

**Selektive und duale COX-1 / COX-2-Inhibitoren
aus der Reihe der Methanone**

Synthese, Testung, Struktur-Wirkungs-Beziehungen

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“

am Fachbereich Chemie und Pharmazie
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

Johannes Schweppenhäuser

geb. in Bad Kreuznach

Mainz, 1999

Vom Fachbereich Chemie und Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz als
Dissertation angenommen.

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit von Juni 1995 bis Oktober 1999 am Institut für
Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz unter Anleitung von Herrn Prof. Dr.
G. Dannhardt.

Dekan: Prof. Dr. W. Tremel

Datum der mündlichen Prüfung: 13. Dezember 1999

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. G. Dannhardt für die Überlassung dieses interessanten Themas, für seine Anregungen und wertvollen Diskussionen, die gute Betreuung sowie den großzügigen Freiraum, der es gestattete, eigene Ideen zur Realisierung dieser Arbeit einbringen zu können.

Mein Dank gilt:

Meiner Laborkollegin Frau Dr. L. Hahn für die gute Arbeitsatmosphäre und die stete Gesprächsbereitschaft.

Frau U. Nowe und Frau S. Maehrlein (Universität Mainz) für die umfangreichen *in vitro*-Untersuchungen.

Herrn Dr. B.L. Fiebich (Universitätsklinikum Freiburg) für die COX-2-Untersuchungen.

Frau E. Schulze (Universität Mainz) für die Anfertigung der IR-Spektren.

Herrn H. Kolshorn (Universität Mainz) für die NOE-Messung.

Herrn E. Wüstner, Frau V. Gemmer-Colos, Frau K. Hell-Momeni, Frau M. Jansen und Herrn Dr. G. Schneider (Universität Mainz) für die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren.

Herrn Dr. H.-J. Sattler (Universität Mainz) für die Interpretationshilfen der ^1H -NMR-Spektren und viele belebende Diskussionen.

Den Mitarbeitern des Institutes für organische Chemie (Universität Mainz) für die Anfertigung der Elementaranalysen.

Frau Dr. B. Kohl und Frau M. Eider (Universität Mainz) für die Aufnahme von Massenspektren.

Herrn Dr. D. Schollmeyer (Universität Mainz) für die Durchführung der Kristallstrukturanalyse.

Herrn Dr. G. Schneider und Herrn C. Perlick (Universität Mainz) für die Unterstützung bei der Bewältigung von Problemen der elektronischen Datenverarbeitung.

Desweiteren danke ich den Mitarbeitern des Arbeitskreises und allen hier nicht genannten Kollegen für ihre Hilfsbereitschaft.

1	ALLGEMEINER TEIL	7
1.1	Einleitung	7
1.2	Biosynthese der Eicosanoide	8
1.3	Der Cyclooxygenase-Weg	9
1.3.1	Cyclooxygenase-abhängige Stoffwechselprodukte	9
1.3.2	Pharmakologische Effekte der Cyclooxygenase-abhängigen Arachidonsäure- metaboliten.....	11
1.3.3	Therapeutische Anwendung der Prostanoiden und deren Derivate	11
1.4	Die Cyclooxygenase-Isoenzyme.....	12
1.4.1	Biochemische Eigenschaften und Struktur	13
1.4.1.1	Die Cyclooxygenase-1	14
1.4.1.2	Die Cyclooxygenase-2	15
1.4.2	Cyclooxygenase / Peroxidase-Reaktion.....	16
1.4.2.1	Der Cyclooxygenase-Mechanismus	17
1.4.2.2	Der Peroxidase-Mechanismus	17
1.4.2.3	Beziehung zwischen Cyclooxygenase- und Peroxidase-Reaktion	18
1.5	Hemmstoffe der Cyclooxygenase-Isoenzyme.....	20
1.5.1	Cyclooxygenase-1-selektive und duale Hemmstoffe.....	21
1.5.1.1	Carbonsäuren.....	21
1.5.1.2	Enole	24
1.5.1.3	Wirkprofil der COX-1-selektiven oder dualen Hemmstoffe der COX	25
1.5.2	Cyclooxygenase-2-selektive Hemmstoffe	26
1.5.2.1	Methansulfonanilide.....	26
1.5.2.2	1,2-Diarylsubstituierte Heterocyclen.....	26
1.5.2.3	Strukturell veränderte NSAR	28
1.5.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Cyclooxygenase-Hemmstoffe	30
1.6	Bedeutung der Cyclooxygenase	33
1.6.1	Physiologische und pathophysiologische Funktionen der Cyclooxygenase.....	33
1.6.2	Neue Einsatzgebiete selektiver Cyclooxygenase-2-Inhibitoren	35
1.6.3	Abschließende Betrachtung	37
2	ZIEL DER ARBEIT.....	39

3	BIOCHEMISCHE TESTMETHODEN.....	43
3.1	Verfahren zur Bestimmung der Hemmung des Cyclooxygenase-1- / Thromboxan-Synthaseweges und der 12-Lipoxygenase.....	43
3.1.1	HPLC-Methode	43
3.1.2	MDA-Assay	46
3.2	Verfahren zur Bestimmung der Hemmung der 5-Lipoxygenase	47
3.3	Verfahren zur Bestimmung der Hemmung der Cyclooxygenase-2	49
4	SPEZIELLER TEIL	51
4.1	Vorbemerkung.....	51
4.2	[4-(Methylsulfanyl)phenyl]- und [4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)- methanone	52
4.2.1	Syntheseverfahren	52
4.2.2	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	53
4.2.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	54
4.2.4	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	55
4.3	N-(4-Aroylphenyl)methansulfonamide und deren Abkömmlinge.....	57
4.3.1	N-(4-Aroylphenyl)methansulfonamide	57
4.3.1.1	Syntheseverfahren	57
4.3.1.2	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	59
4.3.1.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen.....	59
4.3.2	Tetrahydro-1 <i>H</i> -isothiazol-1,1-dione	60
4.3.2.1	Syntheseverfahren	61
4.3.2.2	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen.....	62
4.3.3	(<i>N</i> -Methylsulfonyl-dihydroindolyl)- und (<i>N</i> -Methylsulfonyl-tetrahydro- chinolyl)(phenyl)methanone	63
4.3.3.1	Syntheseverfahren	64
4.3.3.2	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen.....	67
4.3.4	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	68
4.4	N-(2-Aroylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge	70
4.4.1	N-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamide	71
4.4.1.1	Syntheseverfahren	71
4.4.1.2	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	74
4.4.1.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen.....	74
4.4.2	N-(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamide	75
4.4.2.1	Syntheseverfahren	75
4.4.2.2	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen.....	76
4.4.2.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen.....	77

4.4.3	<i>N</i> -[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]sulfonamide	79
4.4.3.1	Syntheseverfahren	79
4.4.3.2	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	80
4.4.3.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	80
4.4.4	<i>N</i> -(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)sulfonamide	81
4.4.4.1	Syntheseverfahren	82
4.4.4.2	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	82
4.4.4.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	83
4.4.5	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	84
4.4.6	Abkömmlinge des <i>N</i> -(2-Benzoylphenyl)methansulfonamids	87
4.4.6.1	Syntheseverfahren	88
4.4.6.2	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	90
4.4.6.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	90
4.4.7	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	91
4.5	<i>N</i>-(3-Benzoylphenyl)- und <i>N</i>-(4-Benzoylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge	92
4.5.1	Syntheseverfahren	93
4.5.2	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	95
4.5.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	95
4.5.4	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	96
4.6	<i>N</i>-(2-Aroylphenyl)amide	98
4.6.1	Syntheseverfahren	98
4.6.2	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	99
4.6.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	99
4.6.4	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	100
4.7	(Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge	103
4.7.1	(4-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge	104
4.7.1.1	Syntheseverfahren	104
4.7.1.2	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	106
4.7.1.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	106
4.7.2	(2-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge	107
4.7.2.1	Syntheseverfahren	107
4.7.2.2	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	108
4.7.2.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	108
4.7.3	(3-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone	109
4.7.3.1	Syntheseverfahren	109
4.7.3.2	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	110
4.7.3.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	110
4.7.4	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	110

4.8	Untersuchungen zur Hemmung der COX-2.....	113
4.8.1	[4-(Methylsulfanyl)phenyl]- und [4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)-methanone	113
4.8.1.1	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	113
4.8.1.2	Struktur-Wirkungs-Beziehungen.....	114
4.8.1.3	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse.....	115
4.8.2	<i>N</i> -(2-Aroylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge.....	116
4.8.2.1	Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen	117
4.8.2.2	Struktur-Wirkungs-Beziehungen.....	118
4.8.2.3	Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse.....	119
4.9	Zusammenfassung der Arbeit und Ausblick.....	120
5	EXPERIMENTELLER TEIL.....	124
5.1	Allgemeine Angaben	124
5.1.1	Angaben zu Syntheseverfahren und Analytik.....	124
5.1.2	Angaben zu den biochemisch-pharmakologischen Untersuchungen.....	125
5.1.2.1	HPLC-Methode	125
5.1.2.2	MDA-Assay	126
5.2	Synthesevorschriften und Analytik	128
5.2.1	Allgemeine Syntheseverfahren	128
5.2.1.1	Acylierung von Aromaten nach FRIEDEL-CRAFTS.....	128
5.2.1.2	Oxidation von Thioethern zu Sulfonen	129
5.2.1.3	Darstellung von Carbonsäure- und Sulfonsäureamiden	130
5.2.1.4	Darstellung von Carbonsäurechloriden	130
5.2.1.5	Spaltung von Methylarylethern.....	132
5.2.1.6	Darstellung von Dithiolanen	133
5.2.1.7	Darstellung von Carbonsäureestern.....	133
5.2.2	Vorstufen.....	134
5.2.3	[4-(Methylsulfanyl)phenyl]- und [4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)-methanone	142
5.2.3.1	[4-(Methylsulfanyl)phenyl](aryl)methanone.....	142
5.2.3.2	[4-(Methylsulfonyl)phenyl]arylmethanone	146
5.2.4	<i>N</i> -(4-Aroylphenyl)methansulfonamide und deren Abkömmlinge.....	151
5.2.4.1	<i>N</i> -(4-Aroylphenyl)methansulfonamide	151
5.2.4.2	2-Phenyltetrahydro-1 <i>H</i> -1λ ⁶ -isothiazol-1,1-dione.....	155
5.2.4.3	(<i>N</i> -Methylsulfonyl-dihydroindolyl)- und (<i>N</i> -Methylsulfonyl-tetrahydro-chinolyl)(phenyl)methanone.....	160

5.2.5	<i>N</i> -(2-Aroylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge.....	167
5.2.5.1	<i>N</i> -(2-Benzoylphenyl)methansulfonamide	167
5.2.5.2	<i>N</i> -(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamide.....	169
5.2.5.3	<i>N</i> -[2-(Thienylcarbonyl)phenyl]sulfonamide	174
5.2.5.4	<i>N</i> -(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)sulfonamide	175
5.2.5.5	Abkömmlinge des <i>N</i> -(2-Benzoylphenyl)methansulfonamids	177
5.2.6	<i>N</i> -(3-Benzoylphenyl)- und <i>N</i> -(4-Benzoylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge	181
5.2.6.1	<i>N</i> -(4-Benzoylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge	181
5.2.6.2	<i>N</i> -(3-Benzoylphenyl)sulfonamide	184
5.2.7	<i>N</i> 1-(2-Aroylphenyl)amide.....	186
5.2.8	(Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge	189
5.2.8.1	(4-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge	189
5.2.8.2	(2-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge	195
5.2.8.3	(3-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone	200
5.3	Arbeitsvorschriften für die biochemischen Untersuchungen	202
5.3.1	HPLC-Methode	202
5.3.2	MDA-Assay	203
6	ANHANG	205
6.1	Kristalldaten	205
6.2	Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen.....	208
6.3	Formelanhang.....	210
6.3.1	Vorstufen.....	210
6.3.2	Testverbindungen.....	211
7	LEBENS LAUF	215
8	LITERATURVERZEICHNIS	217

1 Allgemeiner Teil

1.1 Einleitung

„Divinum opus sedare dolorem.“
HIPPOKRATES.

Entzündung ist die Antwort von lebendem Gewebe auf eine Verletzung. Es handelt sich dabei um Vorgänge, die durch chemische, physikalische und andere Schädigungen ausgelöst werden oder der Abwehr von Krankheitserregern dienen. Als Kardialsymptome der entzündlichen Reaktionen wurden schon von Celsus in der ersten Hälfte des 1. Jh. n. Chr. Rötung (rubor), Schwellung (tumor), Erwärmung (calor) und Schmerz (dolor) beschrieben, wobei der Schmerz oft die größte Belastung für den Betroffenen darstellt. Diese Symptome sind die Folge von Durchblutungsstörungen, dem Austritt von Flüssigkeit in das Interstitium durch erhöhte Kapillarpermeabilität und der Erregung von Schmerzrezeptoren. Entzündungsmediatoren spielen in diesem Geschehen die zentrale Rolle.

Die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) sind mit jährlich beinahe 100 Millionen Verordnungen weltweit die am häufigsten verschriebenen Medikamente. Daneben finden sie breite Anwendung in der Selbstmedikation verschiedenster Arten von Schmerzen und Entzündungen. Der jährliche Markt über ärztliche Verschreibung hat in Amerika ein Volumen von etwa 2 Milliarden US-Dollar.¹

Zur Linderung entzündlicher Erkrankungen werden neben den Glucocorticoiden nichtsteroidale Antirheumatika verwendet. Beide hemmen durch unterschiedliche Mechanismen die Biosynthese der Prostaglandine.

Die Hemmung der Cyclooxygenase ist trotz der Verschiedenheit ihrer chemischen Strukturen das gemeinsame pharmakologische Wirkprinzip der NSAR. Deshalb besitzen sie auch in unterschiedlichem Ausmaß eine Reihe ähnlicher unerwünschter Wirkungen. Dies sind vor allem gastrointestinale Ulzerationen und Blutungen, Nierenschäden und Beeinflussung der Thrombozytenaggregation.

Mit der Entdeckung der Cyclooxygenase-Isoenzyme erhoffte man sich genauere Einblicke in das Verständnis des Wirkmechanismus der NSAR, vor allem aber die Entwicklung potenterer und besser verträglicherer Arzneistoffe.

1.2 Biosynthese der Eicosanoide

Eicosanoide ist der Sammelbegriff für die von der Arachidonsäure (Eicosansäure, all-cis-5,8,11,14-Eicosatetraensäure) abgeleiteten oxygenierten Stoffwechselprodukte. Die meisten Eicosanoide sind hochwirksame Stoffe des Zellgeschehens, sie werden auch als Geweshormone bezeichnet.

Die Metabolite der Arachidonsäure sind als Mediatoren maßgeblich an der Entstehung von Fieber, Schmerz und Entzündung beteiligt. Die Eicosanoide werden in den verschiedenen Organen und Zellen nicht gespeichert, sondern neu synthetisiert und freigesetzt. Die Arachidonsäure kommt nur in geringer Menge frei vor, der größte Teil ist Bestandteil der Phospholipide der Zellmembranen. Die Freisetzung erfolgt über an G-Protein-Rezeptor gekoppelte Phospholipasen, die auf unterschiedliche physikalische, chemische, physiologische oder pathophysiologische Stimuli hin aktiviert werden.

Der Arachidonsäurestoffwechsel erfolgt auf zwei Hauptwegen, dem Cyclooxygenase- und dem Lipoxygenase-Weg. Der Cyclooxygenase-Weg führt zur Synthese des Prostacyclins (PGI_2), der Prostaglandine (PG) und der Thromboxane (TXA_2 , TXB_2). Auf dem Lipoxygenase-Weg entstehen durch die 5-, 12- und 15-Lipoxygenase zunächst die entsprechenden Hydroperoxy-eicosatetraensäuren (HPETE), aus denen katalytisch die korrespondierenden Hydroxyeicosatetraensäuren (HETE) entstehen. 5-HPETE ist die Ausgangssubstanz der Leukotriene (LT). Auf den Lipoxygenase-Weg soll in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden. In Abb. 1-1 wird ein Überblick über den Sachverhalt gegeben.

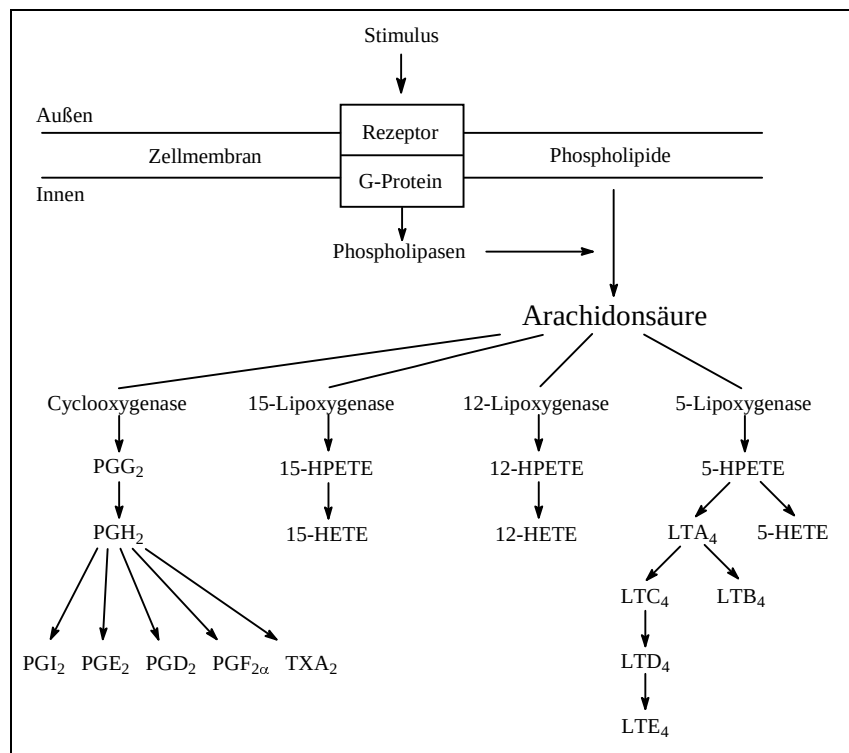


Abb. 1-1: Biosynthese der Eicosanoide.

1.3 Der Cyclooxygenase-Weg

1.3.1 Cyclooxygenase-abhängige Stoffwechselprodukte

Die Cyclooxygenase (COX) oder Prostaglandin H₂-Synthase (PGHS) ist das Schlüsselenzym der Prostaglandin-Synthese. Die COX enthält zwei benachbarte, aber räumlich voneinander abgegrenzte katalytische Zentren, das Cyclooxygenase-Zentrum und das Peroxidase-Zentrum.

Die Bildung von PGH₂, der gemeinsamen Vorstufe der Prostaglandine PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, des Prostacyclins und der Thromboxane, erfolgt in zwei Schritten:

- Im ersten Schritt werden am Cyclooxygenase-Zentrum zwei Moleküle Sauerstoff in die Arachidonsäure eingeführt; dabei wird ein cyclisches Endoperoxid zwischen C9 und C11 gebildet. Gleichzeitig wird der Fünfring zwischen C8 und C12 geschlossen und ein Hydroperoxid an C15 erzeugt.²
- Anschließend wird im Peroxidase-Zentrum die 15-Hydroperoxidgruppe des gebildeten PGG₂ zur 15-Hydroxy-Verbindung PGH₂ reduziert.³

Die Bildung der biologisch aktiven Prostanoiden erfolgt durch eine Reihe von Synthesen: PGD-Synthase,^{4,5,6} PGE-Synthase^{7,8} und PGF-Synthase.⁹ Die Umwandlung von PGH₂ zu PGF_{2α} ist im Gegensatz zu allen anderen Reaktionen mit einer Reduktion verbunden. In den Thrombozyten wird PGG₂ überwiegend durch das Enzym Thromboxan-Synthase zu TXA₂ metabolisiert.^{10,11} Als Nebenprodukte dieser Enzymreaktion werden die 12-Hydroxy-5,8,10-heptadecatriensäure (12-HHT) und Malondialdehyd (MDA) gebildet. In den Gefäßendothelien wird PGG₂ durch die Prostacyclin-Synthase zu PGI₂ biotransformiert.^{12,13} Abb. 1-2 erläutert die Bildung der Prostanoiden in der Zelle. Die meisten prostaglandinbildenden Zellen synthetisieren, wie für TXA₂ angedeutet, nur eines dieser Produkte, da sie nur ein PGH₂-umsetzendes Enzym aufweisen.

Die einzelnen Prostaglandine unterscheiden sich durch die Zahl und Stellung der Sauerstoffatome bzw. durch die Lage der Doppelbindung im Cyclopentanring. Die Buchstabenbezeichnungen charakterisieren die Substitutionen am Cyclopentanring des PG-Moleküls. Physiologisch bzw. pathophysiologisch bedeutsam sind PGD, PGE und PGF. Die Suffices nach der Bezeichnung des Prostaglandins geben die Anzahl der Doppelbindungen in den Seitenketten an. Prostaglandine mit dem Suffix 2 entstehen aus Arachidonsäure, Prostaglandine der Gruppen 1 und 3 aus der 8,11,14-Eicosatriensäure (Dihomo-γ-Linolensäure) bzw. der 5,8,14,17-Eicosapentaensäure (Timnodonsäure), die beide ebenfalls Substrate der Cyclooxygenase darstellen.¹⁴ Die Bezeichnung α oder β kennzeichnet die Stellung der OH-Gruppe an C9 oberhalb oder unterhalb relativ zum Cyclopentanring bei PG der F-Serie.

Prostaglandine besitzen eine geringe Halbwertszeit und werden binnen kurzer Zeit zu weniger aktiven Verbindungen abgebaut. Aus TXA₂ entsteht durch nichtenzymatische Hydrolyse das biologisch inaktive TXB₂. Prostacyclin wird rasch zu 6-Keto-PGF_{1α} biotransformiert. Die Prostaglandin-Inaktivierung erfolgt schnell durch die 15-Hydroxyprostaglandin-Dehydrogenase. Die entstehende kaum noch aktive 15-Keto-Verbindung wird durch die Prostaglandin-

Δ^{13} -Reduktase zu 15-Keto-13,14-dihydro-Derivaten weiter metabolisiert und inaktiviert. Beide Enzyme finden sich vor allem in der Lunge, in Niere, Milz, Gastrointestinaltrakt und Plazenta. Vorwiegend in der Leber erfolgt der weitere Metabolismus über β - und ω -Oxidation der Seitenketten.

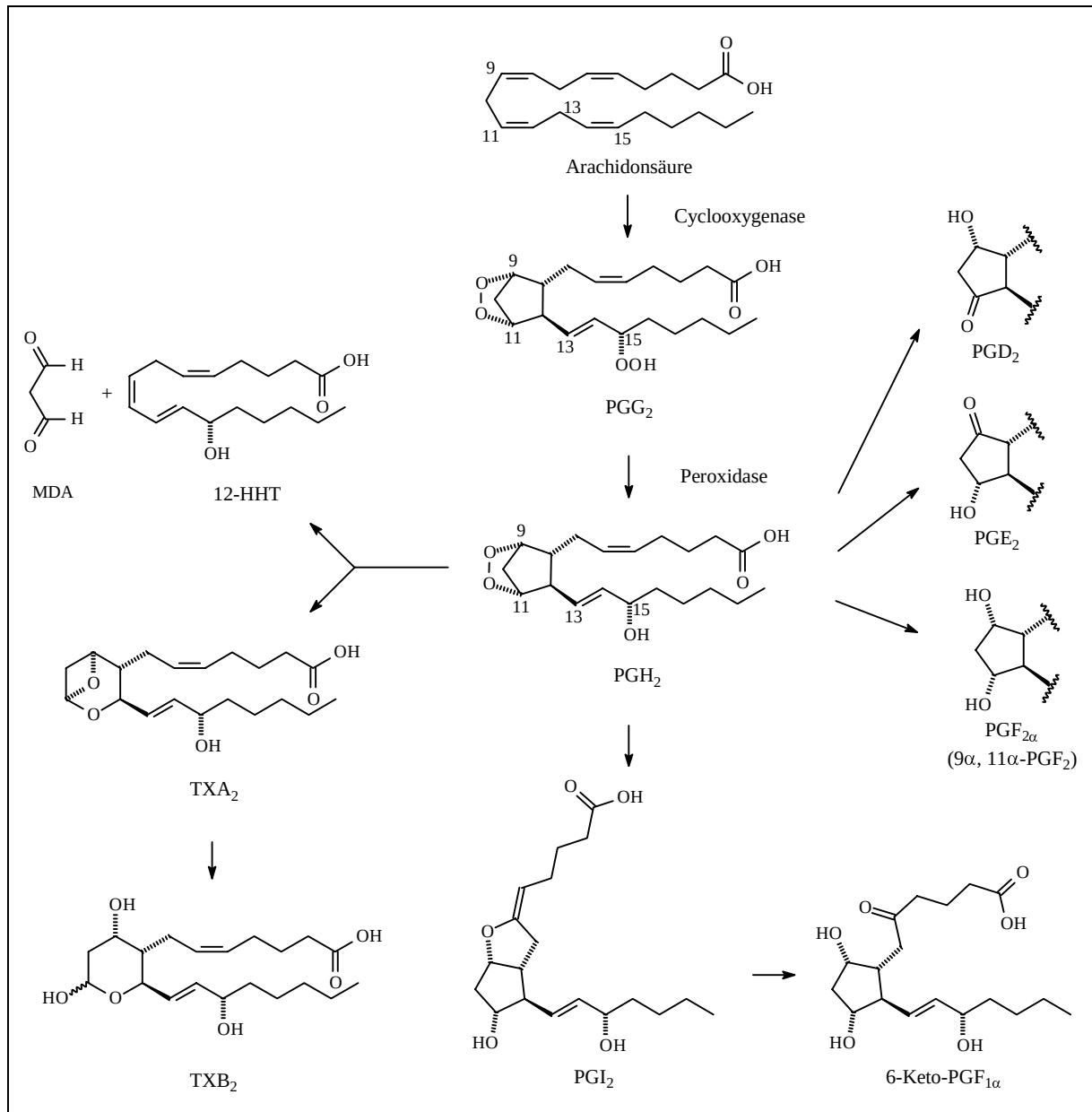


Abb. 1-2: Der Cyclooxygenase-Weg.

1.3.2 Pharmakologische Effekte der Cyclooxygenase-abhängigen Arachidonsäuremetaboliten

Prostanoide besitzen vielfältige physiologische Effekte in verschiedenartigen Geweben (Tab. 1-1). Sie werden von der Zelle ausgeschieden und wirken hauptsächlich autokrin oder parakrin.¹⁵ Im Zusammenhang mit der Bedeutung der Cyclooxygenase in bestimmten Organen (siehe Seite 33) wird die Wirkung verschiedener Prostaglandine im einzelnen besprochen.

-
- Beteiligung an der Schlafregulation (PGD₂)
 - Bronchodilatation (PGE₂, PGI₂)
 - Bronchokonstriktion (PGF_{2α}, PGD₂, TXA₂, PGG₂)
 - Induktion von Fieber
 - Modulation der Immunantwort
 - Modulation von Nierenfunktionen
 - Regulation der Magenschleim- und Magensäureproduktion (PGE₂, PGI₂)
 - Regulation der Thrombozytenaggregation (TXA₂, PGI₂)
 - Regulation der Vasoaktivität von Gefäßen
 - Regulatorische Funktion im ovariellen Zyklus (Ovulation, Gelbkörperbildung)
 - Wirkung als Schmerzmediatoren
-

Tab. 1-1: Prostaglandineffekte modifiziert nach STEINHILBER.¹⁶

1.3.3 Therapeutische Anwendung der Prostanoide und deren Derivate

Aufgrund der angesprochenen Wirkungen werden einzelne Prostanoide selbst bzw. stabilere Derivate therapeutisch angewendet (Abb. 1-3).

Prostaglandin E₂ (Dinoproston; Minprostin[®] E₂) und Prostaglandin F_{2α} (Dinoprost; Minprostin[®] F_{2α}) werden zum Schwangerschaftsabbruch sowie in der Geburtshilfe verwendet. Als Wirkstoffe stehen hier auch die Prostaglandin-E₂- bzw. -E₁-Derivate Sulproston (Nalador[®]) und Gemeprost (Cergem[®]) zur Verfügung.

Prostaglandin E₁ (Alprostadil, stabilisiert als Komplex mit α-Cyclodextrin; Prostavasin[®]) wird bei Durchblutungsstörungen eingesetzt. Es wird ebenfalls zur zeitweiligen Offenhaltung des *Ductus arteriosus Botalli* bei Neugeborenen mit angeborenen Herzfehlern angewendet (Minprog[®] 500).

Das Prostaglandin E₁-Derivat Misoprostol (Cytotec[®]) wird als Ulkustherapeutikum sowie zur Ulkusprophylaxe bei Gabe von NSAR benutzt (Kombination mit Diclofenac-Na, Arthotec[®]).

Prostacyclin (Epoprostenol) kann infolge seiner geringen Halbwertszeit von ca. drei Minuten nicht eingesetzt werden. Mit Iloprost (Ilomedin®) wurde ein stabileres Analogon entwickelt, das zur Behandlung von Durchblutungsstörungen dient.^{17, 18}

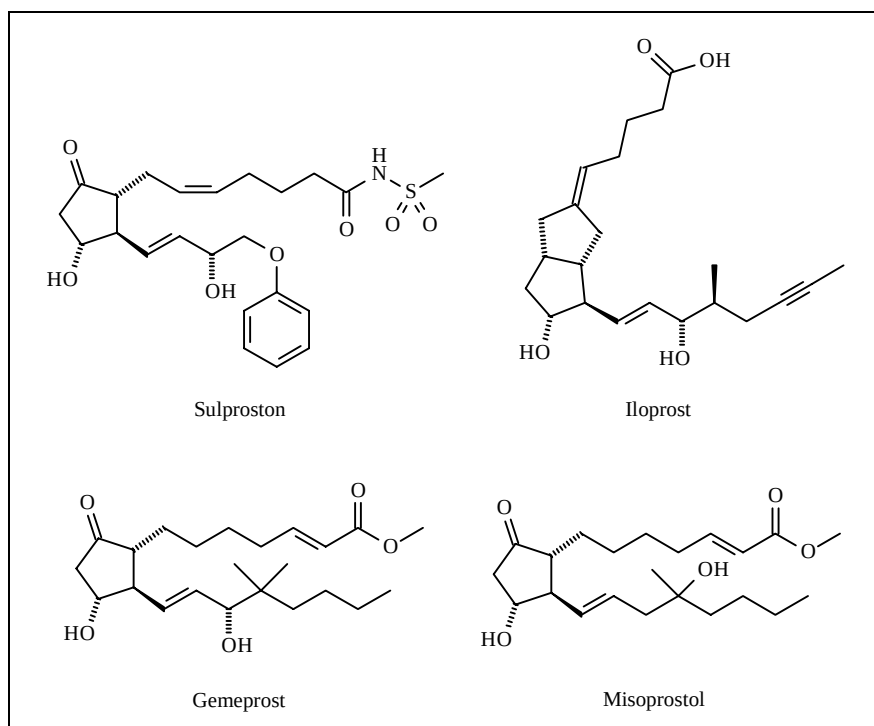


Abb. 1-3: Therapeutisch verwendete Prostanoid-Derivate.

1.4 Die Cyclooxygenase-Isoenzyme

Die erste plausible Erklärung für die antiinflammatorischen, analgetischen und antipyretischen Wirkungen der NSAR konnte erst im Jahre 1971 durch VANE¹⁹ geliefert werden. Seine Untersuchungen zeigten die hemmende Wirkung der Acetylsalicylsäure (ASS) und anderer saurer, antiphlogistischer Analgetika auf die Cyclooxygenase und damit auf die Prostaglandin-Biosynthese. Damit wurde die Funktion der Prostaglandine als wichtige Vermittler entzündlicher Erkrankungen nachgewiesen.

Erste Hinweise auf eine induzierbare COX-Isoform wurden 1990 von NEEDLEMAN veröffentlicht.^{20, 21} Kurz darauf wurde sie als COX-2 identifiziert.^{22, 23, 24, 25}

Die COX-1 wird konstitutiv in fast allen Geweben des Säugetierorganismus gebildet²⁶ und die durch sie gebildeten Prostaglandine üben physiologische Funktionen aus (Tab. 1-1). Ihrer Hemmung schreibt man die unerwünschten Wirkungen der NSAR zu, wie z.B. gastrointestinale Ulzerationen, Blutungen und Nephrotoxizität.^{27, 28}

Geringe Mengen von COX-2-mRNA wurden zunächst unter physiologischen Bedingungen in Prostata und Gehirn gefunden; setzt man die Zellen allerdings dem Einfluß von bakteriellen

Lipopolysacchariden (LPS),²⁹ Wachstumsfaktoren (z.B. TGF α),³⁰ verschiedenen Interleukinen³¹ und anderen Mitogenen (z.B. Phorbol ester)³² aus, wird die Expression der COX-2 drastisch gesteigert. Demgemäß wurde der COX-2 die Bildung der Prostaglandine zugeschrieben, die die akute inflammatorische Antwort modulieren.³³ Diese Feststellung wurde gleichzeitig durch zwei Beobachtung ergänzt: Die COX-2-Expression wird durch Glucocorticoide wie Dexamethason gehemmt³⁴ und die selektive Blockade der COX-2 führt *in vivo* nicht mehr zu den typischen Nebenwirkungen auf den Magen-Darm-Trakt.³⁵ Abb. 1-4 faßt die 1994 aufgestellte Hypothese zusammen.

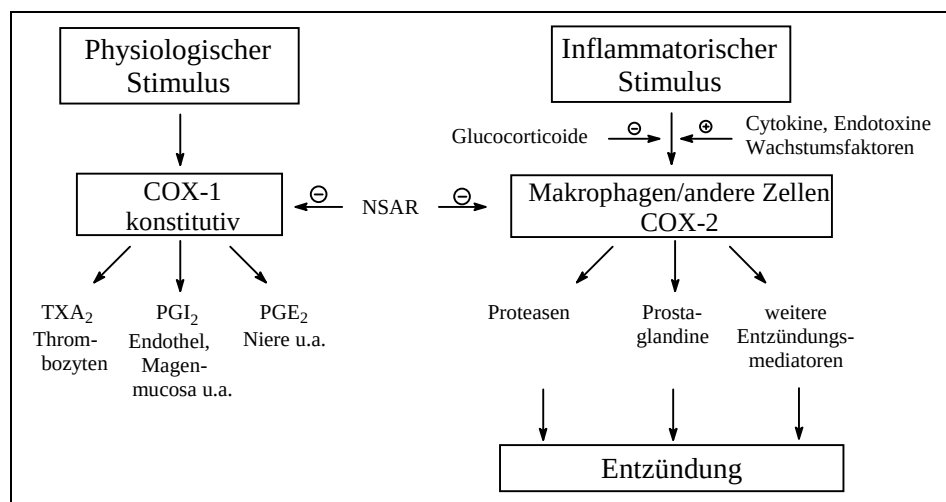


Abb. 1-4: Regulation der Prostaglandinbiosynthese über COX-1 und COX-2 (modifiziert nach VANE³⁶).

1.4.1 Biochemische Eigenschaften und Struktur

Die Cyclooxygenase-1 konnte erstmals 1976 durch SMITH isoliert werden.³⁷ Die Klonierung gelang erst 1988 durch verschiedene Arbeitsgruppen.^{38, 39, 40}

Es handelt sich bei der COX um ein membrangebundenes Glykoprotein, das als prosthetische Gruppe ein Hämmolekül beinhaltet. Das Molekulargewicht ist für die COX-1 70 kDa, für die COX-2 70-72 kDa. COX-1 und COX-2 unterscheiden sich in ihren Genen und der Genlokalisierung (COX-1: 9q32 - q33,³⁴¹; COX-2: 1q25,5 - q25,³⁴²). Die Größe des Gens der COX-1 beträgt 22 kB, für die COX-2 8,3 kB. Die daraus resultierende mRNA hat für das konstitutionelle Enzym eine Größe von 2,8 kB, für die induzierbare Form 4,5 kB. Die Isoenzyme bestehen aus knapp 600 Aminosäuren, die Homologie in der Aminosäure-Sequenz beträgt 60 %.⁴³ Die Geschwindigkeit der Umsetzung des natürlichen Substrates Arachidonsäure ist für beide Isoenzyme gleich (K_m ca. 5 μ M).⁴⁴

Die dreidimensionale Struktur der COX-1 (aus der Schafsamenblase) wurde 1994 von PICOT⁴⁵ bestimmt. Die Strukturaufklärung hat einen neuen Einblick in das Verständnis der Wirkung der NSAR gewährt. 1996 wurde die Kristallstruktur der murinen COX-2 durch KURUMBAIL⁴⁶ veröffentlicht.

1.4.1.1 Die Cyclooxygenase-1

Die COX-1 ist in der Membran des endoplasmatischen Retikulums (ER) und des Zellkerns lokalisiert,⁴⁷ die Enzymaktivität ist im wesentlichen auf das ER beschränkt. In ihrer Quartärstruktur stellt die COX-1 ein Homodimer dar. Die Polypeptidkette hat einen hohen Anteil helikaler Strukturen (etwa 40 %). Die Tertiärstruktur des Enzyms kann in drei voneinander unabhängige Einheiten unterteilt werden: Ein EGF (*epidermal growth factor*)-Modul, eine katalytische Einheit und eine Membranbindungsdomäne, d.h. ein mit der Zellmembran in Wechselwirkung tretender Anteil (Abb. 1-5).

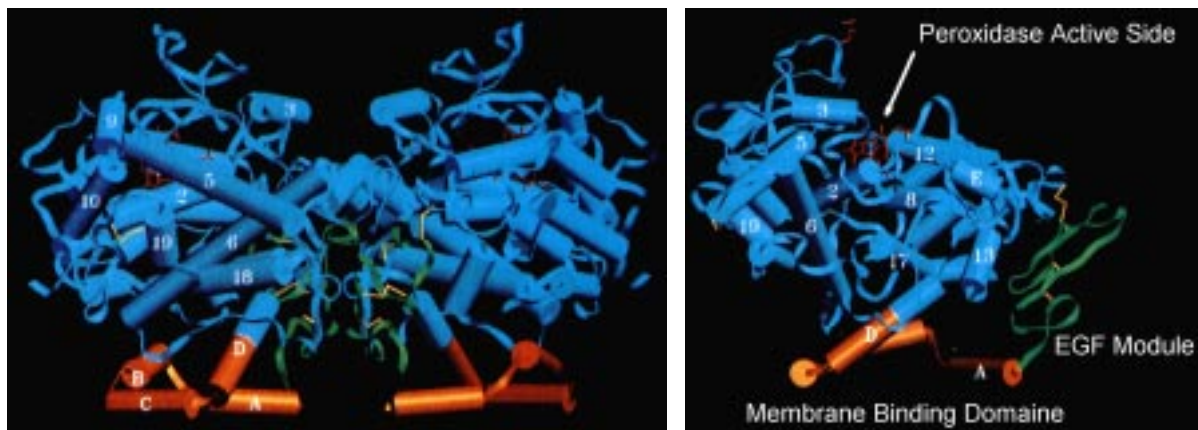


Abb. 1-5: Darstellung der COX-1 nach PICOT.⁴⁵

links: Dimer; **rechts:** Monomer; **hellblau:** katalytische Domäne; **grün:** EGF-Modul; **rotbraun:** Membranbindungsdomäne; **rot:** Häm; **gelb:** Disulfidbrücken.

Das EGF-Modul bildet das N-terminale Ende der COX und befindet sich an der Schnittstelle der beiden Monomere. Es wird durch zwei β -Faltblattstrukturen gebildet, die durch drei innerhalb der Domäne ausgebildete Disulfidbrücken zusammengehalten werden. EGF-ähnliche Module werden in vielen extrazellulären Proteinen, Blutgerinnungsfaktoren und Zelloberflächenproteinen gefunden.⁴⁸ Ihre Funktion ist bislang unklar, vermutlich dienen sie als strukturbildende Einheiten, die Protein-Protein-Wechselwirkungen einleiten oder aufrechterhalten.

An das EGF-Modul schließt sich der Bereich der COX-1 an, der mit der Zellmembran in Wechselwirkung tritt („*membrane-binding motif*“). Die COX-1 ist ein monotopisches Membranprotein. Die Helices A, B, C und ein Teil von D sind amphiphil. Mit ihren hydrophoben Seiten lagern sie sich in eine Lage der Lipid-Doppelschicht der ER-Membran ein. Die gegenüberliegende Seite und der restliche Teil der COX sind hydrophil; sie richten sich zum Lumen des endoplasmatischen Retikulums aus. Dieser Aufbau erlaubt dem Substrat Arachidonsäure den direkten Zugang zum hydrophoben Kanal der Cyclooxygenase, nachdem die Arachidonsäure aus den Phospholipiden der Membran freigesetzt wurde.

Die katalytische Einheit hat eine kugelförmige Struktur und enthält das Cyclooxygenase- und das Peroxidase-Zentrum.

Das **Cyclooxygenase-Zentrum** besteht aus einem langen, schmalen hydrophoben Kanal von etwa 25 Å Länge und 8 Å Durchmesser. Der Kanal erstreckt sich von der äußeren Oberfläche des „*membrane-binding motif*“ durch die Helices A, B und C in das Zentrum des COX-Monomers (Abb. 1-6).

Das **Peroxidase-Zentrum** liegt in der Nähe des Häm-Moleküls in einer flachen Spalte an der äußeren Oberfläche des Proteins, die durch die große und kleine Schleife gebildet wird. In Abb. 1-7 wird die Struktur des Zentrums dargestellt.

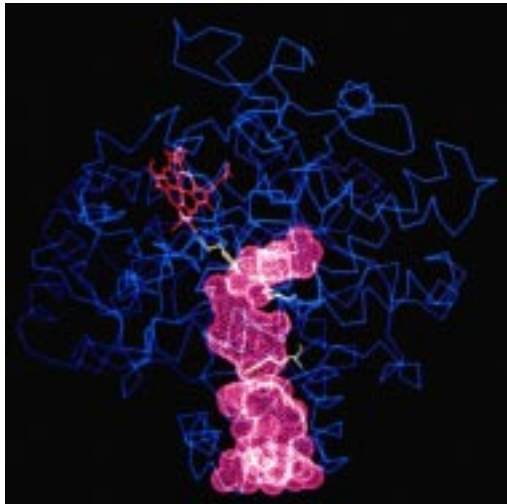


Abb. 1-6: Cyclooxygenase-Zentrum der COX nach PICOT.⁴⁵

Blau: Proteinkette eines Monomers; **violett:** VAN-DER-WAALS-Oberfläche des hydrophoben Kanals; **gelbgrün:** Tyr 385 (oberes Ende des Kanals), Ser 530 (unterhalb Tyr 385), Arg 120 (auf halber Höhe des Kanals).

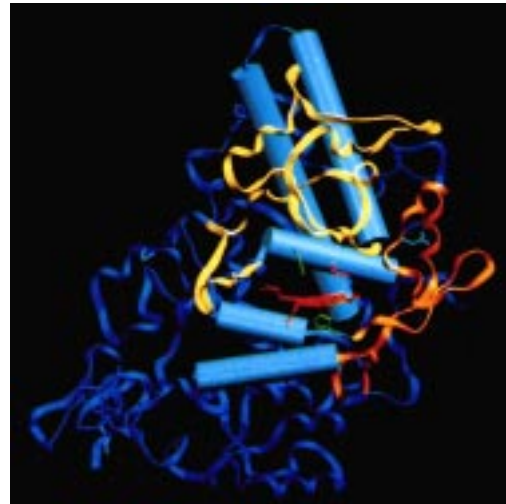


Abb. 1-7: Peroxidase-Zentrum der COX nach PICOT.⁴⁵

Dunkelblau: Proteinkette des Monomers; **hellblau:** Haupthelices H2, H5, H6, H8, H12; **gelb:** H2 und H5 trennendes Segment; **rotbraun:** H8 und H12 trennendes Segment; **grün:** His 388 und His 207; **violett:** Gln 203; **rot:** Häm.

1.4.1.2 Die Cyclooxygenase-2

Die COX-2 kommt hauptsächlich an der Membran des Zellkerns vor, daneben ist sie auch am ER anzutreffen.⁴⁷ Sie unterscheidet sich in der Tertiär- und Quartärstruktur nur geringfügig von dem konstitutiven Enzym. Im Bereich des Cyclooxygenase-Zentrums ist die Proteinsequenz zu 87 % identisch.⁴⁶ Am C-terminalen Ende enthält die COX-2 einen Einschub von 18 Aminosäuren (COX-1: 8 Aminosäuren). Das Signalpeptid ist im Vergleich zur COX-1 um 7 Aminosäuren verkürzt.

Trotz der großen Übereinstimmung in der Gesamtstruktur finden sich im Bereich des Cyclooxygenase-Zentrums erhebliche Unterschiede in der Aminosäuresequenz. Es handelt sich dabei vor allem um die Variation von zwei Aminosäurepositionen, die für die selektive Hemmung durch verschiedene Wirkstoffe von beträchtlicher Bedeutung ist.⁴⁶

Position 523. Hier findet sich in der COX-2 die Aminosäure Valin anstelle von Isoleucin. Durch den geringeren Raumbedarf des Valins (Fehlen einer Methyleinheit) öffnet sich eine kleine hydrophile „Seitentasche“, die vom hydrophoben Hauptkanal abzweigt. Diese Tasche wird durch die COX-2-selektiven Hemmstoffe aus der Klasse der 1,2-diarylsubstituierten Heterocyclen genutzt (siehe Seite 30).

Position 434. Hier ist in der COX-2 ebenfalls Valin anstatt Isoleucin anzutreffen. Diese Veränderung verursacht ebenfalls einen erleichterten Zugang zur Seitentasche.

(Die Numerierung der Aminosäure-Reste bezieht sich jeweils auf die entsprechenden Reste der COX-1.)

Abb. 1-8 verdeutlicht die unterschiedlichen räumlichen Gegebenheiten am Ende des hydrophoben Kanals von COX-1 bzw. COX-2.

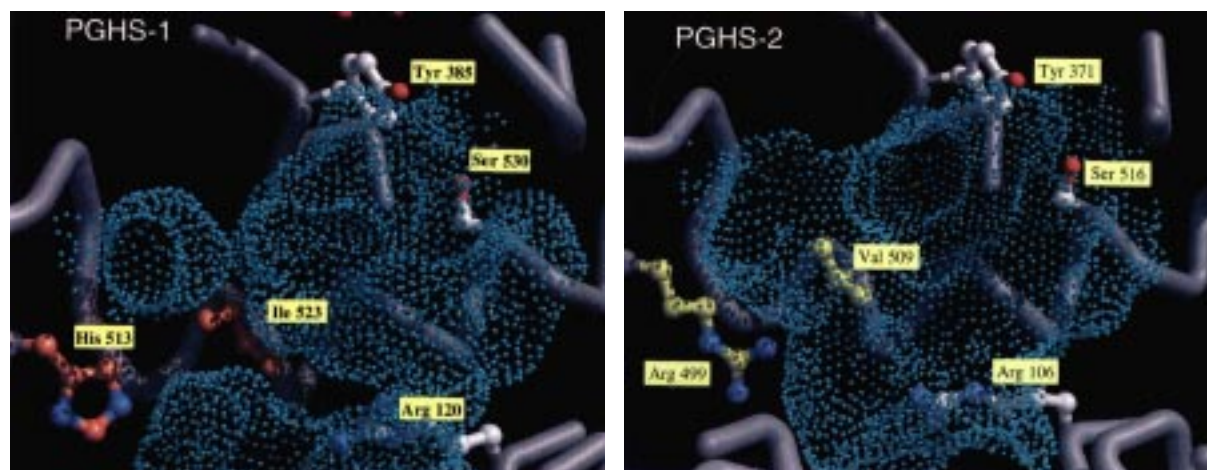


Abb. 1-8: Berechnete Struktur des katalytischen Zentrums der COX nach WONG.⁴⁹
Die blauen Punkte stellen die Oberfläche des für Lösemittel zugänglichen Raums dar.

1.4.2 Cyclooxygenase / Peroxidase-Reaktion

Die Bildung von PGH_2 läuft in zwei Schritten ab. Im ersten Schritt, der Cyclooxygenase-Reaktion, werden zwei Moleküle Sauerstoff in einer Bisdioxygenase-Reaktion in das Substrat eingeführt.⁵⁰ Das erste Sauerstoffmolekül führt zu der Ausbildung des 9,11-Endoperoxides, das zweite findet sich in der 15-Hydroperoxid-Gruppe des PGG_2 , dem ersten isolierbaren Zwischenprodukt der PGH-Synthase-Reaktion. Der zweite Schritt ist die Peroxidase (POD)-Reaktion, die die 15-Hydroperoxid-Gruppe von PGG_2 zur 15-Hydroxy-Gruppe des PGH_2 reduziert.

1.4.2.1 Der Cyclooxygenase-Mechanismus

HAMBERG und SAMUELSSON haben schon 1967 einen Reaktionsmechanismus vorgeschlagen. Dieser Vorschlag hat sich im Laufe der Jahre bestätigt.^{51, 52}

Die Arachidonsäure bindet an das Cyclooxygenase-Zentrum in einer gewundenen Konformation, dabei wird die Carboxylat-Gruppe durch ionische Wechselwirkungen an der Guanidin-Gruppe des Arg 120 fixiert und das C13 kommt nahe an Tyr 385 zu liegen.⁴⁵ Im ersten Schritt wird das pro-S-Wasserstoffatom des C13 stereospezifisch durch das Tyr 385-Radikal abgezogen. Das resultierende Arachidonsäureradikal unterliegt einer Reihe von Folgereaktionen: Umlagerung an C11, Angriff von O₂, Bildung des 9,11-Endoperoxides und der C8/C12-Bindung, Radikalumlagerung an C15 und Angriff eines zweiten O₂. In diesem Modell hat das Enzym drei Hauptfunktionen: 1. Bindung des Substrates in der richtigen Konformation, 2. stereospezifische Wasserstoffabstraktion und 3. regio- und stereospezifische Sauerstoffanlagerung. Zusätzlich unterstützt das Enzym durch die Ausrichtung der Arachidonsäure die richtigen Radikalumlagerungen und schützt die Zwischenprodukte vor Nebenreaktionen.⁵³ Der Sachverhalt ist vereinfacht in Abb. 1-9 dargestellt.

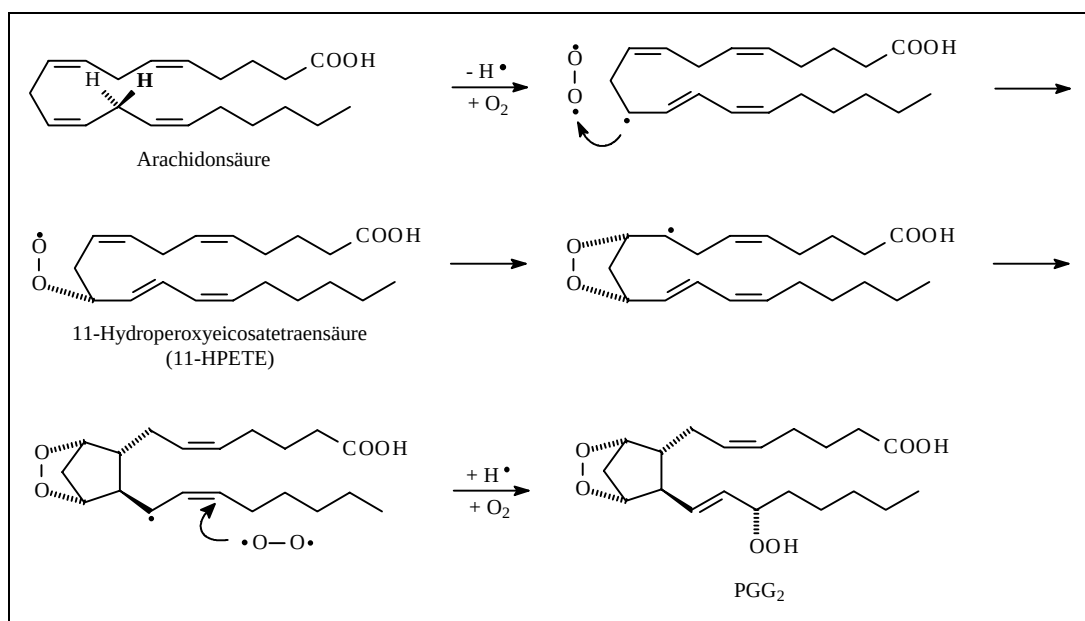


Abb. 1-9: Mechanismus der Cyclooxygenase-Reaktion nach HAMBERG.^{51, 52}

1.4.2.2 Der Peroxidase-Mechanismus

Am Peroxidase-Zentrum wird die 15-Hydroperoxidgruppe am PGG₂ durch die Übertragung von zwei Elektronen zur 15-Hydroxygruppe reduziert, wodurch PGH₂ entsteht (Abb. 1-10).

Das Häm in der Cyclooxygenase ist direkt in die Peroxidaserreaktion eingebunden und folgt einem mit anderen Häm-haltigen Peroxidasen (z.B. Meerrettich- oder Cytochrom C-

Peroxidase) vergleichbaren Mechanismus. Die Stickstoffatome des Porphyrin-Systems besetzen vier Koordinationsstellen des Fe^{III} , der fünfte Ligand ist His 388 und die verbleibende Position wird durch die 15-Hydroperoxid-Gruppe des PGG_2 eingenommen. Abb. 1-11 zeigt die Kristallstruktur des oberen Teil des Cyclooxygenase-Kanals mit dem NSAR Flurbiprofen (erhalten durch Co-Kristallisation).

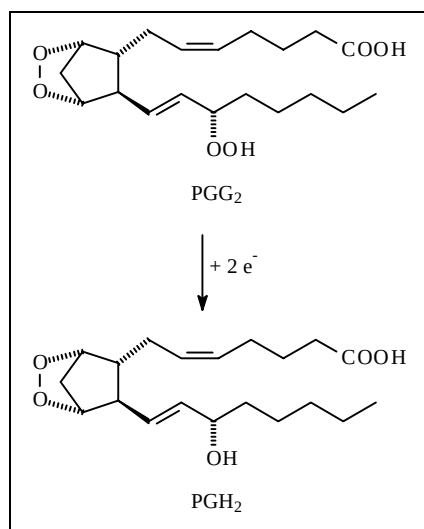


Abb. 1-10: Peroxidase-Reaktion.

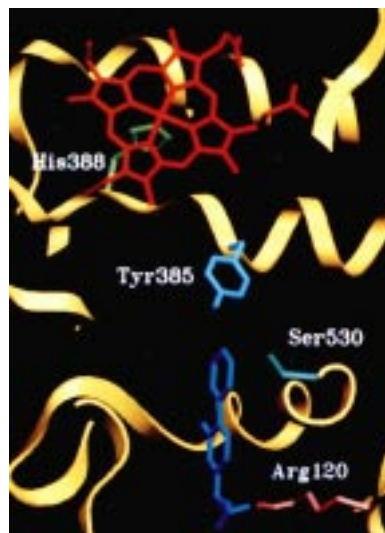


Abb. 1-11: Oberer COX-Kanal mit POD-Zentrum.⁴⁵

Rot: Häm; **grün:** His 388; **hellblau:** Tyr 385; **violett:** Ser 530; **rotbraun:** Arg 120; **dunkelblau:** R-Flurbiprofen.

1.4.2.3 Beziehung zwischen Cyclooxygenase- und Peroxidase-Reaktion

1993 wurde durch RUF ein Reaktionsmodell für eine Hydroperoxid-abhängige Aktivierung der COX-Reaktion vorgeschlagen („RUF-Modell“).⁵³ Obwohl Cyclooxygenase- und Peroxidase-Zentren räumlich klar getrennt sind, koppeln sie über Elektronentransfermechanismen miteinander. Nach diesem Modell wird im ersten Schritt das 15-Hydroperoxid PGG_2 zum PGH_2 reduziert (POD-Reaktion). Dabei entsteht aus dem im Grundzustand mit Fe^{III} vorliegenden Enzym unter Abgabe von zwei Elektronen ein Ferryloxoporphyrin-Radikalkation der Struktur $[\text{PPIX}^{\bullet+} \text{Fe}^{\text{IV}}\text{O}]$. Ein Elektron wird hierbei von dem Fe^{III} und das zweite von der Porphyrineinheit der Häm-Komponente zur Verfügung gestellt. Dieses aktivierte Intermediat $[\text{PPIX}^{\bullet+} \text{Fe}^{\text{IV}}\text{O}]$ regeneriert sich durch zwei Ein-Elektronen-Schritte und die Aufnahme von zwei Protonen unter Entstehung von Wasser.

In der Nähe der Porphyrin-Einheit befindet sich Tyr 385 (Abb. 1-11). Durch Übertragung eines Elektrons auf das Ferryloxoporphyrin-Radikalkation entsteht ein Tyrosyl-Radikal, das die COX-Reaktion (Abb. 1-9) in Gang setzt. Das Tyrosyl-Radikal wird letztlich durch PGG_2 wiederhergestellt. Abb. 1-12 veranschaulicht diese Zusammenhänge.

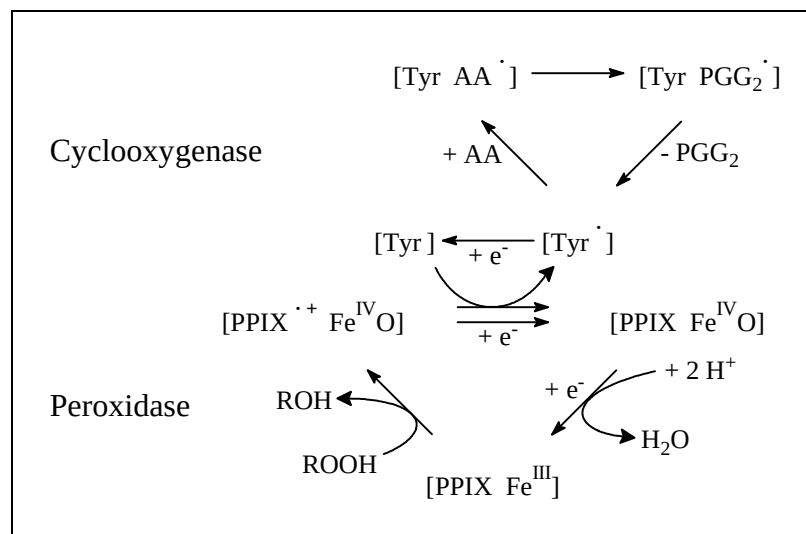


Abb. 1-12: Reaktionsschema von COX und POD nach RUF⁵³
(PPIX: Porphyrin-IX-Einheit; AA: Arachidonsäure).

RUF schlägt das Tyrosyl-Radikal als den Überträger des Oxidationsäquivalents vom Ferryl-oxoporphyrin-Radikalkation $[\text{PPIX}^{\cdot+} \text{Fe}^{\text{IV}}\text{O}]$ auf Arachidonsäure vor. Diese Vermutung wird durch eine Tatsache gestützt: Die Mutation Tyr 385 gegen Phe hat einen völligen Verlust der COX-Aktivität zur Folge, während die POD-Aktivität weiterhin bestehen bleibt.⁵⁴

Der Peroxidase kommen dementsprechend zwei Funktionen zu: zum einen werden zwei Elektronen zur Reduktion von PGG_2 zur Verfügung gestellt und zum anderen aktiviert sie die Cyclooxygenase-Reaktion.

Der Vorgang der Ein-Elektronen-Oxidation bei der Regenerierung des Peroxidase-Zentrums erzeugt freie Radikale. Diese können anschließende Oxidationsreaktionen von weiteren Verbindungen veranlassen. Letztlich können durch Folgereaktionen, die durch die PGH-Synthase bedingt sind, verschiedene endogene oder exogene Verbindungen zu toxischen, gewebescheidigenden oder carcinogenen Derivaten umgewandelt werden.⁵⁵

Der Kopplungsmechanismus zwischen der Peroxidase- und der Cyclooxygenase-Reaktion kann durch Alkylarylsulfide (wie z.B. Sulindac-Sulfid) unterbrochen werden. Die Thioether reduzieren das Ferryl-oxoporphyrin-Radikalkation, wobei es unter Bildung des entsprechenden Sulfoxids zu einer Sauerstoffübertragung von dem $[\text{PPIX}^{\cdot+} \text{Fe}^{\text{IV}}\text{O}]$ auf den Thioether kommt (Abb. 1-13). Dadurch unterbleibt die Bildung des Tyrosyl-Radikals (Aktivierung der COX-Reaktion) und freier Radikale.^{56, 57}

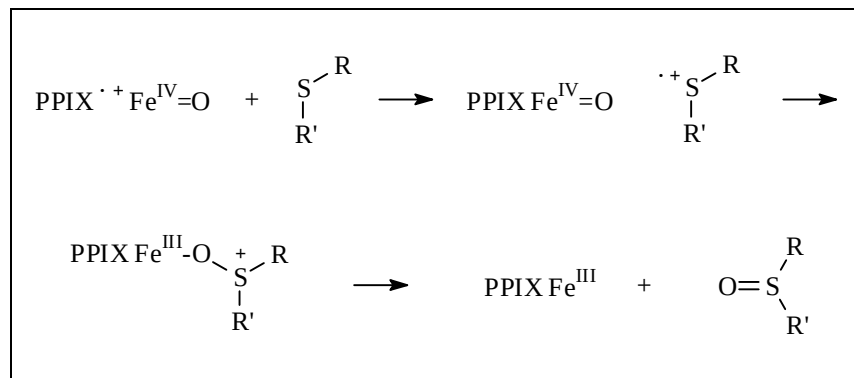


Abb. 1-13: Mechanismus des Sauerstofftransfers unter Berücksichtigung des Elektronenaustauschs modifiziert nach PLÉ und MARNETT.⁵⁷

1.5 Hemmstoffe der Cyclooxygenase-Isoenzyme

Möglichkeiten der Cyclooxygenase-Hemmung

Es gibt verschiedene Mechanismen, durch eine Hemmung der Cyclooxygenase die Prostaglandinfreisetzung zu beeinflussen.⁵⁸

1. Einschränkung der Substrat-Konzentration (Arachidonsäure oder Sauerstoff).

Unter normalen physiologischen Bedingungen liegt Sauerstoff im Überschuß hinsichtlich des K_m -Wertes des Enzyms vor (K_m ca. 5 μM , O_2 -Konzentration größer 20 μM). Die Konzentration von freier Arachidonsäure in den Zellen ist gering. Die Arachidonsäure wird durch die Phospholipase A_2 (PLA_2) freigesetzt. Glucocorticoide hemmen indirekt die PLA_2 und halten so die Konzentration an freier Arachidonsäure niedrig (ungefähr 20 μM ⁵⁹).

