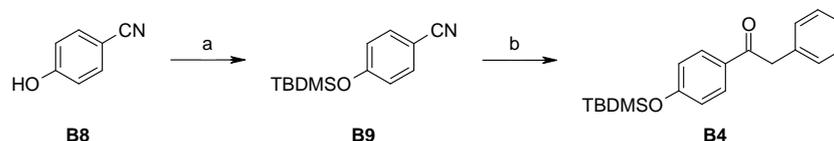
Da auf diese Weise jedoch große Mengen an Phenyllessigsäurephenylester **B7** hergestellt worden waren, wurde versucht, das gewünschte Hydroxyketon **B3** daraus durch eine Fries-Umlagerung herzustellen.^{80,81} Diese wurde mit AlCl_3 in Nitrobenzol oder ohne Lösungsmittel in Substanz durchgeführt, jedoch konnte weder Edukt **B7** noch Produkt **B3** isoliert werden (Abbildung 64).



(a) AlCl_3 bzw. SnCl_4 , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$ bzw. RT, (b) AlCl_3 , CH_3NO_2 , bzw. AlCl_3

Abbildung 64: Synthese und Syntheseversuch vom benötigten 1,2-Diphenylethanon **B3**

Deshalb wurde eine ganz andere Methode in Betracht gezogen. Zuerst wurde 4-Hydroxybenzonnitril **B8** als TBDMS-Ether **B9** geschützt und anschließend Benzylmagnesiumbromid addiert. Auf diese Weise konnte das als Silylether geschützte Hydroxyketon **B4** in 54 % iger Ausbeute hergestellt werden (Abbildung 65).



(a) TBDMSCl, Imidazol, RT, (b) PhCH_2MgBr , Et_2O

Abbildung 65: Alternative Synthesemethode des geschützten 1,2-Diphenylethanons **B4**

4.1.2 Addition des Li-Organyls

Das Li-Organyl wurde durch Metall-Halogen-Tausch aus [2-(4-Bromphenoxy)ethyl]-diethylamin **B11** und $n\text{-BuLi}$ hergestellt, die anschließende Addition erfolgte analog der Metall-Organyl-Reaktion bei der Synthese des Tamoxifen-Metaboliten, wobei nur bei Zusatz von LiCl als Additiv die Reaktion erfolgreich ablief.

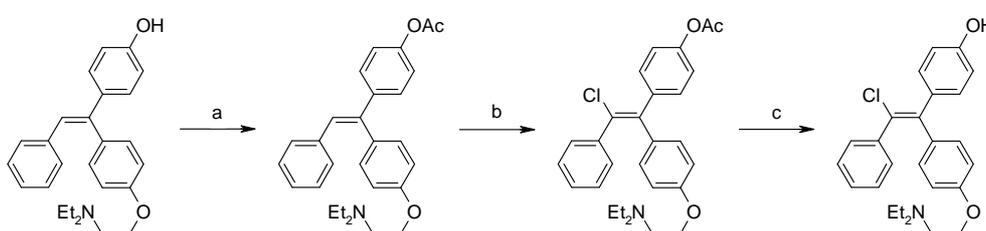
Das so hergestellte Rohprodukt **B5** wurde ohne weitere Reinigung sofort in die nächste Stufe – Abspaltung der Silylgruppe und Dehydratisierung – eingesetzt, die säurekatalysiert mit HCl erfolgte. Auf diese Weise konnte eine 71 % ige Ausbeute über 2 Stufen erzielt werden.

Als Produkt wurde ein *E/Z*-Gemisch des Triarylethylens **B6** in einem Verhältnis von ~1:1 erhalten, wobei es allerdings nicht möglich war, die Isomere chromatographisch zu trennen.

4.1.3 Chlorierung des Triarylethylens B6

4.1.3.1 Chlorierung mit NCS

Die Chlorierung sollte analog einer für andere Clomifen-Derivate in der Literatur beschriebenen Reaktion durchgeführt werden.⁸² Diese Chlorierung mit NCS ist als einfach durchzuführen und mit mäßigen bis guten Ausbeuten beschrieben und sollte auch die Synthese des gewünschten Clomifen-Metaboliten erlauben. Laut Literatur wurde die vorhandene Hydroxygruppe als Acetat geschützt, sodass die Chlorierung aus drei Reaktionen besteht: 1. Schützung mit Ac_2O , 2. Chlorierung mit NCS in CHCl_3 , 3. Entschützung mit HCl in MeOH . Mit dieser Methode konnte in der Literatur eine Gesamtausbeute über alle drei Stufen von 44 % erzielt werden (Abbildung 66).⁸²



(a) Ac_2O , RT, (b) NCS, CHCl_3 , Rückfluss, (c) HCl , MeOH , Rückfluss

Abbildung 66: Geplante Chlorierung des Triarylethylens mit NCS

Auf diese Weise konnte die Chlorierung in Ausbeuten von 0 bis 30 % über 3 Stufen durchgeführt werden, allerdings waren die Ergebnisse nicht reproduzierbar, sodass meistens kein Produkt **II** erhalten werden konnte. Die anschließende Reinigung gestaltete sich ebenfalls als schwierig (Tabelle 7, Eintrag 1-6).

Wurde die Reaktion ohne vorangehende Schützung durchgeführt, konnte gar kein Produkt **II** erhalten werden (Tabelle 7, Eintrag 7,8). Beim Wechsel der Schutzgruppe vom Acetat zu einem TBDMS-Ether kam es während der Reaktion zur Abspaltung des Silylethers. Eine bessere Ausbeute konnte auch in diesem Fall nicht erzielt werden (Tabelle 7, Eintrag 9-11).

Auch ein Wechsel des Lösungsmittels von Chloroform zu Tetrachlorkohlenstoff führte nicht zu besseren Ergebnissen (Tabelle 7, Eintrag 10,11).

	Rest	Lösungsmittel	Ausbeute
1	-OAc	CHCl_3	~ 25 %
2	-OAc	CHCl_3	~ 10 %
3	-OAc	CHCl_3	---
4	-OAc	CHCl_3	---
5	-OAc	CHCl_3	17 %
6	-OAc	CHCl_3	---

7	-OH	CHCl ₃	---
8	-OH	CCl ₄	---
9	-OTBDMS	CHCl ₃	~ 30 %
10	-OTBDMS	CCl ₄	Gemisch
11	-OTBDMS	CCl ₄	~ 10 %

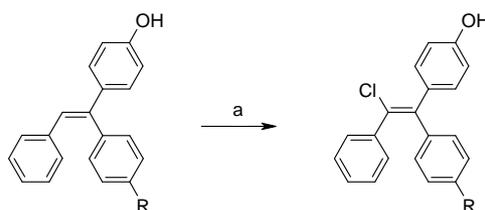
Tabelle 7: Ergebnisse der Chlorierung mit NCS

Da Probleme bei dieser Chlorierung mit NCS literaturbekannt sind, sind diese Ergebnisse nicht erstaunlich. So wird berichtet, dass die Reaktion zur Synthese von Clomifen nur äußerst langsam abläuft und auch nur mit geringen Ausbeuten von 26 % zu rechnen ist.⁸³

4.1.3.1.1 Alternative 1: Zusatz von HMPA

Bessere Ergebnisse sollten jedoch bei Durchführung der Reaktion in HMPA erzielt werden. In der Literatur findet man unter diesen Bedingungen Chlorierungen von Clomifen-ähnlichen Substanzen mit quantitativer Ausbeute.⁸⁴ Auch in unserem Fall zeigte sich, dass auf diese Weise die Reaktion deutlich besser abläuft. So war es möglich, das ungeschützte Phenol **B6** direkt in die Chlorierung einzusetzen, und dennoch Ausbeuten von etwa 30 % zu erzielen. Das Problem war die Aufarbeitung und Isolierung des Produkts **II** und die Abtrennung von HMPA. Chromatographisch konnte keine Trennung erzielt werden und durch Waschen mit Wasser konnte zwar HMPA abgetrennt werden, jedoch kam es auch zum Verlust des Produkts **II** in die wässrige Phase.

Aufgrund der Tatsache jedoch, dass es in der Literatur möglich war,⁸⁴ das chlorierte Produkt quantitativ zu isolieren, wurde angenommen, dass die Aminoethoxyseitenkette – der einzige Unterschied zu der in der Literatur beschriebenen Substanz – die Polarität stark erhöht und die Isolierung erschwert (Abbildung 67).



1: R = H
1: R = OCH₂CH₂NEt₂

(a) NCS, HMPA, 100 °C

Abbildung 67: Literaturbeschriebenes und eingesetztes Edukt

Um diese Polarität zu vermindern, wurde – nach beendigter Reaktion – ohne Isolierung des Produkts **II** mittels TBDMSCl und Imidazol das Phenol silyliert, und erst dieses apolarere

Produkt isoliert. Jedoch konnte auch mittels dieser Methode weder ein sauberes Produkt **II** isoliert, noch das HMPA abgetrennt werden.

4.1.3.1.2 Alternative 2: Katalysierte Reaktion durch Selenreagenzien

Eine weitere, in der Literatur beschriebene Möglichkeit zur Chlorierung von Olefinen mittels NCS ist der Einsatz von Selen-Katalysatoren.^{85,86} So konnte gezeigt werden, dass sowohl Phenylselenenylchlorid als auch verschiedene Aryldiselenide geeignete Katalysatoren für die Chlorierung von Olefinen mit NCS sind, wobei meist Ausbeuten von etwa 90 % erreicht wurden. Die in der Literatur angeführten Beispiele sind jedoch nicht – wie in unserem Fall – Triarylethylene, sondern meist nur disubstituierte Olefine mit aliphatischen Resten. Bei den Chlorierungen an diesen Substanzen wird jedoch nicht nur das gewünschte und erwartete chlorierte Olefin gebildet, sondern es kommt auch zu einer Umlagerung der Doppelbindung und deshalb zu einem Produktgemisch (Tabelle 8).

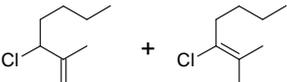
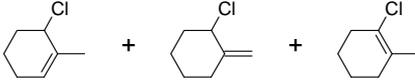
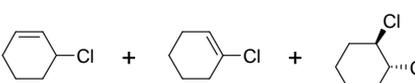
Edukt	Produkte	Produktverhältnis	Ausbeute
		96 : 4	87 %
		47 : 49 : 3	89 %
		68 : 20 : 12	93 %

Tabelle 8: Literaturbeschriebene Chlorierungen mit NCS in Anwesenheit von Selen-katalysatoren

Die Verhältnisse der gebildeten Isomere sind von mehreren Faktoren abhängig, wie etwa der Struktur des Olefins, aber auch der Art des Selen-Katalysators. Als Katalysatoren werden Phenylselenenylchlorid, Diphenyldiselenid und andere substituierte aromatische Diselenide verwendet (Abbildung 68).

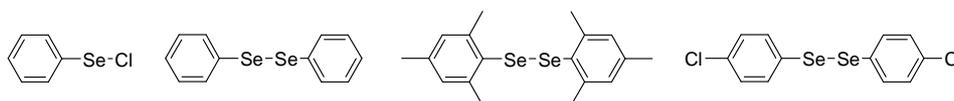


Abbildung 68: Verschiedene Selen-Katalysatoren

Als eigentlicher Katalysator ist Phenylselenenylchlorid wirksam, die anderen Katalysatoren – z.B. aromatischen Diselenide – werden durch Reaktion mit NCS auch zu Phenylselenenylchlorid umgesetzt und sind erst dann als Katalysator wirksam (Abbildung 69).

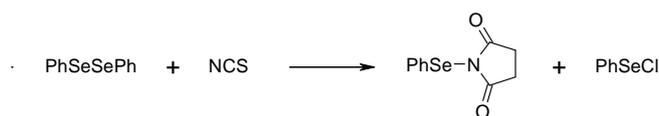


Abbildung 69: Reaktion des Selen-Katalysators mit NCS

Der genaue Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht ganz geklärt, es wird aber vermutet, dass es zur Addition von PhSeCl an die Doppelbindung kommt. Das so gebildete Zwischenprodukt reagiert anschließend mit NCS. Die Ausbildung der Doppelbindung erfolgt unter Abspaltung von Succinimid und PhSeCl, das wiederum weiterreagieren kann (Abbildung 70).^{85,86}

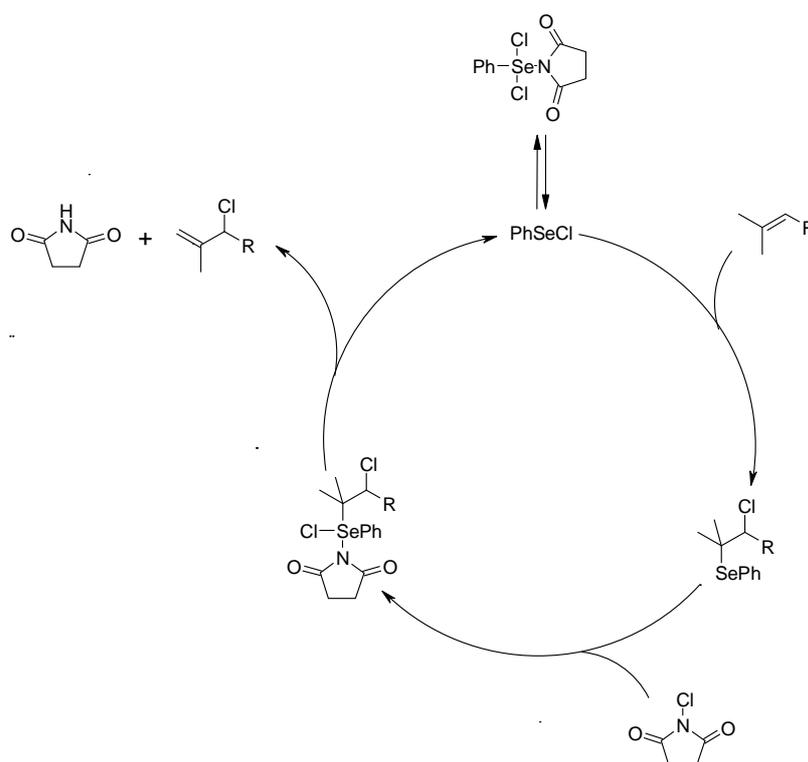


Abbildung 70: Reaktionsmechanismus der selen-katalysierten Chlorierung

Da es beim gewünschten Clomifen-Metaboliten **II** aufgrund seiner Struktur als Triarylethylen keine Umlagerung der Doppelbindung geben kann, sollte es möglich sein, mit Hilfe dieser Methode das gewünschte Chlorid zu erhalten.

Allerdings konnte weder mit Diphenyldiselenid als Katalysator⁸⁵ noch mit Phenylselenylchlorid⁸⁶ ein positives Ergebnis erzielt werden. Es konnte nur Edukt isoliert werden. Die Ursache dafür könnte möglicherweise in der sterischen Hinderung durch die drei aromatischen Reste liegen.

Aufgrund der Tatsache, dass die Chlorierung mit NCS in keinem Fall – nicht durch Variation des Lösungsmittels, der Reste, der Reaktionsbedingungen oder auch durch Zusatz eines Katalysators – in auch nur einigermaßen sinnvollen Ausbeuten verlief, wurde diese Methode der Chlorierung aufgegeben und alternative Chlorierungsmethoden gesucht, die in den nächsten Kapiteln beschrieben werden.

4.1.3.2 Chlorierung mit CuCl_2

Eine weitere Methode zur Chlorierung der Doppelbindung in phenyl-substituierten Ethylenen ist die Reaktion mit wasserfreiem CuCl_2 in apolaren aprotischen Lösungsmitteln. Diese Reaktion ist auch zur Chlorierung verschiedenster Aromaten geeignet und wurde erstmals bei der Synthese von 9-Chloranthracen – ausgehend von Anthracen – beschrieben (Abbildung 71).⁸⁷

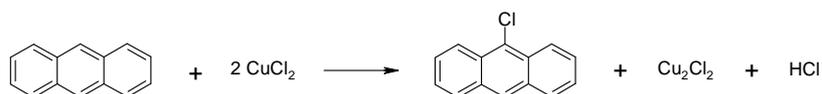


Abbildung 71: Chlorierung von Anthracen mit CuCl_2

Als geeignete Lösungsmittel werden apolare Lösungsmittel, wie etwa Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol oder Tetrachlorethan angegeben, wobei für weniger reaktive Edukte Chlorbenzol am geeignetsten ist. Der Reaktionsmechanismus wurde eingehend untersucht,⁸⁸ nachdem einige „Eigenheiten“ dieser Reaktion entdeckt wurden: So wurde etwa entdeckt, dass die Chlorierung von strukturell sehr ähnlichen Substanzen völlig unterschiedliche Ergebnisse liefern kann. Während die Chlorierung von Anthracen zu 9-Chloranthracen in 80 % iger Ausbeute abläuft, kann Phenantren mit dieser Methode nicht chloriert werden (Abbildung 72).

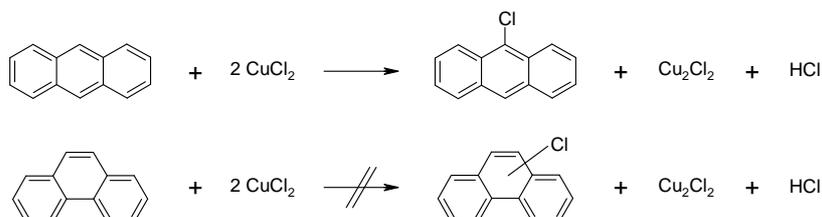


Abbildung 72: Erfolg der Chlorierung mit CuCl_2 in Abhängigkeit der Struktur des Edukts

Durch Testen der Reaktion mit verschiedenen Substanzen, Messen von deren Oxidationspotential und anschließendem Vergleichen der Ergebnisse, konnte folgende Schlussfolgerung gezogen werden: Substanzen, deren Oxidationspotential kleiner als 1.26 V ist, reagieren mit CuCl_2 , alle anderen sind unreaktiv. Eine Ausnahme bilden sterisch gehinderte Aromaten, die trotz geeignetem Oxidationspotential nicht reagieren. Zwar konnte der Zusammenhang zwischen Reaktivität und Oxidationspotential nicht vollständig geklärt werden, jedoch wird vermutet, dass es zu einem 1-Elektronen-Transfer vom Aromaten zum CuCl_2 kommt und dadurch die Reaktion gestartet wird (Abbildung 73).

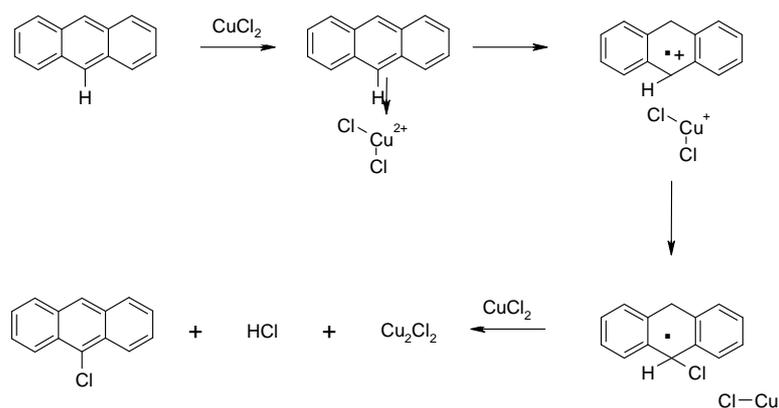


Abbildung 73: Vermuteter Mechanismus der Chlorierung mit CuCl_2

Diese Chlorierung mit CuCl_2 ist aber nicht nur für die Chlorierung von Aromaten interessant, sondern mit ihr kann auch die Chlorierung von phenyl-substituierten Ethylenen durchgeführt werden.⁸⁹ Durch Testen der Reaktion mit verschiedenen 1,1-Diphenylethylenen und 1,1,2-Triphenylethylenen konnte der Einfluss des Lösungsmittels und der Substituenten untersucht werden. So konnte gezeigt werden, dass Chlorbenzol das am besten geeignete Lösungsmittel ist und dass elektronen-schiebende Substituenten (Tabelle 9, Eintrag 5) am Aromaten die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen, während elektronen-ziehende Substituenten (Tabelle 9, Eintrag 6) diese verlangsamen. Große aliphatische Reste (Tabelle 9, Eintrag 3) führen auch zu einer langsameren Reaktion, was auf sterischen Effekten beruht.

	Edukt	Produkt	Reaktionszeit [h]	Ausbeute
1			3	95 %
2			1	95 %
3			10	80 %
4			2	83 %
5			1	93 %
6			24	25 %

Tabelle 9: Der Einfluss verschiedener Substituenten auf die Chlorierung

Weiters konnte noch gezeigt werden, dass der Einsatz von vier Äquivalenten CuCl_2 – anstelle der benötigten zwei Äquivalente – zu einer Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit und zu

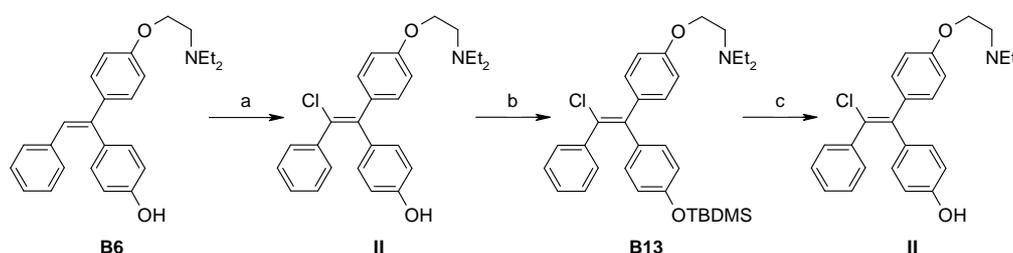
höheren Ausbeuten führt, jedoch nicht – von einer Ausnahme abgesehen – zu Mehrfachchlorierungen.⁸⁹

Da der aliphatische Rest unseres Edukts **B6** elektronen-schiebend ist, sollte diese Reaktion eine gute Methode darstellen, um die gewünschte Chlorierung durchzuführen.

Es zeigte sich jedoch, dass es bei dieser Reaktion zu einigen Problemen kam. Das erste Problem war die Isolierung des Produkts, da während der Reaktion ein Niederschlag aus Kupfersalzen und Nebenprodukten entsteht, von dem das Produkt nur in geringen Teilen und auch nicht vollständig sauber abzutrennen war. Die Ausbeuten waren besser als bei der Chlorierung mit NCS, jedoch ließen sie immer noch zu wünschen übrig und waren teilweise nicht reproduzierbar. Mit Chlorbenzol als Lösungsmittel konnten Ausbeuten von 30 bis 40 % erreicht werden, jedoch konnte das Produkt nie vollständig rein isoliert werden (Tabelle 10, Eintrag 1 und 2). Bei Durchführung der Reaktion in CCl_4 wurde kein Produkt erhalten (Tabelle 10, Eintrag 3).

Es wurde angenommen, dass das Problem der geringen Ausbeuten nicht in der Reaktion selbst lag, sondern in der Aufarbeitung, der Isolierung und der Reinigung des Produkts. Es konnten jedoch weder durch Lösen des Feststoffs und nachfolgender Extraktion, Waschen des Feststoffs oder durch Suspendierung des Feststoffs im Ultraschallbad höhere Ausbeuten erzielt werden.

Aus diesem Grund wurde eine weitere Aufarbeitungs- und Reinigungsmethode getestet: Ohne die Reaktion aufzuarbeiten, wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in wasserfreiem CH_2Cl_2 suspendiert und das Produkt mittels TBDMSCI/Imidazol zum Silylether **B13** derivatisiert, der nach Aufarbeitung der Reaktion und Reinigung mittels Säulenchromatographie mittels TBAF wieder abgespalten wurde (Abbildung 74). Mittels dieser Methode konnte erstmals ein Produkt ohne Anteile von anorganischen Salzen isoliert werden, wobei die Ausbeuten über alle drei Stufen zwischen 25 und 50 % lagen.



(a) CuCl_2 , Chlorbenzol, Rückfluss, (b) TBDMSCI, Imidazol, CH_2Cl_2 , RT, (c) TBAF, THF, RT

Abbildung 74: Alternative „Aufarbeitung“ nach der Reaktion mit CuCl_2

Das erhaltene Produkt wurde als TMS-Ether derivatisiert und mittels GC/MS untersucht, wobei bemerkt wurde, dass nicht nur die gewünschte Substanz **II** vorlag, sondern es neben der Chlorierung an der gewünschten Position vor allem zur Chlorierung an einem aromatischen Rest kam, was aufgrund der Tatsache, dass die Chlorierung vor allem an aromatischen Systemen beschrieben ist,^{87,88} nicht weiter verwunderlich ist.

Nach Auswertung der H-H-COSY- und C-H-COSY-Spektren wird vermutet, dass sich das zusätzliche Chloratom am Phenol befindet, und zwar in ortho-Stellung zum OH (Abbildung 75).

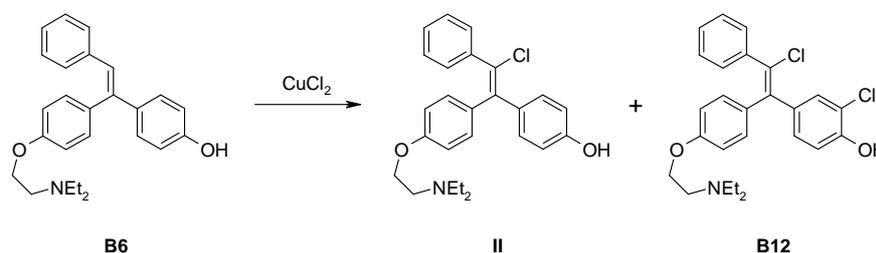


Abbildung 75: Chlorierungsprodukte bei der Chlorierung mit CuCl_2

Das dichlorierte Produkt **B12** konnte jedoch weder durch Säulenchromatografie noch durch Umkristallisation abgetrennt werden (Tabelle 10, Eintrag 4-7, 10), und weder der Versuch, die Reaktion zum Dichlorprodukt **B12** durch eine verminderte Reaktionszeit von nur 10 Minuten (Tabelle 10, Eintrag 9) oder durch den Einsatz von nur einem Äquivalent CuCl_2 (Tabelle 10, Eintrag 8) zu vermeiden, führte zum gewünschten Erfolg.

	Reaktionsbedingungen	CuCl_2	Reaktionszeit-Chlorierung	Ausbeute	Produkt
1	a	2 eq.	30 min	32 %	Dichlorid B12 *
2	a	2 eq.	120 min	40 %	Produkt II und Dichlorid B12 *
3	b	2eq.	180 min	---	---
4	c	2 eq.	90 min	27 %	Dichlorid B12
5	c	2 eq.	120 min	36 %	Dichlorid B12
6	d	2 eq.	90 min	76 %	Produkt II und Dichlorid B12
7	e	2 eq.	60 min	42 %	Produkt II und Dichlorid B12
8	f	1 eq.	120 min	47 %	Edukt B6 und Produkt II ~1:1
9	e	2 eq.	10 min	44 %	Produkt II und Dichlorid B12
10	e	2 eq.	90 min	28 %	Produkt II und Dichlorid B12

Tabelle 10: Ergebnisse der Chlorierung mit CuCl_2 unter verschiedenen Reaktionsbedingungen

- a: Chlorierung bei Rückfluss in Chlorbenzol, anschließend Aufarbeitung
 b: Chlorierung bei Rückfluss in CCl_4 , anschließend Aufarbeitung

- c: Chlorierung bei Rückfluss in Chlorbenzol, anschließend Abdestillieren des Lösungsmittels, Silylierung in CH_2Cl_2 mit TBDMSCl/Imidazol bei RT über Nacht
- d: Chlorierung bei Rückfluss in Chlorbenzol, anschließend direkte Silylierung in Chlorbenzol mit TBDMSCl/Imidazol bei RT über Nacht
- e: Chlorierung bei Rückfluss in Chlorbenzol, anschließend Abdestillieren des Lösungsmittels, Silylierung in CH_2Cl_2 mit TBDMSCl/Imidazol bei RT über Nacht, anschließend Abspaltung des Silylethers mit TBAF in THF bei RT
- f: wie c, aber nur 1 Äquivalent CuCl_2

* verunreinigt mit anorganischen Salzen

Jedoch sind in der Literatur⁸⁸ große Unterschiede in der Reaktivität abhängig vom eingesetzten Lösungsmittel beschrieben: So reagiert etwa Anthracen mit 4 Äquivalenten CuCl_2 in Benzol vor allem zu 9-Chloranthracen, in Chlorbenzol jedoch ausschließlich zu 9,10-Dichloranthracen (Abbildung 76).

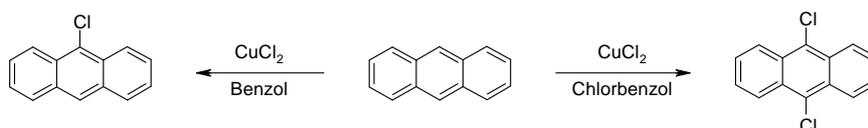


Abbildung 76: Unterschiedliche Produkte in Abhängigkeit vom eingesetzten Lösungsmittel

Aus diesem Grund wurde versucht, mittels Variation des Lösungsmittels zu Benzol und *n*-Hexan das geeignete Produkt zu erhalten. Jedoch führten auch diese Reaktionen zu Produktgemischen (Tabelle 11, Eintrag 1 und 2).

Auch die Durchführung der Reaktion mit 4 Äquivalenten CuCl_2 in THF wie in der Literatur für die Chlorierung von Triphenylethylenen beschrieben führte nicht zum Erfolg,⁹⁰ es konnte bloß Edukt **B6** rückgewonnen werden (Tabelle 11, Eintrag 3).

	Lösungsmittel	CuCl_2	Reaktionsbedingungen	Ausbeute	Produkt
1	Benzol	2 eq.	2 h Rückfluss	40 %	Produkt:Dichlorid ~ 3:1
2	<i>n</i> -Hexan	2 eq.	2 h Rückfluss	27 %	Produkt:Dichlorid ~ 10:1
3	THF	4 eq.	RT über Nacht	21 %	Edukt

Tabelle 11: Ergebnisse der Chlorierung mit unterschiedlichen Lösungsmitteln

Weiters wurde versucht, die Chlorierung nicht am Substrat mit der freien OH-Gruppe durchzuführen, sondern diese vorher zu schützen. Als Schutzgruppen wurden die TBDMS-, und die Acetylgruppe getestet (Tabelle 12). Es zeigte sich jedoch, dass es zu deutlich geringeren Ausbeuten kam, sodass auch diese Methode nicht geeignet war, um den

gewünschten Metaboliten herzustellen. Aufgrund der geringen Ausbeuten wurden die Schutzgruppen auch nicht abgespalten.

	Schutzgruppe	Ausbeute	Produkt
1	-OTBDMS	< 59 %	Produkt:Dichlorid ~ 8:1
2	-OAc	< 49 %	Gemisch mehrerer Substanzen

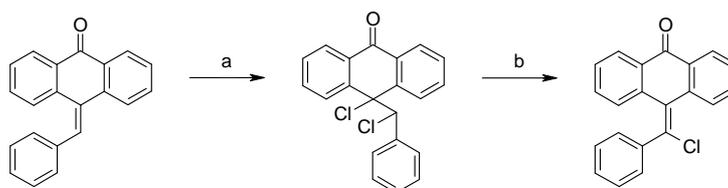
Tabelle 12: Ergebnisse der Chlorierung bei Einsatz verschiedener Schutzgruppen

4.1.3.3 Chlorierung mit Sulfurylchlorid

Die Chlorierung von Di- und Triphenylethylenen mittels SO_2Cl_2 in CCl_4 ist in der Literatur beschrieben, und so konnte etwa Tris(*p*-ethoxyphenyl)ethylen in 94 % iger Ausbeute chloriert werden.⁹¹

Zwar konnte in unserem Fall beobachtet werden, dass eine Reaktion stattfand, jedoch wurde das gewünschte Produkt **II** nicht isoliert. Trotz Reinigung mittels mehrmaliger Säulenchromatographie konnte immer nur ein Gemisch aus mehreren Substanzen isoliert werden, die sich nicht weiter auftrennen ließen.

Dass **II** nicht direkt erhalten wurde, war nicht verwunderlich, weil in der Literatur für die Chlorierung von 10-Benzylidenanthron mit Sulfurylchlorid beschrieben ist, dass hierbei zuerst zwei Chloratome addiert werden (Abbildung 77).⁹² Aus dem so erhaltenen dichlorierten Produkt kann anschließend durch Elimination von HCl das monochlorierte Produkt hergestellt werden. Die Gesamtausbeute dieser Reaktion beträgt jedoch bloß 13 % (Chlorierung 86 %, Elimination 15 %).



(a) SO_2Cl_2 , CH_2Cl_2 , RT, (b) AcOH , 100 °C

Abbildung 77: Mechanismus der Chlorierung mit SO_2Cl_2

Wurde jedoch das bei der Reaktion mit SO_2Cl_2 erhaltene Produktgemisch weiter analog zur Literatur behandelt,⁹² so konnte nur in minimalen Ausbeuten das gewünschte Produkt **II** erhalten werden.

Somit konnte zwar gezeigt werden, dass der in der Literatur⁹¹ beschriebene Mechanismus in unserem Fall nicht zutrifft, jedoch auch mittels der in der Literatur⁹² beschriebenen alternativen Reaktionsdurchführung das gewünschte Produkt nicht in sinnvollen Ausbeuten hergestellt werden kann.

4.1.3.4 Chlorierung mit Thionylchlorid

Die Chlorierung von 1,1-Diarylethylenen mittels SOCl_2 ist in der Literatur beschrieben, allerdings sind keine Ausbeuten angegeben.⁹³ Aufgrund der einfachen Reaktionsdurchführung wurde die Reaktion jedoch einfach getestet. Die gewünschte Substanz **II** konnte allerdings nicht erhalten werden.

Der Grund dafür liegt aber möglicherweise in dem strukturellen Unterschied zwischen dem Edukt und den beschriebenen 1,1-Diarylethylenen. 1,1-Diarylethylene sind stark polarisiert, sodass die Valenzorbitale der Zentralatome durch verschiedenste Chlorierungsmittel – wie etwa SOCl_2 , PCl_5 , Oxalylchlorid – zu einem kationischen Übergangszustand deformiert werden und deshalb eine Addition an ihr eigenes, negativ polarisiertes β -Kohlenstoffatom möglich ist. Daher ist eine Chlorierung von 1,1-Diarylethylenen mit SOCl_2 , PCl_5 oder auch Oxalylchlorid möglich, Chlorierungsmittel, die üblicherweise nicht mit olefinischen Doppelbindungen reagieren.

Aus diesem Grund wurden auch keine weiteren Versuche unternommen, oder eine Optimierung der Reaktionsbedingungen versucht.

4.1.3.5 Chlorierung mit Cl_2

4.1.3.5.1 CCl_4 als Lösungsmittel

Auch die direkte Chlorierung von verschiedenen 1,1,2-Triarylethylenen mit elementarem Chlor in CCl_4 mit Ausbeuten von etwa 85 % ist in der Literatur beschrieben.^{94,95}

Um das Problem der Mehrfachchlorierung zu umgehen, wurde eine Lösung von Cl_2 in wasserfreiem CCl_4 hergestellt, und die genaue Konzentration an Chlor mittels iodometrischer Titration mit KI und $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bestimmt.⁹⁶ Aber selbst durch den Einsatz von genau einem Äquivalent an Chlor konnte die Bildung eines Produktgemisches nicht verhindert werden, wobei auch in der Literatur dieses Problem erwähnt wird,⁸³ da es durch die Möglichkeit der Chlorierung am Aromaten zu Nebenprodukten kommen kann.

4.1.3.5.2 AcOH als Lösungsmittel

Auch die Reaktionsdurchführung der Chlorierung in Essigsäure ist in der Literatur beschrieben,⁹⁷ wobei es allerdings zuerst zur doppelten Addition von Chlor kommt, und anschließend durch langsames Erhitzen HCl abgespalten wird. Diese Reaktion wurde aber nicht durchgeführt, da angenommen wurde, dass es – wie bei der Reaktion mit Sulfurylchlorid – zu einem Gemisch an unterschiedlichsten Substanzen kommt.

4.1.3.6 Chlorierung mit Phenylseleninylchlorid (B15)

Die Chlorierung von 1,1-Diarylethylenen und 1,1,2-Triarylethylenen mit Phenylseleninylchlorid **B15** ist in der Literatur in guten Ausbeuten beschrieben.^{98,99} Das Chlorierungsmittel Phenylseleninylchlorid **B15** kann durch Ozonolyse aus Phenylseleninylchlorid **B14** einfach und in quantitativer Ausbeute hergestellt werden.^{100,101}

Die Chlorierung verläuft über folgenden Mechanismus: Phenylseleninylchlorid **B15** addiert an die Doppelbindung und es kommt zur Bildung eines cyclischen Selenoxoniumion-Intermediates, wobei das Gegenion das Chloridion aus dem Phenylseleninylchlorid **B15** ist. Durch Angriff dieses Chlorid-Ions kommt es zur Öffnung des Ringes und nach der darauf folgenden Elimination von Phenylselenanol wird das chlorierte Olefin erhalten (Abbildung 78). Die Reaktion läuft sehr langsam ab, da das Selenoxoniumion-Intermediat nur langsam gebildet wird. So ist zur Chlorierung von 1,1-Diphenylethylen eine Reaktionszeit von 140 h bei 40 °C notwendig, und nur 60 % Ausbeute werden erreicht.⁹⁹

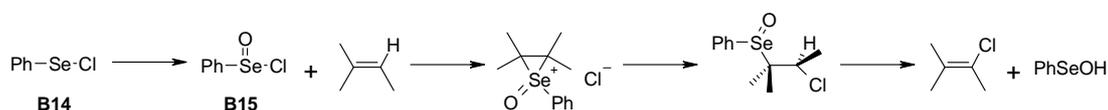


Abbildung 78: Mechanismus der Chlorierung mit Phenylseleninylchlorid

Eine Verbesserung dieser Reaktion kann durch Verwendung einer Lewissäure als Katalysator erreicht werden, wobei meist AlCl_3 verwendet wird. Dadurch werden Ausbeuten von 84-100 % erreicht. Der Grund für diese deutliche Erhöhung der Ausbeute liegt darin, dass aus AlCl_3 und Phenylseleninylchlorid ein Aluminiumtetrachlorid-anion und ein Phenylseleninylkation gebildet werden, welches gegenüber Olefinen deutlich reaktiver ist. Das cyclische Selenoxoniumion-Intermediat wird dadurch deutlich schneller gebildet (Abbildung 79).⁹⁹

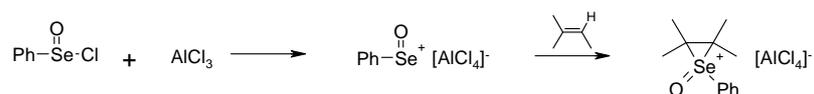


Abbildung 79: AlCl_3 -katalysierte Chlorierung mit Phenylseleninylchlorid

Mit dieser Methode konnten in der Literatur verschiedenste 1,1-Diarylethylene und 1,1,2-Triarylethylene bei RT innerhalb weniger Stunden mit hohen Ausbeuten chloriert oder bromiert – bei Verwenden von Phenylseleninylbromid und AlBr_3 – werden (Tabelle 13).

	Edukt	Produkt	Reagens	Reaktionszeit	Ausbeute
1			$\text{PhSeOCl}/\text{AlCl}_3$	2 h	94 %
2			$\text{PhSeOBr}/\text{AlBr}_3$	1 h	84 %

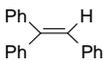
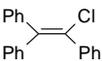
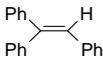
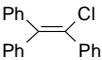
3			PhSeOCl/AlCl ₃	3 h	100 %
4			PhSeOBr/AlBr ₃	3 h	97 %

Tabelle 13: Literaturbeschriebene Ergebnisse der Chlorierung mit Phenylseleninylchlorid bzw. -bromid

Bei Durchführung der Reaktion zeigte sich jedoch, dass es wieder zur Nebenreaktion – der Bildung des Dichlorids – kam. Durch Optimierung der Reaktionszeit sollte zunächst einmal versucht werden, diese Nebenreaktionen möglichst zu vermeiden.

So wurde bemerkt, dass mit einer Reaktionszeit von einigen Stunden zwar nur Ausbeuten von etwa 30 % erhalten werden können (Tabelle 14, Eintrag 1 und 2), diese Produkte dafür aber nicht mit dem dichlorierten Nebenprodukt **B13** verunreinigt waren. Bei einer deutlich längeren Reaktionszeit (Durchführung der Reaktion über Nacht) steigt zwar die Ausbeute auf etwa 50 %, jedoch entsteht dabei auch das dichlorierte Nebenprodukt **B13**, das nicht abgetrennt werden kann (Tabelle 14, Eintrag 3).

	Reaktionszeit	Ausbeute	Dichloriertes Nebenprodukt
1	2 h	32 %	Spuren
2	5 h	36 %	Spuren
3	20 h	47 %	~ 30 %

Tabelle 14: Ergebnisse der Chlorierung mit Phenylseleninylchlorid bei unterschiedlichen Reaktionszeiten

Weiters sollte untersucht werden, ob AlCl₃ – in der Literatur zwar als Katalysator bezeichnet,^{98,99} jedoch in äquimolaren Verhältnissen eingesetzt – tatsächlich ein Katalysator ist und deshalb auch in geringeren Mengen eingesetzt werden könnte. Deshalb wurde eine Versuchsreihe mit unterschiedlichen AlCl₃-Mengen unter ansonsten gleichen Bedingungen durchgeführt, wobei sich zeigte, dass die Ausbeuten abhängig von der eingesetzten AlCl₃-Menge sind.

So wird bei der Reaktion mit 0.3 Äquivalenten AlCl₃ nur Edukt erhalten (Tabelle 15, Eintrag 1), bei Einsatz von 0.5 Äquivalenten vor allem Edukt, aber auch Produkt (Tabelle 15, Eintrag 2) und bei 0.7 Äquivalenten vor allem Produkt erhalten, jedoch ist auch noch Edukt vorhanden (Tabelle 15, Eintrag 3). Daraus ist ersichtlich, dass AlCl₃ nicht als Katalysator wirkt, sondern äquimolar benötigt wird. Gleichzeitig zeigte sich aber auch, dass der Einsatz von 0.9 Äquivalenten AlCl₃ anstelle von 1 Äquivalent zu höheren Ausbeuten führte (Tabelle 15, Eintrag 4 und 5). Zwar kann dies nicht durch den bekannten Reaktionsmechanismus erklärt werden, es kann aber ev. daran liegen, dass AlCl₃ zu Nebenreaktionen führt, die – bei geringeren Mengen – natürlich auch nur zu einem geringeren

Grad auftreten. Bei allen Reaktionen kam es jedoch auch in Spuren zur Bildung des Dichlorids.

	AlCl_3 -Äquivalente	Ausbeute	Verhältnis Edukt/Produkt
1	0.3	32 %	Edukt
2	0.5	37 %	Edukt : Produkt ~ 1:1
3	0.7	39 %	Edukt : Produkt ~ 0.4:1
4	0.9	46 %	Produkt
5	1.0	36 %	Produkt

Tabelle 15: Ergebnisse der Chlorierung mit Phenylseleninylchlorid in Abhängigkeit der AlCl_3 -Äquivalente

Nachdem nun die optimalen Reaktionsbedingungen gefunden waren, sollten die Reaktionsansätze von 100 mg auf 1 g Edukt erhöht werden. Dabei traten jedoch wiederum Probleme auf, wie etwa geringe Ausbeuten und verunreinigte Produkte (Tabelle 16).

	Ansatzgröße	AlCl_3 -Äquivalente	Reaktionszeit	Ausbeute	Ergebnis
13	0.1000 g	1.0	3 h	39 %	Produkt
14	0.2000 g	1.0	3 h	57 %	Spuren an Dichlorid
15	0.3000 g	1.0	3 h	65 %	Spuren an Dichlorid
16	0.4000 g	0.9	3 h	62 %	Spuren an Edukt und Dichlorid
17	0.5000 g	0.9	3 h	38 %	~ 10 % Dichlorid
18	0.7000 g	0.9	3 h	56 %	~ 30 % Edukt
19	1.6000 g	1.0	3 h	16 %	Spuren an Dichlorid

Tabelle 16: Ergebnisse der Chlorierung mit Phenylseleninylchlorid bei unterschiedlichen Ansatzgrößen

Um auszuschließen, dass diese schlechten Ergebnisse auf die Reaktionsdurchführung zurückzuführen sind, wurden weitere Testreaktionen durchgeführt. Bei allen bisherigen Reaktionen wurde bei großen Ansätzen das Phenylseleninylchlorid **B15** vorgelegt, dann mit dem Edukt **B6** und erst zum Schluss mit AlCl_3 versetzt, bei kleinen Ansätzen dagegen wurde das Edukt **B6** vorgelegt, und dieses dann mit Phenylseleninylchlorid **B15** und zum Schluss mit AlCl_3 versetzt. Dieser Unterschied in der Reihenfolge der Zugabe sollte zu keinem Unterschied führen, da ja in beiden Fällen das AlCl_3 – das für eine schnell ablaufende Reaktion benötigt wird – erst zum Schluss zugesetzt wird. Um aber trotzdem sicher zu gehen, wurde ein großer Reaktionsansatz durchgeführt, bei dem das Edukt vorgelegt wurde. Jedoch bestätigte sich die Annahme, dass keine Unterschiede zu merken sein sollten.

Die Reaktion wurde anschließend auch noch mit verschiedenen Schutzgruppen getestet, jedoch konnte sowohl durch Verwendung einer Acetyl- als auch bei Verwendung einer Silylgruppe (Tabelle 17) kein sauberes Produkt erhalten werden, auch in diesen Fällen kam es zur Bildung des unerwünschten Dichlorids.

	Schutzgruppe	Ausbeute	Produkt
1	-OAc	69 %	Produkt:Dichlorid ~ 8:1
2	-OTBDMS	74 %	Produkt:Dichlorid ~ 4:1

Tabelle 17: Ergebnisse der Chlorierung mit Phenylseleninylchlorid bei Einsatz verschiedener Schutzgruppen

4.1.3.7 Schlußfolgerung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedenste Methoden zur Chlorierung des Triarylethylens **B6** getestet. Die meisten dieser Methoden erwiesen sich jedoch als unbrauchbar, da entweder keine Chlorierung stattfand, nur minimale Ausbeuten oder untrennbare Produktgemische entstanden.