2. Verminderung der Cyclooxygenase-Aktivierung

Das Enzym COX erfordert zwangsläufig die Aktivierung durch ein Hydroperoxid. Stoffe, die die Konzentration an Hydroperoxiden unter 10 nM zu senken vermögen, eignen sich als Hemmstoffe der COX-Aktivierung.

3. Einsatz Peroxidase-reduzierender Stoffe

Wie oben angesprochen, setzt die Einleitung der COX-Reaktion das Ferryloxoporphyrin-Radikalkations voraus. Dementsprechend sollten Stoffe, die in der Lage sind, diese Radikal-Kationen zu reduzieren (beispielsweise Alkylarylsulfide wie Sulindac-Sulfid), ebenfalls die COX-Reaktion hemmen.

4. Hemmung der Substratbindung

Die meisten NSAR besitzen als Wirkungsmechanismus die (kompetitive) Verdrängung der Arachidonsäure von der Bindungsstelle am Cyclooxygenase-Zentrum.

1.5.1 Cyclooxygenase-1-selektive und duale Hemmstoffe

Eine Einteilung der verschiedenen Wirkstoffe als selektive Hemmstoffe der COX-1 oder duale Hemmstoffe der COX-1/COX-2 erfolgt aufgrund des Quotienten aus dem IC_{50} -Wert für die Hemmung der COX-1 und dem für die COX-2-Hemmung. (Der IC_{50} -Wert gibt diejenige Konzentration eines Hemmstoffes an, die in der Lage ist, die Aktivität eines Enzyms auf 50 % zu senken). Einen Zahlenwert kleiner als 1 bezeichnen demzufolge Substanzen, die bevorzugt die COX-1 hemmen. Entsprechend bedeutet ein Zahlenwert größer 1, daß die Verbindung vorwiegend COX-2 aktiv ist (siehe auch Abschnitt 3.3 Seite 49).

Dennoch ist eine feste Einteilung nicht ohne weiteres möglich, da die ermittelten IC_{50} -Werte stark von dem verwendeten Enzym (Kultur tierischer Zellen, humane Zellen, isoliertes Enzym oder intaktes Zellsystem) und von der Versuchsdurchführung abhängen.^{58, 60, 61}

Die klassischen NSAR gehören einer Reihe chemisch heterogener Verbindungen an. Die therapeutisch bedeutsamsten Vertreter lassen sich in zwei Klassen unterteilen:

1. Carbonsäuren

- Salicylsäure-Derivate
- Anthranilsäure-Derivate (Fenamate)
- Aryl- und Heteroarylessig- und -propionsäure-Derivate

2. Enole

- Pyrazolidin-3,5-dion-Derivate
- Oxicame

1.5.1.1 Carbonsäuren

1.5.1.1.1 Salicylsäure-Derivate

Die Salicylsäure-Derivate leiten sich vor allem von den in *Salix*-, *Populus*- und *Spirea*-Arten natürlich vorkommenden Glykosiden des Salicylalkohols ab. Zubereitungen aus diesen Pflanzen werden seit der Antike verwendet. Die im Körper daraus entstehende Salicylsäure wird als NSAR nicht mehr eingesetzt; als wichtigster Vertreter dieser Wirkstoff-Gruppe (und der NSAR überhaupt) ist die Acetylsalicylsäure (ASS) zu nennen.

1.5.1.1.2 Anthranilsäure-Derivate

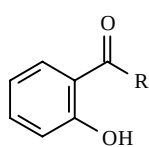
Anthranilsäure selbst wirkt nicht hemmend auf die COX. In den 60er Jahren wurden *N*-Arylanthranilsäure-Derivate in die Therapie eingeführt. Sie besitzen jedoch keine Vorteile gegenüber Acetylsalicylsäure.

1.5.1.1.3 Aryl- und Heteroarylessig- und -propionsäure-Derivate

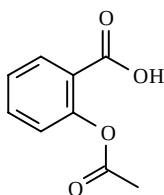
Indometacin wurde 1963 als erste Verbindung aus der Reihe der Essigsäure-Derivate eingeführt, es stellt den Prototyp dieser Klasse dar. Seine Entdeckung geht auf die Beobachtung der starken antiinflammatorischen Effekte von Serotonin zurück.⁵⁸

Die 2-Arylpropionsäure-Derivate (Profene) sind alle chiral. Die (S)(+)-Enantiomere sind wirksamer als die (R)(-)-Enantiomere.⁶² Mit Ausnahme des (S)(+)-Naproxens werden die Profene nicht enantiomerenrein eingesetzt, da sie *in vivo* racemisieren.⁶³

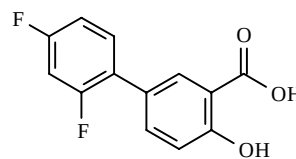
In Abb. 1-14 sind die Inhibitoren der Cyclooxygenase aus der Reihe der Carbonsäuren dargestellt.

Salicylsäure-Derivate

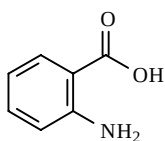
R = OH Salicylsäure
R = NH₂ Salicylamid



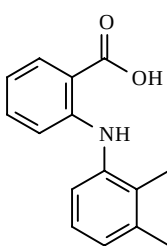
Acetylsalicylsäure



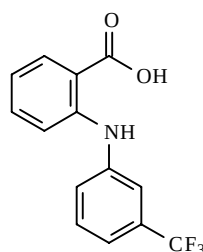
Diflunisal

Anthranilsäure-Derivate

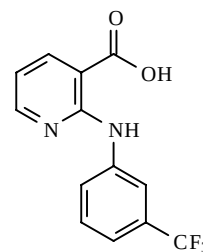
Anthranilsäure



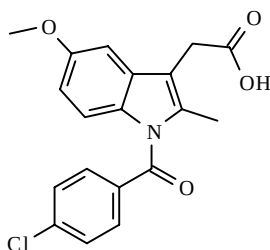
Mefenaminsäure



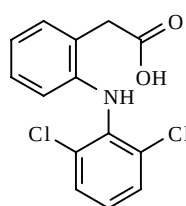
Flufenaminsäure



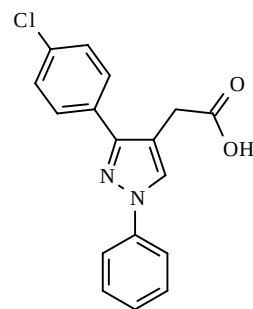
Niflumsäure

Aryl- und Heteroarylessigsäure-Derivate

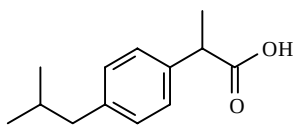
Indometacin



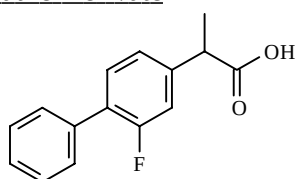
Diclofenac



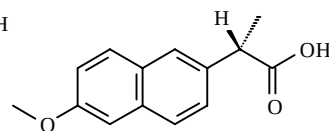
Lonazolac

Aryl- und Heteroarylpropionsäure-Derivate

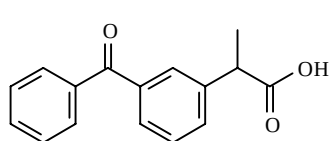
Ibuprofen



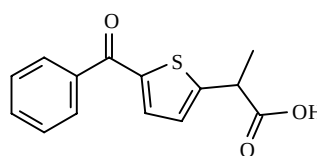
Flurbiprofen



(S)(+)-Naproxen



Ketoprofen



Tiaprofensäure

Abb. 1-14: Carbonsäure-Derivate als COX-Hemmstoffe.

1.5.1.2 Enole

1.5.1.2.1 Pyrazolidindione

In dieser Gruppe sind nur Phenylbutazon und sein Metabolit Oxyphenbutazon zu finden. Die Verwendung dieser Stoffe wurde aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen (v.a. allergische Agranulozytosen) eingeschränkt. Phenylbutazon findet nur noch beim akuten Gichtanfall oder Krankheitsschüben im Falle von Morbus Bechterew Anwendung.

1.5.1.2.2 Oxicame

Erster Repräsentant aus der Gruppe der Oxicame ist Piroxicam, das seit 1979 als Arzneistoff Verwendung findet. Wie bei den Pyrazolidindionen handelt es sich aufgrund der Keto-Enol-Tautomerie um saure Verbindungen. Im Gegensatz zu den übrigen Vertretern dieser Gruppe zeichnet sich Meloxicam durch eine bevorzugte Hemmung der COX-2 aus.⁶⁴

In Abb. 1-15 sind die COX-Hemmer aus der Klasse der Enole dargestellt.

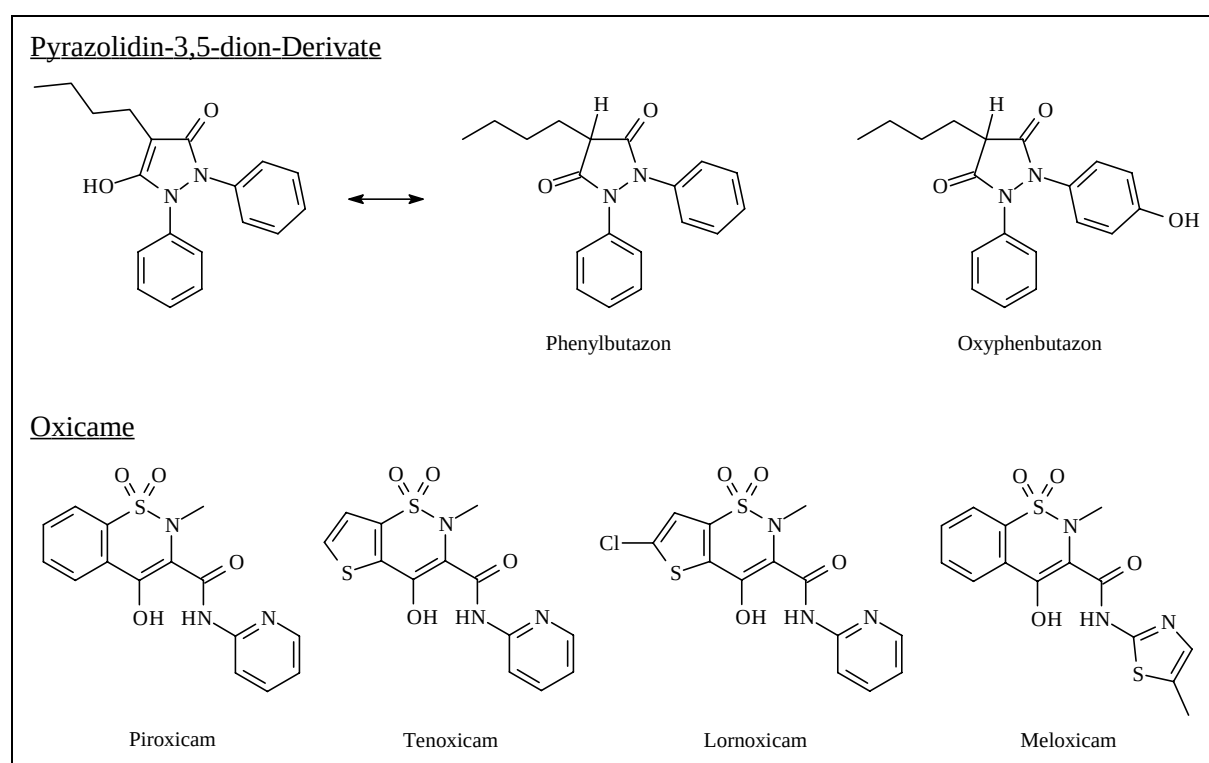


Abb. 1-15: COX-Hemmstoffe mit Enolstruktur.

1.5.1.3 Wirkprofil der COX-1-selektiven oder dualen Hemmstoffe der COX

Nach der Entdeckung der COX-2 erwiesen sich einige genannte Verbindungen nicht nur als Hemmstoffe der COX-1, sondern auch in unterschiedlich großem Ausmaß als COX-2-Inhibitoren.

Indometacin, Diclofenac, Naproxen oder auch 6-Methoxy-2-naphthylelessigsäure (6-MNA, der aktive Metabolit von Nabumeton) sind duale Hemmstoffe der COX-Isoenzyme mit einem ausgewogenen Wirkprofil. Die ersten Stoffe mit bevorzugter Wirkung auf die COX-2 waren schon vor der Entdeckung des induzierbaren Isoenzyms durch gute antiinflammatorische Wirksamkeit und geringe unerwünschte Wirkungen aufgefallen. Hier sind Etodolac, Meloxicam und Nimesulid zu nennen. Abb. 1-16 gibt einen Überblick über die angesprochenen Verbindungen. In Tab. 1-2 sind sie mit ihren IC_{50} -Werten und ihrer *COX-1/COX-2-Ratio* gegenübergestellt. Alle übrigen Verbindungen aus der Klasse der Carbonsäuren bzw. Enole sind selektive Inhibitoren der Cyclooxygenase-1.

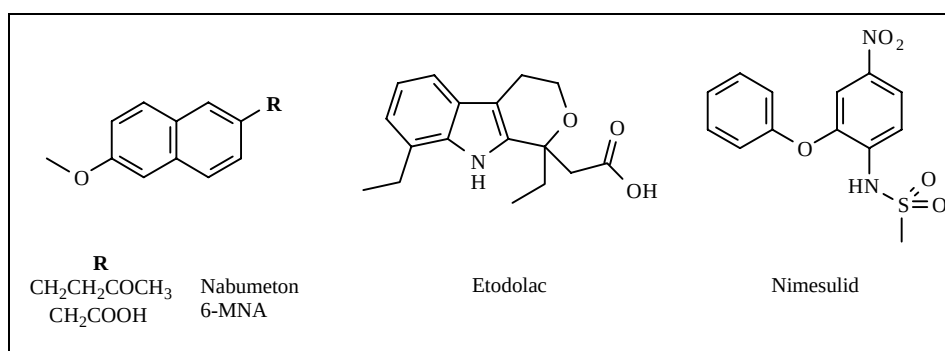


Abb. 1-16: Duale Hemmstoffe der COX
(sofern nicht in vorherigen Abbildungen enthalten).

Verbindung	IC_{50} COX-1 (μM)	IC_{50} COX-2 (μM)	Ratio IC_{50} COX-1/COX-2	Lit.
Indometacin	0,006	0,010	0,6	65
Diclofenac	1,57	1,1	1,4	66
6-MNA	278	187	1,5	64
Naproxen	9,6	5,7	1,6	67
Etodolac	34	3,4	10	64
Meloxicam	4,8	0,43	11,2	64
Nimesulid	9,2	0,52	17,7	64

Tab. 1-2: Vergleich von NSAR bezüglich der COX-1/COX-2-Selektivität.

1.5.2 Cyclooxygenase-2-selektive Hemmstoffe

Wie oben angesprochen, sind COX-1 selektive Hemmstoffe neben der erwünschten antientzündlichen Wirkung vor allem für gastrointestinale Störungen verantwortlich. Die Beobachtungen von MASFERRER, daß selektive COX-2-Hemmer *in vivo* über antiinflammatorische Wirkung verfügen, aber die typischen Nebenwirkungen nicht mehr auftreten,³⁵ führten zu einer intensiven Suche nach selektiven Inhibitoren der Cyclooxygenase-2.

Die wichtigsten selektiven COX-2-Inhibitoren lassen sich strukturell in drei Klassen einteilen:

1. Methansulfonanilide
2. 1,2-diarylsubstituierte Heterocyclen
3. Strukturell veränderte NSAR

Durch die Identifizierung neuer COX-2-selektiver Hemmstoffe mit heterogener Struktur, erscheinen die Verhältnisse aus heutiger Sicht vermutlich bedeutend komplexer, da bei diesen Verbindungen definierte Pharmakophore fehlen. Die Einteilung der COX-2-Inhibitoren in 6 Klassen wird neuerdings vorgeschlagen, ein entsprechender Artikel steht vor der Veröffentlichung.⁶⁸

1.5.2.1 Methansulfonanilide

Die ersten Untersuchungen zur antiinflammatorischen Aktivität von Sulfonamiden wurden Ende der 60er Jahre publiziert.^{69, 70, 71, 72} Die Idee war der Austausch der Carbonsäurestruktur der Arylessigsäure-Derivate (Seite 27) durch ein Methansulfonamid. Durch die Einführung der Fluoratome sollte der elektronenziehende Einfluß der Methansulfonamidgruppe und somit auch die Azidität der NH-Funktion erhöht werden. Diese Versuche führten zu Diflumidon und Nimesulid. Aus dem letztgenannten Wirkstoff leiten sich die restlichen Repräsentanten dieser Gruppe ab (Abb. 1-17). Neben der Methansulfonamidgruppe zeichnen sie sich durch eine Diarylether- bzw. -thioetherstruktur aus.

1.5.2.2 1,2-Diarylsubstituierte Heterocyclen

Beinahe alle Mitglieder dieser Strukturklasse zeichnen sich durch einen zentralen fünfgliedrigen carbocyclischen bzw. heterocyclischen Ring aus. Daneben gibt es auch eine große Anzahl mehrgliedriger oder annelierter Carbo- oder Heterocyclen.⁷³ Der zentrale Ring trägt im allgemeinen zwei vicinal angeordnete Aromaten. Für die COX-2-Selektivität wird als essentiell die Substitution eines der Aromaten mit einer Methansulfonyl- oder Sulfonamid-Gruppe in 4-Position gefordert.

Die erste Verbindung dieser Gruppe stellt DuP 697 dar.⁷⁴ Aus der außerordentlich großen Zahl sind in Abb. 1-17 die prominentesten Vertreter aufgeführt. Einige Wirkstoffe befinden sich bereits auf dem Markt z.B. Celecoxib oder Rofecoxib bzw. stehen vor der Einführung.

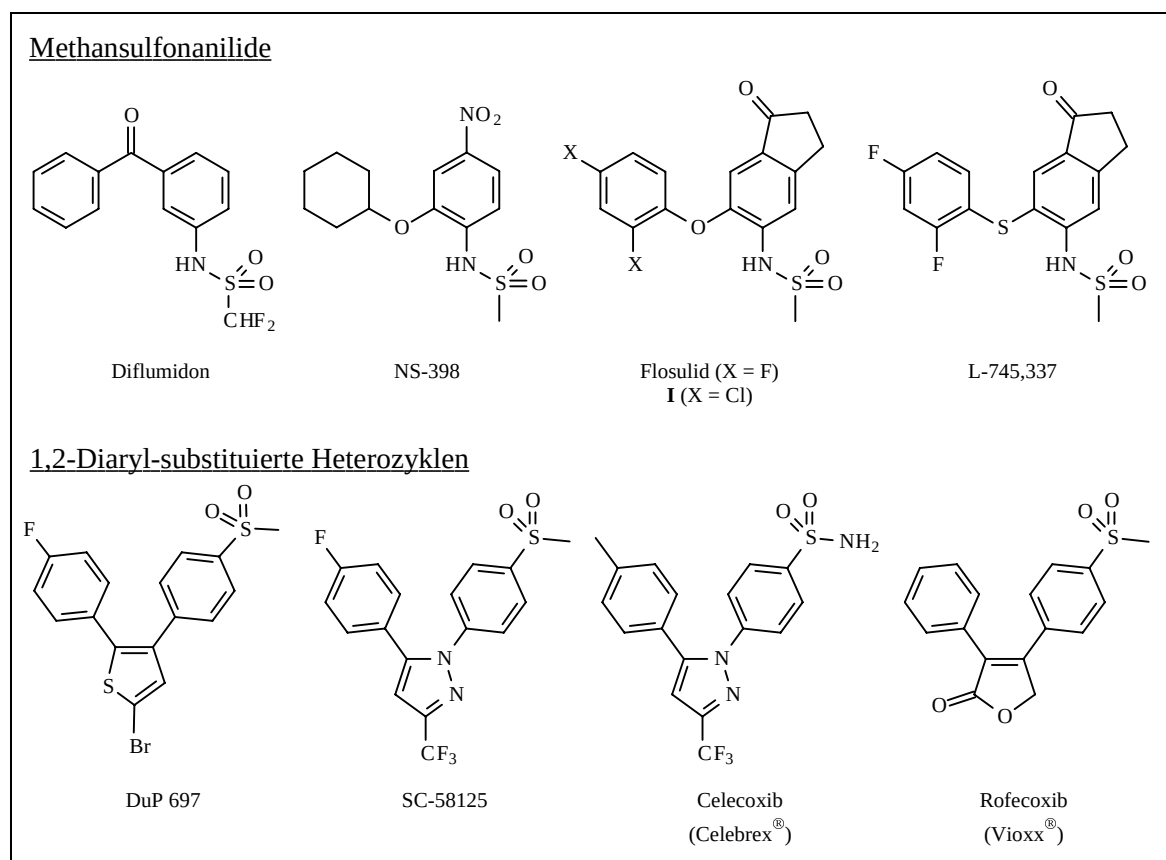


Abb. 1-17: Selektive COX-2-Hemmer aus der Reihe der Methansulfonanilide und der 1,2-diaryl-substituierten Heterocyclen.

In Tab. 1-3 sind die Hemmwerte bezüglich COX-1 und COX-2 gegenübergestellt.

Verbindung	IC ₅₀ COX-1 (μM)	IC ₅₀ COX-2 (μM)	Ratio IC ₅₀ COX-1/COX-2	Lit.
Nimesulid	9,2	0,52	17,7	64
NS-398	16,8	0,1	168	64
Flosulid	>50	0,05	>1000	75
Chlor-Flosulid (I)	>10	0,008	>1250	75
L-745,337	>10	0,05	200	75
DuP 697	0,8	0,01	80	76
SC-58125	>100	0,05	>2000	75
Celecoxib	15	0,04	375	77
Rofecoxib	15	0,018	833	78

Tab. 1-3: Vergleich der COX-2-Hemmer bezüglich der Selektivität.

1.5.2.3 Strukturell veränderte NSAR

Verschiedene bekannte NSAR besitzen neben ihrer inhibitorischen Wirkung auf die COX-1 ebenfalls einen mehr oder weniger stark ausgeprägten Einfluß auf die COX-2. Daher wurden Bemühungen unternommen, die Selektivität dieser Stoffe bezüglich der COX-2 durch strukturelle Variationen zu steigern.

Die Modifikationen an diesen Arzneistoffen sind durch folgende Beobachtung begründet: Nach Acetylierung des Serins 530 der COX-2 (Bezifferung der Aminosäurereste entsprechend der COX-1) durch Acetylsalicylsäure konnten nach Zugabe von Arachidonsäure signifikante Mengen an 15-HETE nachgewiesen werden, die durch die COX-2 gebildet wurden. Die Interpretation dieser Tatsache führte zur Hypothese, daß im hydrophoben Kanal der COX-2 ein größeres Volumen vorhanden ist und für Arachidonsäure der Zugang zum katalytischen Zentrum durch die Acetylierung von Ser 530 nicht vollständig versperrt ist. Von Veränderungen an dualen Hemmstoffen der COX-1/COX-2 hin zu größeren Molekülen, erhoffte man zu Wirkstoffen zu gelangen, die den Ansprüchen des (kleineren) COX-1-Kanals nicht mehr genügen, aber immer noch COX-2-hemmende Eigenschaften aufweisen.⁶⁵ Für Acetylsalicylsäure, Indometacin und Zomepirac waren die Modifikationen erfolgreich.

Als einem der ersten Arzneistoffe wurden an Indometacin Veränderungen vorgenommen (Abb. 1-18). Hochwirksame COX-2-selektive Hemmer entstanden durch den Austausch des 4-Chlorbenzoylrestes durch den voluminöseren 2,4,6-Trichlorbenzoylrest. Die Verlängerung des Essigsäurerestes hin zur Buttersäure und der Ersatz der 4-Chlorbenzoylgruppe durch einen 4-Brombenzylrest führte ebenfalls zu ähnlich gut wirksamen Verbindungen.⁷⁹

Der Essigsäurerest des unselektiven NSAR Zomepirac war ebenfalls Ausgangspunkt für Variationen. Durch LUONG wurden zwei potente Inhibitoren der COX-2 publiziert (Abb. 1-18). Bei RS104894 und RS57067 wurde die Carboxylgruppe von Zomepirac durch ein Acylsulfonamid bzw. einen Pyridazinon-Ring ersetzt. Beide Verbindungen besitzen ausgeprägte COX-2-Selektivität.⁸⁰

KALGUTKAR stellt kürzlich mit den *o*-(Acetoxyphenyl)alkylsulfiden eine neue Gruppe von COX-Inhibitoren vor, in der mit *o*-(Acetoxyphenyl)hept-2-ynyl-sulfid (APHS) ein Wirkstoff mit zufriedenstellender COX-2-Selektivität gefunden wurde (Abb. 1-18).^{81, 82} Der Acetylsalicylsäure-Abkömmling bindet kovalent an die COX-2 und bewirkt somit eine irreversible Blockade des Enzyms (siehe auch Seite 30).

In Abb. 1-18 sind die strukturell veränderten NSAR abgebildet. Die Hemmwerte bezüglich COX-1 und COX-2 sind in Tab. 1-4 aufgeführt.

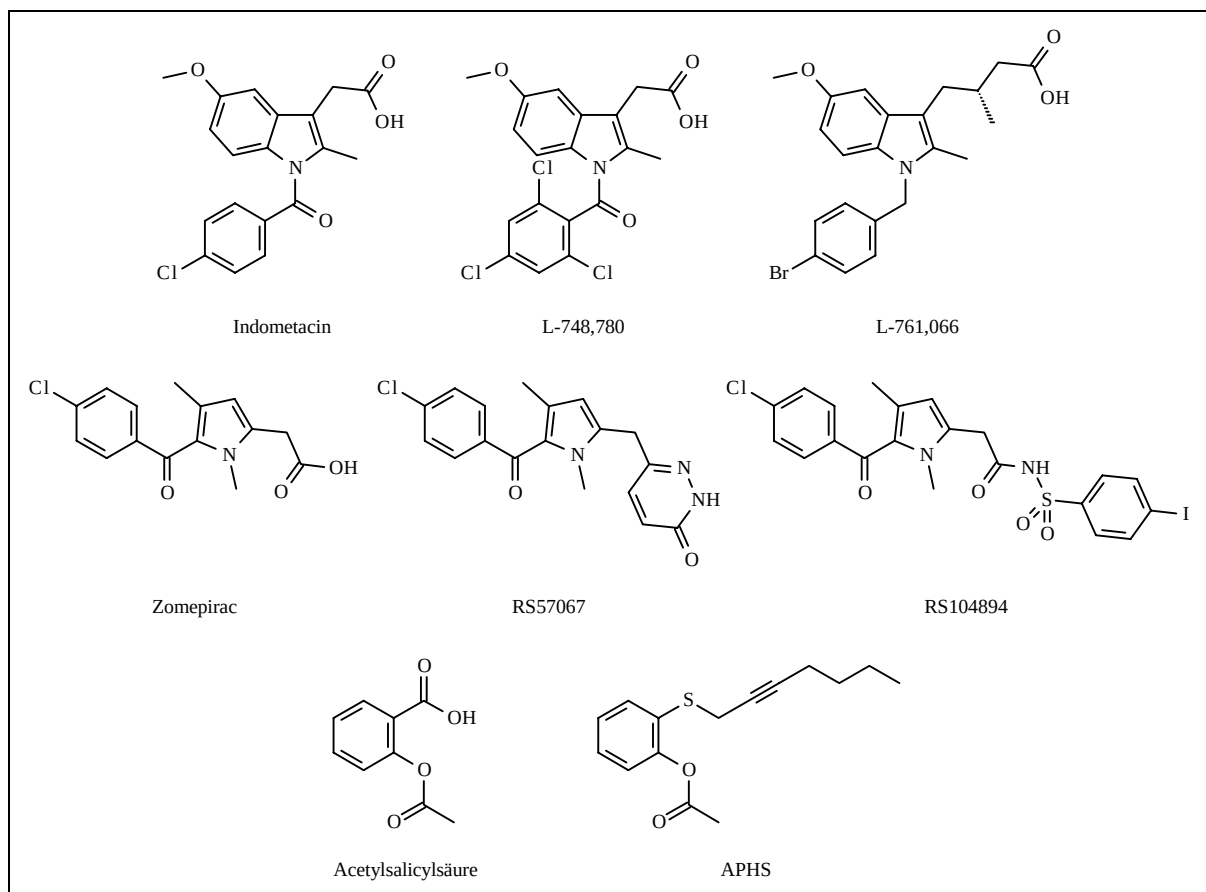


Abb. 1-18: Strukturell veränderte NSAR als selektive COX-2-Hemmer.

Verbindung	IC ₅₀ COX-1 (μM)	IC ₅₀ COX-2 (μM)	Ratio IC ₅₀ COX-1/COX-2	Lit.
Indometacin	0,006	0,010	0,6	65
L-748,780	> 100	0,5	> 200	65
L-761,066	> 10	0,06	167	79
Zomepirac	0,3	2	0,15	80
RS57067	>1000	0,7	>1430	80
RS104894	242	0,9	218	80
ASS	1,67	278	0,006	66
APHS	17	0,8	21,25	81

Tab. 1-4: Vergleich der COX-2-Hemmer bezüglich der Selektivität.

1.5.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen der Cyclooxygenase-Hemmstoffe

Der Wirkmechanismus der NSAR lag lange Zeit im Unklaren. Erst nach der Entdeckung der COX-2 und erfolgreicher Cokristallisation verschiedener NSAR mit oviner COX-1⁴⁵ bzw. muriner COX-2⁴⁶ war ein Ansatzpunkt zur genauen Klärung der biochemischen Mechanismen geschaffen. Vor allem trugen die aus der Kristallstruktur gewonnenen Ergebnisse auch zum Verständnis des unterschiedlichen Verhaltens bestimmter NSAR gegenüber COX-1 und COX-2 bei.

Nach KURUMBAIL werden Inhibitoren der Cyclooxygenasen in vier Kategorien unterteilt.⁴⁶ Diese Einteilung bezieht sich auf die Art der Wechselwirkung des Wirkstoffmoleküls mit dem Protein:

- Acetylsalicylsäure und APHS hemmen *irreversibel* die COX-1 und COX-2 durch die Acetylierung von Ser 530 am aktiven Zentrum der Cyclooxygenasen. Damit ist der ungehinderte Zugang des Substrates Arachidonsäure zu dieser Region nicht mehr möglich. Durch ASS erfolgt so an der COX-1 eine vollständige Blockade der Enzymaktivität sowohl der COX- als auch der POD-Reaktion. Im Gegensatz dazu bleibt die Enzymaktivität der COX-2 noch zu etwa 90 % erhalten. Offensichtlich wird hier durch die Acetylierung der hydrophobe Kanal der Cyclooxygenase nicht völlig versperrt, so daß eine Umsetzung der Arachidonsäure zu 15-HETE erfolgen kann.⁸³
- Die zweite Gruppe besteht aus *reversiblen, kompetitiven* Inhibitoren der COX-1 und -2, wie z.B. Ibuprofen, Piroxicam und Mefenaminsäure. Sie konkurrieren mit der Arachidonsäure um das aktive Zentrum der COX.
- Flurbiprofen und Indometacin sind *langsame, zeitabhängige* Hemmstoffe beider Isoenzyme. Diese Form der zeitabhängigen Inhibierung wird der Bildung einer Salzbrücke zwischen dem Carboxylatrest der klassischen NSAR und dem unter physiologischen Bedingungen protonierten Guanidinrest von Arg 120 der Helix D zugeschrieben.⁸⁴ In Abwesenheit der Arachidonsäure oder einem Hemmstoff zeigt die Helix D erhebliche Flexibilität. Bei der Bindung der meisten sauren NSAR richtet sie sich, offensichtlich aufgrund der neuen Salzbrücke, aus. Zusätzlich finden bei Flurbiprofen und Indometacin weitere Wechselwirkungen mit dem Cyclooxygenase-Kanal statt (Abb. 1-11, Seite 18, zeigt Flurbiprofen im COX-Kanal).
- SC-558 ist als 1,2-diarylsubstituierter Heterocyclus ein Vertreter der Reihe der selektiven COX-2-Hemmer. Er hemmt die COX-2 in einem *langsamen, zeitabhängigen, irreversiblen* Prozeß. Mit der Phenylsulfonamidgruppe ragt das Molekül in die zusätzliche kleine hydrophile Seitentasche der COX-2. Dort tritt der Sulfonamidrest in Wechselwirkung mit His 90, Gln 192 und Arg 513 (Abb. 1-19). In der COX-1 ist diese Seitentasche für diese Stoffe nicht zugänglich. Die 1,2-diarylsubstituierten Heterocyclen sind folglich allenfalls kompetitive, reversible Inhibitoren des Enzyms. Weitere Wechselwirkungen mit der COX-2 führen zu einer engen (aber nicht kovalenten) Bindung, die schließlich zu einer

Inhibitor-induzierten Konformationsänderung und somit zu einem hochaffinen Komplex führt.^{58, 85}

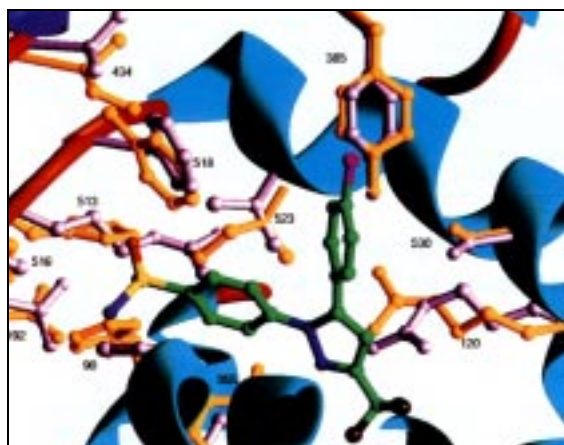
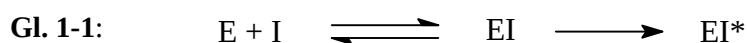


Abb. 1-19: Röntgenkristallstruktur der überlagerten aktiven Zentren von COX-1 und COX-2 mit SC-558. **COX-1:** gelborange; **COX-2:** violett; **SC-558:** C: grün, N: blau, S: gelb, O: rot, F: dunkelbraun, Br: magenta.⁴⁶

Zu dem oben erwähnten ist zu ergänzen, daß die Aminosäuren Arg 120 und His 513 in der COX-1 (Arg 106 und Arg 499 in COX-2) zusammen mit Tyr 355 (Tyr 341 in COX-2) und Glu 524 (Glu 510) in ein Netz von Wasserstoff-Brückenbindungen eingebunden sind. Dies wird aus Kristallstruktur-Untersuchungen einer COX-2-Mutanten (Austausch von Tyr 355 gegen Phe)⁸⁰ und eingehenden Kinetik-Studien abgeleitet.⁸⁶ Das Netz von Wasserstoff-Brückenbindungen aus Glu 524, Tyr 355 und His 513 (Arg 499) herrscht während der Bindung von Substrat oder Inhibitor vor. Die Wechselbeziehungen der Wasserstoff-Brückenbindungen von Arg 120, Glu 524 und Tyr 355 sollen eine wichtige Rolle bei der irreversiblen Bindung des Substrates spielen. Beide Systeme aus Wasserstoff-Brückenbindungen werden außerdem für die allosterische Aktivierung der COX-Enzyme verantwortlich gemacht.⁸⁶ Aufgrund der Notwendigkeit einer allosterischen Enzymaktivierung durch COX-2-selektive NSAR ist dies bislang die beste strukturelle Erklärung für die Zeitabhängigkeit der COX-2-Hemmung und den Verlust der COX-1-Aktivität.

Die Enzymkinetik spielt ebenfalls eine wichtige Rolle in der Aktivierung und Inhibierung der Cyclooxygenasen. Selektive COX-2-Hemmung wird in vielen Fällen mit einer zeitabhängigen COX-2- und zeitunabhängigen COX-1-Inhibierung in Beziehung gebracht.⁸⁵ Kompetitive Hemmstoffe ergeben mit dem Enzym (E) nur einen reversiblen Komplex (EI). Die zeitabhängigen Hemmstoffe können auch langsam einen festen irreversiblen Komplex (EI*), wie in Gl. 1-1 veranschaulicht, bilden:



Die Selektivität der COX-2-Inhibitoren könnte durch die Entstehung des irreversiblen Komplexes EI* mit der COX-2 und durch die Bildung des reversiblen Komplexes EI mit der COX-1 auftreten.⁸⁵

Ein zweiter kinetischer Unterschied wurde außerdem für die Aktivierung der beiden Isoenzyme gezeigt. Bei der COX-2 findet die allosterische Aktivierung durch Arachidonsäure schon bei sehr geringer Arachidonsäure-Konzentration statt, dagegen sind bei der COX-1 höhere Substrat-Konzentrationen nötig (Gl. 1-2):



Die größere Menge an aktiviertem Enzym ($\text{E}^{\ddagger}$) im Vergleich zu inaktiviertem Enzym bei hohen Arachidonsäure-Konzentrationen könnte die Affinität von langsamwirkenden, COX-2-selektiven Hemmstoffen zur COX-1 vermindern.^{86, 87}

Das Vorhandensein der Aminosäure Valin an Position 523 (Isoleucin in COX-1; siehe Seite 16) ist für die Wirkung der COX-2-selektiven Hemmstoffe von entscheidender Bedeutung, da eine gezielte Punktmutation von Val gegen Ile (und damit die Herstellung der Gegebenheiten, wie sie an der COX-1 in diesem Bereich vorzufinden sind) den Wirkverlust der COX-2-Hemmer zur Folge hat. Im Gegensatz dazu erfahren die dualen Hemmstoffe (z.B. Indometacin) durch diese Mutation keine Beeinflussung in ihrer Wirkung.⁸⁸

1.6 Bedeutung der Cyclooxygenase

Aufgrund der beobachteten schädlichen Nebenwirkungen der NSAR, wie Hemmung der Thrombozytenaggregation, Nierenschädigung und Schädigung der Magenschleimhaut, wurde die physiologische Bedeutung der Cyclooxygenase-1 auf diese Organe abgeleitet, da die NSAR die Prostaglandinsynthese nicht nur im entzündlichen, sondern auch im physiologischen Geschehen unterbinden. Nachdem die Cyclooxygenase-2 ebenfalls konstitutiv in verschiedenen Geweben und Organen, wie z.B. dem Gehirn,⁸⁹ dem Magen,⁹⁰ den Nieren,^{91, 92} den Inselorganen des Pankreas⁹³ und dem Rückenmark⁹⁴ nachgewiesen werden konnte, läßt sich die COX-2 nicht mehr allein für pathologische Ereignisse verantwortlich machen.

1.6.1 Physiologische und pathophysiologische Funktionen der Cyclooxygenase

Respirationstrakt

Allergisches Asthma wird mit entzündlichen Prozessen der Atemwege in Verbindung gebracht. Erhöhte Mengen an COX-2-mRNA konnten in einer Reihe von Zellen der Lunge (Epithelzellen, Endothelzellen, Zellen der glatten Muskulatur und alveolare Makrophagen) nach der Behandlung mit LPS oder proinflammatorischen Cytokinen nachgewiesen werden. Das COX-1-Niveau bleibt davon unbeeinflusst. Zellkulturen von humanen Lungenepithelzellen bilden sogar konstitutiv mehr COX-2 als COX-1.^{95, 96}

Anzumerken bleibt die Tatsache, daß durch die Hemmung der Cyclooxygenasen die Arachidonsäure vermehrt über den Lipoxygenaseweg zu den Leukotrienen biotransformiert werden kann. Die entstehenden Leukotriene besitzen bronchokonstriktorische und chemotaktische Eigenschaften.

Magen

Die sogenannte „zytoprotektive“ Wirkung der Prostaglandine beruht auf der Bildung von Prostacyclin (PGI_2) und PGE_2 . Sie reduzieren die Magensäure-Produktion, steigern die Schleimsekretion und fördern als direkte Vasodilatoren die Durchblutung der Magenschleimhaut. Die unerwünschten Wirkungen der NSAR (Errosionen und Ulzerationen) werden der Hemmung der COX-1 zugeschrieben, die den überwiegenden Teil der Prostanoiden im Magen bildet, obwohl auch geringe Mengen COX-2 konstitutiv gebildet werden.⁹⁰

Niere

In der Nierenrinde werden PGE_2 und PGI_2 gebildet, im Nierenmark hauptsächlich PGE_2 . Ihre Synthese ist hauptsächlich auf die COX-1 zurückzuführen. Beide Prostanoiden wirken hier als Vasodilatoren.

PGE₂ verhindert zusätzlich die Wiederaufnahme von Natriumchlorid aus dem aufsteigenden Ast der Henle'schen Schleife.⁹⁷ Die Bildung von COX-2 wurde in der Macula densa nach Salzzug festgestellt. Eine erhöhte renale COX-2-Expression ist auch nach der Gabe von ACE-Hemmern registriert worden.⁹⁸ Diese Befunde sprechen für eine Beteiligung der COX-2 an der Regulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und der glomerulären Hämodynamik.

Thrombozyten

In den Blutplättchen ist hauptsächlich COX-1 anzutreffen.⁹⁹ Das gebildete TXA₂ ist für die Aggregation der Plättchen verantwortlich. Der Verlust der Fähigkeit zur Plättchenaggregation ist nicht nur eine Nebenwirkung der NSAR, dieser Effekt wird therapeutisch durch die Gabe von ASS genutzt (Thrombozytenaggregationshemmer).

Zentrales Nervensystem

Die COX-1 findet sich in den Neuronen des Gehirns, besonders im Vorderhirn. Dort sind die Prostaglandine möglicherweise an komplexen integrativen Funktionen beteiligt, wie z.B. der Kontrolle des autonomen Nervensystems und an sensorischen Prozessen.^{100, 101} COX-2 wird konstitutiv in bestimmten Bereichen des ZNS gebildet (Cortex, Hippocampus, Hypothalamus und Rückenmark).¹⁰¹ Durch Pyrogene wie z.B. Lipopolysaccharide (LPS) oder Interleukin-1 (IL-1) lässt sich die Bildung von COX-2-mRNA in Gehirngewebe und in kultivierten Gliazellen induzieren.¹⁰² Größere Mengen an COX-2 findet man beim Neugeborenen. Dies führt man auf die physiologisch gesteigerte nervliche Aktivität zurück. Das Gehirn enthält große Mengen an PGD₂. Zusammen mit PGE₂ soll es für die Schlafregulation verantwortlich sein.⁶⁰

Die Bildung der COX-2 im ZNS wird durch Stress oder durch konvulsive Nervenaktivität angeregt, dabei findet sich das Protein bzw. die mRNA in den Neuronen sowie in den nicht-neuronalen Zellen des ZNS.^{100, 101, 102} Diese Erkenntnis weist auf eine Rolle der Prostaglandine bei Übertragungsprozessen im ZNS hin und lässt eine Modulation von ZNS-Funktionen durch selektive COX-2-Inhibitoren möglich erscheinen.

Endogenes PGE₂ wird für die Fieberentstehung verantwortlich gemacht. Seine Bildung soll von der COX-2 hervorgerufen werden, die durch LPS oder IL-1 in den Endothelzellen der Blutgefäße des Hypothalamus induziert wird. Der selektive COX-2-Hemmer NS-398 wirkt bei der Ratte stark antipyretisch.¹⁰³

Letztlich scheint die COX-2 auch an der Schmerzübertragung aus der Peripherie zum ZNS beteiligt zu sein. Sie ist im Hinterhorn des Rückenmarks konstitutiv vorhanden. Erhöhte Menge an COX-2 codierender mRNA lassen sich nach einer Entzündung im Rückenmark registrieren.⁹⁴

Schwangerschaft und Geburt

Prostaglandine sind wichtig für die Uteruskontraktion während der Geburt. Sowohl COX-1 als auch COX-2 werden im Uterusepithel zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Frühschwangerschaft gebildet. Möglicherweise sind sie wichtig für die Einnistung der Eizelle und bei der für den Aufbau der Plazenta nötigen Angiogenese.¹⁰⁴ Von der COX-2 abstammende Prostanoiden spielen eine Rolle im Geburtsprozeß: Dies führt man auf die Beobachtung zurück, daß die Menge an COX-2-mRNA im Amnion und der Plazenta unmittelbar vor und nach dem Beginn der Wehen stark ansteigt.¹⁰⁵

Studien zur Gendelektion

Um die physiologischen und pathophysiologischen Funktionen von COX-1 und COX-2 besser beurteilen zu können, wurden Versuche mit Knock-out (k.o.)-Mäusen durchgeführt. Diese Tiere können durch Gendelektion das jeweilige Isoenzym nicht mehr ausbilden.

Die Ergebnisse dieser Studien waren überraschend: Die COX-1-k.o.-Mäuse erwiesen sich als lebensfähig. Spontane Magenulzerationen blieben aus, sie bildeten sich aber nach Gabe von Indometacin.¹⁰⁶ Daneben zeigten sie keine renalen Funktionsstörungen. Es wird diskutiert, ob das Ausbleiben der spontanen Ulzerationen durch andere gastroprotektive Mechanismen kompensiert wird (erhöhte Synthese von NO und „calcitonin gene-related peptide“).¹⁰⁷

Versuche mit COX-2-k.o.-Mäusen zeigten gleichermaßen unerwartete Ergebnisse: Bei diesen Tieren traten verschiedene experimentell induzierte Entzündungen auf.¹⁰⁸ Ferner entwickelten die Tiere schwere Nephropathien, die pränatal oder nach der Geburt zum Tode führten.¹⁰⁸ Weiterhin zeigten COX-2-k.o.-Mäuse kardiale Fibrosen, und weibliche Tiere waren aufgrund der fehlenden Ovulation infertil.¹⁰⁸

1.6.2 Neue Einsatzgebiete selektiver Cyclooxygenase-2-Inhibitoren

Zahlreiche Befunde aus jüngster Zeit lassen mögliche neue Indikationsgebiete selektiver COX-2-Hemmer erwarten.

Morbus Alzheimer

Die Verbindung zwischen der COX und der Alzheimer'schen Erkrankung basiert auf epidemiologischen Studien, da ein Tiermodell für diese Krankheit nicht zur Verfügung steht. Einige Studien zeigen eine wesentliche Verminderung der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der Erkrankung bei Personen, die NSAR in einer antiinflammatorischen Therapie einnehmen. Die *Baltimore Longitudinal Study of Aging* zeigte ein verringertes Risiko des Auftretens der Alzheimer'schen Erkrankung unter Anwendern von NSAR, besonders wenn die Medikation länger als zwei Jahre andauert.¹⁰⁹ Der schützende Effekt der NSAR stimmt

mit inflammatorischen Aktivität in der Pathophysiologie der Alzheimer'schen Erkrankung überein.^{110, 111} Die chronische Anwendung selektiver COX-2-Inhibitoren könnte somit unter Umständen das Fortschreiten der Alzheimer'schen Erkrankung verzögern, ohne die Magenmukosa zu schädigen.¹⁰⁹

Vorzeitige Wehen

Vorzeitige Wehen können durch eine intrauterine Infektion hervorgerufen werden, die auf eine verstärkte Prostanoidfreisetzung durch die Bildung von COX-2 zurückzuführen ist.¹¹² Selektive COX-2-Inhibitoren sind unter Umständen geeignet, verfrühte Wehen zu unterbinden, ohne die für die Uteruskontraktion physiologisch wichtigen Prostaglandine der COX-1 in ihrer Bildung zu beeinflussen.¹¹³

Colonkarzinom

Das colorektale Karzinom ist eine häufig auftretende Form von Krebs in den westlichen Ländern. Epidemiologische Untersuchungen zeigten eine Beteiligung der COX im Zusammenhang mit dem colorektalen Karzinom. Aus mehreren Studien seit 1988 geht eine umgekehrte Korrelation zwischen der Einnahme von NSAR und dem Auftreten von colorektalen Karzinomen hervor.^{114, 115, 116}

Für Sulindac konnte eine Senkung der Prostaglandinsynthese und ein Rückgang der Anzahl und Größe von Colonpolypen bei Personen mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) gezeigt werden.¹¹⁷ Diese Polypen können spontan zu Tumoren entarten. Im Gegensatz zur COX-1 wird die COX-2 stärker in Colonkarzinomzellen oder dem Polypengewebe exprimiert.¹¹⁸ Dieser Hinweis stützt die Beteiligung der COX-2 an der Bildung von Colonkarzinomen.

Weiter wird die enge Verbindung zwischen der COX-2 und Colonkarzinomen durch Studien mit mutierten *Apc*^{A716}-Mäusen unterstützt. Diese Tiere sind ein Modell für FAP beim Menschen. Die Deletion des COX-2-Gens oder die Gabe von selektiven COX-2-Inhibitoren führte zu einer stark verminderten Bildung von intestinalen Polypen.¹¹⁹

Der genaue Zusammenhang zwischen COX-2 und dem Auftreten von Colonkarzinomen ist bislang noch nicht bekannt. Die COX-2 beeinflusst über die Bildung von PGE₂ verschiedene Faktoren der Angiogenese. Die Neoangiogenese ist Voraussetzung für die Versorgung des Tumors.¹²⁰

1.6.3 Abschließende Betrachtung

Die Entdeckung der COX-2 bedeutet einen Meilenstein für das Verständnis entzündlicher Prozesse. Die COX-2 kann heute jedoch nicht mehr allein für das inflammatorische Geschehen verantwortlich gemacht werden; vielmehr scheint sie neben pathophysiologischen auch für physiologische Prozesse im Organismus verantwortlich zu sein.

Trotz der vielen neuen Erkenntnisse, die in den letzten Jahren gesammelt wurden, bleiben noch einige Fragen offen:

Bisher gibt es noch keine Antwort auf die Frage, warum neben der konstitutiv gebildeten Cyclooxygenase-1 noch ein weiteres Isoenzym gebildet wird. Der Grund für die Lage auf verschiedenen Chromosomen ist nicht bekannt. Ebenso gibt die unterschiedliche Verteilung von COX-1 und COX-2 Rätsel auf. Den durch die COX-2 gebildeten Prostanoiden könnten auch Funktionen im Zellkern zukommen, wie z.B. die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren oder die Einleitung der Apoptose.^{121, 122, 123}

Die Wirkung von Paracetamol läßt sich mit den bisherigen Erkenntnissen ebenfalls nicht in Einklang bringen: In therapeutischen Dosen wirkt es analgetisch und antipyretisch aber kaum antiinflammatorisch.¹²⁴ Möglicherweise existiert noch eine dritte Isoform (oder weitere), mit der Paracetamol bevorzugt interagiert.¹²⁵

2 Ziel der Arbeit

Obwohl Hemmstoffe der Cyclooxygenase eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen besitzen, sind sie zur Therapie von entzündlichen Erkrankungen unentbehrlich. Aufgrund der beschriebenen Bedeutung der Cyclooxygenase ist die selektive Hemmung des Isoenzymes COX-2 oder die duale Hemmung beider Formen, der COX-1 und COX-2, ein erfolgversprechendes Prinzip der Therapie von inflammatorischen Prozessen.

Vor diesem Hintergrund ist das Thema und Ziel dieser Arbeit die Synthese, Testung und Struktur-Wirkungs-Beziehungen selektiver COX-2 bzw. dualer Hemmstoffe der COX-1/COX-2.

Verschiedene Verbindungen aus der Reihe der selektiven COX-2-Hemmer und dualen Hemmstoffe der beiden Cyclooxygenasen lassen sich in ihrer Struktur vereinfacht beschreiben: Zwei Arylreste sind über eine Brücke miteinander verknüpft. Das zentralverbindende Element kann ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom, ein Ringsystem oder eine Carbonylgruppe sein. Aus der letztgenannten Reihe der Diarylmethanone sind einige NSAR wie z.B. Ketoprofen, Tiaprofensäure, Amfenac, Tolmetin, Zomepirac und Ketorolac verfügbar.

Ausgehend von diesen Betrachtungen wurde für die folgenden Untersuchungen das Diphenylmethanon (Benzophenon)-Grundgerüst ausgewählt (Abb. 2-1). An dieser Struktur sollten Modifikationen durchgeführt werden, um die Frage zu klären, ob so selektive COX-2 bzw. duale Hemmstoffe der COX-1/COX-2 erhalten werden können.

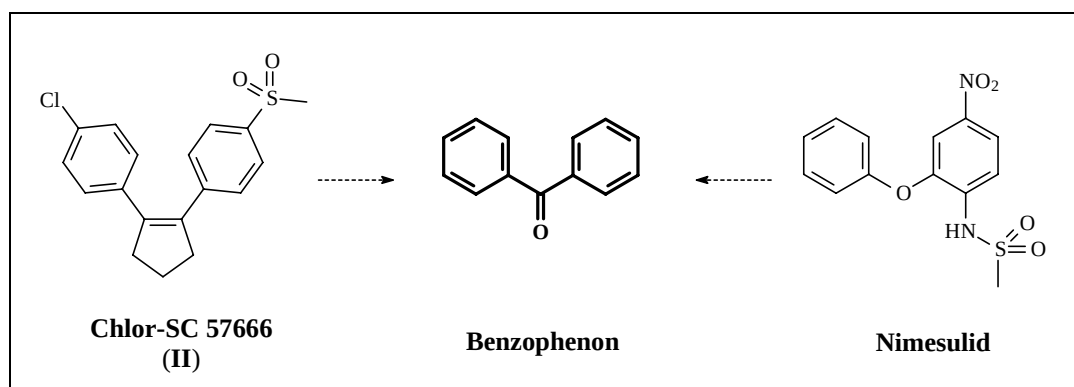


Abb. 2-1: Benzophenon als Grundstruktur der Untersuchungen.

In erster Linie sollten Verbindungen mit den typischen Substituenten und einem Substitutionsmuster analog zu bekannten selektiven COX-2-Hemmern hergestellt werden. Der selektive COX-2-Inhibitor **II** (Chloranalogon von SC 57666) und Nimesulid (bzw. NS-398) dienten hier als Modellverbindungen,¹²⁶ sie tragen eine Methansulfon- oder Methansulfonamidgruppe an einem der Arylreste.

N-(Benzoylphenyl)fluormethansulfonamide, wie z.B. Diflumidon (siehe Abb. 1-17, Seite 27), wurden zu Beginn der 70er Jahre mit der Absicht synthetisiert, die Carbonsäurestruktur als

Merkmal der klassischen NSAR durch eine saure NH-Funktionalität zu ersetzen.^{72, 127} Die erhaltenen Derivate, vornehmlich *N*-(3-Benzoylphenyl)fluoralkansulfonamide, zeigten herbizide und antiinflammatorische Eigenschaften.^{72, 128}

Aufgrund dieser Untersuchungen sollten *N*-(3-Benzoylphenyl)sulfonamide von den Untersuchungen zunächst ausgeklammert sein, so daß folgende Schritte in die Planung einbezogen wurden (Abb. 2-2):

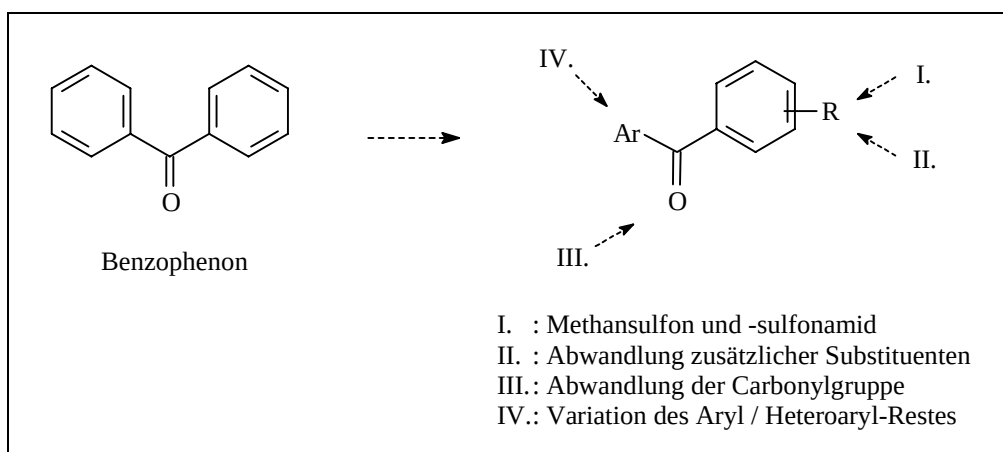


Abb. 2-2: Übersicht über die geplanten Modifikationen ausgehend vom Benzophenon.

- I. Einführung von Methansulfon- und Methansulfonamidresten in den Phenylring.
In Analogie zu bekannten COX-2-Inhibitoren sollte die Substitution mit Methansulfon- bzw. mit *N*-Methansulfonamidgruppen in *ortho*- und *para*-Position erfolgen.
- II. Abwandlung der Substituenten am Phenylring.
Die Bedeutung der unter I. gewählten Substituenten sollte durch die systematische Abwandlung dieser Reste untersucht werden. Dabei sollten folgende Veränderungen durchgeführt werden:
 - a) Ersatz der Methylsulfongruppe durch Thioether,
 - b) Übergang von *N*-Methansulfonamiden zu *N*-Arylsulfonamiden,
 - c) Integration der Methansulfonamid-Gruppe in ein Ringsystem,
 - d) Ersatz der Sulfonamid- durch eine Carbonsäurestruktur,
 - e) Einführung eines Methylethers, einer Alkohol-Gruppe oder einer Esterfunktion.
- III. Abwandlung der Carbonylgruppe.
Der Einfluß der Carbonylgruppe für die Wirksamkeit der Diarylmethanone sollte anhand chemischer Modifikationen aufgeklärt werden. Im Vordergrund stand dabei die sukzessive Reduktion der Carbonylgruppe.
- IV. Substitution am Arylrest (Ar = Phenyl) und Austausch des Arylrestes gegen Thiophen.
Die Bedeutung des aromatischen Restes (Ar) sollte ebenfalls untersucht werden. Dabei stand die Frage im Vordergrund, welches Substitutionsmuster vorteilhaft ist. In diesem Zusammenhang sollte auch der Einfluß der freien Drehbarkeit der Arylreste zueinander auf die Wirksamkeit der Verbindungen studiert werden.

Die erhaltenen Verbindungen sollten hinsichtlich ihrer Hemmaktivität auf die Cyclooxygenase-Isoenzyme optimiert werden. Als Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen werden Struktur-Wirkungs-Beziehungen angestrebt.

3 Biochemische Testmethoden

Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der Testverbindungen gegenüber den Isoenzymen COX-1 und COX-2 kamen verschiedene Testmethoden zum Einsatz. Zusätzlich wurden die Testsubstanzen auch auf eine Hemmung der Thromboxan-Synthase und der 5- und 12-Lipoxygenase untersucht. Im folgenden werden die unterschiedlichen *in vitro*-Testmethoden kurz vorgestellt.

3.1 Verfahren zur Bestimmung der Hemmung des Cyclooxygenase-1- / Thromboxan-Synthaseweges und der 12-Lipoxygenase

3.1.1 HPLC-Methode

Diese Methode unter Verwendung von Rinderblut ist im Arbeitskreis seit einigen Jahren etabliert.¹²⁹ Aus Rinderblut wird durch Abzentrifugieren der schwereren zellulären Bestandteile (Erythrozyten, Leukozyten) zunächst eine thrombozytenreiche Fraktion gewonnen. Die Thrombozyten werden mit Calcium-Ionophor A 23187 (Abb. 3-1) und Calciumionen stimuliert, wodurch endogen Arachidonsäure freigesetzt wird.

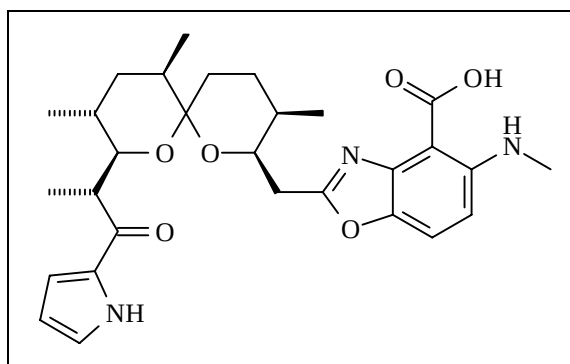


Abb. 3-1: Calcium-Ionophor A 23187.

Über den Cyclooxygenaseweg wird diese direkt zur 12-Hydroxyheptadecatriensäure (12-HHT) metabolisiert. Zusätzlich entsteht als Konkurrenzreaktion über den 12-Lipoxygenaseweg 12-Hydroxyeicosatetraensäure (12-HETE). 12-HHT und 12-HETE können nach Trennung mit Hilfe der *reversed phase*-HPLC UV-spektroskopisch bestimmt werden. Cyclooxygenase-Hemmstoffe wie das als Vergleichssubstanz eingesetzte Indometacin unterdrücken die Bildung der 12-HHT, gleichzeitig kann aus der Arachidonsäure verstärkt 12-HETE synthetisiert werden. Abb. 3-2 zeigt ein typisches Chromatogramm der nach der Stimulation der Rinderthrombozyten mit Calcium-Ionophor gebildeten Produkte.¹²⁹

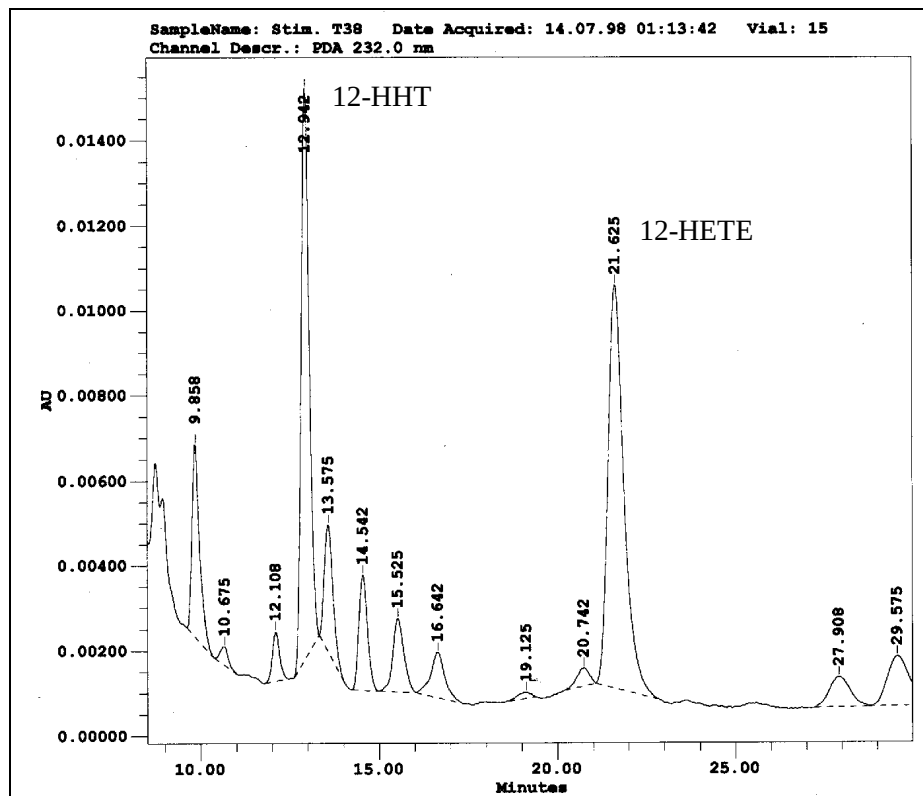


Abb. 3-2: *Reversed phase* HPLC-Chromatogramm der nach Stimulation der Rinderthrombozyten mit Calcium-Ionophor gebildeten Produkte.

12-HHT: $t_R = 12,94$ min; 12-HETE: $t_R = 21,62$ min.

Konditionen der HPLC:

stationäre Phase:	Nucleosil 7 μ m C18 (250 mm x 4,6 mm ID)
Injektionsvolumen:	2 ml
Mobile Phase:	Methanol / Wasser / Essigsäure (76 / 24 / 0,1), pH 5,5
Flußrate:	1,0 ml / min
Detektion:	UV-Detektion bei 232 nm

Zur Detektion der Enzymhemmung wird die Bildung von 12-HHT und 12-HETE in Gegenwart und Abwesenheit der zu untersuchenden Substanz quantitativ ermittelt und verglichen. Je untersuchte Konzentration des Hemmstoffes werden Doppelbestimmungen durchgeführt. Das sich daraus ergebende Mittel stellt den Wert der Hemmwirkung der Substanz bei der entsprechenden Konzentration dar. Abb. 3-3 zeigt ein typisches Chromatogramm der nach Inkubation der Rinderthrombozyten mit dem COX-1 Hemmstoff Tolmetin gebildeten Produkte.¹²⁹

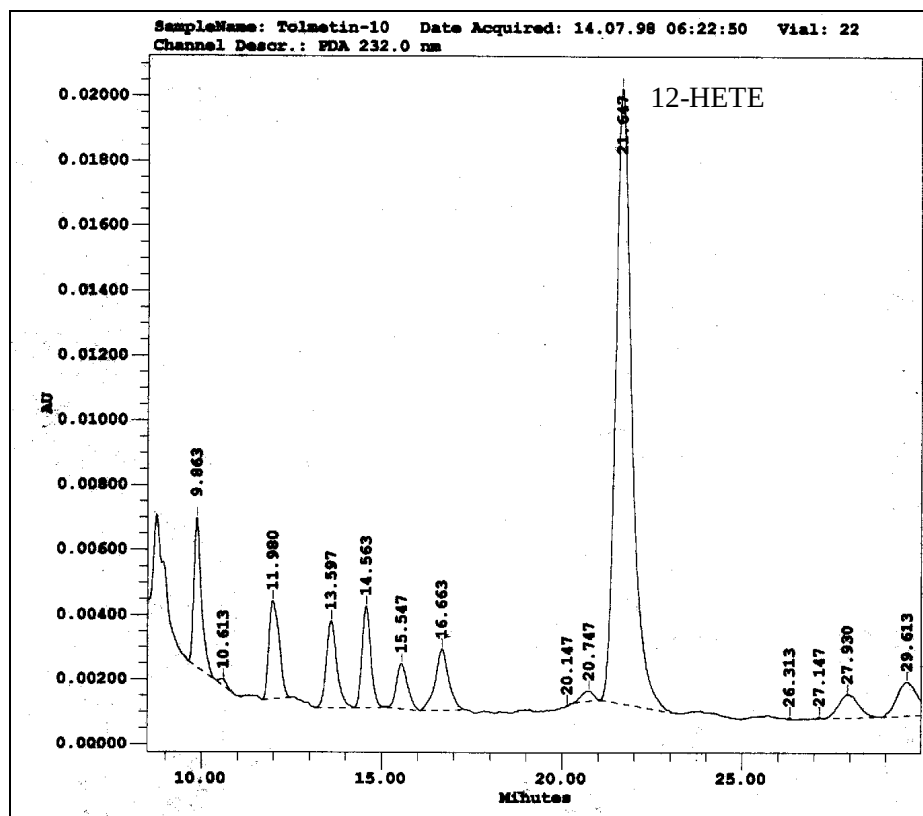


Abb. 3-3: *Reversed phase* HPLC-Chromatogramm der Stimulation der Rinderthrombozyten mit dem COX-1-Hemmstoff Tolmetin (10 μ M). Der Peak von 12-HHT (t_R = 12,94 min) ist völlig verschwunden, der Peak von 12-HETE (t_R = 21,65 min) dagegen größer geworden.

Die auf diese Weise erhaltenen Werte lassen jedoch keinen Rückschluß darauf zu, ob die untersuchte Verbindung die Cyclooxygenase oder die Thromboxan-Synthase (TXS) hemmt. Um diesen Punkt aufzuklären, bedarf es einer zusätzlichen Inkubation der Thrombozyten mit einem spezifischen Thromboxan-Synthaseinhibitor (TXSI) in Anwesenheit der Prüfsubstanz. Die gezielte Ausschaltung der TXS z.B. durch Isbogrel (CV-4151) bewirkt eine verstärkte Metabolisierung des TXS-Substrates PGH_2 zum PGE_2 . Läßt sich nun neben der verringerten Bildung von 12-HHT eine ebenso verringerte Produktion von PGE_2 feststellen, wobei für beide Hemmschritte etwa gleiche IC_{50} -Werte bestimmt werden können, handelt es sich bei der zu untersuchenden Substanz um einen Cyclooxygenasehemmer, da die Kaskade hier zu einem früheren Zeitpunkt als bei der Inhibierung der TXS blockiert wird. Wird dagegen nur die Menge an 12-HHT reduziert, wobei die des PGE_2 unverändert oder leicht erhöht ist, liegt ein Thromboxan A_2 -Synthasehemmer vor. Durch Verdreifachung der eingesetzten Thrombozytenmenge und eine Inkubationsdauer von 5 min wird eine ausreichende Konzentration an PGE_2 zur UV-Detektion bei 192 nm sichergestellt. Als interner Standard dient hier 15-keto- PGE_2 .

3.1.2 MDA-Assay

Die diesem Verfahren zugrundeliegende Reaktion besteht in der Umsetzung des im Verlauf der Metabolisierung von Arachidonsäure entstehenden Malondialdehyds (MDA) mit zwei Mol Thiobarbitursäure zu einem konjugierten farbigen System, das fluorimetrisch bestimmt werden kann (Abb. 3-4).

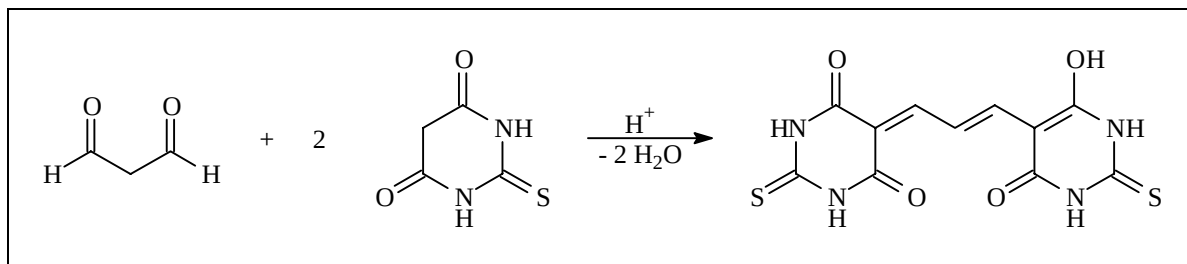


Abb. 3-4: Aldolkondensationsreaktion des Malondialdehyds mit Thiobarbitursäure.

Dieses Verfahren wurde im Arbeitskreis¹³⁰ nach einer Vorschrift von HARTMANN¹³¹ modifiziert. Aus dem hierbei verwendeten Schweineblut wird in Analogie zur HPLC-Methode durch Zentrifugieren die Thrombozytensuspension gewonnen. Diese wird mit der Lösung der Prüfsubstanz einer bestimmten Konzentration präinkubiert. Zugabe von Calcium-Ionophor startet die Arachidonsäurekaskade, die durch Zusatz von Trichloressigsäure nach 10 min abgebrochen wird. Der nach erneutem Zentrifugieren erhaltene Überstand, der die Metabolisierungsprodukte MDA, 12-HHT und TXB₂ enthält, wird mit saurer Thiobarbituratlösung versetzt und das gebildete farbige Konjugat fluorimetrisch bestimmt.

Der Nachteil dieses Prüfmodells liegt in der Tatsache, daß die Hemmung von drei Enzymen für die verminderte Bildung des MDA in Frage kommt: Phospholipase A₂, Cyclooxygenase und Thromboxan A₂-Synthase. Die zusätzliche Inkubation mit einem TXSI führt lediglich zu einer maximalen Hemmung von 70-75 %, weil auch auf nichtenzymatischem Wege aus PGH₂ Malondialdehyd neben 12-HHT entstehen kann.¹³² Die Unterscheidung der drei Enzyme ist erst dann möglich, wenn zusätzliche Untersuchungen vorgenommen werden. Dabei bietet sich die HPLC-Methode zur Bestimmung von PGE₂, Versuche mit exogener Arachidonsäure oder exogenem PGH₂ zur Bestimmung des Einflusses der PLA₂ bzw. der TXS an, um aufzuklären, welches Enzym für die verminderte MDA-Synthese verantwortlich ist.

Allerdings ist das Verfahren als Vorscreening gut geeignet. Mit geringem apparativen Aufwand läßt sich feststellen, ob durch eine Substanz bzw. eine Gruppe von strukturverwandten Verbindungen eine Hemmung der MDA-Bildung und damit eine grundsätzliche Beeinflussung des COX-TXS-Weges bewirkt werden kann.

3.2 Verfahren zur Bestimmung der Hemmung der 5-Lipoxygenase

Die Bestimmung der 5-Lipoxygenase-Hemmung beruht ebenfalls auf der in unserem Arbeitskreis etablierten Methode.¹²⁹

Das mit EDTA vor Gerinnung geschützte Blut wird zunächst zentrifugiert und der thrombozytenreiche Überstand entfernt. Nach Lyse der Erythrozyten werden Lymphozyten und Monozyten von den Granulozyten mit Hilfe eines Ficoll-Gradienten abgetrennt. Die Granulozyten werden auf eine Zellzahl von 6×10^7 pro Einheit eingestellt.

Die Enzymreaktion wird dann in An- bzw. Abwesenheit der Testsubstanzen nach Zugabe von Calciumionen und Calciumionophor gestartet. Die Synthese der Leukotriene wird nach 5 min durch Zusatz einer Mischung von Methanol und Acetonitril, die den internen Standard und NGDA als Antioxidans enthält, abgebrochen. Während dieser Inkubationszeit steigt die Konzentration an LTB₄ linear an. Zur Überprüfung der Lipoxygenaseaktivität wird NDGA als bekannter 5-LO Hemmstoff in den Konzentrationen 10, 3,3, 1 und 0,33 µM mitinkubiert (IC₅₀ = 0,8 µM).

Meßgröße für die 5-Lipoxygenaseaktivität ist hier Leukotrien B₄. Bei der Detektionswellenlänge von 270 nm werden neben LTB₄ auch zwei weitere durch nichtenzymatische Hydrolyse aus LTA₄ entstandene all-*trans*-LTB₄-Isomere (6-*trans*-LTB₄ und 12-*epi*-6-*trans*-LTB₄) sowie durch gemeinsamen Angriff der 5- und 12-Lipoxygenase entstandene 5S,12S-Di-HETE detektiert. Zur Quantifizierung wird PGB₂ als interner Standard zugesetzt, das bei den von uns gewählten Bedingungen eine kürzere Retentionszeit aufweist.

Abb. 3-5 zeigt ein typisches Chromatogramm nach der Stimulation der Rindergranulozyten mit Calcium-Ionophor gebildeten Produkte.

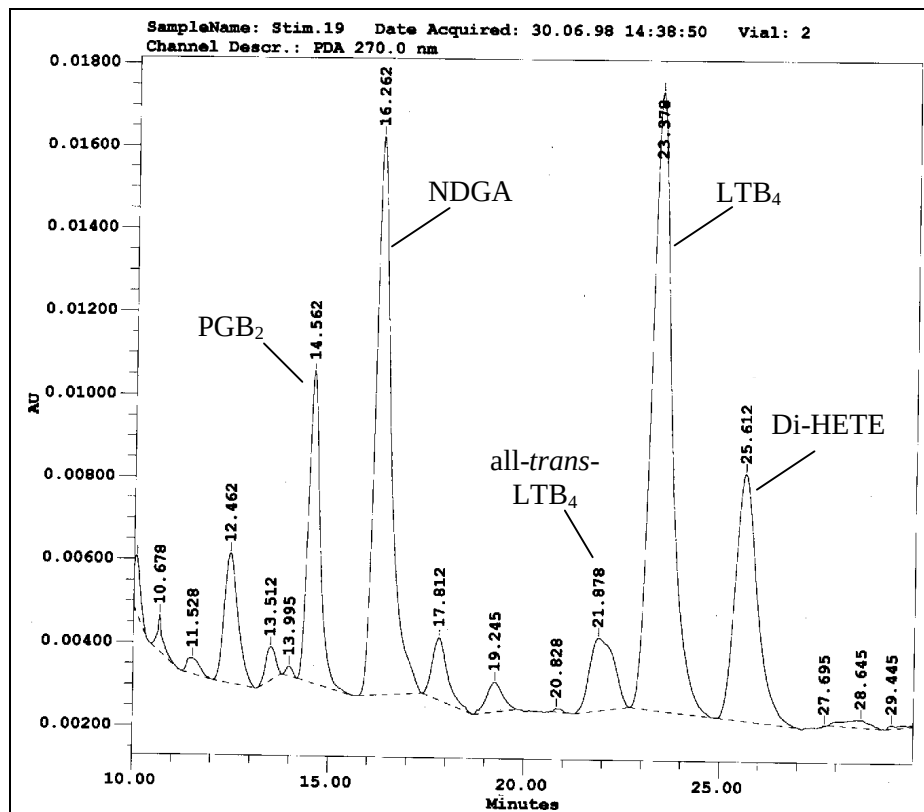


Abb. 3-5: *Reversed phase HPLC-Chromatogramm der nach Stimulation der neutrophilen Rindergranulozyten gebildeten 5-Lipoxygenase-produkte.* PGB₂: t_R = 14,56 min; NDGA: t_R = 16,26 min; all-trans-LTB₄: t_R = 21,88 min; LTB₄: t_R = 23,37 min; 5S,12S-Di-HETE: t_R = 25,61 min;

Konditionen der HPLC:

Mobile Phase:	THF / Methanol / Wasser / Essigsäure (25 / 30 / 45 / 0,1)
stationäre Phase:	Nucleosil C18
Flußrate:	0,9 ml / min
Detektion:	UV-Detektion bei 270 nm

3.3 Verfahren zur Bestimmung der Hemmung der Cyclooxygenase-2

In der Literatur sind zahlreiche Verfahren zur Bestimmung der Hemmung der Cyclooxygenase-2 beschrieben. Sie unterscheiden sich in einigen Parametern sehr stark:

1. in der verwendeten Enzymquelle (menschliche oder tierische Herkunft),
2. im Zellsystem (intakte normale Zellen, Zell-Linien, transfizierte Zellen),
3. in der Methode der Enzymaufbereitung (gereinigte Enzyme, Mikrosomen-, Ganzzell-assays),
4. im die COX-2 induzierenden Agens (LPS, IL-1 oder andere Cytokine) und
5. der Proteinkonzentration im Medium.

Die resultierenden IC_{50} -Werte können daher nur dann miteinander verglichen werden, wenn sie im gleichen Testmodell bestimmt worden sind. Eine größere Aussagekraft besitzen IC_{50} -Werte, die durch Verwendung der COX-Enzyme gleicher Spezies ermittelt wurden. Von besonderem Vorteil sind Humanvollblut-Assays.¹³³ Sie nutzen intakte humane Zellen wie Monozyten und Thrombozyten, die Ziele der antiinflammatorischen Therapie darstellen. Das anwesende Blutplasma verstärkt die Simulation physiologischer Gegebenheiten, und darüber hinaus kann für eine Meß-Reihe das Blut desselben Probanden verwendet werden.

Im Rahmen dieser Arbeit kamen menschliche Monozyten zum Einsatz, die aus dem peripheren Blut gesunder Spender isoliert wurden. Eingestellt auf eine Zellzahl von 10^6 Zellen pro Einheit auf einer Mikrotiterplatte, wurden sie mit Lipopolysacchariden (aus *Salmonella typhimurium*, 10 ng/ml) stimuliert und in Gegenwart bzw. Abwesenheit der Prüfsubstanz inkubiert. Das während dieser Zeit durch die induzierte COX-2 entstandene PGE_2 wurde anschließend von FIEBICH und Mitarb. (Universitätsklinikum Freiburg) mittels Radioimmunoassay quantitativ bestimmt.¹³⁴

Wie oben bereits erwähnt, ist bei der Interpretation der in der vorliegenden Arbeit enthaltenen Ergebnisse bezüglich COX-1 und COX-2 zu berücksichtigen, daß weder Zellsystem noch Enzymquelle identisch sind. Für die COX-1 wurden Rinderthrombozyten (HPLC-Methode) bzw. Schweinethrombozyten (MDA-Assay) verwendet, für die COX-2 dagegen humane Monozyten. Allerdings bestehen deutliche Korrelationen zwischen den mit Rinder- bzw. Schweine- und Humanthrombozyten ermittelten Werten für die Hemmung der COX-1.^{135, 136, 137}

Die größte Bedeutung kommt jedoch dem Quotienten f der IC_{50} -Werte (COX-1/COX-2-Ratio) einer Substanz für die Hemmung der beiden Isoenzyme zu (Gl. 3-1).

$$\text{Gl. 3-1 :} \quad f = \frac{IC_{50} \text{ COX - 1 } (\mu M)}{IC_{50} \text{ COX - 2 } (\mu M)}$$

Dieser Quotient setzt die absoluten, d.h. die für ein Testmodell spezifischen IC_{50} -Werte ins Verhältnis zueinander. Mit ihm können Aussagen dahingehend gemacht werden, ob eine Substanz dual ausgewogen oder mit einer Prävalenz gegenüber einer der beiden Isoformen inhibitorisch aktiv ist. Zwar handelt es sich um einen Verhältniswert, dieser kann aber am ehesten mit solchen verglichen werden, die unter Verwendung gleicher Zelltypen und gleicher Spezies ermittelt worden sind. Ist für einen Substanz $f > 1$, ist sie COX-2-prävalent. Bei $f \approx 1$ liegt ein dual ausgewogener Stoff vor, bei $f < 1$ ein vorwiegend COX-1-hemmender Stoff.

4 Spezieller Teil

4.1 Vorbemerkung

In den folgenden Abschnitten dieses Kapitels wird auf die *Synthese*, die *biochemische Untersuchung* und die sich daraus ergebenden *Struktur-Wirkungs-Beziehungen* der dargestellten Testverbindungen eingegangen.

Die Testverbindungen wurden hinsichtlich ihrer inhibitorischen Aktivität gegenüber der Cyclooxygenase-1, der 5-Lipoxygenase und der 12-Lipoxygenase untersucht. Die in den nachfolgenden Tabellen bezüglich der Hemmung der COX-1 aufgelisteten Werte wurden mit dem MDA-Assay bestimmt. Sofern nichts anderes angegeben ist, wird sich im folgenden bei der Angabe der Hemmung der COX-1 auf den MDA-Assay bezogen. Die nach der HPLC-Methode ermittelten Ergebnisse sind in kursiver Schrift danebengestellt.

Die Testsubstanzen zeigten in der Regel keine inhibitorische Aktivität gegenüber der 5- und der 12-Lipoxygenase. Nur im Falle einer Beeinflussung einer der beiden Lipoxygenasen werden die jeweiligen Ergebnisse der pharmakologischen Prüfung im einzelnen angegeben.

Die Aktivität bezüglich der Cyclooxygenase-2 wird gesondert im Abschnitt 4.8 (Seite 113) besprochen.

Die Werte für die Hemmung sind Angaben in Prozent, die IC₅₀-Werte in der Konzentration μM .

4.2 [4-(Methylsulfanyl)phenyl]- und [4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)-methanone

In Anlehnung an Verbindung **II** (Chloranalogon von SC 57666; siehe Abb. 2-1, Seite 39) war zunächst die Einführung einer *para*-Methylsulfongruppe in das Benzophenon-Molekül beabsichtigt. Da verschiedene Methylthioether als Hemmstoffe der Cyclooxygenase bekannt sind, war geplant, auch die entsprechenden Thioether darzustellen und einer pharmakologischen Untersuchung zu unterziehen. Der Arylrest (Ar) sollte hier in Analogie zu Diclofenac und Verbindung **I** (Chlor-Flosulid; siehe Abb. 1-17, Seite 27) zunächst mono- oder dichlor-substituiert werden. Daneben war beabsichtigt, besonders in *para*-Position des Arylrestes weitere Substituenten einzuführen. Schließlich war geplant, den Phenyl- gegen einen Thienylrest zu ersetzen. Beide Reste werden in der medizinischen Chemie als bioisoster angesehen, das heißt, das resultierende Molekül besitzt vergleichbare biologische Eigenschaften. Die Thienylanaloga besitzen eine höhere Lipophilie, weisen unterschiedliche elektronische Eigenschaften auf und sind dem Phenyl-Derivat aus therapeutischer Sicht bedingt überlegen. Beispiele in der Gruppe der NSAR sind Piroxicam/Tenoxicam und Ketoprofen/Tiaprofensäure.

4.2.1 Syntheseverfahren

Die Darstellung der *para*-substituierten Verbindungen **1** erfolgte durch FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung. Die Arylcarbonsäurechloride wurden mit Thioanisol in Dichlormethan in Anwesenheit von wasserfreiem Aluminiumchlorid umgesetzt. Die anschließende Oxidation der Thioether zu entsprechenden Methylsulfonylen **2** läßt sich mit einer wäßrigen Oxon[®]-Lösung in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol durchführen (Abb. 4-1).¹⁶⁹

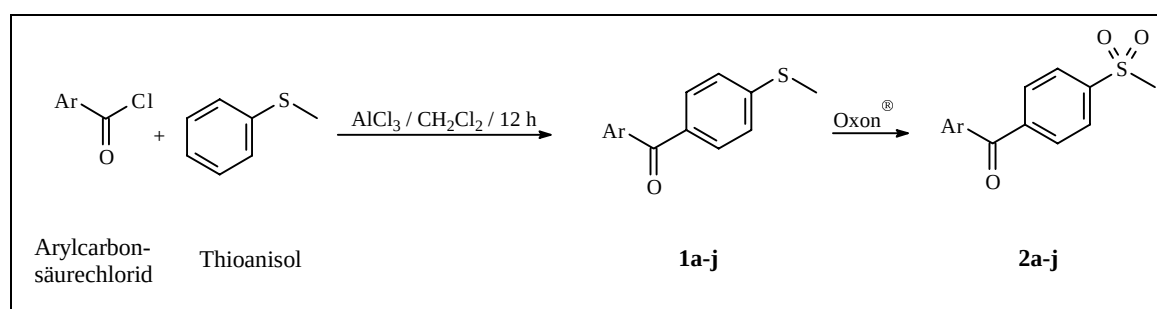


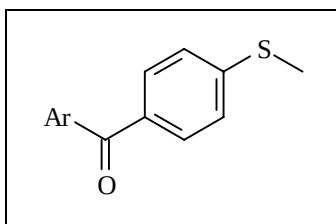
Abb. 4-1: Syntheschema zur Darstellung der [4-(Methylsulfanyl)phenyl]- und [4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)methanone.

Die Verbindungen **1** und **2** wurden im allgemeinen in guten Ausbeuten erhalten. Sie zeigen alle im IR-Spektrum (nicht abgebildet) die typische Carbonyl-Valenzschwingungsbande bei etwa 1650 cm^{-1} und im Falle der Sulfone (**2**) die charakteristischen Signale dieser Gruppe bei

~ 1320 und $\sim 1160\text{ cm}^{-1}$. Die ^1H -NMR-Spektren sind charakterisiert durch die Dubletts (AA', BB') für den *para*-substituierten Phenylring.

4.2.2 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

Tab. 4-1 faßt die Thioether **1** und die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen auf Aktivität gegenüber der Cyclooxygenase-1 zusammen.



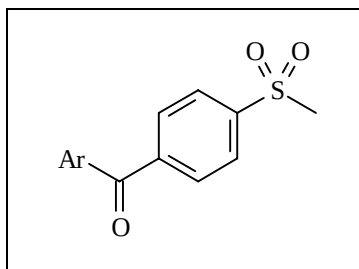
Verb. Nr.	Ar	Konzentration (μM)				IC_{50}
		10	3,3	1	0,33	
1a	Phenyl	100	100	87	44	0,37
1b	2-Chlorphenyl	100	92	33	14	1,36 / 0,37 ^a
1c	2,4-Dichlorphenyl	100	10	0	-	4,08 / 8,42 ^a
1d	2,6-Dichlorphenyl	100	54	0	-	3,19 / 2,30 ^a
1e	4-Chlorphenyl	38	-	-	-	-
1f	4-Methoxyphenyl	62	16	-	-	8,53
1g	4-Methylphenyl	85	-	17	-	3,32
1h	4-Nitrophenyl	16	-	-	-	-
1i	2-Thienyl	100	100	39	-	1,09 / 0,12 ^a
1j	2-Furyl	93	56	19	-	2,66

Tab. 4-1: Inhibitorische Aktivität der [4-(Methylsulfanyl)phenyl](aryl)methanone **1** gegenüber der COX-1.

(„-“: keine Messung in der angegebenen Konzentration)

^a Die kursiv gedruckten Werte wurden mit dem HPLC-Verfahren bestimmt.

Die Ergebnisse der Sulfone **2** sind in Tab. 4-2 gegenübergestellt.



Verb. Nr.	Ar	Konzentration (μM)			IC_{50}
		10	3,3	1	
2a	Phenyl	20	-	-	-
2b	2-Chlorphenyl	0	-	-	-
2c	2,4-Dichlorphenyl	0	-	-	-
2d	2,6-Dichlorphenyl	19	-	-	-
2e	4-Chlorphenyl	6	-	-	-
2f	4-Methoxyphenyl	10	-	-	-
2g	4-Methylphenyl	10	-	0	-
2h	4-Nitrophenyl	20	-	-	-
2i	2-Thienyl	26	-	-	-
2j	2-Furyl	0	-	-	-

Tab. 4-2: Inhibitorische Aktivität [4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)methanone **2** gegenüber der COX-1.
(„-“: keine Messung in der angegebenen Konzentration)

4.2.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die Sulfone mit der Struktur **2** hemmen die COX-1 nicht oder nur schwach. Die Verbindungen **2e** und **2h** zeigen eine geringe Hemmung der 5-LO. Bei einer Konzentration von 10 μM hemmt **2e** die Bildung um 40 %, **2h** um 52 %. Die übrigen Verbindungen **1** und **2** beeinflussen die Lipoxxygenase nicht. Bezieht man auf das unsubstituierte Derivat **1a** so können für die Thioether-Derivate (**1**) der Tab. 4-1 folgende Aussagen bezüglich Struktur und Wirkung getroffen werden:

- Eine Chlorsubstitution am Phenylring hat in jedem Fall einen Rückgang der Aktivität im Vergleich zu **1a** ($\text{IC}_{50} = 0,37 \mu\text{M}$) zur Folge. Das an Position 2 substituierte Derivat **1b** zeigt noch gute Aktivität ($\text{IC}_{50} = 1,36 \mu\text{M}$). Die Einführung eines weiteren Chloratoms in Position 4 bzw. 6 führt zu einer Zunahme des IC_{50} -Wertes. Das 4-Chlor-Derivat **1e** zeigt keine Aktivität.
- Die Substitution in Position 4 des Phenylringes zieht eine Verringerung der Aktivität gegenüber **1a** nach sich. Ein völliger Verlust der Aktivität ist für das 4-Nitro-Derivat **1h** und wie für das vorangehend erwähnte 4-Chlor-Derivat **1e** zu beobachten. Geringen Einfluß bezüglich der COX-1 zeigen das Methoxy- ($\text{IC}_{50} = 8,53 \mu\text{M}$) bzw. das Methyl-Derivat ($\text{IC}_{50} = 3,32 \mu\text{M}$).

- Der Austausch des Phenylrings gegen Thiophen oder Furan hat eine verringerte Wirksamkeit bezüglich der COX-1 zur Folge, das 2-Thienyl-Derivat **1i** ($IC_{50} = 1,09 \mu M$) ist jedoch dem Furyl-Derivat **1j** ($IC_{50} = 2,66 \mu M$) deutlich überlegen.

Abb. 4-2 faßt die Ergebnisse graphisch zusammen.

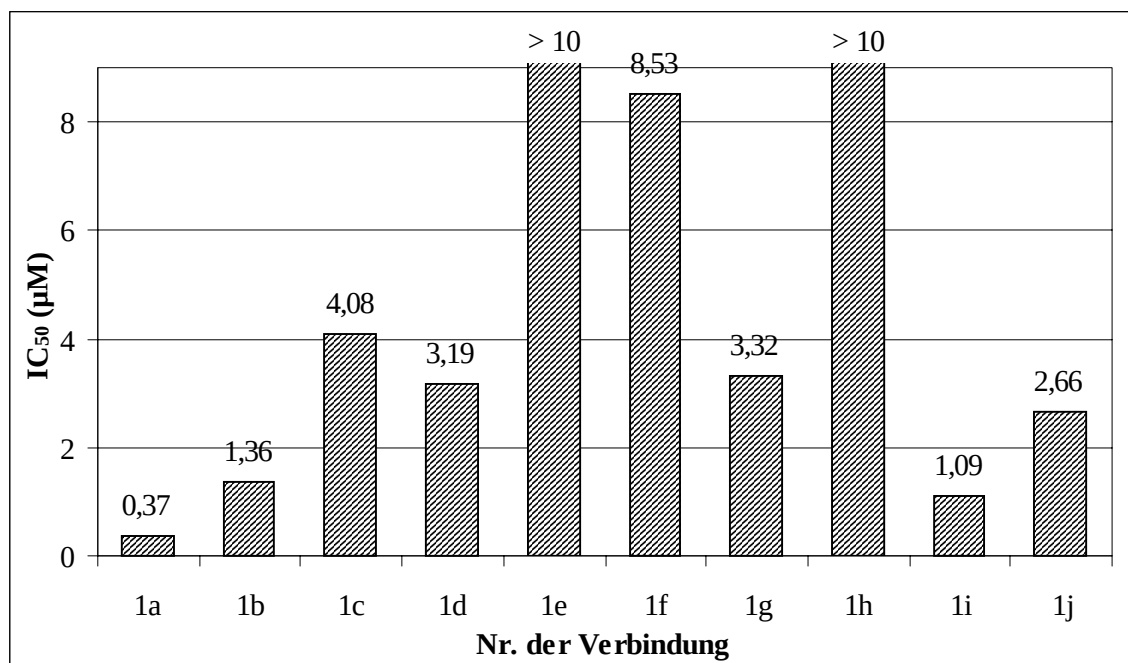


Abb. 4-2: IC_{50} -Werte der [4-(Methylsulfanyl)phenyl](aryl)methanone **1** bezüglich der COX-1. (Die Werte „> 10“ bedeuten: IC_{50} -Wert oberhalb $10 \mu M$.)

4.2.4 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Die Thioether (**1**) stellen zum Teil gute Inhibitoren der Cyclooxygenase-1 dar. Als Arylreste sind am besten unsubstituierte Phenyl und 2-Thienyl geeignet. Das 2-Chlor-Derivat ist nahezu äquipotent. Eine Substitution in Position 4 wird kaum toleriert. Nur die Methylverbindung **1g** zeigt geringe Aktivität. Die Methylgruppe zeigt von den untersuchten Substituenten als einzige einen +I-Effekt. Diese Tatsache könnte der Grund für den beobachteten Effekt sein. Diese Vermutung läßt sich aber erst endgültig klären, wenn entsprechende Untersuchungen an einer größeren Zahl an Substituenten vorgenommen werden.

Die Sulfone (**2**) hemmen die Cyclooxygenase-1 nicht.

Als Erklärung für diese Befunde lassen sich folgende Überlegungen anstellen:

- Der zur Verfügung stehende Raum an der Bindungsstelle der COX-1 ist nicht groß genug, um die Methylsulfongruppe zu tolerieren. Zur Überprüfung dieser Hypothese müssen zusätzlich entsprechende Methylsulfoxide synthetisiert werden, die unter Umständen den räumlichen Anforderungen der Bindungsstelle noch genügen.

- Die Aktivität der Verbindungen **1** ist direkt an die Thioether-Struktur gebunden. In diesem Fall kommt die peroxidase-reduzierende Eigenschaft dieses Elementes als Wirkprinzip in Frage. Dieser Mechanismus ist für eine Reihe *para*-substituierter Thioanisol-Derivate nachgewiesen worden.⁵⁷

4.3 *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamide und deren Abkömmlinge

4.3.1 *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamide

Als nächster Schritt der Arbeit war die Einführung einer *para*-Methansulfonamidgruppe in das Benzophenonmolekül geplant.

4.3.1.1 Syntheseverfahren

Para-substituierte Arylketone lassen sich durch FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung darstellen, sofern der betreffende Aromat über eine ausreichende Aktivität verfügt (siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128). Die Zwischenverbindung **III** wurde durch Umsetzung von Anilin mit Methansulfonylchlorid nach der in Abschnitt 5.2.1.3 (Seite 130) beschriebenen Methode erhalten. **III** besitzt hinreichende Aktivität,^{138, 139} so daß eine FRIEDEL-CRAFTS-Reaktion zu den Zielmolekülen der Struktur **3** möglich war (Abb. 4-3).

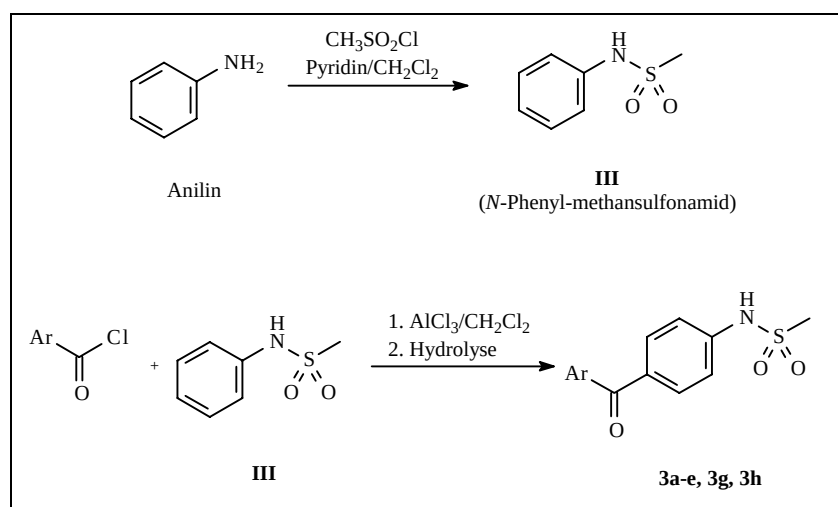


Abb. 4-3: Syntheschema zur Darstellung der *N*-(4-Aroylphenyl)-methansulfonamide.

Die Ausbeuten waren je nach Substitution mäßig bis gering. Die 4'-Chlorphenyl-Verbindung ließ sich überraschenderweise nicht nach der gewählten Methode darstellen. In mehreren Versuchen konnte jeweils nur Edukt **III** isoliert werden. Deshalb wurde die Variante von AYYANGAR¹⁴⁰ angewendet. Unter FRIEDEL-CRAFTS-Bedingungen entsteht aus Benzotrichlorid (α,α,α -Trichlortoluol) ein Dichlorcarbenium-tetrachloroaluminatkomplex, der durch elektrophilen Angriff in der Lage ist, Aromaten zu acylieren. Auf diese Weise gelang mit 1-Chlor-4-trichlormethylbenzol und *N*-Phenyl-methansulfonamid (**III**) in 1,2-Dichlorethan die Darstellung der Verbindung **3f** (Abb. 4-4).

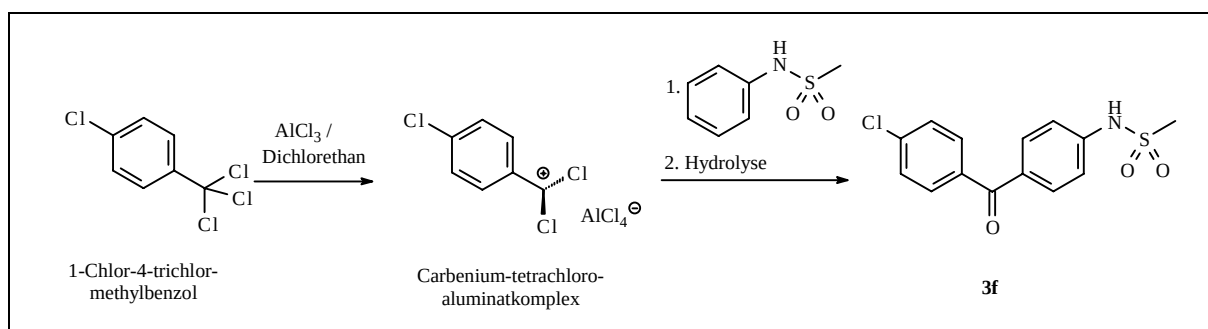


Abb. 4-4: Darstellung von **3f** nach der Methode von AYYANGAR.¹⁴⁰

Abb. 4-5 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von **3a** (Ausschnitt). Neben den charakteristischen Signalen des *para*-substituierten Aromaten (AA' und BB' bei 7,32 bzw. 7,83 ppm) ist das Signal des 4'-Protons auffällig. Es erscheint phänotypisch bei 7,60 ppm als Pseudo-Triplett, es ist jedoch auf zwei Dubletts zurückzuführen, die jeweils eine *meta*-Kopplung aufweisen. Die übrigen aromatischen Protonen bilden Multipletts bei 7,46-7,51 bzw. 7,75-7,78 ppm. Jeweils als Singulett erscheinen das NH-Proton (7,41 ppm) und die aliphatische Methylgruppe (3,12 ppm).

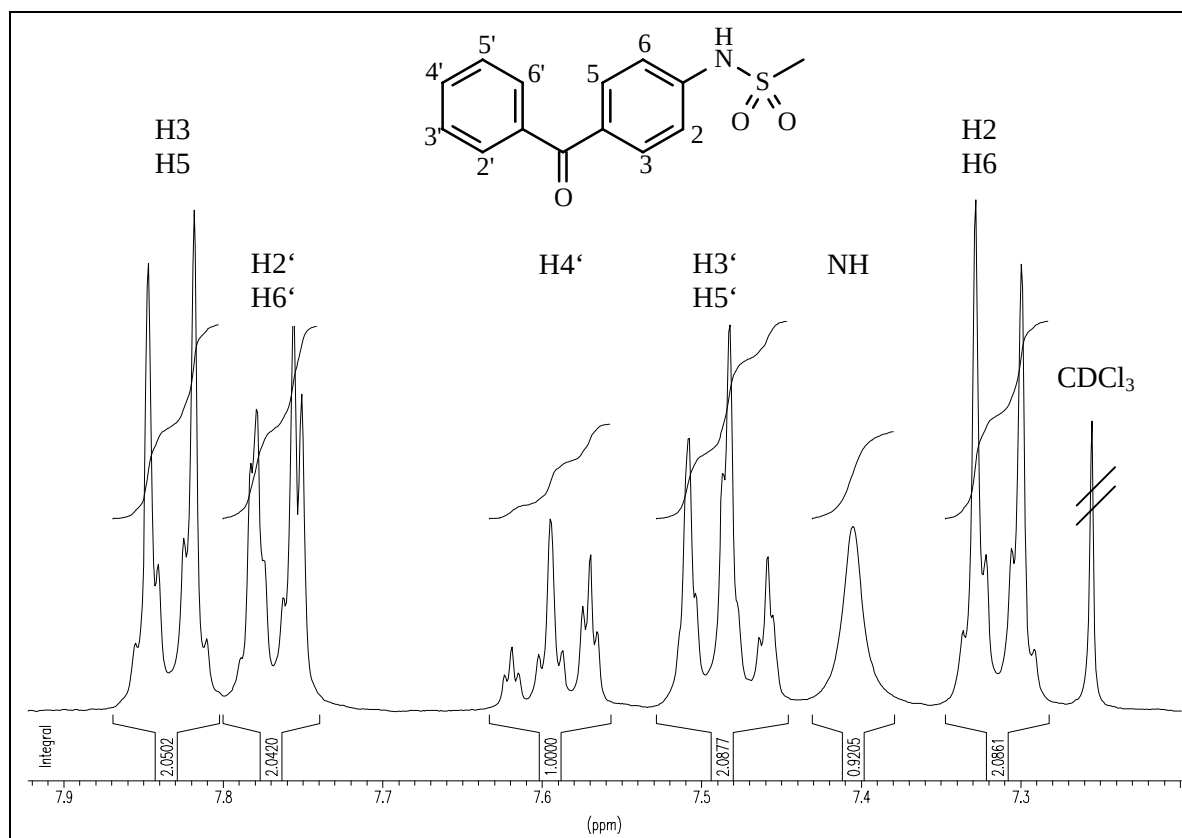
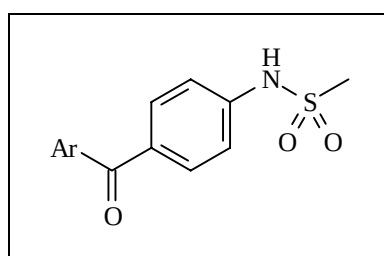


Abb. 4-5: ¹H-NMR-Spektrum (Ausschnitt) von **3a** (300 MHz, CDCl₃).

Das IR-Spektrum der Verbindung **3a** weist die erwarteten Banden auf: Stark ausgeprägt sind die Valenzschwingungs-Signale der Carbonylfunktion bei 1645 cm^{-1} und der Sulfonamidgruppe bei 1320 und 1150 cm^{-1} . Ferner erscheinen die Valenzschwingungen der NH-Gruppe bei etwa 3230 cm^{-1} und der C=C-Doppelbindungen bei 1600 , 1575 und 1510 cm^{-1} .

4.3.1.2 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

Tab. 4-3 zeigt die Ergebnisse der Untersuchungen der *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamide bezüglich der COX-1.



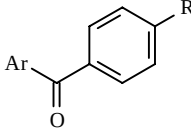
Verb. Nr.	Ar	Konzentration (μM)				IC_{50}
		10	3,3	1	0,33	
3a	Phenyl	100	34	18	10	4,11 / 3,40 ^{a)}
3b	2-Chlorphenyl	30	-	-	-	-
3c	2,4-Dichlorphenyl	17	-	-	-	-
3d	2,6-Dichlorphenyl	0	-	-	-	-
3e	2,6-Difluorphenyl	30	-	-	-	-
3f	4-Chlorphenyl	0	-	-	-	-
3g	4-Methylphenyl	45	-	-	-	-
3h	2-Thienyl	89	73	27	-	1,60

Tab. 4-3: Inhibitorischen Aktivität der *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamide gegenüber der COX-1. („-“: keine Messung in der angegebenen Konzentration)

^{a)} Der kursiv gedruckte Wert wurde mit dem HPLC-Verfahren bestimmt.

4.3.1.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Einzig das unsubstituierte Phenyl- bzw. 2-Thienyl-Derivat **3a** bzw. **3h** zeigt eine beachtliche inhibitorische Aktivität gegenüber der Cyclooxygenase-1. Mit einem IC_{50} -Wert von $1,60\text{ }\mu\text{M}$ ist **3h** ein guter Hemmstoff, **3a** besitzt noch mäßige Wirksamkeit ($\text{IC}_{50} = 4,11\text{ }\mu\text{M}$). Eine Substitution im Arylrest hat eine Verminderung oder einen Verlust der Aktivität zur Folge. Lediglich das 4-Methylphenyl-Derivat **3g** hemmt die COX-1 geringfügig (Hemmung: 45 % bei $10\text{ }\mu\text{M}$). Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen für die entsprechenden [4-(Methylsulfanyl)phenyl](aryl)methanone. In Tab. 4-4 sind die Hemmpotenzen der entsprechenden Sulfonamide und Sulfanyl-Derivate einander gegenübergestellt.

	Verb. Nr.	R	Ar	IC ₅₀ ^{a)}
	1a	-SCH ₃	Phenyl	0,37
	3a	-NHSO ₂ CH ₃	Phenyl	4,11
	1g	-SCH ₃	4-Methylphenyl	3,32
	3g	-NHSO ₂ CH ₃	4-Methylphenyl	45 %
	1i	-SCH ₃	2-Thienyl	1,09
	3h	-NHSO ₂ CH ₃	2-Thienyl	1,60

Tab. 4-4: COX-1-Inhibition von **3a**, **3g**, **3h** im Vergleich zu **1a**, **1g**, **1i**.

^a IC₅₀-Wert bzw. Hemmung bei 10 µM in Prozent.

Die inhibitorische Aktivität der Thienyl-Derivate (**1i**, **3h**) bezüglich der COX-1 liegt in der gleichen Größenordnung. In den übrigen Fällen besitzen die Methylthioether (**1a**, **1g**) eine signifikant höhere Wirksamkeit.

4.3.2 Tetrahydro-1*H*-isothiazol-1,1-dione

Im Vordergrund für die anschließenden Untersuchungen stand die Frage, ob die Flexibilität der Methansulfonamidgruppe für die Aktivität der Verbindung **3a** von Bedeutung ist. Die Tetrahydro-1*H*-isothiazol-1,1-dione (1,3-Propansultame) sind als Analoga der oben besprochenen Methansulfonamide anzusehen, bei denen das Methansulfonamid-Element Teil eines Ringsystems ist (Abb. 4-6). Durch diesen „Einbau“ in den Isothiazolring wird nicht nur die freie Beweglichkeit eingeschränkt, sondern es geht auch die freie NH-Funktion verloren.

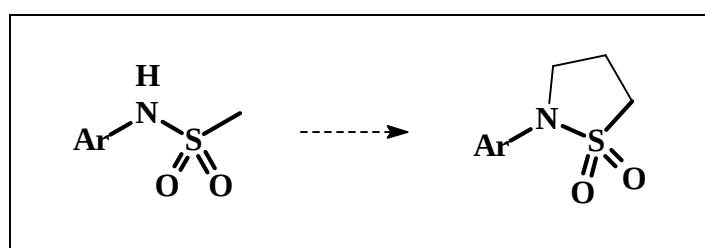


Abb. 4-6: 1,3-Propansultame als ringgeschlossene Methansulfonamid-Derivate.

4.3.2.1 Syntheseverfahren

Die Synthese von *N*-arylsubstituierten Tetrahydro-1*H*-isothiazol-1,1-dionen ist auf unterschiedliche Weise möglich. Bedeutung besitzen vor allem zwei Methoden:

1. Umsetzung von Halogenpropansulfonsäurechloriden mit Aminen:

3-Halogen-1-propansulfonsäurechloride kondensieren mit aromatischen Aminen zu den entsprechenden 3-Halogen-1-propansulfonamiden, die bei der Behandlung mit Basen oder basisch reagierenden Salzen die *N*-Aryl-tetrahydro-1*H*-isothiazol-1,1-dione ergeben. In Arbeiten von HELFERICH^{141, 142, 143} und ERMAN¹⁴⁴ wird die Darstellung verschiedener *N*-arylsubstituierter 1,3-Propansultame auf diesem Wege beschrieben (Methode A, Abb. 4-7).

2. Darstellung aus *N*-substituierten 2-Aminoalkoholen:

Substituierte Isothiazolidindione lassen sich durch eine Cyclisierungsreaktion aus *N,O*-dimesylierten, *N*-substituierten 2-Aminoalkoholen unter der Einwirkung von *n*-Butyllithium darstellen. Die α -Wasserstoffatome beider Sulfonylgruppen sind acide genug, um durch *n*-Butyllithium deprotoniert zu werden. Nur das von dem *N*-Mesylat abstammende Anion kann durch einen intramolekularen Angriff den Ringschluß durchführen, wobei das *O*-Mesylat eliminiert wird (Methode B, Abb. 4-7).¹⁴⁵

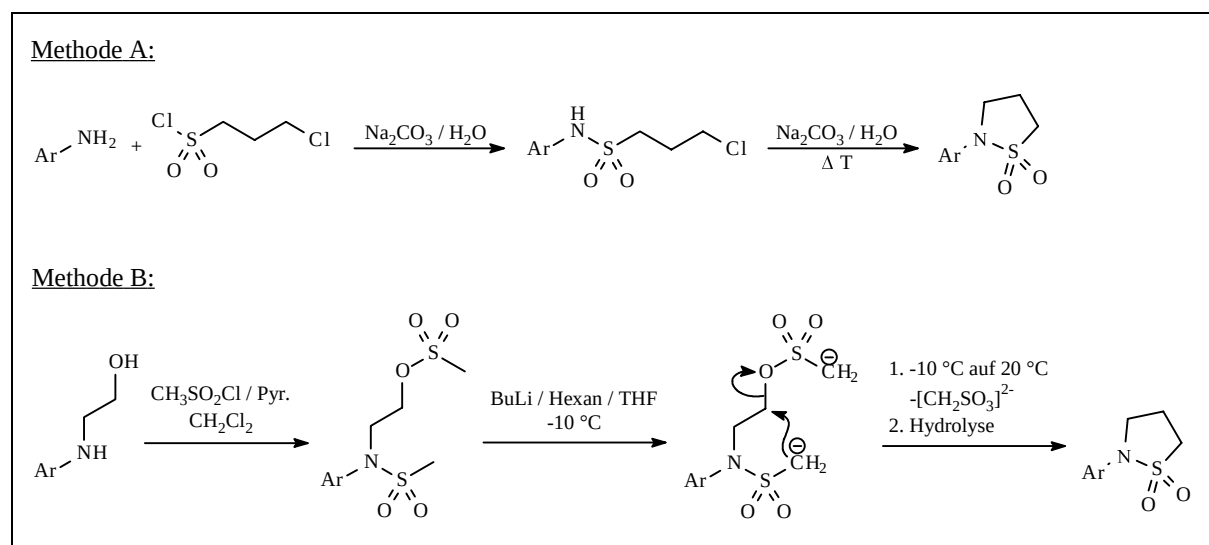


Abb. 4-7: Synthesemethoden von *N*-substituierten 1,3-Propansultamen.

Im Zuge dieser Arbeit wurde auf die von COOPER beschriebene Synthesestrategie (Methode B) zur Herstellung der Vorstufe *N*-Phenyl-1,3-propansultam (**IV**) zurückgegriffen.¹⁴⁵ **IV** ließ sich nach einer FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung mit Benzoylchloriden zu den gewünschten Verbindungen der allgemeinen Struktur **4** umsetzen (Abb. 4-8). Die Ausbeuten lagen zwischen 19 % für **4g** und 78 % für **4i**.

Das ¹H-NMR-Spektrum von **4a** (Abb. 4-9) zeigt bei hohen Feld die Signale der aliphatischen Methylengruppen: Die Protonen der mittleren CH₂-Gruppe ergeben ein Quintett bei 2,58 ppm,

die Protonen der beiden verbleibenden Methylengruppen erscheinen als Triplet (3,42 ppm: NCH_2 , 3,84 ppm: CH_2SO_2). Die aromatischen Protonen treten zwischen 7,27 und 7,83 ppm in Resonanz. Im Erscheinungsbild entsprechen sie den entsprechenden Protonen von **3a** (siehe Abb. 4-5, Seite 58).

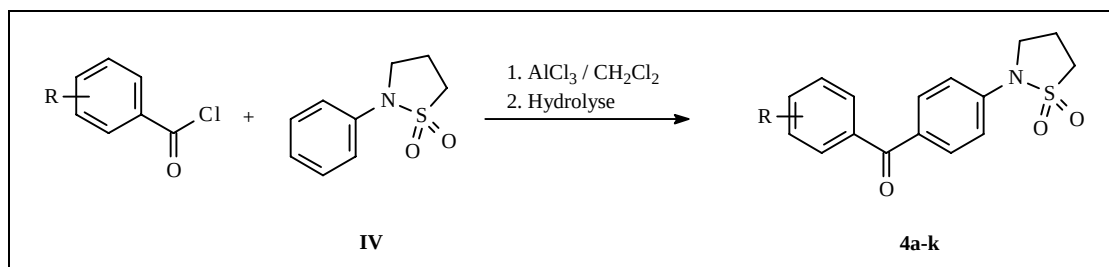


Abb. 4-8: Syntheseschema der 4-Benzoyl-1,3-propansultame.

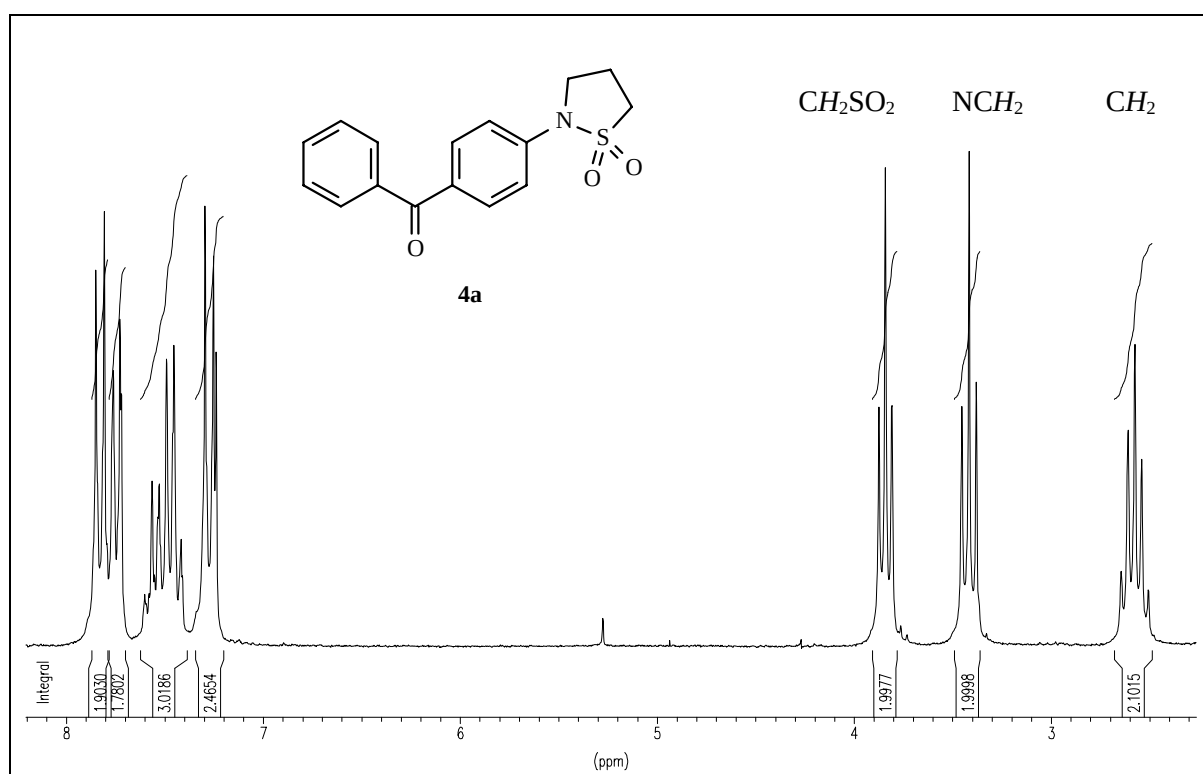
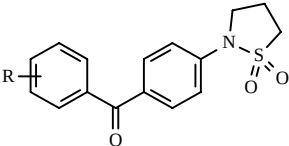


Abb. 4-9: ^1H -NMR-Spektrum von **4a** (200 MHz, CDCl_3).

4.3.2.2 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

In Tab. 4-5 sind die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen zur inhibitorischen Aktivität der 2-(4-Benzoylphenyl)tetrahydro-1*H*-isothiazol-1,1-dione gegenüber der COX-1 wiedergegeben.

	Verb. Nr.	R	Konzentration (μM)
			10
	4a	H	19
	4b	2-Cl	13
	4c	2,4-di-Cl	17
	4d	2,6-di-Cl	0
	4e	2,6-di-F	0
	4f	3-Cl	17
	4g	3,4-di-Cl	15
	4h	4-Cl	16
	4i	4-OCH ₃	17
	4j	4-CH ₃	0
	4k	4-NO ₂	12

Tab. 4-5: Inhibitorischen Aktivität der 2-(4-Benzoylphenyl)tetrahydro-1*H*-isothiazol-1,1-dione gegenüber der COX-1.
(Angabe der Hemmung in Prozent.)

Alle Derivate inhibieren die COX-1 nur geringfügig oder nicht. Die Verbindung **4k** besitzt bezüglich der 5-LO einen IC₅₀-Wert von 10 μM . Die übrigen Verbindungen der Struktur **4** besitzen gegenüber diesem Enzym nur geringe oder keine Hemmung.

4.3.3 (*N*-Methylsulfonyl-dihydroindolyl)- und (*N*-Methylsulfonyl-tetrahydrochinolyl)(phenyl)methanone

[*N*-(Methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1*H*-5-indolyl](phenyl)methanone (**5**) und [*N*-(Methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl](phenyl)methanone (**6**) lassen sich vom *N*-(4-Benzoylphenyl)methansulfonamide (**3**) ableiten. Bei ihnen ist das Stickstoffatom in einen Dihydroindol- bzw. Tetrahydrochinolinring eingebunden (Abb. 4-10).