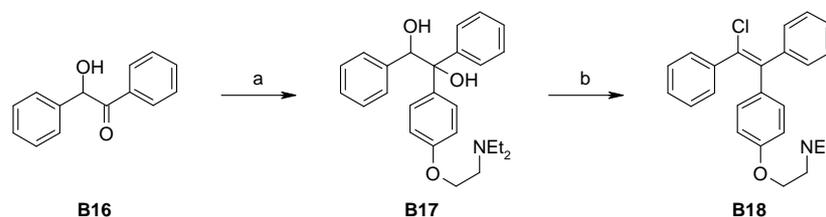
Das Gemisch an Produkt **II** und Dichlorid **B12** konnte weder durch Säulenchromatographie noch durch Umkristallisieren gereinigt werden. Deshalb sollte die Reinigung mittels präparativer HPLC durchgeführt werden, jedoch stellte sich auch diese als nicht durchführbar heraus. Zwar konnte mittels RP-Phase und CH₃CN/H₂O (0.1 % NH₃) jedenfalls eine teilweise Trennung der Substanzen erzielt werden, die Substanz war jedoch in CH₃CN unlöslich sodass diese Methode nicht verwendet werden konnte. Mit MeOH/H₂O (0.1 % NH₃) konnte keine Trennung erreicht werden. Deshalb wurde die Trennung mittels Normalphase und CHCl₃/MeOH versucht, jedoch konnten die Substanzen auf diese Weise nicht getrennt werden.

Aus diesem Grund mußte das Produkt **II** sauber hergestellt werden. Die am besten geeignete Methode schien die Chlorierung mittels Phenylseleninylchlorid und AlCl₃. Da diese Methode in kleinen Reaktionsansätzen (100 mg bis 300 mg) gute Ausbeuten und saubere Produkte ohne dem unerwünschten Dichlorid **B12** liefert, es bei größeren Mengen aber immer zu Produktgemischen aus **II** und **B12** kommt, wurde beschlossen, 1 g der benötigten Zielsubstanz **II** durch eine Vielzahl an Einzelreaktionen in kleinen Reaktionsansätzen herzustellen.

4.2 Alternative 1: Syntheseweg übers Benzoin

4.2.1 Syntheschema

Eine in der Literatur beschriebene Clomifen-Synthese verläuft wie in der folgenden Abbildung dargestellt:⁸³



(a) $p\text{-(Et}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{)C}_6\text{H}_4\text{MgBr}$, Et_2O , Rückfluss, (b) SOCl_2 , NEt_3 , Benzol, Rückfluss

Abbildung 80: Alternative 1: Synthese von Clomifen über das Benzoin

Nach Addition des Grignard-Reagenzes an Benzoin **B16** wird das so gebildete Diol **B17** in einem Schritt chloriert und dehydratisiert, und Clomifen **B18** wird erhalten. Der Vorteil dieses Synthesewegs liegt darin, dass die Chlorierung nicht an der schon gebildeten Doppelbindung erfolgt, sondern noch am Alkohol. Laut Literatur sollte es auch möglich sein, die Stereochemie dieser Reaktion zu steuern.⁸³

Die Synthese des Clomifen-Metaboliten **II** sollte prinzipiell auf die gleiche Weise erfolgen, allerdings müsste von folgender Substanz (Abbildung 81) anstelle von Benzoin ausgegangen werden:

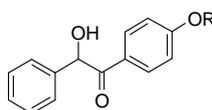
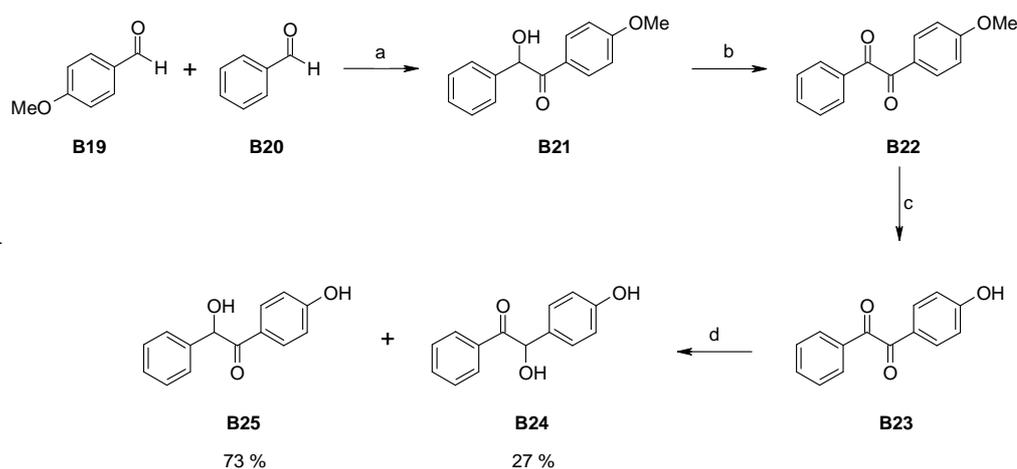


Abbildung 81: Benötigtes Edukt

4.2.2 Synthese des Benzoins

In der Literatur ist zwar eine Synthese für 4'-Hydroxybenzoin **B25** beschrieben, jedoch über 4 Stufen. Nach einer asymmetrischen Benzoinkondensation von Benzaldehyd **B20** und Anisaldehyd **B19**^{102,103} wird das erhaltene Benzoin **B21** zum Benzil **B22** oxidiert¹⁰² und anschließend der Methylether gespalten.¹⁰⁴ Das so erhaltene 4-Hydroxybenzil **B23** kann mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ zum Benzoin reduziert werden, wobei vor allem das gewünschte 4'-Hydroxybenzoin **B25** erhalten wird (Abbildung 82).¹⁰⁵



(a) KCN, EtOH, H₂O, Rückfluss, (b) CuSO₄, Pyridin, H₂O, Rückfluss, (c) HBr/AcOH, Rückfluss, (d) Na₂S₂O₄, EtOH, H₂O, Rückfluss

Abbildung 82: Literaturbeschriebene Synthese des Benzoin **B25**

Da diese Sequenz jedoch recht langwierig erschien, und die Benzoinkondensation nur mit Ausbeuten von 13-15 % durchgeführt werden konnte, sollte 4'-Hydroxybenzoin **B25** auf eine andere Weise synthetisiert werden.

4.2.2.1 Synthese des Benzoin mittels Benzoinkondensation

In Anlehnung an die Literatur¹⁰² wurde die Benzoinkondensation mit unterschiedlichen Aldehyden durchgeführt. Da es zu keiner Reaktion von Benzaldehyd **B20** mit 4-Hydroxybenzaldehyd **B26** kam, wurden stattdessen unterschiedlich substituierte 4-Hydroxybenzaldehyde eingesetzt. Bei dem als TBDMS-Ether geschützten Aldehyd **B27** kam es jedoch nur zur Spaltung des Silylethers, bei 4-(2-Diethylaminoethoxy)benzaldehyd **B28** fand keine Reaktion statt (Abbildung 83).

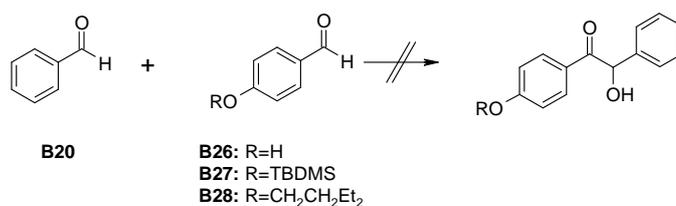


Abbildung 83: Benzoinkondensation mit unterschiedlichen Aldehyden

Deshalb wurde die Synthese von 4'-Hydroxybenzoin mittels asymmetrischer Benzoinkondensation durchgeführt.¹⁰⁶ Dabei wird vom Cyanhydrin des einen Aldehyds ausgegangen, das als TMS-Derivat **B29** geschützt wird. Nach Deprotonierung mit einer starken Base kommt es zur Reaktion mit dem zweiten Aldehyd **B20**. Der Vorteil dieser Reaktion ist, dass von vornherein exakt festgelegt werden kann, welches Produkt entsteht, da nur ein Aldehyd als Cyanhydrin eingesetzt wird (Abbildung 84).

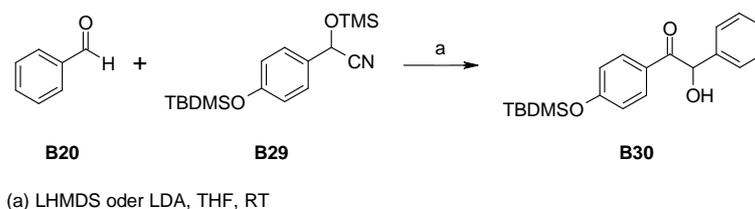


Abbildung 84: Asymmetrische Benzoinkondensation

Jedoch konnten mit dieser Methode nur Ausbeuten von etwa 10 % erzielt werden.

4.2.2.2 Synthese des Benzoins durch Oxidation

Eine weitere Möglichkeit, das gewünschte Benzoin herzustellen, ist die Oxidation des entsprechenden Deoxybenzoin. Diese Oxidation von Ketonen zu 2-Hydroxyketonen ist allerdings nur mit wenigen Oxidationsmitteln beschrieben, wie etwa mit molekularem Sauerstoff,^{107,108,109} dem Vedejs-Reagenz (Molybdäniumperoxid-Pyridin-Hexamethylphosphoramid)^{110,111} und Dibenzylperoxydicarbonat.¹¹² Eine weitere Möglichkeit, die im Vergleich zu den bisher genannten Methoden nicht zur Überoxidation führt, ist die Verwendung eines Sulfonyloxaziridins als Oxidationsmittel (Abbildung 85).¹¹³

Dabei wird mit starken Basen – wie etwa LDA, LHMDS oder KHMDS – zuerst das Enolat gebildet, das anschließend durch das Sulfonyloxaziridin oxidiert wird.

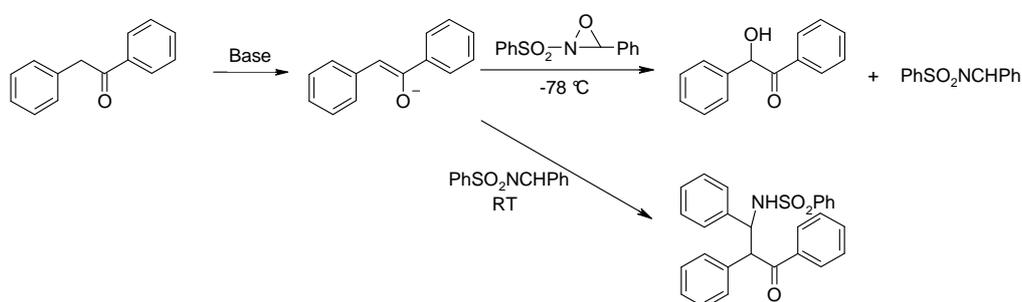


Abbildung 85: Oxidation mittels Sulfonyloxaziridin und unerwünschte Nebenreaktion

Die unerwünschte Nebenreaktion – die Bildung des Addukts aus dem während der Reaktion gebildeten Sulfonyloxaziridin und dem Enolat des eingesetzten Deoxybenzoin fällt bei der Reaktionstemperatur von -80 °C nicht ins Gewicht, sie tritt erst bei RT auf.

Positive Aspekte dieser Reaktion sind die nicht stattfindende Überoxidation zum 1,2-Diketon und die Tatsache, dass Sulfonyloxaziridine leicht herstellbar, stabil und gut lagerbar sind. Das für die Oxidation benötigte Sulfonyloxaziridin wurde analog zur Literatur hergestellt. Zuerst erfolgte die Synthese von Sulfonyloxaziridin **B33** durch Erhitzen von Benzolsulfonsäureamid **B31** und Benzaldehyddimethylacetal **B32** unter gleichzeitigem Abdestillieren des gebildeten Methanols,¹¹⁴ anschließend erfolgte die Oxidation mit *m*-CPBA zum Sulfonyloxaziridin **B34** (Abbildung 86).¹¹⁵

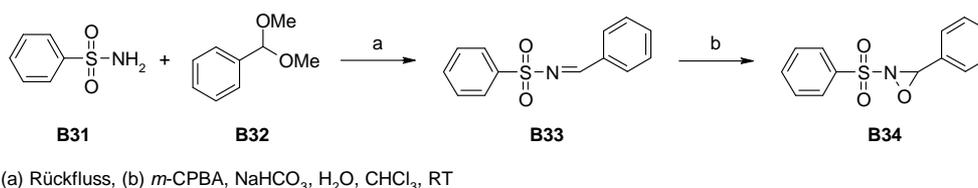


Abbildung 86: Synthese des eingesetzten Sulfonyloxaziridin **B34**

Die Oxidation von dem bereits – aus der Tamoxifen-analogen Synthese vorhandenen – Deoxybenzoin **B4** erfolgte analog zur Literatur,¹¹³ jedoch konnten nicht so gute Ausbeuten erhalten werden. In Analogie zu der in der Literatur beschriebenen Tatsache, dass mit KHMDS als Base die besten Ausbeuten erzielt werden, konnte auch in unserem Fall beobachtet werden, dass die Reaktion unter Verwendung von LHMDS nur in Spuren zu dem gewünschten Produkt **B30** führte, bei KHMDS jedoch Ausbeuten von 43 % erhalten wurden.

4.2.3 Addition des Li-Organyls an das Benzoin **B30**

Der nächste Schritt sollte die Addition des Li-Organyls an das am Phenol geschützte 4'-Hydroxybenzoin **B30** sein, allerdings ohne den gebildeten tertiären Alkohol **B35** zu dehydratisieren. Käme es zur Elimination von H₂O durch Dehydratisierung, würde der entstehende sekundäre Alkohol **B36** wahrscheinlich sofort zum Keton **B37** tautomerisieren und eine anschließende Chlorierung wäre nicht mehr möglich (Abbildung 87).

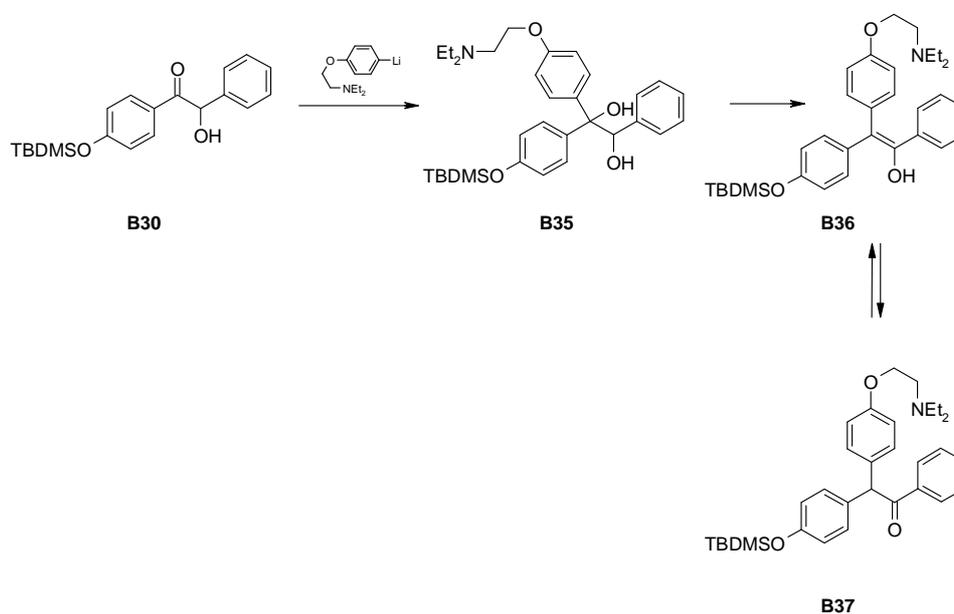


Abbildung 87: Addition des Li-Organyls an das geschützte Benzoin **B30**

Der sekundäre Alkohol des Edukts **B30** konnte nicht geschützt werden. Einerseits wäre sonst wahrscheinlich das angreifende Li-Organyl sterisch gehindert, vor allem aber könnte sonst im nächsten Schritt die Chlorierung nicht mit SOCl₂ durchgeführt werden. Es wurden 2.5 Äquivalente an Li-Organyl eingesetzt, eine Reaktion fand jedoch nicht statt. Erst durch

Zusatz von 3 Äquivalenten LiCl als Additiv konnte das gewünschte Produkt **B35** in 48 % Ausbeute erhalten werden. Dieses konnte jedoch nicht sauber erhalten werden, da es bei der Reinigung mittels Säulenchromatographie teilweise zersetzt wurde.

4.2.4 Chlorierung und Schlussfolgerung

Die anschließende Chlorierung und Dehydratisierung des durch die Grignard-Reaktion selektiv entstandenen Erythro-Diols ist in der Literatur in Ausbeuten von 19 bis 63 % beschrieben.⁸³

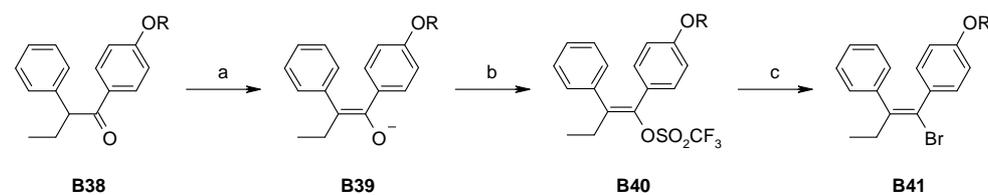
Je nach Reaktionsbedingungen und eingesetzten Reagenzien ist es möglich, unterschiedliche *E/Z*-Verhältnisse zu erhalten, wobei die Verhältnisse von *E/Z* = 89:11 zu 10:90 variieren. Dies kann dadurch begründet werden, dass – abhängig davon, wie viel Base zugesetzt wird und in welcher Reihenfolge die Zugabe der Reagenzien erfolgt – unterschiedliche Eliminationsmechanismen ablaufen, die dann zu unterschiedlichen *E/Z*-Verhältnissen führen. Die Chlorierung und Dehydratisierung von **B35** wurde mit SOCl₂ unter Zusatz von NEt₃ durchgeführt, da mittels dieser Methode in der Literatur die höchsten Ausbeuten erzielt werden,⁸³ es konnte jedoch weder Produkt noch Edukt isoliert werden.

Aufgrund der Tatsache, dass dieser Syntheseweg über das Benzoin generell zu Schwierigkeiten führte und die Ausbeute bis zum Edukt für die Chlorierung nur bei 11 % lag, wurden keine weiteren Versuche unternommen, die Chlorierung doch noch erfolgreich durchzuführen und zu optimieren.

4.3 Alternative 2: Chlorierung übers Enolat

In der Literatur ist eine Bromierung beschrieben, mittels der ein 1,2-Diphenylbutanon **B38** in ein 1-Brom-1,2-diphenyl-1-buten **B41** übergeführt wird, um anschließend durch eine Kupplungsreaktion Tamoxifen und Tamoxifen-Derivate herzustellen.¹¹⁶

Die Bromierung läuft nach folgendem Mechanismus ab: Nach Bildung des Enolats **B39** mit einer starken Base wird dieses mit PhN(Tf)₂ als Triflat **B40** abgefangen und anschließend mit LiBr zum Bromid **B41** umgesetzt (Abbildung 88).

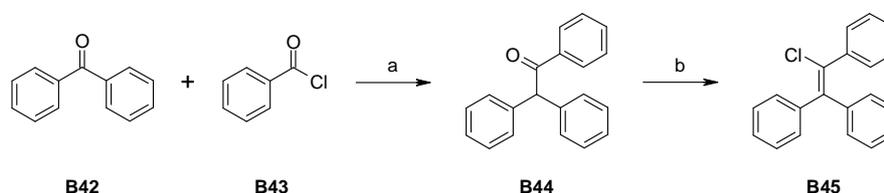


(a) KH, THF, RT, (b) Tf₂NPh, (c) LiBr, RT

Abbildung 88: Literaturbeschriebene Bromierung eines 1,2-Diphenylbutanons

Analog dazu sollte es möglich sein, ein geeignetes 1,2,2-Triarylethanon unter ähnlichen Bedingungen mit LiCl zu chlorieren.

Vor Synthese des benötigten 1,2,2-Triarylethanons wurde eine Testreaktion am 1,2,2-Triphenylethanon **B44** durchgeführt, wobei eine 39 % ige Ausbeute an 2-Chlor-1,1,2-triphenylethylen **B45** erzielt werden konnte (Abbildung 89).



(a) TiCl_4 , Zn, THF, Rückfluss, (b) LHMDS, Ti_2NPh , LiCl, THF, RT

Abbildung 89: Testreaktion zur Chlorierung über die Enolat-Zwischenstufe

Das benötigte 1,2,2-Triphenylethanon **B50** sollte mittels einer McMurry-Reaktion aus einem geeignet disubstituierten 4,4'-Dihydroxybenzophenon **B46** und Benzoylchlorid **B43** synthetisiert werden (Abbildung 89).¹¹⁷

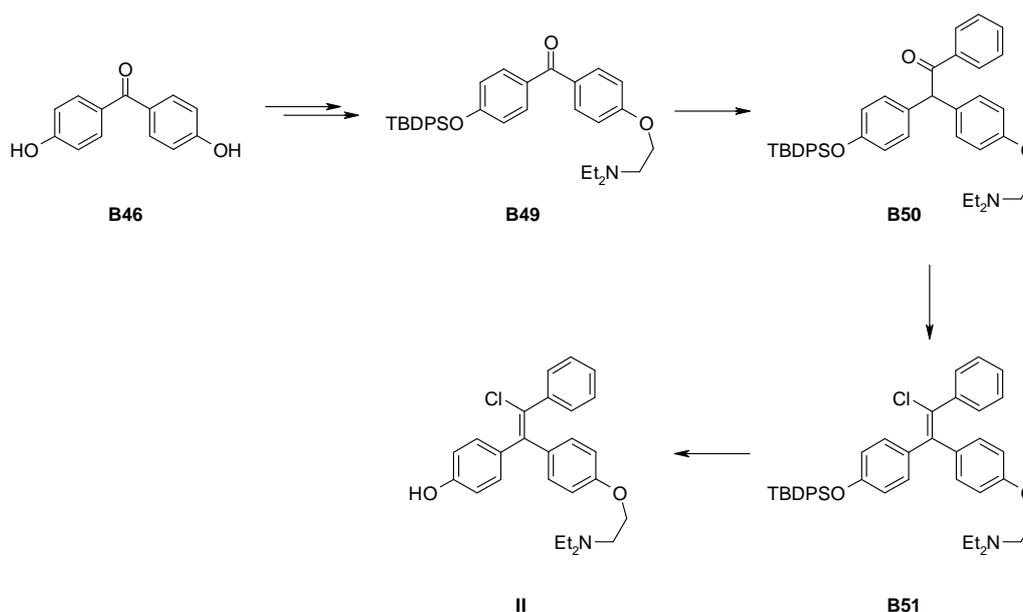


Abbildung 90: Geplanter Syntheseweg mittels Bromierung des Enolats

4.3.1 Synthese des disubstituierten Benzophenons

Die Synthese des gewünschten disubstituierten Benzophenons **B49** kann auf zwei Wegen erfolgen. Entweder kann zuerst eine Hydroxygruppe verethert werden und anschließend die zweite als Silylether geschützt werden, oder umgekehrt (Abbildung 91).

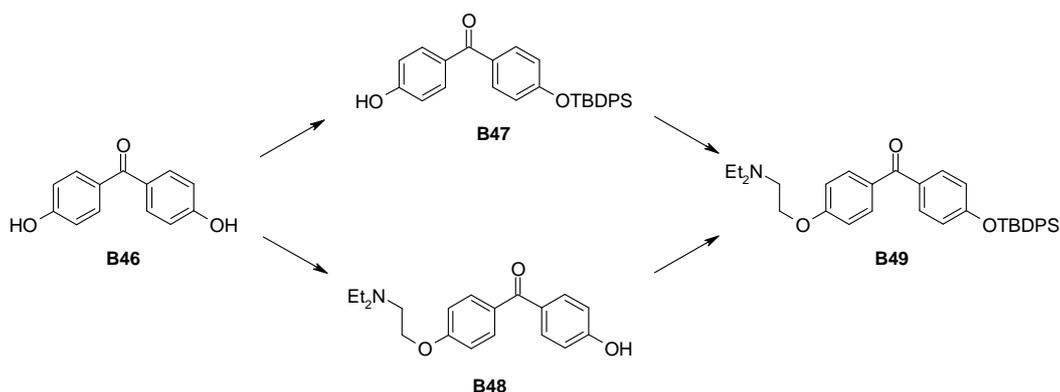


Abbildung 91: Mögliche Synthesen des disubstituierten 4,4'-Dihydroxybenzophenons **B49**

Jedoch zeigte sich, dass beide Wege nicht zum gewünschten Erfolg führten. Der erste Weg, die Veretherung als Aminoether im ersten Schritt, konnte nur in Ausbeuten von 16 % durchgeführt werden, da das Produkt **B48** ein Aminoalkohol ist und deshalb aus der wässrigen Phase nur sehr schwer und in geringen Mengen isolierbar ist, die anschließende Silylierung führte zu keinen Problemen.

Die zweite Methode, zuerst eine Hydroxygruppe als Silylether zu schützen und anschließend die zweite zu verethern, zeigte sich allerdings auch als problembehaftet. Auch hier ist es schwierig, selektiv nur eine Hydroxygruppe zu schützen, da das disubstituierte Produkt bevorzugt entsteht. Der Vorteil ist jedoch, dass das Produkt **B47** gut isoliert werden kann. Die anschließende Veretherung konnte jedoch nicht wie geplant durchgeführt werden, denn der Silylether wurde während der Reaktion gespalten und das doppelt veretherte Produkt wurde erhalten.

Eine Alternative zu diesen zwei Reaktionswegen wäre es, dass Benzophenon-Gerüst als Ganzes aufzubauen, was durch eine Grignard-Reaktion an ein geeignetes Benzonnitril möglich sein sollte, jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte.

4.3.2 McMurry-Kupplung und Schlussfolgerung

Die geplante McMurry-Reaktion des disubstituierten 4,4'-Dihydroxybenzophenon **B49** mit Benzoylchlorid **B43** konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden, da es zur Zersetzung kam und weder Produkt noch Edukte isoliert werden konnten.

Die Alternative, 4,4'-Dihydroxybenzophenon **B46** selbst einzusetzen, war nicht möglich, da dieses sofort mit Benzoylchlorid **B43** bevorzugt den Ester bilden würde, anstatt unter McMurry-Bedingungen zu reagieren. Eine weitere Alternative wäre die Schützung von 4,4'-Dihydroxybenzophenon als Ester und die anschließende Durchführung der McMurry-Reaktion. Das jedoch würde zu mehreren Reaktionsschritten führen, und das Problem der anschließenden selektiven Veretherung wäre auch noch vorhanden.

Diese Methode der Chlorierung wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht, da auch noch bei der anschließenden Chlorierung weitere Probleme befürchtet wurden.

4.4 Analytik

Die als Trimethylsilylether derivatisierte Substanz **II** wurde mittels GC/MS gemessen und die Ergebnisse mit denen eines Ausscheidungsversuches verglichen. Somit konnte herausgefunden werden, dass eines der beiden Isomeren der hergestellten Substanz **II** tatsächlich ein Metabolit ist, dass aber ev. auch noch andere Metabolite vorhanden sind (Abbildung 92).

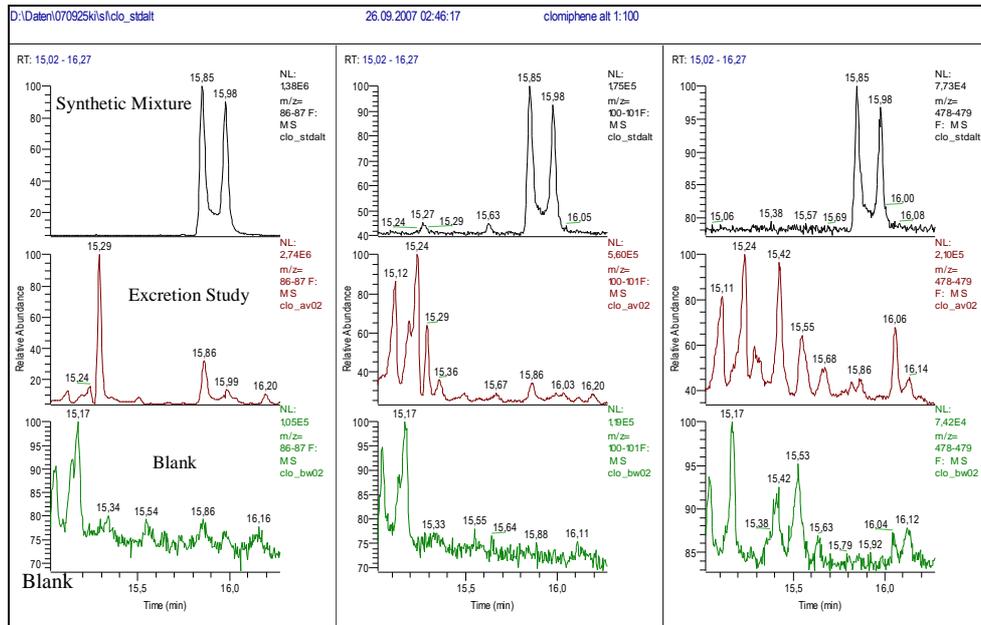


Abbildung 92: GC/MS-Analyse des Clomifen-Metaboliten **II** und Vergleich mit Ausscheidungsversuch

Weiters wurde noch ein Authentizitätsnachweis durchgeführt (Abbildung 93).

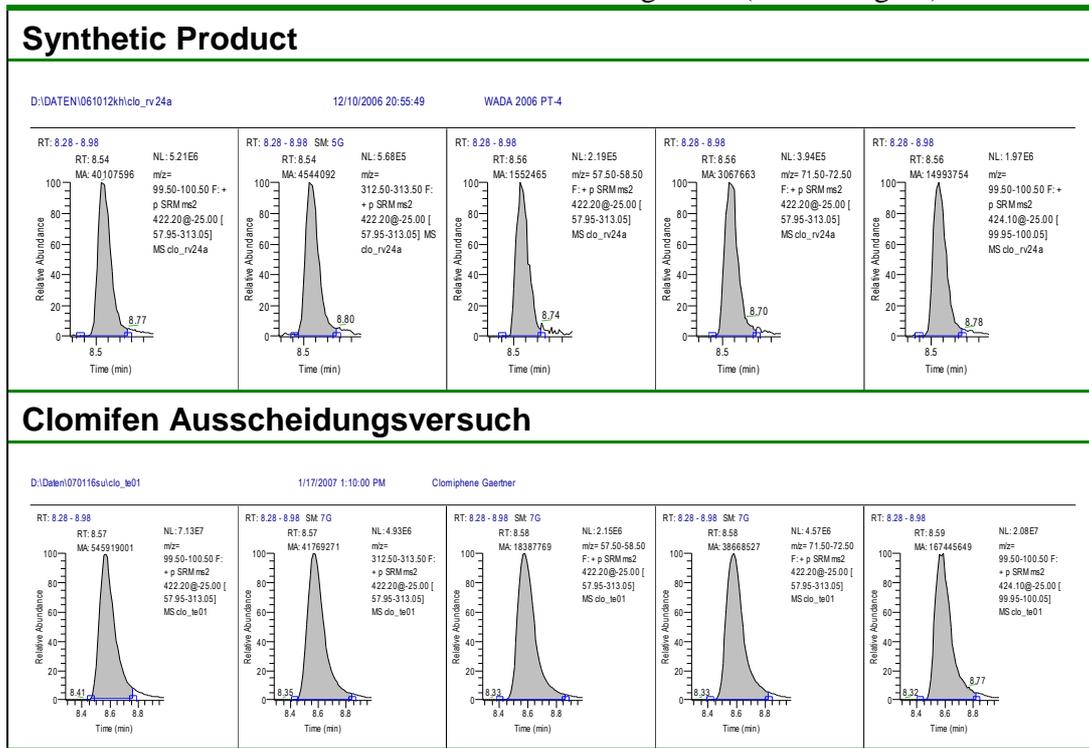


Abbildung 93: Authentizitätsnachweis vom Clomifen-Metaboliten **II**

5 Synthese vom Toremifen-Metaboliten III

5.1 Syntheschema und Syntheseplan

Für die Synthese von Toremifen **C1** und Toremifen-Derivaten sind in der Literatur noch nicht sehr viele verschiedene Methoden beschrieben.

Die eine Variante beruht auf der Synthese des entsprechenden Alkohols **C2**, der anschließend mit Thionylchlorid in das Chlorid **C1** übergeführt wird (Abbildung 94). Der Alkohol **C2** wird in diesen Fällen entweder durch eine Metallorganyl-Reaktion und anschließende Dehydratisierung¹¹⁸ oder durch eine Abfolge mehrerer Kondensationsreaktionen hergestellt.¹¹⁹ Beide Synthesewege werden allerdings nicht näher erläutert.

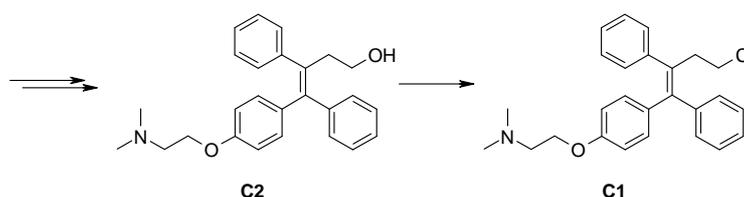


Abbildung 94: Literaturbeschriebene Synthesemethode für Toremifen

Aufgrund der Tatsache, dass *N*-Demethyltoremifen **III** synthetisiert werden sollte und deshalb ein sekundäres Amin vorhanden ist, müssten für Synthesewege, die auf dem Einsatz von Metall-Organyle beruhen, Schutzgruppen eingeführt werden.

Deshalb wurde die Synthese mittels McMurry-Reaktion (Abbildung 95) geplant, die die zweite in der Literatur beschriebene Synthesemethode für Toremifen **C1** und Toremifen-Derivate ist.^{23,39}

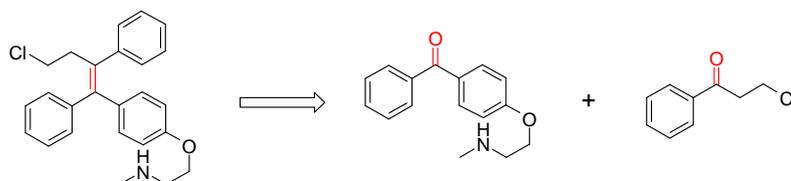


Abbildung 95: Retrosynthese von *N*-Demethyltoremifen **III**

5.2 Synthese der Edukte

5.2.1 Synthese von 3-Chlorpropiofenon (C5)

3-Chlorpropiofenon **C5** wurde mittels Friedel-Crafts-Acylierung von 3-Chlorpropionylchlorid **C4** mit AlCl_3 in Benzol **C3** hergestellt und in 70 % iger Ausbeute erhalten.

5.2.2 Synthese des Benzophenon-Teils (C9)

Der Benzophenon-Teil **C9** sollte ausgehend von 4-Hydroxybenzophenon **C8** hergestellt werden, wobei zuerst die Veretherung mit (2-Chlorethyl)methylamin Hydrochlorid **C7** durchgeführt werden sollte.

(2-Chlorethyl)methylamin Hydrochlorid **C7** wurde durch Reaktion von 2-(Methylamino)ethanol **C6** mit SOCl_2 in CH_2Cl_2 hergestellt,^{120,121} die anschließende Veretherung mit NaH konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden, es wurde ausschließlich Edukt isoliert (Abbildung 96).

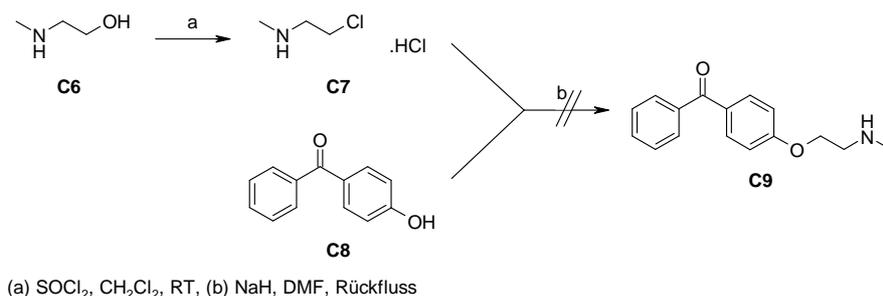


Abbildung 96: Geplante Synthese des Benzophenon-Teils **C9**

Deshalb musste die gewünschte Substanz **C9** in zwei Schritten synthetisiert werden. Zuerst wurde 4-Hydroxybenzophenon **C8** mit 1,2-Dibromethan **C10** verethert,^{122,123,124} anschließend sollte mit Methylamin **C12** das Amin gebildet werden (Abbildung 97).¹²⁵

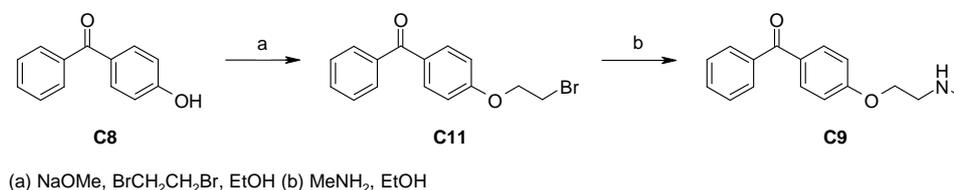


Abbildung 97: Synthese des benötigten Aminoethers **C9**

Sowohl die Veretherung als auch die Aminierung konnten nur in Ausbeuten von etwa 50 bis 60 % durchgeführt werden, jedoch sind auch einige in der Literatur beschriebenen Reaktionen kaum erfolgreicher.^{124,126}

5.3 McMurry-Reaktion

Der Unterschied der durchzuführenden McMurry-Reaktion zu den in der Literatur beschriebenen Synthesen von Toremifen **C1** liegt in der Aminoethoxyseitenkette. Toremifen **C1** besitzt eine *N,N*-Dimethylethoxyseitenkette, der gewünschte Metabolit **III** jedoch ist das demethylierte Produkt, sodaß ein sekundäres Amin statt einem tertiären Amin vorhanden ist.

Amine sind generell gut verträglich mit den McMurry-Reaktionsbedingungen, jedoch werden die meisten Reaktionen mit tertiären Aminen beschrieben.⁴⁰ Mit sekundären oder primären

Aminen sind schon deutlich weniger Reaktionen beschrieben (siehe Tabelle 18).^{127,128,129,130,131}

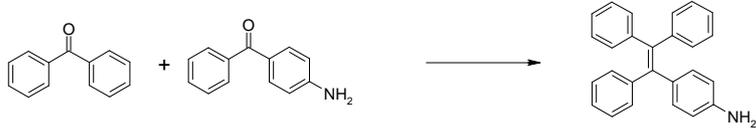
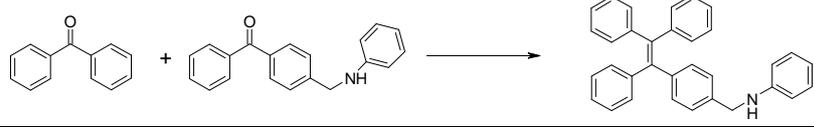
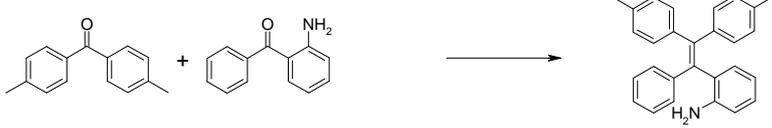
Reaktion	Ausbeute	Lit.
	80 %	131
	68 %	131
	70 %	130

Tabelle 18: Literaturbeschriebene McMurry-Reaktionen mit sekundären Aminen

Da jedoch im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Reaktionen (siehe Tabelle 18) nicht nur ein Amin vorhanden war, sondern das zweite Edukt zusätzlich noch ein Chloratom besitzt, kann folgende Nebenreaktion auftreten: Das Alkylchlorid **C5** kann mit dem Amin **C9** reagieren und es kommt zur Alkylierung (siehe Abbildung 98) unter Bildung von **C13**.

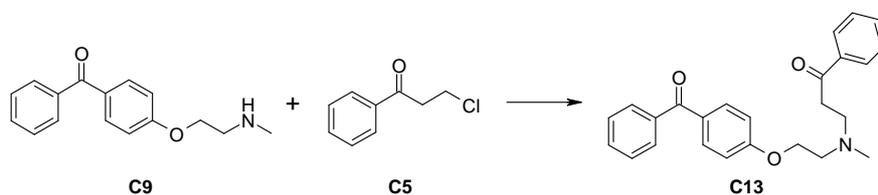


Abbildung 98: Mögliche Nebenreaktion während der McMurry-Reaktion

Dies könnte auch die relativ geringe Ausbeute der erwünschten McMurry-Reaktion von etwa 30 % erklären.

Eine Möglichkeit, diese Nebenreaktion zu verhindern, ist die Schützung des sekundärenamins. Dieses wurde sowohl als Methylamid **C14** als auch als Methylcarbammat **C15** geschützt, jedoch konnte mit diesen beiden Substanzen die McMurry-Reaktion nicht erfolgreich durchgeführt werden (Abbildung 99). Bei beiden Reaktionen konnte weder Produkt **C16** und **C17** isoliert noch Edukt **C14** und **C15** rückgewonnen werden, sodass angenommen wurde, dass es während der Reaktion zur Zersetzung der Edukte und zu anderen Nebenreaktionen kam.

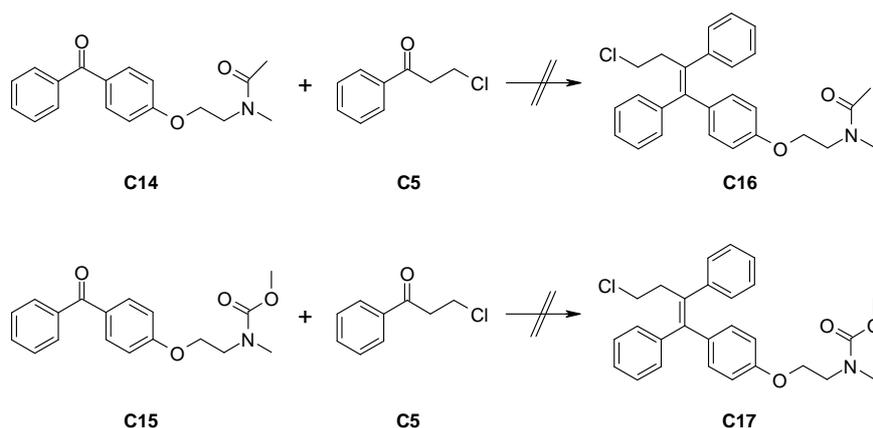


Abbildung 99: McMurry-Reaktion mit den geschützten Aminen

5.4 Trennung der Isomere

Bei der durchgeführten Synthese mittels McMurry-Reaktion kommt es zur Bildung beider Isomere in einem Verhältnis von 1:1.76. Da jedoch der Metabolit das *Z*-Isomer ist, sollten die beiden entstandenen Isomere getrennt werden, mittels normaler Säulenchromatographie war dies jedoch nicht möglich.

In der Literatur¹³² ist die Trennung der Toremifen-Isomeren mittels wiederholtem Umkristallisieren beschrieben, jedoch konnte auf diese Weise keine Trennung der beiden Produkte erreicht werden.

Auch die in der Literatur beschriebene Methode der Synthese des *Z*-Isomers durch Isomerisierung mittels HBr, wobei das Hydrobromid des *Z*-Isomers ausfällt und das *E*-Isomer in Lösung bleibt,¹³³ konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden, die beiden Isomere konnten nicht getrennt werden.

Weiters wurde versucht, die Isomere mittels präparativer HPLC zu trennen. Zahlreiche Methoden zur HPLC-Analyse von Toremifen und Toremifen-Metaboliten im Urin sind in der Literatur beschrieben.^{134,135,136,137} Da in diesen Fällen jedoch nie Isomere getrennt werden müssen, da Toremifen nur aus dem *Z*-Isomer besteht, können diese Bedingungen nicht zur Trennung der Isomere verwendet werden. Bei Verwendung eines Laufmittels von Acetonitril:H₂O (0.1 % NH₃) konnten die Isomere auf der analytischen HPLC getrennt werden, jedoch muss diese Methode für die präparative HPLC noch weiter optimiert werden. Mittels Aufnahme von NOE-Spektren des Isomerengemisches kann jedoch mit relativ großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass die im Überschuss vorhandene Substanz das gewünschte *Z*-Isomer ist. Bei dem in geringerer Menge vorliegenden Isomer konnte nämlich zwischen der der Doppelbindung nähergelegenen CH₂-Gruppe der Chlorethylseitenkette und den der Doppelbindung nähergelegenen H-Atomen des Phenylrings, der die Aminoethoxyseitenkette trägt, ein NOE-Effekt beobachtet werden (Abbildung 100).

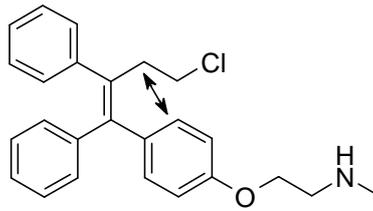


Abbildung 100: Beobachteter NOE-Effekt des im Unterschuß vorliegenden Isomeren

5.5 Analytik

Die synthetisierte Substanz **III** sollte – genauso wie die Tamoxifen- und Clomifen-Metaboliten mit den Ergebnissen eines Ausscheidungsversuches verglichen werden. In dem durchgeführten Ausscheidungsversuch konnte dieser Metabolit jedoch nicht gefunden werden.

6 Synthese der Cyclofenil-Metaboliten **IV**, **V** und **VI**

6.1 Retrosynthetische Betrachtungen

Da sich die drei zu synthetisierenden Verbindungen – 2-Hydroxy-, 3-Hydroxy- und 4-Hydroxycyclofenil – nur in der Position der einen Hydroxygruppe unterscheiden, sollte es möglich sein, sie auf die gleiche Weise herzustellen. Ausgehend von einer McMurry-Reaktion kann in einem Schritt aus 4,4'-Dihydroxybenzophenon und dem jeweiligen Hydroxycyclohexanon die gewünschte Substanz erhalten werden (Abbildung 101).