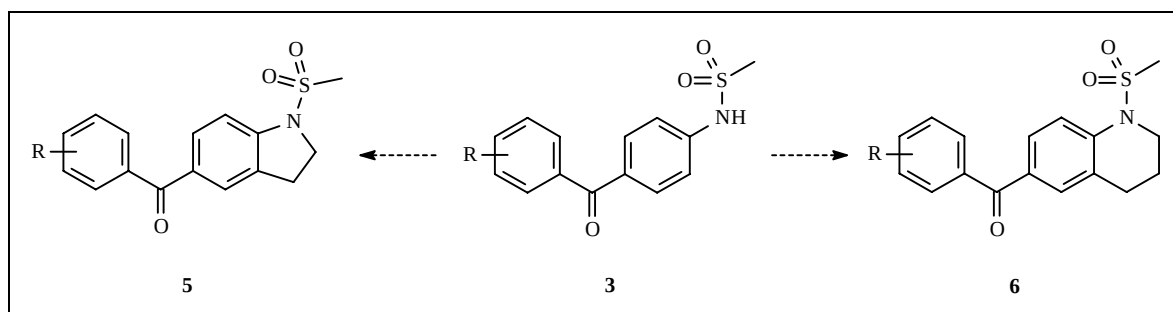


Abb. 4-10: (*N*-Methylsulfonyl-dihydroindolyl)- und (*N*-Methylsulfonyl-tetrahydrochinolyl)-(phenyl)methanone als Abkömmlinge der *N*-(4-Benzoylphenyl)methansulfonamide.

4.3.3.1 Syntheseverfahren

Die Darstellung der (*N*-Methylsulfonyl-dihydroindolyl)(phenyl)- und (*N*-Methylsulfonyl-tetrahydrochinolyl)(phenyl)methanone erfolgte in Analogie zur Synthese der *N*-(4-Benzoyl-phenyl)methansulfonamide (Abschnitt 4.3.1.1). Anstelle von Anilin wurde 1,2-Dihydroindol (Indolin) bzw. 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin mit Methansulfonylchlorid in guten Ausbeuten zu den entsprechenden Methansulfonamiden **V** bzw. **VI** umgesetzt. Die weitere Umsetzung zu den Verbindungen **5a-f** und **6a-f** erfolgte mit substituierten Benzoylchloriden nach FRIEDEL-CRAFTS (Abb. 4-11). Die Acylierung gelang regioselektiv in *para*-Position zum Stickstoff und ergab die 5-Acyl-(methansulfonyl)indoline bzw. 6-Acyl-(methansulfonyl)tetrahydrochinoline mit Ausbeuten in der Regel größer 70 %. Lediglich bei Verwendung 4-chlor-substituierter Benzoylchloride wurden die gewünschten Verbindungen in geringerer Ausbeute (62 %) erhalten.

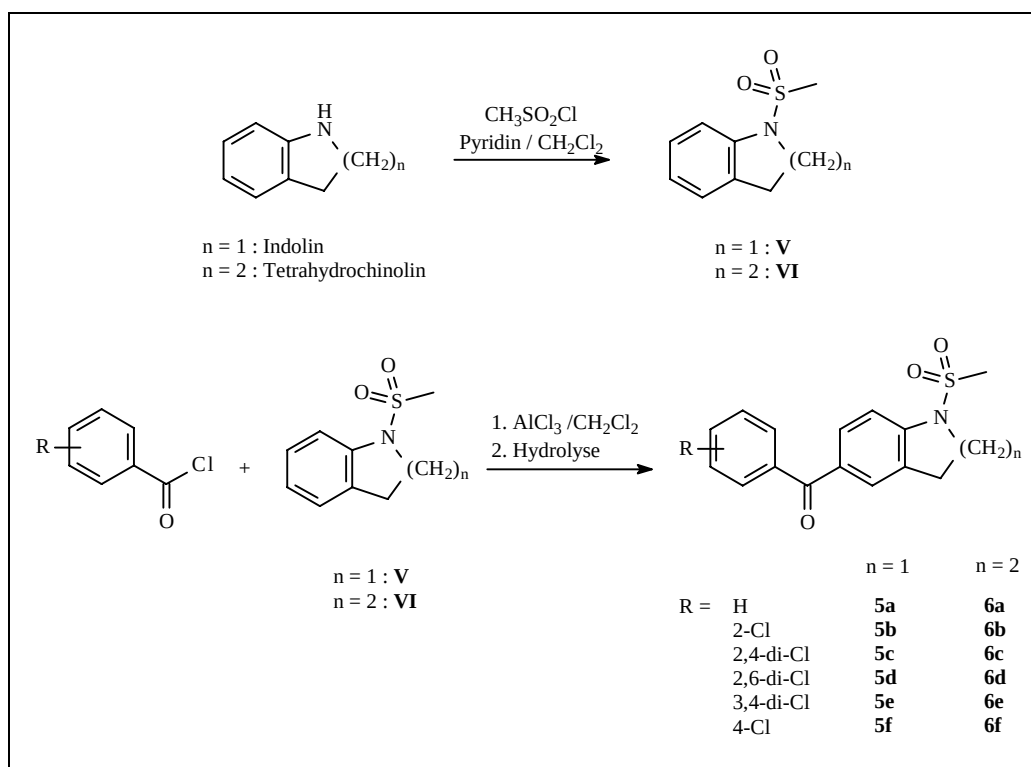


Abb. 4-11: Syntheschema zur Darstellung der (*N*-Methylsulfonyl-dihydroindolyl)- und (*N*-Methylsulfonyl-tetrahydrochinolyl)(phenyl)methanone.

Der Angriff des positivierten Carbonylkohlenstoffatoms an den Methansulfonamiden **V** bzw. **VI** kann prinzipiell sowohl in *para*-Position zum Stickstoffatom als auch in *para*-Position zur Methylengruppe am Aromaten erfolgen, da beide Positionen durch die Substituenten eine ausreichende Elektronendichte aufweisen. Eine elektrophile Substitution in der jeweiligen *ortho*-Position ist aus sterischen Gründen ungünstig.

Die Einführung des Benzoylrestes wurde in *para*-Position zum Stickstoffatom erwartet, da der positiv-mesomere Effekt des amidischen Stickstoffatoms den positiv-induktiven Effekt

der Methylengruppe insgesamt übertreffen sollten, und in Analogie zu der von KETCHA beschriebenen regioselektiven FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von 1-(Phenylsulfonyl)indolin mit Phthalsäureanhydrid in *para*-Position.¹⁴⁶

Die Prüfung der Regiochemie für **5a-f** und **6a-f** wird beispielhaft für **5f** (Abb. 4-12) gezeigt.

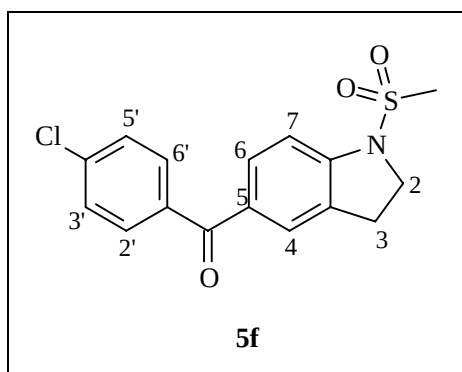


Abb. 4-12: Struktur von **5f**.

Im aromatischen Bereich des ¹H-NMR-Spektrums von **5f** sollten folgende Signale auftreten: Ein Singulett für H4, jeweils ein Dublett für die Protonen an Position 6 und 7 und zwei Dubletts (AA', BB') für den *para*-substituierten Aromaten. Abb. 4-13 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von **5f**.

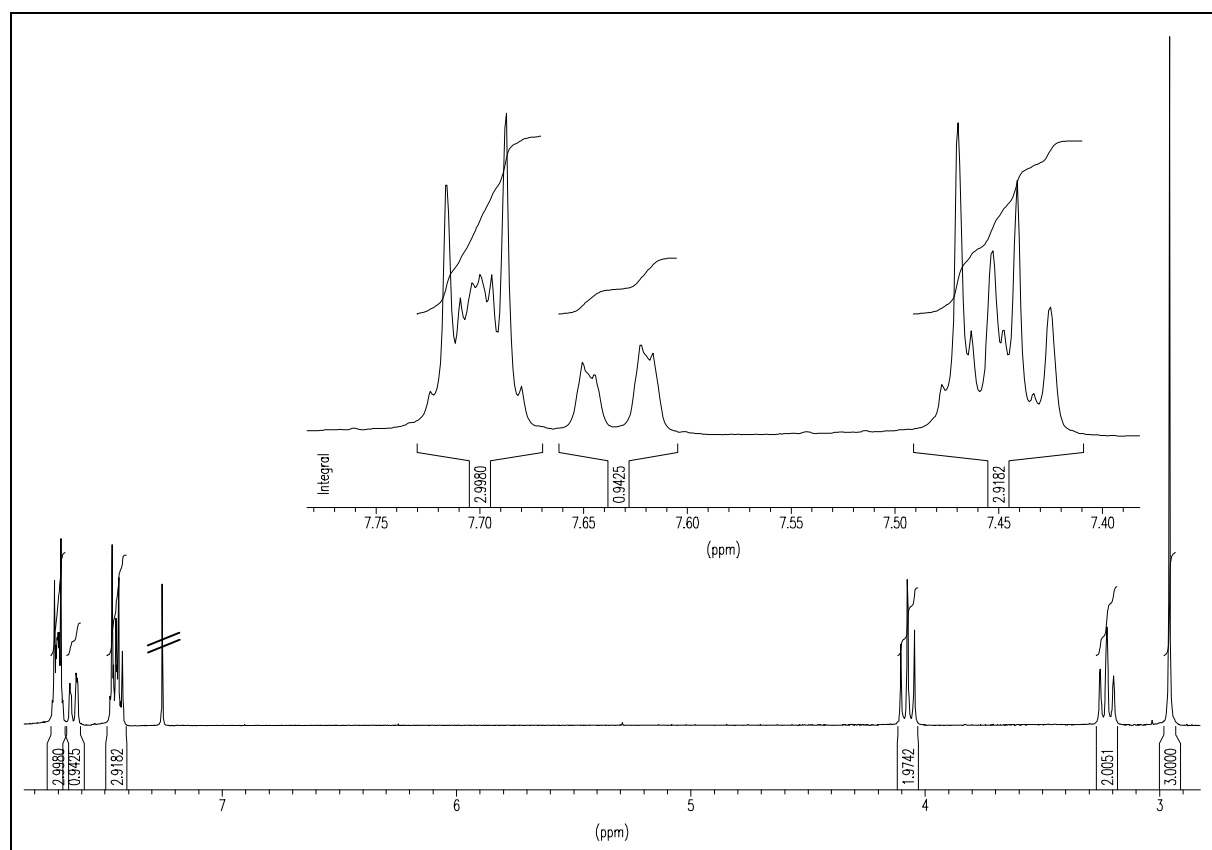


Abb. 4-13: ¹H-NMR-Spektrum von **5f** (400 MHz, CDCl₃).

Alle theoretisch zu erwartenden Signale für **5f** finden sich im Spektrum: Die Methylgruppe ergibt ein Singulett bei 2,94 ppm, die Methylengruppe am Aromaten ein Triplett bei 3,21 ppm, ebenso die Methylengruppe am Stickstoffatom (4,06 ppm). Bei tiefem Feld sind die beiden Dubletts des *para*-substituierten Aromaten bei 7,44 und 7,68 ppm vorzufinden. Ferner lässt sich mit der Intensität eines Protons ein Dublett bei 7,42 ppm, ein doppeltes Dublett bei 7,62 ppm und ein Dublett bei 7,68 ppm detektieren.

Für das Proton an Position 4 der postulierten Struktur **5f** kommt nur das Signal bei 7,68 ppm in Frage, das aufgrund einer *meta*-Kopplung ($^4J = 1,6$ Hz) als Dublett erscheint. Die beiden übrigen Dubletts (7,42 bzw. 7,62 ppm) kommen wegen der Kopplungskonstanten von 8,5 bzw. 8,2 Hz nicht für dieses Proton in Frage. Zur Sicherung dieser Annahme - und damit des gesamten Strukturvorschlages - wurde ein NOE-Differenz-Spektrum von **5f** aufgenommen, wobei auf das Signal der Methylengruppe (Position 3, Abb. 4-12) bei 3,21 ppm eingestrahlt wurde. Lediglich für das Proton an Position 4 (7,68 ppm) sollte infolge der räumlichen Nähe zur Sonde ein Signal im NOE-Differenz-Spektrum zu beobachten sein.

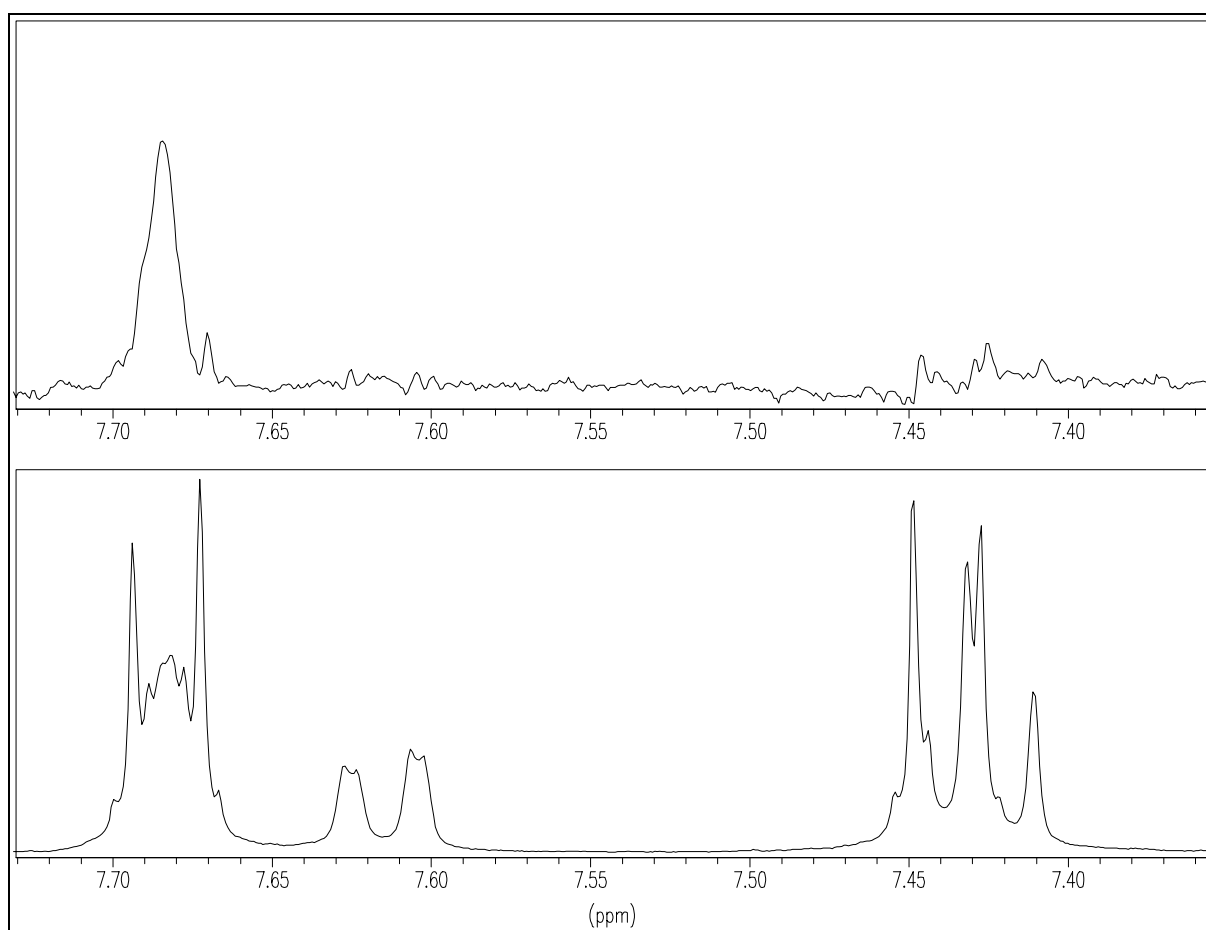


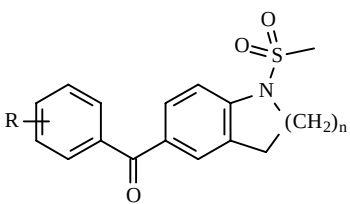
Abb. 4-14: NOE-Experiment der Verbindung **5f** (400 MHz, CDCl_3 ; Einstrahlfrequenz: 5685,48 Hz [entsprechend 3,21 ppm]). Oben: NOE-Differenz-Spektrum (Ausschnitt). Unten: ^1H -NMR-Spektrum von **5f** (Ausschnitt).

Das NOE-Differenz-Spektrum zeigt bei 7,68 ppm das zuvor diskutierte Signal. Damit ist das Dublett bei 7,68 ppm eindeutig dem Proton an C4 zuzuordnen. Das doppelte Dublett bei 7,62 ppm stammt von dem Proton an C6 und das verbleibende Dublett, das einem Proton entspricht, geht auf das Proton an C7 zurück.

Somit konnte mittels des NOE-Experiments die Regiochemie von **5f** und die auf Shift und Kopplung beruhende Interpretation gesichert werden.

4.3.3.2 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

Tab. 4-6 faßt die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen der (*N*-Methylsulfonyl-dihydroindolyl)- und (*N*-Methylsulfonyl-tetrahydrochinolyl)(phenyl)methanone zusammen.

	Verb. Nr.	n	R	Konzentration (µM)
				10
	5a	1	H	20
	6a	2	H	30
	5b	1	2-Cl	15
	6b	2	2-Cl	13
	5c	1	2,4-di-Cl	10
	6c	2	2,4-di-Cl	12
	5d	1	2,6-di-Cl	0
	6d	2	2,6-di-Cl	17
	5e	1	3,4-di-Cl	0
	6e	2	3,4-di-Cl	0
	5f	1	4-Cl	15
	6f	2	4-Cl	17

Tab. 4-6: Inhibitorischen Aktivität der (*N*-Methylsulfonyl-dihydroindolyl)- und (*N*-Methylsulfonyl-tetrahydrochinolyl)(phenyl)methanone gegenüber der COX-1.
(Angabe der Hemmung in Prozent.)

Die Verbindung **6d** hemmt die 5-LO mit einem IC₅₀-Wert von 10 µM. Die übrigen Verbindungen der Struktur **5** oder **6** besitzen hier kaum oder keine Aktivität.

4.3.4 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Aus der Reihe der *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamide (**3**), der Tetrahydro-1*H*-isothiazol-1,1-dione (**4**) und (*N*-Methylsulfonyl-dihydroindolyl)- und (*N*-Methylsulfonyl-tetrahydrochinolyl)(phenyl)methanone (**5** und **6**) besitzen lediglich die Phenyl- und 2-Thienyl-Derivate **3a** bzw. **3h** eine bemerkenswerte inhibitorische Aktivität bezüglich der COX-1. Die Eingliederung der Methansulfonamidgruppe in ein Ringsystem oder die Einbindung des Stickstoffs in einen Indolin- bzw. Tetrahydrochinolin-Heterocyclus verringert die inhibitorische Potenz signifikant.

Bei den *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamiden besitzt der Arylrest einen beträchtlichen Einfluß auf die Wirksamkeit. Das Phenyl- (**3a**) oder das 2-Thienyl-Derivat (**3h**) erwiesen sich als aktiv, daneben zeigte **3g** (*para*-Toluy) geringe inhibitorische Aktivität gegenüber der COX-1, die übrigen am Aromaten substituierten Derivate sind inaktiv. Die Ergebnisse decken sich mit den vorangehenden Befunden der [4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)methanone (**1**), bei denen die Phenyl-, 2-Thienyl- und *para*-Methylphenyl-Verbindungen ebenfalls inhibitorische Aktivität auf die COX-1 besitzen (vgl. Abschnitt 4.2, Seite 52). Im Vergleich zu den Thioethern (**1**) hemmen die *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamide (**3**) die COX-1 mit geringerer Potenz.

Zur Erklärung der Aktivität der unsubstituierten Phenyl- bzw. *para*-Toluy-Verbindungen lassen sich strukturverwandte klassische NSAR, wie beispielsweise Ketoprofen, Ketorolac oder Tolmetin, heranziehen (Abb. 4-15).

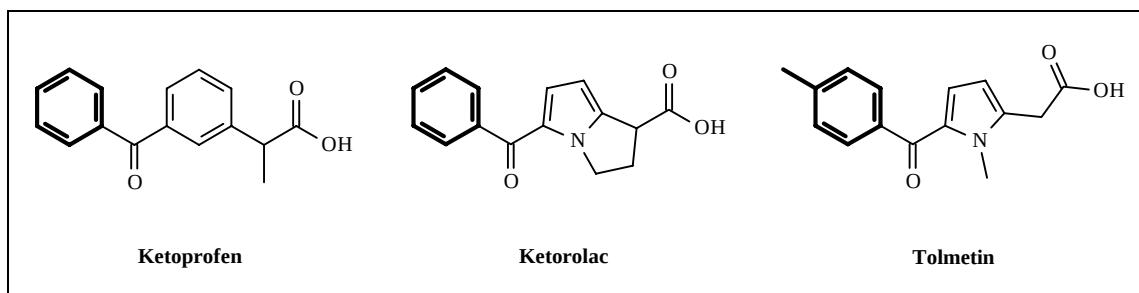


Abb. 4-15: Phenyl- und *para*-methylphenyl-substituierten *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamiden strukturverwandte NSAR.

Die gute Wirksamkeit des 2-Thienyl-Derivates **3h** im Vergleich zu **3a** (Ar = Phenyl) ist auf die gesteigerte Lipophilie zurückzuführen. Als Erklärung der geringen Aktivität der chlor-substituierten *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamide (**3b-f**) kommen vor allem sterische und/oder elektrostatische Effekte in Betracht.

Die Tetrahydro-1*H*-isothiazol-1,1-dione (**4**) und (*N*-Methylsulfonyl-dihydroindolyl)- und (*N*-Methylsulfonyl-tetrahydrochinolyl)(phenyl)methanone (**5** und **6**) zeigen keine Hemmwirkung auf die COX-1. Im Vergleich zu den *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamiden (**3**) ist in diesen Verbindungsklassen die Methansulfonamid-Gruppe in ein Tetrahydro-1*H*-isothiazol-1,1-dion-Ringsystem (**4**) eingegliedert oder der Stickstoff in einen Indolin- bzw.

Tetrahydrochinolin-Heterocyclus eingebunden, so daß zwei Gründe das Fehlen der Aktivität auf die COX-1 erklären könnten:

1. Die räumliche Ausrichtung der Methansulfonamid und/oder
2. die freie NH-Funktion

ist für die Wechselwirkung mit der Cyclooxygenase von Bedeutung.

Für die Notwendigkeit der freien NH-Gruppe spricht zusätzlich die Untersuchung des *N*-(4-Benzoylphenyl)-*N*-methansulfonamids **18** (siehe Abb. 4-38, Seite 92). Diese Verbindung (*N*-Methyl-Derivat von **3a**) hemmt die COX-1 ebenfalls nicht.

Die genannten Abwandlungen am *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamid **3a** zu den Tetrahydro-1*H*-isothiazol-1,1-dionen (**4**) und den (*N*-Methylsulfonyl-dihydroindolyl)- und (*N*-Methylsulfonyl-tetrahydrochinolyl)(phenyl)methanonen (**5** und **6**) stellen also kein wirksames Instrument zur Verbesserung der Aktivität dar.

4.4 *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge

N-(2-Aroylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge lassen sich strukturell von Amfenac ableiten. Der Ausgangspunkt der Synthese der *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide ist das 2-Aminobenzophenon. Amfenac ist ein gut wirksames NSAR, das sich ebenfalls auf das 2-Aminobenzophenon zurückführen lässt. Abb. 4-16 stellt die Zusammenhänge graphisch dar.

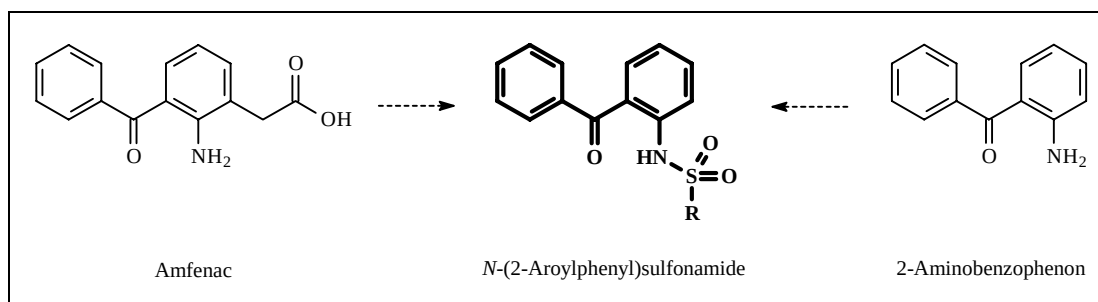


Abb. 4-16: Zusammenhang zwischen Amfenac und den *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamiden.

Bei den vorangegangenen Untersuchungen mit substituierten *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamiden ergaben sich nur geringe inhibitorische Aktivitäten hinsichtlich der Cyclooxygenase-1. Da sich dort die Substitution mit Chloratomen in der Regel als nicht günstig erwies, wurde von diesen Substitutionen Abstand genommen. Lediglich Verbindungen mit Substituenten in der *para*-Position des Benzoyl-Restes sollten dargestellt werden.

Prinzipiell ist die Darstellung der Amide aus den entsprechenden 2-Aroylanilin-Derivaten die einfachste Methode, um zu den gewünschten Verbindungen zu gelangen. Sofern das 2-Aroylanilin nicht käuflich zu erwerben war, wurde es nach verschiedenen Verfahren synthetisiert. WALSH gibt einen Überblick über die unterschiedlichen Möglichkeiten zur Herstellung von substituierten 2-Aminobenzophenonen.¹⁴⁷ Im Zusammenhang mit der Synthese einzelner Verbindungen wird auf die jeweiligen Verfahren eingegangen.

4.4.1 *N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamide

4.4.1.1 Syntheseverfahren

Die Synthese der Basisverbindung dieser Reihe (**7a**) erfolgte durch die Umsetzung von 2-Aminobenzophenon mit Methansulfonylchlorid in 51 % Ausbeute. Die weiteren Verbindungen (Abb. 4-17) wurden nach unterschiedlichen Verfahren synthetisiert.

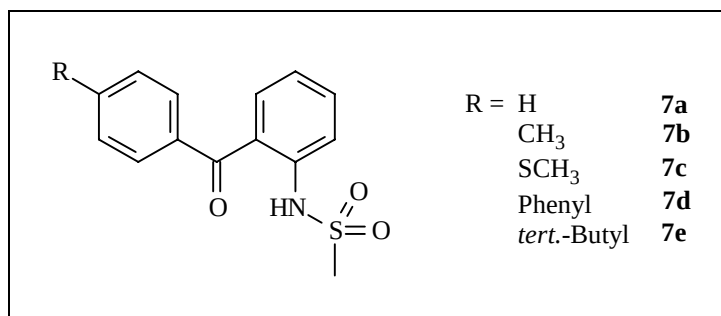


Abb. 4-17: 4'-substituierte *N*-(2-Aroylphenyl)methansulfonamide.

Die Darstellung der Verbindungen **7b** und **7c** erfolgte aus Anthranilsäure analog einer Methode zur Darstellung von 2-Aminobenzophenonen aus Arylsulfonylamiden.^{147, 148} Zunächst wurde die Aminogruppe mit Hilfe von Methansulfonylchlorid geschützt. Die Carbonsäurefunktion des Zwischenproduktes **VII** wurde mit Thionylchlorid zum Säurechlorid umgewandelt, das ohne weitere Reinigung mit Thioanisol bzw. Toluol in einer FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung zu den Endverbindungen reagierte.

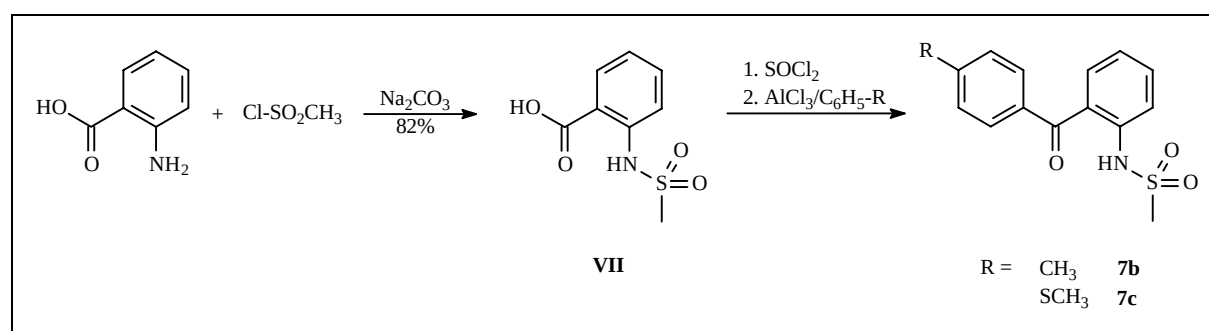


Abb. 4-18: Darstellung der *N*-(2-Aroylphenyl)methansulfonamide **7b** und **7c**.

Die Synthese des Diphenyl-Derivates **7d** erfolgte auch auf diesem Weg. Allerdings bereitete der Überschuß an Biphenyl (2 molar), um eine zweifache Substitution zu verhindern, Probleme, da es nicht gelang, das Produkt von dem Edukt Biphenyl restlos abzutrennen. Es wurde daher auf ein von GUILHEMAT beschriebenes Verfahren zur Synthese von (2-Amino-phenyl)(9H-fluoren-2-yl)methanon zurückgegriffen.¹⁴⁹ Anstelle von Fluoren wurde nun

Biphenyl eingesetzt (Abb. 4-19). Die Zwischenverbindung **VIII** konnte nach säulenchromatographischer Reinigung in einer Ausbeute von 37 % erhalten werden. Die Umsetzung zum entsprechenden Methansulfonamid erfolgte nach der allgemeinen Methode mit Methansulfonylchlorid in Dichlormethan/Pyridin, **7d** fällt als analytisch reine Verbindung an.

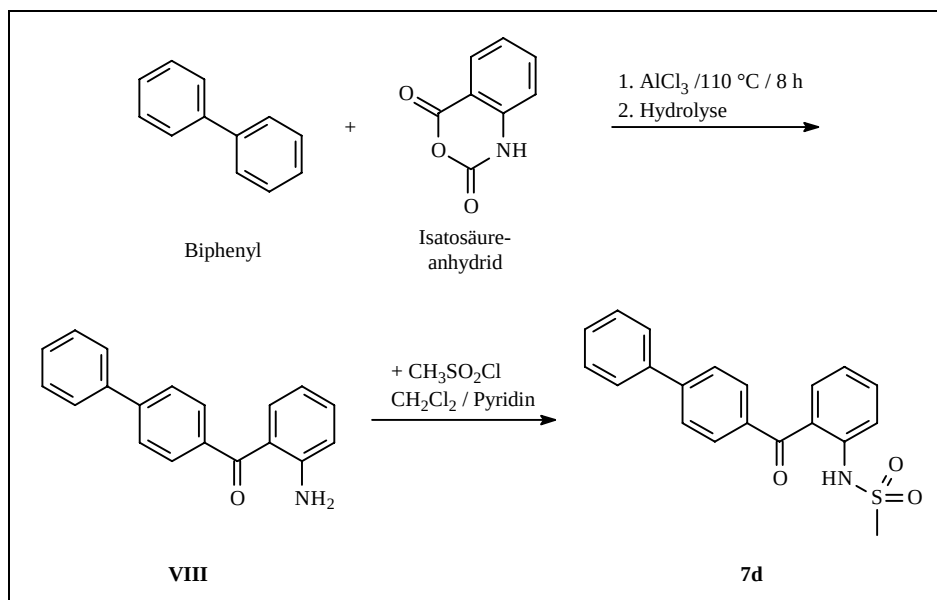


Abb. 4-19: Darstellung des Biphenyl-Derivates **7d**.

Die Darstellung von **7e** erfolgte nach folgender Variante: Durch FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung entsteht zunächst aus *tert*-Butylbenzol und 2-Nitrobenzoylchlorid die Nitroverbindung **IX**, die sich katalytisch mit Palladium (auf Aktivkohle) zum Amin **X** reduzieren ließ. **X** reagiert anschließend mit Methansulfonylchlorid zum Sulfonamid **7e** (Abb. 4-20).

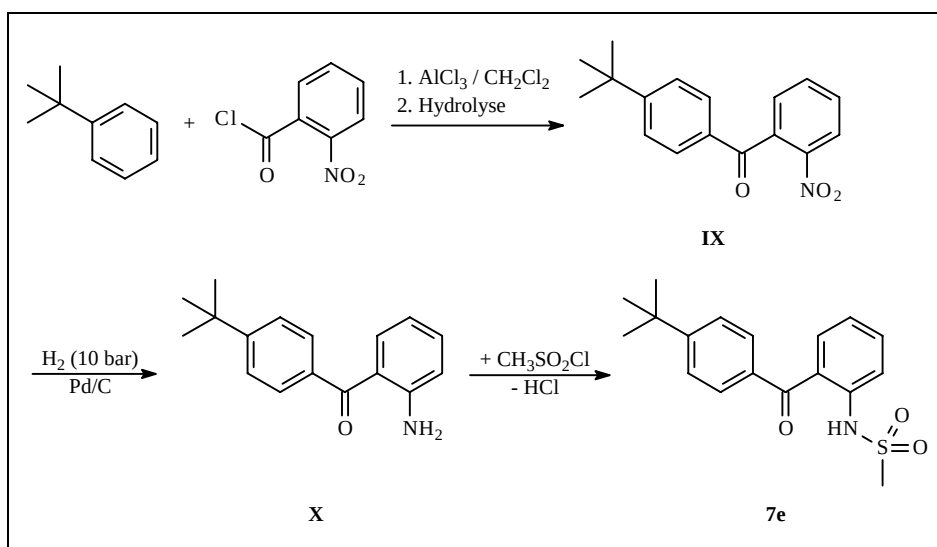


Abb. 4-20: Darstellung von **7e**.

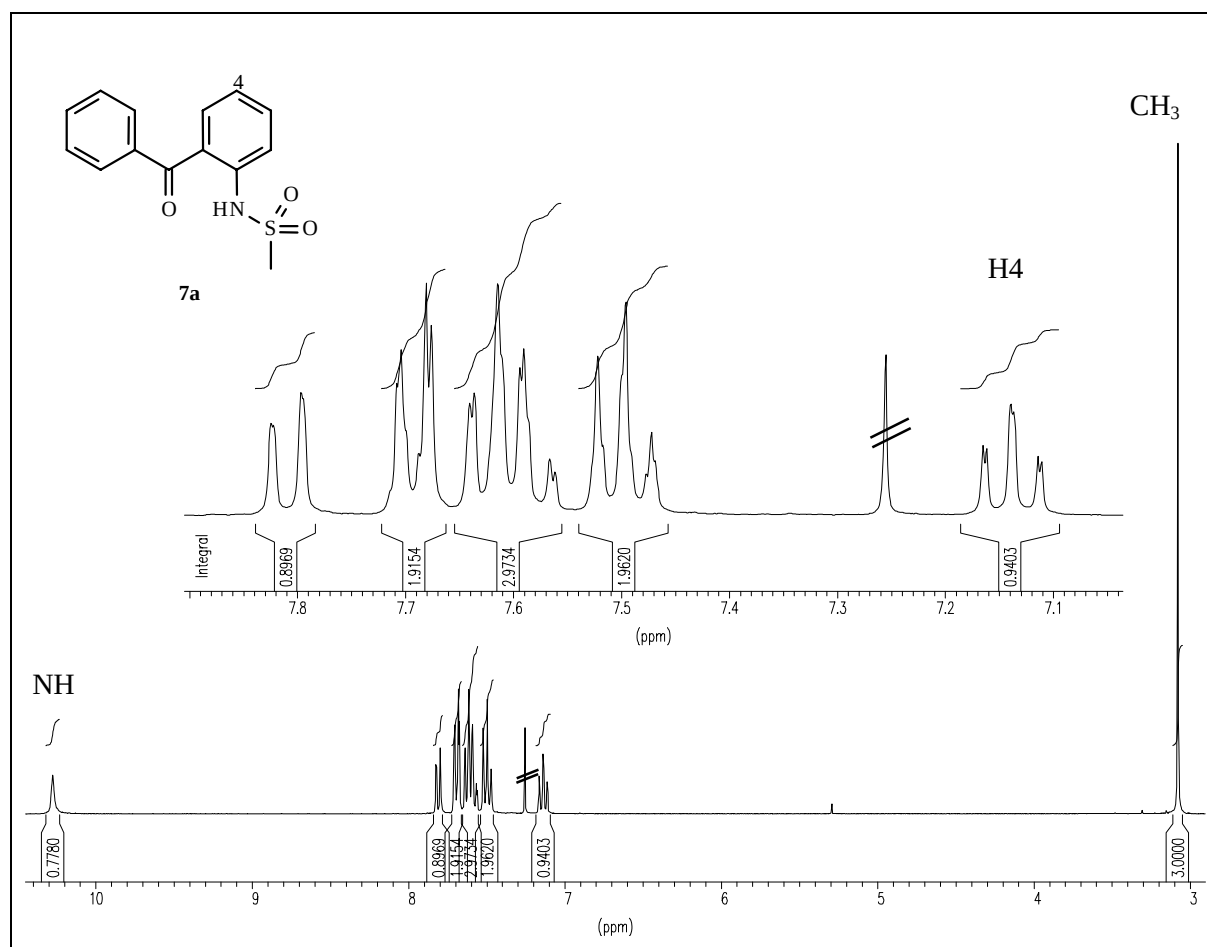


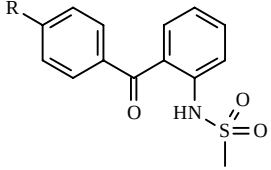
Abb. 4-21: ¹H-NMR-Spektrum von **7a** (300 MHz, CDCl₃).

Abb. 4-21 zeigt exemplarisch für diese Verbindungsklasse das ¹H-NMR-Spektrum von **7a**. Die Methylgruppe erscheint als Singulett bei 3,08 ppm. Von den Signalen der aromatischen Protonen (7,11-7,81 ppm) ist das zum Stickstoffatom *para*-ständige Proton (H4) besonders auffällig: Es erscheint bei 7,11 ppm als Pseudotriplett (dd), das durch die *meta*-Kopplung zusätzlich aufgespalten ist. Das Proton der NH-Funktion ist im Vergleich zu **3a** (Abb. 4-5) um 2,87 ppm zu tieferem Feld verschoben.

Das IR-Spektrum von **7a** unterscheidet sich geringfügig von **3a**: Die N-H-Valenzschwingung ist weniger intensiv und die Carbonylbande findet sich - wie für *ortho*-Aminoarylketone zu erwarten - bei 1625 cm⁻¹. Beides weist auf die Ausbildung einer Wasserstoff-Brückenbindung zwischen NH- und Carbonylfunktion hin (Abb. 4-32, Seite 85 zeigt den Schakal-Plot der Kristallstruktur der in diesem Zusammenhang durchgeführten Analyse von **7a**, der diese Annahme belegt). Die Valenzschwingungen der C=C-Doppelbindungen und der Sulfonamid-Gruppe finden sich bei 1600, 1575 und 1490 cm⁻¹ (C=C) bzw. 1325 und 1150 cm⁻¹ (SO₂).

4.4.1.2 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

In der Tab. 4-7 sind die pharmakologischen Untersuchungen auf inhibitorische Aktivität gegenüber der COX-1 wiedergegeben.

	Verb. Nr.	R	Konzentration (μM)					IC ₅₀
			10	3,3	1	0,33	0,05	
	7a	H	100	98	42	10	-	1,12 / 0,75 ^{a)}
	7b	CH ₃	93	-	85	-	51	0,05
	7c	SCH ₃	100	93	32	-	-	1,31
	7d	Phenyl	41	-	-	-	-	-
	7e	<i>tert.</i> -Butyl	9	-	-	-	-	-

Tab. 4-7: Inhibitorische Aktivität der *N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamide **7** gegenüber der COX-1.

(„-“: keine Messung in der angegebenen Konzentration)

^a Der kursiv gedruckte Wert wurde mit dem HPLC-Verfahren bestimmt.

4.4.1.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

- Die Verschiebung der Methansulfonamidgruppe aus der *para*- in die *ortho*-Position hat eine beträchtliche Steigerung der inhibitorischen Aktivität bezüglich der Cyclooxygenase-1 zur Folge (**7a**: IC₅₀ = 1,12 μM gegenüber **3a**: IC₅₀ = 4,11 μM).
- Die Substitution in 4'-Position führt zu unterschiedlichen Ergebnissen: Eine Methylgruppe (**7b**) verstärkt die inhibitorische Potenz dramatisch und lässt den IC₅₀-Wert auf 0,05 μM sinken. Der 4'-Methylthioether (**7c**) dagegen ist mit einem IC₅₀-Wert von 1,31 μM mit der unsubstituierten Verbindung **7a** vergleichbar. Die erhoffte Wirkungssteigerung durch die Methylthioethergruppe (vgl. Abschnitt 4.2) konnte damit nicht erreicht werden. Sterisch anspruchsvolle Reste wie Phenyl (**7d**) und *tert.*-Butyl (**7e**) haben einen Wirkungsverlust zur Folge.

4.4.2 *N*-(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamide

Die Ergebnisse der pharmakologischen Testung von *N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamid (**7a**) initiierte den Ersatz der Methylgruppe des Methansulfonamids durch aromatische Reste, um deren Einfluß auf die COX-1-Hemmung zu studieren.

4.4.2.1 Syntheseverfahren

Aus 2-Aminobenzophenon und Arylsulfonylchloriden wurden die Amide **8a-h** in guten Ausbeuten erhalten (Abb. 4-22).

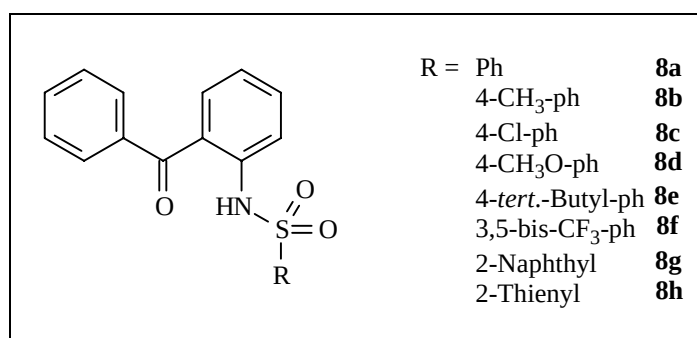


Abb. 4-22: *N*-(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamide.

Aufgrund der Befunde bei den *N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamiden mit einem Aktivitätsoptimum für die 4'-methyl-substituierte Verbindung **7b** wurde in Betracht gezogen, an einem ausgewählten *N*-(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamid ebenfalls eine Substitution an der 4'-Position vorzunehmen. Erste Testergebnisse auf inhibitorische Aktivität gegenüber der COX-1 ließen **8b** als geeigneten Kandidaten erscheinen. Aufgrund der guten Zugänglichkeit und der Ergebnisse bei **7b** und **7e** wurde ein 4'-Methyl- (**8i**) und ein 4'-*tert.*-Butyl-Derivat (**8j**) von **8b** synthetisiert.

Die Darstellung dieser beiden Verbindungen erfolgte nach dem für **7e** (Abb. 4-20) besprochenen Verfahren: Nach FRIEDEL-CRAFTS wurden zunächst aus Toluol bzw. *tert.*-Butylbenzol und 2-Nitrobenzoylchlorid die Nitroverbindungen **IX** und **XI** synthetisiert, die sich durch katalytische Hydrierung mit Palladium (auf Aktivkohle) in die Amine **X** bzw. **XII** überführen ließen, mit Tosylchlorid (*para*-Toluolsulfonylchlorid) entstanden anschließend die Amide **8i** und **8j** (Abb. 4-23).

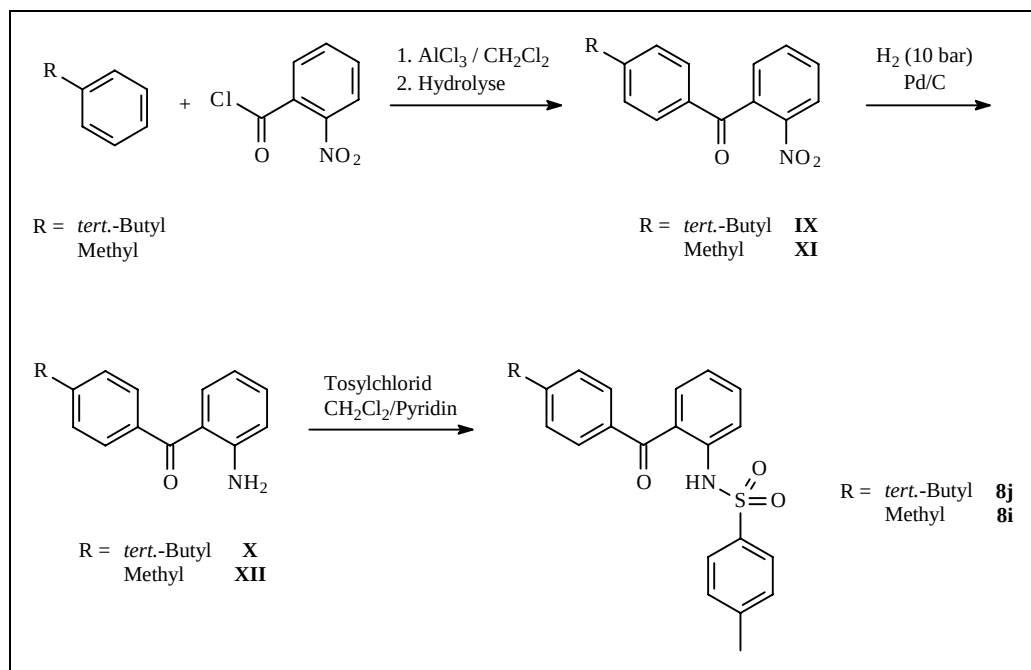
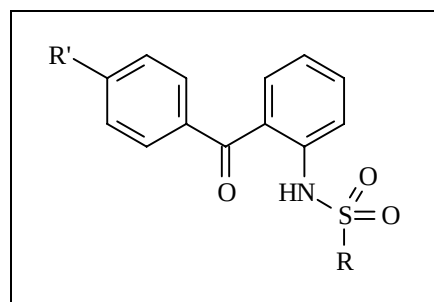


Abb. 4-23: Darstellung der 4'-substituierten *N*-(2-Benzoylphenyl)tosylamide.

4.4.2.2 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

Tab. 4-8 gibt einen Überblick über die *N*-(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamide sowie die Hemmaktivität gegenüber der COX-1.



Verb. Nr.	R	R'	Konzentration (μM)					IC ₅₀
			10	3,3	1	0,33	0,1	
8a	Ph	H	100	-	100	33	13	0,40 / 0,58 ^{a)}
8b	4-Methyl-ph	H	100	100	96	44	14	0,35 / 0,31 ^{a)}
8c	4-Chlor-ph	H	100	-	88	10	-	0,58
8d	4-Methoxy-ph	H	100	-	50	-	-	1,00
8e	4-tert.- Butyl-ph	H	100	90	15	-	-	1,70
8f	3,5-bis- Trifluor-ph	H	94	-	13	-	-	1,83
8g	2-Naphthyl	H	94	-	45	-	-	1,40
8h	2-Thienyl	H	100	-	31	-	-	1,08
8i	4-Methyl-ph	Methyl	100	62	0	-	-	2,95
8j	4-Methyl-ph	4-tert.- Butyl	6	-	-	-	-	-

Tab. 4-8: Inhibitorische Aktivität der *N*-(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamide **8** gegenüber der COX-1. („-“: keine Messung in der angegebenen Konzentration)

^a Die kursiv gedruckten Werte wurden mit dem HPLC-Verfahren bestimmt.

Lediglich **8e** (IC₅₀ = 3,58 μM) und **8g** (IC₅₀ = 7,27 μM) sind schwache Inhibitoren der 5-LO.

4.4.2.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Folgende Zusammenhänge zwischen der Struktur der *N*-(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamide und ihrer Wirkung können aufgrund der Ergebnisse aus Tab. 4-8 hergestellt werden:

- Der Ersatz der Methansulfoneinheit durch einen Arylsulfonylrest bedingt im Vergleich zu der Ausgangsstruktur **7a** (IC₅₀ = 1,12 μM) im allgemeinen eine vergleichbare oder leicht verbesserte Hemmung hinsichtlich der COX-1 (IC₅₀ zwischen 0,35 und 1,83 μM). Der hinzugekommene aromatische Ring bzw. die Substitution an diesem Phenylring ist scheinbar für die inhibitorische Aktivität nicht von entscheidender Bedeutung. Sterisch wenig anspruchsvolle nicht- oder *para*-substituierte Arylsulfonylreste (**8a-d**, **8h**) besitzen aber tendenziell größere Wirksamkeit als Vertreter mit raumbeanspruchenden aromatischen Resten (**8e-g**). Abb. 4-24 faßt die Ergebnisse graphisch zusammen.

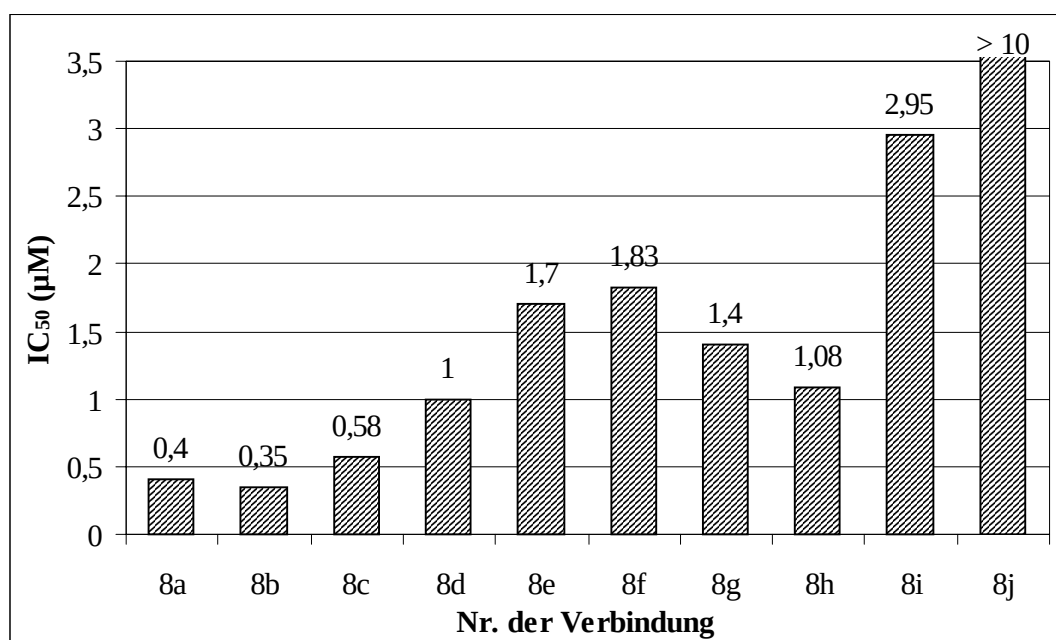


Abb. 4-24: IC₅₀-Werte der *N*-(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamide bezüglich der COX-1.
(Der Wert „> 10“ bedeutet: IC₅₀-Wert oberhalb 10 µM.)

- Die Einführung einer 4'-Methylgruppe in das Tosylamid **8b** (IC₅₀ = 0,35 µM) hat eine Verschlechterung der Hemmung und ein Ansteigen des IC₅₀-Wertes auf 2,95 µM zur Folge (**8i**). Das entsprechende Methansulfonamid (Mesylamid) **7b** war mit einem IC₅₀-Wert von 0,05 µM der wirksamste Vertreter aus der Reihe der Mesylamide. Das 4'-*tert.*-Butyl-Derivat **8j** besitzt wie das Methansulfonamid **7e** keine nennenswerte inhibitorische Aktivität bezüglich der COX-1 (Abb. 4-25).

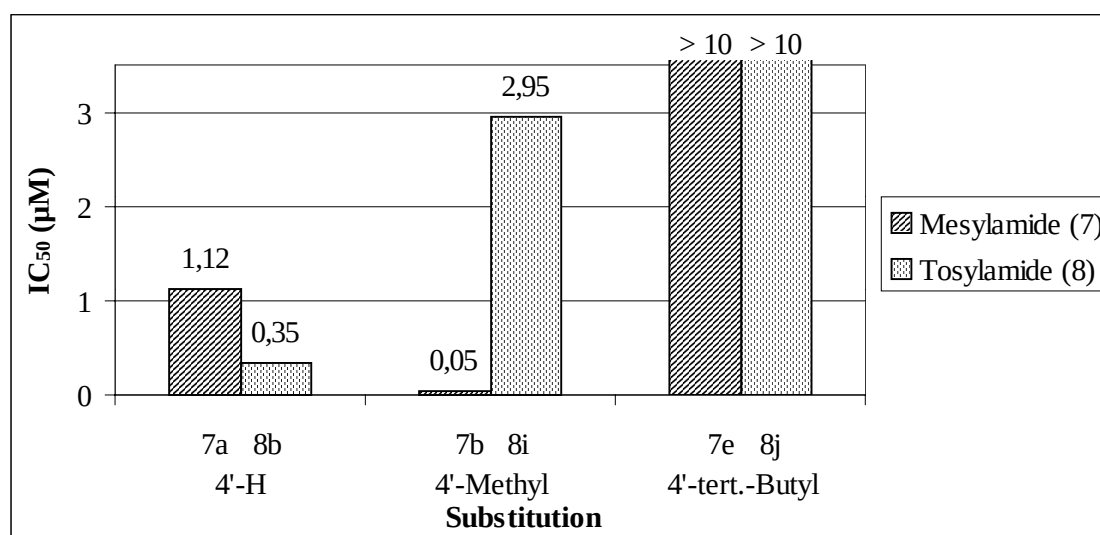


Abb. 4-25: Vergleich der IC₅₀-Werte der unsubstituierten bzw. 4'-substituierten Mesyl- und Tosylamide des 2-Aminobenzophenons.
(Die Werte „> 10“ bedeuten: IC₅₀-Wert oberhalb 10 µM.)

- Die Wirkung von **8e** und **8g** auf die 5-Lipoxygenase lässt sich allenfalls über die ausgeprägte Lipophilie der Verbindungen erklären.

4.4.3 *N*-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]sulfonamide

Die *N*-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]sulfonamide sind die Thiophenanaloga der zuvor besprochenen *N*-(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamide (Abschnitt 4.4.2) und des *N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamids (Abschnitt 4.4.1). Bei diesen Verbindungen ist der 2-Benzoyl- durch einen 2-Thienylcarbonylrest ersetzt (Abb. 4-26). An drei ausgewählten Verbindungen wurde die Substitution exemplarisch vorgenommen: An dem *N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamid **7a**, dem Tosylamid **8b** und dem 4-Chlorphenylsulfonamid **8c**.

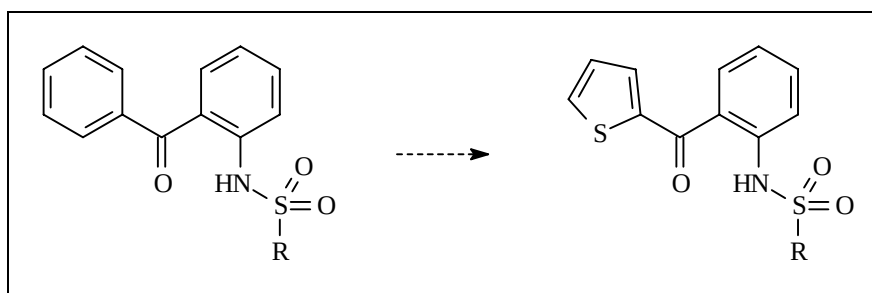


Abb. 4-26: *N*-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]sulfonamide als Thiophenanaloga der *N*-(2-Benzoylphenyl)sulfonamide.

4.4.3.1 Syntheseverfahren

Die Darstellung der Amide erfolgt aus der Aminkomponente **XIII**, die mit den Sulfonylchloriden in Anwesenheit von äquimolaren Mengen Pyridin als Hilfsbase umgesetzt wurde. Das Amin selbst wurde zuvor nach einer Methode von HUNZIKER hergestellt:¹⁵⁰ Thiophen wird in abs. Diethylether mit einem leichten Überschuß an *n*-Butyllithium metalliert und mit 2-Aminobenzonitril (im gleichen Lösemittel) versetzt. Nach erfolgter Reaktion wird mit Eiswasser hydrolysiert, mit 4 M Salzsäure stark angesäuert und das 2-[Imino(2-thienyl)-methyl]anilin (nicht isoliert) unter Erwärmen zum (2-Aminophenyl)(2-thienyl)methanon **XIII** umgesetzt (Abb. 4-27).

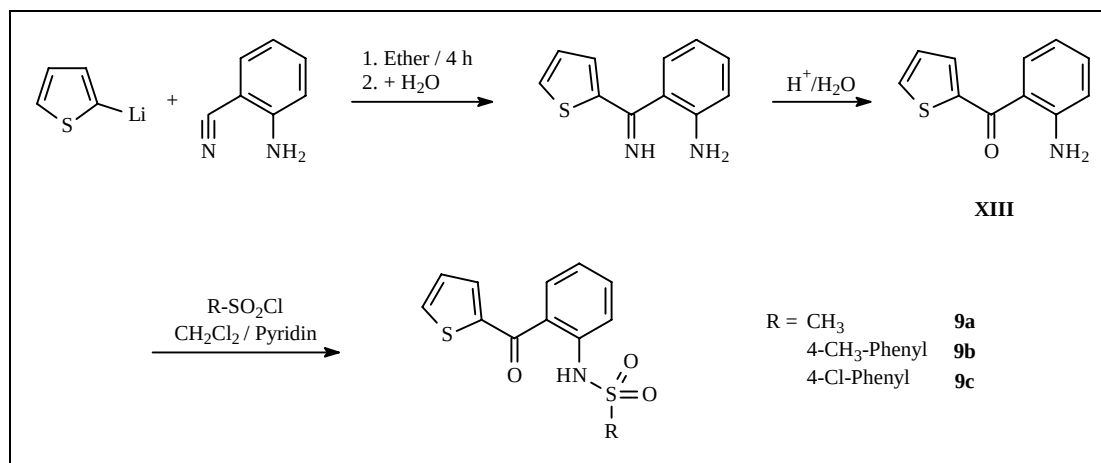


Abb. 4-27: Darstellung des Amins **XIII** und Umsetzung zu den Amiden **9a-c**.

4.4.3.2 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

Tab. 4-9 zeigt die Ergebnisse der biochemischen Untersuchung der *N*-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]sulfonamide.

	Verb. Nr.	R	Konzentration (μM)			IC ₅₀
			10	3,3	1	
	9a	CH ₃	89	-	21	2,77
	9b	4-CH ₃ -ph	100	-	38	1,06
	9c	4-Cl-ph	54	-	11	~ 10

Tab. 4-9: Inhibitorische Aktivität der *N*-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]sulfonamide **9** gegenüber der COX-1.
(„-“: keine Messung in der angegebenen Konzentration)

4.4.3.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die *N*-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]sulfonamide sind im Vergleich mit den entsprechenden Phenyl-Derivaten weniger potent. In der Reihe der *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamide (Abschnitt 4.3.1) wies das 2-Thienyl-Derivat die größte inhibitorische Aktivität hinsichtlich der COX-1 auf, deshalb lag die Vermutung nahe, in der Reihe der obigen Thienylcarbonyl-Verbindungen ebenfalls potente Wirkstoffe zu finden.

- Das Methansulfonamid **9a** zeigt mit einem IC₅₀-Wert von 2,77 μM deutlich geringere Potenz als die entsprechende Verbindung **7a** (IC₅₀ = 1,12 μM).

- Bei den Arylsulfonylamiden ist ebenfalls eine Verminderung der inhibitorischen Aktivität zu beobachten (**9b**: $IC_{50} = 1,06 \mu M$; **9c**: $IC_{50} = \sim 10 \mu M$). Die Abnahme der Wirkung ist bei **9b** im Vergleich zu **8b** ($IC_{50} = 0,35 \mu M$) nur gering, aber für **9c** im Vergleich zu **8c** ($IC_{50} = 0,58 \mu M$) beachtlich.
- Die Tosylamide sind in beiden Stoffgruppen die aktivsten Vertreter.

In Abb. 4-28 sind die IC_{50} -Werte der *N*-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]sulfonamide den Werten der entsprechenden Benzoyl-Derivate graphisch gegenübergestellt.