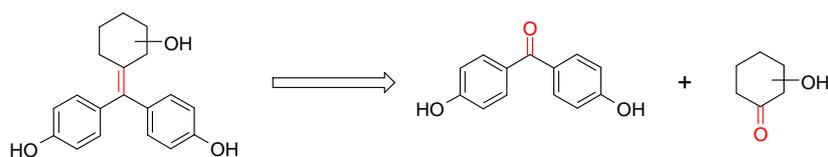


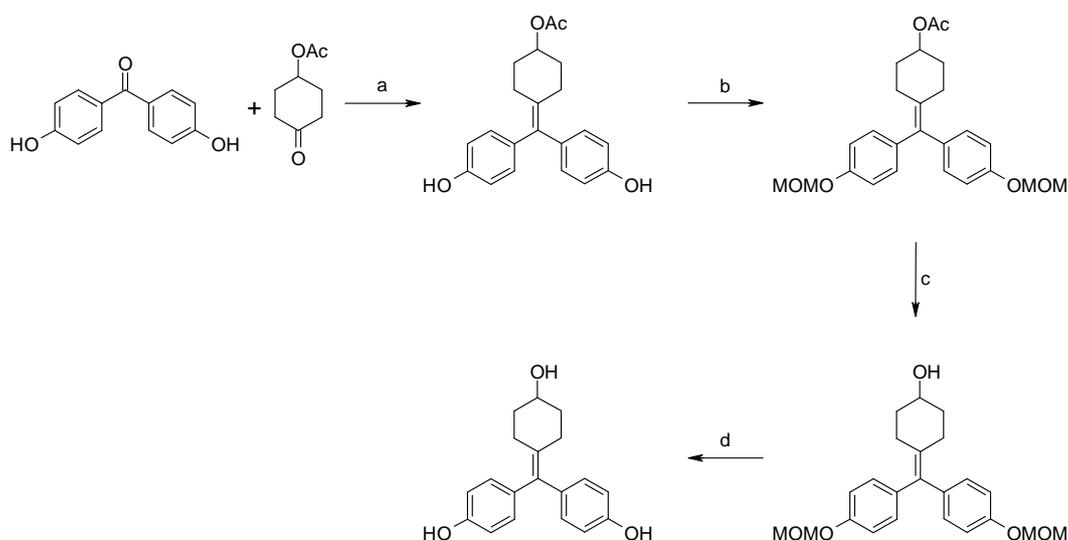
Abbildung 101: Retrosynthese von den 3 Isomeren von Hydroxycyclofenil

6.2 Synthese mittels McMurry-Reaktion

6.2.1 Synthese von 3-Hydroxy- und 4-Hydroxycyclofenil (**V** und **VI**)

Sowohl das 3-Hydroxy- als auch das 4-Hydroxyderivat (**V** und **VI**) von Cyclofenil wurden mittels McMurry-Reaktion synthetisiert. Aufgrund der in Kapitel 3.1.2.1 bereits erwähnten Vorteile der McMurry-Reaktion – einfache Durchführung, gute Ausbeuten, bevorzugte Bildung des Kreuzprodukts – erschien sie als eine sehr gute Synthesemethode. Außerdem kann so in einem Schritt – ausgehend von 4,4'-Dihydroxybenzophenon **D1** und dem jeweiligen Hydroxycyclohexanon **D2** und **D3** – das gewünschte Produkt gebildet werden, für alle anderen Synthesewege – z.B. Metathese, Wittig, Metallorganyl-Reaktionen – wären deutlich mehr Reaktionsschritte notwendig.

Die Synthese des 4-Hydroxymetaboliten **VI** von Cyclofenil mittels McMurry-Reaktion war schon literaturbekannt, allerdings über mehrere Stufen mit einer Gesamtausbeute von 52 % (Abbildung 102).¹³⁸



(a) TiCl_4 , Zn, THF, Rückfluss, (b) MOMCl, NaH, DMF, RT, (c) K_2CO_3 , MeOH, H_2O , RT, (d) HCl, MeOH, RT

Abbildung 102: Literaturbeschriebene Synthese von 4-Hydroxycyclofenil VI

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass die Synthese der Hydroxyderivate auch ohne Schützung des Hydroxycyclohexanons **D2** und **D3** möglich ist. So konnten sowohl das 3-Hydroxy- als auch das 4-Hydroxyderivat **V** und **VI** in 51 % bzw. in 59 % Ausbeute erhalten werden.

Aufgrund der Tatsache, dass die Reinigung der entstandenen Produkte schwierig war, da diese extrem polar, schwer zu chromatographieren und umzukristallisieren waren, wurde versucht, die McMurry-Reaktion mit dem doppelt acetylierten Benzophenon **D4** durchzuführen (Abbildung 103). Tatsächlich konnten die so erhaltenen Produkte **D5** und **D6** leichter gereinigt werden. Die Ausbeute war jedoch geringer (Tabelle 19, Eintrag 2 und 4), weshalb dann doch die direkte Synthese mit dem ungeschützten 4,4'-Dihydroxybenzophenon **D1** bevorzugt wurde (Tabelle 19, Eintrag 1 und 3).

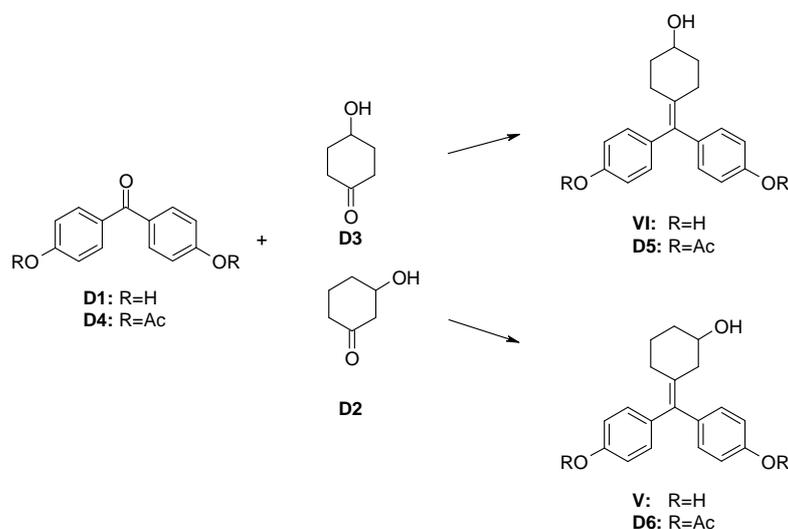


Abbildung 103: Synthesen von 3-Hydroxy- und 4-Hydroxycyclofenil V und VI

	R	Hydroxycyclohexanon	Ausbeute
1	H	4-Hydroxycyclohexanon	59 %
2	Ac	4-Hydroxycyclohexanon	47 %
3	H	3-Hydroxycyclohexanon	51 %
4	Ac	3-Hydroxycyclohexanon	42 %

Tabelle 19: Ergebnisse der McMurry-Reaktionen

6.2.2 Synthese von 2-Hydroxycyclofenil **IV**

Auch 2-Hydroxycyclofenil **IV** sollte – analog zu den beiden anderen Substanzen mittels McMurry-Reaktion synthetisiert werden. Es zeigte sich jedoch, dass es bei dieser Reaktion zu Problemen kam. Anstelle der Bildung des gewünschten Produkts entstand [Bis(4-hydroxyphenyl)methylen]cyclohexan **D8** in 42 % iger Ausbeute (Abbildung 104).

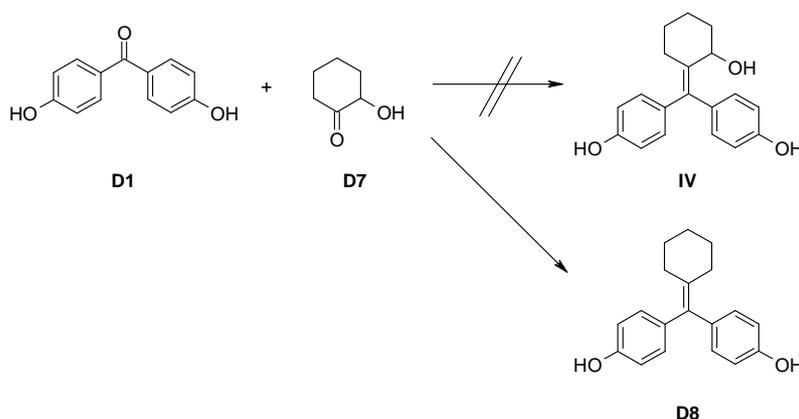


Abbildung 104: Geplante McMurry-Kupplung und tatsächlich entstandenes Produkt

In der Literatur ist zwar beschrieben, dass Alkohole mit den Bedingungen der McMurry-Reaktion gut kompatibel sind und zu keinen Nebenreaktionen oder unerwünschten Produkten führen, mit der Ausnahme von allylischen Alkoholen, die dimerisieren (Abbildung 105).⁴⁰



Abbildung 105: McMurry-Reaktion von Allylalkoholen

Andererseits können Pinakole mittels McMurry-Bedingungen reduziert werden, und der Mechanismus der McMurry-Reaktion selbst läuft über eine Pinakol-Zwischenstufe ab. Da in der gewünschten Reaktion neben dem reagierenden Pinakol eben noch eine benachbarte Hydroxygruppe vorliegt, könnte diese ev. auch noch weiter reagieren. Eine Bildung des beobachteten Produkts wäre somit denkbar.

6.3 Alternative McMurry-Synthesen

6.3.1 Retrosynthetische Betrachtungen

Aufgrund der Tatsache, dass die McMurry-Reaktion mit 2-Hydroxycyclohexanon **D7** nicht erfolgreich war, wurde nach anderen Synthesemöglichkeiten gesucht.

Einerseits sollte die McMurry-Reaktion mit unterschiedlichen Schutzgruppen am 2-Hydroxycyclohexanon **D9-D11** getestet werden, andererseits sollte sie mit 2-Chlorcyclohexanon **D12** durchgeführt werden und anschließend das Chlor im entstandenen Produkt durch eine Hydroxygruppe substituiert werden (Abbildung 106).

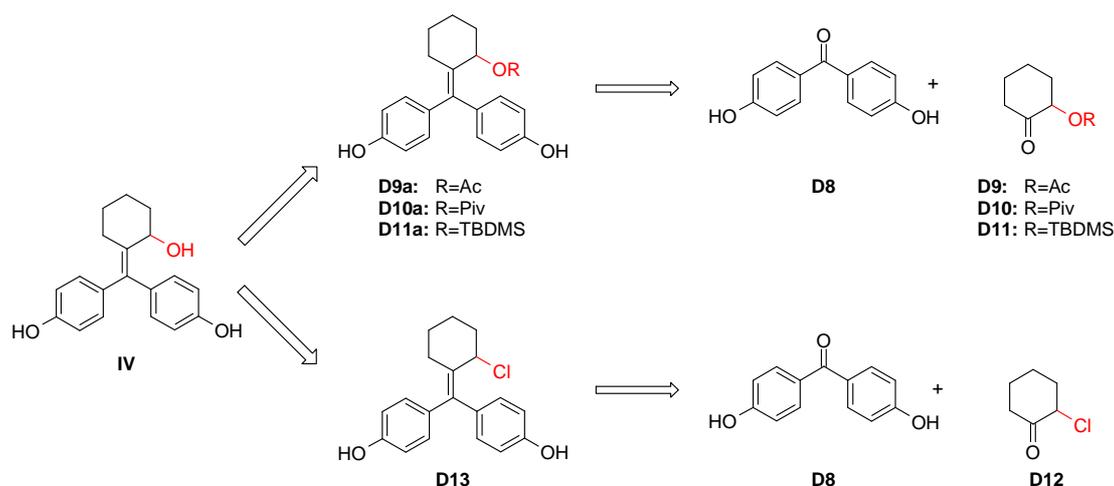


Abbildung 106: Retrosynthese von 2-Hydroxycyclofenil **IV**

6.3.2 Syntheseversuche mittels McMurry-Reaktion mit verschiedenen Schutzgruppen

Als erste Schutzgruppe wurde ein Acetat **D9** gewählt, da diese Schutzgruppe einerseits gegenüber den McMurry-Bedingungen stabil sein sollte, andererseits aber sowohl leicht einzuführen als auch leicht abspaltbar ist. Jedoch führte die darauf folgende McMurry-Reaktion nicht zum richtigen Produkt, sondern wiederum nur zur reduzierten Verbindung, allerdings in niedrigeren Ausbeuten (Tabelle 20, Eintrag 1). Aus diesem Grund wurde angenommen, dass der Acetylrest durch die Reaktionsbedingungen bereits gespalten wird. Deshalb wurde als nächstes eine Schutzgruppe gewählt, die gegenüber den verwendeten Reaktionsbedingungen stabil ist. Die Pivaloat-Gruppe sollte diese Voraussetzungen erfüllen. Jedoch kam es auch hier nicht zur Bildung des gewünschten Produkts. Wiederum wurde nur die reduzierte Verbindung hergestellt (Tabelle 20, Eintrag 2). Deshalb wurde eine Schutzgruppe getestet, die kein Ester ist, und die Reaktion wurde mit dem als TBDMS-geschützten 2-Hydroxycyclohexanon **D11** durchgeführt (Tabelle 20, Eintrag 3). Dabei kam es jedoch zur Zersetzung und es konnte kein Produkt erhalten werden (Abbildung 107).

Aufgrund der Tatsache, dass keine der drei getesteten Substanzen **D9-D11** zur gewünschten Zielsubstanz führte, wurden keine weiteren Schutzgruppen getestet. In der Literatur findet man keine McMurry-Reaktion, in der eines der beiden Ketone an Position 2 einen Hydroxy-, Ester- oder sonstigen Substituenten hat. Dies weist darauf hin, dass es in diesem Fall zur Reduktion, nicht aber zum gewünschten Kupplungsprodukt kommt.

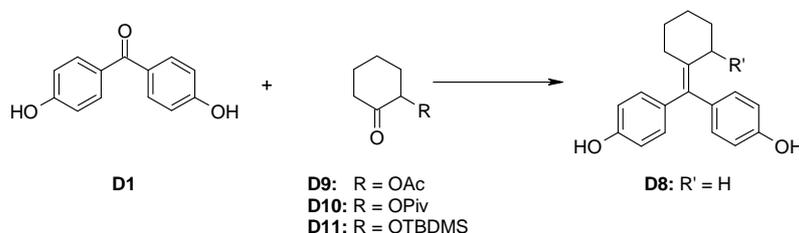


Abbildung 107: McMurry-Reaktion mit unterschiedlichen Schutzgruppen

	R	R'	Ausbeute D8
1	-OAc	H	33 %
2	-OPiv	H	55 %
3	-OTBDMS	---	---

Tabelle 20: Ergebnisse der McMurry-Reaktion bei Einsatz verschiedener Schutzgruppen

6.3.3 McMurry-Reaktion mit 2-Chlorcyclohexanon

Auch die McMurry-Reaktion mit 2-Chlorcyclohexanon **D12** konnte nicht erfolgreich durchgeführt werden. Wie bei allen anderen McMurry-Reaktionen mit einem Substituenten in Position 2 am Cyclohexanon, kam es auch hier nur zur Bildung des reduzierten Produkts **D8**, allerdings in 91 % iger Ausbeute (Abbildung 108).

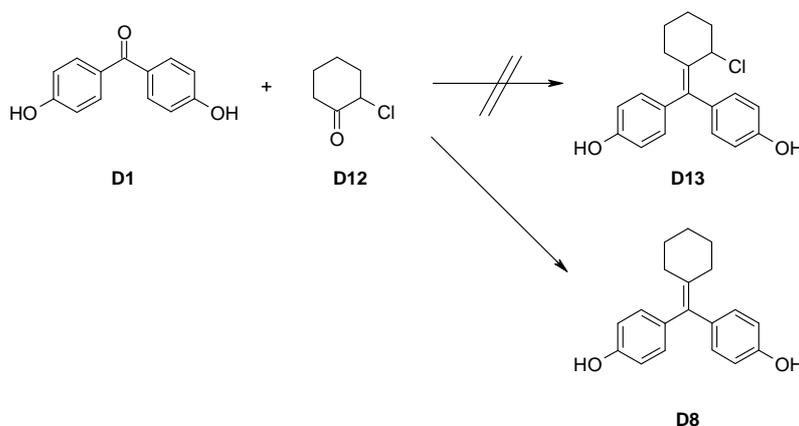


Abbildung 108: McMurry-Reaktion mit 2-Chlorcyclohexanon **D12**

6.4 Synthese über die Halogenverbindung

Da das [Bis(4-hydroxyphenyl)methylen]cyclohexan **D8** durch verschiedenste McMurry-Reaktionen bereits hergestellt war, sollte in einer weiteren Versuchsreihe getestet werden, ob es möglich ist, die allylische Position zu bromieren, und diese anschließend in den gewünschten Alkohol **IV** überzuführen (Abbildung 109).

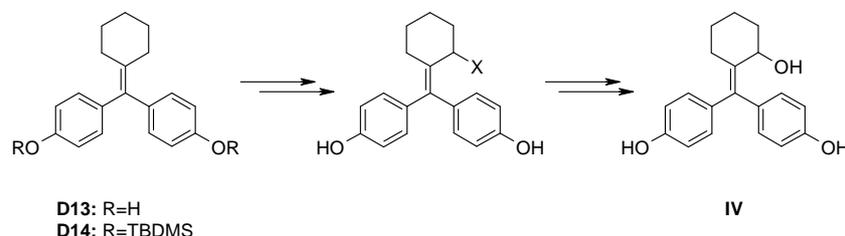


Abbildung 109: Geplante Synthese von 2-Hydroxycyclofenil **IV** mittels einer Halogenverbindung als Zwischenstufe

Bromierungen dieser Art werden üblicherweise mit NBS als Bromierungsmittel und Dibenzoylperoxid bzw. AIBN als Radikalstarter durchgeführt. In der Literatur gibt es zahlreiche Beispiele für erfolgreiche Bromierungen dieser Art.^{139,140,141}

Die Bromierung wurde mittels NBS durch Erhitzen auf Rückfluss in wasserfreiem CCl₄ durchgeführt, wobei entweder AIBN oder Dibenzoylperoxid eingesetzt wurden. Jedoch kam es, weder am ungeschützten **D13** noch am als TBDMS-geschützten Edukt **D14** zur gewünschten Bromierung, und es konnte jeweils nur Edukt rückgewonnen werden.

Auch eine Bromierung und Chlorierung analog zu der in Kapitel 4.1.3.1.2 beschriebenen Methode mittels PhSeCl und NCS bzw. PhSeBr und NBS wurde getestet, jedoch konnte in beiden Fällen das gewünschte Produkt nicht erhalten werden.

6.5 Synthese über das Keton

6.5.1 Retrosynthetische Betrachtungen

Eine weitere Möglichkeit, die gewünschte Substanz herzustellen, bietet die Synthese des Ketons und die anschließende Reduktion zum Alkohol.

Das Keton könnte auf unterschiedliche Weise hergestellt werden, wobei folgende Möglichkeiten untersucht wurden: die Kondensationsreaktion von 4,4'-Dihydroxybenzophenon mit Cyclohexanon, die Addition eines Metallorganyls – gebildet aus dem geschützten 2-Chlorcyclohexanon – an 4,4'-Dihydroxybenzophenon und die Addition eines Metallorganyl – gebildet aus dem geschützten 4-Bromphenol – an ein geeignetes Cyclohexanoncarbonsäurederivat (Abbildung 110).

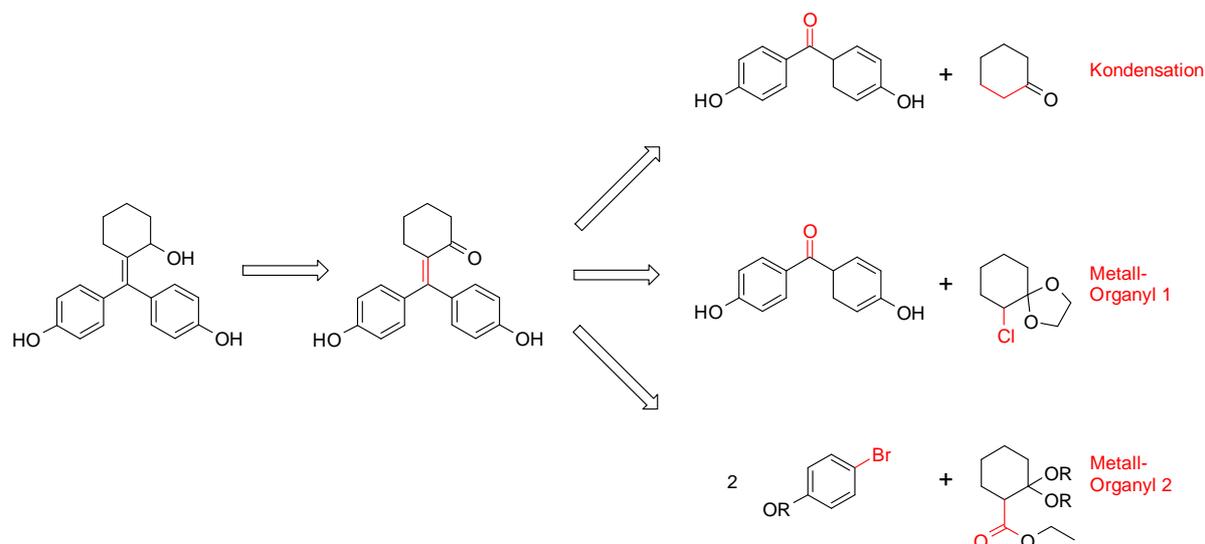


Abbildung 110: Retrosynthese des benötigten Ketons

6.5.2 Synthese mittels Kondensation

Die Kondensation zum gewünschten Produkt sollte ausgehend von Cyclohexanon **D15** und dem als TBDMS-geschützten 4,4'-Dihydroxybenzophenon **D16** erfolgen (Abbildung 111). Mittels LHMDS sollte aus dem Cyclohexanon **D15** das Enolat gebildet werden, das anschließend mit dem Benzophenon **D16** reagieren sollte. Es wurde jedoch festgestellt, dass es weder bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ oder bei RT zur Reaktion kam, bei Rückfluss hingegen kam es nur zur Abspaltung der Silylgruppen, das gewünschte Produkt **D17** wurde nicht gebildet.

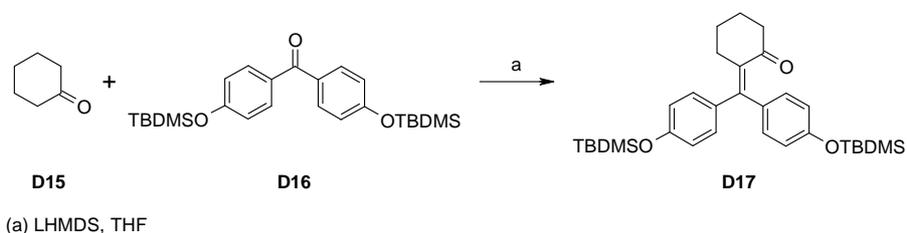


Abbildung 111: Geplante Kondensation von Cyclohexanon und Dihydroxybenzophenon

6.5.3 Synthese mittels Metall-Organyl 1

Der nächste Versuch, die gewünschte Substanz herzustellen, war die Reaktion über ein Metall-Organyl. So ist die Reaktion von Cyclohexylmagnesiumchlorid an das TBDMS-geschützte 4,4'-Dihydroxybenzophenon **D16** in 92 % iger Ausbeute beschrieben.¹⁴²

2-Chlorcyclohexanon **D12** wurde zunächst als Ketal durch Reaktion mit Ethylenglykol geschützt,^{143,144} um eine Reaktion mit sich selbst auszuschließen, anschließend sollte durch Metall-Halogen-Tausch mit *n*-BuLi das Li-Organyl hergestellt werden und dieses mit dem als TBDMS-geschützten 4,4'-Dihydroxybenzophenon **D16** reagieren (Abbildung 112).

Es kam jedoch zu keiner Reaktion, was wahrscheinlich auf der sterischen Hinderung durch die Ketalgruppe begründet ist. So war es – wie auch schon bei Tamoxifen – nicht möglich, diese Addition mit einem Metall-Organyls durchzuführen. Die sterische Hinderung war in diesem Fall sogar geringer (siehe Kapitel 3.1.5). So beschreibt auch die Literatur,⁶² dass solche Reaktionen – wenn überhaupt – nur in sehr geringen Ausbeuten ablaufen.

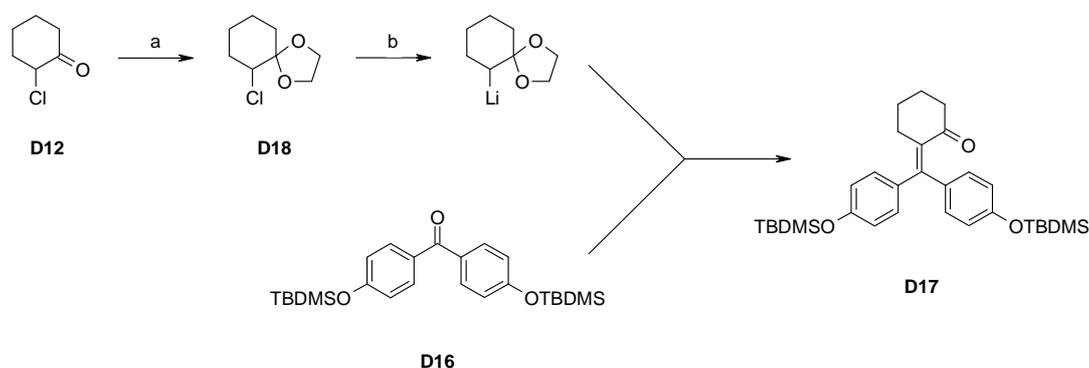


Abbildung 112: Geplante – nicht erfolgreiche – Metall-Organyl-Reaktion zu **D17**

6.5.4 Synthese mittels Metall-Organyl 2

Eine weitere Methode zur Synthese der gewünschten Substanz ist die doppelte Addition eines geeignet substituierten Phenylmagnesiumbromids an den entsprechenden – geschützten – Cyclohexancarbonsäureester und einer anschließenden Dehydratisierung.^{145,146,147,148}

In der Literatur ist sowohl die Reaktion von 4-Trimethylsilyloxyphenylmagnesiumbromid und Cyclohexancarbonsäuremethylester¹⁴⁵ als auch die Reaktion von Phenylmagnesiumbromid und Cyclohexancarbonsäureallylester¹⁴⁶ in 86 % iger bzw. 85 % iger Ausbeute beschrieben (Abbildung 113).

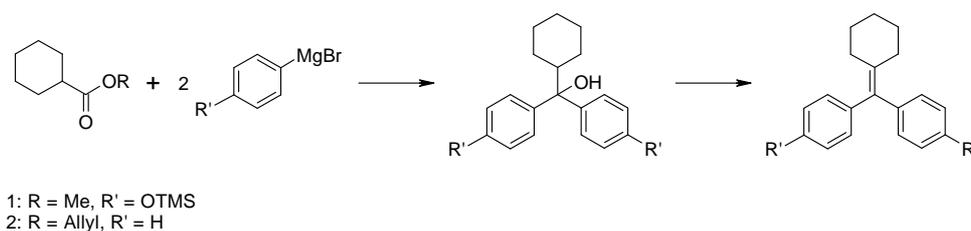


Abbildung 113: Literaturbeschriebene Synthese

Analog zu dieser Reaktion sollte es möglich sein, die gewünschte Substanz herzustellen. Als Edukt wurde 2-Oxocyclohexancarbonsäureethylester **D19** eingesetzt, dessen Ketogruppe allerdings geschützt werden musste, was durch eine Ketalisierung mit Ethylenglykol erfolgte. Das Metall-Organyl wurde aus (4-Bromphenoxy)-*t*-butyldimethylsilan **D21** und *n*-BuLi durch Metall-Halogenausch hergestellt (Abbildung 114).

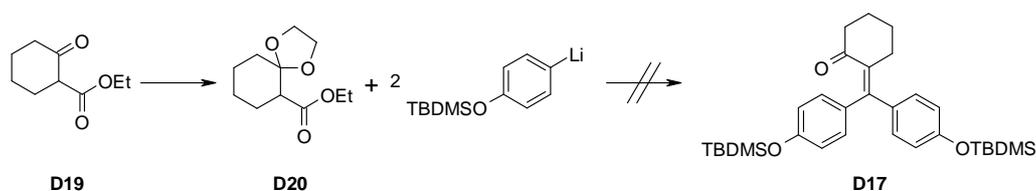


Abbildung 114: Geplante – nicht ablaufende – Reaktion zur Synthese des Ketons **D17**

Jedoch kam es zu keiner Addition des Li-Organyls, es konnte nur Edukt bzw. entschütztes Edukt isoliert werden (Tabelle 21, Eintrag 1). Auch eine längere Reaktionszeit, eine längere Reaktionszeit bei höherer Reaktionstemperatur sowie die Zugabe von LiCl als Additiv führten zu keiner Reaktion. Aus diesem Grund wurde angenommen, dass die Ursache ebenfalls in der sterischen Hinderung des Edukts liegt. Zwar ist in der Literatur am gleichen Substrat eine Grignard-Reaktion beschrieben, jedoch mit MeMgI, also einem sterisch deutlich weniger anspruchsvollen Reagens (Tabelle 21, Eintrag 2).¹⁴⁹

Vergleichsreaktionen mit einerseits Cyclohexancarbonsäuremethylester **D22** (Tabelle 21, Eintrag 3) – dem analogen Substrat, bloß ohne Ketal – und (1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-yl)essigsäureethylester **D24** andererseits (Tabelle 21, Eintrag 4) – dem analogen Substrat, bloß mit einer CH₂-Gruppe zwischen Cyclohexanring und Ester – konnten nämlich mit guten Ausbeuten von 93.1 % bzw. 63.1 % durchgeführt werden. Die Vermutung der sterischen Hinderung wird dadurch bestätigt.

	Cyclohexanon	Metallorganyl	Produkt	Ausbeute
1				---
2		MeMgI		90 % *
3				93 %
4				63 %

Tabelle 21: Ergebnisse der unterschiedlichen Metall-Organyl-Additionen

* Literatursausbeute ¹⁴⁹

Um die gewünschte Reaktion dennoch durchführen zu können, musste eine andere Schutzgruppe verwendet werden, die zwar stabil gegenüber Li-Organyle ist, jedoch nicht zu einer sterischen Hinderung führt. Als geeignet wurde das Dimethoxyketal **D26** angesehen, das durch Reaktion von 2-Oxocyclohexancarbonsäureethylester **D19** mit Orthoameisensäure-trimethylester hergestellt wurde.¹⁵⁰ Die Stabilität gegenüber Li-Organyle sollte gegeben sein.¹⁵¹ Es zeigte sich jedoch, dass auch diese Schutzgruppe nicht stabil gegenüber dem angreifenden Li-Organyl ist. Daraus resultierte ein Gemisch an Produkten (Abbildung 115).

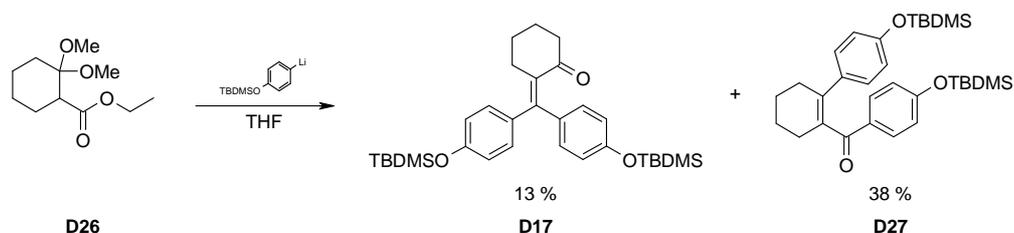
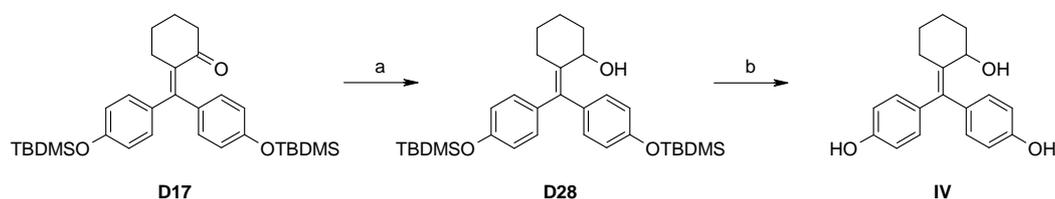


Abbildung 115: Metall-Organyl-Reaktion am Dimethoxyketal **D26**

Das gewünschte Produkt **D17** entsteht nur in 13 %, das unerwünschte Nebenprodukt **D27** jedoch in 38 %, welches durch Spaltung des Ketals und anschließender Addition des Li-Organyls an diese Carbonylgruppe gebildet wird.

Da jedoch genug Produkt für die nachfolgenden Reaktionen erhalten wurde, und außerdem vorerst nur eine geringe Menge an 2-Hydroxycyclofenil **IV** benötigt wurde, um im Vergleich mit 3-Hydroxy- und 4-Hydroxycyclofenil **V** und **VI** den richtigen Metaboliten herauszufinden, wurde nicht weiter nach einer Verbesserung der Reaktionsbedingungen gesucht oder andere Schutzgruppen getestet.

Die Reduktion sollte mit NaBH_4 durchgeführt werden. Um aber eine 1,4-Reduktion zu vermeiden, wurde die Reduktion mittels der Methode nach Luche unter Zusatz von CeCl_3 durchgeführt,¹⁵² sodass es zur gewünschten 1,2-Reduktion kam und der Alkohol **D28** in 72 % iger Ausbeute gebildet wurde. Nach anschließender Abspaltung der Silylether mit TBAF in 84 % iger Ausbeute konnte das gewünschte 2-Hydroxycyclofenil **IV** erhalten werden (Abbildung 116).



(a) CeCl_3 , NaBH_4 , MeOH, RT, (b) TBAF, THF, RT

Abbildung 116: Weitere Synthesesequenz zum gewünschten 2-Hydroxycyclofenil **IV**

6.6 Analytik

In GC/MS-Analysen eines Cyclofenil-Ausscheidungsversuches wurde gesehen, dass mehrere Metaboliten vorhanden sind, einer jedoch in deutlich größerer Menge vorliegt.

Durch GC/MS-Messungen der drei – als TMS-Ether derivatisierten – hergestellten Substanzen **IV**, **V** und **VI** und Vergleichen der Ergebnisse mit diesem Ausscheidungsversuch konnte herausgefunden werden, dass 4-Hydroxycyclofenil **VI** der Hauptmetabolit ist, aber auch 3-Hydroxycyclofenil **V** und 2-Hydroxycyclofenil **IV** in geringen Mengen entstehen.

Auch bei diesen Substanzen wurde ein Authentizitätsnachweis – siehe Kapitel 3.4 – durchgeführt, sodaß die Strukturen der Cyclofenil-Metaboliten bestätigt werden konnten.

In Abbildung 117 und Abbildung 118 sind die Authentizitätsnachweise für 4-Hydroxy- und 3-Hydroxycyclofenil **VI** und **V** zu sehen.

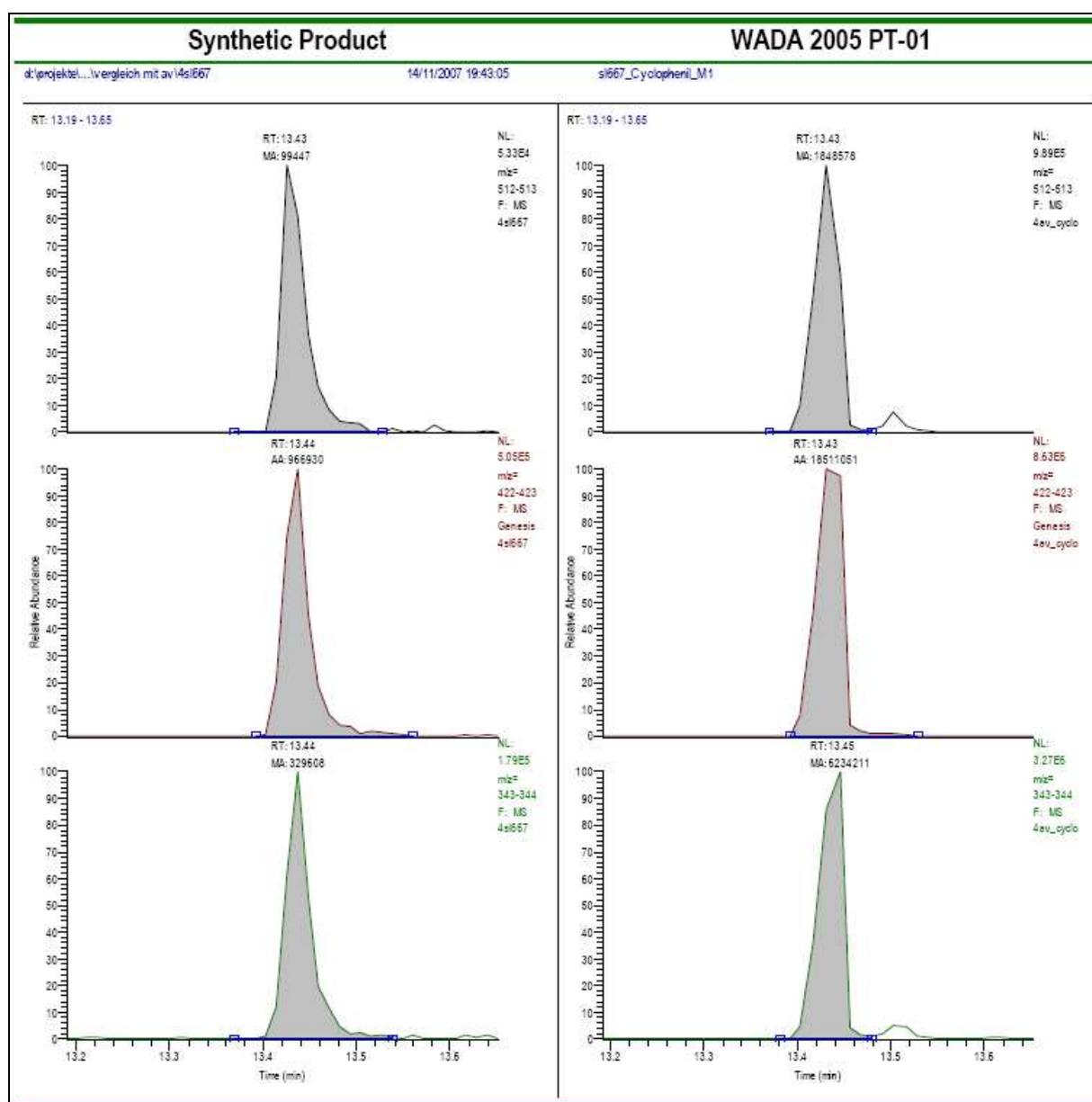


Abbildung 117: Authentizitätsnachweis von 4-Hydroxycyclofenil **VI**

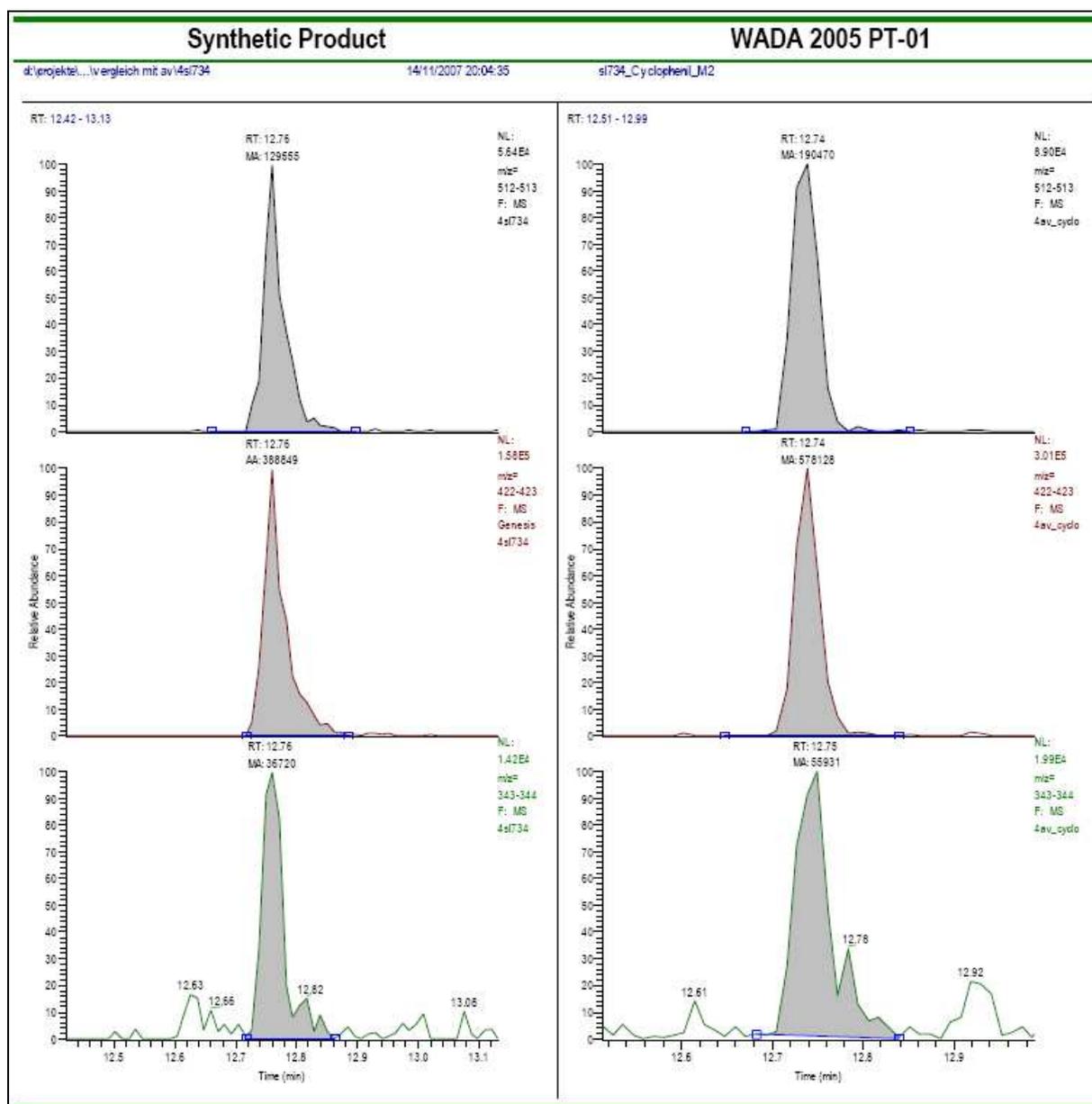


Abbildung 118: Authentizitätsnachweis von 3-Hydroxycyclofenil V

Für das als TMS-Ether derivatisierte 2-Hydroxycyclofenil ist der Authentizitätsnachweis in Abbildung 119 zu sehen.

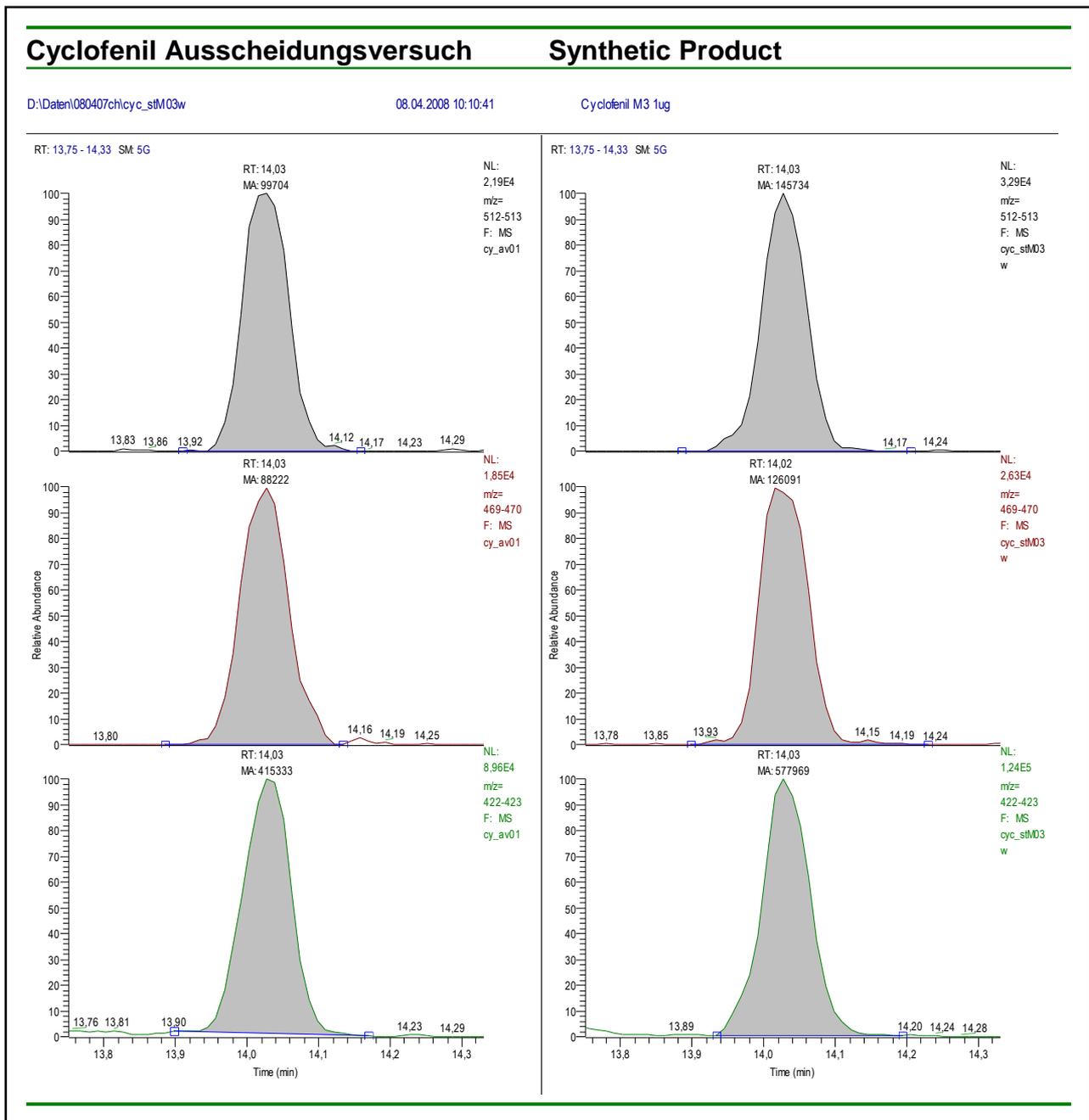


Abbildung 119: Authentizitätsnachweis von 2-Hydroxycyclofenil IV

Weiters wurde in diesem Fall beobachtet, dass während der GC/MS-Messung Elimination von Trimethylsilanol und Ausbildung einer Doppelbindung im Cyclohexyrling auftritt (Abbildung 120).