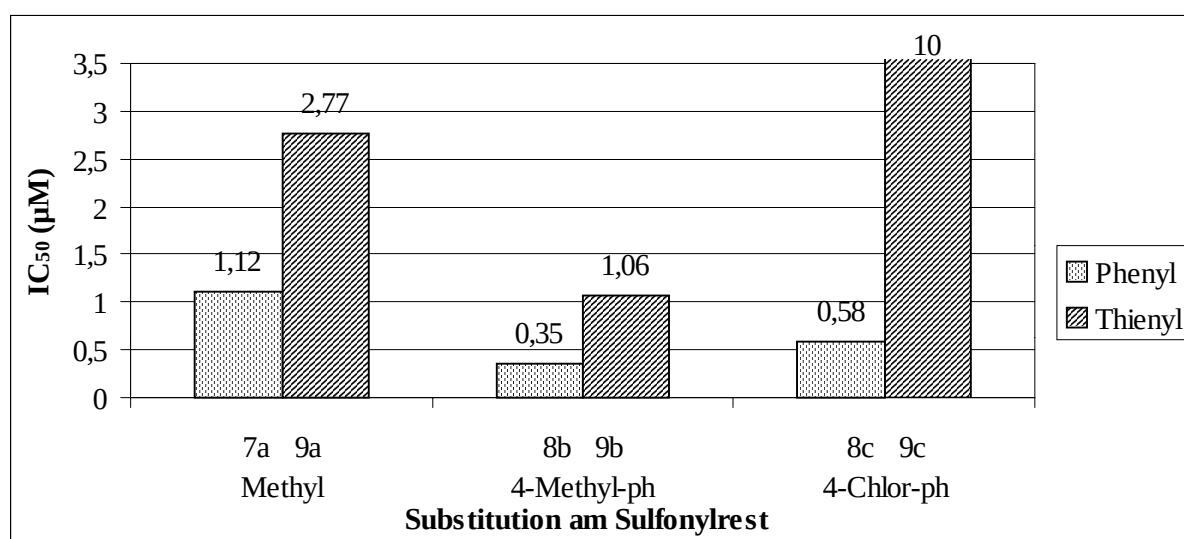


Abb. 4-28: Vergleich der IC_{50} -Werte der *N*-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]sulfonamide mit den entsprechenden *N*-(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamiden.

4.4.4 *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)sulfonamide

Die vorangehenden Untersuchungen mit der Leitstruktur **7a** (*N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamid) beschränkten sich auf eine Abwandlung der Benzoyl-Teilstruktur. Zumindest an einem Beispiel sollte eine Substitution am Phenylring vorgenommen werden. Die Auswahl fiel auf die *para*-Substitution durch ein Chloratom. Gründe dafür sind, daß das Edukt 2-Amino-5-chlorbenzophenon als Ausgangsverbindung käuflich zu erwerben ist und eine problemlose Umsetzung zum entsprechenden Tosylat - im Gegensatz zum 2-Amino-5-nitrobenzophenon¹⁵¹ - zu erwarten war.¹⁵²

4.4.4.1 Syntheseverfahren

Die Darstellung der *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)sulfonamide erfolgte aus 2-Amino-5-chlorbenzophenon mit den Sulfonsäurechloriden nach der in Abschnitt 5.2.1.3 (Seite 130) beschriebenen Methode. Abb. 4-29 zeigt die *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)sulfonamide **10a-c** neben den entsprechenden *N*-(2-Benzoylphenyl)sulfonamiden.

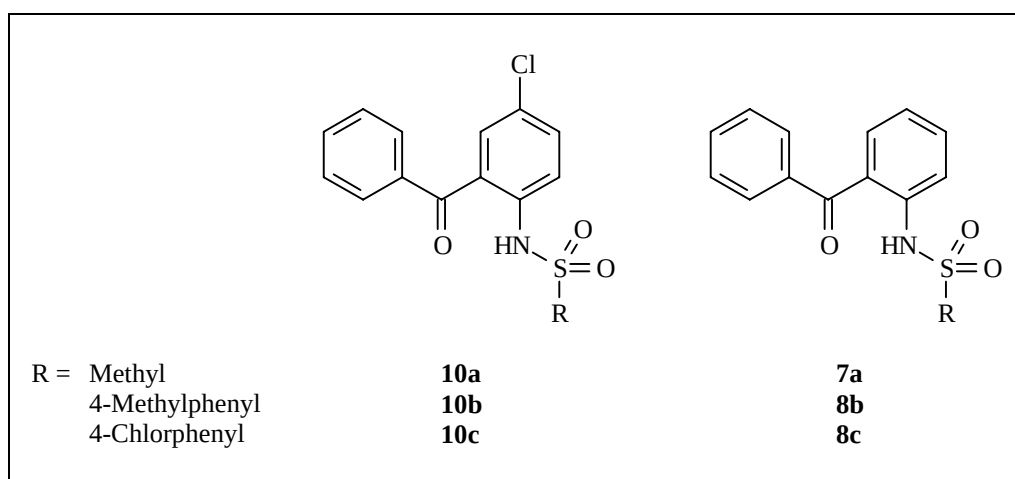


Abb. 4-29: *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)sulfonamide bzw. *N*-(2-Benzoylphenyl)sulfonamide.

4.4.4.2 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

In der Tab. 4-10 sind die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen auf inhibitorische Aktivität der *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)sulfonamide gegenüber der Cyclooxygenase-1 wiedergegeben.

	Verb. Nr.	R	Konzentration (μM)				IC ₅₀
			10	3,3	1	0,33	
	10a	CH ₃	100	20	-	-	3,92
	10b	4-CH ₃ -ph	95	-	84	13	0,56 / 0,41 ^{a)}
	10c	4-Cl-ph	97	25	14	-	4,48

Tab. 4-10: Inhibitorische Aktivität der *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)sulfonamide **10** gegenüber der COX-1.

(„-“: keine Messung in der angegebenen Konzentration)

^a Der kursiv gedruckte Wert wurde mit dem HPLC-Verfahren bestimmt.

4.4.4.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

- Das Methansulfonamid **10a** zeigt mit einem IC_{50} -Wert von $3,92\ \mu\text{M}$ deutlich geringere Potenz als die entsprechende unsubstituierte Verbindung **7a** ($IC_{50} = 1,12\ \mu\text{M}$).
- Bei den Arylsulfonylamiden ist ebenfalls grundsätzlich eine Verminderung der inhibitorischen Aktivität bei den chlor-substituierten Derivaten zu beobachten (**10b**: $IC_{50} = 0,56\ \mu\text{M}$; **10c**: $IC_{50} = 4,48\ \mu\text{M}$). Die Abnahme der Wirkung ist bei **10b** im Vergleich zu **8b** ($IC_{50} = 0,35\ \mu\text{M}$) nur gering, sie ist aber für **10c** im Vergleich zu **8c** ($IC_{50} = 0,58\ \mu\text{M}$) wiederum beachtlich.
- Die Tosylamide **8b** und **10b** bleiben aber bei den *N*-(2-Benzoylphenyl)sulfonamiden (**8**) und *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)sulfonamiden (**10**) die aktivsten Vertreter.

Die erhaltenen Struktur-Wirkungs-Beziehungen in der Reihe der *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)sulfonamide stehen somit im Einklang mit den Ergebnissen der *N*-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]sulfonamide (vgl. Abb. 4-28, Seite 81), obwohl diese beiden Gruppen von Verbindungen, aufgrund der unterschiedlichen Aroylreste (**9**: 2-Thienylcarbonyl; **10**: Benzoyl) und Substitution am Phenylring (**9**: unsubstituiert; **10**: 4-Chlor), strenggenommen nicht direkt miteinander vergleichbar sind.

In Abb. 4-30 sind die IC_{50} -Werte der *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)sulfonamide den Werten der entsprechenden *N*-(2-Benzoylphenyl)sulfonamide graphisch gegenübergestellt.

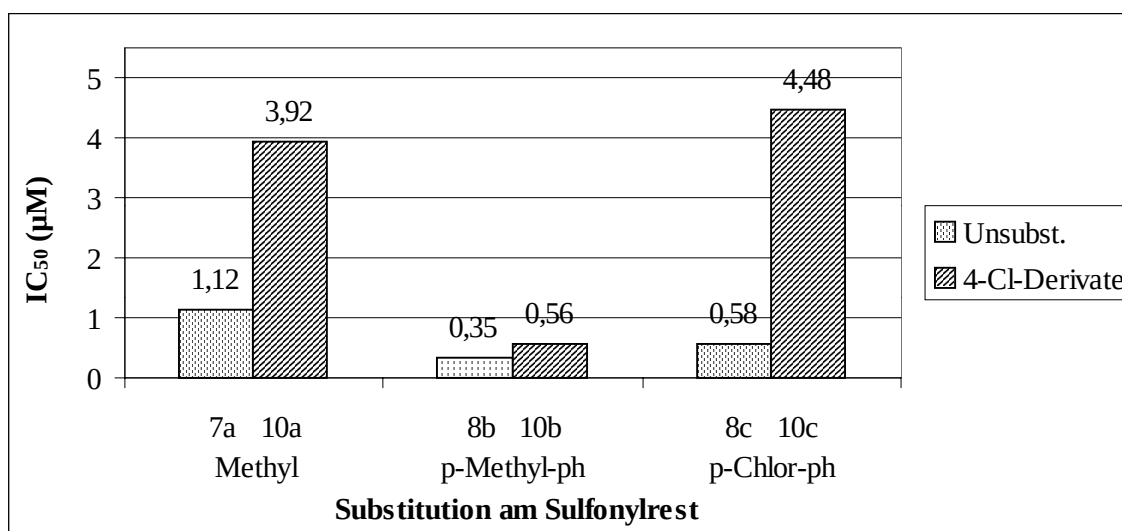


Abb. 4-30: Vergleich der IC_{50} -Werte der *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)sulfonamide mit den entsprechenden unsubstituierten Derivaten.

4.4.5 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Die Leitverbindung **7a** (*N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamid) wurde systematisch modifiziert, Abb. 4-31 gibt einen Überblick.

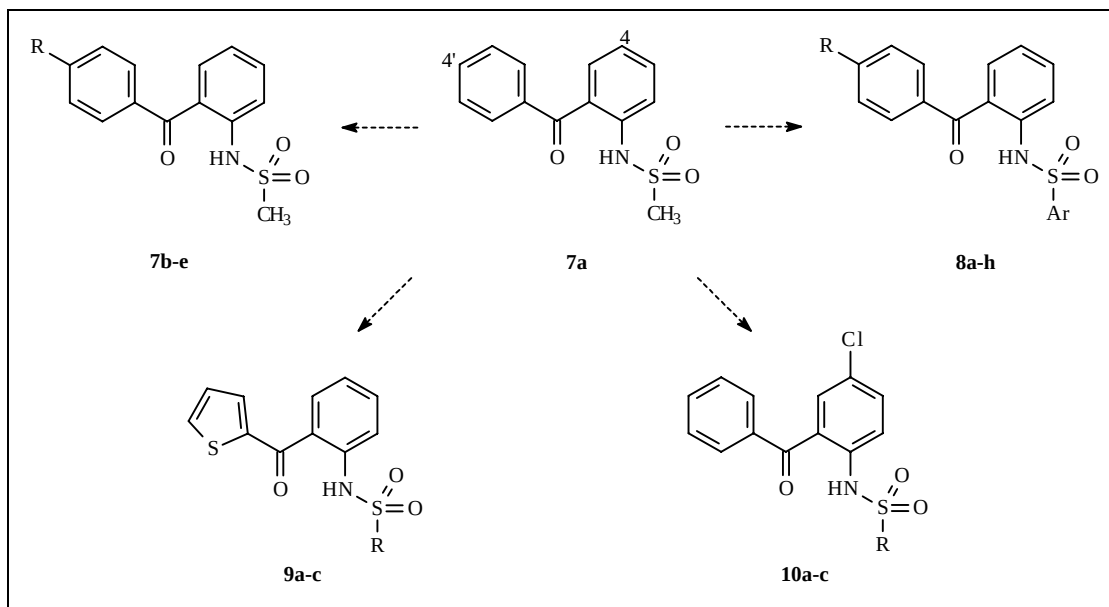


Abb. 4-31: Übersicht über die strukturellen Modifikationen von **7a**.

Ausgehend von der Leitstruktur **7a** ($IC_{50} = 1,12 \mu M$) lassen sich zusammenfassend folgende Ergebnisse festhalten:

- Die Einführung von wenig raumbeanspruchenden Substituenten an Position 4' wird toleriert. Die Einführung einer Methylgruppe führt zur potentesten Verbindung (**7b**: $IC_{50} = 0,05 \mu M$).
- Der Übergang von Methansulfonyl- zu Arylsulfonyl-Derivaten hat für die Phenyl- (**8a**), *para*-substituierten Phenyl- (**8b-d**) und die 2-Thienylverbindung (**8h**) eine leichte Verstärkung der inhibitorischen Aktivität zur Folge. Aus dieser Gruppe besitzt das Tosyl-Derivat **8b** den kleinsten IC_{50} -Wert ($0,35 \mu M$). Raumbeanspruchende Arylsulfonyl-Derivate (**8e-g**) hemmen die COX-1 im Vergleich zu **7a** weniger stark.
- Eine Methylgruppe an Position 4' und ein Tosylrest am Stickstoff ergänzen sich nicht synergistisch, der IC_{50} -Wert erhöht sich auf $2,95 \mu M$. Möglicherweise ist der Raumbedarf für eine Interaktion mit der Cyclooxygenase-1 zu groß.
- Unabhängig von der Substitution am Sulfonylrest zieht der Austausch der Benzoyl- gegen eine 2-Thienylcarbonyl-Gruppe eine Abnahme der Aktivität der Verbindungen **9a-c** auf die COX-1 nach sich. In Analogie zu den Arylsulfonyl-Derivaten (**8**) besitzt das Tosyl-Derivat **9b** ($IC_{50} = 1,06 \mu M$) innerhalb der 2-Thienylcarbonyl-Verbindungen die beste Wirksamkeit.

- Eine Chlorsubstitution an C4 der *N*-(2-Benzoylphenyl)sulfonamide hat ebenfalls einen Rückgang der Aktivität der Verbindungen **10a-c** auf die COX-1 zur Folge. Dieser Effekt ist wiederum unabhängig vom Sulfonylrest. Auch hier ist die Hemmaktivität der Tosylverbindung **10b** ($IC_{50} = 0,56 \mu M$) auf die COX-1 am größten (siehe auch **8b** und **9b**).

Bei allen dargestellten Verbindungen ist die N-H-Valenzschwingungsbande im IR-Spektrum wenig ausgeprägt oder fehlt, die für *ortho*-Aminoarylketone typische Tief-Verschiebung der Carbonylbande nach etwa 1630 cm^{-1} spricht ebenfalls für intramolekulare Wasserstoff-Brücken (die Carbonylabsorptionsbande von Diarylmethanonen ist bei $1670\text{-}1660 \text{ cm}^{-1}$ zu erwarten).

Um diese im IR-Spektrum beobachteten Hinweise zu belegen, wurde von Verbindung **7a** eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt. Abb. 4-32 zeigt den Schakal-Plot von **7a**, die Kristalldaten finden sich im Anhang (Abschnitt 6.1; Seite 205).

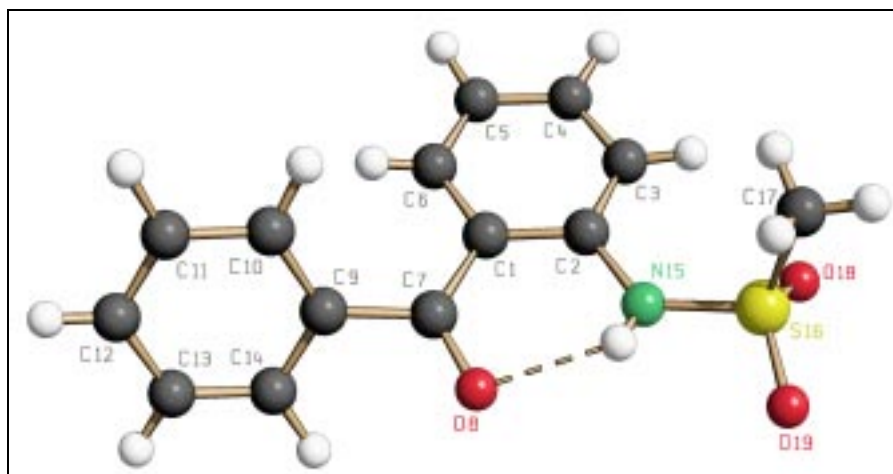


Abb. 4-32: Schakal-Plot von **7a**.

Der Phenylring (links) liegt etwa in der Papierebene, der methansulfonamid-substituierte Aromat (rechts) ist räumlich nach hinten gekippt und die Methylgruppe ragt nach vorne aus der Papierebene heraus. Die Wasserstoff-Brückenbindung zwischen H15 und O8 ist durch eine unterbrochene Linie angedeutet. Die Bindungslänge dieser Bindung beträgt $2,012 \text{ \AA}$. Die Ebenen der Phenylringe ergeben einen Winkel von $6,02^\circ$ ($C2-C1-C7-O8$) und $54,02^\circ$ ($O8-C7-C9-C14$) mit der planaren Carbonylgruppe. Die Normalvektoren über den Ebenen der beiden Phenylringe schneiden sich in einem Winkel von $117,47^\circ$.

Die im Kristall gefundene Konformation für **7a** gibt erste Anhaltspunkte über mögliche Konformationen der *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide. Die Übertragung der aus der Strukturanalyse von **7a** gewonnen Ergebnisse auf die übrigen Vertreter ist ohne weiteres jedoch nicht zulässig. Wechselwirkungen zu Nachbarmolekülen im Kristall sind nicht auszuschließen und sogar wahrscheinlich und diese Wechselwirkungen besitzen einen unter Umständen maßgeblichen Anteil an der gefundenen Konformation.

Letztlich sind weitere Faktoren für die Konformation von **7a** zu diskutieren:

- Die Konformation von **7a** in Lösung (Solvatation, Entropie etc.),
- die Wechselwirkungen mit den Bindungsstellen des Enzyms,
- sowie die strukturellen Veränderungen nach der Interaktion.

Dementsprechend läßt sich die für **7a** gefundene Konformation im Kristall nicht direkt auf die Konformation an der Bindungsstelle übertragen. Es spricht jedoch auch nichts dagegen, daß die gefundene Konformation von **7a** im Kristall der aktiven Konformation am Enzym nahe kommt.

Betrachtet man nun die übrigen *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide, so ist eine grundsätzlich ähnliche räumliche Ausrichtung aller Verbindungen möglich, auf deren Grundlage sich eine Hypothese zur räumlichen Orientierung der pharmakophoren Gruppen und zu möglichen Wechselwirkungen mit den Bindungsstellen des Enzyms ergibt (Abb. 4-33).

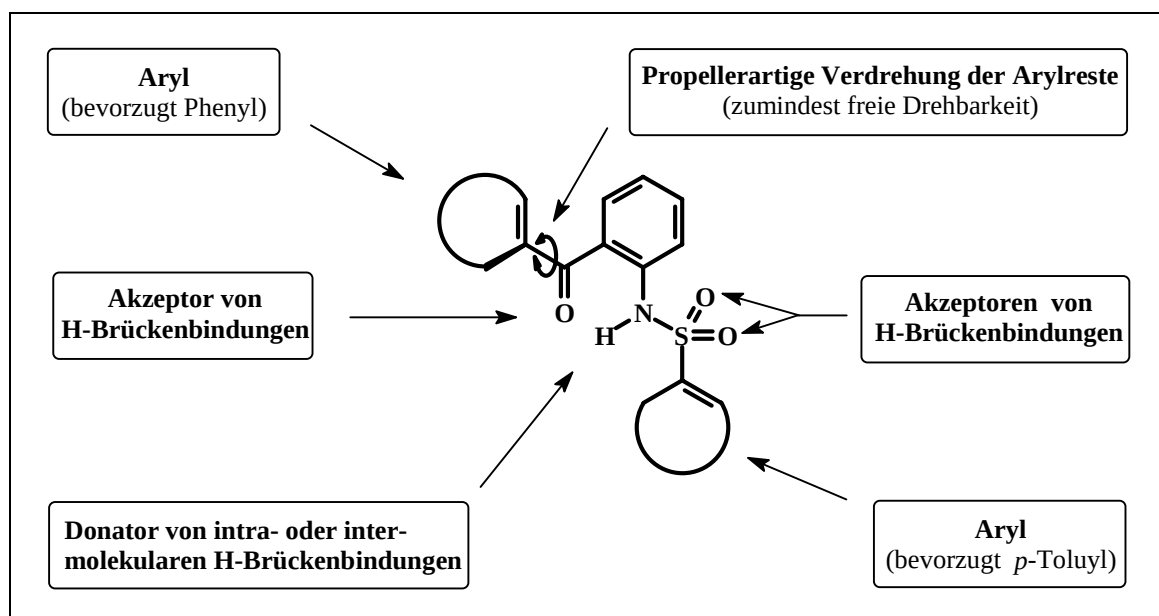


Abb. 4-33: Hypothese zu pharmakophoren Gruppen der *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide und zu möglichen Wechselwirkungen mit den Bindungsstellen der Cyclooxygenase-1.

Zur Prüfung dieser Hypothese wurden nun systematisch Modifikationen an der Leitstruktur **7a** angestrebt. Dabei sollte die Bedeutung

- der freien Drehbarkeit der Arylreste,
- der Aroyleinheit,
- der Carbonylgruppe,
- der freien NH-Funktion und
- der Arylsulfonylgruppe am Stickstoff

ermittelt werden.

4.4.6 Abkömmlinge des *N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamids

Durch weitere Abwandlungen an **7a** sollte die in Abb. 4-33 angeführte Hypothese geprüft werden. Geplante Schritte waren (Abb. 4-34):

- Ersatz des Benzoyl- durch einen Acetylrest (**11**),
- Einschränkung der Drehbarkeit der Arylreste
 - a) im C3/C2'-verknüpften Derivat (**12**),
 - b) nach Einführung eines sperrigen Restes, z.B. einer Methoxygruppe, in Position 3 (**13**),
- Methylierung der NH-Funktion (**14**),
- Umwandlung der Carbonylgruppe zum 1,3-Dithiolan (**15**) bzw. Reduktion zum Alkohol (**16**) oder zur Methylengruppe (**17**).

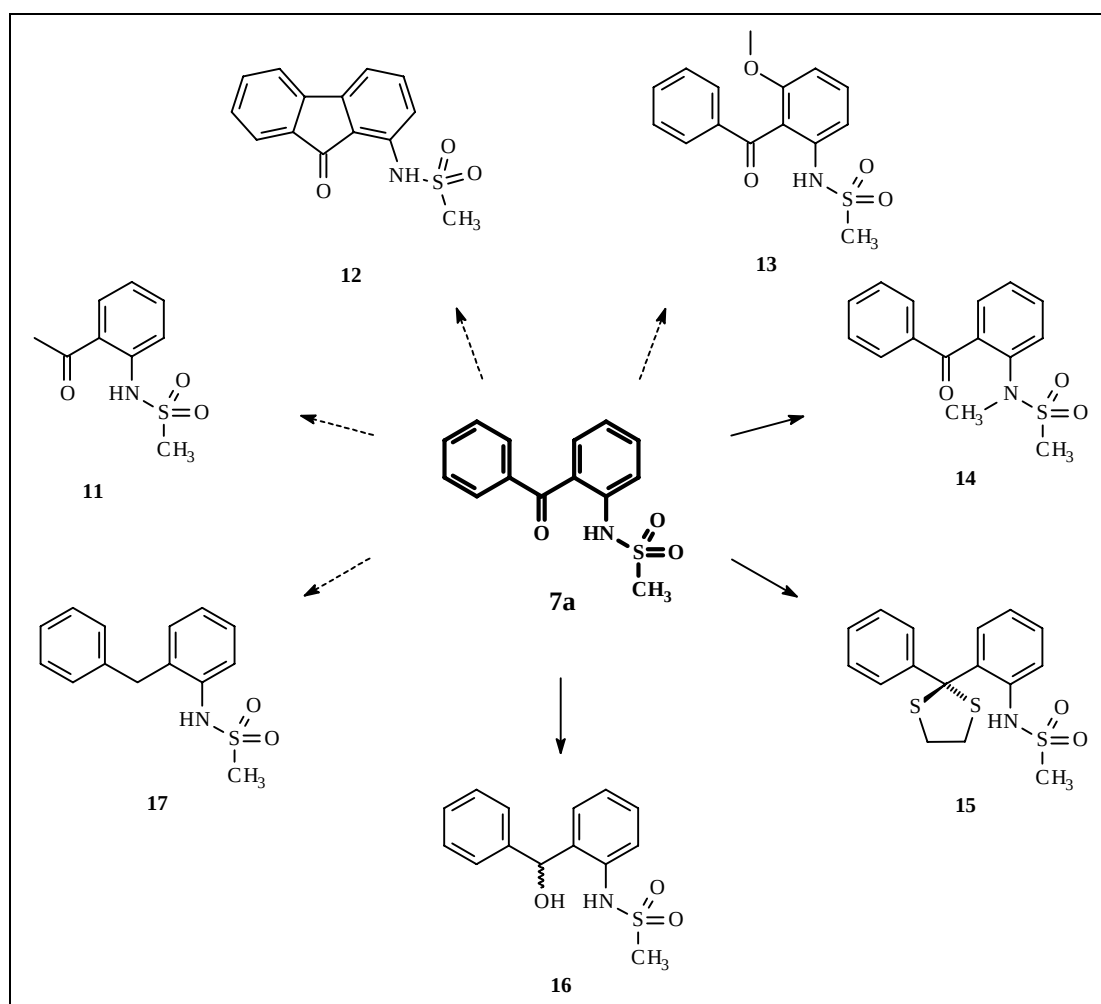


Abb. 4-34: Strukturelle Abwandlungen von **7a**.

4.4.6.1 Syntheseverfahren

Die Synthese der geplanten Verbindungen erfolgte entweder aus den entsprechenden Aminen durch Amidierung mit Methansulfonylchlorid oder durch Reaktion der Verbindung **7a**.

4.4.6.1.1 Darstellung aus Aminen

Die Amine waren zum Teil kommerziell zu beziehen. Die Synthese der Verbindungen **11**, **12** und **17** ließ sich aus den Aminkomponenten und Methansulfonylchlorid in befriedigenden Ausbeuten durchführen. Lediglich bei Verbindung **17** wurde neben dem gewünschten Produkt auch das bis-methansulfonylierte Produkt in einer Ausbeute von 19 % isoliert.

Die Darstellung der Verbindung **13** (Abb. 4-35) erfolgte ausgehend von 3-Methoxyanilin, das zunächst mit 2,2-Dimethylpropanoylchlorid (Pivaloylchlorid) zum *N*-(3-Methoxyphenyl)-2,2-dimethylpropanamid **XIV** umgesetzt wurde.¹⁵³ Das Amid **XIV** wurde in absolutem Tetrahydrofuran mit einem zweimolaren Überschuß an *n*-Butyllithium unter Abspaltung des amidischen Protons und des Protons an Position 2 des Aromaten metalliert.¹⁵³ Die nachfolgende Umsetzung mit Benzoesäureethylester und Hydrolyse führte zu *N*-(2-Benzoyl-3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylpropanamid **XV**. Aus diesem Amid ließ sich durch Kochen mit 6 M Salzsäure in Dioxan leicht das Amin **XVI** erhalten.¹⁴⁷ Im letzten Schritt erfolgte die Bildung des Methansulfonamids **13** in einer Ausbeute von 53 %.

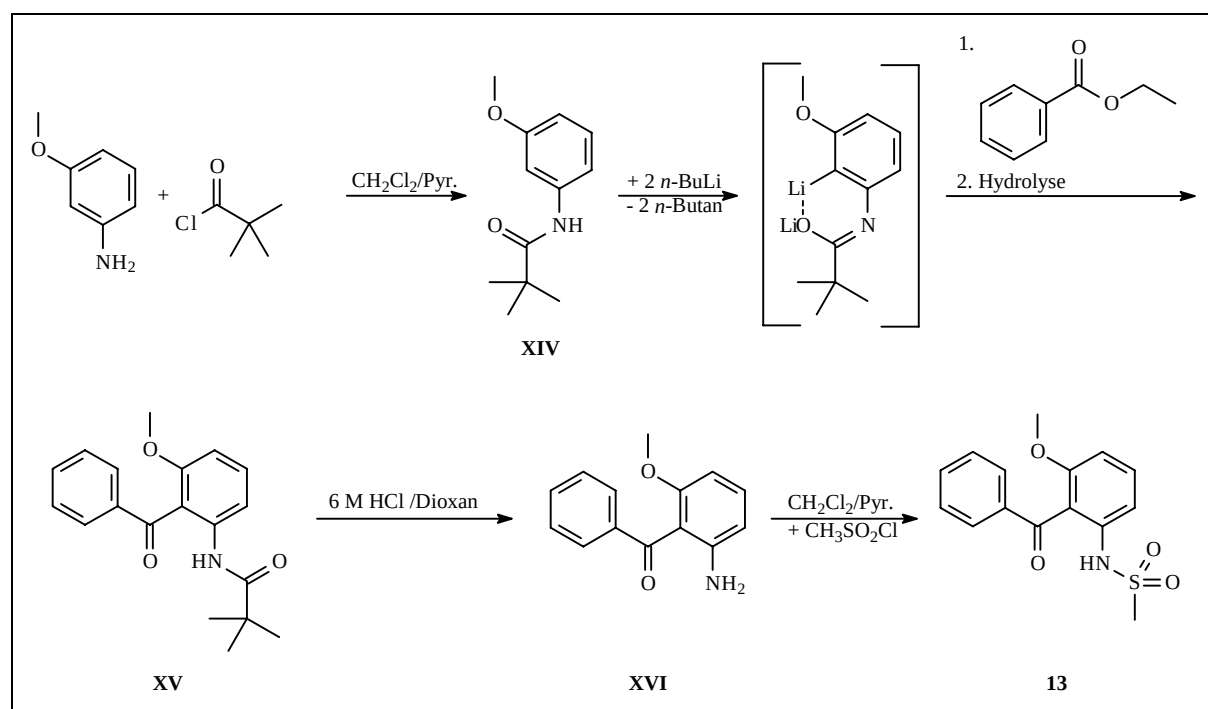


Abb. 4-35: Syntheschema zur Darstellung des *N*-(2-Benzoyl-3-methoxyphenyl)methansulfonamids **13**.

4.4.6.1.2 Darstellung aus *N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamid (**7a**)

Die Verbindungen **15**, **16** und **17** waren direkt aus **7a** zugänglich.

Das *N*-(2-Benzoylphenyl)-*N*-methylmethansulfonamid **14** ließ sich leicht durch Umsetzen von **7a** mit Dimethylsulfat in absolutem Tetrahydrofuran erhalten, die Ausbeute betrug 56 %.

Die Darstellung der 1,3-Dithiolane von Diarylmethanonen ist verschiedentlich beschrieben, wobei jeweils die Carbonylkomponente mit dem Dithiol in Anwesenheit einer starken Lewis-Säure umgesetzt wird.^{154, 155} Die Synthese des 1,3-Dithiolans **15** erfolgte glatt unter Einsatz eines zweimolaren Überschusses an Ethandithiol und **7a** in Dichlormethan unter der Katalyse von Bortrifluorid-Etherat analog einer Vorschrift von WEYMANN¹⁵⁶ (Ausbeute: 70 %).

Die Reduktion der Carbonylgruppe von **7a** mit Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran führte in guter Ausbeute (65 %) zu dem gewünschten sekundären Alkohol **16**. Abb. 4-36 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von **16**. Die Methylgruppe erscheint bei hohem Feld als Singulett (2,59 ppm). Ebenfalls als Singulett erscheinen die Protonen am Carbinolkohlenstoff (6,09 ppm), am alkoholischen Sauerstoff (6,40 ppm) und am Amidstickstoff (8,96 ppm). Die aromatischen Protonen sind nicht aufzulösen und ergeben ein Multipllett zwischen 7,16 und 7,42 ppm.

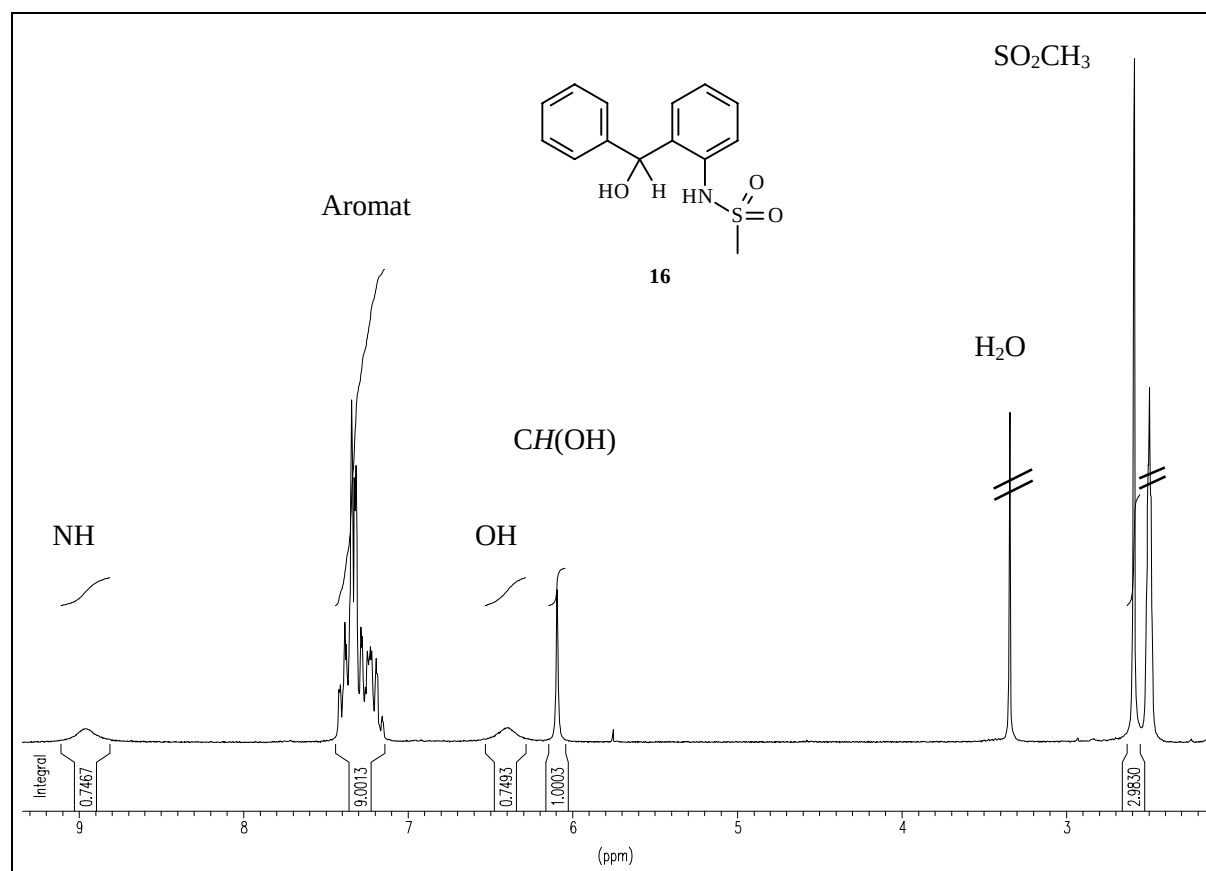


Abb. 4-36: ¹H-NMR-Spektrum von **16** (200 MHz, DMSO-d₆).

4.4.6.2 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

Tab. 4-11 gibt die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen wieder.

Verb. Nr. ^{a)}	Konzentration (μM)				IC ₅₀
	10	3,3	1	0,1	
7a	100	98	42	10	1,12 / 0,75 ^{b)}
11	0	0	0	-	-
12	9	-	-	-	-
13	0	-	0	-	-
14	0	-	-	-	-
15	0	-	0	-	-
16	0	-	-	-	-
17	34	-	-	-	-

Tab. 4-11: Inhibitorische Aktivität der Abkömmlinge des *N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamids **7a** gegenüber der COX-1.

(„-“: keine Messung in der angegebenen Konzentration)

^a Zur Formelübersicht siehe Abb. 4-34 (Seite 87).

^b Der kursiv gedruckte Wert wurde mit dem HPLC-Verfahren bestimmt.

4.4.6.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Im Vergleich zur Ausgangsverbindung **7a** besitzen alle nach der Abb. 4-34 (Seite 87) synthetisierten Derivate **11-16** keine bzw. im Falle des *N*-(2-Benzylphenyl)methansulfonamids **17** nur sehr geringe inhibitorische Aktivität bezüglich der Cyclooxygenase-1.

Diese Ergebnisse bestätigen die zuvor aufgestellte Hypothese zu pharmakophoren Elementen der *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide (vgl. Abb. 4-33). Der Austausch des Benzoyl- gegen einen Acetylrest (**11**) hat den völligen Wirkungsverlust zur Folge. Gleichermäßen zieht sowohl die Fixierung der beider Arylreste im planaren Fluorenon-Derivat **12** als auch die Hinderung der freien Drehbarkeit der Arylreste durch die Einführung einer Methoxygruppe in Position 3 (**13**) den Rückgang der inhibitorischen Aktivität nach sich. Die Methylierung des Amidstickstoffs von **7a** hat den völligen Verlust der Wirksamkeit des *N*-Methylmethansulfonamids **14** bezüglich der COX-1 zur Folge.

Im Gegensatz zu den Verbindungen **11-14** mit sp²-hybridisierten Kohlenstoffatom der planaren Carbonylgruppe besitzen die Derivate **15-17** einen (mehr oder weniger) tetraederischen, sp³-hybridisierten Kohlenstoff. Die Überführung der Carbonylgruppe in das 1,3-Dithiolan **15** und die Reduktion zum Alkohol **16** bzw. zur Methylengruppe (**17**) verringert die Aktivität vergleichsweise zur Ausgangsverbindung **7a** drastisch, lediglich **17** hemmt mit 34 % in einer Konzentration von 10 μM die COX-1 mäßig.

4.4.7 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Die Untersuchungen an den *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamiden und deren Abkömmlingen haben zu einer vertieften Vorstellung des Pharmakophors geführt (Abb. 4-33, Seite 86). Aus der systematischen Abwandlungen der Leitstruktur **7a** (Abb. 4-34, Seite 87) folgte die Notwendigkeit eines Benzoyl- (**7a**) oder 2-Thienylcarbonylrestes (**9a**) an Position 2. Daneben konnte mit den Verbindungen **12** und **13** belegt werden, daß die Drehbarkeit der Arylreste zueinander nicht aufgehoben oder eingeschränkt werden darf. Aus den Ergebnissen der Testung von **14-17** läßt sich rückschließen, daß weder die NH-Funktion durch eine Methylierung noch die Carbonylgruppe durch Abwandlung zum 1,3-Dithiolan, zum Alkohol oder zur Methylengruppe modifiziert werden dürfen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, daß die freie NH-Funktion an der Bindungsstelle der Cyclooxygenase-1 als Donor bzw. der Carbonylsauerstoff als Akzeptor einer Wasserstoff-Brückenbindung fungiert. Für die Verbindungen **15-17** kann zusätzlich postuliert werden, daß aufgrund der sp^3 -Hybridisierung des ehemaligen Carbonylkohlenstoffatoms die räumliche Ausrichtung und die Drehbarkeit der Arylreste zueinander nachteilig beeinflusst werden.

In der Reihe der *N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamide wurde mit dem 4'-Methyl-Derivat **7b** ein sehr gut wirksamer Hemmstoff der COX-1 gefunden ($IC_{50} = 0,05 \mu M$). Die 4'-unsubstituierten *N*-(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamide besitzen alle IC_{50} -Werte im mikromolaren Bereich. Wirksamster Vertreter ist hier das 4-Methylphenylsulfonamid **8b** ($IC_{50} = 0,35 \mu M$). Der Tosylrest hat sich daneben bei den *N*-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]sulfonamiden (**9b**: $IC_{50} = 1,06 \mu M$) und den *N*-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)sulfonamiden (**10b**: $IC_{50} = 0,56 \mu M$) als wirkungsverstärkend erwiesen.

Abb. 4-37 zeigt die beiden wirksamsten Verbindungen bezüglich der COX-1.

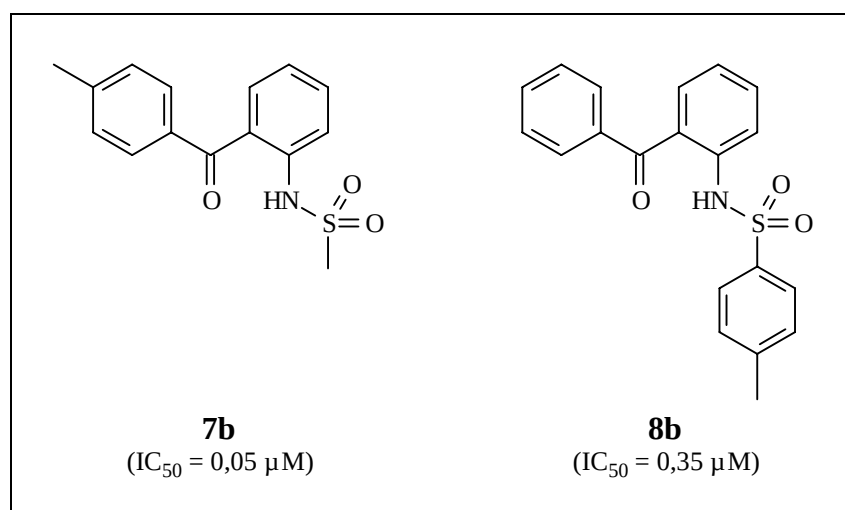


Abb. 4-37: Struktur und IC_{50} -Werte von **7b** und **8b**.

4.5 *N*-(3-Benzoylphenyl)- und *N*-(4-Benzoylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge

Die bisherigen Befunde an den *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamiden führten zu den *N*-(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamiden, in deren Gruppe besonders das 4-Methylphenylsulfonamid **8b** ($IC_{50} = 0,35 \mu M$) und das entsprechende 4-Chlor-Derivat **8c** ($IC_{50} = 0,58 \mu M$) potente Verbindungen darstellen. Für die *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamide konnte mit dem *N*-(4-Benzoylphenyl)methansulfonamid **3a** eine Substanz mit schwach ausgeprägter inhibitorischer Aktivität gegenüber der COX-1 gefunden werden ($IC_{50} = 4,11 \mu M$). An dieser Verbindung sollten nun in Analogie zu den Variationen der Leitverbindung **7a** folgende Abwandlungen vorgenommen werden (Abb. 4-38):

- Methylierung der NH-Funktion (**18**),
- Ersatz der Methansulfonyl- durch eine 4-Methylphenyl- (**19a**) bzw. 4-Chlorphenylsulfonylgruppe (**19b**),
- Umwandlung der Carbonylgruppe zum 1,3-Dithiolan (**20**) und die Reduktion zum Alkohol (**21**) und zur Methylengruppe (**22**).

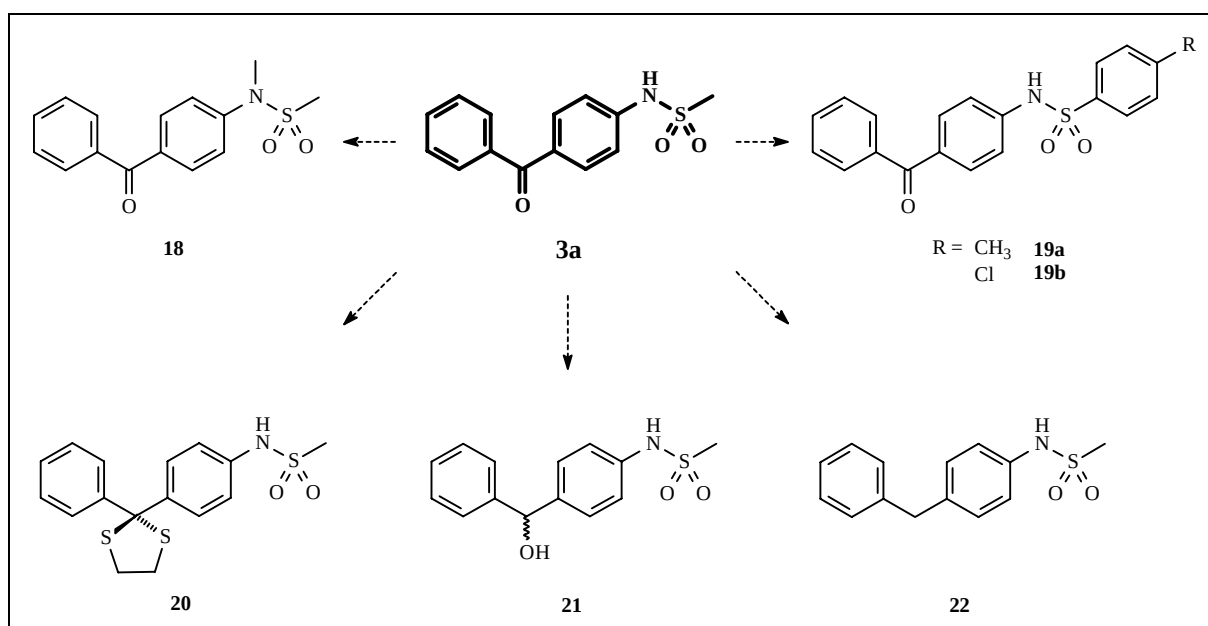


Abb. 4-38: Strukturelle Abwandlungen an **3a**.

Auf weitere Modifikationen von **3a** wurde verzichtet, da die in Abb. 4-38 dargestellten Verbindungen nur mit dem Ziel synthetisiert wurden, die Übertragbarkeit der Ergebnisse der *N*-(2-Benzoylphenyl)sulfonamide auf die entsprechenden 4-Benzoyl-Derivate zu prüfen.

N-(3-Benzoylphenyl)fluormethansulfonamide (z.B. Diflumidon) sind als antiinflammatorische Wirkstoffe beschrieben.^{72, 127} Obwohl die *N*-(3-Benzoylphenyl)sulfonamide nicht zu den Zielmolekülen dieser Arbeit gehören, schien es aber nach den vorliegenden Ergebnissen unbedingt angebracht, exemplarisch zum Vergleich das Methansulfonamid und die 4-Methyl-

und 4-Chlorphenylsulfonamide zu synthetisieren und den 3-Stellungsisomeren gegenüberzustellen. Abb. 4-39 zeigt die geplanten *N*-(3-Benzoylphenyl)sulfonamide.

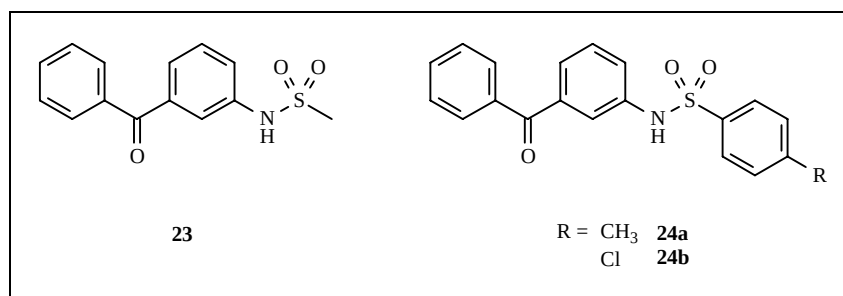


Abb. 4-39: *N*-(3-Benzoylphenyl)sulfonamide.

4.5.1 Syntheseverfahren

Die *N*-(3-Benzoylphenyl)- und *N*-(4-Benzoylphenyl)sulfonamide aus Abb. 4-38 und Abb. 4-39 ließen sich nach zuvor besprochenen Methoden darstellen. Die Sulfonamide **19a-b**, **23** und **24a-b** waren direkt aus den käuflichen Aminen mit den entsprechenden Säurechloriden in sehr guten Ausbeuten zugänglich.

Das *N*-Methylmethansulfonamid **18** wurde aus **3a** durch Methylierung mit Dimethylsulfat in absolutem Tetrahydrofuran in einer Ausbeute von 80 % erhalten. Ebenfalls aus **3a** ließ sich, wie für **15** (Abschnitt 4.4.6.1.2, Seite 89) beschrieben, das 1,3-Dithiolan **20** darstellen (Ausbeute: 91 %). Mit geringer Ausbeute von 34 % gelang die Synthese des Alkohols **21** aus **3a** mit Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran.

Die Darstellung des Benzyl-Derivates **22** wurde ausgehend von 4-Nitrobenzylbromid durchgeführt. Im ersten Schritt fand eine FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung mit Benzol und wasserfreiem Aluminiumchlorid statt. Das erhaltene 1-Benzyl-4-nitro-benzol **XVII** wurde anschließend durch katalytische Hydrierung mit Palladium (auf Aktivkohle) zum Amin **XVIII** reduziert und anschließend mit Methansulfonylchlorid in Dichlormethan in Gegenwart äquimolarer Mengen Pyridin zum Amid **22** umgesetzt. Sowohl die FRIEDEL-CRAFTS-Alkylierung als auch die katalytische Hydrierung verliefen nahezu quantitativ, die Umsetzung zum Amid in einer Ausbeute von 75 % (Abb. 4-40).

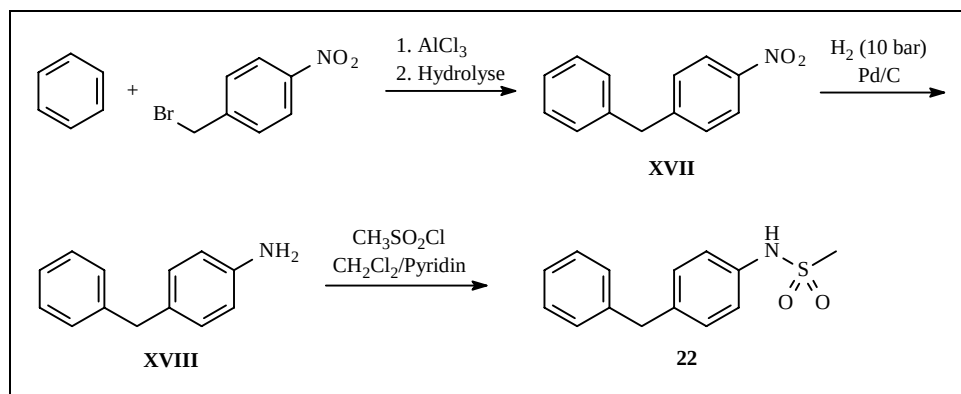


Abb. 4-40: Darstellung des *N*-(4-Benzylphenyl)methansulfonamids **22**.

Abb. 4-41 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum von **21**. Die Protonen der Methylgruppe treten bei 2,92 ppm (Singulett) in Resonanz. Die Protonen am C1-Atom des Alkohols (5,64 ppm) und der OH-Gruppe (5,84 ppm) erscheinen jeweils als Dublett. Die Zuordnung ist durch H/D-Austausch möglich (nicht abgebildet), wobei das Signal des Protons der OH-Gruppe (5,84 ppm) verschwindet und das Proton am C1-Atom des Alkohols als Singulett auftritt. Die aromatischen Protonen fallen als Multipllett aufeinander und werden im einzelnen nicht zugeordnet, das NH-Proton liegt bei 9,36 ppm.

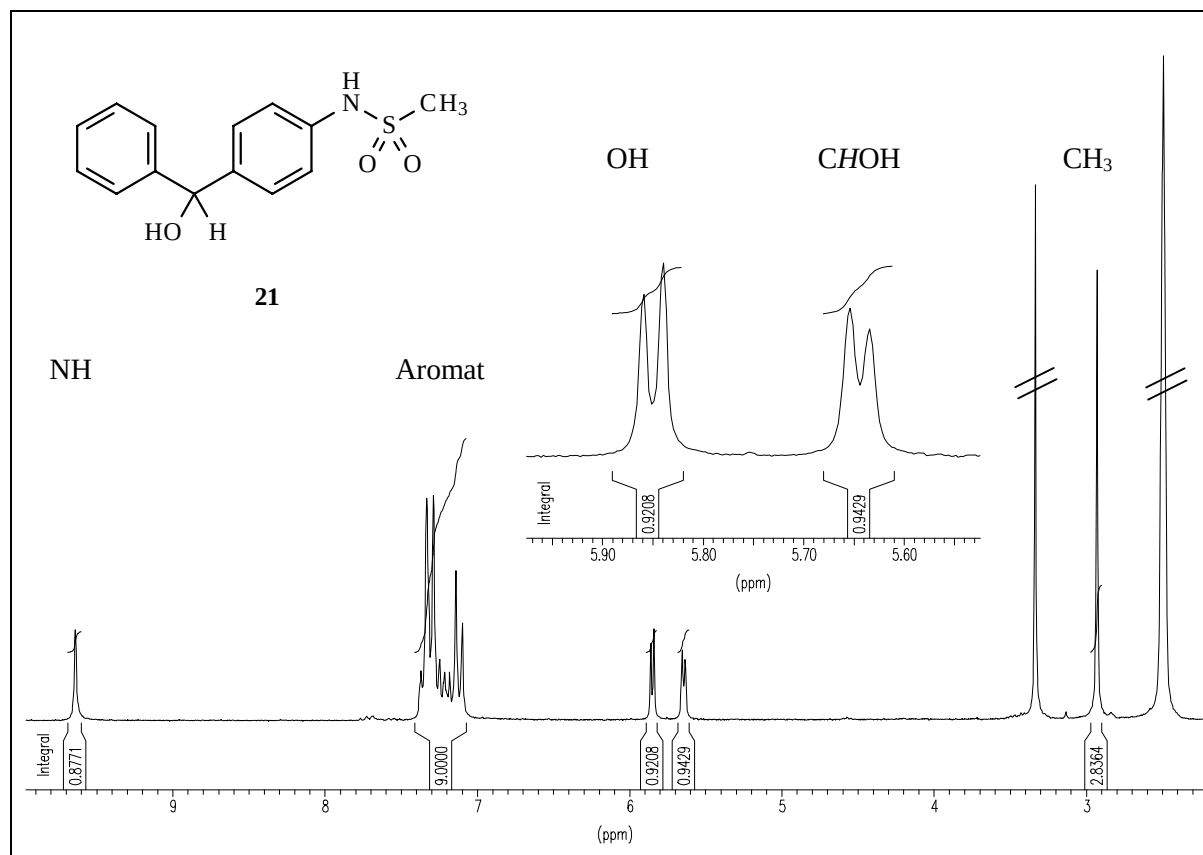


Abb. 4-41: ^1H -NMR-Spektrum von **21** (400 MHz, DMSO-d_6).

4.5.2 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

Tab. 4-12 faßt die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen der *N*-(3-Benzoylphenyl)- und *N*-(4-Benzoylphenyl)sulfonamide zusammen.

Verb. Nr. ^{a)}	Konzentration (µM)						IC ₅₀
	10	3,3	1	0,5	0,33	0,1	
3a	100	34	18	-	10	-	4,11 / 3,40 ^{b)}
18	0	-	-	-	-	-	-
19a	100	-	100	86	-	12	0,23
19b	100	-	74	-	-	29	0,33
20	0	-	-	-	-	-	-
21	0	-	-	-	-	-	-
22	37	-	-	-	-	-	-
23	100	-	100	-	67	10	0,25 / 0,07 ^{b)}
24a	100	-	78	-	10	0	0,67 / 0,52 ^{b)}
24b	95	-	10	-	-	-	2,73

Tab. 4-12: Inhibitorische Aktivität der *N*-(3-Benzoylphenyl)- und *N*-(4-Benzoylphenyl)sulfonamide gegenüber der COX-1.

(„-“: keine Messung in der angegebenen Konzentration)

^a Zur Formelübersicht siehe Abb. 4-38 und Abb. 4-39 (Seite 92 bzw. 93).

^b Die kursiv gedruckten Werte wurden mit dem HPLC-Verfahren bestimmt.

4.5.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Für die durch strukturelle Abwandlung an **3a** (Abb. 4-38) erhaltenen Verbindungen und die *N*-(3-Benzoylphenyl)sulfonamide **23** und **24a-b** (Abb. 4-39) ergeben sich folgende Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung:

- Die N-Methylierung am amidischen Stickstoff (**18**) oder die Veränderung der Carbonylgruppe (**20-22**) führte zum Verlust der inhibitorischen Aktivität bezüglich der COX-1.
- Das 3-regioisomere Methansulfonamid **23** besitzt mit einem IC₅₀-Wert von 0,25 µM die stärkste inhibitorische Aktivität der drei Stellungsisomere bezüglich der COX-1 (**3a**: IC₅₀ = 4,11 µM; **7a**: IC₅₀ = 1,12 µM). Dieses Ergebnis war aufgrund der Untersuchungen von HARRINGTON⁷² und MOORE¹²⁷ an *N*-(3-Benzoylphenyl)fluormethansulfonamiden zu erwarten.
- Die Arylsulfonamide **19a-b** und **24a-b** hemmen die COX-1 im unteren mikromolaren Bereich. Die Tosylamide **19a** (IC₅₀ = 0,23 µM) und **24a** (IC₅₀ = 0,67 µM) zeigen dabei größere inhibitorische Aktivität als die vergleichbaren *para*-Chlorphenylsulfonamide **19b** (IC₅₀ = 0,33 µM) und **24b** (IC₅₀ = 2,73 µM). Die Abnahme der Wirkung der *para*-chlor-substituierten Verbindungen war vorangehend (siehe Tab. 4-9, Seite 80, und Tab. 4-10, Seite 82) schon aufgefallen.

- Im Gegensatz zu den Methansulfonamiden sind bei den Arylsulfonamiden die 4-Benzoyl-Derivate **19a** und **19b** die potentesten Wirkstoffe. Nur wenig schwächer in ihrer Aktivität sind die 2-Benzoyl-Derivate. Generell hemmen die 3-Benzoyl-Derivate deutlich weniger die COX-1. Das *N*-(3-Benzoylphenyl)methansulfonamid **23** ist allerdings, wie erwähnt, der potenteste Vertreter aus der Gruppe der regioisomeren *N*-(Benzoylphenyl)methansulfonamide.

Abb. 4-42 faßt die Ergebnisse graphisch zusammen.

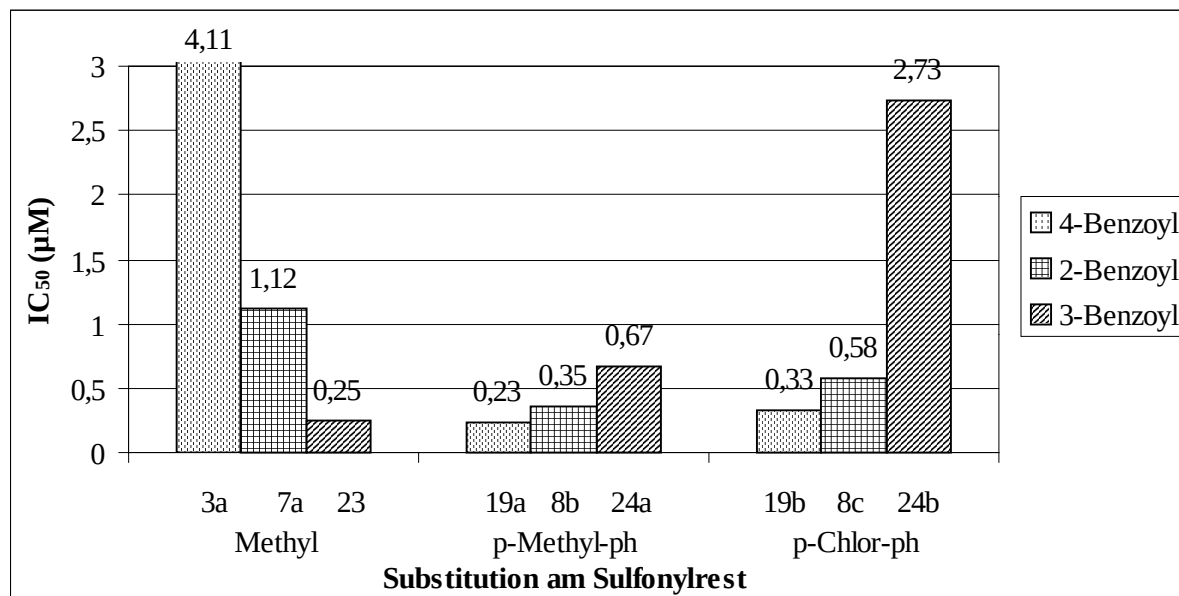


Abb. 4-42: Vergleich der IC_{50} -Werte der regioisomeren *N*-(Benzoylphenyl)sulfonamide.

4.5.4 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen der *N*-(3-Benzoylphenyl)- und *N*-(4-Benzoylphenyl)sulfonamide machen es nötig, die in Abb. 4-33 (Seite 86) diskutierte Hypothese zu pharmakophoren Gruppen der *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide zu erweitern. Dabei muß als Voraussetzung angenommen werden, daß alle untersuchten *N*-(Benzoylphenyl)sulfonamide ein und dieselbe Bindungsstelle an der Cyclooxygenase-1 besetzen.

Offensichtlich hat die Benzophenon-Teilstruktur einen großen Anteil an der Wirksamkeit der untersuchten Verbindungen. Dafür spricht zum einen, daß die stellungsisomeren Methan- oder Arylsulfonylamide eine ähnliche Aktivität hinsichtlich der COX-1 aufweisen und daß eine chemische Abwandlung der Carbonylgruppe im Falle der *N*-(2-Benzoylphenyl)- und *N*-(4-Benzoylphenyl)methansulfonamide den Aktivitätsverlust zur Folge hat. Die hydrophobe Wechselwirkung der Arylringe im Kanal der Cyclooxygenase und die Ausbildung einer Wasserstoff-Brückenbindung zum Carbonylsauerstoff sind somit wahrscheinlich.

Daneben scheint die freie NH-Funktion, z.B. zur Ausbildung einer Wasserstoff-Brückenbindung, erforderlich zu sein.

Am Beispiel der betrachteten *N*-(2-Benzoylphenyl)- und *N*-(4-Benzoylphenyl)methansulfonamide hat die Substitution der Methylgruppe durch einen Arylrest grundsätzlich eine gesteigerte inhibitorische Aktivität an der COX-1 zur Folge. Auch hier kann von einer hydrophoben Wechselwirkung des Arylsulfonylrestes im Kanal der Cyclooxygenase ausgegangen werden.

Die Stellung des *N*-Arylsulfonylrestes am Benzophenon spielt für die inhibitorische Aktivität offenbar keine entscheidende Rolle. Vermutlich ist auch ausreichend Raum verfügbar, um die sterisch unterschiedlichen *N*-(Benzoylphenyl)sulfonamide zu binden. Dieser Raum scheint allerdings nur im Bereich der rechten Molekülhälfte (Abb. 4-43) ausreichend vorhanden zu sein. Nach den vorangehenden Befunden der *N*-(2-Benzoylphenyl)sulfonamide werden in 4'-Position keine voluminösen Substituenten, wie Phenyl (**7d**) oder *tert.*-Butyl (**7e**, **8j**) toleriert. Für die Bindungsstelle der COX lassen sich demnach folgende räumliche Gegebenheiten postulieren (Abb. 4-43).

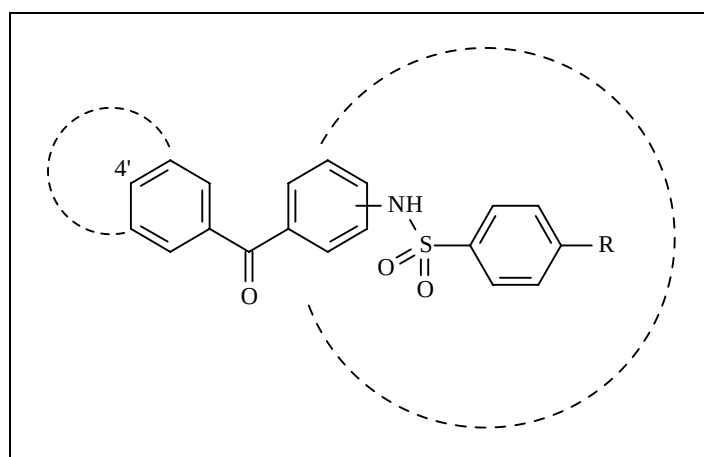


Abb. 4-43: Postulierte räumliche Gegebenheiten an der Bindungsstelle der COX-1

Diese Überlegung wird durch die nachfolgenden Untersuchungen der *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide (Abschnitt 4.6, Seite 98) zusätzlich gestützt.

4.6 *N*-(2-Aroylphenyl)amide

Die *N*-(2-Aroylphenyl)amide sind die Carbonsäure-Analoga der in Abschnitt 4.4 (Seite 70 f.) beschriebenen *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide (Abb. 4-44).

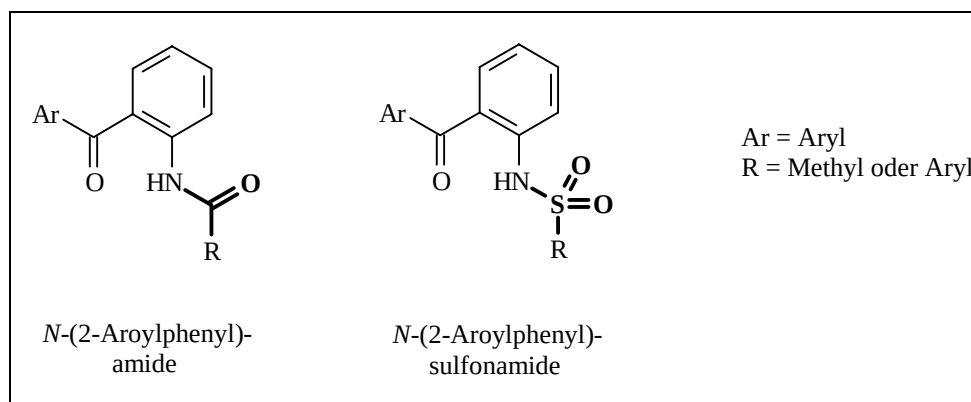


Abb. 4-44: *N*-(2-Aroylphenyl)amide als Analoga der *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide.

Mit Hilfe der *N*-(2-Aroylphenyl)amide sollte die Frage geklärt werden, welche Bedeutung der Sulfonamidgruppe hinsichtlich der inhibitorischen Aktivität bezüglich der Cyclooxygenase-1 zukommt. Nach dem zuvor gewählten Substitutionsmuster schien es unerlässlich, die Acet-, 4-Methylbenz- und 4-Chlorbenzamide des 2-Aminobenzophenons zu synthetisieren.

Verbindungen mit Phenyl oder 2-Thienyl als Arylrest sind bei vorangehenden Untersuchungen als potente Hemmstoffe der COX-1 identifiziert worden. Aus diesem Grund sollte ein Benzamid des (2-Aminophenyl)(2-thienyl)methanons (**XIII**, Abb. 4-27, Seite 80) ebenfalls einer pharmakologischen Untersuchung unterzogen werden. Das Amin **XIII** wurde mit 4-Chlorbenzoylchlorid umgesetzt, da sich das 4-Chlorbenzamid des 2-Aminobenzophenons als stärkster Hemmstoff der COX-1 herausgestellt hatte.

Zur Überprüfung der räumlichen Gegebenheiten an der Bindungsstelle der COX-1 (siehe Abb. 4-43, Seite 97) war beabsichtigt, 4'-*tert*-Butyl-Derivate von *N*-(2-Aroylphenyl)amiden zu synthetisieren. Sofern die *N*-(2-Aroylphenyl)amide die selbe Bindungsstelle wie die *N*-(Aroylphenyl)sulfonamide an der COX-1 besetzen, wird für die Benzamide des (2-Aminophenyl)[4-(*tert*-butyl)phenyl]methanons (**X**) keine Hemmung der COX-1 erwartet.

4.6.1 Syntheseverfahren

Die Synthese der Verbindungen **25a-c**, **26a-b** und **27** (Abb. 4-45) erfolgte direkt aus 2-Aminobenzophenon bzw. den schon zuvor hergestellten Aminen **X** und **XIII**. Die Ausbeuten der Verbindungen beliefen sich in der Regel auf mehr als 60 %.

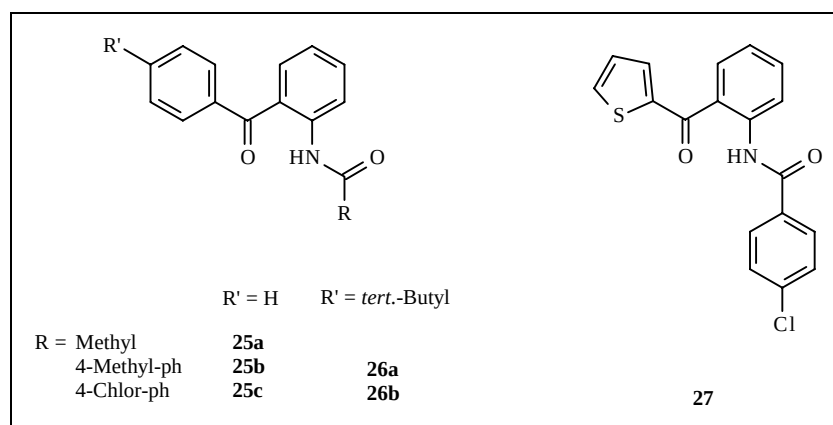


Abb. 4-45: Synthetisierte *N*-(2-Benzoylphenyl)amide.

4.6.2 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

Tab. 4-13 gibt die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen der *N*-(2-Aroylphenyl)amide im Überblick wieder.

Verb. Nr. ^{a)}	Konzentration (μM)						IC_{50}
	10	3,3	1	0,33	0,1	0,033	
25a	5	0	0	-	-	-	-
25b	94	-	88	51	-	-	0,32
25c	100	-	100	-	24	14	0,18 / 0,08 ^{b)}
26a	0	-	-	-	-	-	-
26b	10	7	0	-	-	-	-
27	100	100	100	96	84	28	0,05 / 0,17 ^{b)}

Tab. 4-13: Inhibitorische Aktivität der *N*-(2-Aroylphenyl)amide gegenüber der COX-1.
(„-“: keine Messung in der angegebenen Konzentration)

^a Zur Formelübersicht siehe Abb. 4-45.

^b Die kursiv gedruckten Werte wurden mit dem HPLC-Verfahren bestimmt.

4.6.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Folgende Punkte lassen sich feststellen:

- Das Acetamid **25a** und die *N*-{2-[4-(*tert.*-Butyl)benzoyl]phenyl}-benzamide **26a** hemmen **26b** die Cyclooxygenase-1 nicht.
- Alle übrigen untersuchten *N*-(2-Benzoylphenyl)amide besitzen eine größere inhibitorische Aktivität hinsichtlich der COX-1 als die entsprechenden Sulfonamide. Die IC_{50} -Werte bewegen sich dabei zwischen 0,05 μM für das *N*-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]-4-chlorbenzamid **27** und 0,32 μM für das *N*-(2-Benzoylphenyl)-4-methylbenzamid **25b**.

- Interessanterweise ist mit der Abnahme der hemmenden Eigenschaften der Arylsulfonamide (**8b**, **8c**, **9c**) ein leichtes Ansteigen der inhibitorischen Aktivität der vergleichbaren Benzamide (**25b**, **25c**, **27**) auf die COX-1 zu beobachten. Das *N*-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]-4-chlorbenzamid **27** ($IC_{50} = 0,05 \mu M$) ist sogar etwa 200 mal potenter als das entsprechende Sulfonamid **9c** ($IC_{50} = 10 \mu M$).

Abb. 4-46 zeigt die Ergebnisse im Überblick.

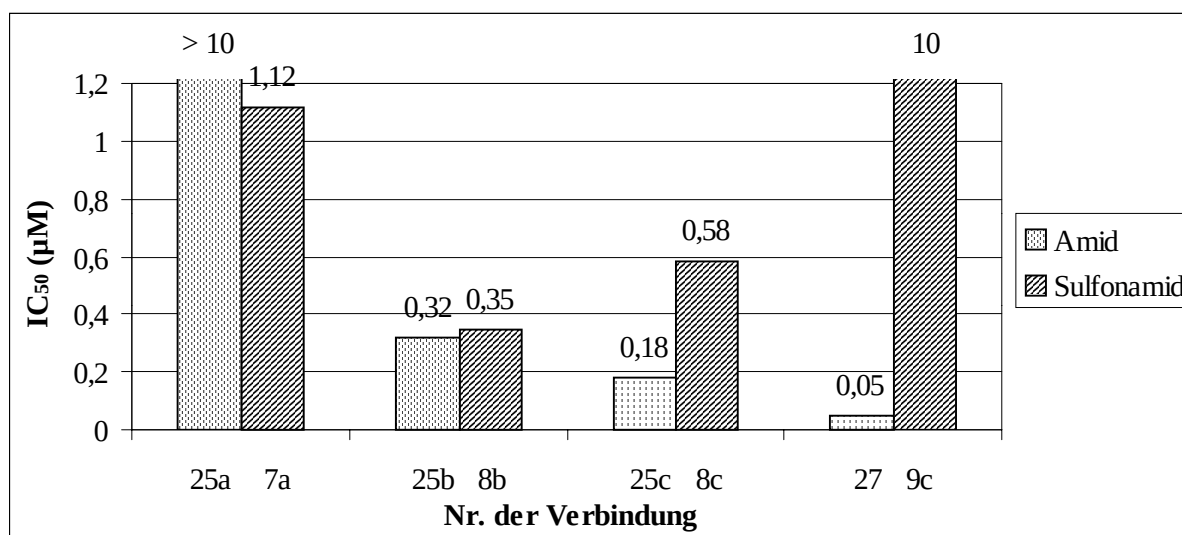


Abb. 4-46: IC_{50} -Werte der *N*-(2-Benzoylphenyl)amide bezüglich der COX-1 im Vergleich zu den entsprechenden Sulfonamiden.
(Der Wert „> 10“ bedeutet: IC_{50} -Wert oberhalb $10 \mu M$.)

4.6.4 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Die *N*-(2-Aroylphenyl)amide wurden synthetisiert, um die Bedeutung der Sulfonamidgruppe hinsichtlich der inhibitorischen Aktivität zu klären. Die synthetisierten Arylcarbonsäureamide sind stärker wirksam als die Arylsulfonamide. Sofern beide Stoffgruppen die gleichen Bindungsstellen an der Cyclooxygenase-1 besetzen, sind folgende Gründe für die gesteigerte Aktivität denkbar:

- Die Arylcarbonsäureamide sind besser in der Lage, über den Benzamid-Teil mit dem Enzym in Wechselwirkung zu treten. Hierfür kann die Geometrie der Carbonsäureamid-(planar) und Sulfonamidgruppe (tetraedrisch) von entscheidender Bedeutung bei der räumlichen Ausrichtung sein.
- Die Ausbildung von Wasserstoff-Brückenbindungen von Aminosäuren des COX-Kanals zum Amidsauerstoff könnten im Gegensatz zu den Sulfonamiden erleichtert sein. Dabei ist denkbar, daß das Vorhandensein von zwei Sauerstoffatomen der Sulfonylgruppe für die Ausbildung einer Wasserstoff-Brückenbindung nicht dienlich oder sogar hinderlich ist.

An diese Überlegung schließt sich an, daß die Fähigkeit der amidischen NH-Funktion zur Ausbildung von Wasserstoff-Brückenbindungen zum COX-Kanal im Vergleich zu den Sulfonamiden möglicherweise erhöht ist.

- Durch unterschiedliche Ausrichtungen des Amidsauerstoffatoms im Vergleich zu den Sauerstoffatomen des Sulfonamids im Raum bzw. der NH-Funktion der Carbonsäureamide im Vergleich zu den entsprechenden Sulfonamiden ist auch eine erleichterte Ausbildung von Wasserstoff-Brückenbindungen zum Amidsauerstoff bzw. von der NH-Funktion zu Aminosäuren in dem Kanal der Cyclooxygenase vorstellbar.
- Untersuchungen zu energetisch günstigen Konformationen der *N*-(2-Aroylphenyl)amide liegen nicht vor. Es ist anzunehmen, daß sie sich in der Stellung der Arylreste des Diarylmethanons im Vergleich zu den entsprechenden Sulfonamiden unterscheiden. Dieser Umstand könnte einen Beitrag zur inhibitorischen Aktivität der Verbindungen leisten. So könnte sich die gesteigerte inhibitorische Potenz der 4-Chlorbenzamide **25c** und **27** im Vergleich zu den 4-Chlorphenylsulfonamiden **8c** und **9c** erklären.
- Erwartungsgemäß sind die *N*-{2-[4-(*tert.*-Butyl)benzoyl]phenyl}benzamide **26a** und **26b** ohne Hemmwirkung auf die COX-1. Wie für die *N*-(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamide (Abschnitt 4.4.2, Seite 75) bereits postuliert, scheint die Cyclooxygenase keine raumbeanspruchenden Reste in 4'-Position des 2-Aminobenzophenonteils zu tolerieren, offensichtlich kommt dies auch bei **26a** und **26b** zum tragen. Diese vergleichbaren Ergebnisse innerhalb der beiden Serien können als Hinweis auf die Besetzung derselben Bindungsstelle durch die Benz- und Sulfonamide interpretiert werden.
- Dennoch können diese Ergebnisse nicht das Fehlen einer inhibitorischen Aktivität des Acetamids **25a** erklären. Wir nehmen daher an, daß die Benzamid-Teilstruktur essentiell für die Wirksamkeit der Amide ist.

Eine Erklärungsmöglichkeit für die hohe inhibitorische Aktivität der Verbindungen **25c** und **27** ergibt sich aus dem Vergleich mit Indometacin: Alle Verbindungen besitzen die 4-Chlorbenzamid-Teilstruktur (Abb. 4-47).

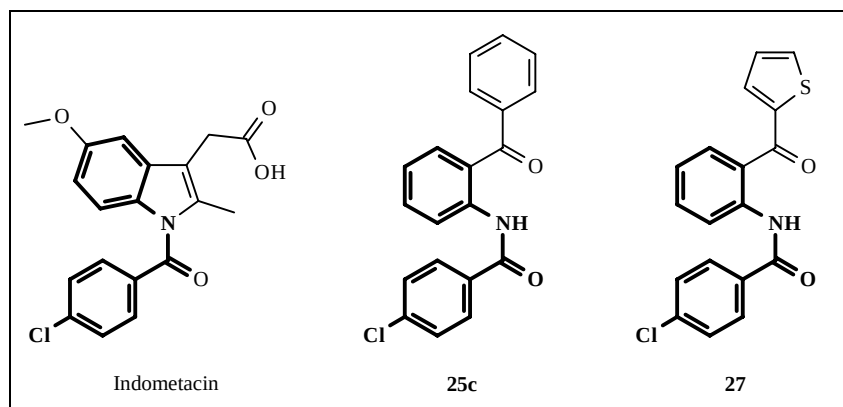


Abb. 4-47: Vergleich der Strukturen von **25c** und **27** mit Indometacin.

Es ist vorstellbar, daß der 4-Chlorbenzamid-Teil (in Abb. 4-47 fett gedruckt) dieser Verbindungen die gleiche Bindungsstelle der Cyclooxygenase besetzt. Das Methanonsauerstoffatom wäre dann unter Umständen in der Lage, eine Wechselwirkung mit dem Enzym einzugehen, die im Falle des Indometacins durch die Sauerstoffatome der Carboxylatgruppe erfolgt. Diese Hypothese bedarf aber weiterer Überprüfungen.

4.7 (Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge

(Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone sind aus verschiedenen Gründen von Interesse. Zum einen stellen sie modifizierte Diarylmethanone dar, daneben lassen sie sich als Abwandlungsprodukte der Salicylsäure und der Acetylsalicylsäure auffassen (Abb. 4-48). Zum anderen wurden 2-substituierte Phenole von DEWHIRST als Inhibitoren der Cyclooxygenase-1 beschrieben¹⁵⁷ und verschiedene Hydroxy- bzw. Methoxyarylketone des Thiophens sind als Inhibitoren der Thrombozytenaggregation bekannt.¹⁵⁸

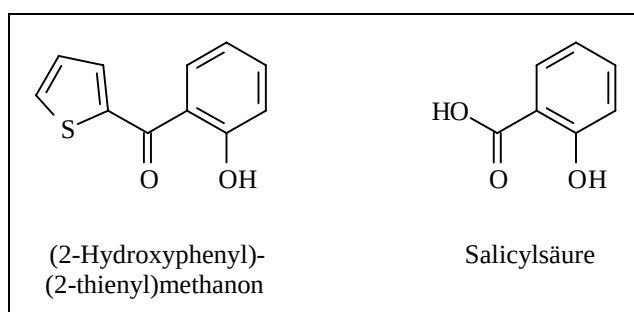


Abb. 4-48: (2-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanon als Salicylsäure-Analogon.

Folgende Untersuchungen waren geplant (Abb. 4-49):

- Darstellung der regioisomeren, acylierten Thienylmethanone, wobei als Acylgruppe zunächst Acetyl, wie bei der Acetylsalicylsäure, daneben aber auch Benzoyl-Derivate mit elektronenziehenden Substituenten in *para*-Position eingeführt werden sollten. Hintergrund dieser Überlegung ist die verstärkte Positivierung des Carbonylkohlenstoffatoms und den dadurch erleichterten elektrophilen Angriff einer Hydroxylgruppe aus dem Proteinverband des Enzyms (z.B. durch Serin 530 im Kanal der Cyclooxygenase) mit anschließender Übertragung des Acylrestes auf das Enzymprotein. Es wurde zunächst die Nitrogruppe als elektronenziehendes Element am Benzoylrest ausgewählt.
- Außerdem sollten in den 2-Thienylring Substituenten eingebracht werden, die die Lipophilie des Moleküls weiter erhöhen. Da sowohl 2-Chlor- als auch 2-Ethylthiophen als Synthesestufen im Handel erhältlich sind, wurden zunächst diese Edukte eingesetzt.

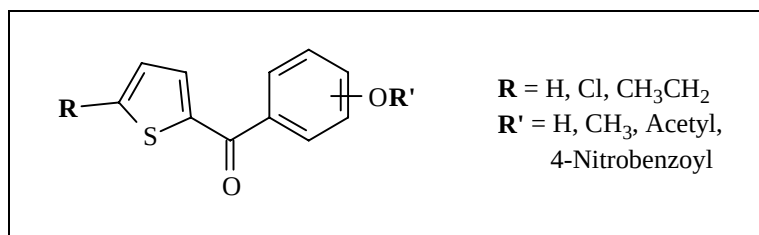


Abb. 4-49: Geplante Verbindungen aus der Reihe der (Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlingen.

Umfangreiche Untersuchungen zur Thiophenchemie und zur Chemie der (Hydroxyphenyl)-(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlingen liegen bereits vor.^{158, 159} Grundlegende Arbeiten auf diesem Gebiet wurden in den 50er Jahren vor allem von BUU-HOI durchgeführt.^{160, 161, 162, 163} Einzelne Verbindungen aus diesen Arbeiten schienen im Zusammenhang mit der Suche nach Inhibitoren der Cyclooxygenase interessant, so daß wir diese synthetisierten und anschließend der pharmakologischen Untersuchung unterwarfen.

4.7.1 (4-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge

4.7.1.1 Syntheseverfahren

Die (4-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge lassen sich prinzipiell auf unterschiedlichen Wegen synthetisieren. Da neben den Estern auch die Methoxy- und Hydroxyverbindung gewünscht waren, sollte zunächst der Ether **28a** dargestellt werden. Dieser kann durch FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung von Thiophen-2-carbonsäurechlorid mit Anisol oder umgekehrt aus 4-Methoxybenzoylchlorid und Thiophen erhalten werden. Anwendung fand die zuletzt genannte Methode, da die 4-Methoxybenzoesäure im Handel erhältlich ist und ohne Probleme zum Säurechlorid umgesetzt werden kann, das seinerseits unter den FRIEDEL-CRAFTS-Bedingungen das Thiophen bzw. dessen Derivate regioselektiv acyliert.

Die Säurechloride wurden durch Erhitzen der Säure mit einer äquimolaren Menge Phosphorpentachlorid in absolutem Dichlormethan erhalten. Danach wurde unter Eiskühlung in Anteilen wasserfreies Aluminiumchlorid zugegeben. Nach erfolgter Reaktion wurden die Methylether **28-30a** in Ausbeuten größer 73 % gewonnen. Die Ether lassen sich in Dichlormethan nahezu quantitativ mit Bortribromid nach einer Vorschrift von MCOMIE zu den Alkoholen **28-30b** demethylieren¹⁷⁹ und anschließend mit Carbonsäurechloriden zu den Estern **28-30c-d** umsetzen (Ausbeute in der Regel größer 60 %). Abb. 4-50 zeigt das Syntheschema der (4-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlingen.

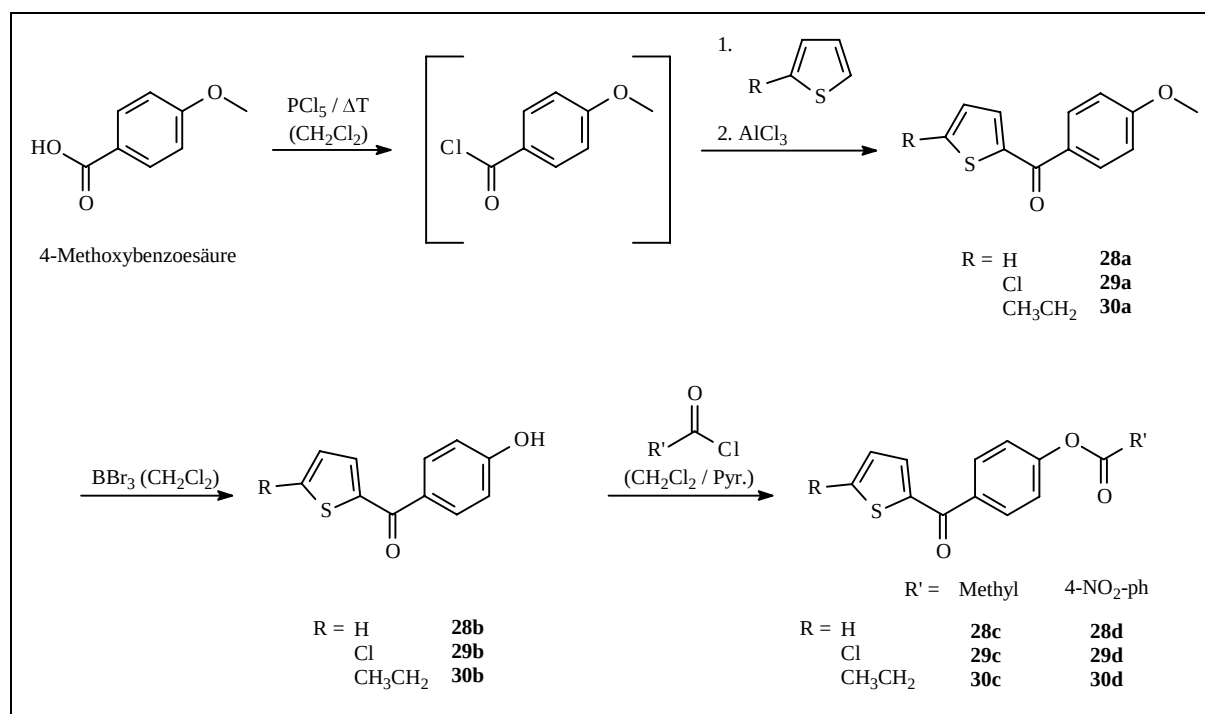


Abb. 4-50: Syntheschema für (4-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge.

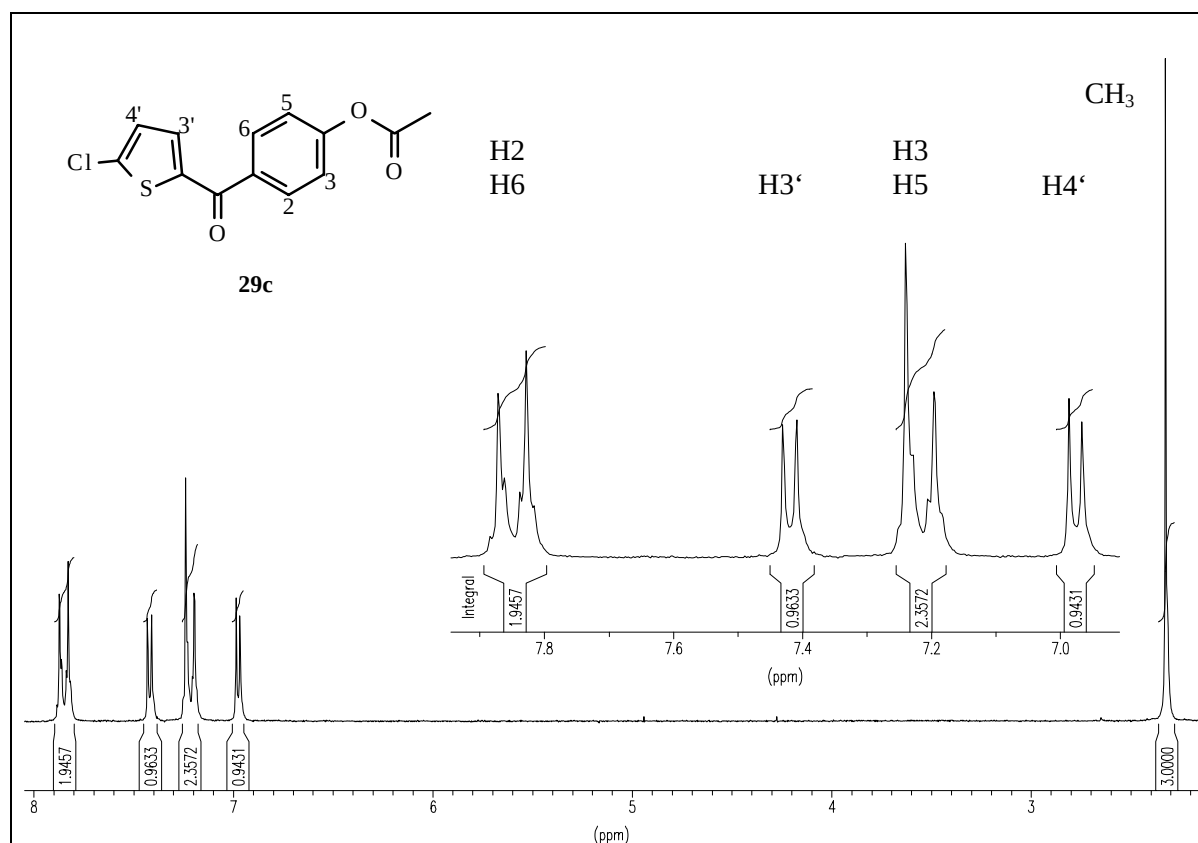


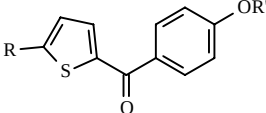
Abb. 4-51: ¹H-NMR-Spektrum von **29c** (200 MHz, CDCl₃).

Abb. 4-51 zeigt das ¹H-NMR-Spektrum des 4-[(5-Chlor-2-thienyl)carbonyl]phenylacetats **29c**. Das Singulett der Protonen der Acetylgruppe besitzt eine chemische Verschiebung von

2,33 ppm. Der aromatische Bereich ist gekennzeichnet durch eine Reihe von Dubletts: Die Signale des *para*-substituierten Phenylrings sind bei 7,22 und 7,85 ppm ($^3J = 8,8$ Hz) anzutreffen. Die Protonen des Chlorthienylrings koppeln mit $^3J = 3,9$ Hz, das 4'-Proton tritt bei 6,98 ppm, das 3'-Proton bei 7,42 ppm in Resonanz.

4.7.1.2 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

Tab. 4-14 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der *in vitro*-Untersuchung auf inhibitorische Aktivität bezüglich der COX-1.

	Verb. Nr.	R	R'	Konzentration (μM)				IC ₅₀
				10	3,3	1	0,5	
	28a	H	CH ₃	100	71	37	-	1,67
	28b	H	H	92	90	46	-	1,04
	28c	H	Acetyl	100	100	99	31	0,55
	28d	H	4-NO ₂ -Benzoyl	100	85	41	-	1,25
	29a	Cl	CH ₃	93	-	46	-	1,27
	29b	Cl	H	82	29	11	-	4,98
	29c	Cl	Acetyl	82	42	16	-	4,64
	29d	Cl	4-NO ₂ -Benzoyl	98	15	10	-	4,70
	30a	Ethyl	CH ₃	90	88	10	-	1,79
	30b	Ethyl	H	87	54	18	-	3,17
	30c	Ethyl	Acetyl	31	-	-	-	-
	30d	Ethyl	4-NO ₂ -Benzoyl	27	11	5	-	-

Tab. 4-14: Inhibitorische Aktivität der (4-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge.
(„-“: keine Messung in der angegebenen Konzentration)

4.7.1.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Folgende Struktur-Wirkungs-Beziehungen lassen sich formulieren:

- Die am 2-Thienylcarbonylrest unsubstituierten Verbindungen **28a-d** unterscheiden sich von den 5-Chlor- (**29a-d**) bzw. 5-Ethyl-Derivaten (**30a-d**), so daß diese Verbindungen gesondert betrachtet werden müssen. Im allgemeinen sind die unsubstituierten Verbindungen potenter als die entsprechenden ethyl- bzw. chlor-substituierten Verbindungen.
- Die Methylether **28a-30a** zeigen eine annähernd gleiche inhibitorische Aktivität. Die IC₅₀-Werte bewegen sich zwischen 1,27 μM für **29a** und 1,79 μM für **30a**. Für die Ether **29a** und **30a** hat die Derivatisierung zum Phenol (**b**) bzw. zu den Estern (**c** und **d**) die Abnahme oder sogar den Verlust der Aktivität zur Folge.

- Die 2-Thienyl-Derivate **28a-d** besitzen ausgeprägte hemmende Eigenschaften auf die COX-1. Der Methylether **28a** hemmt mit einem IC_{50} -Wert von $1,79 \mu M$. Eine Zunahme der Aktivität wird für das Phenol **28b** ($IC_{50} = 1,04 \mu M$) und die Ester **28c** und **28d** beobachtet, wobei das Acetat **28c** mit dem IC_{50} -Wert von $0,55 \mu M$ etwa doppelt so potent ist wie **28d** ($IC_{50} = 1,25 \mu M$).
- In der Reihe der Phenole, Acetate und Nitrobenzoate sind stets die unsubstituierten Thienylverbindungen die wirksameren Verbindungen im Vergleich zu den substituierten.

Abb. 4-52 zeigt die Ergebnisse im graphischen Überblick.

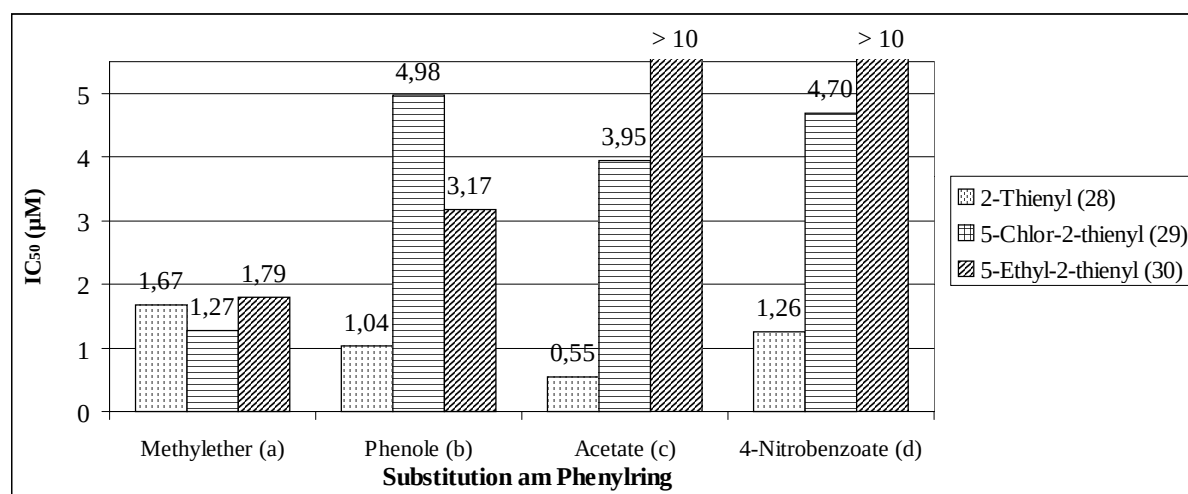


Abb. 4-52: IC_{50} -Werte der (4-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge bezüglich der COX-1.
(Die Werte „> 10“ bedeuten: IC_{50} -Wert oberhalb $10 \mu M$.)

4.7.2 (2-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge

Aufgrund der geringen Hemmwirkung des (5-Ethyl-2-thienyl)(4-hydroxyphenyl)methanons und seiner Derivate wurden nachfolgend nur noch die unsubstituierten 2-Thienyl- bzw. die 5-Chlor-2-thienyl-Derivate eingesetzt.

4.7.2.1 Syntheseverfahren

Die Synthese der (2-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge erfolgte ausgehend von 2-Methoxybenzoesäure nach der Methode wie zuvor für die 4-Hydroxy-Derivate (Abb. 4-50) mit ähnlich guten Ausbeuten. Aufgrund der guten Hemmwirkung der Verbindungen **31a-d** wurden zusätzlich die 4-Cyano- (**31e**) und 4-Chlorbenzoate (**31f**) synthetisiert. Abb. 4-53 zeigt die dargestellten Verbindungen.

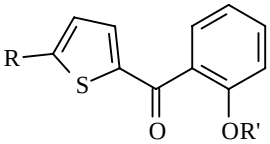
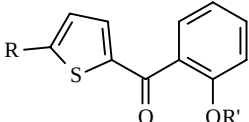
	R' =	Methyl	H	Acetyl	4-NO ₂ -Benzoyl	4-CN-Benzoyl	4-Cl-Benzoyl
	R = H	31a	31b	31c	31d	31e	31f
	Cl	32a	32b	32c	32d	-	-

Abb. 4-53: (2-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge.

4.7.2.2 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

Tab. 4-15 faßt die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen zusammen.

	Verb. Nr.	R	R'	Konzentration (µM)				IC ₅₀
				10	3,3	1	0,33	
	31a	H	CH ₃	82	46	0	-	3,12
	31b	H	H	100	-	89	23	0,50
	31c	H	Acetyl	94	-	75	22	0,60
	31d	H	4-NO ₂ -Benzoyl	100	-	58	10	0,87
	31e	H	4-CN-Benzoyl	100	90	29	7	1,45
	31f	H	4-Cl-Benzoyl	100	88	12	-	1,83
	32a	Cl	CH ₃	93	-	17	-	2,55
	32b	Cl	H	84	57	17	-	2,44
	32c	Cl	Acetyl	95	-	19	-	2,23
	32d	Cl	4-NO ₂ -Benzoyl	100	-	25	-	1,42

Tab. 4-15: Inhibitorische Aktivität der (2-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge.
(„-“: keine Messung in der angegebenen Konzentration)

4.7.2.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Für die (2-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge lassen sich folgende Zusammenhänge zwischen der Struktur und den Ergebnissen der pharmakologischen Untersuchungen festhalten:

- Die unsubstituierten Thienyl-Derivate **31** unterscheiden sich, mit Ausnahme der Methylether **31a** und **32a**, auch hier signifikant von den 5-Chlor-2-thienylverbindungen **32**.
- Die Methylether **31a** und **32a** stellen in beiden Gruppen jeweils die Verbindungen mit der geringsten Aktivität dar (**31a**: IC₅₀ = 3,12 µM; **32a**: IC₅₀ = 2,55 µM).
- Die Wirkstärken der Verbindungen in der Reihe der 5-Chlor-2-thienylverbindungen **32** sind etwa gleich, lediglich das 4-Nitrobenzoat **32d** ist etwas potenter (IC₅₀ = 1,42 µM).

- Für die (2-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone **31b-f** ist ein stetiges Absinken der Aktivität zu beobachten. Das Phenol **31b** ($IC_{50} = 0,50 \mu M$) und das Acetat **31c** ($IC_{50} = 0,60 \mu M$) sind äquipotent. Die IC_{50} -Werte der substituierten Benzoate **31d-f** steigen bis auf $1,83 \mu M$ (**31f**), das 4-Nitrobenzoat **31d** hemmt die COX-1 am stärksten ($IC_{50} = 0,87 \mu M$).

Abb. 4-54 zeigt diese Ergebnisse im Überblick.

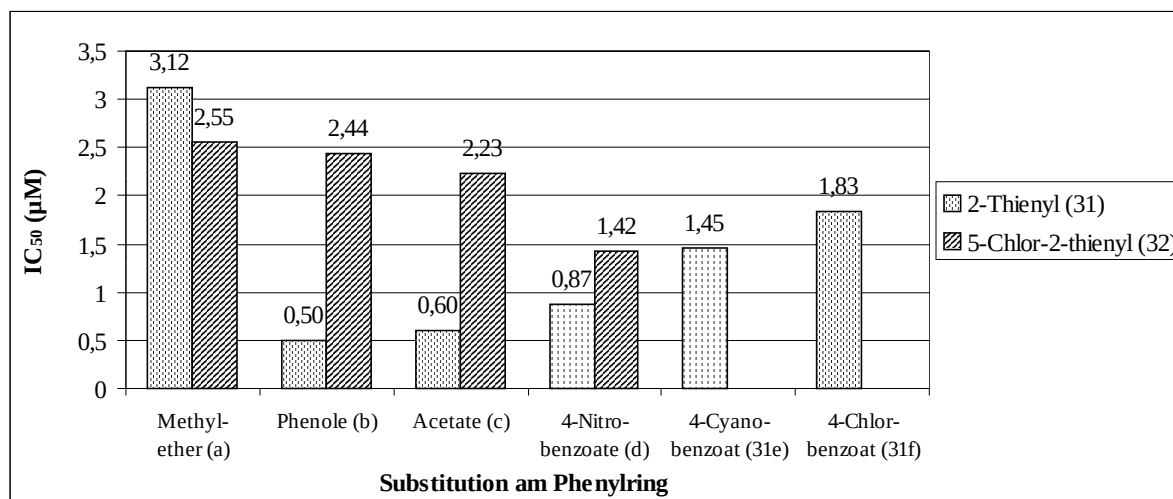


Abb. 4-54: IC_{50} -Werte der (2-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge bezüglich der COX-1.

4.7.3 (3-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone

Die geringe Hemmaktivität der 5-chlor-substituierten (2-Hydroxyphenyl)- und (4-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone gab den Anlaß, auch auf die Untersuchung der 5-chlor-substituierten (3-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone im folgenden zu verzichten, so daß schließlich nur noch das (3-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanon bzw. dessen Derivate untersucht wurden.

4.7.3.1 Syntheseverfahren

Die Synthese erfolgte ausgehend von 3-Methoxybenzoesäure wie zuvor für die 4- und 2-Hydroxy-Derivate beschrieben (Abb. 4-50, Seite 105). Abb. 4-53 zeigt die dargestellten Verbindungen.

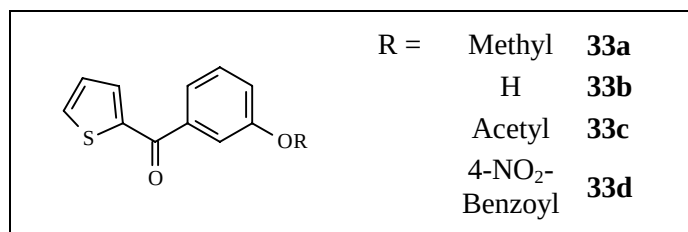
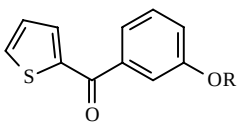


Abb. 4-55: (3-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone.

4.7.3.2 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

Tab. 4-16 gibt die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen wieder.

	Verb. Nr.	R'	Konzentration (μM)			IC ₅₀
			10	3,3	1	
	33a	CH ₃	100	95	28	1,34
	33b	H	90	57	26	2,52
	33c	Acetyl	33	14	5	-
	33d	4-NO ₂ -Benzoyl	46	-	-	-

Tab. 4-16: Inhibitorische Aktivität der (3-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone.
(„-“: keine Messung in der angegebenen Konzentration)

4.7.3.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

In der Gruppe der (3-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone besitzen nur der Ether **33a** (IC₅₀ = 1,34 μM) und der Alkohol **33b** (IC₅₀ = 1,34 μM) eine COX-1 inhibierende Aktivität, die Ester **33c** und **33d** sind mit IC₅₀-Werten größer 10 μM deutlich schwächer wirksam.

4.7.4 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Die (Hydroxyphenyl)(thienyl)methanone und deren Abkömmlinge wurden zur Überprüfung des Pharmakophormodells der Diarylmethanone synthetisiert. Daneben sind die in 2-Position des Phenylringes substituierten Derivate in Bezug zur Salicylsäure zu sehen. An ihre Darstellung war die Hoffnung geknüpft, Inhibitoren der COX-1 und gegebenenfalls der COX-2 zu erhalten.

Eine Substitution in Position 5 des Thienylringes hat sich gegenüber den unsubstituierten Verbindungen in allen Fällen als unvorteilhaft erwiesen, die 5-Chlor-Derivate sind dabei noch

wirksamer als die 5-Ethyl-Derivate. Dafür können sterische Gründe und/oder die Lipophilie verantwortlich sein.

Den größten Einfluß auf die Aktivität hat zweifellos die Substitution am Phenylring. Abb. 4-56 zeigt die Ergebnisse der substituierten (Phenyl)(2-thienyl)methanone im Überblick.

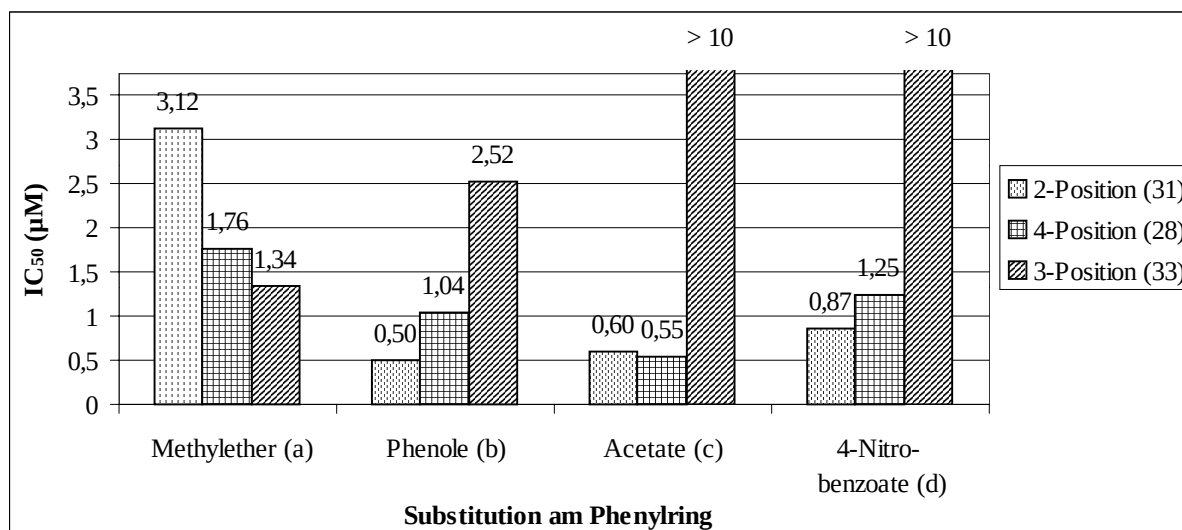


Abb. 4-56: Vergleich der im Phenylring substituierten Phenyl(2-thienyl)methanone. (Die Werte „> 10“ bedeuten: IC₅₀-Wert oberhalb 10 µM.)

Eine Substitution in Position 2 und 4 ist für die betrachteten Verbindungen im allgemeinen günstig, die Einführung eines Restes an Position 3 ist, mit Ausnahme der Methylether, nachteilig. Im weiteren Gang der Erörterung wird daher nur auf die Verbindungen **28** (4-Position) und **31** (2-Position) Bezug genommen. Bei diesen Verbindungen besitzen die Methylether **a** die jeweils geringste Aktivität. Die Phenole **b** und vor allem die Acetate **c** liegen im Bereich von 0,50 bis 1,04 µM, nur unwesentlich geringere Aktivität weisen die 4-Nitrobenzoate **d** auf. Als mögliche Gründe sind zu nennen:

- Die Anordnung der beiden Arylreste des Diarylmethanons zueinander ist für die Wirkung von Bedeutung.
- Die Ester weisen untereinander eine ähnliche inhibitorische Aktivität auf. Es ist ein Wirkmechanismus denkbar, der dem der Acetylsalicylsäure entspricht: Die Ester übertragen den Acylrest auf die COX und entfalten durch die Acylierung der Cyclooxygenase ihre Wirkung. Für die Ester der (2-Hydroxy)- und (4-Hydroxy)(2-thienyl)methanone wäre die Acylübertragung erleichtert, da das freiwerdende Phenolat-Anion mesomeriestabilisiert ist und eine gute Abgangsgruppe darstellt. Abb. 4-57 zeigt den möglichen Mechanismus der Übertragung des Acylrestes auf eine Hydroxylgruppe einer Aminosäure am Beispiel des Acetates **31c**.
- Die Phenole **28b** und **31b** besitzen als phenyloge Carbonsäuren saure Eigenschaften und könnten wie verschiedene saure NSAR als Anionen mit dem Arg 120 im Kanal der COX-1 in Wechselwirkung treten.

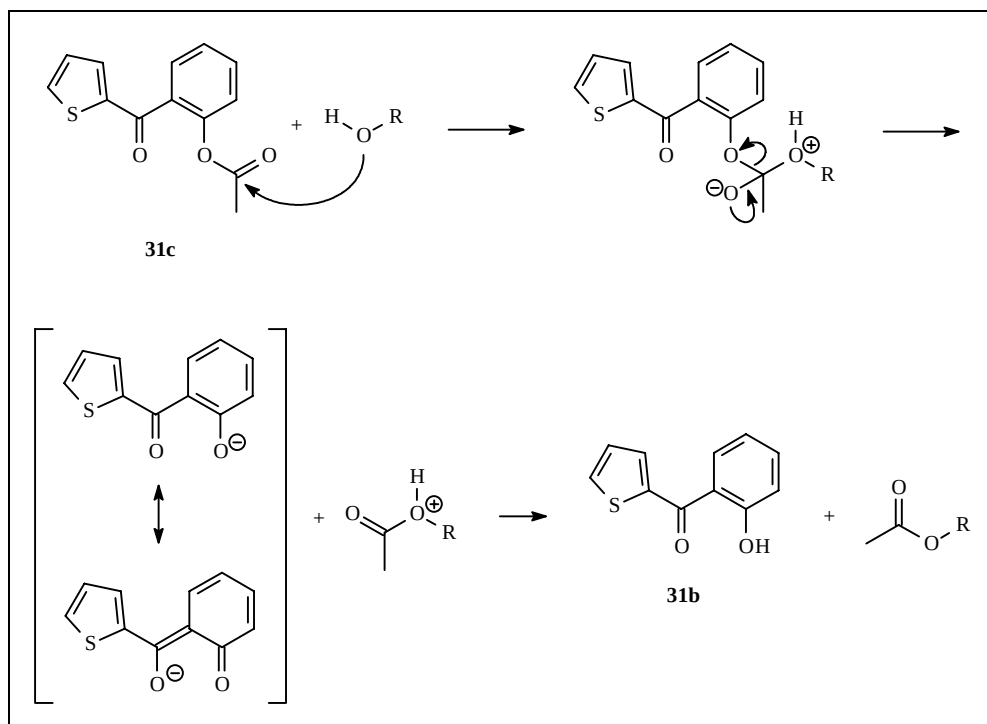


Abb. 4-57: Acylübertragungspotential von **31c** (R = Aminosäurerest).

Für die (3-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone läßt sich kein mesomeriestabilisiertes Anion formulieren. Daher ist die Acylübertragung im Vergleich zu den 2- und 4-Hydroxy-Derivaten erschwert. Dieser Umstand könnte erklären, weshalb das Phenol **33b** und die Ester **33c-d** deutlich geringere inhibitorische Aktivität hinsichtlich der COX-1 zeigen.

Diese Überlegungen vermögen aber nicht zu erklären, weshalb auch die Methylether inhibitorische Aktivität besitzen. Ihr Wirkmechanismus ist ungeklärt.

Bemerkenswert ist, daß das (2-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanon **31b** ($\text{IC}_{50} = 0,50 \mu\text{M}$) und sein Acetat **31c** ($\text{IC}_{50} = 0,60 \mu\text{M}$) deutlich stärker hemmende Eigenschaften auf die COX-1 besitzen als die Salicylsäure bzw. Acetylsalicylsäure mit einem IC_{50} -Wert von $2,1 \mu\text{M}$ bzw. $4,33 \mu\text{M}$ (HPLC-Methode).

4.8 Untersuchungen zur Hemmung der COX-2

Von den dargestellten Verbindungen wurden verschiedene auf ihre inhibitorische Aktivität gegenüber der COX-2 untersucht. Dabei bezog sich die Auswahl auf Stoffe, die entweder bei den pharmakologischen Untersuchungen an der COX-1 positive Ergebnisse lieferten oder die die im Abschnitt 4.4.5 (Seite 84) aufgestellte Hypothese zu pharmakophoren Elementen der *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide belegen sollten.

4.8.1 [4-(Methylsulfanyl)phenyl]- und [4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)-methanone

Aus der Reihe der [4-(Methylsulfanyl)phenyl]- und [4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)-methanone wurden die potentesten Thioether und ihre entsprechenden Sulfone für die pharmakologische COX-2-Testung ausgewählt. Als Vergleich diente der selektive COX-2 Inhibitor **II** (Chloranalogon von SC 57666), der nach der Vorschrift von REITZ synthetisiert wurde.¹²⁶ Abb. 4-58 zeigt die untersuchten Thioether und Sulfone.

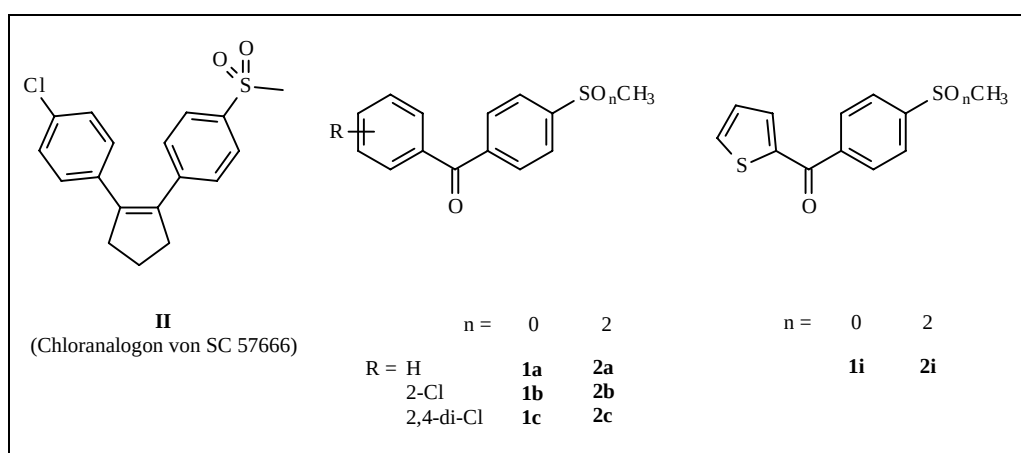


Abb. 4-58: Für die COX-2-Testung ausgewählte Thioether und Sulfone.

4.8.1.1 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

Tab. 4-17 faßt die Ergebnisse zusammen.

Verb. Nr. ^{a)}	R	n	IC ₅₀ (μM)		COX – 1
			COX-1	COX-2	COX – 2
II	-	-	> 10	0,018	> 550
1a	H	0	0,37	0,29	1,28
2a	H	2	> 10	> 10	-
1b	2-Cl	0	1,36 / 0,37 ^{b)}	0,50	2,72 / 0,74 ^{b)}
2b	2-Cl	2	> 10	> 10	-
1c	2,4-di-Cl	0	4,08 / 8,42 ^{b)}	> 10	> 0,4 / > 0,8 ^{b)}
2c	2,4-di-Cl	2	> 10	> 10	-
1i	-	0	1,09 / 0,12 ^{b)}	0,10	10,90 / 1,20 ^{b)}
2i	-	2	> 10	> 10	-

Tab. 4-17: Inhibitorische Aktivität der [4-(Methylsulfanyl)phenyl]- und [4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)methanone.

^a Zur Formelübersicht siehe Abb. 4-58 (Seite 113).

^b Die kursiv gedruckte Werte wurden mit dem HPLC-Verfahren bestimmt.

4.8.1.2 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

- Die substituierten [4-(Methylsulfanyl)phenyl](aryl)methanone **1a** und **1b** besitzen eine duale Hemmwirkung auf COX-1 und COX-2. In der Reihe der Benzophenone ist die unsubstituierte Verbindung **1a** der potenteste Inhibitor der COX-1 (COX-1: IC₅₀ = 0,37 μM; COX-2: IC₅₀ = 0,29 μM). Die Einführung eines Chlorsubstituenten in 2-Position (**1b**) wird toleriert und führt kaum zu Wirkungsverlusten (COX-1: IC₅₀ = 1,36 μM; COX-2: IC₅₀ = 0,50 μM). Eine deutliche Abnahme der Wirkung ist im Falle einer 2,4-Dichlorsubstitution **1c** zu beobachten (COX-1: IC₅₀ = 8,42 μM; COX-2: IC₅₀ > 10 μM).
- Die entsprechenden [4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)methanone **2a-c** und **2i** zeigen alle im Vergleich zu **II** keine bzw. nur noch eine geringe Inhibierung der COX-2, eine hemmende Wirkung auf die COX-1 liegt ebenfalls nicht vor. In der Reihe der Methylsulfone stellt die Carbonyl-Funktion keinen wirksamen Ersatz für das Cyclopenten-Ringsystem von **II** dar.
- Im Thiophen-Derivat **1i** hat sich im Vergleich zum Phenyl-Analogen **1a** die hemmende Eigenschaft auf die COX-1 geringfügig vermindert, aber gleichzeitig auf die COX-2 leicht verstärkt, so daß **1i** von den betrachteten Thioethern der aktivste Inhibitor der COX-2 ist (COX-1: IC₅₀ = 1,09 μM; COX-2: IC₅₀ = 0,10 μM).
- Mit Ausnahme der Verbindung **1c** besitzen alle Thioether (**1a-c**, **1i**) einen kleineren IC₅₀-Wert bezüglich der COX-2 im Vergleich zur COX-1. Dabei ist lediglich das 2-Thienyl-Derivat **1i** als selektiver Hemmstoff der COX-2 anzusehen (*f* = 10,9). Die Verbindungen **1a** und **1b** sind duale Hemmstoffe von COX-1 und COX-2.

Abb. 4-59 faßt die Ergebnisse zusammen.

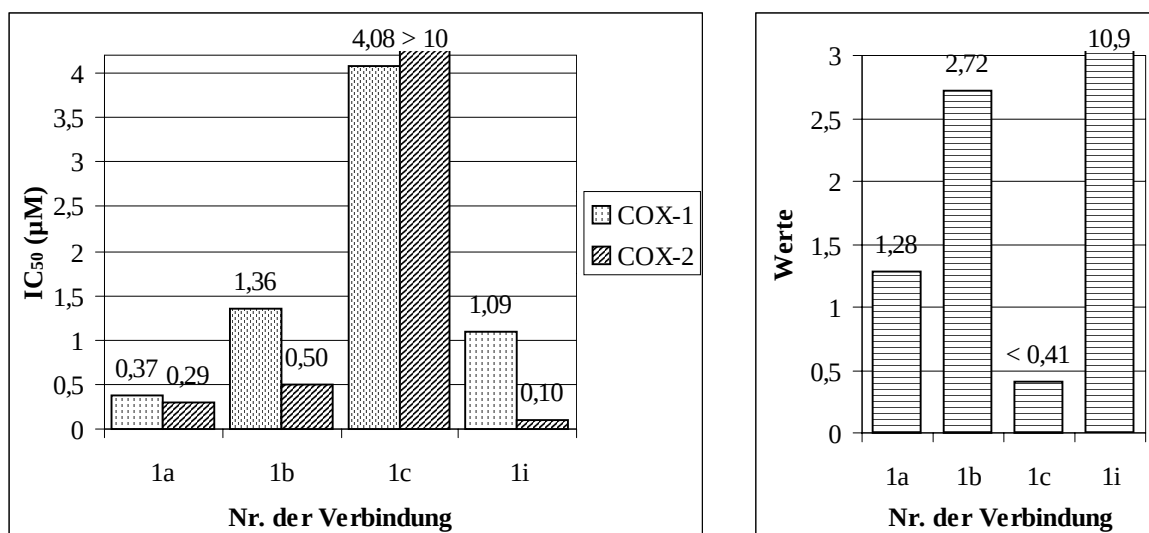


Abb. 4-59: Links: IC_{50} -Werte der Thioether; rechts: dazugehörige IC_{50} -Quotienten (COX-1/COX-2). (Der Wert „> 10“ bedeuten: IC_{50} -Wert oberhalb 10 μM).

4.8.1.3 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen der [4-(Methylsulfanyl)phenyl]- und [4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)methanone bezüglich der COX-2 decken sich mit den Ergebnissen für die COX-1.

- Die Sulfone besitzen keinerlei Hemmaktivität gegenüber der COX-1 und COX-2.
- Einige Thioether sind potente und duale Hemmstoffe beider Isoenzyme.

Aus beiden Tatsachen ergibt sich der Schluß, daß die Thioether über einen Mechanismus ihre Aktivität entfalten, der unterschiedlich von dem des selektiven COX-2-Inhibitors **II** ist. Vermutlich kommt dem Diarylmethanon- in Verbindung mit dem Methylthioether-Strukturelement ein großer Anteil an der inhibitorischen Aktivität zu. Dafür sprechen zwei Beobachtungen:

- Das Etheranalogon **28a** (siehe Abb. 4-50, Seite 105) besitzt mit einem IC_{50} -Wert von 1,76 μM eine etwas geringere Aktivität hinsichtlich der COX-1 als der Thioether **1i** (IC_{50} = 1,09 μM). Trotz des nur geringen Unterschiedes der IC_{50} -Werte läßt sich dieser Befund für die Notwendigkeit der Methylthioetherstruktur werten, da sich im Gegenzug zum Sauerstoffanalogon **XIX** (siehe Abb. 4-60) des Thioethers **1a** (IC_{50} = 0,37 μM) bezüglich der COX-1 nur noch eine 20 %ige Hemmung bei einer 10 μM Konzentration beobachten läßt. Für die genannten Methoxyverbindungen liegen aber keine pharmakologischen Untersuchungen bezüglich der COX-2 vor, um diese Überlegung auch auf dieses Isoenzym auszuweiten. Abb. 4-60 stellt die angesprochenen Verbindungen und die Aktivität bezüglich der COX-1 gegenüber.