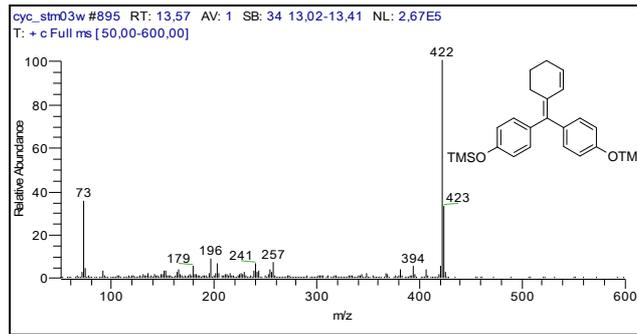


Abbildung 120: Massenspektrum des Artefakts von 2-Hydroxycyclofenil IV

Auch für diese Substanz konnte ein Authentizitätsnachweis erbracht werden (Abbildung 121).

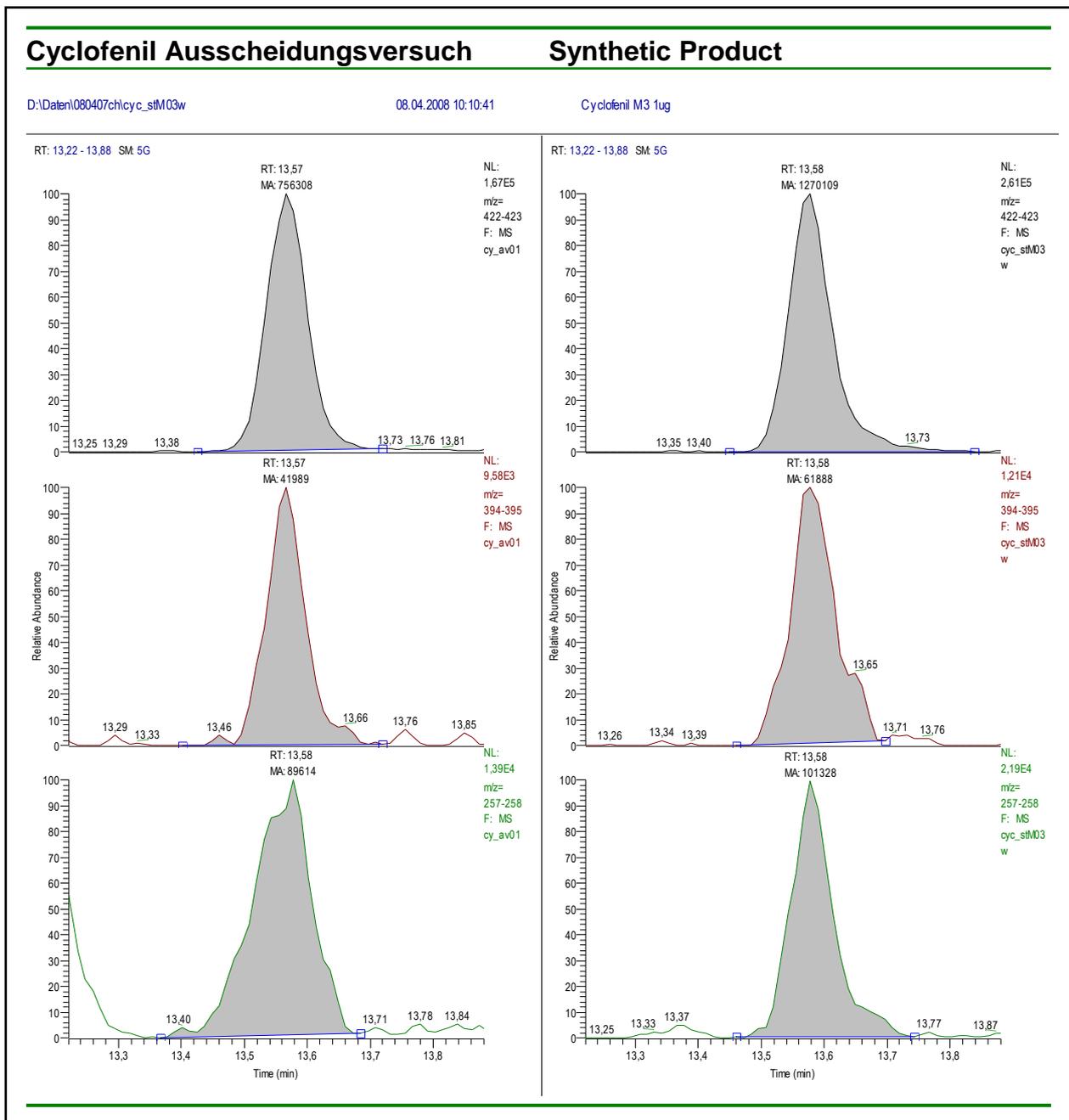


Abbildung 121: Authentizitätsnachweis: Artefakt von 2-Hydroxycyclofenil IV

7 Synthese vom Letrozol-Metaboliten VII

7.1 Geplanter Syntheseweg

Als geeignete Methode, um den Metaboliten von Letrozol zu synthetisieren, erschien die Synthese von 4,4'-Dicyanobenzophenon und die anschließende Reduktion der Carbonylgruppe zum Alkohol (Abbildung 122).

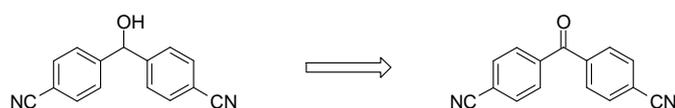


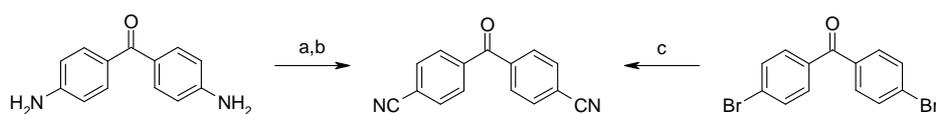
Abbildung 122: Retrosynthese vom Letrozol-Metaboliten

7.2 Synthese von 4,4'-Dicyanobenzophenon (E2)

In der Literatur sind unterschiedliche Synthesen für 4,4'-Dicyanobenzophenon **E2** beschrieben, wobei entweder von einem Benzophenon mit geeigneten Substituenten in Position 4 ausgegangen wird, oder das Benzophenon-Gerüst in einer Reaktion als Ganzes aufgebaut wird.

Die Synthese mittels Sandmeyer-Reaktion, ausgehend von 4,4'-Diaminobenzophenon, wobei zuerst mittels NaNO_2 und HCl die Didiazoverbindung gebildet wird und anschließend mit CuCN und NaCN die Überführung in das gewünschte Nitril stattfindet, führt jedoch nur zu einer Ausbeute von 11-60 % (Abbildung 123).^{153,154}

Auch die Rosenmund-von-Braun-Reaktion, bei der – ausgehend von 4,4'-Dibrombenzophenon – das Bromid mittels CuCN in das Nitril übergeführt wird, führt nur zu einer Ausbeute von 60 % (Abbildung 123).^{155,156}



(a) NaNO_2 , HCl , H_2O , 0 °C, (b) CuCN , NaCN , H_2O , 0-50 °C, (c) CuCN , DMF, Rückfluss

Abbildung 123: Literaturbeschriebene Synthesen von 4,4'-Dicyanobenzophenon

Bessere Ergebnisse liefert jedoch folgende Reaktion, bei der das Benzophenon-Gerüst erst aufgebaut wird:

Mittels $(\text{Co})_2(\text{CO})_8$ ist es möglich, aus Arylhalogeniden Benzophenone herzustellen, wobei $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ gleichzeitig als Aktivator des Aryliodids und als Kohlenmonoxidquelle dient (Abbildung 124).

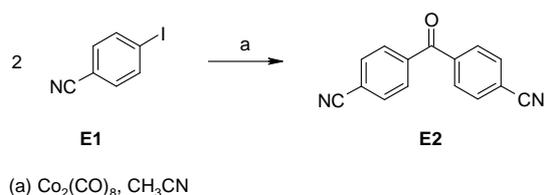


Abbildung 124: Cobalt-katalysierte Synthese von 4,4'-Dicyanobenzophenon **E2**

So ist schon in der Literatur¹⁵⁷ diese Reaktion von 4-Iodbenzonitril **E1** zu 4,4'-Dicyanobenzophenon **E2** beschrieben, wobei die Reaktion in THF unter Rückfluss durchgeführt wird. Allerdings werden relativ lange Reaktionszeiten von 20 h benötigt und die Ausbeute beträgt nicht mehr als 45 %.

Eine neuere Methode zur Durchführung dieser Reaktion ist mittels Mikrowelle beschrieben, wobei die Reaktionszeit nur wenige Sekunden dauert und Ausbeuten mit unterschiedlichsten Aryliodiden von 70-90 % erhalten werden.¹⁵⁸ Deshalb erschien diese Methode als sehr gut geeignet, das gewünschte Benzophenon **E2** herzustellen.

Im Unterschied zu früher beschriebenen Reaktionen¹⁵⁷ mit $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ wird diese Reaktion in CH_3CN durchgeführt.

Im Gegensatz zu der in der Literatur¹⁵⁸ beschriebenen Reaktion mit 4-Iodbenzonitril **E1**, bei der 88 % Ausbeute nach einer Reaktionszeit von 10 s erhalten wurden, konnten – auch nach einer Reaktionszeit von 30 s – nur 63 % erhalten werden (Tabelle 22, Eintrag 1). Die Entstehung von zu hohem Druck im Reaktionsgefäß führte jedoch zu Problemen. Schon bei Zugabe von $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ zu dem in CH_3CN gelösten 4-Iodbenzonitril **E1** kam es zu starkem Schäumen, und die Mikrowellenreaktion konnte erst nach einiger Zeit Rühren bei RT durchgeführt werden. Eine Reaktionsdurchführung mit doppelter Menge an Ausgangsmaterial war aufgrund des hohen Drucks und apparativen Einschränkungen nur bedingt möglich (Tabelle 22, Eintrag 2).

Da jedoch mehr als ein Gramm an Produkt benötigt wurden, müssten ~20 Einzelreaktionen in der Mikrowelle durchgeführt werden. Als Alternative wurde versucht, die Reaktion unter klassischen Bedingungen – offener Reaktionskolben, Erhitzen am Ölbad – durchzuführen, wobei sich zeigte, dass zwar deutlich längere Reaktionszeiten notwendig waren, die Ausbeuten aber deutlich anstiegen (Tabelle 22, Eintrag 3 und 4). So konnten 94 % der Theorie erhalten werden, im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen 88 %.¹⁵⁸

	Menge Edukt	Durchführung	Reaktionszeit	Ausbeute
1	0.6 mmol	Mikrowelle: 300 W	30 s	63 %
2	1.2 mmol	Mikrowelle: 300 W	20 s	64 %
3	2.2 mmol	Klassisch: 140 °C	15 min	94 %
4	13.1 mmol	Klassisch: 140 °C	30 min	95 %

Tabelle 22: Ergebnisse der Cobalt-katalysierten Kupplung

7.3 Synthese von 1,1-Bis(4-cyanophenyl)methanol (VII)

Die anschließende Reduktion der Carbonylgruppe zum Alkohol **VII** wurde mit NaBH_4 in Methanol durchgeführt.¹⁵⁹ Jedoch zeigte sich, dass es nie zu einer vollständigen Reaktion kam, auch nicht bei langen Reaktionszeiten, großem NaBH_4 -Überschuß oder Erhitzen des Reaktionsgemisches auf Rückfluss. Auf ein stärkeres Reduktionsmittel, wie etwa LiAlH_4 , konnte nicht gewechselt werden, da unter diesen Bedingungen auch die Reduktion der beiden Nitrilgruppen möglich wäre. Deshalb wurde die Reduktion mit dem Luche-Reagens durchgeführt. Durch Zugabe von CeCl_3 wird die Ketogruppe komplexiert und dadurch aktiviert, weshalb die Reaktion mit NaBH_4 schneller und in höherer Ausbeute ablaufen sollte.¹⁶⁰ Mittels dieser Methode konnte das Produkt **VII** in 85 % iger Ausbeute erhalten werden.

7.4 Analytik

Das Produkt **VII** wurde mittels HPLC und die als TMS-Ether geschützte Substanz wurde mittels GC/MS analysiert. Die Massenspektren wurden mit bereits in der Literatur vorhandenen Massenspektren verglichen.²⁸

Zusätzlich dazu wurden diese Ergebnisse mit denen eines Ausscheidungsversuches verglichen und einem Authentizitätsnachweis – siehe Kapitel 3.4 – unterzogen, sodass bestätigt werden konnte, dass es sich bei der Substanz **VII** um den gewünschten Metaboliten handelt (Abbildung 125).

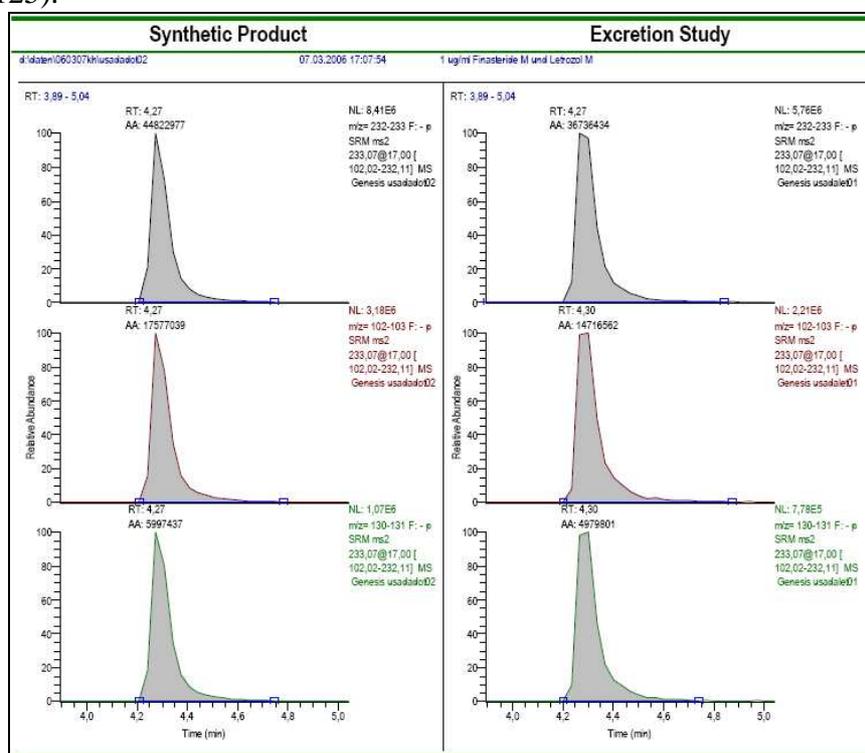


Abbildung 125: Authentizitätsnachweis des Letrozol-Metaboliten **VII**

8 Synthese vom Finasterid-Metaboliten VIII

8.1 Geplante Synthese und Syntheschema

Der Hauptmetabolit von Finasterid sollte – anders als die bisher beschriebenen Metaboliten – nicht von Grund auf aufgebaut werden, sondern ausgehend von Finasterid selbst hergestellt werden.

Dazu sollte das *t*-Butylamid des Finasterids **F1** gespalten werden, und die so erhaltene Finasterid-Säure **F2** mit Methylalanin, dessen Carboxylgruppe vorher geschützt werden sollte, umgesetzt werden. Als Schutzgruppe erschien ein *t*-Butylester als am besten geeignet, da dieser sowohl leicht eingeführt als auch leicht abgespalten werden kann. Anschließend sollte noch die Schutzgruppe abgespalten werden (Abbildung 126).

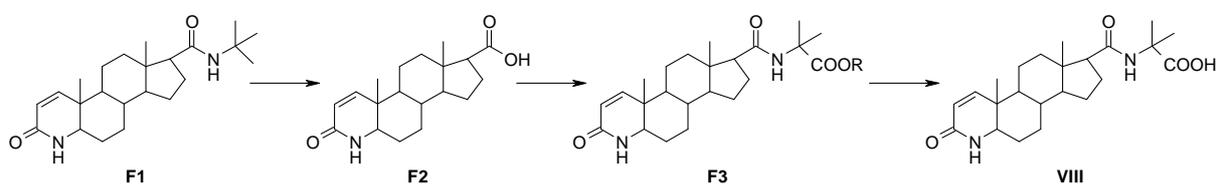


Abbildung 126: Geplante Synthese des Finasterid-Metaboliten VIII

8.2 Synthese

8.2.1 Synthese von Methylalanin-*t*-butylester (F6)

Methylalanin **F6** wurde in einer zwei-stufigen Synthese hergestellt. Zuerst wurde mittels Strecker-Synthese aus Aceton **F4** mit NaCN und NH₄Cl das entsprechende α -Aminonitril **F5** hergestellt,¹⁶¹ das anschließend mit HCl zur Aminosäure **F6** verseift wurde.

Die Bildung des *t*-Butylesters **F7** erfolgte durch Umesterung in *t*-Butylacetat durch Katalyse mittels Perchlorsäure.¹⁶²

8.2.2 Synthese von Finasterid-Säure (F2)

Die Spaltung des *t*-Butylamids im Finasterid **F1** erfolgte durch 20-stündiges Erhitzen unter Rückfluss in einem Gemisch aus konzentrierter Salzsäure und Essigsäure. Die Finasterid-Säure **F2** konnte so in 77 % iger Ausbeute erhalten werden.¹⁶³

8.2.3 Bildung des Amids (F3)

8.2.3.1 Versuche mittels DIC/DMAP

Da bei der Synthese von Amiden aus Carbonsäuren und Aminen die Carbonsäure häufig mittels DIC/DMAP oder DCC/DMAP aktiviert wird, sollten auch in diesem Fall diese Reagenzien eingesetzt werden. Durch Addition der Carbonsäure an die CN-Doppelbindung des Carbodiimids kommt es zur Bildung des O-Acylisoharnstoffes, der in weiterer Folge mit dem Nucleophil – dem Amin – reagiert (Abbildung 127).

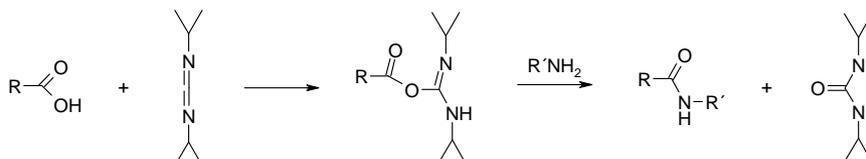


Abbildung 127: Mechanismus der Amidbildung mit DIC

Die Ergebnisse dieser Reaktion erwiesen sich jedoch nicht als reproduzierbar. Bei geringen Substanzmengen (< 250 mg Finasterid-Säure **F2**) kam es vor allem zur Bildung eines Nebenprodukts, das gewünschte Produkt wurde nur in geringen Mengen gebildet. Aufgrund der Peaks der ¹H-Spektren – 2 jeweils gleich große Dubletts bei 1.17 und 1.37 ppm und Septetts bei 3.97 und 4.26 ppm – wurde angenommen, dass es sich bei diesem Nebenprodukt um den N-Acylharnstoff handelt. Bei größeren Substanzmengen (> 250 mg Finasterid-Säure **F2**) konnte diese Reaktion generell nie erfolgreich durchgeführt werden.

Der Grund für das „Nicht-Ablaufen“ der Reaktion liegt vermutlich darin, dass die Aminogruppe des Methylalanin-*t*-butylesters nicht nucleophil genug ist und deshalb zu langsam reagiert. Statt der gewünschten Reaktion kommt es zur Zersetzung des O-Acylisoharnstoffes, wobei er sich selbst acyliert und der N-Acylharnstoff erhalten wird (Abbildung 128).¹⁶⁴

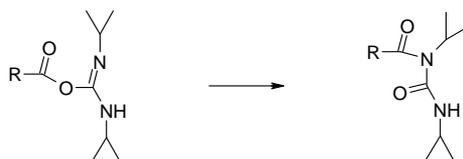


Abbildung 128: Zersetzung des O-Acylisoharnstoffes bei unreaktiven Aminen

8.2.3.2 Versuche mittels Säurechlorid

Deshalb wurde beschlossen, die Finasterid-Säure **F2** durch Umwandlung in das Säurechlorid zu aktivieren. Die Synthese des Säurechlorids erfolgte mit Oxalylchlorid in wasserfreiem CH₂Cl₂, da dies eine sehr milde Methode ist, Säurechloride herzustellen und für empfindliche Carbonsäuren eingesetzt wird.^{165,166}

Die Reaktion des so erhaltenen Säurechlorids mit Methylalanin-*t*-butylester **F7** unter Zusatz von NEt_3 als Säurefänger konnte jedoch nicht erfolgreich durchgeführt werden. Da Amidbildungen mittels Reaktion von Carbonsäurechloriden und Aminen üblicherweise gute Ausbeuten liefern und selten zu Problemen führen, wurde nach dem Problem dieser Reaktion gesucht.

Durch Reaktion der Finasterid-Säure **F2** mit SOCl_2 in wasserfreiem CH_2Cl_2 und anschließendem Quenchen mit wasserfreiem Methanol konnte der Methylester erhalten werden und somit bewiesen werden, dass das Säurechlorid der Finasterid-Säure **F2** gebildet wird. Das Problem dieser Reaktion ist dementsprechend nicht die Bildung des Säurechlorids, sondern die darauf folgende Reaktion mit dem Amin **F7**. Die Ursache dafür dürften sterische Gründe sein, da einerseits die Aminogruppe des Methylalanin-*t*-butylesters **F7** an einem quartären C-Atom hängt und zusätzlich dazu noch ein großer, sperriger *t*-Butylester vorhanden ist, andererseits aber auch das Säurechlorid durch den großen Rest sterisch gehindert ist.

Um die sterische Hinderung etwas zu vermindern, wurde der *t*-Butylesters gegen eine andere funktionelle Gruppe ersetzt, die sterisch weniger anspruchsvoll ist. Deshalb wurde versucht, das Amid mittels Reaktion des Säurechlorids mit dem α -Aminonitril **F5** herzustellen, wobei das Problem in diesem Fall die anschließende Verseifung des Nitrils ist, da Nitrile und Amide eine recht ähnliche Reaktivität bezüglich Hydrolyse besitzen. Jedoch konnte auch auf diese Weise das gewünschte Produkt **F3** nicht erhalten werden (Abbildung 129).

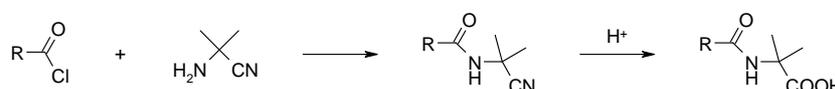


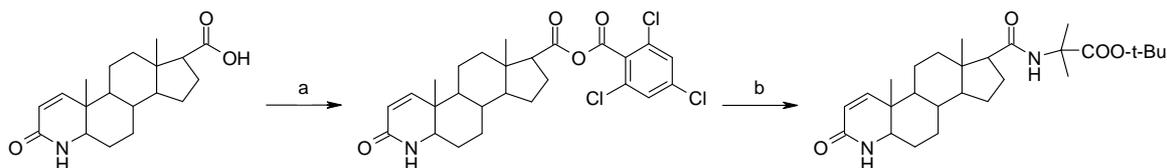
Abbildung 129: Alternative Reaktion zum Amid: Reaktion des Säurechlorids mit dem α -Aminonitril

8.2.3.3 Versuche mittels Yamaguchi-Reagens

Eine weitere Möglichkeit, um die Carbonsäure zu aktivieren und dadurch die Reaktion mit dem Amin zu ermöglichen, liegt in der Verwendung des Yamaguchi-Reagenzes. Dieses Reagens – 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid – wird vor allem zur Cyclisierung von Makrolactonen verwendet,¹⁶⁷ aber auch zur Bildung von Amidinen mit relativ unbasischen Aminen, die mit anderen Reagenzien nicht reagieren.

Die aktivierende Wirkung des Yamaguchi-Reagenzes beruht auf der Bildung eines gemischten Anhydrids in Gegenwart von NEt_3 als Säurefänger und anschließender Umsetzung mit dem Amin zum Amid in Gegenwart von DMAP. Obwohl das gemischte Anhydrid zwei unterschiedliche Acylgruppen besitzt, die theoretisch beide vom Nucleophil angegriffen werden können, erfolgt der Angriff des Nucleophils selektiv nur an der Acylgruppe, die aus der eingesetzten Säure stammt. Der Grund dafür liegt darin, dass die

Carboxylgruppe neben dem Aromaten aufgrund der beiden ortho-ständigen Chlor-Atome sterisch gehindert ist.¹⁶⁴



(a) 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid, NEt_3 , CH_2Cl_2 , RT, (b) Methylalanin-*t*-butylester, DMAP, CH_2Cl_2 , RT

Abbildung 130: Amidbildung mittels Yamaguchi-Reagens

Diese Methode zur Amidbildung erwies sich als äußerst erfolgreich und das gewünschte Amid **F3** konnte in 86 % iger Ausbeute erhalten werden (Abbildung 130).

8.2.4 Abspaltung des Esters

Die Abspaltung des *t*-Butylesters erfolgte mittels Trifluoressigsäure in wasserfreiem CH_2Cl_2 und die gewünschte Substanz **VIII** konnte in 86 % iger Ausbeute erhalten werden.

8.3 Analytik

Das Produkt **VIII** wurde mittels HPLC und GC/MS untersucht. Die Ergebnisse wurden in einem Authentizitätsnachweis mit denen einer Ausscheidungsstudie verglichen – siehe Kapitel 3.4 – sodass bestätigt werden konnte, dass die synthetisierte Substanz **VIII** tatsächlich der Finasterid-Metabolit ist (Abbildung 131).

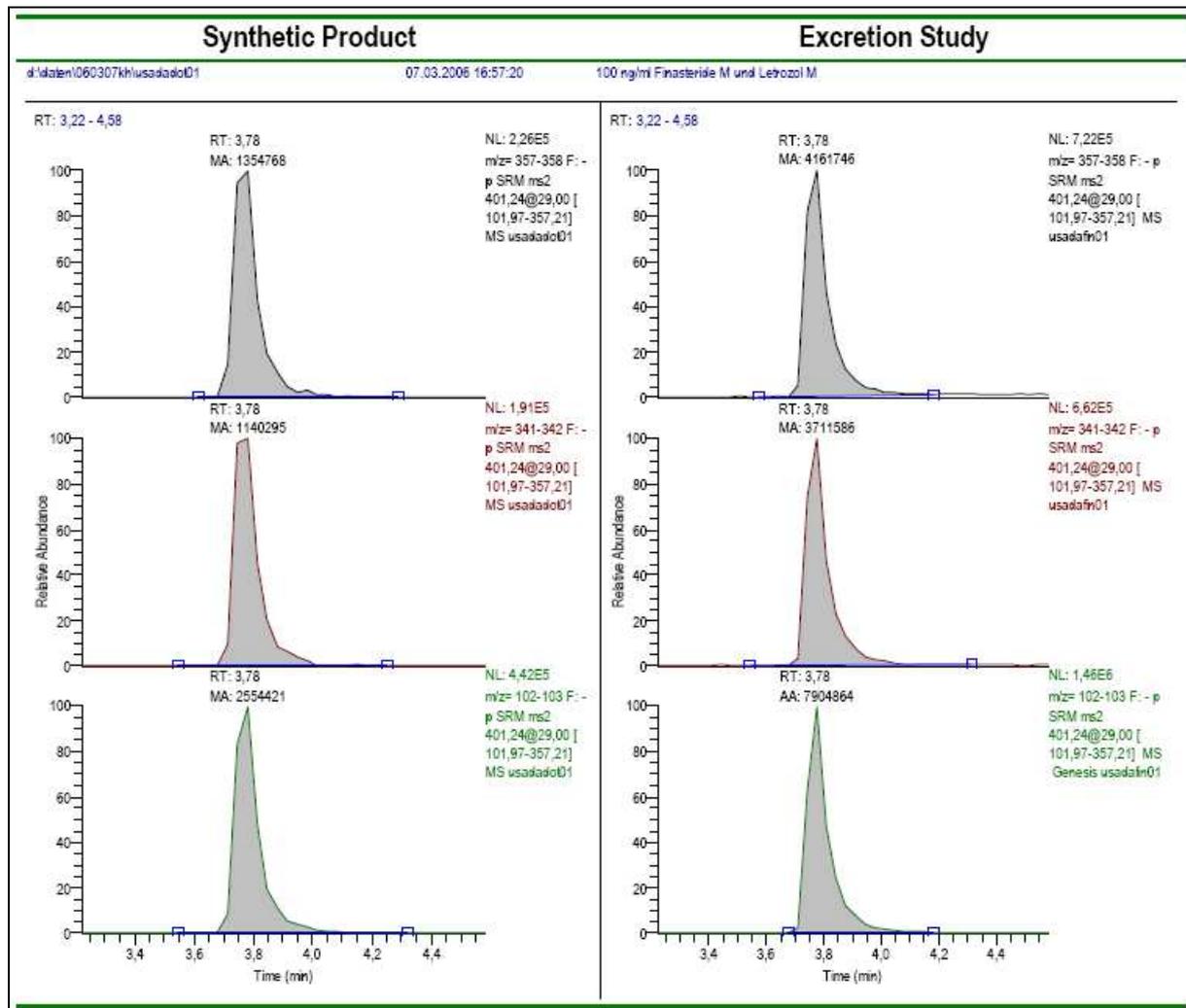


Abbildung 131: Authentizitätsnachweis des Finasterid-Metaboliten VIII

9 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden von sechs Dopingmitteln – Tamoxifen, Clomifen, Toremifen, Cyclofenil, Letrozol und Finasterid – die Metaboliten synthetisiert, von denen angenommen wurde, dass sie im Urin ausgeschieden werden und dementsprechend nachgewiesen werden können. Die synthetisierten Verbindungen würden damit als Referenzverbindungen in der GC/MS- bzw. LC/MS-Analytik verwendbar sein.

9.1 Synthese

9.1.1 1,1,2-Triphenylethylene: Tamoxifen, Clomifen und Toremifen

3-Hydroxy-4-methoxytamoxifen **I** wurde ausgehend von 2-Methoxyphenol **A1** hergestellt. Nach Synthese des Aryliodids **A21** erfolgte eine Pd-katalysierte Kupplung mit *n*-Butyrophenon **A29** zum 1,2-Diphenylbutanon **A30**. Nach anschließender Silylierung zu **A33** erfolgte die Reaktion mit dem Li-Organyl und nach Dehydratisierung und Entschützung wurde die gewünschte Substanz **I** erhalten. Die beiden entstandenen Isomere konnten chromatographisch getrennt werden. Auf diese Weise konnte der gewünschte Metabolit in 5 % iger Ausbeute erhalten werden.

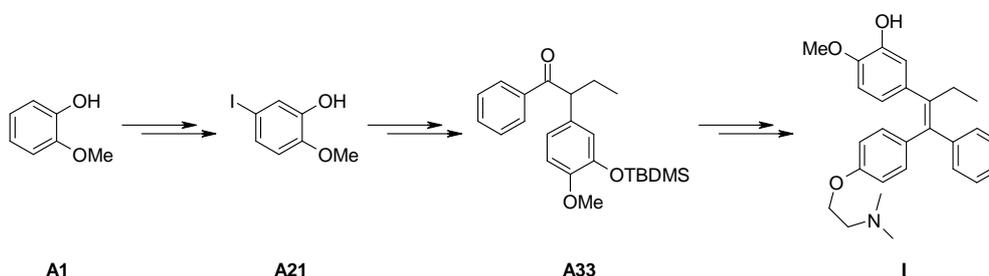


Abbildung 132: Zusammenfassung – Synthese von 3-Hydroxy-4-methoxytamoxifen **I**

Die anderen in der Literatur beschriebenen Synthesemethoden zur Synthese von Tamoxifen und Tamoxifen-Derivaten – McMurry-Reaktion, Wittig-Reaktion, Reaktion eines Metall-Organyls mit einem Benzophenon und die 3-Komponenten-Suzuki-Kupplung – konnten zur Synthese des gewünschten 3-Hydroxy-4-methoxytamoxifen **I** nicht erfolgreich eingesetzt werden.

Der Clomifen-Metabolit **II** sollte durch Synthese des unchlorierten Triarylethylens **B6** und anschließender Chlorierung hergestellt werden. Das unchlorierte Triarylethylen **B6** wurde ähnlich zur Synthese des Tamoxifen-Derivats hergestellt. Die Synthese des Edukts **B4** für die Metall-Organyl-Reaktion – das entsprechende 1,2-Diphenylethanon – wurde jedoch mittels Grignard-Reaktion hergestellt. Die Chlorierung des so erhaltenen Triarylethylens **B6** wurde mit zahlreichen Chlorierungsmitteln untersucht, wobei sich Phenylseleninylchlorid **B15** als

das am besten geeignete Reagens erwies. Da die Reaktion nur in kleinen Reaktionsansätzen nicht zu Produktgemischen führte, wurde der gewünschte Metabolit **II** in mehreren Reaktionen hergestellt und in durchschnittlich 36 %iger Ausbeute erhalten.

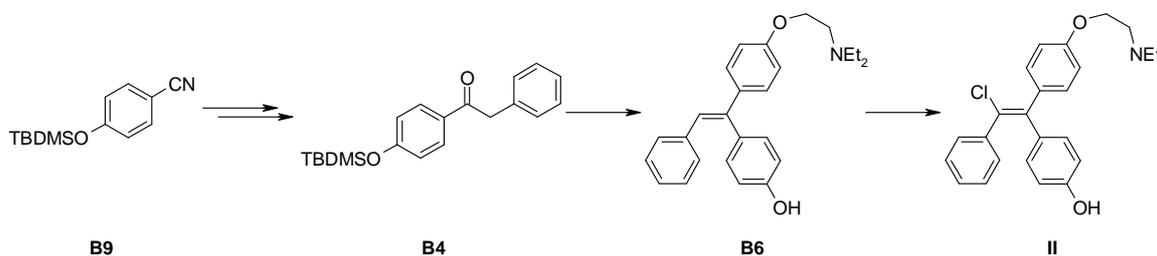


Abbildung 133: Zusammenfassung – Synthese von 4-Hydroxycyclomifen **II**

Zusätzlich zu diesem Reaktionsweg wurden noch zwei Alternativen getestet, die Synthese über ein Benzoin **B30** als Zwischenstufe und die Chlorierung eines geeigneten Enolats **B39**. Jedoch führten diese beiden Wege nicht zum Erfolg.

Der Toremifen-Metabolit **III** konnte analog zu der in der Literatur beschriebenen Synthese für Toremifen **C1** mittels McMurry-Reaktion aus den beiden entsprechenden Ketonen **C5** und **C9** hergestellt werden. 3-Chlorpropiofenon **C5** wurde mittels Friedel-Crafts-Acylierung aus 3-Chlorpropionylchlorid **C4** und Benzol **C3** hergestellt, 4-(2-Methylaminoethoxy)-benzophenon **C9** durch Veretherung von 4-Hydroxybenzophenon **C8** mit 1,2-Dibromethan **C10** und anschließender Aminierung mit Methylamin **C12**. Auf diese Weise konnte der gewünschte Metabolit **III** in 11 % Ausbeute erhalten werden. Die beiden Isomere konnten präparativ nicht getrennt werden.

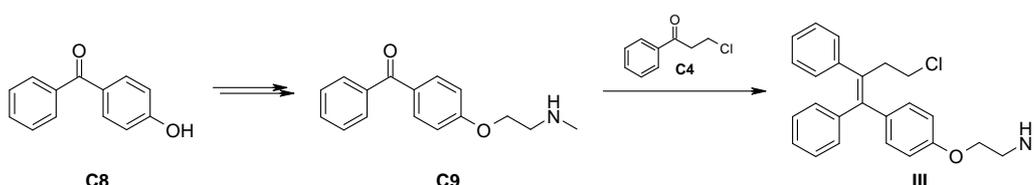


Abbildung 134: Zusammenfassung – Synthese von N-Demethyltoremifen **III**

9.1.2 1,1-Diphenylethylene: Cyclofenil und Letrozol

Da die genaue Struktur des Cyclofenil-Metaboliten nicht bekannt war, wurden alle drei möglichen Isomere **IV**, **V** und **VI** synthetisiert.

3-Hydroxy- **V** und 4-Hydroxycyclofenil **VI** wurden mittels McMurry-Reaktion aus 4,4'-Dihydroxybenzophenon **D1** und dem entsprechenden Hydroxycyclohexanon **D2** bzw. **D3** hergestellt, wobei – ausgehend vom entsprechenden Hydroxycyclohexanon – 50 bzw. 58 % Ausbeute erhalten wurde.

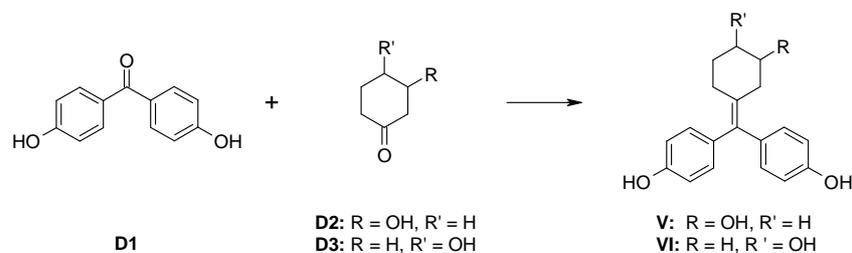


Abbildung 135: Zusammenfassung – Synthese von 3-Hydroxy- und 4-Hydroxycyclofenil **V** und **VI**

2-Hydroxycyclofenil **IV** wurde ausgehend von 2-Oxocyclohexancarbonsäureethylester **D19** synthetisiert. Durch Reaktion von dem aus (4-Bromphenoxy)-*t*-butyldimethylsilan **D21** gebildeten Li-Organyls an den geschützten 2-Oxocyclohexancarbonsäureethylester **D26**, konnte nach anschließender Luche-Reaktion und Abspaltung der Schutzgruppen das gewünschte 2-Hydroxycyclofenil **IV** in 7 % iger Ausbeute erhalten werden.

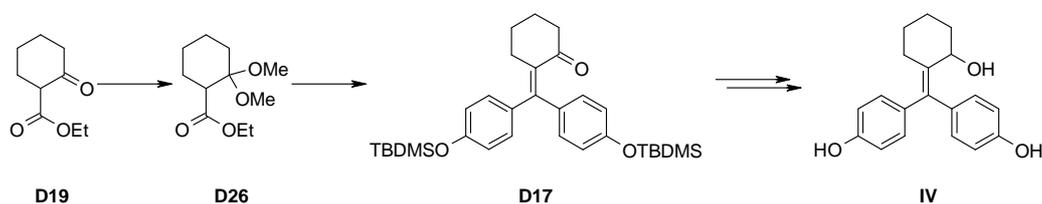


Abbildung 136: Zusammenfassung – Synthese von 2-Hydroxycyclofenil **IV**

Der Letrozolmetabolit **VII** wurde in Anlehnung zu einer literaturbeschriebenen Synthese, ausgehend von 4-Iodbenzonitril **E1** durchgeführt, wobei die Reaktionsbedingungen jedoch optimiert wurden. Durch eine Cobalt-katalysierte Kupplung zu 4,4'-Dicyanobenzophenon **E2** und anschließender Reduktion mittels des Luche-Reagens konnte der gewünschte Letrozol-Metabolit **VII** in 81 %iger Ausbeute erhalten werden.

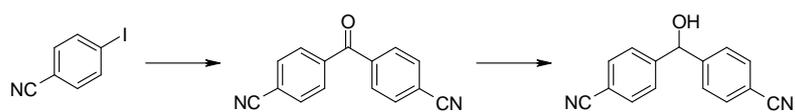


Abbildung 137: Synthese von 1,1-Bis(4-cyanophenyl)methanol **VII**

9.1.3 Finasterid

Der gewünschte Finasterid-Metabolit **VIII** wurde ausgehend von Finasterid **F1** selbst hergestellt, wobei zuerst das Amid der Seitenkette zur Carbonsäure **F2** hydrolysiert wurde. Diese sollte anschließend wieder mit einem Amin zu einem Amid umgesetzt werden.

Als Amin wurde Methylalanin **F6** mittels Strecker-Synthese hergestellt, wobei die Säure als *t*-Butylester **F7** geschützt wurde.

Die Reaktion konnte unter Verwendung des Yamaguchi-Reagenzes erfolgreich durchgeführt werden. Nach Abspaltung des *t*-Butylesters wurde der gewünschte Metabolit **VIII** in 58 % iger Ausbeute erhalten.

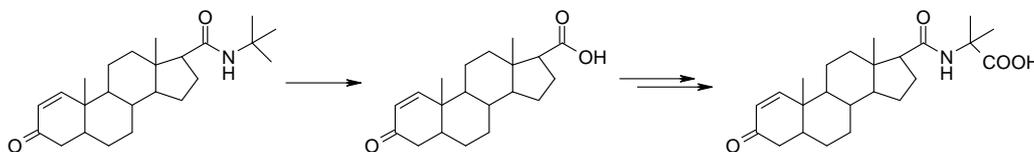


Abbildung 138: Zusammenfassung – Synthese des Finasterid-Metaboliten

9.2 Analytik

Mittels GC/MS- bzw. LC/MS-Analysen wurden die synthetisierten Substanzen mit den bisher aus Ausscheidungsversuchen erhaltenen Referenzen verglichen. Im Fall von Tamoxifen, Clomifen, Letrozol und Finasterid konnte nachgewiesen werden, dass die synthetisierten Substanzen mit den tatsächlich im Urin vorhandenen Metaboliten übereinstimmen und dadurch als Referenzsubstanzen verwendet werden können.

Im Fall von Cyclofenil konnte nachgewiesen werden, dass 4-Hydroxycyclofenil **VI** der gewünschte Metabolit ist und als Referenzsubstanz verwendet werden kann, dass aber auch die anderen beiden Isomere in geringen Mengen im Urin vorhanden sind.

Im Fall von Toremfifen dagegen konnte die synthetisierte Substanz **III** nicht im Urin nachgewiesen werden, sodass angenommen wird, dass dieser Metabolit nicht in nachweisbaren Mengen im Urin vorhanden ist und die Substanz **III** deshalb nicht als Referenzsubstanz verwendet werden kann.

10 Experimenteller Teil

10.1 Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte:

Schmelzpunkte wurden auf einem Heitztischmikroskop nach Kofler bestimmt und sind nicht korrigiert.

Kernresonanzspektroskopie:

NMR-Spektren wurden auf einem Bruker AC 200 (^1H : 200 MHz, ^{13}C : 50 MHz) oder auf einem Bruker AC 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100 MHz) bei 300 K aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen sind als δ -Werte in ppm angegeben, wobei die Referenzierung auf das jeweilige Lösungsmittel erfolgte. Die Multiplizitäten der Peaks wurden folgendermaßen abgekürzt: Singulett (s), Dublett (d), Triplett (t), Quartett (q) und Multipllett (m).

Bei säurelabilen Verbindungen wurde CDCl_3 vorher über basisches Aluminiumoxid filtriert.

Dünnschichtchromatographie:

Es wurden kieselgelbeschichtete DC-Alufolien (60 F₂₅₄, Merck) verwendet. Die Detektion erfolgte im UV-Licht, durch Besprühen mit Molybdätosphorsäure (5 % in Ethanol) oder durch Eintauchen in eine basische Kaliumpermanganat-Lösung (1 g KMnO_4 , 20 g K_2CO_3 , 10 ml 5 % ige NaOH, 150 ml H_2O) und anschließendem Erhitzen.

Elementaranalysen:

Elementaranalysen wurden am Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, Mikroanalytisches Laboratorium, Währinger Straße 42, 1090 Wien bzw. am Austrian Research Centers GmbH – ARC, 2444 Seibersdorf durchgeführt.

Reagenzien und Lösungsmittel:

Reagenzien und Lösungsmittel wurden – falls nicht anders angegeben – in der für die organische Synthese handelsüblichen Qualität eingesetzt. Petrolether, Diethylether, Ethylacetat und Dichlormethan wurden vor der Verwendung destilliert.

Wasserfreie Lösungsmittel:

1. Wasserfreies THF, wasserfreier Et_2O und wasserfreies Toluol wurden durch Destillieren über Natriumsuspension als Trocknungsmittel mit Benzophenon als Indikator gewonnen. Dichlormethan, Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff wurden über Phosphorpentoxid, Methanol über Magnesium als Trocknungsmittel destilliert. DMF und Acetonitril wurden mit geglühtem Molsieb gerührt und über Molsieb

gelagert. Ethanol und Benzol wurden in 99.9 % iger Reinheit von Merck bzw. in 99.7 % iger Reinheit von Riedel-de-Haën eingesetzt. Wasserfreies Nitromethan wurde durch Destillation über Na_2SO_4 gewonnen.

2. Wasserfreies THF, wasserfreier Et_2O , wasserfreies Toluol, wasserfreies Methanol und wasserfreies Methylenchlorid wurden durch Filtration über Al_2O_3 - bzw. Molsieb-gefüllte Säulen gewonnen.

Diisopropylamin

Diisopropylamin wurde über CaH_2 destilliert und über Molsieb und unter N_2 -Atmosphäre gelagert.

N-Bromsuccinimid

N-Bromsuccinimid wurde aus Wasser umkristallisiert und am Hochvakuum getrocknet.

n-Butyllithium

n-Butyllithium wurde als ~2.5 M Lösung in Hexan von der Firma Fluka bezogen. Die genaue Konzentration wurde wie folgt bestimmt:

Ein Körnchen 1,10-Phenanthrolin wurde in 2 ml wasserfreiem Et_2O gelöst und diese Lösung mit 0.5 ml n-BuLi-Lösung versetzt. Die braune Lösung wurde mit 1.0 M *sek*-BuOH in wasserfreiem Toluol bis zur Entfärbung auf gelb titriert.

i-Propylmagnesiumchlorid

i-Propylmagnesiumchlorid wurde als 1.5 M Lösung in THF von der Firma Fluka bezogen. Die genaue Konzentration wurde analog obiger Arbeitsvorschrift in wasserfreiem THF bestimmt.

LiCl

LiCl wurde 2 Tage am Hochvakuum gegläht, unter Ar-Atmosphäre gelagert und vor Einsatz noch einmal 20 min am Hochvakuum gegläht.

NaOMe

NaOMe wurde als 5.4 M Lösung in MeOH von der Firma Fluka bezogen.

2-Benzolsulfonyl-3-phenyloxaziridin

2-Benzolsulfonyl-3-phenyloxaziridin wurde ausgehend von Benzolsulfonamid und Benzaldehyd-dimethylacetal analog zur Literatur^{114,115} synthetisiert.

***N,N*-Bis(trifluormethansulfonyl)anilin**

Die Herstellung von Tf₂NPh erfolgte nach Hendrickson *et al.*¹⁶⁸ durch Dr. Christian Einzinger.

HPLC

HPLC-Messungen wurden auf einem Thermo Finnigan Surveyor mit einem PDA plus detector (190-360 nm) durchgeführt. Als stationäre Phase wurde eine Phenomenex Luna C18 Säule (250 x 4.6 mm) verwendet, als Lösungsmittel wurde Acetonitril/Wasser (0.1 % NH₃) bei einem Fluß von 1 ml/min verwendet. Die Detektion erfolgte bei 214 und 254 nm.

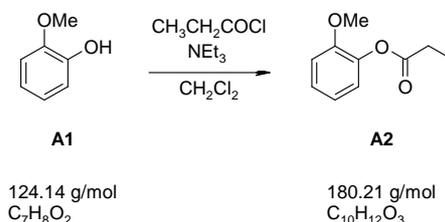
GC/MS und LC/MS

GC/MS- und LC/MS-Messungen wurden am Austrian Research Centers GmbH – ARC, 2444 Seibersdorf durchgeführt.

10.2 Synthese vom Tamoxifen-Metaboliten I

10.2.1 Synthese über McMurry-Reaktion

10.2.1.1 Synthese von Propionsäure-2-methoxyphenylester (A2)



Ansatz

10.000 g	80.55 mmol	2-Methoxyphenol A1
23 ml	163.96 mmol	NEt ₃
14 ml	160.40 mmol	<i>n</i> -Propionylchlorid
50 ml		wasserfreies CH ₂ Cl ₂

Durchführung

2-Methoxyphenol **A1** wurde unter N₂-Atmosphäre in CH₂Cl₂ gelöst und mit NEt₃ versetzt. Anschließend wurde *n*-Propionylchlorid langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser gegossen, mit CH₂Cl₂ extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Vakuum-Flash-Chromatographie (300 g SiO₂, PE:EE = 10:1) gereinigt.

Ausbeute

13.7 g (94.4 % der Theorie) hellgelbes Öl

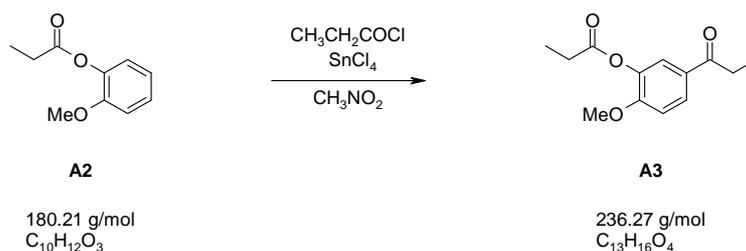
Analytik

R_f-Wert: 0.74 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.29(t; J=7.53 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 2.63(q; J=7.56 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.82(s; 3H, O-CH₃), 6.89-7.09(m; 3H, Ar-H), 7.15-7.28(m; 1H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 9.02(q; CH₂-CH₃), 27.20(t; CH₂-CH₃), 55.66(q; O-CH₃), 112.25(d; Ar-CH), 120.57(d; Ar-CH), 122.66(d; Ar-CH), 126.60(d; Ar-CH), 139.74(s; Ar-C-O-CO), 151.03(s; Ar-C-OMe), 172.39(s; O-CO).

10.2.1.2 Synthese von Propionsäure-2-methoxy-5-propionylphenylester (A3)

**Ansatz**

6.0000 g	33.29 mmol	Propionsäure-2-methoxyphenylester A2
2.88 ml	33.29 mmol	<i>n</i> -Propionylchlorid
7.8 ml	66.59 mmol	SnCl ₄
40 ml		wasserfreies CH ₃ NO ₂

Durchführung

Propionsäure-2-methoxyphenylester **A2** wurde unter N₂-Atmosphäre in 40 ml wasserfreiem Nitromethan gelöst und mit *n*-Propionylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Eisbad gekühlt, mit SnCl₄ versetzt, das Eisbad anschließend entfernt und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf 2 N HCl gegossen, mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mehrmals mit Wasser und gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Vakuum-Flash-Chromatographie (300 g SiO₂, PE:EE = 10:1) gereinigt.

Ausbeute

4.0981 g (52 % der Theorie) gelbes Öl

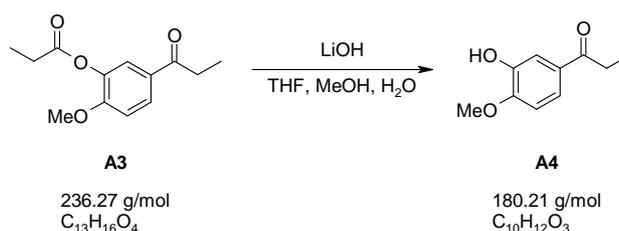
Analytik

R_f-Wert: 0.26 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.13(t; J=7.04 Hz, 3 H, CH₃-CH₂-COO), 1.21(t; J=8.41 Hz, 3 H, CH₃-CH₂-CO), 2.56(q; J=7.50 Hz, 2 H, CH₃-CH₂-COO), 2.86(q; J=7.12 Hz, 2 H, CH₃-CH₂-CO), 3.79(s; 3 H, O-CH₃), 6.91(d; J=8.61 Hz, 1 H, Ar-H), 7.61(d; J=1.57 Hz, 1 H, Ar-H), 7.77(d; J=8.61 Hz, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 7.95(q; CO-CH₂-CH₃), 8.78(q; CH₃-CH₂-COO), 26.93(t; CH₃-CH₂-COO), 31.03(t; CH₃-CH₂-CO), 55.71(q; O-CH₃), 111.24(d; Ar-CH-COMe), 122.45(d; CO-C-Ar-CH-CO-C), 127.23(d; Ar-CH-C-CO), 129.73(s; Ar-C-CO), 139.36(s; Ar-C-O-CO), 154.76(s; Ar-C-OMe), 171.95(s; O-CO), 198.26(s; CO).

10.2.1.3 Synthese von 1-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-propan-1-on (A4)

**Ansatz**

4.7779 g	20.22 mmol	Propionsäure-2-methoxy-5-propionylphenylester A3
4.8539 g	202.75 mmol	LiOH
150 ml		THF:MeOH:H ₂ O=5:4:1

Durchführung

A3 wurde in 150 ml Lösungsmittelgemisch THF:MeOH:H₂O=5:4:1 gelöst, mit LiOH versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde die organische Phase abrotiert, die wässrige Phase mit Wasser verdünnt, mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Produkt musste nicht weiter gereinigt werden.

Ausbeute

3.4439 g (94.5 % der Theorie) hellgelbe Kristalle

Analytik

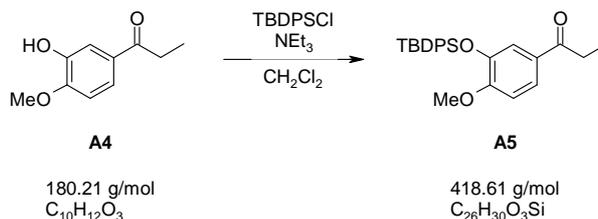
Schmelzpunkt: 90-92°C

R_f-Wert: 0.22 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.17(t; J=7.34 Hz, 3 H, CH₂-CH₃), 2.91(q; J=7.30 Hz, 2 H, CH₂-CH₃), 3.90(s; 3 H, O-CH₃), 6.15(s; 1 H, OH), 6.85(d; J=8.41 Hz, 1 H, Ar-H), 7.48-7.56(m; 2H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 8.31(q; CH₂-CH₃), 31.29(t; CH₂-CH₃), 55.87(q; O-CH₃), 109.82(d; Ar-CH), 114.12(d; Ar-CH), 121.31(d; Ar-CH), 130.41(s; Ar-C-CO), 145.36(s; Ar-C-OH), 150.58(s; Ar-C-OMe), 199.83(s; CO).

10.2.1.4 Synthese von 1-(3-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-4-methoxyphenyl)-propan-1-on (A5)



Ansatz

0.5000 g	2.77 mmol	Phenol A4
0.5 ml	35.58 mmol	NEt ₃
0.71 ml	2.77 mmol	TBDPSCI
2 ml		wasserfreies CH ₂ Cl ₂

Durchführung

Phenol **A4** wurde unter N₂-Atmosphäre in wasserfreiem CH₂Cl₂ gelöst, mit NEt₃ und anschließend mit TBDPSCI versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, anschließend mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde anschließend zweimal mittels Säulenchromatographie (20 g SiO₂, PE:EE = 30:1, 60:1) gereinigt, wobei jedoch der als Nebenprodukt entstandene Silylalkohol nicht abgetrennt werden konnte.

Ausbeute

0.6148 g (26 % der Theorie) farbloses Öl, 1:1 Gemisch aus Produkt und Silylalkohol

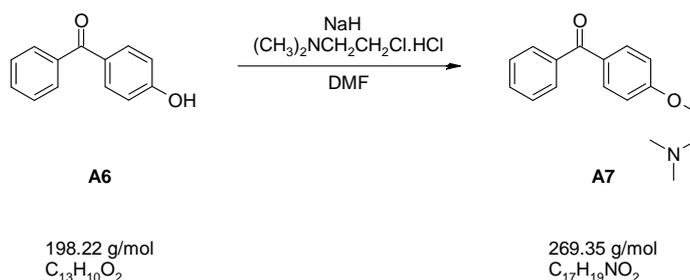
Analytik

R_f-Wert: 0.5(PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.07(t; J=7.34 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.14(s; 9H, C(CH₃)₃), 2.65(q; J=7.30 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.58(s; 3H, O-CH₃), 6.75(d; J=8.41 Hz, 1H, Ar-CH), 7.29-7.43(m; 7H, Ar-CH), 7.52(dd; J₁=8.41 Hz, J₂=2.15 Hz, 1H, Ar-CH), 7.66-7.76(m; 4H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 8.49(q; CH₂-CH₃), 19.91(s; C(CH₃)₃), 26.79(q; C(CH₃)₃), 31.34(t; CH₂-CH₃), 55.25(q; O-CH₃), 111.18(d; Ar-CH), 120.08(d; Ar-CH), 122.72(d; Ar-CH), 127.66(d; 4 x Ar-CH), 129.84(d; 2 x Ar-CH), 129.91(s; Ar-C), 133.38(s; 2 x Ar-C), 135.45(d; 4 x Ar-CH), 144.72(s; Ar-C), 154.68(s; Ar-C), 199.56(s; CO).

10.2.1.5 Synthese von 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-benzophenon (A7)

**Ansatz**

5.0000 g	25.22 mmol	4-Hydroxybenzophenon A6
8.0935 g	185.48 mmol	NaH (55 % Disp. in Mineralöl)
8.9790 g	62.35 mmol	<i>N,N</i> -Dimethylaminoethylchlorid.HCl
125 ml		wasserfreies DMF

Durchführung

4-Hydroxybenzophenon **A6** wurde unter N_2 -Atmosphäre in 125 ml wasserfreiem DMF gelöst und langsam mit NaH versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h auf 60°C erhitzt, dann wurde portionsweise *N,N*-Dimethylaminoethylchlorid.HCl zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 7 h bei 60°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde auf 300 ml Eiswasser gegossen und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verdünnter HCl extrahiert, die wässrige Phase anschließend mit NaOH basisch gestellt und wieder mit Et_2O extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene braune Öl wurde am Hochvakuum unter Erwärmen auf 50°C getrocknet.

Ausbeute

3.7736 g (47 % der Theorie) braunes Öl

Analytik

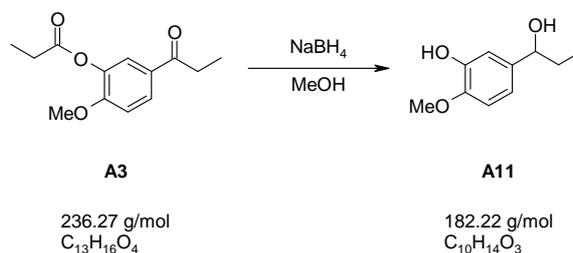
R_f-Wert: 0.59 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 5:1$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 2.30(\text{s}; 6 \text{ H, N}(\text{CH}_3)_2)$, $2.73(\text{t}; \text{J}=5.58 \text{ Hz, } 2 \text{ H, N-CH}_2)$, $4.09(\text{t}; \text{J}=5.58 \text{ Hz, } 2 \text{ H, O-CH}_2)$, $6.90(\text{d}; \text{J}=8.80 \text{ Hz, } 2 \text{ H, Ar-H})$, $7.31\text{-}7.53(\text{m}; 3 \text{ H, Ar-H})$, $7.62\text{-}7.80(\text{m}; 4 \text{ H, Ar-H})$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = 45.23(\text{q}; \text{N}(\text{CH}_3)_2)$, $57.45(\text{t}; \text{N-CH}_2)$, $65.64(\text{t}; \text{O-CH}_2)$, $113.81(\text{d}; \text{Ar-CH})$, $127.89(\text{d}; \text{Ar-CH})$, $129.39(\text{d}; \text{Ar-CH})$, $129.87(\text{s}; \text{Ar-C})$, $131.60(\text{d}; \text{Ar-CH})$, $132.20(\text{d}; \text{Ar-CH})$, $137.93(\text{s}; \text{Ar-C})$, $162.08(\text{s}; \text{Ar-C-O})$, $195.11(\text{s}; \text{CO})$.

10.2.2 Metallorganyl- und Wittig-Reaktion

10.2.2.1 Synthese von 5-(1-Hydroxypropyl)-2-methoxyphenol (A11)

**Ansatz**

5.0000 g	21.16 mmol	Propionsäure-2-methoxy-5-propionylphenylester A3
1.2463 g	32.97 mmol	NaBH_4
150 ml		MeOH

Durchführung

A3 wurde in 150 ml Methanol gelöst, portionsweise mit NaBH_4 versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, Methanol wurde am Rotavapor abdestilliert und die wässrige Phase anschließend mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Produkt musste nicht weiter gereinigt werden.

Ausbeute

3.6762 g (95.4 % der Theorie) hellgelbes Öl

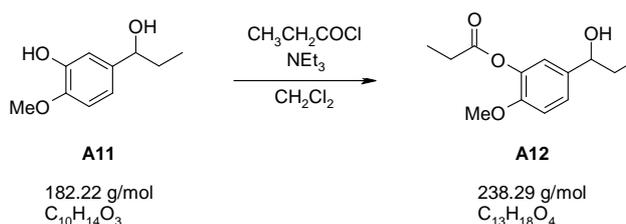
Analytik

R_f-Wert: 0.54 (PE:EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 0.77(t; J=7.43 Hz, 3 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.54-1.89(m; 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.47(s; 1 H, OH), 3.83(s; 3H, CH_3), 4.35(t; J=6.65 Hz, 1H, $\text{CH-CH}_2\text{-CH}_3$), 6.01(s; 1H, Ar-H), 6.75-6.80(2 x s; 2H, 2 x Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ = 10.21(q; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 31.61(t; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 55.99(q; O- CH_3), 75.71(d; CH-OH), 110.61(d; Ar-CH), 112.57(d; Ar-CH), 117.72(d; Ar-CH), 137.94(s; Ar-C-OH), 145.58(s; Ar-C-OH), 146.08(s; Ar-C-OMe).

10.2.2.2 Synthese von Propionsäure-2-methoxy-5-(1-hydroxypropyl)-phenylester (A12)



Ansatz

3.6600 g	20.09 mmol	5-(1-Hydroxypropyl)-2-methoxyphenol A11
2.83 ml	20.14 mmol	NEt ₃
1.76 ml	20.14 mmol	<i>n</i> -Propionylchlorid
50 ml		wasserfreies CH ₂ Cl ₂

Durchführung

Das Phenol **A11** wurde unter N₂-Atmosphäre in 50 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ gelöst, mit NEt₃ und anschließend mit *n*-Propionylchlorid versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor abdestilliert und der so erhaltene Rückstand mittels Säulenchromatographie (100 g SiO₂, PE:EE = 8:1) gereinigt.

Ausbeute

1.5856 g (33 % der Theorie) hellgelbes Öl

Analytik

R_f-Wert: 0.61 (PE:EE = 1:1)

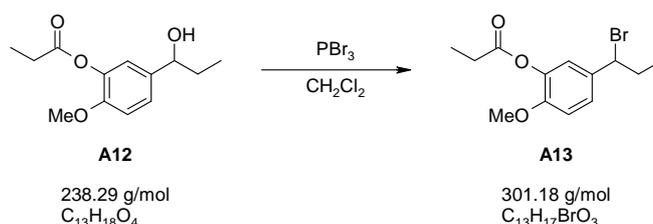
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.87(t; J=7.34 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH-OH), 1.26(t; J=7.34 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CO), 1.56-1.86(m; 2H, CH-CH₂-CH₃), 2.49(s; 1H, OH), 2.59(q; J=7.56 Hz, 2H, CO-CH₂-CH₃), 3.77(s; 3H, O-CH₃), 4.47(t; J=6.06 Hz; 1H, CH-OH), 6.83-7.18(m; 3H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 9.18(q; CH₃-CH₂-CH), 10.13(q; CH₃-CH₂-CO), 27.37(t; CH₃-CH₂-CO), 31.73(t; CH₃-CH₂-CH), 55.98(q; O-CH₃), 75.08(d; CH-OH), 112.16(d; Ar-CH), 120.61(d; Ar-CH), 124.26(d; Ar-CH), 137.53(s; Ar-C), 139.68(s; Ar-C), 150.32(s; Ar-C-OMe), 172.65(s; CO).

Elementaranalyse: C₁₃H₁₈O₄

Berechnet:	C: 65.53 %	H: 7.61 %
x 0.1 NEt ₃ :	C: 65.76 %	H: 7.91 %
Gefunden:	C: 65.98 %	H: 7.65 %

10.2.2.3 Synthese von Propionsäure-2-methoxy-5-(1-brompropyl)-phenylester (A13)



Ansatz

1.9972 g	8.38 mmol	Alkohol A12
0.45 ml	4.79 mmol	PBr ₃
15 ml		wasserfreies CH ₂ Cl ₂

Durchführung

Der Alkohol **A12** wurde unter N₂-Atmosphäre in wasserfreiem CH₂Cl₂ gelöst, auf einem Eisbad gekühlt und langsam mit PBr₃ versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, anschließend auf 15 ml Wasser gegossen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert.

Ausbeute

1.8027 g (71.4 % der Theorie) hellgelbes Öl

Analytik

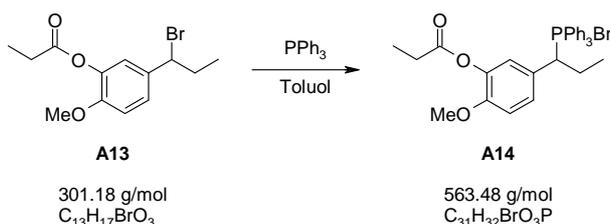
R_f-Wert: 0.71 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.93(t; J=7.14 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CH), 1.20(t; J=7.73 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CO), 1.94-2.29(m; 2H, CH-CH₂-CH₃), 2.54(q; J=7.50 Hz, 2H, CO-CH₂-CH₃), 3.75(s; 3H, O-CH₃), 4.78(t; J=7.34 Hz, 1H, CH-Br), 6.74-7.25(m; 3H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 9.20(q; CH₃-CH₂-CO), 13.08(q; CH₃-CH₂-CH), 27.40(t; CH₃-CH₂-CO), 33.40(t; CH₃-CH₂-CH), 56.03(d; CH-Br), 57.11(q; O-CH₃), 112.19(d; Ar-CH), 121.98(d; Ar-CH), 125.67(d; Ar-CH), 134.83(s; Ar-C-CHBr), 139.80(s; Ar-C-OC), 151.06(s; Ar-C-OMe), 172.36(s; COO).

Elementaranalyse: aufgrund der Tatsache, dass sich die Substanz auf der Säule (bei SiO₂ und bei mit NEt₃ imprägnierten SiO₂) zersetzt, konnte keine Elementaranalyse durchgeführt werden.

10.2.2.4 Synthese des Wittig-Salzes (A14)

**Ansatz**

1.0000 g	3.32 mmol	Bromid A13
0.8700 g	3.32 mmol	PPh ₃
5 ml		wasserfreies Toluol

Durchführung

Das Bromid **A13** und PPh₃ wurden unter N₂-Atmosphäre in 5 ml wasserfreiem Toluol gelöst und übers Wochenende auf Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit Benzol gewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

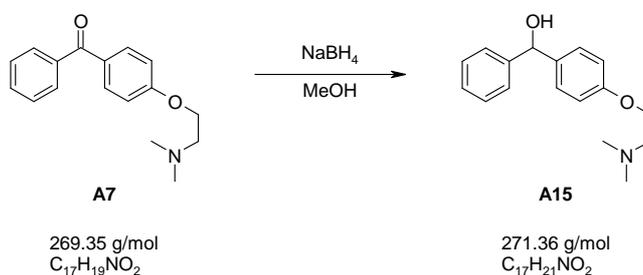
Ausbeute

1.5093 g (80.7 % der Theorie) weiße Kristalle

Analytik

Das erhaltene Produkt wurde gleich in die Wittig-Reaktion eingesetzt und daher nicht weiter charakterisiert.

10.2.2.5 Synthese von 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-benzhydrol (A15)

**Ansatz**

4.0000 g	14.85 mmol	4-(2-Dimethylaminoethoxy)-benzophenon A7
0.7858 g	20.79 mmol	NaBH ₄
60 ml		MeOH

Durchführung

A7 wurde in 60 ml Methanol gelöst, portionsweise mit NaBH₄ versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt, Methanol am Rotavapor abdestilliert und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Produkt musste nicht weiter gereinigt werden.

Ausbeute

3.9970 g (99.2 % der Theorie) hellbraunes Öl

Analytik

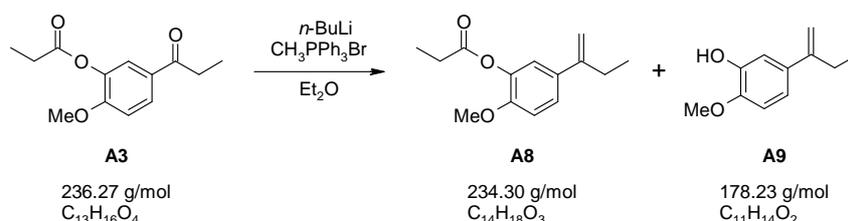
R_f-Wert: 0.69 CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.25(s; 6H, 2 x CH₃), 2.65(t; J=5.77 Hz, 2H, N-CH₂), 3.96(t; J=5.87 Hz, 2H, O-CH₂), 4.58(s; 1H, OH), 5.72(s; 1H, CH-OH), 6.83(d; J=8.41 Hz, 2H, Ar-H), 7.18-7.42(m; 7H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 45.72(q; 2 x CH₃), 58.05(t; N-CH₂), 65.79(t; O-CH₂), 75.39(d; CH-OH), 114.38(d; 2 x Ar-CH), 126.44(d; Ar-CH), 127.13(d; 2 x Ar-CH), 127.83(d; 2 x Ar-CH), 128.30(d; 2 x Ar-CH), 137.00(s; Ar-C), 144.72(s; Ar-C), 158.00(s; Ar-C-O).

10.2.3 Synthese über Metathese

10.2.3.1 Synthese von Propionsäure-[2-methoxy-5-(2-ethyl-ethenyl)-phenyl]ester (**A8**)



Ansatz

1.000 g	4.23 mmol	Propionsäure-2-methoxy-5-propionylphenylester A3
2.1156 g	5.92 mmol	CH ₃ PPh ₃ Br
2.5 ml	6.56 mmol	<i>n</i> -BuLi (2.6 M in Hexan)
13 ml		wasserfreier Et ₂ O

Durchführung

Methyltriphenylphosphoniumbromid wurde unter N₂-Atmosphäre in 8 ml wasserfreiem Et₂O suspendiert, auf -60°C gekühlt und mit *n*-BuLi versetzt. Nach 1 h Rühren bei 0°C wurde das Reaktionsgemisch auf -60°C gekühlt, mit dem in 5 ml wasserfreiem Et₂O gelösten **A3** versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 13 ml Wasser

hydrolysiert und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (40 g SiO₂, PE:EE = 20:1) gereinigt.

Ausbeute

Propionsäure-[2-methoxy-5-(2-ethyl-ethenyl)-phenyl]ester A8: 0.2453 g (24.8 % der Theorie)
hellgelbes Öl

1-Ethyl-1-(3-hydroxy-4-methoxy)ethylen A9: 0.0813 g (10.8 % der Theorie) farbloses Öl

Analytik

Propionsäure-[2-methoxy-5-(2-ethyl-ethenyl)-phenyl]ester A8

R_f-Wert: 0.66 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.02(t; J=7.34 Hz, 3H, CH₃-CH₂-C-C), 1.19(t; 7.53 Hz, 3H, CH₃-CH₂-CO), 2.38(q; J=7.30 Hz, 2H, CH₃-CH₂-C-C), 2.53(q; J=7.56 Hz, 2H, CH₃-CH₂-CO), 3.73(s; 3H, O-CH₃), 4.91(d; J=1.37 Hz, 1H, C=CH₂), 5.14(s; 1H, C=CH₂), 6.82(d; J=8.61 Hz, 1H, Ar-H), 7.03(d; J=2.15 Hz, 1H, Ar-H), 7.17(dd; J₁=8.51 Hz, J₂=2.25 Hz, 1 H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 9.25(q; CH₃-CH₂-CO), 13.01(q; CH₃-CH₂-C-C), 27.44(t; CH₃-CH₂-CO), 27.96(t; CH₃-CH₂-C-C), 56.01(q; O-CH₃), 110.16(t; C=CH₂), 112.06(d; Ar-CH), 120.56(d; Ar-CH), 124.15(d; Ar-CH), 134.46(s; Ar-C-C-C), 139.64(s; Ar-C-OCO), 148.53(s; C-CH₂), 150.47(s; Ar-C-OMe), 172.60(s; CO).

Elementaranalyse: aufgrund der Tatsache, dass die Substanz stark flüchtig ist und deshalb im Vakuum nicht getrocknet werden konnte, konnte keine Elementaranalyse durchgeführt werden.

1-Ethyl-1-(3-hydroxy-4-methoxy)ethylen A9

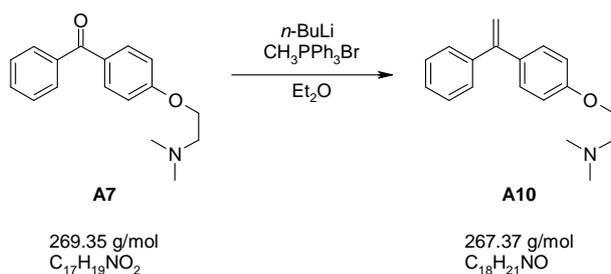
R_f-Wert: 0.5 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.99(t; J=7.34 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 2.36(q; J=7.30 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 3.88(s; 3H, O-CH₃), 5.01(d; J=0.98 Hz, 1H, C=CH₂), 5.25(s; 1H, OH), 5.77(s; 1H, C=CH₂), 6.77-7.13(m; 3H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 13.07(q; CH₂-CH₃), 28.08(t; CH₂-CH₃), 55.96(q; O-CH₃), 109.78(t; C=CH₂), 110.42(d; Ar-CH), 112.52(d; Ar-CH), 117.74(d; Ar-CH), 135.03(s; Ar-C-C), 145.32(s; Ar-C-OH), 146.07(s; C-OMe), 149.34(s; C-CH₂).

Elementaranalyse: aufgrund der Tatsache, dass die Substanz stark flüchtig ist und deshalb im Vakuum nicht getrocknet werden konnte, konnte keine Elementaranalyse durchgeführt werden.

10.2.3.2 Synthese von 1-Phenyl-1-(4'-dimethylaminoethoxyphenol)ethylen (A10)



Ansatz

3.7122 g	10.40 mmol	CH ₃ PPh ₃ Br
4.4 ml	11.44 mmol	<i>n</i> -BuLi (2.6 M in Hexan)
2.0000 g	7.43 mmol	4-(2-Dimethylaminoethoxy)-benzophenon A7
22 ml		wasserfreier Et ₂ O

Durchführung

Methyltriphenylphosphoniumbromid wurde unter N₂-Atmosphäre in 14 ml wasserfreiem Et₂O suspendiert, auf -60°C gekühlt und mit *n*-BuLi versetzt. Nach 1 h Rühren bei 0°C wurde das Reaktionsgemisch auf -60°C gekühlt, mit in 8 ml wasserfreiem Et₂O gelösten 4-(2-Dimethylaminoethoxy)-benzophenon **A7** versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 25 ml Wasser hydrolysiert und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (80 g SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 15:1) und anschließendem Ausfällen des Triphenylphosphinoxids mit PE und anschließender Filtration gereinigt.

Ausbeute

0.6347 g (32.0 % der Theorie) hellgelbes Öl

Analytik

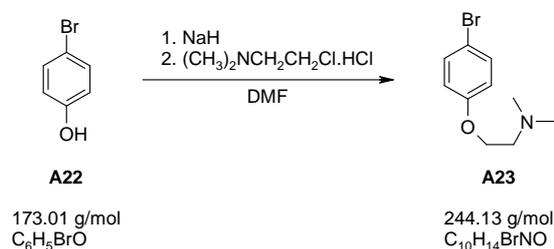
R_f-Wert: 0.47 (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.26(s; 6H, N(CH₃)₂), 2.65(t; J=5.77 Hz, 2H, N-CH₂), 3.99(t; J=5.97 Hz, 2H, O-CH₂), 5.28(dd; J₁=9.98 Hz, J₂=1.17 Hz, 2H, C=CH₂), 6.74-6.84(m; 2H, Ar-H), 7.12-7.29(m; 7H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 45.96(q; N(CH₃)₂), 58.35(t; N-CH₂), 66.04(t; O-CH₂), 112.99(t; C=CH₂), 114.23(d; 2 x Ar-CH), 127.70(d; 1 x Ar-CH), 128.18(d; 2 x Ar-CH), 128.38(d; 2 x Ar-CH), 129.40(d; 2 x Ar-CH), 134.08(s; Ar-C), 141.80(s; Ar-C), 149.56(s; C-CH₂), 158.66(s; C-O).

10.2.4 Synthese über 3-Komponenten-Suzuki-Kupplung

10.2.4.1 Synthese von 2-(4-Bromphenoxy)-1-dimethylaminoethan (A23)

**Ansatz**

15.0000 g	86.70 mmol	4-Bromphenol A22
15.1339 g	346.82 mmol	NaH (55 % Disp. in Mineralöl)
24.9849 g	173.51 mmol	<i>N,N</i> -Dimethylaminoethylchlorid.HCl
250 ml		wasserfreies DMF

Durchführung

4-Bromphenol **A22** wurde unter N_2 -Atmosphäre in 250 ml wasserfreiem DMF gelöst, portionsweise mit NaH versetzt und anschließend 1h bei RT gerührt. Anschließend wurde *N,N*-Dimethylaminoethylchlorid.HCl portionsweise zugegeben, das Reaktionsgemisch auf 80°C erhitzt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf 200 ml Eiswasser gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verd. HCl extrahiert, die so erhaltene wässrige Phase mit NaOH basisch gestellt und mit EtOAc extrahiert. Um letzte Reste an DMF zu entfernen, wurde die organische Phase noch mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Brine gewaschen. Anschließend wurde über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Produkt musste nicht weiter gereinigt werden.

Ausbeute

17.8002 g (84.1 % der Theorie) hellbraunes Öl

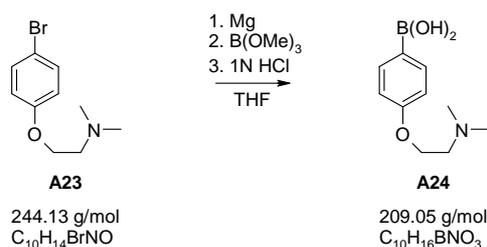
Analytik

R_f-Wert: 0.81 (CH_2Cl_2 :MeOH = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 2.31(s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.69(t; $J=5.48$ Hz, 2 H, N- CH_2), 4.00(t; $J=5.28$ Hz, 2 H, O- CH_2), 6.78(d; $J=9.0$ Hz, 2 H, 2 x CH-CO), 7.34(d; $J=9.0$ Hz, 2 H, 2 x CH-C-Br).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ = 45.92(q; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 58.21(t; N- CH_2), 66.27(t; O- CH_2), 112.89(s; C-Br), 116.40(d; 2 x $\underline{\text{C}}\text{H-C-O}$), 132.20(d; 2 x $\underline{\text{C}}\text{H-C-Br}$), 157.98(s; C-O).

10.2.4.2 Synthese von 4-[2-(dimethylamino)-ethoxy]phenylboronsäure (A24)

**Ansatz**

7.7956 g	31.93 mmol	2-(4-Bromphenoxy)-1-dimethylaminoethan A23
1.1910 g	49.01 mmol	Mg-Späne
4.3 ml	37.69 mmol	B(OMe) ₃
65 ml		wasserfreies THF

Durchführung

Aus **A23** und Magnesium wurde unter N₂-Atmosphäre in 65 ml wasserfreiem THF das Grignard-Reagens hergestellt und noch 90 min auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch zuerst auf RT, dann auf -80°C abgekühlt und B(OMe)₃ zugetropft. Nach 2 h Rühren bei -70°C wurde auf RT erwärmt, mit 100 ml 1N HCl versetzt und mit Et₂O extrahiert. Anschließend wurden 10 ml NEt₃ zugegeben und mit 50 ml Et₂O extrahiert. Dieser Vorgang wurde noch 2 mal wiederholt, die vereinigten organischen Phasen wurden anschließend über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mit Aceton gründlich gewaschen und anschließend getrocknet.

Ausbeute

2.3557 g (35.29 % der Theorie) hellbraune Kristalle

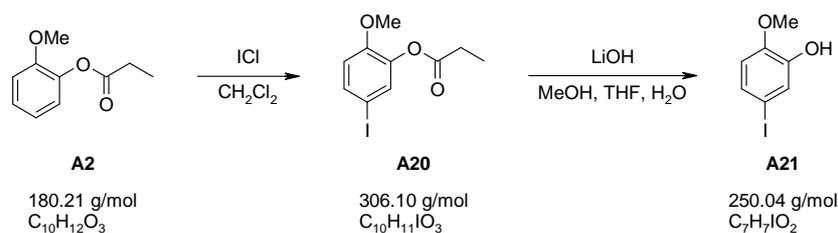
Analytik

R_f-Wert: 0.27 (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.32(s; 6H, N(CH₃)₂), 2.78(t; J=5.18 Hz, 2H, N-CH₂), 4.08(t; J=4.80 Hz, 2H, O-CH₂), 6.83(d; J=8.41 Hz, 2H, 2 x CH-C-O), 7.84(d; J=8.02 Hz, 2H, 2 x CH-C-B).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 45.37(q; N(CH₃)₂), 57.68(t; N-CH₂), 65.19(t; O-CH₂), 114.51(d; 2 x CH-C-O), 120.85(s; C-B), 129.43(d; 2 x CH-C-B), 159.96(s; C-O).

10.2.4.3 Synthese von 5-Iod-2-methoxyphenol (A21)

**Ansatz**

15.0000 g	83.24 mmol	Propionsäure-2-methoxyphenylester A2
16.0095 g	98.58 mmol	ICl
280 ml		wasserfreies CH ₂ Cl ₂
12.1933 g	510.18 mmol	LiOH
140 ml		MeOH:THF:H ₂ O = 3:3:1

Durchführung

Propionsäure-2-methoxyphenylester **A2** wurde unter N₂-Atmosphäre in 200 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ gelöst und in einem Eisbad gekühlt. In 80 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ gelöstes ICl wurde langsam unter Rühren zugetropft. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 250 ml gesättigte Natriumthiosulfatlösung gegossen, 30 min bei RT gerührt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert.

Das so erhaltene Zwischenprodukt **A20** wurde in 140 ml von einem Lösungsmittelgemisch von MeOH:THF:H₂O=3:3:1 gelöst und mit LiOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei RT gerührt, anschließend auf 150 ml 1N HCl gegossen, die organische Phase abrotiert und die wässrige Phase mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde in PE/EE umkristallisiert und anschließend mittels Vakuum-Flash-Chromatographie (200 g SiO₂, PE:EE=20:1 → EE) gereinigt.

Ausbeute

7.6529 g (36.7 %) braune Kristalle

Analytik

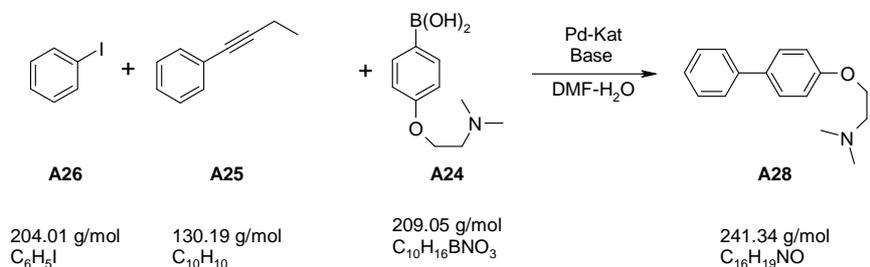
Schmelzpunkt: 75-76°C

R_f-Wert: 0.44 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 3.77(s; 3H, O-CH₃), 5.54(s; 1H, OH), 6.50(d; J=8.41 Hz, 1H, Ar-CH), 7.06(dd; J₁=8.41 Hz, J₂=2.15 Hz, 1H, Ar-CH), 7.14(d; J=1.96 Hz, 1H, Ar-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$: (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = 56.10$ (q; CH_3), 83.19(s; Ar-C-I), 112.59(d; Ar-CH), 123.52(d; Ar-CH), 129.15(d; Ar-CH), 146.63(s; Ar-C-OH), 146.75(s; Ar-C-OMe).

10.2.4.4 Kupplungsreaktion – Bildung von A28



Durchführung

Die genauen Reaktionsbedingungen sowie die Ausbeuten sind in Tabelle 23 ersichtlich.

Iodobenzol **A26**, die Boronsäure **A24**, 1-Phenyl-1-butin **A25** und die Base wurden unter N_2 -Atmosphäre in DMF/ H_2O gelöst und 10 min bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit dem in DMF gelösten Katalysator versetzt und bei gewünschter Temperatur gerührt.

Das auf RT abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Brine versetzt, mit Et_2O extrahiert und die vereinigten organischen Phasen 2 x mit Brine gewaschen und anschließend mit verdünnter HCl extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit NaOH basisch gestellt, mit Et_2O extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde ev. noch mittels Säulenchromatographie (50-fach SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH = 30:1) gereinigt.

Ansatz und Ausbeute

Iodobenzol	1-Phenyl-1-butin	Boronsäure	LM	Base	Kat	T	Ausbeute
0.3836 g	0.0814 g	0.3932 g	DMF/ H_2O 2:1	K_2CO_3 0.2594 g	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 0.0014 g	50 °C	19.8 %
0.3044 g	0.0646 g	0.3120 g	DMF/ H_2O 2:1	KHCO_3 0.1491 g	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 0.0012 g	50 °C	24.7 % *
0.3049 g	0.0647 g	0.3125 g	DMF/ H_2O 2:1	K_2CO_3 0.2062 g	$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 0.0019 g	50 °C	11.5 %
0.3046 g	0.0647 g	0.3118 g	DMF/ H_2O 4:1	KHCO_3 0.1495 g	$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 0.0019 g	50 °C	12.2 % *

0.2834 g	0.0602 g	0.2901 g	DMF/H ₂ O 2:1	K ₂ CO ₃ 0.1919 g	PdCl ₂ (PhCN) ₂ 0.0019 g	100 °C	48.1 %
0.3008 g	0.0639 g	0.3079 g	DMF/H ₂ O 2:1, entgast	K ₂ CO ₃ 0.2037 g	PdCl ₂ (PhCN) ₂ 0.0019 g	100 °C	45.0 % *
0.1875 g	0.1195 g	0.0640 g	DMF/H ₂ O 2:1	K ₂ CO ₃ 0.1287 g	PdCl ₂ (PhCN) ₂ 0.0011 g	50 °C	54.2 % *
0.2474 g	0.0525 g	0.2536 g	DMF/H ₂ O dest. 2:1	K ₂ CO ₃ 0.1673 g	PdCl ₂ (PhCN) ₂ 0.0015 g	80 °C	45.9 % *

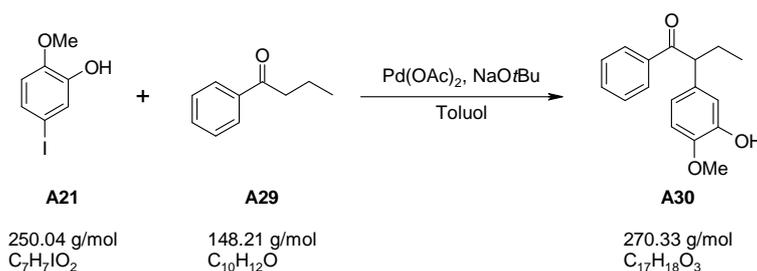
Tabelle 23: Reaktionsbedingungen und –ergebnisse der 3-Komponenten-Suzuki-Kupplung

* Produkt nicht gesäut

Analytik**(2-Biphenyl-4-yloxy-ethyl)-dimethylamin A28****Schmelzpunkt:** 57-58 °C**R_f-Wert:** 0.53 (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)**¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):** δ = 2.39(s; 6H, N(CH₃)₂), 2.78(t; J=5.67 Hz, 2H, N-CH₂), 4.13(t; J=5.77 Hz, 2H, O-CH₂), 6.91-7.63(m; 9H, Ar-H).**¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz):** δ = 46.10(q; N(CH₃)₂), 58.51(t; N-CH₂), 66.23(t; O-CH₂), 115.04(d; 2 x CH-C-O), 126.83(d; 1 x CH), 126.90(d; 2 x CH), 128.29(d; 2 x CH), 128.90(d; 2 x CH), 133.99(s; C), 140.99(s; C), 158.59(s; CO).

10.2.5 „Klassische“ Synthese

10.2.5.1 Synthese von 2-(3-Hydroxy-4-methoxy-phenyl)-1-phenyl-butan-1-on (A30)

**Ansatz**

7.6529 g	30.61 mmol	5-Iod-2-methoxyphenol A21
9.0724 g	61.21 mmol	<i>n</i> -Butyrophenon A29
0.0687 g	0.31 mmol	Pd(OAc) ₂
5.8774 g	61.21 mmol	NaOtBu
250 ml		wasserfreies, entgastes Toluol

Durchführung

Pd(OAc)₂ und NaOtBu wurden unter Ar-Atmosphäre in 250 ml wasserfreiem, entgasten Toluol gelöst, anschließend mit *n*-Butyrophenon **A29** und 5-Iod-2-methoxyphenol **A21** versetzt und über Nacht auf Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, auf Wasser gegossen und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Vakuum-Flash-Chromatographie (350 g SiO₂, PE:EE = 20:1 → 10:1) gereinigt.

Ausbeute

4.3250 g (52.3 % der Theorie) braune Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 76-78°C

R_f-Wert: 0.37 (PE:EE = 5:1)

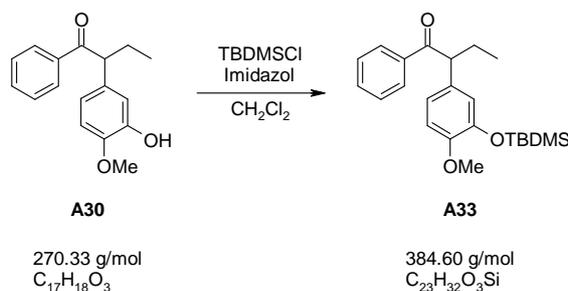
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.79(t; J=7.42 Hz, 3 H, CH₃-CH₂), 1.73(dq; J=7.04 Hz, 1H, CH₂-CH₃), 2.04(dq; J=7.17 Hz, 1H, CH₂-CH₃), 3.67(s; 3H, O-CH₃), 4.24(t; 7.04 Hz, 1H, CH-CH₂), 5.70(s; 1H, OH), 6.61-6.72(m; 2H, Ar-H), 6.81(d; J=1.54 Hz, 1H, Ar-H), 7.18-7.41(m; 3H, Ar-H), 7.87(dd; J=8.06 Hz, J=1.15 Hz, 2H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 12.34(q; CH₃-CH₂), 27.03(t; CH₂-CH₃), 54.84(d; CH-CH₂), 55.92(q; CH₃-O), 111.01(d; 1 x Ar-CH), 114.68(d; 1 x Ar-CH), 119.79(d; 1 x Ar-CH), 128.53(d; 2 x Ar-CH), 128.74(d; 2 x Ar-CH), 132.78(d; 1 x Ar-CH), 132.90(s; Ar-C-CH), 137.10(s; Ar-C-CO), 145.67(s; Ar-C-OH), 145.88(s; Ar-C-OCH₃), 200.17(s; CO).

Elementaranalyse: C₁₇H₁₈O₃

Berechnet:	C: 75.53 %	H: 6.71 %
x 0.2 EtOAc:	C: 74.25 %	H: 6.86 %
Gefunden:	C: 73.97 %	H: 6.62 %

10.2.5.2 Synthese von 2-[3-(*t*-Butyldimethylsilanyloxy)-4-methoxyphenyl]-1-phenylbutan-1-on (A33)



Ansatz

4.3250 g	16.00 mmol	Phenol A30
2.8924 g	19.22 mmol	TBDMSCl
2.7258 g	40.04 mmol	Imidazol
100 ml		wasserfreies CH ₂ Cl ₂

Durchführung

Phenol **A30** und TBDMSCl wurden unter N₂-Atmosphäre in 100 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ gelöst, mit Imidazol versetzt, über Nacht bei RT gerührt und anschließend auf Wasser gegossen. Nach Extraktion mit CH₂Cl₂ wurden die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Vakuum-Flash-Chromatographie (200 g SiO₂, PE:EE = 40:1) gereinigt.