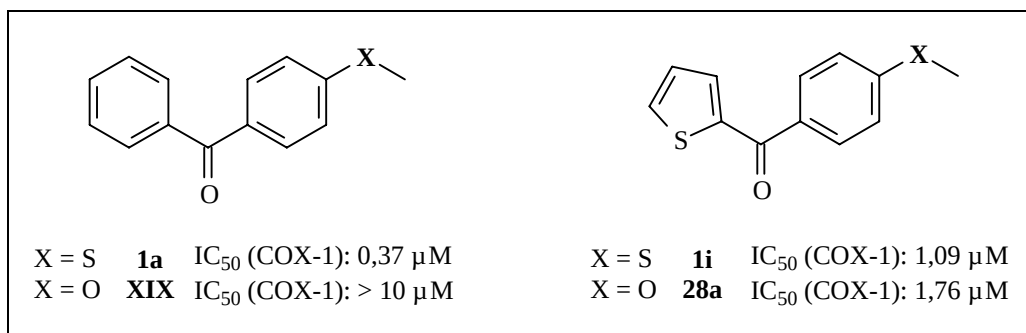


Abb. 4-60: Vergleich der Ether mit den entsprechenden Thioethern.

- Abb. 4-60 macht deutlich, daß für die betrachteten Verbindungen neben der Carbonylgruppe auch der zweite (linke) Arylrest für die Aktivität von Bedeutung ist.

Damit lassen sich zusammenfassend folgende Annahmen formulieren:

- Die Thioether stellen sich als duale Inhibitoren der Cyclooxygenase-Isoenzyme dar. Sie wirken möglicherweise ähnlich wie Sulindac-Sulfid als Stoffe, die den Kopplungsmechanismus zwischen der Peroxidase- und der Cyclooxygenase-Reaktion unterbrechen (siehe Abb. 1-13, Seite 20).^{56, 57} Dafür spricht die Tatsache, daß nur die betrachteten Thioether selbst und nicht die Sulfone hemmende Eigenschaften auf die COX-1 und COX-2 besitzen.
- In diesem Zusammenhang scheint es auch denkbar, daß dem Thienylring eine noch größere Bedeutung bei der Aktivität der (Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone (vgl. Abschnitt 4.7) zukommt. Möglicherweise beruht der Wirkmechanismus auf einem Eingreifen in den Elektronentransfer zwischen Peroxidase- und Cyclooxygenase-Reaktion und auf der Bildung von Radikalen, die das freie Elektron über den Thienyl- bzw. Phenylring und/oder die Carbonylgruppe stabilisieren.

4.8.2 *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge

Die Untersuchungen an den *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamiden und deren Abkömmlingen bezüglich der Hemmung der COX-1 haben zu interessanten Struktur-Wirkungs-Beziehungen geführt. Im folgenden sollte an ausgewählten Vertretern untersucht werden, welchen Einfluß diese Verbindungen auf die COX-2 ausüben. Abb. 4-61 zeigt die untersuchten *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge.

Zum Vergleich der inhibitorischen Aktivität wurden neben den bekannten NSAR Amfenac, Diclofenac, Indometacin und Ketoprofen Benzophenon und 2-Aminobenzophenon einbezogen.

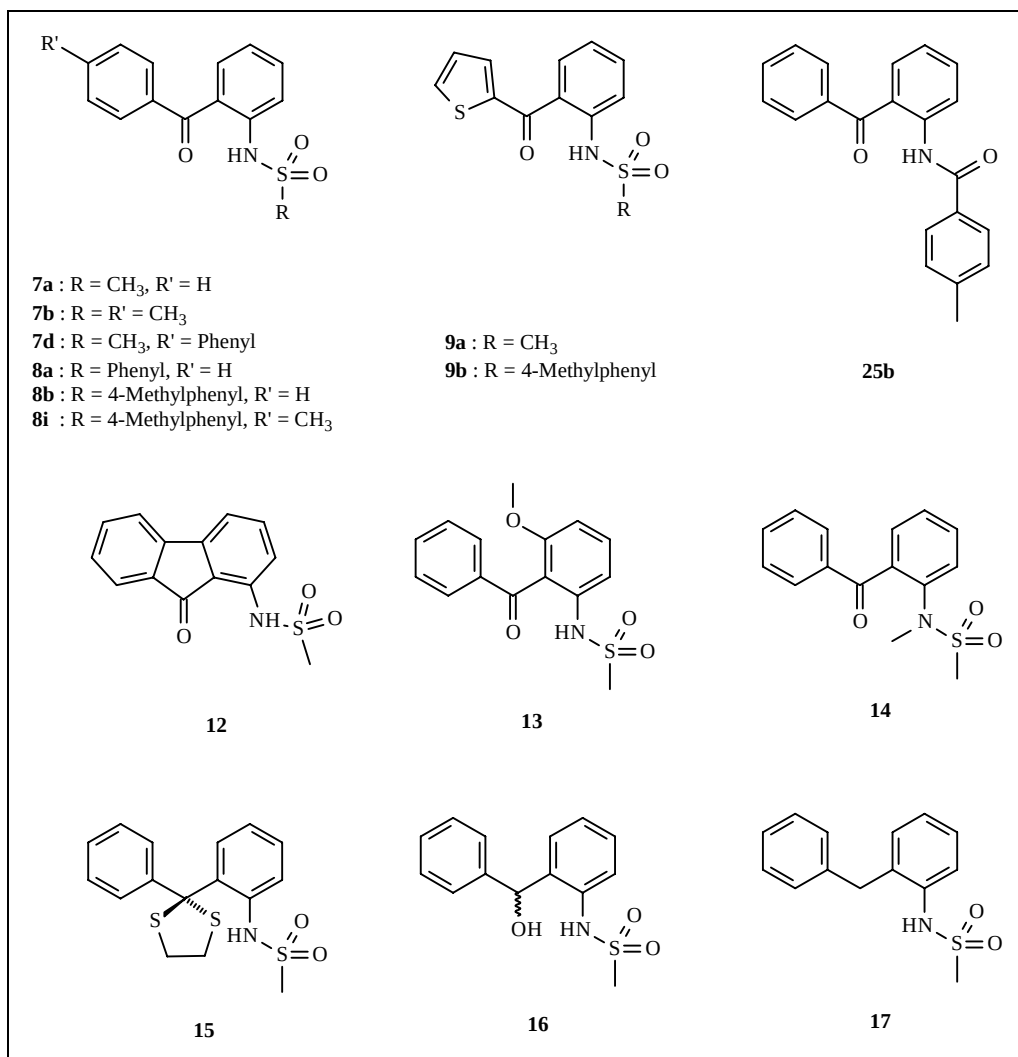


Abb. 4-61: Untersuchte *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge.

4.8.2.1 Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen

Tab. 4-18 gibt die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen der *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlingen im Überblick wieder.

Verb. Nr.	IC ₅₀ (μM)		COX – 1
	COX-1	COX-2	COX – 2
Amfenac	0,0044 / 0,0039 ^{a)}	0,0062	0,71 / 0,63 ^{a)}
Diclofenac	0,0015 / 0,028 ^{a)}	0,004	0,375 / 7 ^{a)}
Indometacin	0,0005	0,0043	1,16
Ketoprofen	0,0074 / 0,01 ^{a)}	0,063	0,18 / 0,16 ^{a)}
Benzophenon	0,48	0,72	0,67
2-Aminobenzophenon	0,87	10,7	0,08
7a	1,12 / 0,75 ^{a)}	13,7	0,081 / 0,055 ^{a)}
7b	0,05	36,9	0,0014
7d	> 10	10,3	-
8a	0,40	12,8	0,031
8b	0,35	5,8	0,06
8i	2,95	2,13	1,38
9a	2,77	> 100	< 0,03
9b	1,06	> 100	< 0,01
25b	0,32	1,1	0,29
12	> 10	> 100	-
13	> 10	> 100	-
14	> 10	> 100	-
15	> 10	> 100	-
16	> 10	> 100	-
17	> 10	> 100	-

Tab. 4-18: Inhibitorische Aktivität der *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge.

^a Die kursiv gedruckten Werte wurden mit dem HPLC-Verfahren bestimmt.

4.8.2.2 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

- Die Hinderung bzw. Einschränkung der Drehbarkeit der beiden Arylreste zueinander (**12**, **13**, **14**) hat wie bei der COX-1 den völligen Aktivitätsverlust bezüglich der COX-2 zur Folge.
- Ist die Ausbildung einer Wasserstoff-Brückenbindung zwischen der NH- und der Carbonylfunktion nicht möglich, so resultiert ein Wirkungsverlust sowohl hinsichtlich der COX-1 als auch der COX-2. Dies gilt für eine Methylsubstitution am Stickstoff (**14**) oder eine Veränderung an der Carbonylfunktion (**15**, **16**, **17**).
- Die untersuchten *N*-(2-Benzoylphenyl)sulfonamide (**7** und **8**) sind in der Regel selektive Hemmstoffe der COX-1. Eine schwache inhibitorische Aktivität bezüglich der COX-2 ist zwar noch festzustellen, aber um mindestens den Faktor 10 geringer. Die Ausnahme bildet das Tosylamid **8i**, das bei leicht verminderter Wirkungsstärke ein dualer Hemmstoff der COX-1 und COX-2 ist.
- Beim Austausch der Benzoyl- durch eine 2-Thienylcarbonyl-Gruppe (**9a**, **9b**) nimmt die COX-2-Wirkung ab.

- Der Ersatz der Sulfonamid- (bei **8b**) durch eine Carbonsäureamid-Funktion (**25b**) hat bei etwa gleicher COX-1-Wirksamkeit eine deutlich verstärkte COX-2-Inhibierung zur Folge.

4.8.2.3 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

Für die Hemmung der COX-2 ergeben sich folgende Überlegungen:

- Die Ausbildung einer Wasserstoff-Brückenbindung zwischen NH- und C=O-Funktion ist für eine Hemmung der COX-2 unentbehrlich.
- Die Drehbarkeit der Arylreste muß gewährleistet sein. Ferner scheint die gegenseitige Orientierung der aromatischen Ringe zueinander für die Wirkung bedeutsam zu sein.
- Die *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide sind potente COX-1-Hemmstoffe mit mäßigem Einfluß auf die COX-2. Die 2-Thienylcarbonyl-Derivate sind selektive COX-1-Inhibitoren.
- Das Carbonsäureamid **25b** (siehe Abb. 4-61, Seite 117) ist ein potenter dualer COX-1/COX-2-Hemmstoff.

Diese Befunde decken sich zum Teil mit den Resultaten aus dem COX-1-Untersuchungen.

Ausgeprägte duale Hemmwirkung gegenüber beiden Isoenzymen weist das Carbonsäureamid **25b** auf. Somit scheint eine Carbonyl- im Vergleich zur Sulfonylgruppe für die COX-2-Hemmung vorteilhaft zu sein. Zur weiteren Klärung ist eine systematische Untersuchung weiterer Carbonsäureamide in bezug auf die COX-Aktivität nötig.

Die Ergebnisse der pharmakologischen Untersuchungen von Benzophenon und 2-Aminobenzophenon sind überraschend: Benzophenon ist ein potenter, dualer Hemmstoff der COX-1 (IC_{50} : 0,48 μ M) und COX-2 (IC_{50} : 0,72 μ M). Dagegen ist 2-Aminobenzophenon ein Stoff mit präferentieller Wirkung auf die COX-1 (IC_{50} : 0,87 μ M; COX-2: IC_{50} : 10,7 μ M). Für diese Tatsache kann nur die Aminogruppe verantwortlich sein. Dabei ist sowohl eine unterschiedliche Konformation der Arylreste zueinander als auch eine Wechselwirkung der NH_2 -Gruppe in Form von Wasserstoff-Brückenbindungen mit der Cyclooxygenase denkbar.

Als weiteres unerwartetes Ergebnis ist festzuhalten, daß der nach Literaturangaben COX-1-selektive Hemmstoff Amfenac, der ebenfalls ein 2-Aminobenzophenon-Derivat ist, einen hochpotenten Inhibitor beider Cyclooxygenasen darstellt.

4.9 Zusammenfassung der Arbeit und Ausblick

Ziel der Arbeit waren die Synthese und *in vitro* Testung, sowie die Erstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen selektiver bzw. dualer Hemmstoffe der COX-1/-2. Zusätzlich wurden die Substanzen auf inhibitorische Aktivität gegenüber der 5- und 12-Lipoxygenase untersucht.

Ausgehend von Überlegungen zur Struktur selektiver Hemmstoffe der COX-2 bzw. von dualen COX-1/COX-2-Inhibitoren sowie marktüblichen NSAR, wurde das *Diarylmethanon*-Grundgerüst als Basiselement zugrunde gelegt. An diesem Strukturelement wurden Modifikationen vorgenommen, um selektive Hemmstoffe der COX-2 bzw. duale COX-1/COX-2-Hemmstoffe zu erhalten.

Die synthetisierten Verbindungen lassen sich in drei Gruppen unterteilen:

- [4-(Methylsulfanyl)phenyl]- und [4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)methanone,
- *N*-(Aroylphenyl)sulfonamide und -amide sowie
- (Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone.

Aus der Reihe der **[4-(Methylsulfanyl)phenyl](aryl)methanone** sind die Verbindungen **1a**, **1b** und **1i** die potentesten Hemmstoffe sowohl der COX-1 als auch der COX-2. Hinsichtlich Ausgewogenheit der inhibitorischen Aktivität auf beide Isoenzyme konnte mit diesen Verbindungen das gesetzte Ziel erreicht werden. Die aus den beiden IC₅₀-Werten resultierende COX-1/COX-2-Ratio liegt für **1a** bei 1,28. Die Verbindungen **1b** und **1i** sind mit einer COX-1/COX-2-Ratio von 2,72 bzw. 10,90 Hemmstoffe mit einer Präferenz zur COX-2. Mit dem 2-Thienyl-Derivat **1i** ist somit ein potenter, dualer Hemmstoff beider Cyclooxygenase-Isoenzyme identifiziert worden, dessen Wirkstärke (bezüglich der COX-2) besonders auf den Austausch von Phenyl (**1a**) gegen 2-Thienyl (**1i**) zurückzuführen ist.

Die **[4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)methanone** (Sulfone) zeigen gegenüber COX-1 und COX-2 keine inhibitorische Aktivität, einzelne Vertreter hemmen in geringem Ausmaß die 5-Lipoxygenase.

Die ***N*-(Aroylphenyl)sulfonamide und -amide** bildeten die umfangreichste Gruppe bei den durchgeführten Untersuchungen, wobei besonders die regioisomeren *N*-(2-Aroylphenyl)-sulfonamide und -amide eingehender studiert wurden.

Ausgehend von der Leitverbindung **7a** (*N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamid; IC₅₀-Wert COX-1: 1,12 µM) wurden systematisch Veränderungen im Benzoyl-, im Anilin- und im Sulfonamidteil vorgenommen. Zusätzlich erfolgte der Austausch des Benzoyl- gegen einen 2-Thienylrest. Die Substitution in 4'-Position des 2-Benzoylrestes führte zu Verbindung **7b**, der aktivsten in dieser Reihe (IC₅₀-Wert für die COX-1: 0,05 µM). Raumbeanspruchende Substituenten in dieser Position verringern in jedem Falle die Aktivität. Der Austausch des Mesyl- gegen einen Tosylrest steigert in der Regel die COX-1-Inhibition.

Auf der Basis der (2-Aroylphenyl)sulfonamide ließ sich für die Hemmung der COX-1 eine Struktur-Wirkungs-Beziehungen formulieren, die anhand Hilfe geeigneter Verbindungen überprüft wurde. Demnach sind folgende Strukturmerkmale für eine gute Hemmaktivität essentiell:

- a) Die *Flexibilität* der Grundstruktur, zumindest aber eine *uneingeschränkte Drehbarkeit* der Arylreste des Diarylmethanons zueinander: Sie ist offensichtlich zur Anpassung an die Gegebenheiten des COX-Kanals und/oder für Wechselwirkungen mit den Aminosäuren seiner Oberfläche erforderlich. Die Darstellung rigidisierter oder in ihrer Drehbarkeit gehinderter Verbindungen hatte weitgehenden Wirkungsverlust zur Folge.
- b) Die *Carbonylgruppe* als verbindendes Glied zwischen beiden Arylresten. Sie dient zur Ausrichtung der beiden Aromaten zueinander und ist darüberhinaus Akzeptor einer intra- oder intermolekularen Wasserstoff-Brückenbindung. Reduktion zum Alkohol bzw. zur Methylengruppe oder auch die Umwandlung zum Dithiolan haben den völligen Wirkungsverlust bezüglich der COX-1 zur Folge.
- c) Die freie *NH-Funktion*: Sie kann mit der Carbonylgruppe eine intramolekulare Wasserstoff-Brückenbindung ausbilden (siehe Kristallstrukturanalyse) und als Donor in einer Wasserstoff-Brückenbindung zu Aminosäuren der COX-1 dienen. Aufgrund ihrer Acidität liegt die NH-Funktion am Enzym möglicherweise in deprotonierter Form vor, so daß eine ionische Wechselwirkung resultiert (beispielsweise mit Arg 120).
- d) Zusätzlich scheint die *Lipophilie* Einfluß auf die Aktivität der untersuchten Verbindungen auszuüben, wie anhand der Diarylmethanon- und Arylsulfonamid-Struktur gezeigt wurde.

Die Untersuchungen an den (2-Aroylphenyl)sulfonamiden wurden zum Teil auch auf die 3- und 4-Regioisomeren ausgedehnt, wobei sich die vorangehend erhaltenen Struktur-Wirkungs-Beziehungen bestätigten. Die Arylsulfonamide inhibieren bevorzugt die COX-1.

Auch von (4-Aroylphenyl)sulfonamiden wurden Abkömmlinge auf mögliche inhibitorische Aktivität untersucht. Die Einbindung des Amidstickstoffs in ein Indolin- bzw. Tetrahydrochinolin-Ringsystem oder des Sulfonamids in ein 1,3-Propansultam führte in jedem Falle zu wenig- oder inaktiven Verbindungen gegenüber der COX-1. Gegenüber der 5-Lipoxygenase wurden gelegentlich mäßige inhibitorische Aktivitäten beobachtet.

Die *N*-(2-Aroylphenyl)amide wurden zur Überprüfung der postulierten Struktur-Wirkungs-Beziehung synthetisiert. Sie zeigen an der COX-1 in Übereinstimmung mit der Hypothese eine gute inhibitorische Aktivität. Das *N*-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]-4-chlor-benzamid (**27**) ist mit einem IC_{50} -Wert von 0,05 μM die aktivste Verbindung. Lediglich das Amid **25b** wurde auf COX-2-Hemmung untersucht, es verfügt über eine leichte Präferenz gegenüber COX-1 (COX-1/COX-2-Ratio: 0,29).

Nach den positiven inhibitorischen Befunden der vorangehenden Untersuchungen mit 2-Thienylcarbonyl-Derivaten sollte das Spektrum der Diarylmethanone durch **(Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone** erweitert werden. Es wurden die freien Alkohole, die Methylether und verschiedene Ester (hauptsächlich Acetate und 4-Nitrobenzoate) dargestellt und auf COX-1-Aktivität untersucht.

Grundsätzlich lassen sich folgende Aussagen formulieren:

- am Thiophenring unsubstituierte Verbindungen sind grundsätzlich aktiver als substituierte,
- die begünstigten Positionen für die 2-Thienylcarbonyl-Einheit am Hydroxyphenylrest sind die *ortho*- bzw. *para*-Position (wobei nur geringe Aktivitätsunterschiede bestehen),
- tendenziell sind Acetate die aktivsten Verbindungen, aber auch Phenole weisen gute inhibitorische Aktivität gegenüber der COX-1 auf.

Aus den Resultaten ergeben sich demnach folgende Perspektiven:

- I. Die ausgeprägte inhibitorische Potenz der [4-(Methylsulfanyl)phenyl](aryl)methanone, hier vor allem des 2-Thienylcarbonyl-Derivates **1i**, macht diese Verbindung im Zusammenhang mit APHS, das sich als selektiver COX-2-Inhibitor mit neuartigem Wirkmechanismus erweist,^{81, 82} zu einem interessanten Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen (Abb. 4-62).

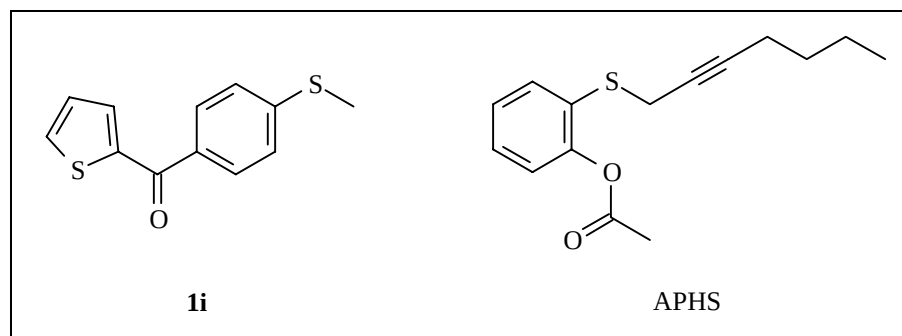


Abb. 4-62: **1i** und APHS.

Hierbei erscheinen folgende Modifikationen für eine weitere Verbesserung der inhibitorischen Aktivität an COX-1 und COX-2 vielversprechend:

- a) systematische Modifikationen von **1i** vor allem im Phenylring einschließlich der Oxidation des Schwefelatoms zum Sulfoxid,
- b) der Austausch der S-Methylgruppe für **1i** gegen einen gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Rest (in Anlehnung an APHS),
- c) die Veränderung der Regiochemie von **1i** (1,2-Stellung von Thioether und Carbonylgruppe)
- d) die Einführung eines Aroylsubstituenten in den Phenylring von APHS.

- II. Die Untersuchungen an den *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamiden führten zu *N*-(2-Aroylphenyl)amiden mit sehr guter inhibitorischer Aktivität an COX-1. Verbindung **25b** ist ein nahezu ausgewogener dualer Inhibitor beider COX-Isoenzyme. Abb. 4-63 zeigt aus den *N*-(2-Aroylphenyl)amiden ableitbare neue Verbindungen als potentielle duale Hemmstoffe der COX-1 und COX-2.

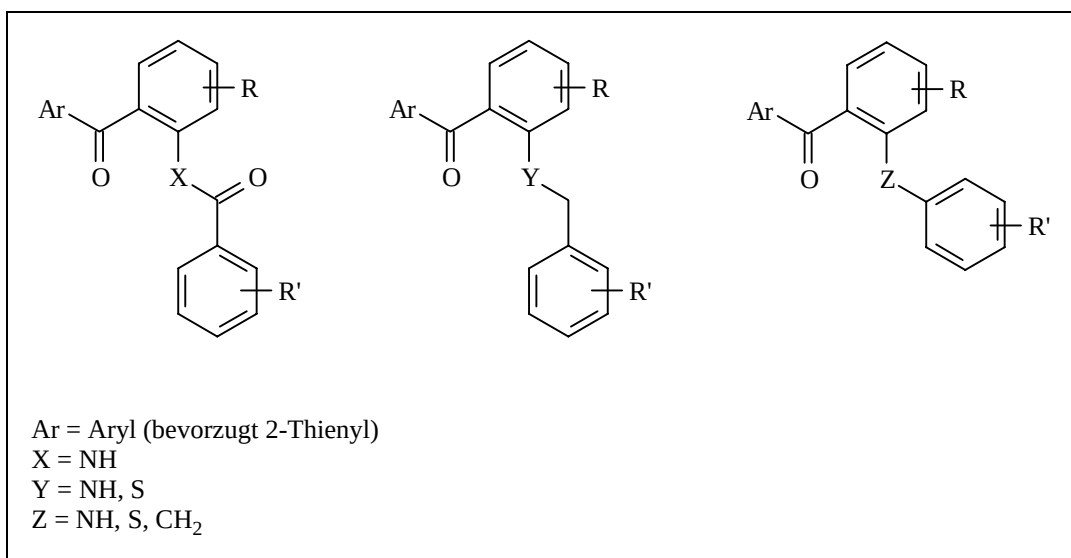


Abb. 4-63: *N*-(2-Aroylphenyl)amide und daraus ableitbare neue Verbindungen als potentielle duale Hemmstoffe der COX-1 und COX-2.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

5.1.1 Angaben zu Syntheseverfahren und Analytik

Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Plastikfolien, Kieselgel 60 F₂₅₄,
(Fa. Merck, Darmstadt / D, Art.-Nr. 1.05735)

Säulenchromatographie (SC): Kieselgel 60, Korngröße 0,063-0,200 mm
(Fa. Merck, Gernsheim / D, Art.-Nr. 1.07734)

Mischungsverhältnisse der angegebenen Fließmittel beziehen sich auf Volumenteile.

Elementaranalyse

Gerät: Haereus CHN rapid, Carlo Erba Strumentazione 1106

IR-Spektroskopie

Geräte: Beckmann Spectrophotometer IR 4220

Perkin-Elmer 1310 Infrared Spectrophotometer

Medien: Die Spektren wurden als KBr-Preßlinge (feste Proben) oder als Flüssigkeitsfilm zwischen 2 NaCl-Platten aufgenommen.

Kristallstrukturanalyse

Gerät: CAD4-Diffraktometer (Enraf-Nonius)

(Inst. für organische Chemie, Herr Dr. D. Schollmeyer)

Massenspektroskopie

Geräte: Varian CH 7a (Anregungsenergie 90 eV) für EI-MS

Varian MAT 311A (Anregungsenergie 70 eV) für EI-MS

(Inst. für Pharmazie der Universität Mainz, Frau Dr. B. Kohl; Inst. für organische Chemie der Universität Mainz, Frau M. Eider)

NMR-Spektroskopie

Geräte: Bruker AC 200 (200 MHz)

(Inst. für organische Chemie der Universität Mainz, Herr H. Kolshorn)

Bruker AC 300 (300 MHz)

(Inst. für Pharmazie der Universität Mainz, Frau K. Hell-Momeni, Frau M. Jansen, Herr Dr. G. Schneider)

Bruker AM 400 (400 MHz)

(Inst. für organische Chemie der Universität Mainz, Frau V. Gemmer-Colos, Herr H. Kolshorn)

Abkürzungen: *s*: Singulett; *d*, Dublett; *dd*: Doppeldublett; *t*: Triplett; *q*: Quintett; *m*: Multiplett

Lösemittel: CDCl₃ bzw. DMSO-d₆ (Fa. Deutero, Kastellaun / D)

TMS als innerer Standard.

Schmelzpunkte

Gerät: Apparatur nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi, Flawil / CH)
Angaben in °C (nicht korrigiert)

Chemikalien

Fa. Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim und Deisenhofen / D

Fa. Lancaster Synthesis, Mühlheim am Main / D

Fa. Acros

Fa. Avocado

Software

GraFit[®] Data Analysis and Graphics Program V3.09b, 1989-1996, Erithacus Software Ltd.

5.1.2 Angaben zu den biochemisch-pharmakologischen Untersuchungen

5.1.2.1 HPLC-Methode

Geräte

Zentrifuge: Omnifuge 2.0 RS, Fa. Haereus, Hanau / D
Schüttelwasserbad: Fa. Köttermann, Uetze-Hänigsen / D
Zellzählgerät: Sysmex Microcellcounter F-800, Fa. Toa Medical Electrics / JAP
Reagenzglasschüttler: Reax 2000, Fa. Heidolph
Extraktionssystem: SPE-12G, Fa. Baker
Ultraschallgerät: Sonorex Super RK 255H, Fa. Bandelin, Berlin / D
Reinstwasseranlage: Milli-Q-Plus, Fa. Millipore, Molsheim / F

HPLC-Anlage	Fa. Millipore, Milford / USA
Pumpen:	Waters 501 und 510
Detektoren:	Waters 996 PDA-Detektor und Waters 484 UV-Detektor
Injektionssystem:	Rheodyne
Autosampler:	Waters 717 plus
Säulenkühlofen:	Waters K3
Software:	Millenium ³² Chromatography Manager V3.0

Chemikalien und Materialien

Histopaque 1077

Dimethylsulfoxid p.a.

Calcium-Ionophor A12187 Fa. Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim und Deisenhofen / D

Tetrahydrofuran für die HPLC

Methanol für die HPLC

Acetonitril für die HPLC Fa. Merck, Darmstadt / D

Extraktionssäulen: Octadecyl C18 500 mg, Fa. Baker

HPLC-Säulen: Nucleosil 7 C18, Fa. ESF

Rinderblut: Schlachthof Alzey

Referenzsubstanzen: LTB₄, LTC₄, 12-HHT, PGE₂, Fa. Paesel, Frankfurt am Main / D

Interne Standards: PGB₂, 15-keto-PGE₂, Fa. Paesel, Frankfurt am Main / D

Glaszentrifugengläser, Ampullenflaschen, Bördekkappen: Fa. Müller, Haag / D

Lösungen zum Aufbereiten des Rinderblutes

Isotonische PBS-Lösung

Hypertonische PBS-Lösung

0,077 M-EDTA-Lösung zur Hemmung der Blutgerinnung

EDTA-haltige isotonische Kochsalzlösung

Calciumchlorid-Lösung

Calcium-Ionophor-Lösung 4,2 mg/dl DMSO (= 20 µmol im Ansatz)

5.1.2.2 MDA-Assay

Geräte

Zentrifuge: Omnifuge 2.0 RS, Fa. Haereus, Hanau / D

Schüttelwasserbad: Fa. Köttermann, Uetze-Hänigsen / D

Zellzählgerät: Sysmex Microcellcounter F-800, Fa. Toa Medical Electrics / JAP

Reagenzglasschüttler: Reax 2000, Fa. Heidolph

Fluorimeter: F-2000 Fluoreszenzspektrometer, Fa. Hitachi, Tokyo / JPN
Fluoreszenzküvetten: Typ 104.002f-OS, Schichtdicke 10 mm, 700 µl, Fa. Hellma

Chemikalien und Materialien

Dimethylsulfoxid p.a.
Trichloressigsäure
Calcium-Ionophor A12187 Fa. Sigma-Aldrich Chemie, Steinheim und Deisenhofen / D
Thiobarbitursäure: Fa. Lancaster Synthesis, Mülheim am Main / D
Schweineblut: Schlachthof Alzey
Referenzsubstanzen: Indometacin, Acetylsalicylsäure
Plastikcaps mit Deckel: Fa. Eppendorf, Hamburg / D

Lösungen zum Aufbereiten des Schweineblutes

Isotonischer Puffer

NaCl	8,0 g	
KCl	0,2 g	
Na ₂ HPO ₄ x 12 H ₂ O	2,39 g	
KH ₂ PO ₄	0,2 g	
Na ₂ HPO ₄	0,15 g	ad 1000 ml H ₂ O

Gerinnungshemmer

Na ₂ EDTA	27,7 g	
NaCl	2,1 g	ad 1000 ml H ₂ O

Reagenzlösungen

K-Na-Phosphat-Puffer

Na ₂ HPO ₄ x H ₂ O	17,91 g	
KH ₂ PO ₄	1,36 g	ad 1000 ml H ₂ O

Calcium-Ionophor-Lösung

10 mg Calcium-ionophor mit DMSO auf 2380 µl verdünnen (= Stammlösung)
10,5 µl Stammlösung mit isotonischem Puffer auf 1089,5 µl verdünnen.

Trichloressigsäure-Lösung

10 g TCA mit 0,6 M-HCl auf 50 g verdünnen.

Thiobarbitursäure-Lösung

0,532 g TBA ad 1000 ml K-Na-Phosphat-Puffer.

5.2 Synthesevorschriften und Analytik

5.2.1 Allgemeine Syntheseverfahren

Im folgenden werden häufig verwendeten Darstellungsverfahren von Verbindungen besprochen. Spezielle Reaktionen werden im Zusammenhang mit der jeweiligen Substanz erörtert.

Die Reinigung der Testverbindungen erfolgte im allgemeinen säulenchromatographisch über Kieselgel. Einige Testsubstanzen konnten jedoch auch durch Kristallisation in zufriedenstellender Reinheit erhalten werden. Sofern eine Reinigung der Zwischenverbindungen nicht erforderlich war, wurden die anfallenden Produkte ohne weitere Aufarbeitung umgesetzt.

5.2.1.1 Acylierung von Aromaten nach FRIEDEL-CRAFTS

Die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung aromatischer Verbindungen ist die wichtigste Synthesemethode für aromatische und aromatisch-aliphatische Ketone. Als Acylierungsmittel werden Carbonsäurehalogenide (meist -chloride), -anhydride, -imidchloride und unter Umständen Carbonsäuren selbst verwendet. Die am häufigsten benutzten Katalysatoren sind Aluminiumchlorid, Zinn(IV)-chlorid, Eisen(III)-chlorid, Zinkchlorid und Phosphorsäuren. In manchen Fällen sind auch einige Metalle, sowie starke anorganische oder organische Säuren und einige Nichtmetalle als Katalysatoren wirksam. Mit besonders reaktionsfähigen Substraten ist eine Acylierung auch ohne Zusatz eines Katalysators möglich.

Als Substrate dienen Aromaten, die mindestens so reaktionsfähig wie Benzol sind. Der Mechanismus der Acylierung ist noch nicht vollkommen geklärt. Wahrscheinlich kann die Reaktion je nach Reaktionsbedingungen auf zwei verschiedene Arten ablaufen. In einem Fall bildet sich aus dem Halogenid und der Lewis-Säure ein Acylium-Ion, welches als angreifendes Elektrophil fungiert. Im anderen Fall wird das aromatische System direkt durch den primär aus dem Halogenid und Aluminiumchlorid entstandenen Komplex angegriffen. Der Angriff am Aromaten erfolgt in der Regel an der Stelle der höchsten Elektronendichte. Aus sterischen Gründen erhält man bei der Acylierung monosubstituierter Benzole vor allem das *para*-Substitutionsprodukt. Eine Weiterreaktion unter Bildung von Di- oder Polysubstitutionsprodukten ist allgemein ausgeschlossen, da die Acylgruppe als Substituent den aromatischen Ring desaktiviert. Nach Beendigung der Reaktion wird der Komplex aus Keton und Aluminiumchlorid hydrolytisch mit Eis und Salzsäure gespalten.^{164, 165}

Als Lösemittel werden häufig Schwefelkohlenstoff oder Nitrobenzol verwendet, daneben eignen sich aber auch halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z.B. Dichlormethan und 1,2-Dichloräthan. Die zuletzt genannten Lösemittel zeigen im Vergleich mit Schwefelkohlenstoff umgekehrte Löseeigenschaften. Sie lösen den Katalysator nicht, sind aber meist gute Lösemittel für die gebildeten Komplexe. Die drei Reaktionskomponenten Katalysator, Substrat und Carbon-

säurehalogenid können in unterschiedlichen Verfahrensvarianten zusammengebracht werden. Arbeitet man in einem inerten Lösemittel, so bietet es sich an, zwei Komponenten im Lösemittel vorzulegen und die verbleibende Komponente zuzugeben. Diese Methode fand in dieser Arbeit fast ausschließlich Verwendung.

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Trockenes Aluminiumchlorid wird bei 0 °C in trockenem Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Tetrachlorkohlenstoff suspendiert und kräftig gerührt. Das Carbonsäurechlorid bzw. Alkylchlorid wird im Lösemittel aufgenommen und langsam zugetropft. Anschließend wird der Aromat tropfenweise zugesetzt, die Kühlung entfernt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt.

Der Ansatz wird unter ständigem Rühren und Kühlen auf dem Eisbad mit zerstoßenem Eis versetzt und mit konz. Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser, gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

5.2.1.2 Oxidation von Thioethern zu Sulfonen

Die Oxidation von Methylarylthioethern zu den entsprechenden Sulfonen ist auf verschiedenste Weisen möglich. Anwendung finden eine Reihe starker Oxidationsmittel, beispielsweise essigsäure, wäßrige Permanganat-,¹⁶⁶ Wasserstoffperoxid-,¹⁶⁷ Chrom(VI)-oxidlösungen¹⁶⁸ oder Oxon[®] (Kaliummonopersulfat Tripelsalz).^{169, 170} Die Wahl der Reaktionsbedingungen und des Oxidationsmittels hängen vom Sulfid ab. Sofern die Stoffe schlecht wasserlöslich sind, eignen sich Lösungen von *m*-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan¹⁷¹ bzw. Chloroform¹⁷² oder Mischungen von Oxon[®] in Systemen aus Wasser mit organischen Lösemitteln.^{169, 170, 173} Die Ausbeuten der beschriebenen Oxidationsverfahren sind im allgemeinen gut.

In dieser Arbeit wurden die Oxidationen von Thioethern zu Sulfonen ausschließlich nach einem von Li¹⁶⁹ beschriebenem Verfahren mit Oxon[®] durchgeführt, da es gute bis sehr gute Ausbeuten liefert und das Oxidationsmittel leicht durch die Aufarbeitung aus dem Ansatz entfernt werden kann. Dabei wird das gewünschte Produkt aus dem wäßrigen Ansatz mit einem organischen Lösemittel ausgeschüttelt, wobei das Oxidationsmittel in der wäßrigen Phase verbleibt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Der Thioether wird in einer Mischung von Methanol/Tetrahydrofuran im Verhältnis 1:1 gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Oxon[®] (Kaliummonopersulfat Tripelsalz) wird in Wasser gelöst und zugesetzt. Man läßt über Nacht rühren und zieht vorsichtig das organische Lösemittel ab. Die

wäßrige Phase wird mit etwa dem gleichen Volumen Ethylacetat dreimal ausgeschüttelt und abgetrennt. Die organische Phase wird mit Wasser, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und schließlich wieder mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Anschließend wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

5.2.1.3 Darstellung von Carbonsäure- und Sulfonsäureamiden

Die Aminolyse von Säurechloriden (oder -anhydriden) verläuft oft sehr leicht und ist der am häufigsten genutzte und gangbarste Weg zur Darstellung von Carbon- oder Sulfonsäureamiden.

Der freiwerdende Chlorwasserstoff bzw. die Carbonsäure (bei Acylierungen mit Anhydriden) bindet ein Mol Amin, so daß mit einem Überschuß desamins, organischen oder anorganischen Basen als säurebindenden Mitteln gearbeitet wird.

Im Zuge der Untersuchungen wurden Umsetzungen bevorzugt in einem inerten organischen Lösemittel (Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan) mit Pyridin oder Triethylamin als Hilfsbase durchgeführt. Sofern die Aminkomponente in dem organischen Lösemittel nur schlecht löslich war, wurde die Reaktion in gesättigter wäßriger Natriumcarbonatlösung durchgeführt.

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Das Amin wird in Dichlormethan bzw. 1,2-Dichlorethan gelöst, mit Pyridin oder Triethylamin versetzt und unter Kühlen im Eisbad gerührt. Das Säurechlorid wird ebenfalls im Lösemittel gelöst und zu dem Ansatz zugetropft. Man rührt über Nacht unter Wasserausschluß (Calciumchlorid-Trockenrohr).

Die Lösung wird mit etwa dem gleichen Volumen Wasser versetzt und nochmals etwa 30 Minuten gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser, mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und anschließend nochmals mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird eingengt.

5.2.1.4 Darstellung von Carbonsäurechloriden

Die wichtigste und allgemeinste Darstellungsmethode für Acylchloride ist die Umsetzung der Carbonsäuren mit anorganischen Säurechloriden, wie Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid und Thionylchlorid. Empfindliche Carbonsäuren lassen sich auch schonend mit Oxalylchlorid in ihre Chloride überführen.

In dieser Arbeit wurde meist Thionylchlorid verwendet. Es ist von den genannten Stoffen am wenigsten reaktionsfähig und wird deshalb stets im Überschuß eingesetzt. Dabei dient es selbst oft als Lösemittel. Der Vorteil ist, daß mit Schwefeldioxid und Chlorwasserstoff als Folgeprodukte nur gasförmige Stoffe entstehen und daß ein Überschuß des Reagenzes aufgrund der leichten Flüchtigkeit (Siedepunkt: 78 °C) gut entfernbar ist. Es ist für flüchtige Säurechloride daher oft ungeeignet.

Die klassische Methode zur Darstellung von Carbonsäurechloriden besteht in der Umsetzung mit Phosphorpentachlorid, wobei neben dem Carbonsäurechlorid unter Chlorwasserstoffentwicklung Phosphoroxidchlorid (Siedepunkt: 110 °C) entsteht. Phosphorpentachlorid ist im Vergleich zu Thionylchlorid das kräftiger wirkende Reagens. Die Reaktion wird in einem inerten Lösemittel (z.B. Schwefelkohlenstoff, Dichlormethan o.ä.) durchgeführt. Sofern das Säurechlorid eine Weiterverwendung als Komponente der FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung findet, kann der betreffende Aromat selbst als Lösemittel fungieren. Die Abtrennung des Phosphoroxidchlorids ist dann im allgemeinen nicht erforderlich.

Die gewünschten Carbonsäurechloride werden mit den nachfolgend beschriebenen Methoden hinreichend sauber erhalten, so daß eine Umsetzung beispielsweise nach FRIEDEL-CRAFTS unmittelbar sogar ohne Aufarbeitung stattfinden kann.

5.2.1.4.1 Darstellung mit Thionylchlorid

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die Carbonsäure wird in einem deutlichen Überschuß Thionylchlorid für drei Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid an der Wasserstrahlpumpe abgezogen. Der Rückstand wird mit Dichlormethan aufgenommen und kurz mit Eiswasser gerührt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung ausgeschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Eine weitere Aufarbeitung ist im allgemeinen nicht nötig.

5.2.1.4.2 Darstellung mit Phosphorpentachlorid

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

In eine auf dem Eisbad gekühlte Lösung der Carbonsäure in absolutem Dichlormethan wird das Phosphorpentachlorid unter Rühren zugesetzt. Das Eisbad wird entfernt und es wird anschließend für zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt (Beendigung der Chlorwasserstoff-Entwicklung).

Zur FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung kann ohne Aufarbeitung nach dem Abkühlen der Aromat und anschließend in kleinen Anteilen das wasserfreie Aluminiumchlorid zugesetzt werden. Gegebenenfalls (bei den (Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanonon Abschnitt 5.2.8, Seite 189) wird dann der Ansatz noch zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Andernfalls erfolgt die Aufarbeitung gemäß Abschnitt 5.2.1.4.1: kurz mit Eiswasser rühren, die organische Phase mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung ausschütteln und mit Natriumsulfat trocknen.

5.2.1.5 Spaltung von Methylarylethern

Die Spaltung von Methylarylethern ist auf vielfältige Weise möglich. Hauptsächlich werden die Ether durch Erhitzen mit Halogenwasserstoffsäuren wie konzentrierter Iodwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure gespalten.^{174, 175} Obwohl Bromwasserstoffsäure bedeutend langsamer reagiert als Iodwasserstoffsäure, wird ihr oftmals der Vorzug eingeräumt, da mit weniger Nebenreaktionen zu rechnen ist.

Daneben können Ether auch unter milden Bedingungen mit Lewis-Säuren wie z.B. Bortrifluorid, Bortrichlorid, Dimethylborbromid,^{176, 177, 178} Bortribromid¹⁷⁹ oder Aluminiumchlorid¹⁸⁰ gespalten werden. Für die Zwecke dieser Arbeit hat sich die Spaltung mit Bortribromid besonders bewährt. Dabei wird der Ether in Dichlormethan unter Eiskühlung nahezu quantitativ zum Phenol umgesetzt. Die Reaktion verläuft dabei über einen Komplex aus der Lewis-Säure mit dem Ethersauerstoff (Abb. 5-1).

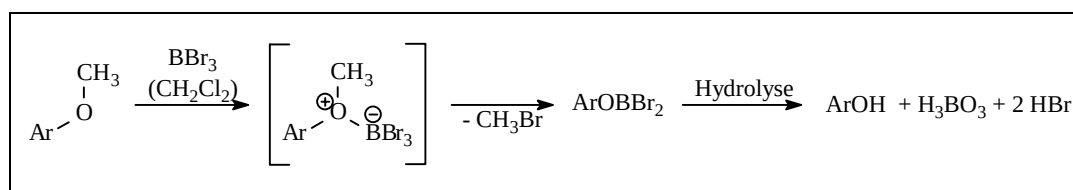


Abb. 5-1: Mechanismus der Methyletherspaltung mit Bortribromid nach MCOMIE.¹⁷⁹

Schließlich sind die Phenole auch durch Spaltung mit Iodtrimethylsilan zugänglich.¹⁸¹ Dabei entsteht intermediär zunächst das Alkyljodid und der Trimethylsilylether, der zum Trimethylsilanol und dem entsprechenden Alkohol hydrolysiert wird.

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die Methylphenylether werden in einem Stickstoffkolben mit Septum gelöst und unter Argonatmosphäre auf etwa -50 °C abgekühlt (Aceton/Trockeneis). Man spritzt unter starkem Rühren das Bortribromid zu (Dunkelfärbung) und rührt über Nacht, wobei sich der Ansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt.

Zur Aufarbeitung versetzt man vorsichtig mit Wasser (exotherme Reaktion), rührt einige Minuten und trennt die organische Phase ab. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Anschließend wird aus Petrolether/Ethylacetat umkristallisiert oder säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt.

5.2.1.6 Darstellung von Dithiolanen

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu einer auf dem Eisbad gekühlten Lösung des Ketons und 1,2-Ethan-dithiol in trockenem Dichlormethan wird unter Wasserausschluß (Calciumchlorid-Trockenrohr) Bortrifluorid-etherat zugesetzt. Nach 30 Minuten läßt man die Lösung auf Raumtemperatur aufwärmen und rührt noch für weitere 12 Stunden. Die Lösung wird mit Dichlormethan verdünnt, filtriert und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschließend mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

5.2.1.7 Darstellung von Carbonsäureestern

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Der Alkohol wird in Dichlormethan/Pyridin gelöst und mit dem Säurechlorid oder -anhydrid versetzt. Man erhitzt 3 Stunden unter Rückfluß, läßt den Ansatz abkühlen und versetzt mit Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, dreimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

5.2.2 Vorstufen

N-Phenyl-methansulfonamid (III)

$C_7H_9NO_2S$ (M_r 171,219)

Ansatz:	Anilin	40 mmol	3,730 g
	Methansulfonylchlorid	48 mmol	5,50 g
	Pyridin	60 mmol	4,746 g
	Dichlormethan		120 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 4,440 g (64 % d. Th.)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3270 \text{ } \nu(\text{N-H}); 1600, 1495 \text{ } \nu(\text{C=C}); 1400 \text{ } \delta(\text{CH}_3); 1330, 1155 \text{ } \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 970; 780, 760, 700 \text{ } \delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

Fp.: 96 °C (OXLEY¹⁸²; 100-101 °C)

MS: m/z (rel. Int.) = 171,1 (36 %, $M^{+\bullet}$); 92,2 (27 %, $M^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 76,3 (100 %, $C_6H_5^+$)

2-Phenyltetrahydro-1H-1 λ^6 -isothiazol-1,1-dion (IV)

2-[(Methylsulfonyl)anilino]ethylmethansulfonat

$C_{10}H_{15}NO_5S_2$ (M_r 293,350)

Ansatz:	2-Anilino-ethanolamin	20 mmol	2,743 g
	Methansulfonylchlorid	22 mmol	2,520 g
	Pyridin	30 mmol	2,373 g
	abs. Dichlormethan	50 ml	

Vorschrift: Das 2-Anilino-ethanolamin wird in abs. Dichlormethan gelöst, mit Pyridin versetzt und gemäß der Vorschrift zur Darstellung der Sulfonsäureamide (siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130) mit Methansulfonylchlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Aussehen: gelbe Flüssigkeit

Ausbeute: 5,580 g (95,1 % d. Th.)

MS: m/z (rel. Int.) = 293,2 (43 %, $M^{+\bullet}$); 184,2 (100 %); 105,4 (12 %); 77,2 (26 %, $C_6H_5^+$)

2-Phenyltetrahydro-1H-1 λ^6 -isothiazol-1,1-dion (IV)

$C_9H_{11}NO_2S$ (M_r 197,257)

Ansatz:	2-[(Methylsulfonyl)anilino]-ethylmethansulfonat	6,82 mmol	2,0 g
	BuLi (1,6 mmol/ml in Hexan)	7,22 mmol	4,5 ml
	Pyridin	30 mmol	2,373 g
	abs. THF		21 ml

Vorschrift: Das 2-[(Methylsulfonyl)anilino]ethylmethansulfonat wird in einem 3-Halskolben unter Stickstoffatmosphäre in abs. Tetrahydrofuran gelöst, auf -78 °C abgekühlt (Aceton/Trockeneis) und mit *n*-Butyllithium versetzt. Man läßt den Ansatz unter ständigem Rühren auf Raumtemperatur erwärmen und versetzt anschließend mit Wasser. Das organische Lösemittel wird abgezogen und die wäßrige Phase mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 3:2; $R_f = 0,08$

Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: 1,158 g (86,1 % d. Th.)

Fp.: 111 °C (HELPERICH¹⁴¹: 119-120 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1600 \nu(\text{C}=\text{C}); 1500; 1315 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 1290; 1140 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 950; 770, 740, 700 \delta(\text{C-H}_{\text{aromat., monosubst.}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 196,6 (100 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 104,9 (91 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCH}_2^+$); 77,1 (49 %, C_6H_5^+)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,52 (q, $^3J = 6,8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,37 (t, $^3J = 7,3$ Hz, 2H, NCH_2); 3,77 (q, $^3J = 6,8$ Hz, 2H, CH_2SO_2); 7,09-7,39 (m, 5H, Ar.)

EA: Ber.: C: 54,80 %; H: 5,62 %; N: 7,10 %; S: 16,25 %

Gef.: C: 53,87 %; H: 5,76 %; N: 6,95 %; S: 16,17 %

2,3-Dihydro-1H-1-indolyl-methylsulfon (V)

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$ (M_r 197,257)

Ansatz:	Indolin	50 mmol	5,959 g
	Methansulfonylchlorid	60 mmol	6,873 g
	Pyridin	75 mmol	5,933 g
	Dichlormethan		250 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: Der Ansatz färbt sich rasch tiefrot ein. Die erhaltene organische Phase wird zur ersten Vorreinigung auf eine mit Kieselgel gefüllte Fritte gegeben und mit Dichlormethan eluiert, wobei der größte Teil der farbgebenden Komponente auf der Kieselgelschicht verbleibt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie oben. Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: (schmutzig) weißes Pulver

Ausbeute: 7,544 g (76,5 % d. Th.)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1600, 1485 \nu(\text{C}=\text{C}); 1345, 1160 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 1105; 990; 775, 760 \delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

Fp.: 62 °C (KAMETANI¹⁸³: 69,5-70,5 °C)

MS: m/z (rel. Int.) = 197,1 (29 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 117,8 (100 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 91,2 (54 %)

1-(Methylsulfonyl)-1,2,3,4-terahydrochinolin (VI)

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ (M_r 211,284)

Ansatz:	1,2,3,4-Tetrahydrochinolin	50 mmol	6,660 g
	Methansulfonylchlorid	60 mmol	6,873 g
	Pyridin	75 mmol	5,933 g
	Dichlormethan		250 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: Der Ansatz färbt sich rasch tiefrot (siehe auch V). Das Ausschütteln mit Dichlormethan gelingt nur sehr schlecht. Die erhaltene organische Phase wird zur ersten Vorreinigung auf eine mit Kieselgel gefüllte Fritte gegeben und mit Dichlormethan eluiert, wobei der größte Teil der farbgebenden Komponente auf der Kieselgelschicht verbleibt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt wie oben. Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: schwach rosa Kristallplättchen

Ausbeute: 8,003 g (76,5 % d. Th.)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1600, 1490 \nu(\text{C}=\text{C}); 1335, 1155 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 975; 850; 785, 765$
 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat.}, \text{out-of-plane}})$
 Fp.: 76°C
 MS: m/z (rel. Int.) = 211,2 (27 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 131,8 (100 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$);
 116,9 (27 %); 105,1 (8 %); 77,0 (16 %)

2-Methylsulfonamidobenzoesäure (VII)

$\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$ (M_r 215,230)

Ansatz:	2-Amino-benzoesäure	10 mmol	1,361 g
	Methansulfonylchlorid	12 mmol	1,375 g
	Na_2CO_3 -Lsg.		30 ml

Vorschrift: Die Aminobenzoesäure wird in 30 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gelöst. Man gibt unter Kühlung im Eisbad das Sulfonylchlorid zu. Die Lösung läßt man über Nacht rühren und säuert dann vorsichtig mit Salzsäure an. Der sich bildende Niederschlag wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 1,760 g (81,7 % d. Th.)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3240\text{-}3040 \nu(\text{O-H u. N-H}); 1670 \nu(\text{C=O}); 1585, 1495 \nu(\text{C}=\text{C});$
 $1435 \delta(\text{C-H}); 1340 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 1265; 1150 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 980; 970; 760$
 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat.}, 1,2\text{-subst.}})$

Fp.: 183°C (MENGES¹⁸⁴: $189\text{-}190^\circ\text{C}$)

MS: m/z (rel. Int.) = 215,2 (69 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 197,1 (100 %); 181,8 (28 %); 119,1 (41 %, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CON}^+$); 92,1 (41 %); 65,4 (33 %)

(2-Aminophenyl)(4-phenylphenyl)methanon (VIII)

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}$ (M_r 273,339)

Ansatz:	Biphenyl	50 mmol	7,711 g
	Isatosäureanhydrid	10 mmol	1,630 g
	Aluminiumchlorid	45 mmol	6,0 g

Vorschrift: Die Mischung aus Biphenyl, Isatosäureanhydrid und Aluminiumchlorid wird bei 110°C für 8 Stunden unter Rühren zusammengeschmolzen, wobei sich die teerartige Schmelze schwarz verfärbt.

Aufarbeitung: Nach dem Abkühlen wird mit etwa 300 ml Dichlormethan aufgenommen, mit etwa dem gleichen Volumen Wasser hydrolysiert und dann mit konz. Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird mit Wasser, gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und wieder mit Wasser gewaschen. Anschließend wird über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

SC: Kieselgel; Petrolether/Dichlormethan 4:1; $R_f = 0,36$

Aussehen: gelbe Flüssigkeit

Ausbeute: 1,010 g (37,0 % d. Th.)

MS: m/z (rel. Int.) = 272,7 (100 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 259,8 (32 %); 196,5 (18 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{C}_6\text{H}_5$);
 154,3 (87 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4^+$); 76,3 (25 %, C_6H_5^+)

[4-(*tert*.-Butyl)phenyl](2-nitrophenyl)methanon (IX)C₁₇H₁₇NO₃ (M_r 283,333)

Ansatz:	2-Nitro-benzoylchlorid	22 mmol	3,731 g
	<i>tert</i> .-Butylbenzol	20 mmol	2,684 g
	Aluminiumchlorid	40 mmol	5,333 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128
In Abwandlung zur allgemeinen Vorschrift wird zuerst das Carbonsäurechlorid mit dem *tert*.-Butylbenzol in Dichlormethan gelöst. Unter Kühlung auf dem Eisbad wird dann das wasserfreie Aluminiumchlorid in Portionen vorsichtig zugesetzt.

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; R_f = 0,50

Aussehen: farblose Kristalle

Ausbeute: 2,113 g (37,3 % d. Th.)

Fp.: 101 °C

MS: m/z (rel. Int.) = 283,4 (37 %, M⁺); 268,3 (100 %, M⁺ -CH₃); 149,9 (76 %, O₂NC₆H₄CO⁺)**(2-Aminophenyl)[4-(*tert*.-butyl)phenyl]methanon (X)**C₁₇H₁₉NO (M_r 253,349)

Ansatz:	IX	5,3 mmol	1,50 g
	Pd/C		0,10 g
	Methanol		50 ml

Vorschrift: Die Nitroverbindung (**IX**) wird in Methanol gelöst, mit Palladium auf Aktivkohle (10 %) versetzt und an der Hydrierapparatur (Fa. Parr) bei 5 bar und Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (ca. 6 Stunden) wird vom Katalysator über Celite[®] abgesaugt und eingengt.

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 8:1; R_f = 0,24

Aussehen: gelbe Kristalle

Ausbeute: 1,022 g (76,1 % d. Th.)

Fp.: 120 °C

MS: m/z (rel. Int.) = 253,2 (100 %, M⁺); 238,0 (37 %, M⁺ -CH₃); 196,2 (85 %, M⁺ -C(CH₃)₃)(HALL¹⁸⁵: keine Angabe von analytischen Daten)**(4-Methylphenyl)(2-nitrophenyl)methanon (XI)**C₁₄H₁₁NO₃ (M_r 241,252)

Ansatz:	2-Nitro-benzoylchlorid	22 mmol	3,731 g
	Toluol	20 mmol	1,843 g
	Aluminiumchlorid	40 mmol	5,333 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128;
In Abwandlung zur allgemeinen Vorschrift wird zuerst das Carbonsäurechlorid mit dem Toluol in Dichlormethan gelöst. Unter Kühlung auf dem Eisbad wird dann das wasserfreie Aluminiumchlorid in Portionen vorsichtig zugesetzt.

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: goldgelbe Kristalle

Ausbeute: 2,881 g (59,7 % d. Th.)

Fp.: 154 °C (BOETIUS¹⁸⁶: 155 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1670 \nu(\text{C=O}); 1605 \nu(\text{C=C}); 1535, 1355 \nu(\text{N=O}); 935; 840, 795, 770, 750, 715 \delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 241,5 (29 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 134,4 (45 %); 119,6 (100 %, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}^+$); 107,4 (94 %); 91,5 (85 %, Tropylium-Kation)

(2-Aminophenyl)(4-methylphenyl)methanon (XII)

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$ (M_r 211,268)

Ansatz:	XI	3 mmol	0,724 g
	Pd/C		0,080 g
	Methanol		50 ml

Vorschrift: Die Nitroverbindung (**XI**) wird in Methanol gelöst, mit Palladium auf Aktivkohle (10 %) versetzt und an der Hydrierapparatur (Fa. Parr) bei 5 bar und Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (ca. 6 Stunden) wird vom Katalysator über Celite® abgesaugt und eingengt. Auf eine weitere Aufreinigung wird verzichtet.

Aussehen: gelbe Flüssigkeit (Fp. HAWKINS¹⁸⁷: 82-83 °C)

Ausbeute: 0,630 g (99,4 % d. Th.)

(2-Aminophenyl)(2-thienyl)methanon (XIII)

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NOS}$ (M_r 203,263)

Ansatz:	Thiophen	150 mmol	12,620 g
	<i>n</i> -Buthyllithium	165 mmol	103,13 ml
	2-Amino-benzonitril	34 mmol	4,017 g
	abs. Diethylether		70 ml

Vorschrift: Zu einer unter Stickstoffatmosphäre gerührten Lösung von Thiophen in 40 ml absolutem Diethylether wird bei Raumtemperatur ein leichter Überschuß *n*-Buthyllithium in Hexan zugetropft (exotherme Reaktion). Anschließend wird 2 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Man löst das 2-Amino-benzonitril in 30 ml absolutem Diethylether, tropft es über eine Zeitspanne von 30 Minuten zum Ansatz zu und rührt dann weitere 4 Stunden.

Aufarbeitung: Der Ansatz wird in Eiswasser eingegossen und mit 4 M-Salzsäure stark angesäuert und mit Diethylether extrahiert. Die wäßrige Phase wird auf dem Wasserbad für 2 Stunden erwärmt und nach dem Abkühlen mit konzentrierter Natronlauge alkalisiert. Die alkalische Lösung wird mit Diethylether extrahiert, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; $R_f = 0,48$

Aussehen: gelbe Kristalle

Ausbeute: 2,398 g (34,7 % d. Th.)

Fp.: 54 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3350 \nu(\text{N-H}); 1620 \nu(\text{C=O}_{\text{o-Aminoarylketon}}); 1585, 1550, 1485 \nu(\text{C=C}); 1415; 1260; 1060; 900; 860, 765, 755 \delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 203,3 (100 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 170,3 (32 %); 119,1 (34 %, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$); 111,3 (29 %, $\text{C}_4\text{H}_3\text{SCO}^+$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 6,63-6,74 (m, 2H Ar.); 7,11 (dd, $^3J = 3,9$ Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,28 (ddd, $^3J = 7,8$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H, Ar.); 7,55 (dd, $^3J = 3,9$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, 1H, Thiophen_{H-3}); 7,64 (dd, $^3J = 4,9$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, 1H, Thiophen_{H-5}); 7,75 (dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H, Ar.)

N1-(3-Methoxyphenyl)-2,2-dimethylpropanamid (XIV)C₁₂H₁₇NO₂ (M_r 207,278)

Ansatz:	3-Methoxyanilin	25 mmol	3,079 g
	2,2-Dimethylpropanoylchlorid	30 mmol	3,617 g
	Pyridin	50 mmol	3,955 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: weißer, watteähnlicher Feststoff

Ausbeute: 4,40 g (84,9 % d. Th.)