Ausbeute

5.3391 g (86.8 % der Theorie) farbloses Öl

Analytik

R_f-Wert: 0.82 (PE:EE = 5:1)

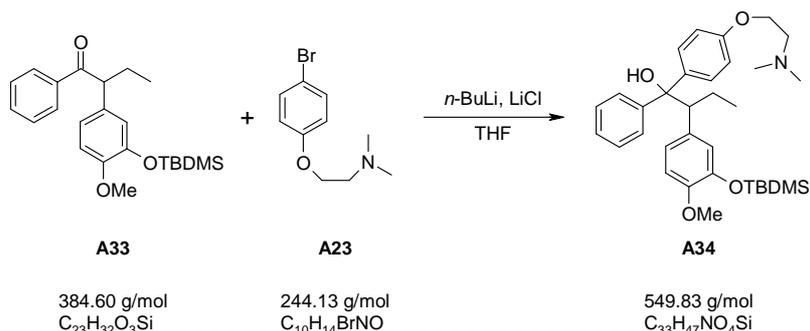
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.00 (s; 6H, 2 x Si-CH₃), 0.78(t; J=7.34 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 0.87(s; 9H, C(CH₃)₃), 1.71(dq; J=7.19 Hz, 1H, CH₂-CH₃), 2.02(dq, J=7.16 Hz, 1H, CH₂-CH₃), 3.62(s; 3H, O-CH₃), 4.19(t; J=7.24 Hz, 1H, CH-CH₂), 6.59-6.75(m; 3H, Ar-H), 7.19-7.42(m; 3H, Ar-H), 7.83(dd; J=8.12 Hz, J=1.27 Hz, 2H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = -4.54/-4.53(q; Si(CH₃)₂), 12.30(q; CH₃-CH₂), 18.56(s; C(CH₃)₃), 25.84(q; C(CH₃)₃), 26.89(t; CH₃-CH₂), 54.85(d; CH₂-CH), 55.53(q; CH₃-O), 112.45(d; 1 x Ar-CH), 121.30(d; 1 x Ar-CH), 121.44(d; 1 x Ar-CH), 128.48(d; 2 x Ar-CH), 128.74(d; 2 x Ar-CH), 132.23(s; Ar-C-CH), 132.68(d; 1 x Ar-CH), 137.21(s; Ar-C-CO), 145.22(s; Ar-C-OSi), 150.07(s; Ar-C-OCH₃), 200.25(s; CO).

Elementaranalyse: C₂₃H₃₂O₃Si

Berechnet:	C: 71.83 %	H: 8.39 %
x 0.2 CH ₂ Cl ₂ :	C: 69.39 %	H: 8.13 %
Gefunden:	C: 69.54 %	H: 8.04 %

10.2.5.3 Synthese von 2-[3-(*t*-Butyldimethylsilanyloxy)-4-methoxyphenyl]-1-[4-(2-dimethylaminoethoxy)-phenyl]-1-phenylbutan-1-ol (A34)



Ansatz

3.3362 g	13.67 mmol	2-(4-Bromphenoxy)-1-dimethylaminoethan A23
2.9000 g	7.54 mmol	Keton A33
5.25 ml	13.13 mmol	<i>n</i> -BuLi (2.5 M in Hexan)
1.1617 g	27.37 mmol	LiCl geglüht
60 ml		wasserfreies THF

Durchführung

2-(4-Bromphenoxy)-1-dimethylaminoethan **A23** wurde unter N₂-Atmosphäre in 40 ml wasserfreiem THF gelöst und auf -80°C gekühlt. Anschließend wurde *n*-BuLi zugetropft und das Reaktionsgemisch 1h bei -80°C gerührt.

Das Keton **A33** wurde gemeinsam mit frisch geglühtem LiCl in 20 ml wasserfreiem THF gelöst und anschließend zum Li-Organyl zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 5h bei -80°C gerührt, anschließend mit 2N HCl versetzt und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abrotiert. Die Reinigung erfolgte mittels Vakuum-Flash-Chromatographie (150 g SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 25:1).

Ausbeute

2.5415 g (61.3 % der Theorie) weiße Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 133-135 °C

R_f-Wert: 0.62 (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)

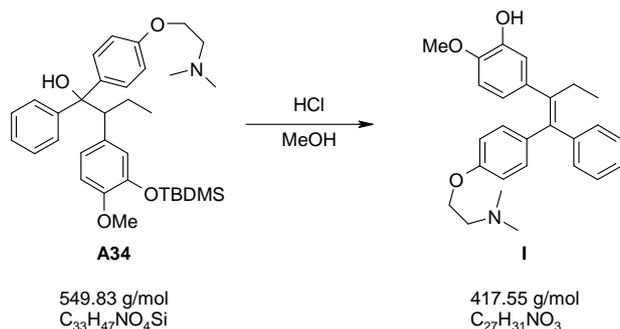
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.00/0.05(s; 6H, 2 x Si-CH₃), 0.72(t; J=7.34 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 0.94(s; 9H, C(CH₃)₃), 1.58-1.85(m; 2H, CH₂-CH₃), 2.56(s; 6H, N(CH₃)₂), 3.02(t; J=5.18 Hz, 2H, N-CH₂), 3.37-3.49(m; 1H, CH-CH₂), 3.70(s; 3H, O-CH₃), 4.22(t; J=5.18 Hz, 2H, O-CH₂), 6.61(s; 3H, Ar-H), 6.82-7.27(m; 7H, Ar-H), 7.46(d; J=8.8 Hz, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = -4.75/-4.67(\text{q}; \text{Si}(\text{CH}_3)_2)$, $12.60(\text{q}; \text{CH}_3\text{-CH}_2)$. $18.45(\text{s}; \text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $23.44(\text{t}; \text{CH}_3\text{-CH}_2)$, $25.82(\text{q}; \text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $44.63(\text{q}; \text{N}(\text{CH}_3)_2)$, $55.35(\text{q}; \text{O-CH}_3)$, $55.56(\text{d}; \text{CH-CH}_2)$, $57.27(\text{t}; \text{N-CH}_2)$, $64.10(\text{t}; \text{O-CH}_2)$, $80.63(\text{s}; \text{C-OH})$, $111.34(\text{d}; 1 \times \text{Ar-CH})$, $114.11(\text{d}; 2 \times \text{Ar-CH})$, $123.10(\text{d}; 1 \times \text{Ar-CH})$, $123.23(\text{d}; 1 \times \text{Ar-CH})$, $125.69(\text{d}; 1 \times \text{Ar-CH})$, $126.11(\text{CH}, 2 \times \text{Ar-CH})$, $127.60(\text{d}; 2 \times \text{Ar-CH})$, $127.66(\text{d}; 2 \times \text{Ar-CH})$, $132.26(\text{s}; \text{Ar-C})$, $139.36(\text{s}; \text{Ar-C})$, $144.24(\text{s}; \text{Ar-C-O-Si})$, $146.85(\text{s}; \text{Ar-C})$, $149.54(\text{s}; \text{Ar-C-OCH}_3)$, $156.50(\text{s}; \text{Ar-C-OCH}_2)$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{33}\text{H}_{47}\text{NO}_4\text{Si}$

Berechnet:	C: 72.09 %	H: 8.62 %	N: 2.55 %
x 0.3 CH_2Cl_2 :	C: 69.52 %	H: 8.34 %	N: 2.43 %
Gefunden:	C: 69.59 %	H: 8.25 %	N: 2.44 %

10.2.5.4 Synthese von 5-(1-{[4-(2-Dimethylaminoethoxy)-phenyl]-phenylmethylen}-2-methoxyphenol (I)



Ansatz

2.0003 g	3.64 mmol	Alkohol A34
20 ml		MeOH
10 ml		conc. HCl

Durchführung

Alkohol **A34** wurde in MeOH gelöst, mit conc. HCl versetzt und 4 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die organische Phase am Rotavapor abdestilliert. Die wässrige Phase wurde mit NaOH basisch gestellt und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (130 g SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH = 60:1, dann 55 g SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH = 60:1) gereinigt.

AusbeuteZ-Isomer: 0.8338 g (54.89 % der Theorie) weiße KristalleE-Isomer: 0.2394 g (15.76 % der Theorie) weiße KristalleE/Z-Gemisch: 0.1237 g (8.14 % der Theorie) weiße Kristalle**Analytik**Z-Isomer:**Schmelzpunkt**: 129-131 °C**R_f-Wert**: 0.65(CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)**¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz)**: δ = 0.83(t; J=7.34 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 2.22-2.42(s bei 2.34 und q; 8H, CH₂-CH₃ und N(CH₃)₂), 2.77(t; J=5.38 Hz, 2H, N-CH₂), 3.72(s; 3H, O-CH₃), 3.93(t; J=5.58 Hz, 2H, O-CH₂), 6.39-6.77(m; 6H, Ar-H), 7.06-7.31(m; 4H, Ar-H), 7.74(s; 2H, Ar-H).**¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz)**: δ = 13.72(q; CH₃-CH₂), 29.08(t; CH₃-CH₂), 44.78(q; N(CH₃)₂), 55.77(q; O-CH₃), 57.28(t; N-CH₂), 64.60(t; O-CH₂), 110.36(d; 1 x Ar-CH), 113.45(d; 2 x Ar-CH), 116.12(d; 1 x Ar-CH), 121.68(d; 1 x Ar-CH), 126.50(d; 1 x Ar-CH), 128.14(d; 2 x Ar-CH), 129.54(d; 2 x Ar-CH), 131.90(d; 2 x Ar-CH), 135.51(s; C-CH₂-CH₃), 136.24(s; Ar-C), 137.65(s; Ar-C), 141.06(s; C-C-CH₂), 144.02(s; Ar-C), 145.30(s; Ar-C-OH), 145.32(s; Ar-C-OCH₃), 156.21(s; Ar-C-O-CH₂).**Elementaranalyse**: C₂₇H₃₁NO₃

Berechnet:	C: 77.67 %	H: 7.48 %	N: 3.39 %
x 0.8 EtOAc:	C: 74.33 %	H: 7.72 %	N: 2.87 %
Gefunden:	C: 74.38 %	H: 7.44 %	N: 3.15 %

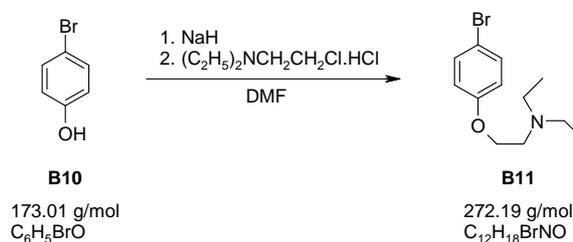
E-Isomer:**Schmelzpunkt**: 133-134 °C**R_f-Wert**: 0.74 (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)**¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz)**: δ = 0.93(t; J=7.24 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 2.36(s; 6 H, N(CH₃)₂), 2.44(q; J=7.50 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 2.77(t; J=5.77 Hz, 2H, N-CH₂), 3.81(s; 3H, O-CH₃), 4.09(t; J=5.77 Hz, 2H, O-CH₂), 6.42-7.19(m; 12 H, Ar-H).**¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz)**: δ = 13.79(q; CH₂-CH₃), 29.10(t; CH₂-CH₃), 45.90(q; CH₃), 55.85(q; CH₃), 58.35(t; CH₂), 65.80(t; CH₂), 110.14(d; Ar-CH), 114.18(d; 2 Ar-CH), 115.86(d; Ar-CH), 122.01(d; Ar-CH), 125.65(d; Ar-CH), 127.44(d; 2 Ar-CH), 130.70(d; 2 Ar-CH), 130.88(d; 2 Ar-CH), 135.71(s; Ar-C), 136.48(s; Ar-C), 138.03(s; Ar-C), 141.52(s; Ar-C), 143.71(s; Ar-C), 145.08(s; Ar-C), 145.15(s; Ar-C), 157.51(s; Ar-C).**Elementaranalyse**: C₂₇H₃₁NO₃

Berechnet:	C: 77.67 %	H: 7.48 %	N: 3.39 %
x 0.5 EtOAc:	C: 75.46 %	H: 7.64 %	N: 3.03 %
Gefunden:	C: 75.62 %	H: 7.89 %	N: 2.90

10.3 Synthese vom Clomifen-Metaboliten II

10.3.1 Synthese analog Tamoxifen

10.3.1.1 Synthese von [2-(4-Bromphenoxy)-ethyl]-diethylamin (B11)



Ansatz

10.0000 g	57.80 mmol	4-Bromphenol B10
10.0893 g	231.21 mmol	NaH (55 % Disp. in Mineralöl)
19.8844 g	115.60 mmol	<i>N,N</i> -Diethylaminoethylchlorid-Hydrochlorid
200 ml		wasserfreies DMF

Durchführung

In einem 500 ml-Dreihalskolben wurde 4-Bromphenol **B10** unter N_2 -Atmosphäre in DMF gelöst und portionsweise mit NaH versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei RT gerührt, anschließend wurde *N,N*-Diethylaminoethylchlorid-Hydrochlorid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT und Gießen auf 200 ml Eiswasser wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit verdünnter HCl extrahiert, diese wässrige Phase anschließend mit NaOH basisch gestellt und wiederum mit EtOAc extrahiert. Zum Entfernen von DMF wurden die vereinigten organischen Phasen 1 x mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, 3 x mit Wasser und 2 x mit Brine gewaschen, anschließend über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abrotiert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Vakuum-Flash-Chromatographie (300 g SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH = 10:1) gereinigt.

Ergebnis

14.9101 g (94.8 % der Theorie) hellbraunes Öl

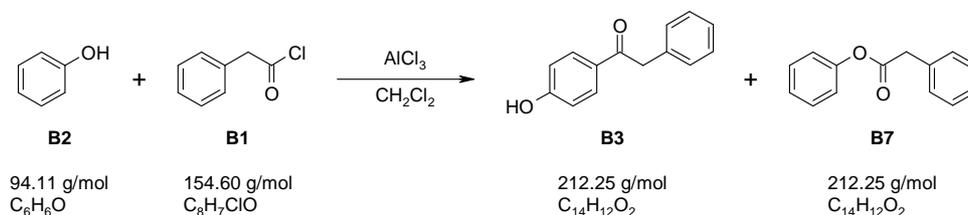
Analytik

R_f-Wert: 0.77 (CH_2Cl_2 :MeOH = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 1.04(t; J=7.14 Hz, 6H, 2 x $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.61(q; J=7.11 Hz, 4H, 2 x $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.83(t; J=6.16 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$), 3.98(t; J=6.16 Hz, 2H, -O-CH_2), 6.76(d; J=9.0 Hz, 2H, 2 x CH-C-O), 7.33(d; J=9.0 Hz, 2H, 2 x CH-C-Br).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = 11.94(\text{q}; 2 \times \underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2)$, $47.93(\text{t}; 2 \times \underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CH}_3)$, $51.72(\text{t}; \text{CH}_2\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-N})$, $66.93(\text{t}; \text{-O-CH}_2)$, $112.83(\text{s}; \text{C-Br})$, $116.40(\text{d}; 2 \times \text{CH-C-O})$, $132.26(\text{d}; 2 \times \text{CH-C-Br})$, $158.07(\text{s}; \text{C-O})$.

10.3.1.2 Synthese von 1-(4-Hydroxyphenyl)-2-phenylethanon (B3)



Ansatz

3.0421 g	32.32 mmol	Phenol B2
4.3204 g	32.32 mmol	AlCl_3
5.0000 g	32.32 mmol	Phenylacetylchlorid B1
100 ml		wasserfreies CH_2Cl_2

Durchführung

Phenol **B2** wurde unter N_2 -Atmosphäre in CH_2Cl_2 gelöst, am Eisbad gekühlt und mit AlCl_3 und anschließend mit Phenylacetylchlorid **B1** versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h bei 0°C gerührt, anschließend auf Wasser gegossen, mit conc. HCl versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Brine gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Vakuum-Flash-Chromatographie (150 g SiO_2 , PE:EE = 4:1) gereinigt.

Ergebnis

1-(4-Hydroxyphenyl)2-phenylethanon **B3**: 0.4352 g (6.3 % der Theorie) hellgelbe Kristalle

Benzoic acid phenyl ester **B7**: 5.9951 g (87.4 % der Theorie) hellgelbes Öl

Analytik

1-(4-Hydroxyphenyl)2-phenylethanon **B3**

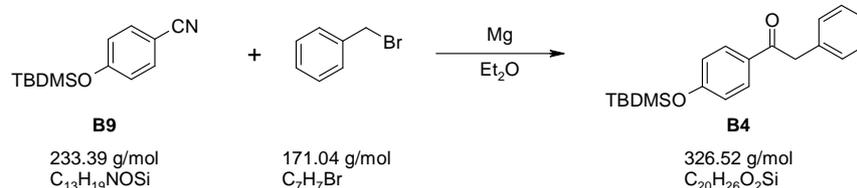
Schmelzpunkt: 149-150 $^\circ\text{C}$

R_f -Wert: 0.83(PE:EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 4.14(\text{s}; 2\text{H}, \text{CH}_2)$, $6.79(\text{d}; J=8.61 \text{ Hz}, 2\text{H}, 2 \times \text{Ar-CH})$, $7.05\text{-}7.38(\text{m}; 5\text{H}, 5 \times \text{Ar-CH})$, $7.84(\text{d}; J=8.61 \text{ Hz}, 2\text{H}, 2 \times \text{Ar-CH})$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = -4.47(\text{q}; \text{Si}(\text{CH}_3)_2)$, $18.15(\text{s}; \underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$, $25.47(\text{q}; \text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3)$, $104.54(\text{s}; \underline{\text{C}}-\text{CN})$, $119.13(\text{s}; \text{CN})$, $120.85(\text{d}; 2 \times \text{CH}-\text{C}-\text{O})$, $133.94(\text{d}; 2 \times \text{CH}-\text{C}-\text{C})$, $159.65(\text{s}; \text{C}-\text{O})$.

10.3.1.4 Synthese von 1-[4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-phenyl]-2-phenylethanon (B4)



Ansatz

1.2252 g	50.41 mmol	Mg-Späne
8.6218 g	50.41 mmol	Benzylbromid
9.7900 g	41.95 mmol	Benzonitril B9
100 ml		wasserfreier Et_2O

Durchführung

Mg-Späne wurden unter N_2 -Atmosphäre mit etwas wasserfreiem Et_2O überschichtet und Benzylbromid wurde langsam zugetropft, bis ein Starten der Reaktion zu sehen war. Anschließend wurde das restliche Benzylbromid, in Et_2O gelöst, zugetropft und das Reaktionsgemisch anschließend 1 h auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das in Et_2O gelöste Benzonitril **B9** auf einmal zugegeben, und das Reaktionsgemisch 2 h auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT und Hydrolyse mittels Eiswasser und HCl wurde mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Vakuum-Flashchromatographie (300 g SiO_2 , PE:EE = 20:1) gereinigt.

Ergebnis

7.3071 g (53.3 % der Theorie) hellgelbe Kristalle

Analytik

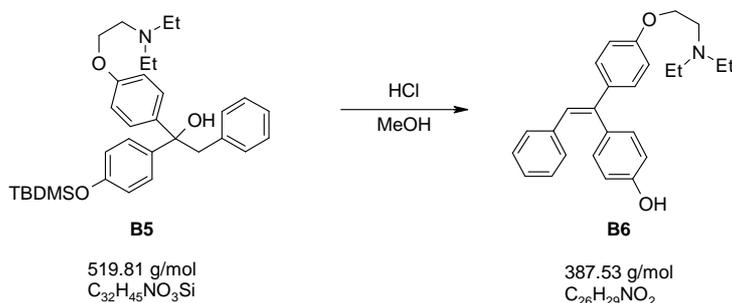
Schmelzpunkt: 95-96°C

R_f-Wert: 0.9 (PE:EE = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 0.26(\text{s}; 6\text{H}, \text{Si}(\text{CH}_3)_2)$, $1.02(\text{s}; 9\text{H}, \text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $4.25(\text{s}; 2\text{H}, \text{CH}_2)$, $6.90(\text{d}; \text{J}=8.80 \text{ Hz}, 2\text{H}, 2 \times \text{CH})$, $7.18-7.46(\text{m}; 5\text{H}, 5 \times \text{CH})$, $7.98(\text{d}; \text{J}=8.61 \text{ Hz}, 2\text{H}, 2 \times \text{CH})$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = -4.27(\text{q}; \text{Si}(\text{CH}_3)_2)$, $18.31(\text{s}; \underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3)$, $25.66(\text{q}; \text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3)$, $45.31(\text{t}; \text{CH}_2)$, $120.03(\text{d}; 2 \times \underline{\text{C}}\text{H}-\text{C}-\text{O})$, $126.84(\text{d}; 1 \times \text{CH})$, $128.69(\text{d}; 2 \times \text{CH})$, $129.51(\text{d}; 2 \times \text{CH})$, $130.93(\text{d}; 2 \times \text{CH})$, $131.27(\text{s}; \text{CO}-\underline{\text{C}})$, $135.02(\text{s}; \text{CH}_2-\underline{\text{C}})$, $160.40(\text{s}; \text{C}-\text{O})$, $196.36(\text{s}; \text{CO})$.

10.3.1.6 Synthese von 4-{1-[4-(2-Diethylaminoethoxy)-phenyl]-2-phenylvinyl}-phenol (B6)



Ansatz

10.4098 g	Rohprodukt B5
70 ml	MeOH
10 ml	conc. HCl

Durchführung

Das Rohprodukt **B5** wurde in MeOH gelöst, mit conc. HCl versetzt und 5 h bei RT gerührt. Die organische Phase wurde abrotiert, der Rückstand mit Wasser verdünnt, mit NaOH neutral gestellt und anschließend mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Vakuum-Flashchromatographie (300 g SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH = 15:1) gereinigt.

Ergebnis

5.0405 g (71 % über 2 Stufen) hellgelbe Kristalle (Gemisch beider Isomere)

Analytik

Schmelzpunkt: 62-66 °C

R_f-Wert: 0.54 (CH_2Cl_2 :MeOH = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.11(t; J=7.14 Hz, 6H, 2 x CH₃), 1.12(t; J=7.14 Hz, 6H, 2 x CH₃), 2.73(q; J=7.17 Hz, 4H, 2 x CH₂-CH₃), 2.74(q; J=7.11 Hz, 4H, 2 x CH₂-CH₃), 2.94(t; J=5.77 Hz, 4H, N-CH₂-CH₂), 4.07(t; J=5.67 Hz, 2H, O-CH₂), 4.08(t; J=6.00 Hz, 2H, O-CH₂), 6.55-6.73 und 6.86-7.19(2 x m; 5H + 10H, Ar-H + DB-H + OH).

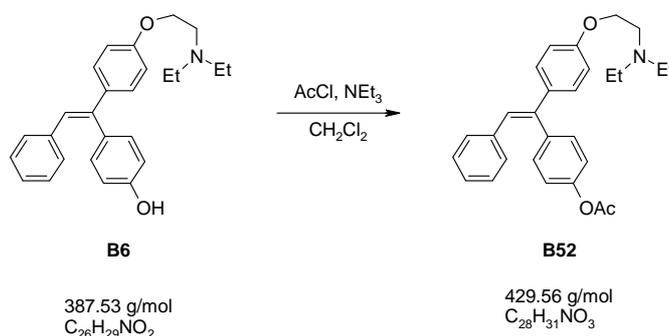
¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 9.20(q; 2 x CH₃), 9.23(q; 2 x CH₃), 46.87(t; 2 x CH₂-CH₃), 46.89(t; 2 x CH₂-CH₃), 50.59(t; 2 x N-CH₂-CH₂), 63.54(t; O-CH₂), 63.66(t; O-CH₂), 113.99(d; CH), 114.40(d; CH), 115.42(d; CH), 115.84(d; CH), 125.65(d; CH), 126.15(d; CH), 126.22(d; CH), 126.28(d; CH), 127.87(d; CH), 127.93(d; CH), 128.88(d; CH), 129.02(d; CH), 129.35(d; CH), 129.41(d; CH), 131.07(s; C), 131.54(d; CH), 131.77(d; CH), 133.73(s; C),

134.79(s; C), 137.42(s; C), 137.84(s; C), 137.90(s; C), 141.74(s; C), 141.92(s; C), 156.87(s; C), 156.94(s; C), 157.23(s; C), 157.27(s; C).

Elementaranalyse: C₂₆H₂₉NO₂

Berechnet:	C: 80.59 %	H: 7.54 %	N: 3.61 %
x 0.2 EtOAc:	C: 79.45 %	H: 7.61 %	N: 3.46 %
Gefunden:	C: 79.52 %	H: 7.51 %	N: 3.59 %

10.3.1.7 Synthese von 4-{1-[4-(2-Diethylaminoethoxy)-phenyl]-2-phenylvinyl}-phenol, acetat (B52)



Ansatz

0.3000 g	0.77 mmol	Edukt B6
0.06 ml	1.55 mmol	Acetylchlorid
0.27 ml	1.94 mmol	NEt ₃
5 ml		wasserfreies CH ₂ Cl ₂

Durchführung

Das Edukt **B6** wurde unter N₂-Atmosphäre in CH₂Cl₂ gelöst, mit Acetylchlorid und NEt₃ versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (20 g SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 30:1) gereinigt.

Ergebnis

0.2387 g (71.78 % der Theorie) farbloses Öl

Analytik

R_f-Wert: 0.59 (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.08(t; J=7.14 Hz, 6H, CH₂-CH₃), 1.09(t; J=7.04 Hz, 6H, CH₂-CH₃), 2.31(s; 3H, CH₃-CO), 2.32(s; 3H, CH₃-CO), 2.66(q; J=7.17 Hz, 4H, CH₂-CH₃),

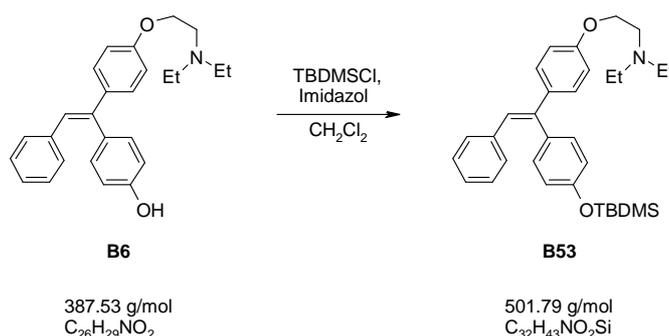
2.67(q; J=7.11 Hz, 4H, CH₂-CH₃), 2.89(t; J=6.36 Hz, 2H, CH₂-N), 2.90(t; J=6.36 Hz, 2H, CH₂-N), 4.07(t; J=6.2 Hz, 4H, O-CH₂), 6.81-6.92(m; 3H), 6.96-7.38(m; 11H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 11.99/12.00(q; CH₂-CH₃), 21.28/21.32(q; CH₃-CO), 47.98/48.08(t; CH₂-CH₃), 51.89(t; N-CH₂), 66.68/66.74(t; O-CH₂), 114.39(d), 114.81(d), 121.32(d), 121.79(d), 126.69(d), 126.80(d), 127.03(d), 128.06(d), 128.12(d), 128.13(d), 128.81(d), 128.95(d), 129.56(d), 129.63(d), 131.62(d), 131.70(), 132.39(s), 135.89(s), 137.59(s), 137.65(s), 138.13(s), 141.36(s), 141.51(s), 141.64(s), 150.11(s), 150.23(s), 158.50(s), 158.79(s), 169.36(s), 169.58(s).

Elementaranalyse: C₂₈H₃₁NO₃

Berechnet:	C: 78.29 %	H: 7.27 %	N: 3.26 %
x 0.2 EtOAc:	C: 77.36 %	H: 7.35 %	N: 3.13 %
Gefunden:	C: 77.55 %	H: 7.44 %	N: 3.37 %

10.3.1.8 Synthese von 4-{1-[4-(2-Diethylaminoethoxy)-phenyl]-2-phenylvinyl}-phenol, *t*-butyldimethylsilylether (B53)



Ansatz

0.3000 g	0.77 mmol	Edukt B6
0.1400 g	0.93 mmol	TBDMSCl
0.1319 g	1.94 mmol	Imidazol
5 ml		wasserfreies CH ₂ Cl ₂

Durchführung

Edukt **B6** und TBDMSCl wurden unter N₂-Atmosphäre in CH₂Cl₂ gelöst, mit Imidazol versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (30 g SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 30:1) gereinigt.

Ergebnis

0.2823 g (72.69 % der Theorie) farbloses Öl

Analytik

R_f-Wert: 0.75 (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)

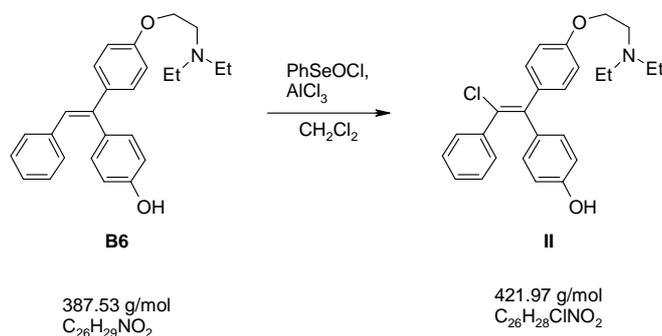
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.21(s; 6H, Si(CH₃)₂), 0.23(s; 6H, Si(CH₃)₂), 0.99(s; 9H, C(CH₃)₃), 1.01(s; 9H, C(CH₃)₃), 1.08(t; J=7.14 Hz, 6H, CH₂-CH₃), 1.09(t; J=7.04 Hz, 6H, CH₂-CH₃), 2.65(q; J=7.17 Hz, 4H, CH₂-CH₃), 2.67(q; J=7.11 Hz, 4H, CH₂-CH₃), 2.89(t; J=6.36 Hz, 2H, N-CH₂), 2.91(t; J=6.36 Hz, 2H, N-CH₂), 4.07(t; J=6.16 Hz, 4H, O-CH₂), 6.72-6.91 und 6.98-7.31(2 x m; 14 H, Ar-CH und CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = -4.23(q; Si(CH₃)₂), 11.99(q; CH₂-CH₃), 18.37/18.46(s; C(CH₃)₃), 25.83/25.87(q; C(CH₃)₃), 47.98/48.08(t; CH₂-CH₃), 51.88(N-CH₂), 66.61/66.68(O-CH₂), 114.30(d), 114.70(d), 119.79(d), 120.47(d), 126.22(d), 126.33(d), 126.42(d), 128.00(d), 128.06(d), 128.88(d), 128.90(d), 129.55(d), 131.66(d), 131.71(d), 132.85(s), 133.58(s), 136.31(s), 137.01(s), 138.00(s), 138.04(s), 142.03(s), 155.22(s), 155.53(s), 158.35(s), 158.66(s).

Elementaranalyse: C₃₂H₄₃NO₂Si

Berechnet:	C: 76.60 %	H: 8.64 %	N: 2.79 %
x 0.1 EtOAc:	C: 76.22 %	H: 8.65 %	N: 2.74 %
Gefunden:	C: 76.04 %	H: 8.87 %	N: 2.94 %

10.3.1.9 Synthese von 4-{1-[4-(2-Diethylaminoethoxy)-phenyl]-2-chlor-2-phenylvinyl}-phenol (II)

**Schritt 1 – Ozonolyse**

PhSeCl (0.5000 g) wurde unter N₂-Atmosphäre in wasserfreiem CH₂Cl₂ (20 ml) gelöst und auf -80°C gekühlt. Ozon wurde eingeleitet, bis die orange Lösung farblos bzw. leicht blau wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 10 min mit N₂ gespült und dann das

CH₂Cl₂ mit Druckluft abgeblasen. Das so erhaltene PhSeOCl wurde in einer genau bekannten Menge (20 ml) wasserfreiem CH₂Cl₂ gelöst und als Lösung im nächsten Schritt eingesetzt.

Schritt 2 - Chlorierung

Ansatz

0.2000 g	0.52 mmol	Edukt B6
0.1072 g	0.52 mmol	PhSeOCl
0.0622 g	0.47 mmol	AlCl ₃
3 ml		wasserfreies CH ₂ Cl ₂

Durchführung

Das Edukt **B6** wurde unter N₂-Atmosphäre in 2 ml CH₂Cl₂ gelöst und auf einem Eisbad gekühlt. Anschließend wurde die PhSeOCl-Lösung zugegeben und daraufhin das Reaktionsgemisch mit AlCl₃ versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch 1 h bei RT gerührt. Nach Hydrolyse mit Wasser wurde sofort mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (10 g SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 20:1) gereinigt.

Ergebnis

0.0797 g (36.6 % der Theorie) hellbraune Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 148-154 °C

R_f-Wert: 0.33 (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.88-1.39(m; 12H, CH₂-CH₃), 2.79(q; J=7.04 Hz, 4H, CH₂-CH₃), 2.84(q; J=7.11 Hz, 4H, CH₂-CH₃), 2.96(t; J=5.38 Hz, 2H, N-CH₂), 3.05(t; J=5.38 Hz, 2H, N-CH₂), 4.01(t; J=5.28 Hz, 2H, O-CH₂), 4.15(t; J=5.38 Hz, 2H, O-CH₂), 6.37-6.60(m; 2H, Ar-CH), 6.66-6.89(m; 4H, Ar-CH), 7.07-7.38(m; 7H, Ar-CH), 7.53(s; 1H, OH).

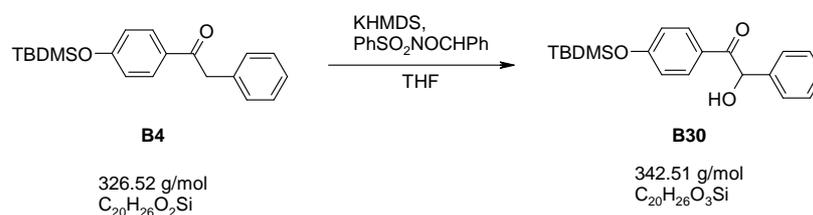
¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 10.40/10.47(q; CH₂-CH₃), 47.02/47.10(t; CH₂-CH₃), 51.56/51.63(t; N-CH₂), 64.93/65.04(t; O-CH₂), 113.81(d), 113.93(d), 115.43(d), 115.47(d), 127.75(d), 128.02(d), 128.06(d), 130.15(d), 130.17(d), 131.42(d), 131.52(d), 132.09(d), 132.18(d), 132.96(s), 133.68(s), 134.27(s), 135.06(s), 139.78(s), 140.11(s), 140.14(s), 155.87(s), 156.26(s), 157.46(s), 157.79(s).

Elementaranalyse: C₂₆H₂₈ClNO₂

Berechnet:	C: 74.01 %	H: 6.69 %	N: 8.40 %
x 0.4 CH ₂ Cl ₂ + x 0.2 CH ₃ OH:	C: 69.10 %	H: 6.45 %	N: 3.03 %
Gefunden:	C: 69.04 %	H: 6.29 %	N: 3.18 %

10.3.2 Synthese übers Benzoin

10.3.2.1 Oxidation mittels KHMDS

**Ansatz**

0.4000 g	1.23 mmol	Keton B4
0.3664 g	1.84 mmol	KHMDS
0.4804 g	1.84 mmol	Sulfonyloxaziridin B34
40 ml		wasserfreies THF

Durchführung

KHMDS wurde unter N_2 -Atmosphäre in 20 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt und mit einer Lösung des Ketons **B4** in 10 ml THF versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei -80°C gerührt, anschließend eine Lösung des Sulfonyloxaziridins **B34** in 10 ml THF zugegeben und weitere 2 h bei -80°C gerührt. Nach Hydrolyse mit 10 % iger NH_4Cl -Lösung wurde mit Et_2O extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (40 g SiO_2 , PE:EE = 15:1) gereinigt.

Ergebnis

0.1796 g (42.80 % der Theorie) gelbes Öl

Analytik

R_f-Wert: 0.16(PE:EE = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 0.00(s; 6, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.75(s; 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.42(d; $J=5.87$ Hz, 1H, OH), 5.68(d; $J=6.06$ Hz, CH-OH), 6.54-7.02(m; 2H, Ar-H), 7.07-7.17(m; 5H, Ar-H), 7.58-7.69(m; 2H, Ar-H).

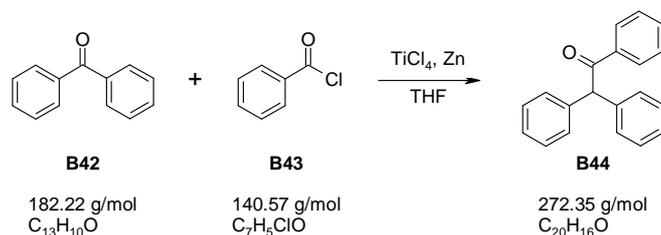
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ = -4.30(q; $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.26(s; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.60(q; $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 75.90(d; CH-OH), 120.10(d; 2 x Ar-CH), 126.84(s; Ar-C-CO), 127.84(d; 2 x Ar-CH), 128.55(d; 1 x Ar-CH), 129.17(d; 2 x Ar-CH), 131.63(d; 2 x Ar-CH), 139.65(s; Ar-C-CH-OH), 161.09(s; Ar-C-OSi), 197.39(s; CO).

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$

Berechnet:	C: 70.14 %	H: 7.65 %
Gefunden:	C: 70.15 %	H: 7.47 %

10.3.3 Synthese übers Enolat

10.3.3.1 Testsystem: McMurry-Reaktion

**Ansatz**

2.24 ml	20.29 mmol	TiCl ₄
2.7669 g	42.31 mmol	Zink
1.000 g	5.49 mmol	Benzophenon B42
0.64 ml	5.49 mmol	Benzoylchlorid B43
60 ml		wasserfreies THF

Durchführung

Zink wurde unter N₂-Atmosphäre in 30 ml THF suspendiert, mit TiCl₄ versetzt und das Reaktionsgemisch 1 h auf Rückfluß erhitzt. Anschließend wurden das in 30 ml THF gelöste Benzophenon **B42** und Benzoylchlorid **B43** zugegeben und über Nacht auf Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf ges. NaHCO₃-Lösung gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (60 g SiO₂, PE:EE = 60:1) gereinigt.

Ergebnis

0.4985 g (33.35 % der Theorie) weiße Kristalle

Analytik

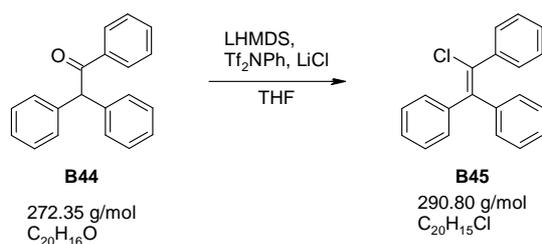
Schmelzpunkt: 120-122 °C

R_f-Wert: 0.5 (PE:EE = 10:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 5.96(s; 1H, CH), 7.10-7.49(m; 15H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 59.50(d; Aliphat-CH), 127.23(d; 2 x Ar-CH), 128.70(d; 2 x Ar-CH), 128.81(d; 4 x Ar-CH), 129.04(d; 2 x Ar-CH), 129.23(d; 4 x Ar-CH), 133.12(d; 1 x Ar-CH), 136.90(s; 1 x Ar-C), 139.18(s; 2 x Ar-C), 198.27(s; CO).

10.3.3.2 Testsystem: Chlorierung



Ansatz

0.1000 g	0.37 mmol	Keton B44
0.55 ml	0.55 mmol	LHMDS (1M in THF)
0.1313 g	0.37 mmol	Tf ₂ NPh
0.0391 g	0.92 mmol	LiCl
3 ml		wasserfreies THF

Durchführung

Das Keton **B44** wurde unter N₂-Atmosphäre in 2 ml THF gelöst, auf -80 °C gekühlt, mit LHMDS versetzt und 1 h gerührt. Anschließend wurde in jeweils 0.5 ml THF gelöstes LiCl und dann Tf₂NPh zugegeben, das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch 1½ h bei RT gerührt und über Nacht auf Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Et₂O verdünnt, mit H₂O hydrolysiert und mit Et₂O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (PE:EE = 100:1) gereinigt.

Ergebnis

0.0420 g (39.34 % der Theorie) weiße Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 114-116 °C

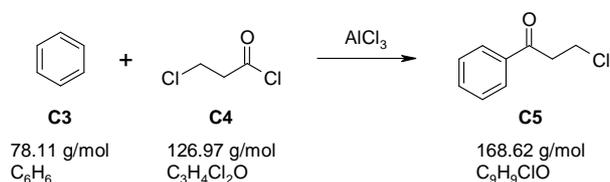
R_f-Wert: 0.8(PE:EE = 10:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 6.92-7.40(m; 15H, Ar-H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 124.45(s; C-Cl), 125.96(d; 1 x Ar-CH), 126.45(d; 1 x Ar-CH), 127.77(d; 2 x Ar-CH), 127.83(d; 2 x Ar-CH), 128.00(d; 2 x Ar-CH), 128.42(d; 1 x Ar-CH), 130.20(d; 2 x Ar-CH), 130.46(d; 2 x Ar-CH), 131.48(d; 2 x Ar-CH), 139.09(s), 141.50(s), 141.80(s), 148.31(s).

10.4 Synthese vom Toremifen-Metaboliten III

10.4.1 Synthese von 3-Chlor-1-phenylpropan-1-on (C5)



Ansatz

10.0000 g	78.76 mmol	Chlorpropionsäurechlorid C4
10.5118 g	78.76 mmol	AlCl_3
150 ml		wasserfreies Benzol C3

Durchführung

Chlorpropionsäurechlorid **C4** wurde unter N_2 -Atmosphäre in Benzol **C3** gelöst, am Eisbad gekühlt und portionsweise mit AlCl_3 versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Zur Hydrolyse wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser und conc. HCl versetzt, anschließend wurde mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden 1 x mit Brine gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (200 g SiO_2 , PE:EE = 20:1) gereinigt.

Ergebnis

9.3527 g (70.49 % der Theorie) weiße Kristalle

Analytik

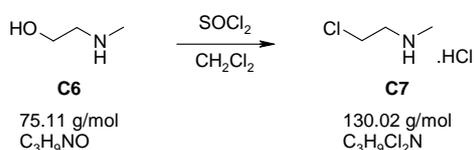
Schmelzpunkt: 43-44°C

R_f-Wert: 0.53 (PE:EE = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 3.24(t; J=6.85 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 3.72(t; J=6.75 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 7.19-7.46(m; 3H, Ar-H), 7.75(d; J=7.04 Hz, 2H, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ = 38.73(t; $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 41.24(t; $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-CO}$), 128.05(d; 2 x Ar-CH), 128.75(d; 2 x Ar-CH), 133.56(d; 1 x Ar-CH), 136.36(s; Ar-C), 196.67(s; CO).

10.4.2 Synthese von (2-Chlorethyl)methylamin Hydrochlorid (C7)



Ansatz

7.5000 g	99.85 mmol	2-(Methylamino)ethanol C6
9.51 ml	130.25 mmol	SOCl ₂
15 ml		CH ₂ Cl ₂ wasserfrei

Durchführung

2-(Methylamino)ethanol **C6** wurde in 10 ml CH₂Cl₂ gelöst und auf 0°C gekühlt. SOCl₂ in 5 ml CH₂Cl₂ wurde langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch anschließend 30 min bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor abdestilliert und das so erhaltene Rohprodukt in Aceton umkristallisiert.

Ergebnis

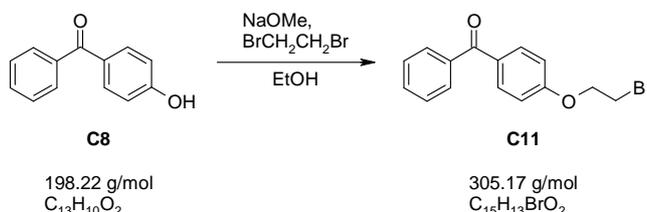
11.0134 g (84.67 % der Theorie) hellbraune Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 102-104°C

¹H-NMR (d₆-DMSO, 200 Hz): δ = 2.52(s; 3H, CH₃), 3.24(t; J=6.06 Hz, 2H, NH-CH₂), 3.92(t; J=6.16 Hz, 2H, CH₂-Cl), 9.49(s; 2H, NH und HCl).

¹³C-NMR (d₆-DMSO, 50 MHz): δ = 32.40(q; CH₃), 39.42(t; CH₂-Cl), 49.18(t; NH-CH₂).

10.4.3 Synthese von 4-(2-Bromethoxy)-benzophenon (C11)**Ansatz**

5.0000 g	25.22 mmol	4-Hydroxybenzophenon C8
4.7 ml	25.22 mmol	NaOMe-Lösung (5.4 M in MeOH)
8.4 ml	100.88 mmol	1,2-Dibromethan C10
20 ml		wasserfreier EtOH

Durchführung

4-Hydroxybenzophenon **C8** wurde unter N₂-Atmosphäre in EtOH gelöst, mit der NaOMe-Lösung versetzt und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde 1,2-Dibromethan **C10** zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht auf Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von 5 ml H₂O wurde der EtOH am Rotavapor abdestilliert und der Rückstand in Et₂O aufgenommen, 2 x mit 5 % iger NaOH-Lösung und 1 x mit Brine gewaschen. Die organische

Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde nicht weiter gereinigt.

Ergebnis

3.6803 g (47.54 % der Theorie) weiße Kristalle

Analytik

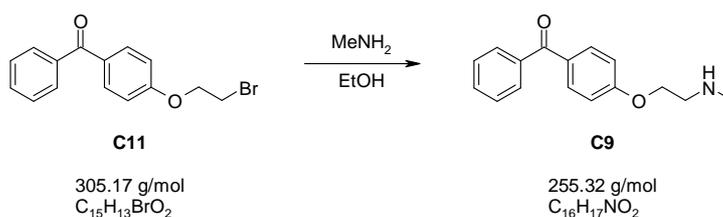
Schmelzpunkt: 70-71°C

R_f-Wert: 0.84 (PE:EE = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 3.66(t; J=6.16 Hz, 2H, CH₂-Br), 4.36(t; J=6.16 Hz, 2H, CH₂-O), 6.90-7.02(m; 2H, Ar-CH), 7.38-7.62(m; 3H, Ar-CH), 7.67-7.88(m; 4H, Ar-CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 28.79(t; CH₂-Br), 67.94(t; CH₂-O), 114.23(d; 2 x Ar-CH), 128.29(d; 2 x Ar-CH), 129.80(d; 2 x Ar-CH), 130.83(s; Ar-C), 132.08(d; 1 x Ar-CH), 132.63(d; 2 x Ar-CH), 138.15(s; Ar-C), 161.68(s; Ar-C-O), 195.47(s; CO).

10.4.4 Synthese von 4-(2-Methylaminoethoxy)-benzophenon (C9)



Ansatz

3.4000 g	11.14 mmol	4-(2-Bromethoxy)-benzophenon C11
35 ml		MeNH ₂ C12 (33 % in EtOH)

Durchführung

Die MeNH₂-Lösung **C12** wurde unter N₂-Atmosphäre vorgelegt, 4-(2-Bromethoxy)-benzophenon **C11** wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei RT gerührt. Das Lösungsmittel und überschüssige MeNH₂ wurde am Rotavapor abdestilliert und das so erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (150 g SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) gereinigt.

Ergebnis

1.9112 g (67.23 % der Theorie) gelbe Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 189-190°C

R_f-Wert: 0.47 (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)

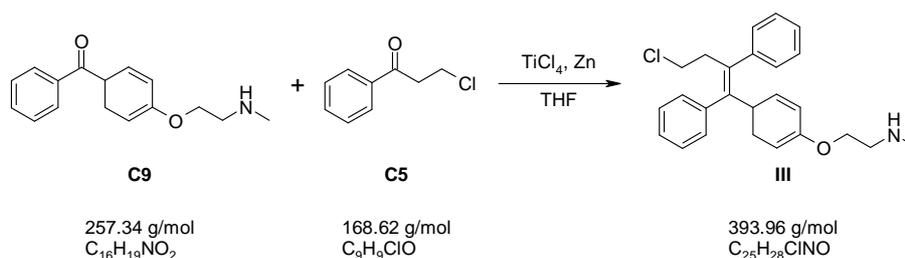
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 1.61(\text{s}; 1\text{H}, \text{NH})$, $2.46(\text{s}; 3\text{H}, \text{CH}_3)$, $2.95(\text{t}; J=5.09 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-NH})$, $4.09(\text{t}; J=5.09 \text{ Hz}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-O})$, $6.92(\text{d}; J=8.61 \text{ Hz}, 2\text{H}, 2 \times \text{Ar-CH})$, $7.34\text{-}7.56(\text{m}; 3\text{H}, \text{Ar-CH})$, $7.65\text{-}7.82(\text{m}; 4\text{H}, \text{Ar-CH})$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = 36.35(\text{q}; \text{CH}_3)$, $50.59(\text{t}; \text{CH}_2\text{-NH})$, $67.42(\text{t}; \text{CH}_2\text{-O})$, $113.20(\text{d}; 2 \times \text{Ar-CH})$, $128.15(\text{d}; 2 \times \text{Ar-CH})$, $129.65(\text{d}; 2 \times \text{Ar-CH})$, $130.17(\text{s}; \text{Ar-C})$, $131.85(\text{d}; 1 \times \text{Ar-CH})$, $132.49(\text{d}; 2 \times \text{Ar-CH})$, $138.20(\text{s}; \text{Ar-C})$, $162.50(\text{s}; \text{Ar-C-O})$, $195.41(\text{s}; \text{CO})$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$

Berechnet:	C: 75.27 %	H: 6.71 %	N: 5.49 %
x 0.2 H_2O +			
x 0.1 CH_3NH_2 :	C: 73.80 %	H: 6.89 %	N: 5.88 %
Gefunden:	C: 73.70 %	H: 6.61 %	N: 6.05 %

10.4.5 Synthese von 2-[4-(4-Chlor-1,2-diphenyl-1-butenyl)phenoxy]-*N*-methylethylamin (III)



Ansatz

4.2 ml	38.08 mmol	TiCl_4
5.4108 g	82.75 mmol	Zink
2.7054 g	10.51 mmol	Benzophenon C9
1.7876 g	10.60 mmol	Keton C5
250 ml		THF wasserfrei

Durchführung

Zink wurde unter N_2 -Atmosphäre in 200 ml THF suspendiert, mit TiCl_4 versetzt und 1 h auf Rückfluß erhitzt. Die beiden in 40 ml THF suspendierten Edukte **C5** und **C9** wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch auf ges. NaHCO_3 -Lösung gegossen und mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit Brine gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (150 g SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH = 10:1) gereinigt.

Ergebnis

1.4388 g (34.64 % der Theorie) hellgelbe Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 78-85°C

R_f-Wert: 0.41 (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.65/2.72(2 x s; 3H, CH₃), 2.96/2.99(2 x t; J₁=7.24 Hz, J₂=5.67 Hz, 2H, CH₂-CH₂-Cl), 3.22/3.33(2 x t; J₁=3.72 Hz, J₂=3.91 Hz, 2H, CH₂-NH), 3.46(t; J=7.23 Hz, 2H, CH₂-Cl), 4.13/4.31(2 x t; J₁=4.60 Hz, J₂=4.40 Hz, 2H, O-CH₂), 6.55-7.46(m; 15H, Ar-H und NH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 34.07/34.19(2 x q; CH₃), 38.61/38.71(2 x t; CH₂-CH₂-Cl), 42.95/43.01(2 x t; CH₂-Cl), 48.67/48.82(2 x t; CH₂-NH), 63.19/63.49(2 x t; O-CH₂), 113.90(d; Ar-CH), 114.77(d; Ar-CH), 126.29(d; Ar-CH), 126.86(d; Ar-CH), 127.19(d; Ar-CH), 127.65(d; Ar-CH), 128.28(d; Ar-CH), 128.44(d; Ar-CH), 128.57(d; Ar-CH), 129.47(d; Ar-CH), 129.67(d; Ar-CH), 130.57(d; Ar-CH), 130.81(d; Ar-CH), 131.86(d; Ar-CH), 135.79(s; C), 135.99(s; C), 136.18(s; C), 136.23(s; C), 140.84(s; C), 140.97(s; C), 141.68(s; C), 141.88(s; C), 142.72(s; C), 142.88(s; C), 156.01(s; C), 156.86(s; C).

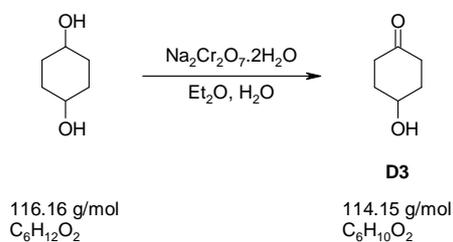
Elementaranalyse: C₂₅H₂₈ClNO

Berechnet:	C: 76.22 %	H: 7.16 %	N: 3.56 %
x 0.2 CH ₂ Cl ₂ +			
x 0.2 EtOAc:	C: 73.21 %	H: 6.62 %	N: 3.28 %
Gefunden:	C: 73.19 %	H: 6.51 %	N: 3.38 %

10.5 Synthese vom Cyclofenil-Metaboliten

10.5.1 Synthese von 4-Hydroxycyclofenil (VI)

10.5.1.1 Synthese von 4-Hydroxycyclohexanon (D3)



Ansatz

4.0000 g	34.44 mmol	Cyclohexan-1,4-diol
3.4938 g	11.72 mmol	$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
2 ml		H_2SO_4 conc.
14 ml		Et_2O
14 ml		H_2O

Durchführung

Cyclohexan-1,4-diol wurde in Et_2O suspendiert. $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ und conc. H_2SO_4 wurden im Wasser gelöst und langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend noch 3 h bei RT gerührt. Nach Extraktion mit Et_2O und Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert und das so erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (60 g SiO_2 , PE:EE=1:1) gereinigt.

Ausbeute

1.3141 g (33.43 % der Theorie) farbloses Öl

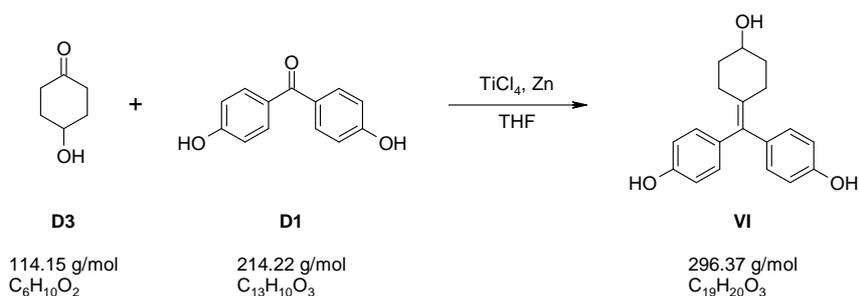
Analytik

R_f-Wert: 0.21 (PE:EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = 1.72\text{-}2.67(\text{m}; 8\text{H}, 4 \times \text{CH}_2)$, $3.22(\text{s}; 1\text{H}, \text{OH})$, $4.01\text{-}4.19(\text{m}; 1\text{H}, \text{CH})$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = 33.57(\text{t}; \underline{\text{CH}_2\text{-CO-CH}_2})$, $37.16(\text{t}; \underline{\text{CH}_2\text{-CHOH-CH}_2})$, $65.82(\text{d}; \text{CH})$, $212.04(\text{s}; \text{CO})$.

10.5.1.2 Synthese von 4-[Bis(4-hydroxyphenyl)methylen]cyclohexanol (VI)

**Ansatz**

4.2352 g	64.77 mmol	Zink
7.14 ml	64.77 mmol	TiCl ₄
0.9589 g	8.40 mmol	4-Hydroxycyclohexanon D3
0.3326 g	8.40 mmol	4,4'-Dihydroxybenzophenon D1
180 ml		wasserfreies THF

Durchführung

Zink wurde unter N₂-Atmosphäre in 150 ml wasserfreiem THF suspendiert, mit TiCl₄ versetzt und anschließend 1 h auf Rückfluss erhitzt. Eine Lösung von 4-Hydroxycyclohexanon **D3** und 4,4'-Dihydroxybenzophenon **D1** in 30 ml wasserfreiem THF wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung versetzt, mit EtOAc extrahiert, mit Brine gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor abdestilliert und das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (150 g SiO₂, PE:EE=3:1→1:1) gereinigt. Das so erhaltene Produkt wurde noch durch Waschen mit kaltem EtOAc weiter gereinigt.

Ausbeute

1.4613 g (58.70 % der Theorie) weiße Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 206-208°C

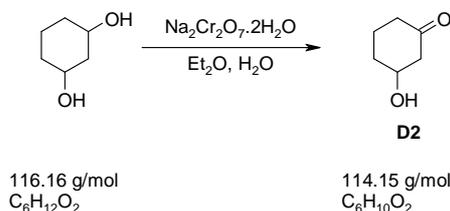
R_f-Wert: 0.29 (PE:EE = 1:1)

¹H-NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): δ = 1.21-2.05(m; 6H, 3 x CH₂), 2.29-2.46(m; 2H, CH₂), 6.65(d; J=8.22 Hz, 4 x CH-C-OH), 6.82(d; J=8.41 Hz, 4H, 4 x CH-C-C), 9.28(s; 2H, 2 x OH).

¹³C-NMR (d₆-DMSO, 50 MHz): δ = 28.50(t; 2 x C-CH₂), 36.31(t; 2 x CH-CH₂), 67.65(d; CH-OH), 114.69(d; 4 x CH-C-OH), 130.39(d; 4 x CH-C-C), 133.72(s; 2 x Ar-C-C), 134.27(s; DB-C-C), 135.29(s; DB-C-CH₂), 155.61(s; 2 x C-OH).

10.5.2 Synthese von 3-Hydroxycyclofenil (V)

10.5.2.1 Synthese von 3-Hydroxycyclohexanon (D2)

**Ansatz**

3.0000 g	25.83 mmol	Cyclohexan-1,3-diol
2.6204 g	8.79 mmol	$\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
1.5 ml		H_2SO_4 conc.
10 ml		Et_2O
10 ml		H_2O

Durchführung

Cyclohexan-1,3-diol wurde in Et_2O suspendiert. $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ und conc. H_2SO_4 wurden im Wasser gelöst und langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend noch 3 h bei RT gerührt. Nach Extraktion mit Et_2O und Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert und das so erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (60 g SiO_2 , PE:EE=1:1) gereinigt.

Ausbeute

1.1282 g (38.30 % der Theorie) farbloses Öl

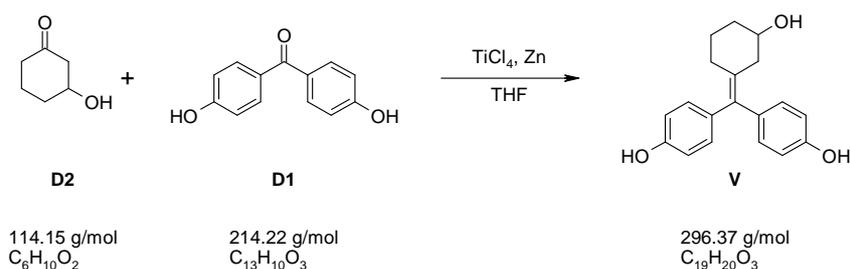
Analytik

R_f-Wert: 0.29 (PE:EE = 1:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.50-2.66(m; 8H, 4 x CH₂), 3.34(s; 1H, OH), 3.99-4.19(m; 1H, CH).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 20.66(t; CH₂-CH₂-CH₂), 32.58(t; CH-CH₂-CH₂), 40.92(t; CO-CH₂-CH₂), 50.32(t; CO-CH₂-CH), 69.50(d; CH), 210.89(s; CO).

10.5.2.2 Synthese von 3-[Bis(4-hydroxyphenyl)methylen]cyclohexanol (V)



Ansatz

0.7059 g	10.80 mmol	Zink
1.19 ml	10.80 mmol	TiCl ₄
0.1598 g	1.40 mmol	3-Hydroxycyclohexanon D2
0.3000 g	1.40 mmol	4,4'-Dihydroxybenzophenon D1
30 ml		wasserfreies THF

Durchführung

Zink wurde unter N₂-Atmosphäre in 25 ml wasserfreiem THF suspendiert, mit TiCl₄ versetzt und anschließend 1 h auf Rückfluss erhitzt. Eine Lösung von 3-Hydroxycyclohexanon **D2** und 4,4'-Dihydroxybenzophenon **D1** in 5 ml wasserfreiem THF wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch mit einer gesättigten NaHCO₃-Lösung versetzt, mit EtOAc extrahiert, mit Brine gewaschen und die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor abdestilliert und das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (30 g SiO₂, PE:EE=5:1 → 1:1) gereinigt.

Ausbeute

0.2110 g (50.84 % der Theorie) hellgelbe Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 100-102°C

R_f-Wert: 0.44 (PE:EE = 1:1)

¹H-NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): δ = 1.10-1.35(m; 2H, CH₂), 1.58-1.92(m; 4H, 2 x CH₂), 2.24-2.69(m; 2H, CO-CH₂-CH), 6.57-6.72(m; 4H, 4 x CH-C-OH), 6.75-6.91(m; 4H, 4 x CH-C-C), 9.27(s; 2H, 2 x OH).

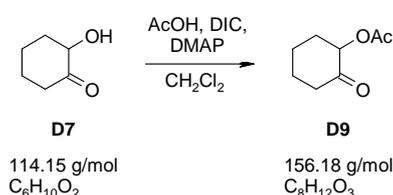
¹³C-NMR (d₆-DMSO, 50 MHz): δ = 24.33(t; CH₂-CH₂-CH₂), 30.98(t; C-CH₂-CH₂), 35.41(t; CH₂), 41.43(t; CH₂), 69.57(d; CH-OH), 114.66(d; 4 x CH-C-OH), 130.41(d; 2 x CH-C-C), 130.45(d; 2 x CH-C-C), 133.62(s; Ar-C-C), 133.81(s; Ar-C-C), 133.85(s; Ar-C-C), 135.46(s; C-CH₂), 155.63(s; C-OH), 155.66(s; C-OH).

Elementaranalyse: C₁₉H₂₀O₃

Berechnet:	C: 77.00 %	H: 6.80 %
x 0.3 EtOAc:	C: 75.16 %	H: 6.99 %
Gefunden:	C: 75.32 %	H: 7.03 %

10.5.3 Synthese von 2-Hydroxycyclofenil (IV)

10.5.3.1 Synthese mittels McMurry-Reaktion

10.5.3.1.1 Synthese von Essigsäure-2-oxo-cyclohexylester (D9)**Ansatz**

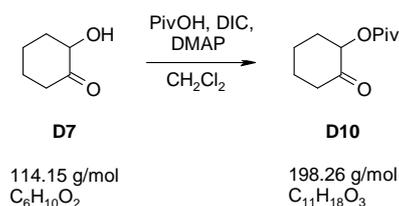
2.0000 g	17.54 mmol	2-Hydroxycyclohexanon D7
1.5 ml	26.32 mmol	Essigsäure
4.1 ml	26.32 mmol	DIC
0.4286 g	3.51 mmol	DMAP
20 ml		wasserfreies CH ₂ Cl ₂
0.75 ml	13.16 mmol	Essigsäure
2.0 ml	13.16 mmol	DIC

Durchführung

2-Hydroxycyclohexanon **D7** wurde unter N₂-Atmosphäre in 20 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ vorgelegt und mit DMAP und 1.5 ml AcOH versetzt. Anschließend wurden 4.1 ml DIC zugegeben und das Reaktionsgemisch bei RT über Nacht gerührt. Da (laut DC-Kontrolle) die Reaktion noch nicht vollständig war, wurden weitere 0.75 ml AcOH und 2.0 ml DIC zugegeben und das Reaktionsgemisch bei RT übers Wochenende gerührt. Nach versetzen mit gesättigter NaHCO₃-Lösung wurde mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen jeweils einmal mit gesättigter NaHCO₃- und 10 % iger KHSO₄-Lösung und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Produkt wurde mittels Säulenchromatographie (100 g SiO₂, PE:EE=3:1) gereinigt.

Ausbeute

1.5717 g (57.4 % der Theorie) farbloses Öl

Analytik**R_f-Wert:** 0.64 (PE:EE = 1:1)**¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):** δ = 1.43-2.49(m; 8H, 4 x CH₂), 2.06(s; 3H, CH₃), 5.00-5.16(s; 1H, CH).**¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz):** δ = 20.62(q; CH₃), 23.66(t; CO-CH₂-CH₂), 27.09(t; CO-CH₂-CH₂-CH₂), 32.98(t; CH-CH₂), 40.58(t; CO-CH₂), 76.49(d; CH), 169.87(s; COOCH₃), 204.47(s; CO).**10.5.3.1.2 Synthese von 2,2-Dimethylpropionsäure-2-oxo-cyclohexylester (D10)****Ansatz**

1.6361 g	14.35 mmol	2-Hydroxycyclohexanon D7
1.4639 g	14.35 mmol	Pivalinsäure
0.3506 g	2.87 mmol	DMAP
3.4 ml	21.53 mmol	DIC
20 ml		wasserfreies CH ₂ Cl ₂

Durchführung

2-Hydroxycyclohexanon **D7**, Pivalinsäure und DMAP wurden unter N₂-Atmosphäre in 20 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ suspendiert, mit DIC versetzt und bei RT über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen jeweils einmal mit gesättigter NaHCO₃-, 10 % iger KHSO₄-Lösung und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (70 g SiO₂, PE:EE=5:1, dann 7 g SiO₂, PE:EE=25:1) gereinigt.

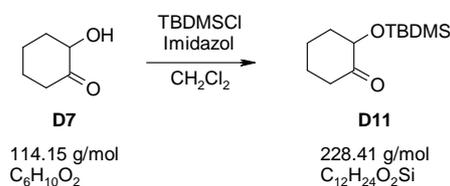
Ausbeute

0.1216 g (4.3 % der Theorie) farbloses Öl

Analytik**R_f-Wert:** 0.87 (PE:EE = 1:1)**¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz):** δ = 1.21(s; 9H, 3 x CH₃), 1.49-2.52(m; 8H, 4 x CH₂), 4.94-5.20(m; 1H, CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = 23.74(\text{t}; \text{CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2)$, $27.21(\text{q}; 3 \times \text{CH}_3)$, $32.95(\text{t}; \text{CH-CH}_2)$, $38.72(\text{s}; \text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $40.70(\text{t}; \text{CO-CH}_2)$, $76.24(\text{d}; \text{CH})$, $171.66(\text{s}; \text{COO})$, $204.59(\text{s}; \text{CO})$.

10.5.3.1.3 Synthese von 2-(*t*-Butyldimethylsilanyloxy)-cyclohexanon (D11)



Ansatz

1.0580 g	9.28 mmol	2-Hydroxycyclohexanon D7
1.6761 g	11.14 mmol	TBDMSCl
0.1134 g	0.93 mmol	DMAP
1.5796 g	23.20 mmol	Imidazol
50 ml		wasserfreies CH_2Cl_2

Durchführung

2-Hydroxycyclohexanon **D7**, TBDMSCl und DMAP wurden unter N_2 -Atmosphäre in 50 ml wasserfreiem CH_2Cl_2 suspendiert, mit Imidazol versetzt und anschließend bei RT über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Brine gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das so erhaltene Rohprodukt mittels Säulenchromatographie (60 g SiO_2 , PE:EE = 10:1) gereinigt.

Ausbeute

1.6619 g (78.5 % der Theorie) farbloses Öl

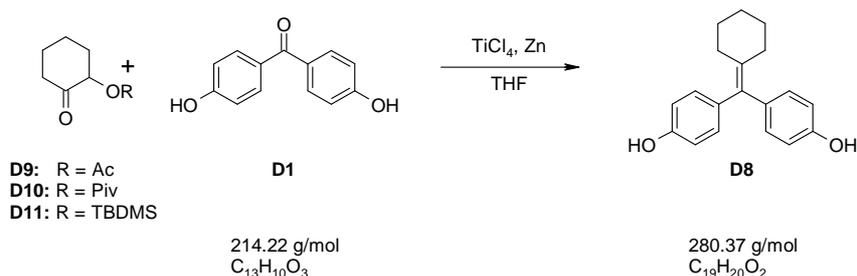
Analytik

R_f-Wert: 0.94 (PE:EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): $\delta = -0.01/0.06(2 \text{ s}; 2 \times 3\text{H}, \text{Si}(\text{CH}_3)_2)$, $0.86(\text{s}; 9\text{H}, \text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $1.52\text{-}2.59(\text{m}; 8\text{Hm } 4 \times \text{CH}_2)$, $4.01\text{-}4.15(\text{m}; 1\text{H}, \text{CH})$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): $\delta = -4.62(\text{q}; \text{Si}(\text{CH}_3)_2)$, $18.45(\text{s}; \text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $23.00(\text{t}; \text{CH-CH}_2\text{-CH}_2)$, $25.83(\text{q}; \text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $27.50(\text{t}; \text{CO-CH}_2\text{-CH}_2)$, $37.18(\text{t}; \text{CH-CH}_2)$, $40.06(\text{t}; \text{CO-CH}_2)$, $76.90(\text{d}; \text{CH})$, $209.92(\text{s}; \text{CO})$.

10.5.3.1.4 Synthese von [Bis-(4-hydroxyphenyl)methylen]cyclohexan (D8)



Durchführung

Die genauen Reaktionsbedingungen und –ergebnisse sind in Tabelle 24 zu sehen.

Zink (7.7 eq.) wurde unter N_2 -Atmosphäre in wasserfreiem THF suspendiert, mit $TiCl_4$ (3.7 eq) versetzt und anschließend 1 h auf Rückfluss erhitzt. Eine Lösung in THF vom jeweiligen 2-Hydroxycyclohexanon **D9-D11** (1 eq.) und 4,4'-Dihydroxybenzophenon **D1** (1 eq.) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter $NaHCO_3$ -Lösung versetzt, mit EtOAc extrahiert, mit Brine gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet und abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor abdestilliert und das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (30-fach SiO_2 , PE:EE=5:1) gereinigt und das Produkt in Form weißer Kristalle erhalten.

Ansatz und Ausbeute

Rest	Zn	$TiCl_4$	Benzophenon	Cyclohexanon	Ausbeute
OH	1.2000 g	0.95 ml	0.5000 g	0.2656 g	0.2769 g (42.4 %)
OAc	1.2000 g	0.95 ml	0.5000 g	0.3645 g	0.2175 g (33.3 %)
OPiv	0.3093 g	0.25 ml	0.1314 g	0.1216 g	0.0951 g (55.3 %)

Tabelle 24: Reaktionsbedingungen und –ergebnisse der McMurry-Reaktionen

Analytik

Schmelzpunkt: 242-243°C

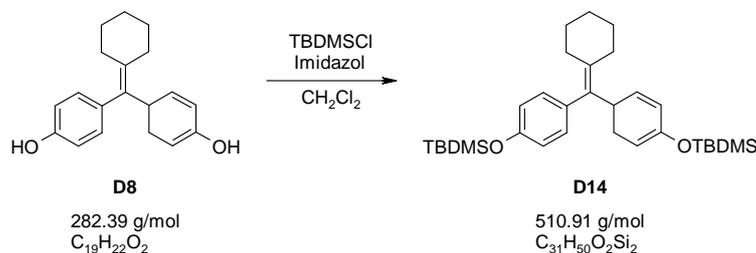
R_f -Wert: 0.72 (PE:EE = 1:1)

1H -NMR (d_6 -DMSO, 200 MHz): δ = 0.86-1.86(m; 10 H, 5 x CH_2), 6.22(d; J=8.41 Hz, 4H, 4 x \underline{CH} -C-OH), 6.39(d; J=8.22 Hz, 4H, 4 x \underline{CH} -C-C), 8.83(s; 2H, 2 x OH).

^{13}C -NMR (d_6 -DMSO, 50 MHz): δ = 26.39(t; 1 x CH_2), 28.24(t; 2 x DB-C- $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$), 31.97(t; 2 x DB-C- $\underline{CH_2}$), 114.69(d; 4 x \underline{CH} -C-OH), 130.44(d; 4 x \underline{CH} -C-C), 133.78(s; 2 x Ar-C-C), 133.95(s; DB- \underline{C} -C), 136.35(s; DB- \underline{C} - $\underline{CH_2}$), 155.61(s; 2 x C-OH).

10.5.3.2 Synthese übers Halogenid

10.5.3.2.1 Synthese von {Bis[4-(*t*-Butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]methylen}cyclohexan (D14)



Ansatz

0.3871 g	1.37 mmol	[Bis(4-hydroxyphenyl)methylen]cyclohexan D8
0.5202 g	3.46 mmol	TBDMSCl
0.4706 g	6.91 mmol	Imidazol
20 ml		wasserfreies CH_2Cl_2

Durchführung

[Bis(4-hydroxyphenyl)methylen]cyclohexan **D8** und TBDMSCl wurden unter N_2 -Atmosphäre in wasserfreiem CH_2Cl_2 suspendiert, mit Imidazol versetzt und 1 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt, mit CH_2Cl_2 extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (20 g SiO_2 , PE:EE=40:1) gereinigt.

Ausbeute

0.5401 g (76.9 % der Theorie) weiße Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 70-73°C

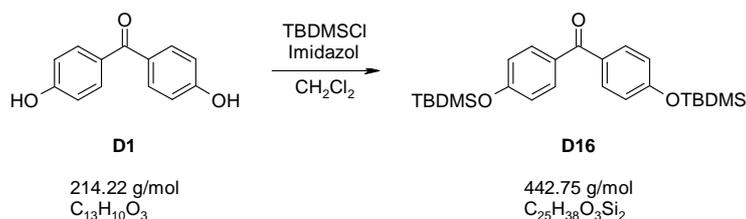
R_f-Wert: 0.95 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.00(s; 12H, 2 x Si(CH₃)₂), 0.78(s; 18H, 2 x C(CH₃)₃), 1.27-1.44(m; 5H, Aliph-H), 1.95-2.09(m; 3H, Aliph-H), 6.74(d; J=8.61 Hz, 4H, 4 x CH-C-O), 6.96(d; J=8.61 Hz, 4H, 4 x CH-C-C).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = -4.24(q; 2 x Si(CH₃)₂), 18.30(s; 2 x C(CH₃)₃), 25.83(q; 2 x C(CH₃)₃), 27.07(t; CH₂), 28.86(t; 2 x DB-C-CH₂-CH₂), 32.66(t; 2 x DB-C-CH₂), 119.32(d; 4 x CH-C-O), 130.99(d; 4 x CH-C-C), 133.94(s; Ar-C-C), 136.56(s; 2 x Ar-C-C), 138.22(s; C-CH₂), 153.88(s; 2 x C-O).

Elementaranalyse: C₃₁H₅₀O₂Si₂

Berechnet:	C: 73.17 %	H: 9.51 %
x 0.1 CH ₂ Cl ₂ :	C: 71.92 %	H: 9.74 %
Gefunden:	C: 71.91 %	H: 9.51 %

10.5.3.3 Synthese mittels Kondensation**10.5.3.3.1 Synthese von Bis-[4-(*t*-Butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]benzophenon (D16)****Ansatz**

0.2000 g	0.93 mmol	4,4'-Dihydroxybenzophenon D1
0.3516 g	2.34 mmol	TBDMSCI
0.3181 g	4.67 mmol	Imidazol
20 ml		wasserfreies CH ₂ Cl ₂

Durchführung

4,4'-Dihydroxybenzophenon **D1** und TBDMSCI wurden unter N₂-Atmosphäre in 20 ml wasserfreiem CH₂Cl₂ gelöst und mit Imidazol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h bei RT gerührt, anschließend mit gesättigter NaHCO₃-Lösung versetzt, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (12 g SiO₂, PE:EE=40:1) gereinigt.

Ausbeute

0.3446 g (83.4 % der Theorie) farbloses Öl

Analytik

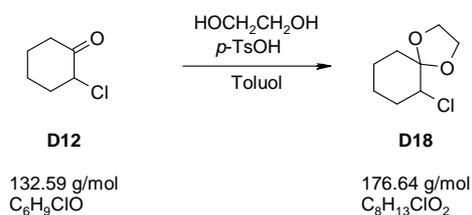
R_f-Wert: 0.75 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.26(s; 12H, 2 x Si(CH₃)₂), 1.01(s; 18 H, 2 x C(CH₃)₃), 6.91(d; J=8.80 Hz, 4H, 4 x CH-C-CO), 7.74(d; J=8.61 Hz, 4H, 4 x CH-C-OTBDMS).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = -4.22(q; 2 x Si(CH₃)₂), 18.38(s; 2 x C(CH₃)₃), 25.75(q; 2 x C(CH₃)₃), 119.74(d; 4 x CH-C-OTBDMS), 131.42(s; 2 x C-CO), 132.27(d; 4 x CH-C-CO), 159.63(s; 2 x C-OTBDMS), 194.79(s; CO).

10.5.3.4 Synthese mittels Metall-Organyl 1

10.5.3.4.1 Synthese von 6-Chlor-1,4-dioxaspiro[4.5]decan (D18)



Ansatz

0.5000 g	3.77 mmol	2-Chlorcyclohexanon D12
0.4679 g	7.55 mmol	Ethylenglykol
1 Spatelspitze		<i>p</i> -TsOH
30 ml		wasserfreies Toluol

Durchführung

2-Chlorcyclohexanon **D12** wurde gemeinsam mit Ethylenglykol und einer katalytischen Menge an *p*-TsOH in 30 ml wasserfreiem Toluol gelöst und am Wasserscheider über Nacht auf Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches auf RT wurde die Lösung mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (18 g NEt_3 imprägniertes SiO_2 , PE:EE=25:1 + NEt_3) gereinigt.

Ausbeute

0.2848 g (42.8 % der Theorie) farbloses Öl

Analytik

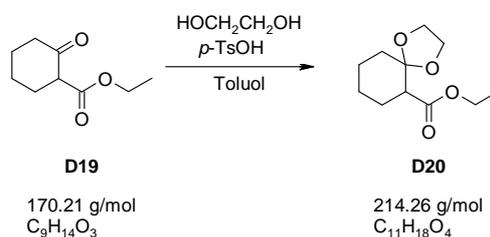
R_f-Wert: 0.69 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.16-2.18(m; 8H, Cyclohexyl-CH₂), 3.86-4.21(m; 5H, Ketal-CH₂ + CH-Cl).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 23.14(t; Cyclohexyl-CH₂), 23.28(t; Cyclohexyl-CH₂), 33.99(t; Cyclohexyl-CH₂), 34.13(t; Cyclohexyl-CH₂), 63.69(d; CH), 65.71(t; Ketal-CH₂), 65.83(t; Ketal-CH₂), 108.39(s; O-C-O).

10.5.3.5 Synthese mittels Metall-Organyl 2

10.5.3.5.1 Synthese von 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-6-carbonsäureethylester (D20)



Ansatz

5.0000 g	29.38 mmol	2-Oxo-cyclohexancarbonsäureethylester D19
1.8343 g	29.59 mmol	Ethylenglykol
1 Spatelspitze		<i>p</i> -TsOH
60 ml		wasserfreies Toluol

Durchführung

2-Oxo-cyclohexancarbonsäureethylester **D19**, Ethylenglykol und eine katalytische Menge an *p*-TsOH wurden in 60 ml wasserfreiem Toluol gelöst und über Nacht am Wasserabscheider auf Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf RT abgekühlt, einmal mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (200 g imprägniertes SiO_2 , PE:EE = 20:1 + NEt_3) gereinigt.

Ausbeute

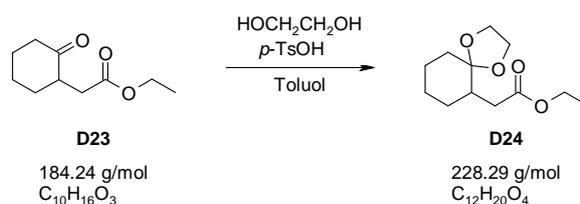
4.9782 g (79.1 % der Theorie) farbloses Öl

Analytik

R_f-Wert: 0.41 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.19(t; J=6.65 Hz, 3H, CH₃), 1.34-1.98(m; 8H), 2.59(t; J=6.75 Hz, 1H, CH), 3.74-3.96(m; 4H, O-CH₂-CH₂-O), 4.07(q; J=7.11 Hz, 2H, CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 14.21(q; CH₂-CH₃), 22.94(t; CH₂), 23.36(t; CH₂), 27.25(t; CH₂), 34.62(t; CH₂), 49.93(d; CH), 60.18(t; CH₂-CH₃), 64.51(t; O-CH₂-CH₂-O), 64.86(t; O-CH₂-CH₂-O), 108.60(s; O-C-O), 172.33(s; COOEt).

10.5.3.5.2 Synthese von 1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-6-essigsäureethylester (D24)**Ansatz**

1.0000 g	5.43 mmol	2-Oxo-cyclohexanessigsäureethylester D23
1.4588 g	23.53 mmol	Ethylenglykol
1 Spatelspitze		<i>p</i> -TsOH
30 ml		wasserfreies Toluol

Durchführung

2-Oxo-cyclohexanessigsäureethylester **D23**, Ethylenglykol und eine katalytische Menge *p*-TsOH wurden in Toluol gelöst und über Nacht am Wasserabscheider auf Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (80 g mit NEt_3 imprägniertes SiO_2 , PE:EE = 15:1 + NEt_3) gereinigt.

Ausbeute

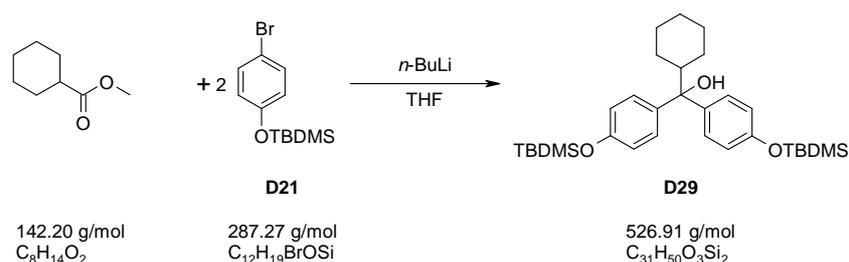
0.8205 g (64.6 % der Theorie) farbloses Öl

Analytik

R_f-Wert: 0.65 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): 1.11(t; J=7.04 Hz, 3H, CH₂-CH₃), 1.01-2.18(m; 10H, 4 x CH₂ + CH-CH₂-CO), 2.41(dd; J₁=5.18 Hz, J₂=17.77 Hz, 1H, CH), 3.71-3.85(m; 4H, O-CH₂-CH₂-O), 3.98(q; J=7.04 Hz, 2H, CH₂-CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): 14.42(q; CH₃), 23.93(t; CH₂), 24.79(t; CH₂), 30.26(t; CH₂), 34.66(t; CH₂), 34.71(t; CH₂), 41.88(d; CH), 60.29(t; CH₂-CH₃), 64.73(t; O-CH₂-CH₂-O), 64.92(t; O-CH₂-CH₂-O), 110.10(s; O-C-O), 173.68(s; COOEt).

10.5.3.5.3 Li-Organyl-Reaktion: Testreaktion 1**Ansatz**

1.3189 g	4.60 mmol	(4-Bromphenoxy)- <i>t</i> -butyldimethylsilan D21
1.77 ml	4.60 mmol	<i>n</i> -BuLi (2.6 M in Hexan)
0.26 ml	1.84 mmol	Cyclohexancarbonsäuremethylester
12 ml		wasserfreies THF

Durchführung

(4-Bromphenoxy)-*t*-butyldimethylsilan **D21** wurde unter N_2 -Atmosphäre in 10 ml wasserfreiem THF gelöst, auf -80°C gekühlt und mit *n*-BuLi versetzt. Nach 1 h Rühren bei -80°C wurde eine Lösung von Cyclohexancarbonsäuremethylester in 2 ml wasserfreiem THF zugegeben und das Reaktionsgemisch 4 h bei -80°C gerührt. Anschließend wurde mit 2 N HCl hydrolysiert, mit EtOAc extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (50 g SiO_2 , PE:EE=25:1) gereinigt.

Ausbeute

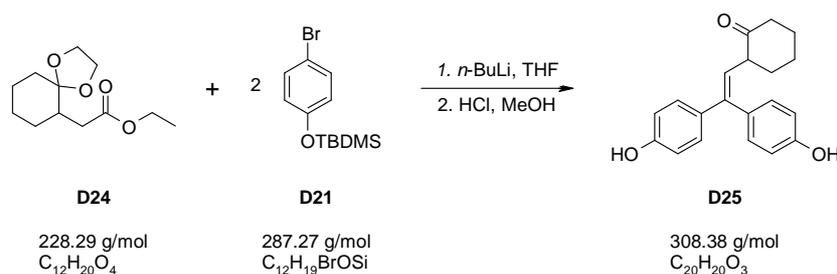
0.8727 g (93.1 % der Theorie) farbloses Öl

Analytik

R_f-Wert: 0.82 (PE:EE = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 0.00(s; 12H, 2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.79(s; 18H, 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.96-1.75(m; 10H, 5 x CH_2), 3.48(s; 1H, CH), 6.56(d; $J=8.80$ Hz, 4H, 4 x CH), 7.10(d; $J=8.61$ Hz, 4H, 4 x CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ = -4.28/-4.27(q; 2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.26(s; 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.79/25.80(q; 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.88(t; CH_2), 27.54(t; CH_2), 28.83(t; CH_2), 29.16(t; CH_2), 32.63(t; CH_2), 46.12(d; CH), 80.15(s; C-OH), 119.30(d; 2 x CH-C-OTBDMS), 119.39(d; 2 x CH-C-OTBDMS), 127.22(d; 2 x CH-C-COH), 130.97(d; 2 x CH-C-COH), 136.54(s; C-COH), 139.46(s; C-COH), 153.86(s; C-OTBDMS), 154.02(s; C-OTBDMS).

10.5.3.5.4 Li-Organyl-Reaktion: Testreaktion 2**Ansatz**

1.3973 g	4.86 mmol	(4-Bromophenoxy)- <i>t</i> -butyldimethylsilan D21
1.88 ml	4.86 mmol	<i>n</i> -BuLi (2.6 M in Hexan)
0.4148 g	1.82 mmol	1,4-Dioxa-spiro[4.5]decan-6-essigsäureethylester D24
12 ml		wasserfreies THF
10 ml		MeOH
5 ml		EtOAc
2 ml		HCl conc.

Durchführung

(4-Bromophenoxy)-*t*-butyldimethylsilan **D21** wurde unter N₂-Atmosphäre in 10 ml THF gelöst, auf -80°C gekühlt und mit *n*-BuLi versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei -80°C gerührt, anschließend das in 2 ml THF gelöste **D24** zugegeben und 4h bei -80°C gerührt. Über Nacht wurde auf RT erwärmt, anschließend mit 2 N HCl versetzt, mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert.

Das so erhaltene Produkt wurde in MeOH und EtOAc gelöst, mit conc. HCl versetzt und 3 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotavapor abdestilliert, der Rückstand in EtOAc aufgenommen, mit Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (40 g SiO₂, PE:EE = 1:1) gereinigt.

Ausbeute

0.3612 g (63.4 % der Theorie) weiße Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 162-163 °C

R_f-Wert: 0.5 (PE:EE = 1:1)

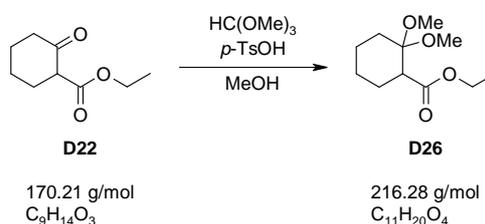
¹H-NMR (d₆-Aceton, 200 MHz): δ = 1.49-2.35(m; 8H, 4 x CH₂), 3.03-3.24(m; 1H, CH), 3.52(s; 2H, 2 x OH), 5.98(d; J=9.59 Hz, 1H, C-CH₂-CH), 6.63-7.11(m; 8H, 8 x CH).

^{13}C -NMR (d_6 -Aceton, 50 MHz): 24.31(t; CH_2), 27.58(t; CH_2), 35.25(t; CH_2), 41.57(t; CH_2), 51.65(d; $\text{CH}_2\text{-CH}$), 114.85(d; 2 x CH-C-OH), 115.10(d; 2 x CH-C-OH), 124.27(d; C-CH-CH), 128.45(d; 2 x CH-C-C), 130.61(d; 2 x CH-C-C), 131.14(s; Ar-C-C), 134.38(s; Ar-C-C), 142.46(s; DB-C), 156.62(s; C-OH), 156.81(s; C-OH), 210.69(s; CO).

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$

Berechnet:	C: 77.90 %	H: 6.54 %
x 0.2 EtOAc +		
x 0.2 CH_2Cl_2 :	C: 73.54 %	H: 6.47 %
Gefunden:	C: 73.56 %	H: 6.44 %

10.5.3.5.5 Synthese von 2,2-Dimethoxycyclohexancarbonsäureethylester (D26)



Ansatz

4.0000 g	23.50 mmol	2-Oxo-cyclohexancarbonsäureethylester D22
2.9928 g	28.23 mmol	Orthoameisensäuretrimethylester
0.0352 g	0.20 mmol	<i>p</i> -TsOH
8 ml		wasserfreier MeOH

Durchführung

2-Oxo-cyclohexancarbonsäureethylester **D22** wurde unter N_2 -Atmosphäre in 8 ml wasserfreiem MeOH gelöst, mit *p*-TsOH und Orthoameisensäuretrimethylester versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wasserfreiem Et_2O verdünnt, 1 x mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt war sauber und wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute

3.7589 g (74.0 % der Theorie) farbloses Öl

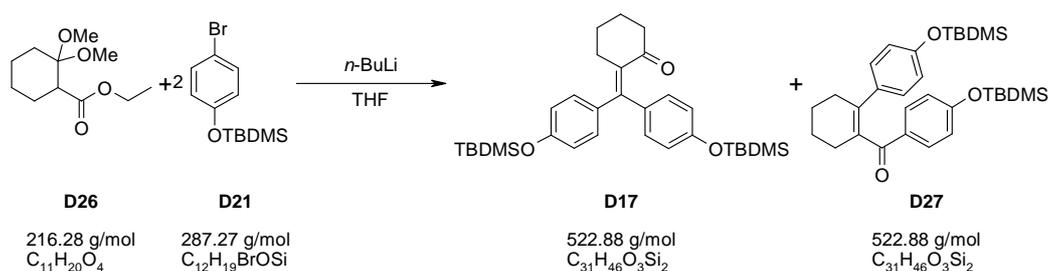
Analytik

R_f-Wert: 0.47 (PE:EE = 10:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): 1.12(t; $J=7.14$ Hz, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.19-1.96(m; 8H, 4 x CH_2), 2.81(s; 1H, CH), 3.02(d; $J=0.78$ Hz, 3H, O- CH_3), 3.06(d; $J=0.78$ Hz, 3H, O- CH_3), 4.00(q; $J=7.17$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): 14.22(q; $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 20.74(t; CH_2), 22.22(t; CH_2), 26.17(t; CH_2), 28.45(t; CH_2), 45.83(d; CH), 47.32(q; O- CH_3), 47.82(q; O- CH_3), 60.12($\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 100.07(s; O-C-O), 172.62(s; COOEt).

10.5.3.5.6 Synthese von [Bis-4-(*t*-butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]cyclohexan-2-on (D17)



Ansatz

10.1278 g	35.26 mmol	(4-Bromphenoxy)- <i>t</i> -butyldimethylsilan D21
13.6 ml	34.0 mmol	<i>n</i> -BuLi (2.5 M in Hexan)
2.7666 g	12.79 mmol	2,2-Dimethoxycyclohexancarbonsäureethylester D26
150 ml		wasserfreies THF

Durchführung

(4-Bromphenoxy)-*t*-butyldimethylsilan **D21** wurde unter N_2 -Atmosphäre in 130 ml wasserfreiem THF gelöst und auf -80°C gekühlt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit *n*-BuLi versetzt und eine weitere Stunde bei -80°C gerührt. Das in 20 ml wasserfreiem THF gelöste 2,2-Dimethoxycyclohexancarbonsäureethylester **D26** wurde zugegeben, und das Reaktionsgemisch 7 h bei -80°C gerührt, und anschließend über Nacht auf RT erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2 N HCl versetzt, mit EtOAc extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (300 g SiO_2 , PE:EE = 100:1, dann 120 g SiO_2 , PE:EE = 80:1) gereinigt.

Ausbeute

[Bis-4-(*t*-butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]cyclohexan-2-on **D17**: 1.0397 g (15.55 % der Theorie) farbloses Öl

4-(*t*-Butyldimethylsilanyloxy)-phenyl-[2-(4-*t*-butyldimethylsilanyloxy)-phenyl]-cyclohex-1-enyl)-methanon **D27**: weiße Kristalle

Analytik

[Bis-4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-phenyl]cyclohexan-2-on D17:

R_f-Wert: 0.61 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.19(s; 6H, Si(CH₃)₂), 0.22(s; 6H, Si(CH₃)₂), 0.97(s; 9H, C(CH₃)₃), 0.99(s; 9H, C(CH₃)₃), 1.69-1.85(m; 4H, 2 x CH₂), 1.89-2.07(m; 4H, 2 x CH₂), 6.73(dd; J₁=8.41 Hz, J₂=16.82 Hz, 4H, 4 x CH-C-OTBDMS), 6.93(dd; J₁=8.41 Hz, J₂=17.4 Hz, 4H, 4 x CH-C-C).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = -4.27(q; 2 x Si(CH₃)₂), 18.23(s; C(CH₃)₃), 18.26(s; C(CH₃)₃), 25.74(q; 2 x C(CH₃)₃), 26.46(t; CH₂), 26.81(t; CH₂), 34.53(t; CH₂), 45.01(t; CH₂), 119.39(d; 2 x CH-C-OTBDMS), 119.45(d; 2 x CH-C-OTBDMS), 130.58(d; 2 x CH-C-C), 131.64(d; 2 x CH-C-C), 134.15(s; Ar-C-C), 135.47(s; Ar-C-C), 137.45(s; DB-C-CO), 144.35(s; DB-C-C), 155.14(s; C-OTBDMS), 155.39(s; C-OTBDMS), 207.28(s; CO).

Elementaranalyse: C₃₁H₄₆O₃Si₂

Berechnet:	C: 71.21 %	H: 8.87 %
x 0.2 EtOAC:	C: 70.67 %	H: 8.88 %
Gefunden:	C: 70.77 %	H: 9.11 %

4-(*t*-Butyldimethylsilyloxy)-phenyl-[2-(4-*t*-butyldimethylsilyloxy)-phenyl-cyclohex-1-enyl]-methanon D27:

Schmelzpunkt: 73-74°C

R_f-Wert: 0.81 (PE:EE = 5:1)

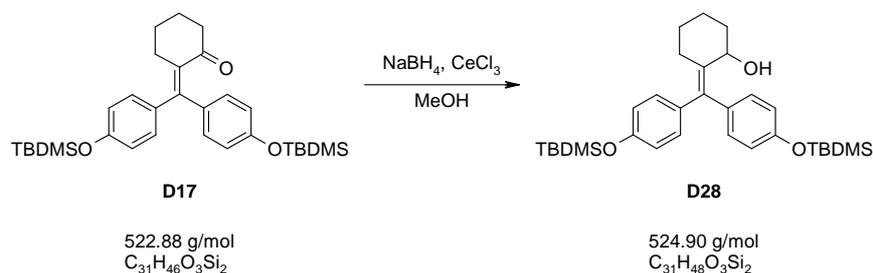
¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.04(s; 6H, Si(CH₃)₂), 0.15(s; 6H, Si(CH₃)₂), 1.69-1.93(m; 4H, 2 x CH₂), 2.35-2.53(m; 4H, 2 x CH₂), 6.50(d; J=8.61 Hz, 2H, 2 x CH-C-O), 6.60(d; J=8.80 Hz, 2H, 2 x CH-C-O), 6.93(d; J=8.41 Hz, 2H, 2 x CH-C-C), 7.56(d; J=8.80 Hz, 2H, 2 x CH-C-CO).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = -4.44(q; Si(CH₃)₂), -4.32(q; Si(CH₃)₂), 18.28(s; C(CH₃)₃), 22.34(t; CO-C-CH₂-CH₂), 23.11(t; CO-C-CH₂-CH₂-CH₂), 25.67(q; C(CH₃)₃), 25.74(q; C(CH₃)₃), 28.27(t; CO-C-CH₂), 30.86(t; C-C-CH₂), 119.42(d; 2 x CH-C-O), 119.60(d; 2 x CH-C-O), 129.09(d; 2 x CH-C-C), 130.65(s; CH-C-CO), 131.51(d; 2 x CH-C-CO), 134.78(s; CH₂-C-CO), 135.26(s; CH₂-C-C), 139.14(s; CH₂-C-C), 154.87(s; C-O), 159.61(s; C-O), 200.64(s; CO).

Elementaranalyse: C₃₁H₄₆O₃Si₂

Berechnet:	C: 71.21 %	H: 8.87 %
Gefunden:	C: 71.12 %	H: 8.88 %

10.5.3.5.7 Synthese von 2-[Bis-4-(t-butyltrimethylsilyloxy)-phenyl]cyclohexylmethanol (D28)



Ansatz

0.8697 g	1.66 mmol	Keton D17
0.9313 g	2.50 mmol	$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$
0.1010 g	2.67 mmol	NaBH_4
30 ml		MeOH

Durchführung

Das Keton **D17** wurde in 30 ml MeOH gelöst, mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ und mit NaBH_4 versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Et_2O verdünnt, mit 10 % iger NH_4Cl -Lösung versetzt und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert und mittels Säulenchromatographie (60 g SiO_2 , PE:EE = 100:1) gereinigt.

Ausbeute

0.6265 g (71.76 % der Theorie) farbloses Öl

Analytik

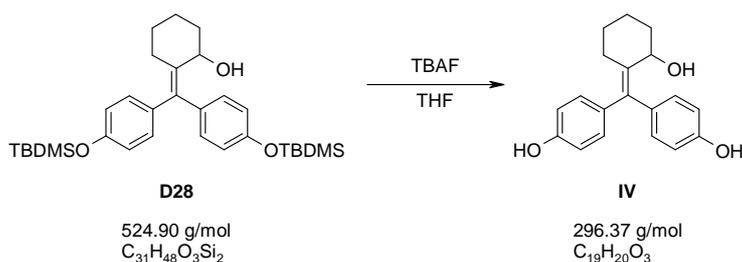
R_f-Wert: 0.60 (PE:EE = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200 MHz): δ = 0.21(s; 12H, 2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.99(s; 18H, 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.48-1.99(m; 6H, 3 x CH_2), 2.23-2.54(m; 2H, CH_2), 4.62(s; 1H, CH-OH), 6.68-6.82(m; 4H, 4 x CH-OTBDMS), 6.89-7.06(m; 4H, 4 x CH-C).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz): δ = -4.27(q; 2 x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18.25(s; 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.41(t; CH_2), 25.77(q; 2 x $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.24(t; CH_2), 28.21(t; CH_2), 34.62(t; CH_2), 68.41(d; CH-OH), 119.40(d; CH-C-OTBDMS), 119.48(d; CH-C-OTBDMS), 130.71(d; CH-C-C), 130.76(d; CH-C-C), 135.35(s; Ar- C-C), 135.63(s; Ar- C-C), 137.07(s; DB- C-C), 138.08(s; DB- C-COH), 154.28(s; C-OTBDMS), 154.41(s; C-OTBDMS).

Elementaranalyse: $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_3\text{Si}_2$

Berechnet:	C: 70.94 %	H: 9.22 %
x 0.7 C_6H_{14} :	C: 72.24 %	H: 9.96 %
Gefunden:	C: 72.30 %	H: 9.75 %

10.5.3.5.8 Synthese von 2-[Bis-(4-hydroxyphenyl)methylen]cyclohexanol (IV)**Ansatz**

0.5053 g	0.96 mmol	Alkohol D28
1.2169 g	3.84 mmol	TBAF.3H ₂ O
15 ml		THF

Durchführung

D28 wurde in 15 ml THF gelöst, mit TBAF.3H₂O versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit EtOAc verdünnt, jeweils 1 x mit Wasser und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (40 g SiO₂, PE:EE=2:1) gereinigt.

Ausbeute

0.2390 g (83.73 % der Theorie) orange Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 87-90°C

R_f-Wert: 0.31 (PE:EE = 1:1)

¹H-NMR (d₆-Aceton, 200 MHz): δ = 1.35-2.19(m; 6H, 3 x CH₂), 2.33-2.55(m; 2H, CH₂), 4.67(m; 1H, CH-OH), 6.76-6.91(m; 4H, 4 x CH-C-OH), 6.95-7.15(m; 4H, 4 x CH-C-C), 8.36(s; 1H, OH).

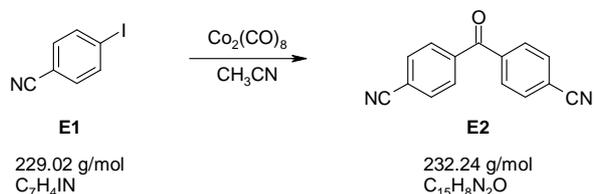
¹³C-NMR (d₆-Aceton, 50 MHz): δ = 21.02(t; CH₂), 27.77(t; CH₂), 28.99(t; CH₂), 35.52(t; CH₂), 68.19(d; CH-OH), 115.42(d; CH-C-OH), 115.49(d; CH-C-OH), 131.40(d; CH-C-C), 131.49(d; CH-C-C), 134.85(s; Ar-C-C), 135.19(s; Ar-C-C), 136.94(s; DB-C-C), 139.10(s; DB-C-CH₂), 156.74(s; C-OH), 156.79(s; C-OH).

Elementaranalyse: C₁₉H₂₀O₃

Berechnet:	C: 77.00 %	H: 6.80 %
x 0.1 CH ₂ Cl ₂	C: 75.25 %	H: 6.68 %
Gefunden:	C: 75.15 %	H: 6.46 %

10.6 Synthese vom Letrozol-Metaboliten VII

10.6.1 Synthese von 4,4'-Carbonyldibenzonitril (E2)



Ansatz

3.0000 g	13.10 mmol	4-Iodobenzonitril E1
2.9868 g	8.70 mmol	Co ₂ (CO) ₈
55 ml		wasserfreies CH ₃ CN

Durchführung

4-Iodobenzonitril **E1** und Co₂(CO)₈ wurden in wasserfreiem CH₃CN gelöst und 30 min bei RT gerührt. Anschließend wurde 2 h auf 140°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (80 g SiO₂, PE:EE=3:1) gereinigt.

Ausbeute

1.4414 g (94.8 % der Theorie) weiße Kristalle

Analytik

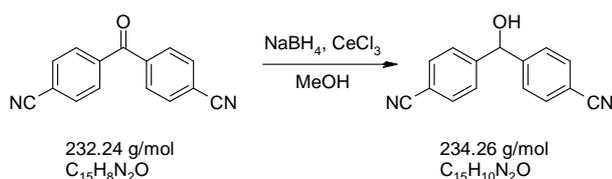
Schmelzpunkt: 160-162°C

R_f-Wert: 0.35 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 7.63-7.96(m; 8H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 116.65(s; 2 x CN), 128.05(s; 2 x C-CN), 130.34(d; 4 x CH-C-CO), 132.56(d; 4 x CH-C-CN), 139.86(s; 2 x C-CO), 193.52(s; CO).

10.6.2 Synthese von Bis-(4-benzonitril)-methanol (VII)



Ansatz

1.4394 g	6.20 mmol	4,4'-Carbonyldibenzonitril E2
1.5285 g	4.10 mmol	CeCl ₃ ·7H ₂ O
0.2344 g	6.20 mmol	NaBH ₄
200 ml		MeOH

Durchführung

4,4'-Carbonyldibenzonitril **E2** und CeCl₃·7H₂O wurden in Methanol gelöst und portionsweise mit NaBH₄ versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde übers Wochenende bei RT gerührt und anschließend mit Wasser hydrolysiert. Nach Abdestillieren des Methanols am Rotavapor wurde die wässrige Phase mit Et₂O extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie (40 g SiO₂, PE:EE=4:1) gereinigt.

Ausbeute

1.2357 g (85.1 % der Theorie) weiße Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 159-161°C

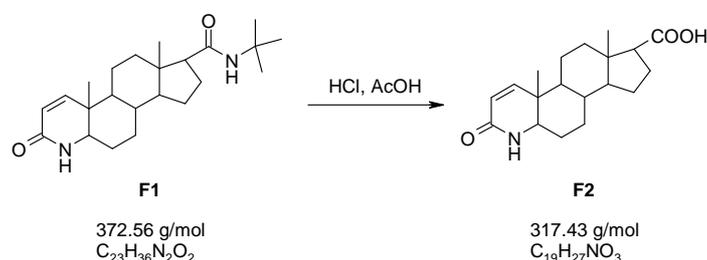
R_f-Wert: 0.14 (PE:EE = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 2.78(s; 1H, OH), 5.94(s; 1H, CH-OH), 7.51(d; J=8.22 Hz, 4H, 4 x CH-C-CH-OH), 7.66(d; J=8.41 Hz, 4 x CH-C-CN).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 74.99(d; CH-OH), 112.03(s; 2 x C-CN), 118.59(s; 2 x CN), 127.28(d; 4 x CH-C-CH-OH), 132.72(d; 4 x CH-C-CN), 147.83(s; 2 x C-CH-OH).

10.7 Synthese vom Finasterid-Metaboliten (VIII)

10.7.1 Synthese von 4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-tetradecahydro-1H-indeno[5,4-I]quinolin-7-carbonsäure (F2)



Ansatz

5.0000 g	13.42 mmol	Finasterid F1
240 ml		HCl conc.
120 ml		AcOH

Durchführung

Finasterid **F1** wurde in einem 500 ml-Dreihalskolben mit conc. HCl und conc. AcOH versetzt und über Nacht auf Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Reaktion wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und mit Wasser versetzt. Die ausgefallene Säure wurde abgenutscht, mit etwas Wasser nachgewaschen und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute

3.2967 g (77.4 % der Theorie) weiße Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 315-317°C unter Zersetzung

R_f-Wert: 0.81 (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)

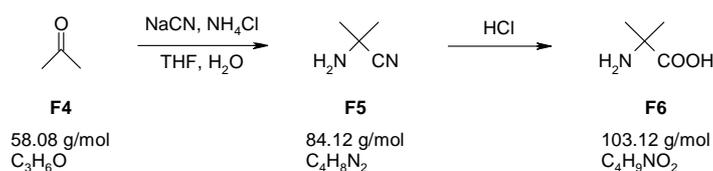
¹H-NMR (d₆-DMSO, 200 MHz): δ = 0.63(s; 3H, CH₃), 0.85(s; 3H, CH₃), 0.90-2.04(m; 16H), 2.28(t; J=8.9 Hz; 1H), 5.6(dd; J₁=9.88 Hz; J₂=1.86; 1H), 6.81(d; J=9.98 Hz; 1H), 7.37(s; NH), 11.89(s; 1H, OH).

¹³C-NMR (d₆-DMSO, 50 MHz): δ = 11.84(q; CH₃), 13.33(q; CH₃), 20.55(t; CH₂), 23.18(t; CH₂), 23.90(t; CH₂), 25.03(t; CH₂), 29.05(t; CH₂), 34.87(d; CH), 37.69(t; CH₂), 38.59(s; C), 43.39(s; C), 47.03(d; CH), 54.44(d; CH), 54.76(d; CH), 59.08(d; CH), 123.13(d; DB-CH), 150.38(d; DB-CH), 165.11(q; CONH), 174.62(q; COOH).

Elementaranalyse: C₁₉H₂₇NO₃

Berechnet:	C: 71.89 %	H: 8.57 %	N: 4.41 %
x 0.8 H ₂ O:	C: 68.77 %	H: 8.69 %	N: 4.22 %
Gefunden:	C: 68.65 %	H: 8.55 %	N: 3.94 %

10.7.2 Synthese von 2-Amino-2-methylpropionsäure (F6)

**Ansatz**

4.5 ml	61.20 mmol	Aceton F4
4.2 ml	69.20 mmol	28 % NH ₃
3.2445 g	60.64 mmol	NH ₄ Cl
3.2192 g	65.70 mmol	NaCN
18 ml		THF
18.36 g		Na ₂ SO ₄
50 ml		Et ₂ O
40 ml		HCl conc.
30 ml		H ₂ O

Durchführung

In einem 100 ml-Dreihalskolben wurde THF vorgelegt und Aceton **F4** und 28 % NH₃ zugegeben. Das Gemisch wurde 15 min bei RT gerührt, anschließend mit NH₄Cl und NaCN versetzt und 1½ h bei RT gerührt. Na₂SO₄ und Et₂O wurden zugegeben, nach weiteren 30 min Rühren bei RT 10 min mit N₂ gespült, die Lösung vom Feststoff abdekantiert, der Niederschlag mit Et₂O nachgewaschen und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert.

Das so erhaltene ölige Produkt **F5** wurde mit 30 ml H₂O und 40 ml conc. HCl versetzt und über Nacht auf Rückfluss erhitzt. Nach vollständiger Reaktion wurde das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert und das so erhaltene 2-Amino-2-methylpropionsäure-Hydrochlorid am Hochvakuum getrocknet. Um die Aminosäure **F6** aus dem Hydrochlorid freizusetzen, wurde das Produkt in Methanol gelöst, mit einem Äquivalent NEt₃ versetzt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Die ausgefallene Aminosäure **F6** wurde abfiltriert und am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute

4.2399 g (67.2 % der Theorie) weiße Kristalle

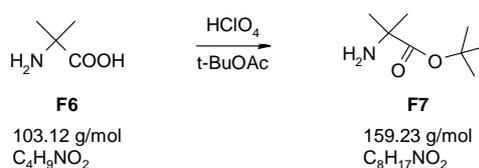
Analytik

Schmelzpunkt: 287-288°C

R_f-Wert: 0.17 (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)

¹H-NMR (D₂O, 200 MHz): δ = 1.52(s; 6H, 2 x CH₃).

¹³C-NMR (D₂O, 50 MHz): δ = 23.5(q; 2 x CH₃), 58.18(s; CH₃-C-CH₃), 177.85(s; COOH).

10.7.3 Synthese von 2-Amino-2-methylpropionsäure, *t*-butylester (F7)**Ansatz**

9.5611 g	92.72 mmol	2-Amino-2-methylpropionsäure F5
200 ml		<i>t</i> -BuOAc
14.62 g		70 % HClO ₄

Durchführung

2-Amino-2-methylpropionsäure **F6** wurde in *t*-BuOAc vorgelegt und 70 % HClO₄ wurde langsam zutropft. Das Reaktionsgemisch wurde 7 Tage bei RT gerührt.

Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Kühlschrank gekühlt und dann mit 100 ml 0.5 N kalter HCl extrahiert. Die wässrige Phase wurde zweimal mit EtOAc und einmal mit Et₂O gewaschen, anschließend mit festem NaHCO₃ neutralisiert, mit Et₂O extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Der so erhaltene 2-Amino-2-methylpropionsäure, *t*-butylester **F7** wurde nicht weiter gereinigt, Spuren an *t*-Butanol wurden nicht abgetrennt.

Ausbeute

6.6169 g (44.8 % der Theorie) hellgelbes Öl

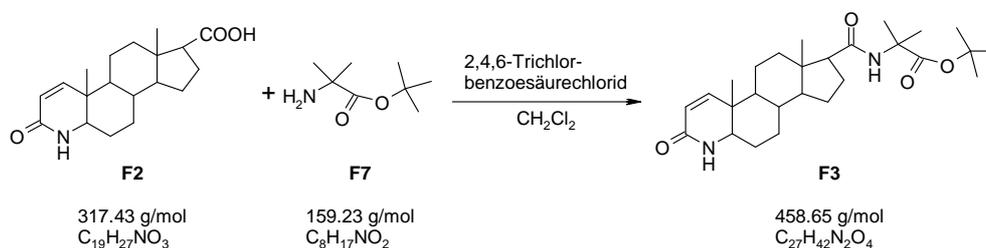
Analytik

R_f-Wert: 0.66 (CH₂Cl₂:MeOH = 5:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 1.2(s; 6H, 2 x CH₃), 1.36(s; 9H, *t*-Butyl-Hs), 1.76(s; 2H, NH₂).

¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 27.66(q; C(CH₃)₂), 27.87(q; C(CH₃)₃), 54.97(s; C(CH₃)₂), 80.52(s; C(CH₃)₃), 177.29(s; CO).

10.7.4 Synthese von [4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-tetradecahydro-1*H*-indeno[5,4-*I*]quinolin-7-aminocarbonyl]-2-methylpropionsäure, *t*-butylester (F3)



Ansatz

3.2967 g	10.39 mmol	Finasterid-Säure F2
2.5330 g	10.39 mmol	2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid
1.46 ml	10.39 mmol	NEt ₃
3.3026 g	20.77 mmol	2-Amino-2-methylpropionsäure, <i>t</i> -butylester F7
2.5375 g	20.77 mmol	DMAP
100 ml		wasserfreies CH ₂ Cl ₂

Durchführung

Finasterid-Säure **F2** wurde unter N₂-Atmosphäre in 70 ml CH₂Cl₂ suspendiert, mit 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und NEt₃ versetzt und anschließend 1 h bei RT gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit einer Lösung von 2-Amino-2-methylpropionsäure, *t*-butylester **F7** und DMAP in 30 ml CH₂Cl₂ versetzt und eine weitere Stunde bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde jeweils einmal mit 10 % iger KHSO₄-Lösung, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Brine gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotavapor abdestilliert. Das so erhaltene Rohprodukt wurde mittels Vakuum-Flash-Chromatographie (190 g SiO₂, CH₂Cl₂:MeOH = 30:1 + NEt₃) gereinigt.

Ausbeute

4.1236 g (86.7 % der Theorie) hellbraune Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 202-206°C

R_f-Wert: 0.56 (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1)

¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ = 0.66(s; 3H, CH₃), 0.91(s; 3H, CH₃), 1.41(s; 9H, C(CH₃)₃), 1.48(s; 6H, C(CH₃)₂), 1.21-2.13(m; 17H), 5.75(dd; J = 9.88 Hz; J = 1.86 Hz; 1H, DB-CH), 6.11(s; 1H, NH), 6.73(d; J = 10.17 Hz; 1H, DB-CH).

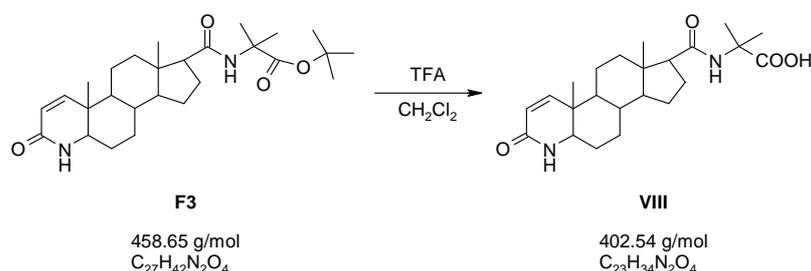
¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ = 11.84(q; CH₃), 13.11(q; CH₃), 21.04(t; CH₂), 23.11(t; CH₂), 24.13(t; CH₂), 24.44/24.51(q; C(CH₃)₂), 25.61(t; CH₂), 27.70(q; C(CH₃)₃), 29.29(t; CH₂), 35.17(d; CH), 38.00(t; CH₂), 39.16(s; C), 43.93(s; C), 47.44(d; CH), 55.49(d; CH),

56.73(s ; $\underline{C}(\text{CH}_3)_2$), 56.77(d ; CH), 59.49(d ; CH), 81.38(s ; $\underline{C}(\text{CH}_3)_3$), 122.85(d ; DB-CH), 150.80(d ; DB-CH), 166.71(q ; DB-CH- $\underline{C}(\text{O})\text{NH}$), 171.29(s ; CONH), 174.06(s ; COO).

Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$

Berechnet:	C: 70.71 %	H: 9.23 %	N: 6.11 %
x 1.0 H_2O :	C: 68.04 %	H: 9.30 %	N: 5.88 %
Gefunden:	C: 68.06 %	H: 9.10 %	N: 5.73 %

10.7.5 Synthese von [4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-tetradecahydro-1H-indeno[5,4-I]quinolin-7-aminocarbonyl]-2-methylpropionsäure (VIII)



Ansatz

2.3968 g	5.23 mmol	<i>t</i> -Butylester F3
8 ml		Trifluoressigsäure
16 ml		wasserfreies CH_2Cl_2

Durchführung

Der *t*-Butylester **F3** wurde in CH_2Cl_2 gelöst und mit Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei RT gerührt, anschließend auf 16 ml H_2O gegossen und mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung extrahiert. Die so erhaltene wässrige Phase wurde mit conc. HCl sauer gestellt und das ausgefallene Produkt abgenutscht, mit etwas Wasser gewaschen und anschließend am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute

1.8227 g (86.6 % der Theorie) weiße Kristalle

Analytik

Schmelzpunkt: 163-166°C

R_f-Wert: 0.44 (CH_2Cl_2 :MeOH = 5:1)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 200 MHz): δ = 0.71(s; 3H, CH_3), 0.96(s; 3H, CH_3), 0.99-2.34(m; 26H), 1.46(s; 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 5.76(d; J = 9.78 Hz; 1H, DB-CH), 6.96(d; J = 9.78 Hz; 1H, DB-CH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 50 MHz): $\delta = 12.18(\text{q}; \text{CH}_3)$, $13.93(\text{q}; \text{CH}_3)$, $22.17(\text{t}; \text{CH}_2)$, $24.39(\text{t}; \text{CH}_2)$, $25.28(\text{q}; \text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2)$, $25.41(\text{t}; \text{CH}_2)$, $25.77(\text{d}; \text{CH})$, $26.40(\text{t}; \text{CH}_2)$, $30.72(\text{t}; \text{CH}_2)$, $36.61(\text{d}; \text{CH})$, $38.76(\text{d}; \text{CH}_2)$, $40.39(\text{s}; \text{C})$, $45.83(\text{s}; \text{C})$, $56.76(\text{d}; \text{CH})$, $56.88(\text{d}; \text{CH})$, $56.90(\text{s}; \underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2)$, $60.88(\text{d}; \text{CH})$, $122.98(\text{d}; \text{DB-CH})$, $153.76(\text{d}; \text{DB-CH})$, $168.73(\text{s}; \text{DB-CH-}\underline{\text{C}}\text{O})$, $174.49(\text{s}; \text{CONH})$, $178.13(\text{s}; \text{COOH})$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$

Berechnet:	C: 68.63 %	H: 8.51 %	N: 6.96 %
x 0.8 H_2O :	C: 66.26 %	H: 8.61 %	N: 6.72 %
Gefunden:	C: 66.15 %	H: 8.71 %	N: 6.78 %

11 Literaturverzeichnis

- 1 Schänzer, W. *Chemie in unserer Zeit*, **1997**, 31, 218.
- 2 Clasing, D. In: *Doping und seine Wirkstoffe*; Spitta Verlag: Balingen 2004; 17 ff.
- 3 <http://www.wada-ama.org>
- 4 Schänzer, W.; Thevis, M. *Chemie in unserer Zeit*, **2004**, 38, 230.
- 5 Trout, G. J.; Kazlauskas, R. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 1.
- 6 Schänzer, W. *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1996**, 44, 972.
- 7 Clasing, D. In: *Doping und seine Wirkstoffe*; Spitta Verlag: Balingen 2004, 158 ff.
- 8 <http://www.dshs-koeln.de/biochemie>
- 9 Clasing, D. In: *Doping und seine Wirkstoffe*; Spitta Verlag: Balingen 2004, 62 f.
- 10 Clasing, D. In: *Doping und seine Wirkstoffe*; Spitta Verlag: Balingen 2004, 61, 161.
- 11 Kang, M.-J.; Hwang, Y. H.; Lee, W.; Kim, D.-H. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2007**, 21, 252.
- 12 Römpp Lexikon Chemie, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 10. Auflage, Version 2.0, 1999.
- 13 Lubczyk, V.; Bachmann, H.; Gust, R. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5358.
- 14 Lubczyk, V.; Bachmann, H.; Gust, R. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1484.
- 15 Mareck-Engelke, U.; Sigmund, G.; Opfermann, G.; Geyer, H.; Schänzer, W. In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U. (Eds.) *Recent advances in doping analysis (9)*; Sport und Buch Strauß: Köln 2001, 53.
- 16 Robertson, D. W.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2387.
- 17 Pilli, R. A.; Robello, L. G. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 938.
- 18 Große, J.; Lang, R.; Müller, R. K.; Thieme, D. In: Donike, M.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U. (Eds.) *Recent advances in doping analysis (2)*; Sport und Buch Strauß: Köln 1995, 317.
- 19 Lien, E. A.; Solheim, E.; Lea, O. A.; Lundgren, S.; Kvinnsland, S.; Ueland, P. M. *Cancer Research*, **1989**, 49, 2175.
- 20 Báez, H.; Camargo, C.; Osorio, H.; Umpiérrez, F. *J. Chrom. Sci.* **2004**, 42.
- 21 Xin, Z.; Kairong, C.; Moutian, W. In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck, U. (Eds.) *Recent advances in doping analysis (12)*; Sport und Buch Strauß: Köln 2004, 421.
- 22 Ruenitz, P. C.; Arrendale, R. F.; Schmidt, W. F.; Thompson, C. B.; Nanavati, N. T. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 192.
- 23 Yao, D.; Zhang, F.; Yu, L.; Yang, Y.; van Breemen, R. B.; Bolton, J. L. *Chem. Res. Toxicol.* **2001**, 14, 1643.
- 24 da Costa, G. G.; Pereira, P. C.; Churchwell, M. I.; Beland, F. A.; Marques, M. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2007**, 20, 300.

- 25 Myung, S.-W.; Min, H.-K.; Kim, D.-H.; Kim, M.; Cha, S. J.; Yoo, E.-A.; Yim, Y.-H. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2002**, *16*, 761.
- 26 Mareck, U.; Sigmund, G.; Opfermann, G.; Geyer, H.; Schänzer, W. In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck, U. (Eds.) *Recent advances in doping analysis (11)*; Sport und Buch Strauß: Köln 2003, 91.
- 27 Chen, S.; Masri, S.; Wang, X.; Phung, S.; Yuan, Y.-C.; Wu, X. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2006**, *102*, 232.
- 28 Mareck, U.; Sigmund, G.; Opfermann, G.; Geyer, H.; Schänzer, W. In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck, U. (Eds.) *Recent advances in doping analysis (12)*; Sport und Buch Strauß: Köln 2004, 203.
- 29 Rasmusson, G. H.; Reynolds, G. F.; Steinberg, N. G.; Walton, E.; Patel, G. F.; Liang, T.; Cascieri, A.; Cheung, A. H.; Brooks, J. R.; Berman, C. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2298.
- 30 Bull, H. G.; Garcia-Calvo, M.; Andersson, S.; Baginsky, W. F.; Chan, H. K.; Ellsworth, D. E.; Miller, R. R.; Stearns, R. A.; Bakshi, R. K.; Rasmusson, G. H.; Tolman, R. L.; Myers, R. W.; Kozarich, J. W.; Harris, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2349.
- 31 Guarna, A.; Danza, G.; Bartolucci, G.; Marrucci, A.; Dini, S.; Serio, M. *J. Chrom. B* **1995**, *674*, 197.
- 32 Macek, J. *J. Chrom. B* **2001**, *764*, 207.
- 33 Geyer, H.; Nolteernsting, E.; Schänzer, W. In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U. (Eds.) *Recent advances in doping analysis (7)*; Sport und Buch Strauß: Köln 1999, 71.
- 34 Marques, M. A. S.; Bizarri, C. H. B.; Cardoso, J. N.; de Aquino Neto, F. R. In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U. (Eds.) *Recent advances in doping analysis (7)*; Sport und Buch Strauß: Köln 1999, 317.
- 35 Simoes, S.; Vitoriano, B.; Manzoni, C.; de la Torre, X. In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck, U. (Eds.) *Recent advances in doping analysis (13)*; Sport und Buch Strauß: Köln 2005, 199.
- 36 Geyer, H.; Gorius, I.; Dreyer, N.; Mareck, U.; Thevis, M.; Schänzer, W. In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck, U. (Eds.) *Recent advances in doping analysis (13)*; Sport und Buch Strauß: Köln 2005, 479.
- 37 Yu, D. D.; Forman, B. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9489.
- 38 Detsi, A.; Koufaki, M.; Calogeropoulou, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4608.
- 39 Gauthier, S.; Mailhot, J.; Labrie, F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3890.
- 40 McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513.
- 41 Lenoir, D. *Synthesis*, **1977**, 883.

- 42 Fürstner, A.; Bogdanovic, B. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2582.
- 43 Brückner, R. In: *Reaktionsmechanismen*; Elsevier: München 2004; 780.
- 44 McMurry, J. E.; Fleming, M. P.; Kees, K. L.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3255.
- 45 McMurry, J. E.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3929.
- 46 Martin, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1977**, 901.
- 47 Bedford, G. R.; Walpole, A. L.; Wright, B. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 147.
- 48 Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.
- 49 Ackermann, L.; Fürstner, A.; Weskamp, T.; Kohl, F. J.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4787.
- 50 Kirkland, T. A.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7310.
- 51 Pericàs, M. A.; Castellnou, D.; Rodríguez, I.; Riera, A.; Solá, L. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1305.
- 52 Pandey, R. K.; Wakharkar, R. D.; Kumar, P. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2795.
- 53 *Organikum*, Johann Ambrosium Barth Verlag: Heidelberg – Leipzig, 20. Auflage, 1996, 236.
- 54 Sawada, K.; Okada, S.; Kuroda, A.; Watanabe, S.; Sawada, Y.; Tanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 799.
- 55 Maguire, A. R.; Buckley, N. R.; O’Leary, P.; Ferguson, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, *24*, 4077.
- 56 Sankaranarayanan, S.; Sharma, A.; Chattopadhyay, S. *Tetrahedron Asymm.* **2002**, *13*, 1373.
- 57 Sakla, A. B.; Tadros, W.; Aziz, S. I.; Helmy, A. A. *J. prakt. Chem.* **1972**, *314*, 973.
- 58 Frigola, J.; Colombo, A.; Más, J.; Parés, J. *J. Het. Chem.* **1987**, *24*, 3999.
- 59 Ulmschneider, S.; Müller-Vieira, U.; Klein, C. D.; Antes, I.; Lengauer, T.; Hartmann, R. W. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1563.
- 60 Ferrer, P.; Avendano, C.; Söllhuber, M. *Liebigs Ann.* **1995**, 1895.
- 61 Hock, R.; Hillenbrand, S.; Erker, G.; Krüger, C.; Werner, S. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1895.
- 62 Olier-Reuchet, C.; Aitken, D. J.; Bucourt, R.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8221.
- 63 Shani, J.; Gazit, A.; Livahitz, T.; Biran, S. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1504.
- 64 Zhou, C.; Emrich, D. E.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1579.
- 65 Zhang, X.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2993.
- 66 Zhou, C.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3765.

- 67 Foster, A. B.; Jarman, M.; Leung, O.-T.; McCague, R.; Leclercq, G.; Dveleeschouwer, N. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1491.
- 68 Ruenitz, P. C.; Bagley, J. R.; Mokler, C. M. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1056.
- 69 McCague, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 1011.
- 70 Robertson, D. W.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2387.
- 71 Schneider, M. R.; von Angerer, E.; Schönenberger, H.; Michel, R. Th.; Fortmeyer, H. *P. J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1070.
- 72 Ruenitz, P. C.; Bagley, J. R.; Watta, C. K. W.; Hall, R. E.; Sutherland, R. L. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2511.
- 73 Schneider, M. R.; Ball, H.; Schiller, C.-D. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1355.
- 74 Fox, J. M.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360.
- 75 Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190.
- 76 Sai, H.; Ohmizu, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5019.
- 77 WADA Technical Document – TD2003IDCR, www.wada-ama.org
- 78 *Organikum*, Johann Ambrosium Barth Verlag: Heidelberg – Leipzig, 20. Auflage, 1996, 361.
- 79 Wähälä, K.; Hase, T. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1991**, 3005.
- 80 Alvaro, M.; Baldovi, V.; Garcia, H.; Miranda, M. A.; Primo, J. *Chem. Monthly* **1990**, *121*, 267.
- 81 Chhor, R. B.; Singh, K. A.; Nosse, B.; Tandon, V. K. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2519.
- 82 Ruenitz, P. C.; Arrendale, R. F.; Schmidt, W. F.; Thompson, C. B.; Nanavati, N. T. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 192.
- 83 EGYT Gyar, G. DE Patent 2 224 240, 1972.
- 84 Johnson, D. W.; Phillipou, G.; Seaborn, C. J. *Aust. J. Chem.* **1980**, *33*, 461.
- 85 Hori, T.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4204.
- 86 Mellegaard-Waetzig, S. R.; Wang, C.; Tunge, J. A. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7191.
- 87 Nonhebel, D. C. *Org. Synth. Coll. Vol. V*, **1973**, 206.
- 88 Tanimoto, I.; Kushioka, K.; Kitagawa, T.; Maruyama, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3586.
- 89 Tanimoto, I.; Kushioka, K.; Maruyama, K. *J. Chem. Res. (S)* **1979**, 405.
- 90 Cummins, C. H. *Synthetic Communications* **1995**, *25*, 4071.
- 91 Nagano, T. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 817.
- 92 Hirakawa, K.; Ogiue, E.; Motoyoshiya, J.; Kakurai, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1083.
- 93 Patai, S.; Bergmann, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1034.
- 94 Palopoli, F. P.; Feil, V. J.; Holtkamp, D. E.; Richardson, A. Jr. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 1333.

- 95 Delbarre, A.; Oberlin, R.; Roques, B. P.; Borgna, J.-L.; Rochefort, H.; Le Pecq, J.-B. ; Jacquemin-Sablon, A. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 752.
- 96 Fresenius, W.; Jander, G. In: *Handbuch der Analytischen Chemie, Band VII aß*; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, New York 1967, 37.
- 97 van de Kamp, J. ; Sletzinger, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 1879.
- 98 Kamigata, N.; Satoh, T.; Yoshida, M.; Kobayashi, M. *Chem. Lett.* **1987**, 345.
- 99 Kamigata, N.; Satoh, T.; Yoshida, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 449.
- 100 Ayrey, G.; Barnard, D.; Woodbridge, D. T. *J. Chem. Soc.* **1962**, 2089.
- 101 Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5434.
- 102 Leonard, N. J.; Rapala, R. T.; Herzog, H. L.; Blout, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2997.
- 103 Riedner, J.; Vogel, P. *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 2657.
- 104 Friedman, A.; Gugig, W.; Mehr, L.; Becker, E. I. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 516.
- 105 Heilmann, S. M.; Rasmussen, J. K.; Smith II, H. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 987.
- 106 Gammer, K. *Diplomarbeit*, TU Wien, 2000.
- 107 Bailey, E. J.; Barton, D. H. R.; Elks, J.; Templeton, J. F. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1578.
- 108 Gardner, J. N.; Carlon, F. E.; Gnoj, O. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3294.
- 109 Wasserman, H. H.; Lipshutz, B. H. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *21*, 1731.
- 110 Vedejs, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5944.
- 111 Vedejs, E.; Engler, D. A.; Telschow, J. E. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 188.
- 112 Gore, M. P.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3700.
- 113 Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C. ; Billmers, J. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3241.
- 114 Davis, F. A.; Lamendola, J.; Nadir, U.; Kluger, E. W.; Sedergran, T. C.; Panunto, T. W.; Billmers, R.; Jenkins, R.; Turchi, I. J.; Watson, W. H.; Chen, J. S.; Kimura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2000.
- 115 Davis, F. A.; Stringer, O. D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1774.
- 116 Potter, G. A.; McCague, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6184.
- 117 Shi, D.-Q.; Chen, J.-X. ; Chai, W.-Y.; Chen, W.-X.; Kao, T.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2963.
- 118 Chen, G.; Zhang, S.; Zheng, H.; Gao, W.; Yu, H.; Song, H. CN Patent 1125716, 1996.
- 119 Xu, X. *Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi* **2002**, *33*, 417.
- 120 Li, R.; Farmer, P. S.; Xie, M.; Quilliam, M. A.; Pleasance, S.; Howlett, S. E.; Yeung, P. K. F. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3246.
- 121 Rongshi, L.; Farmer, P. S.; Xie, M.; Quilliam, M. A. ; Pleasance, S. ; Howlett, S. E. ; Yeung, P. K. F. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3246.
- 122 Coe, P. L.; Scriven, C. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 475.

- 123 Tanimoto, Y.; Okada, N.; Takamatsu, S.; Itoh, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1342.
- 124 Delbarre, A.; Oberlin, R.; Roques, B. P.; Borgna, J.-L.; Rochefort, H.; Le Pecq, J.-B.; Jacquemin-Sablon, A. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 752.
- 125 Mitchell, D.; Hay, L. A.; Koenig, T. M.; McDaniel, S.; Nissen, J. S.; Audia, J. E. *Tetrahedron Asymm.* **2005**, *16*, 3814.
- 126 Singh, S.; Meyer, K. L.; Magarian, R. A. *Bioorg. Chem.* **1996**, *24*, 81.
- 127 Kuntz, J.-F.; Schneider, R.; Walcarius, A.; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8793.
- 128 Rajendran, V.; Rong, S.-B.; Saxena, A.; Doctor, B. P.; Kozikowski, A. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5359.
- 129 Krayushkin, M. M.; Yarovenko, V. N.; Semenov, S. L.; Zavarzin, I. V.; Ignatenko, A. V.; Martynkin, A. Y.; Uzhinov, B. M. *Org. Lett.* **2002**, *22*, 3879.
- 130 Duan, X.-F.; Zeng, J.; Lü, J.-W.; Zhang, Z.-B.; *Synthesis* **2007**, *5*, 713.
- 131 Duan, X.-F.; Zeng, J.; Lü, J.-W.; Zhang, Z.-B. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9873.
- 132 Toivola, R.; Huuhtanen, T. WO Patent 101492, 2004.
- 133 Shinozaki, F. EP Patent 0677 507, 1995.
- 134 Webster, L. K.; Crinis, N. A.; Stokes, K. H.; Bishop, J. F. *J. Chromatogr., Biomed. Appl.* **1991**, *565*, 482.
- 135 Watanabe, N.; Irie, T.; Koyama, M. *J. Chromatogr., Biomed. Appl.* **1989**, *497*, 169.
- 136 Jones, R. M.; Kim, C. K. *Biomed. Chromatogr.* **2002**, *16*, 361.
- 137 Martinsen, A.; Gynther, J. *J. Chromatogr. A* **1996**, *724*, 358.
- 138 Seo, J. W.; Comminos, J. S.; Chi, D. Y.; Kim, D. W.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2496.
- 139 Baag, Md. M.; Kar, A.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6489.
- 140 Ruiz, M.; Ojea, V.; Conde, S.; Quintela, J. M. *Synlett* **2003**, 689.
- 141 Brimble, M. A.; Edmonds, M. K.; Williams, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7509.
- 142 Hejaz, H. A. M.; Woo, L. W. L.; Purohit, A.; Reed, M. J.; Potter, B. V. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2759.
- 143 Mursakulov, I. G.; Guseinov, M. M.; Kasumov, N. K.; Zefirov, N. S.; Samoshin, V. V.; Chalenko, E. G. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2213.
- 144 Wolff, J. J.; Frenking, G.; Harms, K. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 551.
- 145 Bindal, R. D.; Durani, S.; Kapil, R. S.; Anand, N. *Synthesis*, **1982**, 405.
- 146 Arnold, R. T.; Liggett, R. W. *J. Chem. Soc.* **1942**, 2875.
- 147 Olsson, K. G.; Wahlstam, H. E. A.; Sundbeck, B.; Bárány, E. H.; Miquel, J. F. US Patent 3 287 397, 1966.
- 148 Sundbeck, B.; Börretzen, B.; Olsson, K. G. DE Patent 1 963 271, 1970.

- 149 Gingerich, S. B.; Campbell, W. H.; Bricca, C. E.; Jennings, P. W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2589.
- 150 Turski, K.; Draminski, M. *Polish J. Chem.* **1993**, *67*, 1973.
- 151 Greene, T. W.; Wurts, P. G. M. In: *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Toronto, Singapore 1999, 725.
- 152 Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.
- 153 Wolf, M. W.; Brown, R. E.; Singer, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 526.
- 154 Tadros, W.; Akhnookh, Y.; Aziz, G. *J. Chem. Soc.* **1952**, 3823.
- 155 Tomioka, H.; Yamamoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 63.
- 156 Humphreys, R. W. R.; Arnold, D. R. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 2286.
- 157 Rhee, I.; Ryang, M.; Murai, S.; Sonoda, N. *Chem. Lett.* **1978**, 909.
- 158 Enquist, P.-A.; Nilsson, P.; Larhed, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4875.
- 159 Ichinose, N.; Hobo, J.; Tojo, S.; Majima, T. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *330*, 97.
- 160 Brückner, R. In: *Reaktionsmechanismen*; Elsevier: München 2004; 403.
- 161 Paventi M., Edward, J. T. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 282.
- 162 Bavetsias, V.; Jackman, A. L.; Marriott, J. H.; Kimbell, R.; Gibson, W.; Boyle, F. T.; Bisset, G. M. F. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1495.
- 163 Trost, B. M.; Kinson, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2438.
- 164 Brückner, R. In: *Reaktionsmechanismen*; Elsevier: München 2004; 280.
- 165 Glabe, A. R.; Sturgeon, K. L.; Ghizzoni, S. B.; Musker, W. K.; Takahashi, J. N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7212.
- 166 *Organikum*, Johann Ambrosium Barth Verlag: Heidelberg – Leipzig, 20. Auflage, 1996, 461.
- 167 Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.
- 168 Hendrickson, J. B.; Bergeron, R. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *46*, 4607.

LEBENS LAUF

PERSÖNLICHE DATEN

Geboren am 5. 6. 1980 in Wien

BERUFSERFAHRUNG UND PRAKTIKA

Seit 03/2005 Universitätsassistentin am Institut für Angewandte Synthesechemie,
Bereich Organische Chemie, TU Wien
Durchführung von Auftragssynthesen für Boehringer Ingelheim Austria
GmbH und ARC Seibersdorf

08/2003 – 09/2003 Praktikum bei der BASF Coatings AG, Münster, Deutschland

08/2002 – 09/2002 Praktikum bei der BASF Coatings AG, Münster, Deutschland

09/2001 Praktikum bei DuPont Performance Coatings AG, Guntramsdorf

07/1999, 09/1999, Ferialpraktikum im Österreichischen Patentamt, Wien
02/2000, 07/2000

AUSBILDUNG

Seit 03/2005 Doktoratsstudium der Technischen Naturwissenschaften an der TU
Wien, Thema: Synthese von neuen Dopingmittel-Metaboliten

10. 1. 2005 2. Diplomprüfung mit ausgezeichnetem Erfolg bestanden

03/2004 – 12/2004 Diplomarbeit am Institut für Angewandte Synthesechemie, Bereich
Organische Chemie, Thema: Synthese von Bromantan-Metaboliten

10/1999 – 01/2005 Studium der Technischen Chemie an der TU Wien, Studienrichtung
Organische Chemie und Technologie

08/1998 – 06/1999 Auslandsjahr in Schweden (Besuch der Abschlussklasse des
Gymnasiums)

5. 6. 1998 Reifeprüfung mit gutem Erfolg bestanden

09/1990 – 06/1998 BG und BRG Keimgasse, Mödling

POSTER

The first total synthesis of 6-hydroxybromantane – A new metabolite for doping analysis

K. Hofbauer, P. Gärtner, G. Gmeiner, *First AGI Meeting of Organic Chemistry*, Vienna, Austria, April 2005

The first synthesis of 3-hydroxy-4-methoxytamoxifen – A new reference compound for doping analysis

K. Hofbauer, P. Gärtner, G. Gmeiner, *8th Tetrahedron Symposium*, Berlin, Germany, June 2007

SONSTIGES ENGAGEMENT

Seit 1999 Ausgebildete Jugendleiterin der PPÖ (Pfadfinder und Pfadfinderinnen Österreich)