Fp.: 122 °C (WALSH¹⁴⁷: 125-126 °C)IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3320v(N-H); 1645 v(C=O); 1610, 1595 v(C=C); 1450, 1430 δ (C-H); 1215; 1155; 1035; 855; 800, 790, 690 δ (C-H_{aromat.}, 1,2-subst.)MS: m/z (rel. Int.) = 207,1 (100 %, M⁺•); 150,1 (9 %, M⁺• -*tert.*-Butyl); 123,2 (87 %); 107,0 (10 %, C₆H₄OCH₃⁺); 85,3 (19 %, (CH₃)₃CCO⁺)**N1-(2-Benzoyl-3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylpropanamid (XV)**C₁₉H₂₁NO₃ (M_r 311,387)

Ansatz:	XIV	10 mmol	2,073 g
	Ethylbenzoat	12,5 mmol	1,877 g
	BuLi 1,6 mmol/ml	21,25 mmol	13,28 ml
	abs. THF		30 ml

Vorschrift: Zu einer im Eisbad gekühlten Lösung von N1-(3-Methoxyphenyl)-2,2-dimethylpropanamid in trockenem Tetrahydrofuran wird tropfenweise *n*-Butyllithium zugesetzt. Nachdem die Zugabe beendet ist, wird auf dem Eisbad für 2 Stunden gerührt und das Ethylbenzoat in einer Portion zusetzt. Die Lösung wird bei 0 °C für 1 Stunde und dann bei Raumtemperatur für weitere 2 Stunden gerührt.

Aufarbeitung: Das Gel wird unter starkem Rühren in Eiswasser (150 ml) gegossen und mit Diethylether extrahiert (3 x 50 ml). Die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

SC: Kieselgel, Petrolether/Diethylamin 9:1; R_f = 0,30.

Das anfallende Produkt wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Aussehen: gelbe Kristalle

Ausbeute: 2,315 g (76,3 % d. Th.)

Fp.: 94 °C (WALSH¹⁴⁷: 90-95 °C)IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3380 v(N-H); 2960 v(C-H); 1690 v(C=O_{Amid}); 1635 v(C=O_{o-Aminoarylketon}); 1595, 1580, 1510 v(C=C); 1465 δ (C-H); 1280 δ (C-O_{aromat.}); 1255; 1160; 1075; 790, 705 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)MS: m/z (rel. Int.) = 310,7 (42 %, M⁺•); 253,6 (55 %, M⁺• -*tert.*-Butyl); 225,7 (64 %, M⁺• -COC(CH₃)₃); 205,6 (89 %, M⁺• -C₆H₅CO); 105,7 (24 %, C₆H₅CO⁺); 57,3 (100 %, *tert.*-Butyl⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 1,18 (s, 9H, *tert.*-Butyl); 3,54 (s, 3H, OCH₃); 6,69 (d, ³J = 8,3 Hz, 1H, Ar.); 7,35-7,53 (m, 4H, Ar.); 7,68-7,73 (m, 2H, Ar.); 7,99 (d, ³J = 8,3 Hz, 1H, Ar.); 9,10 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 73,29 %; H: 6,80 %; N: 4,50 %

Gef.: C: 72,87 %; H: 5,87 %; N: 4,66 %

(2-Amino-6-methoxyphenyl)(phenyl)methanon (XVI)C₁₄H₁₃NO₂ (M_r 227,268)

Ansatz:	XV	5 mmol	1,557 g
	6 M-HCl		20 ml
	Dioxan		20 ml
Vorschrift:	Eine Lösung von N1-(2-Benzoyl-3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylpropanamid in Dioxan und 6 M-Salzsäure wird unter Rückfluß in einer Stickstoffatmosphäre für 8 Stunden erhitzt und anschließend über Nacht stehengelassen.		
Aufarbeitung:	Die Lösung wird am Rotavapor eingengt, mit Diethylether aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die Diethyletherschicht wird mit 10 %iger Natriumhydroxid-Lösung (2 x 20 ml), dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das anfallende Produkt wird aus Isopropanol umkristallisiert.		
Aussehen:	gelbe Kristalle		
Ausbeute:	1,045 g (91,7 % d. Th.)		
Fp.:	90 °C (WALSH ¹⁴⁷ : 89-90,5 °C)		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 1650 ν (C=O _{o-Aminoarylketon}); 1610, 1595, 1580 ν (C=C); 1470 δ (C-H); 1280 δ (C-O _{aromat.}); 1260; 1135; 920; 790, 745, 710 δ (C-H _{aromat., out-of-plane})		
MS:	m/z (rel. Int.) = 226,9 (75 %, M ⁺ •); 225,6 (100 %, M ⁺ • -1); 210,6 (45 %); 149,9 (41 %, M ⁺ • -C ₆ H ₅); 134,6 (18 %); 105,8 (19 %, C ₆ H ₅ CO ⁺); 77,1 (51 %, C ₆ H ₅ ⁺)		

1-Benzyl-4-nitro-benzol (XVII)C₁₃H₁₁NO₂ (M_r 213,241)

Ansatz:	4-Nitrobenzylbromid	10 mmol	2,160 g
	Benzol	50 mmol	3,906 g
	AlCl ₃	1 mmol	0,133 g
	Dichlormethan		30 ml
Vorschrift:	siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128		
Aussehen:	gelbe Flüssigkeit		
Ausbeute:	2,130 g (99,9 % d. Th.)		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 1715; 1610, 1520 ν (C=C); 1350 ν (N=O); 1285; 1115; 770, 700 δ (C-H _{aromat., out-of-plane})		
MS:	m/z (rel. Int.) = 213,0 (100 %, M ⁺ •); 165,0 (61 %); 91,1 (23 %, Tropylium-Kation)		

4-Benzylphenylamin (XVIII)C₁₃H₁₃N (M_r 183,241)

Ansatz:	4-Nitrobenzylbromid (XVII)	5 mmol	1,066 g
	Pd/C		0,10 g
	Methanol		50 ml
Vorschrift:	Die Nitroverbindung (XVII) wird in Methanol gelöst, mit Palladium auf Aktivkohle (10 %) versetzt und an der Hydrierapparatur (Fa. Parr) bei 5 bar und Raumtemperatur hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme (ca. 6 Stunden) wird vom Katalysator über Celite [®] abgesaugt und eingengt. Auf eine weitere Aufreinigung wird verzichtet.		
Aussehen:	gelbe Flüssigkeit		
Ausbeute:	0,867 g (94,6 % d. Th.)		

MS: m/z (rel. Int.) = 183,2 (100 %, $M^{+\bullet}$); 106,3 (54 %, $M^{+\bullet} - C_6H_5$); 77,3 (10 %, $C_6H_5^+$)

5.2.3 [4-(Methylsulfanyl)phenyl]- und [4-(Methylsulfonyl)phenyl](aryl)-methanone

5.2.3.1 [4-(Methylsulfanyl)phenyl](aryl)methanone

[4-(Methylsulfanyl)phenyl](phenyl)methanon (1a)

$C_{14}H_{12}OS$ (M_r 228,308)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	20 mmol	2,666 g
	Benzoylchlorid	20 mmol	2,810 g
	Thioanisol	10 mmol	1,242 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Hexan/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: farblose Kristalle

Ausbeute: 1,820 g (79,7 % d. Th.)

Fp.: 76 °C (MUSTAFA¹⁸⁸: 79 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1640$ $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1585 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1285; 1090; 835

$\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., 1,2-subst.}})$; 730, 700 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., monosubst.}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 228,2 (63 %, $M^{+\bullet}$); 151,1 (100 %, $M^{+\bullet} - \text{C}_6\text{H}_5$); 106,5 (27 %); 77,9 (41 %, C_6H_5^+)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,52 (s, 3H, CH_3); 7,27 (d, $^3J = 8,3$ Hz, 2H, AA'); 7,41-7,60 (m, 3H; Ar.); 7,70-7,77 (m, 4H; Ar.)

EA: Ber.: C: 73,65 %; H: 5,30 %; S: 14,04 %

Gef.: C: 73,63 %; H: 5,23 %; S: 14,07 %

(2-Chlorphenyl)[4-(methylsulfanyl)phenyl]methanon (1b)

$C_{14}H_{11}ClOS$ (M_r 262,752)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	40 mmol	5,333 g
	2-Chlorbenzoylchlorid	40 mmol	7,0 g
	Thioanisol	20 mmol	2,484 g
	Dichlormethan		150 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Dichlormethan 1:1; $R_f = 0,32$

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 1,935 g (36,0 % d. Th.)

Fp.: 42 °C (GIBSON¹⁸⁹: 43-45 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1650$ $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1590 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1430 $\delta(\text{C-H})$; 1295; 1095 $\nu(\text{C-Cl}_{\text{aromat.}})$; 930; 750 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., 1,4-subst.}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 261,9 (49 %, $M^{+\bullet}$); 150,8 (100 %, $M^{+\bullet} - \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 138,8 (17 %, $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,50 (s, 3H, CH_3); 7,24 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H, AA'); 7,32-7,46 (m, 4H, Ar.); 7,70 (d, $^3J = 8,3$ Hz, 2H, BB');

EA: Ber.: C: 64,00 %; H: 4,22 %; S: 12,20 %

Gef.: C: 63,62 %; H: 4,23 %; S: 12,08 %

(2,4-Dichlorphenyl)[4-(methylsulfanyl)phenyl]methanon (1c)C₁₄H₁₀Cl₂OS (M_r 297,194)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	5 mmol	0,667 g
	2,4-Dichlorbenzoylchlorid	5 mmol	1,047 g
	Thioanisol	2,5 mmol	0,311 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 10:1; R_f = 0,35

Aussehen: weißer bis schwach gelblicher Feststoff

Ausbeute: 0,661 g (88,9 % d. Th.)

Fp.: 59 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1660 ν (C=O); 1585, 1545 ν (C=C); 1290; 1090 ν (C-Cl_{aromat.}); 930; 840, 760 δ (C-H_{aromat.}, 1,2- und monosubst.)MS: m/z (rel. Int.) = 296,2 (38 %, M⁺•); 150,8 (100 %, M⁺• -Cl₂C₆H₃);¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,50 (s, 3H, CH₃); 7,21- 7,72 (m, 7H, Ar.)

EA: Ber.: C: 56,58 %; H: 3,39 %; S: 10,79 %

Gef.: C: 55,81 %; H: 3,70 %; S: 10,93 %

(2,6-Dichlorphenyl)[4-(methylsulfanyl)phenyl]methanon (1d)C₁₄H₁₀Cl₂OS (M_r 297,194)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	5 mmol	0,667 g
	2,6-Dichlorbenzoylchlorid	5 mmol	1,047 g
	Thioanisol	2,5 mmol	0,311 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 9:1; R_f = 0,32

Aussehen: weißer bis schwach gelblicher Feststoff

Ausbeute: 0,668 g (89,9 % d. Th.)

Fp.: 76 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1660 ν (C=O); 1585 ν (C=C); 1430 δ (C-H); 1275; 1100 ν (C-Cl_{aromat.}); 930; 840, 785, 740 δ (C-H_{aromat.}, 1,2,3- und monosubst.)MS: m/z (rel. Int.) = 296,2 (34 %, M⁺•); 150,8 (100 %, M⁺• -C₆H₃Cl₂);¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,50 (s, 3H, CH₃); 7,23- 7,80 (m, 7H, Ar.)

EA: Ber.: C: 56,58 %; H: 3,39 %; S: 10,79 %

Gef.: C: 55,43 %; H: 3,73 %; S: 9,93 %

(4-Chlorphenyl)[4-(methylsulfanyl)phenyl]methanon (1e)C₁₄H₁₁ClOS (M_r 262,752)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	30 mmol	4,0 g
	4-Chlorbenzoylchlorid	30 mmol	5,250 g
	Thioanisol	15 mmol	1,860 g
	Dichlormethan		75 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Hexan/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: farblose Kristalle

Ausbeute: 3,011 g (76,4 % d. Th.)

Fp.: 128 °C (Lit.¹⁹⁰: 132-133,5 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1640 \text{ } \nu(\text{C}=\text{O}); 1590 \text{ } \nu(\text{C}=\text{C}); 1290; 1090 \text{ } \nu(\text{C}-\text{Cl}_{\text{aromat.}}); 855 \delta(\text{C}-\text{H}_{\text{aromat., 1,4-subst.}}); 755 \delta(\text{C}-\text{H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 261,9 (63 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 151,0 (100 %, $\text{M}^{+\bullet}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 139,0 (29 %, $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,52 (s, 3H, CH_3); 7,27 (d, $^3J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H, AA'); 7,43 (d, $^3J = 8,5 \text{ Hz}$, 2H, AA'); 7,69 (d, $^3J = 8,1 \text{ Hz}$, 4H, BB')

EA: Ber.: C: 64,00 %; H: 4,22 %; Cl: 13,49 %; S: 12,20 %
Gef.: C: 64,15 %; H: 4,18 %; Cl: 13,32 %; S: 13,48 %

(4-Methoxyphenyl)[4-(methylsulfanyl)phenyl]methanon (1f) $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{S}$ (M_r 258,332)

Ansatz: Aluminiumchlorid 40 mmol 5,333 g
4-Methoxy-benzoylchlorid 40 mmol 6,824 g
Thioanisol 20 mmol 2,484 g
Dichlormethan 100 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; $R_f = 0,58$

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 3,814 g (73,8 % d. Th.)

Fp.: 121 °C (YAMADA¹⁹¹; 126-127 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1650 \text{ } \nu(\text{C}=\text{O}); 1600 \text{ } \nu(\text{C}=\text{C}); 1320, 1265 \text{ } \nu(\text{C}-\text{O}_{\text{aromat.}}); 1180; 930; 860; 770, 690 \delta(\text{C}-\text{H}_{\text{aromat., 1,4-subst.}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 258,0 (100 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 211,1 (20 %, $\text{M}^{+\bullet}-\text{SCH}_3$); 150,8 (74 %, $\text{M}^{+\bullet}-\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$); 134,8 (100 %, $\text{SC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$); 77,0 (46 %)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,52 (s, 3H, SCH_3); 3,87 (s, 3H, OCH_3); 6,94 (d, $^3J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H, AA'); 7,27 (d, $^3J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H, AA'); 7,69 (d, $^3J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H, BB'); 7,78 (d, $^3J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 69,74 %; H: 5,46 %; S: 12,41 %
Gef.: C: 69,68 %; H: 5,41 %; S: 12,48 %

(4-Methylphenyl)[4-(methylsulfanyl)phenyl]methanon (1g) $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{OS}$ (M_r 242,327)

Ansatz: Aluminiumchlorid 75 mmol 10,0 g
4-Methylbenzoylchlorid 60 mmol 9,276 g
Thioanisol 50 mmol 6,210 g
Dichlormethan 100 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 6:1; $R_f = 0,43$

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 9,370 g (77,3 % d. Th.)

Fp.: 87 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1645 \text{ } \nu(\text{C}=\text{O}); 1605, 1590 \text{ } \nu(\text{C}=\text{C}); 1315; 1280; 1180; 1095; 930; 850; 830; 755, 685 \delta(\text{C}-\text{H}_{\text{aromat., 1,4-subst.}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 241,5 (67 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 150,8 (100 %, $\text{CH}_3\text{SC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$); 119,0 (63 %, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}^+$); 91,1 (38 %, Tropylium-Kation)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,42 (s, 3H, ArCH_3); 2,51 (s, 3H, SCH_3); 7,24-7,28 (m, 4H, Ar.); 7,65-7,74 (m, 4H, Ar.)

EA: Ber.: C: 74,35 %; H: 5,82 %; S: 13,23 %
 Gef.: C: 74,32 %; H: 5,79 %; S: 13,20 %

[4-(Methylsulfanyl)phenyl](4-nitrophenyl)methanon (1h)

C₁₄H₁₁NO₃S (M_r 273,312)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	20 mmol	2,666 g
	4-Nitro-benzoylchlorid	20 mmol	3,711 g
	Thioanisol	10 mmol	1,242 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Hexan/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: feine, hellgelbe Kristalle

Ausbeute: 0,60 g (22,0 % d. Th.)

Fp.: 138 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1640 ν (C=O); 1585 ν (C=C); 1520, 1355 ν (N=O); 1290; 1095; 935; 855 δ (C-H_{aromat., 1,4-subst.}); 730

MS: m/z (rel. Int.) = 272,9 (100 %, M⁺); 151,1 (94 %, M⁺ - C₆H₄NO₂)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,55 (s, 3H, CH₃); 7,31 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,72 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB'); 7,89 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 8,33 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 61,53 %; H: 4,06 %; N: 5,12 %

Gef.: C: 61,40 %; H: 4,08 %; N: 5,07 %

[4-(Methylsulfanyl)phenyl](2-thienyl)methanon (1i)

C₁₂H₁₀OS₂ (M_r 234,212)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	20 mmol	2,666 g
	Thiophen-2-carbonsäurechlorid	20 mmol	2,932 g
	Thioanisol	10 mmol	1,242 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: feine, farblose Nadeln

Ausbeute: 2,270 g (96,9 % d. Th.)

Fp.: 54 °C (BUU-Hoi¹⁶⁰; 64 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1620 ν (C=O); 1590, 1510 ν (C=C); 1415; 1300; 1090; 890; 855; 830 δ (C-H_{aromat., 1,4-subst.}); 740; 695

MS: m/z (rel. Int.) = 234,1 (86 %, M⁺); 186,8 (40 %, M⁺ - SCH₃); 151,0 (100 %, M⁺ - C₄H₃S); 111,2 (93 %, C₄H₃SCO⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,52 (s, 3H, CH₃); 7,14 (dd, ³J = 3,9 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,28 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, AA'); 7,62 (dd, ³J = 3,9 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen_{H-3}); 7,68 (dd, ³J = 4,9 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen_{H-5}); 7,78 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 61,54 %; H: 4,30 %; S: 27,38 %

Gef.: C: 61,01 %; H: 4,43 %; S: 27,40 %

2-Furyl[4-(methylsulfanyl)phenyl]methanon (1j)C₁₂H₁₀O₂S (M_r 218,272)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	20 mmol	2,611 g
	Furan-2-carbonsäurechlorid	20 mmol	2,932 g
	Thioanisol	10 mmol	1,242 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: feine, farblose Nadeln

Ausbeute: 0,480 g (21,9 % d. Th.)

Fp.: 81 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1630 ν (C=O); 1590, 1565 ν (C=C); 1470; 1300; 1095; 880; 765, 750 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)MS: m/z (rel. Int.) = 217,8 (100 %, M⁺•); 150,9 (87 %, M⁺• -C₄H₃O), 94,9 (35 %, C₄H₃OCO⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,52 (s, 3H, CH₃); 6,57 (dd, ³J = 3,42 Hz, ⁴J = 2,0 Hz, 1H, Furan_{H-4}); 7,22 (d, ³J = 3,4 Hz, 1H, Furan_{H-3}); 7,29 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, AA'); 7,68 (d, ³J = 1,5 Hz, 1H, Furan_{H-5}); 7,92 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 66,03 %; H: 4,62 %; S: 14,69 %

Gef.: C: 65,14 %; H: 4,72 %; S: 14,89 %

5.2.3.2 [4-(Methylsulfonyl)phenyl]arylmethanone**[4-(Methylsulfonyl)phenyl](phenyl)methanon (2a)**C₁₄H₁₂O₃S (M_r 260,310)

Ansatz:	1a	2,5 mmol	0,570 g
	Oxon [®]		1,75 g (in 10 ml H ₂ O)
	Methanol/THF (1:1)		20 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.2, Seite 129

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Hexan/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 0,430 g (66,1 % d. Th.)

Fp.: 138 °C (BURTON¹⁹²: 134-136 °C)IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1650 ν (C=O); 1450; 1395; 1315, 1160 ν (SO₂); 770; 730, 695 δ (C-H_{aromat.}, 1,4- und monosubst.); 555; 525MS: m/z (rel. Int.) = 260,1 (41 %, M⁺•); 183,1 (21 %, M⁺• -C₆H₅); 105,0 (100 %, C₆H₅CO⁺); 77,0 (54 %, C₆H₅⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 3,10 (s, 3H, CH₃); 7,45-7,80 (m, 5H, Ar.); 7,92 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, AA'); 8,06 (d, ³J = 8,5 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 64,60 %; H: 4,65 %; S: 12,29 %

Gef.: C: 64,57 %; H: 4,66 %; S: 12,39 %

(2-Chlorphenyl)[4-(methylsulfonyl)phenyl]methanon (2b)C₁₄H₁₁ClO₃S (M_r 294,752)

Ansatz: **1b** 2,5 mmol 0,657 g
 Oxon[®] 1,75 g (in 10 ml H₂O)
 Methanol/THF (1:1) 20 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.2, Seite 129

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 0,573 g (77,7 % d. Th.)

Fp.: 148 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1670 ν (C=O); 1590 ν (C=C); 1430; 1400; 1320 ν (SO₂); 1290; 1165 ν (SO₂); 930; 770, 750 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)

MS: m/z (rel. Int.) = 293,9 (63 %, M⁺); 182,8 (41 %, M⁺ -C₆H₄Cl); 138,9 (100 %, ClC₆H₄CO⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 3,07 (s, 3H, CH₃); 7,37-7,47 (m, 4H, Ar.); 7,94 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 8,02 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 57,05 %; H: 3,77 %; Cl: 12,03 %; S: 10,87 %
 Gef.: C: 56,59 %; H: 3,76 %; Cl: 11,87 %; S: 10,36 %

(2,4-Dichlorphenyl)[4-(methylsulfonyl)phenyl]methanon (2c)C₁₄H₁₀Cl₂O₃S (M_r 329,194)

Ansatz: **1c** 3 mmol 0,892 g
 Oxon[®] 2,5 g (in 15 ml H₂O)
 Methanol/THF (1:1) 30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.2, Seite 129

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat; R_f = 0,23

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 0,569 g (57,6 % d. Th.)

Fp.: 164 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1675 ν (C=O); 1585, 1550 ν (C=C); 1460 δ (C-H); 1395 δ (CH₃); 1320 ν (SO₂); 1285; 1160 ν (SO₂); 930; 835, 810, 780, 755 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)

MS: m/z (rel. Int.) = 329,3 (33 %, M⁺); 183,8 (49 %, M⁺ -C₆H₃Cl₂); 173,8 (31 %, M⁺ -C₆H₄SO₂CH₃)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 3,08 (s, 3H, CH₃); 7,33-7,55 (m, 3H, Ar.); 7,94 (d, ³J = 8,5 Hz, 2H, AA'); 8,03 (d, ³J = 8,5 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 51,08 %; H: 3,06 %; S: 9,74 %
 Gef.: C: 51,08 %; H: 3,04 %; S: 9,61 %

(2,6-Dichlorphenyl)[4-(methylsulfonyl)phenyl]methanon (2d)C₁₄H₁₀Cl₂O₃S (M_r 329,194)

Ansatz: **1d** 0,5 mmol 0,149 g
 Oxon[®] 0,35 g (in 3 ml H₂O)
 Methanol/THF (1:1) 10 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.2, Seite 129

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Hexan/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: feine, weiße Nadeln

Ausbeute: 0,153 g (93,0 % d. Th.)

Fp.:	173 °C
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 1690 ν (C=O); 1580, 1560 ν (C=C); 1430 δ (C-H); 1400; 1320, 1305 ν (SO ₂); 1270; 1165, 1150 ν (SO ₂); 1090 ν (C-Cl _{aromat.}); 960; 930; 860; 800, 785 δ (C-H _{aromat., 1,2,3-subst.}); 730, 680 δ (C-H _{aromat., monosubst.})
MS:	m/z (rel. Int.) = 328,1 (31 %, M ⁺); 183,0 (89 %, M ⁺ - C ₆ H ₃ Cl ₂); 173,0 (31 %, M ⁺ - C ₆ H ₄ SO ₂ CH ₃)
¹ H-NMR:	CDCl ₃ , 200 MHz, δ [ppm] = 3,09 (s, 3H, CH ₃); 7,40 (s, 3H, Ar.); 7,98 (d, ³ J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 8,06 (d, ³ J = 8,8 Hz, 2H, BB')
EA:	Ber.: C: 51,08 %; H: 3,06 %; S: 9,74 % Gef.: C: 50,92 %; H: 3,05 %; S: 9,86 %

(4-Chlorphenyl)[4-(methylsulfonyl)phenyl]methanon (2e)C₁₄H₁₁ClO₃S (M_r 294,752)

Ansatz:	1e	5 mmol	1,314 g
	Oxon [®]		3,5 g (in 30 ml H ₂ O)
	Methanol/THF (1:1)		30 ml
Vorschrift:	siehe Abschnitt 5.2.1.2, Seite 129		
Aufarbeitung:	Das anfallende Produkt wird aus Hexan/Dichlormethan umkristallisiert.		
Aussehen:	farblose, fein verfilzte Nadeln		
Ausbeute:	0,570 g (38,6 % d. Th.)		
Fp.:	170 °C		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 1645 ν (C=O); 1580 ν (C=C); 1395; 1320 ν (SO ₂); 1300; 1275; 1160 ν (SO ₂); 1090 ν (C-Cl _{aromat.}); 930 ; 835 δ (C-H _{aromat., 1,4-subst.}); 780; 760; 750		
MS:	m/z (rel. Int.) = 293,7 (21 %, M ⁺); 139,0 (100 %, ClC ₆ H ₄ CO ⁺)		
¹ H-NMR:	CDCl ₃ , 200 MHz, δ [ppm] = 3,09 (s, 3H, CH ₃); 7,47 (d, ³ J = 8,3 Hz, 2H, AA'); 7,73 (d, ³ J = 8,3 Hz, 2H, BB'); 7,90 (d, ³ J = 8,3 Hz, 2H, AA'); 8,06 (d, ³ J = 8,3 Hz, 2H, BB')		
EA:	Ber.: C: 57,05 %; H: 3,77 %; Cl: 12,03 %; S: 10,87 % Gef.: C: 56,82 %; H: 3,64 %; Cl: 11,99 %; S: 8,98 %		

(4-Methoxyphenyl)[4-(methylsulfonyl)phenyl]methanon (2f)C₁₅H₁₄O₄S (M_r 290,337)

Ansatz:	1f	5 mmol	1,232 g
	Oxon [®]		3,5 g (in 20 ml H ₂ O)
	Methanol/THF (1:1)		40 ml
Vorschrift:	siehe Abschnitt 5.2.1.2, Seite 129		
Aufarbeitung:	Das anfallende Produkt wird aus Hexan/Dichlormethan umkristallisiert.		
Aussehen:	weißes Pulver		
Ausbeute:	0,230 g (16,5 % d. Th.)		
Fp.:	165 °C		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 1645 ν (C=O); 1600, 1510 ν (C=C); 1320 ν (SO ₂); 1270 ν (C-O _{aromat.}); 1160 ν (SO ₂); 935; 760 δ (C-H _{aromat.; out-of-plane})		
MS:	m/z (rel. Int.) = 290,1 (17 %, M ⁺); 134,9 (100 %, CH ₃ OC ₆ H ₄ CO ⁺); 77,0 (26 %)		
¹ H-NMR:	CDCl ₃ , 200 MHz, δ [ppm] = 3,09 (s, 3H, SO ₂ CH ₃); 3,89 (s, 3H, ArCH ₃); 6,97 (d, ³ J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,80 (d, ³ J = 8,8 Hz, 2H, BB'); 7,88 (d, ³ J = 8,3 Hz, 2H, AA'); 8,05 (d, ³ J = 8,3 Hz, 2H, BB')		

EA: Ber.: C: 62,05 %; H: 4,86 %; S: 11,04 %
 Gef.: C: 62,27 %; H: 4,82 %; S: 10,95 %

(4-Methylyphenyl)[4-(methylsulfonyl)phenyl]methanon (2g)

$C_{15}H_{14}O_3S$ (M_r 290,337)

Ansatz: **1g** 5 mmol 1,212 g
 Oxon[®] 3,5 g (in 20 ml H₂O)
 Methanol/THF (1:1) 40 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.2, Seite 129

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 3:2; R_f = 0,47

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 0,992 g (72,3 % d. Th.)

Fp.: 189 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1650 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1605, 1570 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1400 $\delta(\text{C}-\text{H})$; 1315 $\nu(\text{SO}_2)$; 1290; 1160 $\nu(\text{SO}_2)$; 930; 780, 750 $\delta(\text{C}-\text{H}_{\text{aromat.}; \text{out-of-plane}})$; 550

MS: m/z (rel. Int.) = 273,7 (26 %, $M^{+\bullet}$); 119,0 (100 %, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}^+$); 91,0 (29 %, Tropylium-Kation)

¹H-NMR: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,43 (s, 3H, ArCH_3); 3,09 (s, 3H, SO_2CH_3); 7,29 (d, 3J = 8,1 Hz, 2H, AA'); 7,69 (d, 3J = 7,8 Hz, 2H, BB'); 7,90 (d, 3J = 8,1 Hz, 2H, AA'); 8,05 (d, 3J = 8,3 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 65,67 %; H: 5,14 %; S: 11,69 %
 Gef.: C: 65,64 %; H: 5,06 %; S: 11,59 %

[4-(Methylsulfonyl)phenyl](4-nitrophenyl)methanon (2h)

$C_{14}H_{11}NO_5S$ (M_r 305,303)

Ansatz: **1h** 1,1 mmol 0,30 g
 Oxon[®] 0,7 g (in 3 ml H₂O)
 Methanol/THF (1:1) 6 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.2, Seite 129

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Hexan/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: farbloses Pulver

Ausbeute: 0,235 g (70,0 % d. Th.)

Fp.: 165 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1675 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1530, 1355 $\nu(\text{N}=\text{O})$; 1315 $\nu(\text{SO}_2)$; 1275; 1165 $\nu(\text{SO}_2)$

MS: m/z (rel. Int.) = 304,9 (38 %, $M^{+\bullet}$); 183,0 (100 %, $M^{+\bullet} - \text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$); 150,0 (94 %, $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$); 120,9 (52 %); 76,4 (37 %, C_6H_4^+)

¹H-NMR: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 3,11 (s, 3H, CH_3); 7,94 (d, 3J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,95 (d, 3J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 8,10 (d, 3J = 8,8 Hz, 2H, BB'); 8,35 (d, 3J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 55,08 %; H: 3,63 %; N: 4,59 %; S: 10,50 %
 Gef.: C: 54,60 %; H: 3,62 %; N: 4,42 %; S: 10,42 %

[4-(Methylsulfonyl)phenyl](2-thienyl)methanon (2i)C₁₂H₁₀O₃S₂ (M_r 266,332)

Ansatz:	1i	2 mmol	0,470 g
	Oxon [®]		1,4 g (in 10 ml H ₂ O)
	Methanol/THF (1:1)		20 ml
Vorschrift:	siehe Abschnitt 5.2.1.2, Seite 129		
Aufarbeitung:	Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.		
Aussehen:	hellgelbe Kristalle		
Ausbeute:	0,450 g (84 % d. Th.)		
Fp.:	127 °C		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 1635 ν (C=O); 1515 ν (C=C); 1415; 1300 ν (SO ₂); 1290; 1160 ν (SO ₂); 960; 850; 785; 755		
MS:	m/z (rel. Int.) = 265,8 (2 %, M ⁺ •); 77,1 (20 %, C ₆ H ₅ ⁺); 70,6 (100 %)		
¹ H-NMR:	CDCl ₃ , 200 MHz, δ [ppm] = 3,11 (s, 3H, CH ₃); 7,19 (dd, ³ J = 3,9 Hz, ⁴ J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen _{H-4}); 7,61 (dd, ³ J = 3,9 Hz, ⁴ J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen _{H-3}); 7,80 (dd, ³ J = 4,8 Hz, ⁴ J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen _{H-5}); 8,00 (d, ³ J = 8,3 Hz, 2H, AA'); 8,08 (d, ³ J = 8,3 Hz, 2H, BB')		
EA:	Ber.: C: 54,13 %; H: 3,79 %; S: 24,04 %		
	Gef.: C: 53,85 %; H: 3,77 %; S: 24,45 %		

2-Furyl[4-(methylsulfonyl)phenyl]methanon (2j)C₁₂H₁₀O₄S (M_r 250,272)

Ansatz:	2j	1 mmol	0,218 g
	Oxon [®]		1,4 g (in 10 ml H ₂ O)
	Methanol/THF (1:1)		20 ml
Vorschrift:	siehe Abschnitt 5.2.1.2, Seite 129		
Aufarbeitung:	Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.		
Aussehen:	hellgelbes Pulver		
Ausbeute:	0,150 g (64 % d. Th.)		
Fp.:	95 °C		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 1640 ν (C=O); 1560 ν (C=C); 1465; 1400 δ (CH ₃); 1310 ν (SO ₂); 1290; 1160 ν (SO ₂); 960; 785; 760		
MS:	m/z (rel. Int.) = 249,8 (20 %, M ⁺ •); 95,0 (62 %, C ₄ H ₃ OCO ⁺); 74,2 (100 %)		
¹ H-NMR:	CDCl ₃ , 200 MHz, δ [ppm] = 3,10 (s, 3H, CH ₃); 6,63-6,66 (m, 1H, Furan _{H-4}); 7,30 (d, ³ J = 3,4 Hz, 1H, Furan _{H-3}); 7,75 (s, 1H, Furan _{H-5}); 8,06 (d, ³ J = 8,3 Hz, 2H, AA'); 8,14 (d, ³ J = 8,3 Hz, 2H, BB')		
EA:	Ber.: C: 57,59 %; H: 4,03 %; S: 12,79 %		
	Gef.: C: 57,18 %; H: 3,95 %; S: 13,66 %		

5.2.4 *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamide und deren Abkömmlinge

5.2.4.1 *N*-(4-Aroylphenyl)methansulfonamide

N-(4-Benzoylphenyl)methansulfonamid (3a)

$C_{14}H_{13}NO_3S$ (M_r 275,328)

Ansatz:	4-Aminobenzophenon	10 mmol	1,972 g
	Methansulfonylchlorid	12 mmol	1,375 g
	Pyridin	15 mmol	1,187 g
	Dichlormethan		100 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: schwach rosa Kristalle

Ausbeute: 2,085 g (75,7 % d. Th.)

Fp.: 137 °C (Lit.¹⁹³: 145-147 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3230 ν (N-H); 1645 ν (C=O); 1600, 1575, 1510 ν (C=C); 1410; 1320 ν (SO₂-N); 1290; 1150 ν (SO₂-N); 760 δ (C-H_{aromat.}, 1,2-subst.); 745, 710 δ (C-H_{aromat.}, monosubst.)

MS: m/z (rel. Int.) = 274,9 (58 %, $M^{+\bullet}$); 197,9 (23 %, $M^{+\bullet} - C_6H_5$); 105,1 (33 %, $C_6H_5CO^+$); 79,3 (70 %, $SO_2CH_3^+$)

¹H-NMR: CDCl₃, 300 MHz, δ [ppm] = 3,12 (s, 3H, CH₃); 7,32 (d; ³ J = 8,6 Hz, 2H, AA'); 7,41 (s, 1H, NH); 7,46-7,51 (m, 2H, Ar.); 7,60 (dddd, ³ J = 7,4 Hz, ⁴ J = 1,3 Hz, 1H, Benzoyl-H₄); 7,75-7,78 (m, 2H, Ar.); 7,83 (d; ³ J = 8,6 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 61,07 %; H: 4,76 %; N: 5,09 %; S: 11,64 %

Gef.: C: 60,61 %; H: 4,87 %; N: 5,03 %; S: 12,83 %

N-[4-(2-Chlorbenzoyl)phenyl]methansulfonamid (3b)

$C_{14}H_{12}ClNO_3S$ (M_r 309,770)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	2-Chlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,050 g
	III	3 mmol	0,514 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Dichlormethan; R_f = 0,28

Aussehen: hellgelbe Kristalle

Ausbeute: 0,497 g (53,5 % d. Th.)

Fp.: 182 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3300 ν (N-H); 1640 ν (C=O); 1595 ν (C=C); 1465 δ (C-H); 1335 ν (SO₂-N); 1290; 1145 ν (SO₂-N); 980; 915; 855 δ (C-H_{aromat.}, 1,4-subst.); 760 δ (C-H_{aromat.}, 1,2,3-subst.); 745

MS: m/z (rel. Int.) = 310,3 (48 %, $M^{+\bullet}$); 199,0 (100 %, $M^{+\bullet} - C_6H_4Cl$); 139,5 (36 %, $ClC_6H_4CO^+$); 119,7 (62 %, $COC_6H_4NH^+$); 91,5 (34 %, $C_6H_4NH^+$); 79,8 (24 %, $CH_3SO_2^+$)

¹H-NMR: DMSO-d₆, 200 MHz, δ [ppm] = 3,14 (s, 3H, CH₃); 7,31 (d, ³ J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,43-7,62 (m, 4H, Ar.); 7,69 (d, ³ J = 8,8 Hz, 2H, BB'); 10,51 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 54,28 %; H: 3,90 %; N: 4,52 %

Gef.: C: 54,27 %; H: 3,94 %; N: 4,42 %

N-[4-(2,4-Dichlorbenzoyl)phenyl]methansulfonamid (3c)C₁₄H₁₁Cl₂NO₃S (M_r 344,212)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	2,4-Dichlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,257 g
	III	3 mmol	0,514 g
	Dichlormethan		40 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:3; R_f = 0,22

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 0,172 g (16,7 % d. Th.)

Fp.: 191 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3260 ν (N-H); 1655 ν (C=O); 1600, 1580, 1510 ν (C=C); 1330 ν (SO₂-N); 1290; 1165 ν (SO₂-N); 970; 930; 920; 850 δ (C-H_{aromat.}, 1,4-subst.); 765MS: m/z (rel. Int.) = 343,2 (100 %, M⁺); 263,9 (17 %, M⁺ -SO₂CH₃); 198,0 (81 %, M⁺ -C₆H₃Cl₂)¹H-NMR: CDCl₃, 400 MHz, δ [ppm] = 3,11 (s, 3H, CH₃); 6,89 (s, 1H, NH); 7,22-7,36 (m, 5H, Ar.); 7,48 (s, 1H, Ar.); 7,78 (d, ³J = 8,5 Hz, 2H, BB');

EA: Ber.: C: 48,85 %; H: 3,22 %; N: 4,07 %

Gef.: C: 48,50 %; H: 3,46 %; N: 4,00 %

N-[4-(2,6-Dichlorbenzoyl)phenyl]methansulfonamid (3d)C₁₄H₁₁Cl₂NO₃S (M_r 344,212)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	2,5 mmol	0,333 g
	2,6-Dichlor-benzoylchlorid	2,5 mmol	0,523 g
	III	1,25 mmol	0,214 g
	Dichlormethan		40 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; R_f = 0,22

Aussehen: hellgelbe Kristalle

Ausbeute: 0,180 g (41,8 % d. Th.)

Fp.: 131 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3250 ν (N-H); 1670 ν (C=O); 1600, 1560, 1510 ν (C=C); 1430 δ (C-H); 1340 ν (SO₂-N); 1280; 1155 ν (SO₂-N); 970; 930; 850 δ (C-H_{aromat.}, 1,4-subst.); 795, 785 δ (C-H_{aromat.}, 1,2,3-subst.); 755MS: m/z (rel. Int.) = 344,2 (75 %, M⁺); 262,6 (84 %, M⁺ -SO₂CH₃); 243,3 (100 %); 197,9 (80 %, M⁺ -C₆H₃Cl₂); 119,5 (62 %, COC₆H₄NH⁺); 64,6 (82 %, SO₂⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 3,12 (s, 3H, CH₃); 7,14 (s, 1H, NH); 7,26 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,30-7,36 (m, 3H, Ar.); 7,81 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB');

EA: Ber.: C: 48,85 %; H: 3,22 %; N: 4,07 %; S: 9,31 %

Gef.: C: 48,70 %; H: 3,45 %; N: 4,02 %; S: 9,38 %

N-[4-(2,4-Difluorbenzoyl)phenyl]methansulfonamid (3e)C₁₄H₁₁F₂NO₃S (M_r 311,212)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	2,4-Difluorbenzoylchlorid	6 mmol	1,059 g
	III	3 mmol	0,514 g
	Dichlormethan		40 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128
 Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1:1; $R_f = 0,5$
 Aussehen: feine, weiße, verfilzte Nadeln
 Ausbeute: 0,175 g (18,8 % d. Th.)
 Fp.: 150 °C
 IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3270 \nu(\text{N-H}); 1670 \nu(\text{C=O}); 1600, 1585, 1510 \nu(\text{C=C}); 1470 \delta(\text{C-H}); 1400; 1330 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 1285; 1250 \nu(\text{C-F}_{\text{aromat.}}); 1160 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 1010; 980; 930; 800 \delta(\text{C-H}_{\text{aromat., 1,4-subst.}})$
 MS: m/z (rel. Int.) = 311,8 (100 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 232,8 (24 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 198,6 (58 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{C}_6\text{H}_3\text{F}_2$); 177,3 (32 %); 141,0 (35 %)
 $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 3,10 (s, 3H, CH_3); 6,95-7,03 (m, 2H, Ar.); 7,18 (s, 1H, NH); 7,26 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 2H, AA'); 7,37-7,48 (m, 1H, Ar.); 7,85 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 2H, BB')
 EA: Ber.: C: 54,02 %; H: 3,56 %; N: 4,50 %
 Gef.: C: 54,05 %; H: 3,50 %; N: 4,29 %

***N*-[4-(4-Chlorbenzoyl)phenyl]methansulfonamid (3f)**

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClNO}_3\text{S}$ (M_r 309,770)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	60mmol	8,0 g
	1-Chlor-4-trichlormethylbenzol	22 mmol	5,058 g
	III	20 mmol	3,50 g
	1,2-Dichlorethan		20 ml

Vorschrift: Zu einer im Eisbad gekühlten Lösung von wasserfreiem Aluminiumchlorid in 1,2-Dichlorethan wird unter Wasserausschluß (Calciumchlorid-Trockenrohr) 1-Chlor-4-trichlormethylbenzol unter starkem Rühren zugetropft. Die Mischung wird für weitere 15 Minuten bei 0-5 °C gerührt. Das *N*-Phenylmethansulfonamid (**III**) wird innerhalb von 15 Minuten unter Kühlen im Eisbad zugesetzt; man entfernt das Eisbad und rührt weitere 5 Stunden.

Aufarbeitung: Die dunkle, braune Mischung wird auf zerstoßenes Eis gegossen und für 30 Minuten bei 70 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wird die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt.
 SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat; $R_f = 0,43$

Aussehen: tiefgelbe Kristalle
 Ausbeute: 0,467 g (7,5 % d. Th.)
 Fp.: 202 °C
 IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3230 \nu(\text{N-H}); 1650 \nu(\text{C=O}); 1605, 1590, 1510 \nu(\text{C=C}); 1470 \delta(\text{C-H}); 1400; 1310 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 1290; 1235; 1140 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 1095 \nu(\text{C-Cl}_{\text{aromat.}}); 985; 930; 850, 825, 760 \delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}}); 515$
 MS: m/z (rel. Int.) = 309,5 (85 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 230,2 (13 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 198,2 (100 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 138,8 (34 %, $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$);
 $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 3,11 (s, 3H, CH_3); 6,87 (s, 1H, NH); 7,27 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H, AA'); 7,45 (d, $^3J = 8,3$ Hz, 2H, AA'); 7,71 (d, $^3J = 8,3$ Hz, 2H, BB'); 7,79 (d, $^3J = 8,3$ Hz, 2H, BB')
 EA: Ber.: C: 54,28 %; H: 3,90 %; N: 4,52 %; S: 10,35 %
 Gef.: C: 54,27 %; H: 3,79 %; N: 4,50 %; S: 10,31 %

***N*-[4-(4-Methylbenzoyl)phenyl]methansulfonamid (3g)**C₁₅H₁₅NO₃S (M_r 289,355)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	20 mmol	2,666 g
	4-Methylbenzoylchlorid	12 mmol	1,855 g
	III	10 mmol	1,712 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 1,257 g (43,4 % d. Th.)

Fp.: 172 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3230 ν (N-H); 1645 ν (C=O); 1595, 1510 ν (C=C); 1400 δ (CH₃); 1340, 1320 ν (SO₂-N); 1295; 1150 ν (SO₂-N); 970; 910; 765, 690 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)

MS: m/z (rel. Int.) = 289,6 (49 %, M⁺); 198,2 (58 %, M⁺ -CH₃C₆H₄); 119,0 (100 %, CH₃C₆H₄CO⁺); 91,3 (62 %, Tropylium-Kation)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,42 (s, 3H, ArCH₃); 3,09 (s, 3H, SO₂CH₃); 7,24-7,30 (m, 4H, Ar.); 7,67 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, BB'); 7,79 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 62,26 %; H: 5,23 %; N: 4,84 %; S: 11,08 %

Gef.: C: 62,22 %; H: 5,21 %; N: 4,91 %; S: 11,15 %

***N*-[4-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]methansulfonamid (3h)**C₁₂H₁₁NO₃S₂ (M_r 281,350)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	10 mmol	1,333 g
	Thiophen-2-carbonsäurechlorid	10 mmol	1,466 g
	III	5 mmol	0,856 g
	Tetrachlorkohlenstoff		40 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: Beim Rühren des Ansatzes setzt sich an der Kolbenwand eine zähe, rote bis rotbraune Flüssigkeit ab, die sich in Aceton löst. Diese Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und mit der organischen Phase der üblichen Aufarbeitung der Friedel-Crafts-Reaktion vereinigt.

SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1:1; R_f = 0,42

Aussehen: gelbe Kristalle

Ausbeute: 0,170 g (12,1 % d. Th.)

Fp.: 147 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3220 ν (N-H); 1620 ν (C=O); 1595, 1570, 1510 ν (C=C); 1465 δ (C-H); 1410 δ (CH₃); 1340, 1160 ν (SO₂-N); 960; 860; 765, 740, 700 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)

MS: m/z (rel. Int.) = 281,2 (100 %, M⁺); 202,1 (48 %, M⁺ -SO₂CH₃); 174,0 (92 %); 111,3 (100 %, C₄H₃SCO⁺); 91,1 (28 %, C₆H₄N⁺); 64,2 (24 %, SO₂⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 3,11 (s, 3H, CH₃); 7,04 (s, 1H, NH); 7,16 (dd, ³J = 4,4 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,30 (d, ³J = 8,6 Hz, 2H, AA'); 7,63 (d, ³J = 3,9 Hz, 1H, Thiophen_{H-3}); 7,72 (d, ³J = 4,9 Hz, 1H, Thiophen_{H-5}); 7,89 (d, ³J = 8,6 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 51,23 %; H: 3,94 %; N: 4,98 %

Gef.: C: 51,44 %; H: 4,02 %; N: 5,16 %

5.2.4.2 2-Phenyltetrahydro-1*H*-1 λ^6 -isothiazol-1,1-dione**2-(4-Benzoylphenyl)tetrahydro-1*H*-1 λ^6 -isothiazol-1,1-dion (4a)**C₁₆H₁₅NO₃S (M_r 301,366)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	10 mmol	1,333 g
	Benzoylchlorid	10 mmol	1,405 g
	IV	5 mmol	0,986 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 1,004 g (66,6 % d. Th.)

Fp.: 128 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1645 ν (C=O); 1600 ν (C=C); 1325 ν (SO₂-N); 1275; 1150 ν (SO₂-N); 950; 845 δ (C-H_{aromat.}, 1,4-subst.); 755, 740, 705 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane); 660

MS: m/z (rel. Int.) = 301,4 (45 %, M⁺•); 224,1 (100 %, M⁺• -C₆H₅); 197,0 (64 %, M⁺• -C₆H₅CO); 104,9 (87 %, C₆H₅CO⁺); 76,8 (63 %, C₆H₅⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,58 (q, ³J = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); 3,42 (t, ³J = 7,3 Hz, 2H, NCH₂CH₂); 3,84 (t, ³J = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₂SO₂); 7,27 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,42-7,60 (m, 3H, Ar.); 7,72-7,76 (m, 2H, Ar.); 7,83 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 63,77 %; H: 5,02 %; N: 4,65 %; S: 10,64 %

Gef.: C: 63,61 %; H: 5,08 %; N: 4,61 %; S: 10,56 %

2-[4-(2-Chlorbenzoyl)phenyl]tetrahydro-1*H*-1 λ^6 -isothiazol-1,1-dion (4b)C₁₆H₁₄ClNO₃S (M_r 335,808)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	2-Chlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,050 g
	IV	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Dichlormethan 1:1; R_f = 0,24

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 0,581 g (57,7 % d. Th.)

Fp.: 130 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1655 ν (C=O); 1600, 1510 ν (C=C); 1315 ν (SO₂-N); 1290; 1155, 1140 ν (SO₂-N); 1085 ν (C-Cl_{aromat.}); 950; 930; 845 δ (C-H_{aromat.}, 1,4-subst.); 750 δ (C-H_{aromat.}, 1,2-subst.); 735

MS: m/z (rel. Int.) = 335,0 (49 %, M⁺•); 292,9 (19 %, M⁺• -CH₂CH₂CH₂); 224,0 (59 %, M⁺• -C₆H₄Cl); 183,9 (100 %); 105,1 (97 %); 77,1 (32 %)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,56 (q, ³J = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); 3,40 (t, ³J = 7,3 Hz, 2H, NCH₂); 3,82 (t, ³J = 6,6 Hz, 2H, CH₂SO₂); 7,24 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,32-7,46 (m, 4H, Ar.); 7,79 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 57,23 %; H: 4,20 %; N: 4,17 %; S: 9,55 %

Gef.: C: 56,84 %; H: 4,20 %; N: 4,11 %; S: 9,13 %

2-[4-(2,4-Dichlorbenzoyl)phenyl]tetrahydro-1H-1 λ ⁶-isothiazol-1,1-dion (4c)C₁₆H₁₃Cl₂NO₃S (M_r 370,250)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	2,4-Dichlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,257 g
	IV	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1:1; R_f = 0,20

Aussehen: (schmutzig) weiße Kristalle

Ausbeute: 0,552 g (49,7 % d. Th.)

Fp.: 148 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1655 ν (C=O); 1595, 1510 ν (C=C); 1315 ν (SO₂-N); 1290; 1140 ν (SO₂-N); 930; 740MS: m/z (rel. Int.) = 370,8 (9 %, M⁺•); 294,6 (17 %); 225,3 (16 %, M⁺• -C₆H₃Cl₂); 184,6 (82 %); 105,5 (100 %)¹H-NMR: CDCl₃, 400 MHz, δ [ppm] = 2,57 (q, ³J = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); 3,40 (t, ³J = 7,3 Hz, 2H, NCH₂); 3,83 (t, ³J = 6,5 Hz, 2H, CH₂SO₂); 7,23-7,35 (m, 4H, Ar.); 7,46 (s, 1H, Ar.); 7,77 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 51,90 %; H: 3,54 %; N: 3,78 %; Cl: 19,15 %

Gef.: C: 51,33 %; H: 3,95 %; N: 3,77 %; Cl: 19,22 %

2-[4-(2,6-Dichlorbenzoyl)phenyl]tetrahydro-1H-1 λ ⁶-isothiazol-1,1-dion (4d)C₁₆H₁₃Cl₂NO₃S (M_r 370,250)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	2,6-Dichlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,257 g
	IV	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: hellgelbe Kristalle

Ausbeute: 0,860 g (77,4 % d. Th.)

Fp.: 213 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1670 ν (C=O); 1600, 1560, 1510 ν (C=C); 1430 δ (C-H); 1335, 1310 ν (SO₂-N); 1285; 1145 ν (SO₂-N); 935; 845 δ (C-H_{aromat., 1,4-subst.}); 800; 755; 680MS: m/z (rel. Int.) = 369,2 (50 %, M⁺•); 276,9 (8 %, M⁺• -SO₂CH₂CH₂); 224,0 (100 %, M⁺• -C₆H₃Cl₂); 171,7 (19 %); 131,8 (52 %, COC₆H₄NCH₂⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,56 (q, ³J = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); 3,39 (t, ³J = 7,3 Hz, 2H, NCH₂); 3,82 (t, ³J = 6,6 Hz, 2H, CH₂SO₂); 7,23-7,40 (m, 5H, Ar.); 7,79 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 51,90 %; H: 3,54 %; N: 3,78 %; S: 8,66 %; Cl: 19,15 %

Gef.: C: 51,76 %; H: 3,50 %; N: 3,59 %; S: 8,12 %; Cl: 19,17 %

2-[4-(2,6-Difluorbenzoyl)phenyl]tetrahydro-1H-1λ⁶-isothiazol-1,1-dion (4e)C₁₆H₁₃F₂NO₃S (M_r 337,350)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	2,6-Difluorbenzoylchlorid	6 mmol	1,059 g
	IV	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1:1; R_f = 0,21

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 0,553 g (54,6 % d. Th.)

Fp.: 124 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1660 ν (C=O); 1620; 1595, 1505 ν (C=C); 1460 δ (C-H); 1320 ν (SO₂-N); 1290; 1230 ν (C-F_{aromat.}); 1135 ν (SO₂-N); 1075; 1000; 930; 790; 735MS: m/z (rel. Int.) = 337,5 (100 %, M⁺•); 245,5 (25 %, M⁺• -SO₂CH₂CH₂); 224,6 (45 %, M⁺• -C₆H₃F₂); 132,2 (60 %, COC₆H₄NCH₂⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,55 (q, ³J = 7,0 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); 3,39 (t, ³J = 7,3 Hz, 2H, NCH₂); 3,81 (t, ³J = 6,6 Hz, 2H, CH₂SO₂); 7,01 (t, ³J = 7,6 Hz, 2H, Ar.); 7,24 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,34-7,49 (m, 1H, Ar.); 7,84 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 56,97 %; H: 3,88 %; N: 4,15 %

Gef.: C: 55,63 %; H: 4,25 %; N: 4,10 %

2-[4-(3-Chlorbenzoyl)phenyl]tetrahydro-1H-1λ⁶-isothiazol-1,1-dion (4f)C₁₆H₁₄ClNO₃S (M_r 335,808)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	3-Chlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,050 g
	IV	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1:2; R_f = 0,23

Aussehen: weiße Kristallnadeln

Ausbeute: 0,301 g (29,9 % d. Th.)

Fp.: 144 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1640 ν (C=O); 1600, 1560, 1505 ν (C=C); 1420 δ (C-H); 1320 ν (SO₂-N); 1285; 1270; 1140 ν (SO₂-N); 1080 ν (C-Cl_{aromat.}); 950; 840 δ (C-H_{aromat.}, 1,4-subst.); 755, 735, 700 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)MS: m/z (rel. Int.) = 334,9 (68 %, M⁺•); 224,1 (100 %, M⁺• -C₆H₄Cl); 131,8 (65 %, COC₆H₄NCH₂⁺); 103,9 (13 %, C₆H₄CO⁺); 77,1 (23 %)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,56 (q, ³J = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); 3,43 (t, ³J = 7,3 Hz, 2H, NCH₂); 3,85 (t, ³J = 6,6 Hz, 2H, CH₂SO₂); 7,26-7,84 (m, 8H, Ar.)

EA: Ber.: C: 57,23 %; H: 4,20 %; N: 4,17 %; S: 9,55 %

Gef.: C: 57,28 %; H: 4,24 %; N: 4,08 %; S: 9,45 %

2-[4-(3,4-Dichlorbenzoyl)phenyl]tetrahydro-1H-1λ⁶-isothiazol-1,1-dion (4g)C₁₆H₁₃Cl₂NO₃S (M_r 370,250)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	3,4-Dichlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,257 g
	IV	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Dichlormethan; R_f = 0,33

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 0,206 g (18,5 % d. Th.)

Fp.: 177 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1640 ν(C=O); 1605, 1510 ν(C=C); 1320 ν(SO₂-N); 1285; 1140 ν(SO₂-N); 1075 (C-Cl_{aromat.}); 1030; 950; 760, 740 δ(C-H_{aromat.}, out-of-plane)MS: m/z (rel. Int.) = 368,9 (76 %, M⁺•); 277,0 (14 %, M⁺• -SO₂CH₂CH₂); 223,9 (100 %, M⁺• -C₆H₃Cl₂); 172,7 (19 %); 131,9 (94 %, COC₆H₄NCH₂⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,59 (q, ³J = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); 3,43 (t, ³J = 7,6 Hz, 2H, NCH₂); 3,86 (t, ³J = 6,6 Hz, 2H, CH₂SO₂); 7,29 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,52-7,61 (m, 2H, Ar.); 7,79 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB'); 7,84 (s, 1H, Ar.)

EA: Ber.: C: 51,90 %; H: 3,54 %; N: 3,78 %; S: 8,66 %

Gef.: C: 51,85 %; H: 3,48 %; N: 3,75 %; S: 8,53 %

2-[4-(4-Chlorbenzoyl)phenyl]tetrahydro-1H-1λ⁶-isothiazol-1,1-dion (4h)C₁₆H₁₄ClNO₃S (M_r 335,808)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	4-Chlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,050 g
	IV	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: (schmutzig) weißes Pulver

Ausbeute: 0,274 g (27,2 % d. Th.)

Fp.: 188 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1640 ν(C=O); 1600, 1505 ν(C=C); 1305 ν(SO₂-N); 1275; 1135 ν(SO₂-N); 1090 ν(C-Cl_{aromat.}); 955; 930; 860; 765; 760; 735MS: m/z (rel. Int.) = 335,3 (52 %, M⁺•); 224,2 (100 %, M⁺• -C₆H₄Cl); 132,1 (63 %, C₆H₄NCH₂CH₂CH₂⁺); 111,1 (19 %, C₆H₄Cl⁺); 76,7 (19 %, C₆H₄⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,58 (q, ³J = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); 3,42 (t, ³J = 7,3 Hz, 2H, NCH₂); 3,84 (t, ³J = 6,4 Hz, 2H, CH₂SO₂); 7,28 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,44 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,70 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, BB'); 7,80 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 57,23 %; H: 4,20 %; N: 4,17 %; S: 9,55 %; Cl: 10,56 %

Gef.: C: 57,17 %; H: 4,17 %; N: 4,05 %; S: 9,54 %; Cl: 10,68 %

2-[4-(4-Methoxybenzoyl)phenyl]tetrahydro-1H-1λ⁶-isothiazol-1,1-dion (4i)C₁₇H₁₇NO₄S (M_r 331,393)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	4-Methoxybenzoylchlorid	6 mmol	1,023 g
	IV	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: (schmutzig) weißes Pulver

Ausbeute: 0,771 g (77,6 % d. Th.)

Fp.: 197 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1640 ν (C=O); 1600, 1580, 1505 ν (C=C); 1310 ν (SO₂-N); 1290; 1250 ν (C-O_{aromat.}); 1180; 1140 ν (SO₂-N); 935; 860; 770; 745MS: m/z (rel. Int.) = 330,9 (30 %, M⁺•); 134,8 (100 %, COC₆H₄OCH₃⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,57 (q, ³J = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); 3,41 (t, ³J = 7,6 Hz, 2H, NCH₂); 3,83 (t, ³J = 6,6 Hz, 2H, CH₂SO₂); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 6,94 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,27 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, ³AA'); 7,75-7,80 (m, 4H, Ar.)

EA: Ber.: C: 61,62 %; H: 5,17 %; N: 4,23 %; S: 9,67 %

Gef.: C: 61,34 %; H: 5,27 %; N: 4,12 %; S: 9,48 %

2-[4-(4-Methylbenzoyl)phenyl]tetrahydro-1H-1λ⁶-isothiazol-1,1-dion (4j)C₁₇H₁₇NO₃S (M_r 315,393)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	15 mmol	2,0 g
	4-Methylbenzoylchlorid	15 mmol	2,319 g
	IV	7,5 mmol	1,479 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1:2; R_f = 0,38

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 1,715 g (72,5 % d. Th.)

Fp.: 169 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1650 ν (C=O); 1595, 1500 ν (C=C); 1320 ν (SO₂-N); 1295; 1270; 1135 ν (SO₂-N); 950; 930; 850, 830, 765, 740 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)MS: m/z (rel. Int.) = 315,2 (100 %, M⁺•); 223,9 (74 %, M⁺• -CH₃C₆H₄); 131,8 (35 %, COC₆H₄NCH₂⁺); 118,9 (50 %, CH₃C₆H₄CO⁺); 91,0 (24 %, Tropylium-Kation)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,41 (s, 3H, CH₃); 2,56 (q, ³J = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); 3,41 (t, ³J = 7,3 Hz, 2H, NCH₂); 3,83 (t, ³J = 6,6 Hz, 2H, CH₂SO₂); 7,24-7,28 (m, 4H, Ar.); 7,66 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, BB'); 7,80 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 64,74 %; H: 5,43 %; N: 4,44 %

Gef.: C: 64,75 %; H: 5,46 %; N: 4,41 %

2-[4-(4-Nitrobenzoyl)phenyl]tetrahydro-1H-1λ⁶-isothiazol-1,1-dion (4k)C₁₆H₁₄N₂O₅S (M_r 346,368)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	4-Nitrobenzoylchlorid	6 mmol	1,113 g
	IV	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: gelbes Pulver

Ausbeute: 0,465 g (44,7 % d. Th.)

Fp.: 205 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1640 ν (C=O); 1600 ν (C=C); 1525, 1350 ν (N=O); 1335; 1320 ν (SO₂-N); 1305; 1290; 1270; 1145 ν (SO₂-N); 950; 935; 835; 755; 740MS: m/z (rel. Int.) = 346,4 (58 %, M⁺•); 254,4 (15 %, M⁺• -SO₂CH₂CH₂); 224,3 (82 %, M⁺• -C₆H₄NO₂); 132,2 (100 %, C₆H₄NCH₂CH₂CH₂⁺); 104,3 (28 %); 75,6 (47 %)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,60 (q, ³J = 6,8 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); 3,44 (t, ³J = 7,3 Hz, 2H, NCH₂); 3,86 (t, ³J = 6,4 Hz, 2H, CH₂SO₂); 7,30 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,82 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,87 (d, ³J = 8,5 Hz, 2H, BB'); 8,32 (d, ³J = 8,5 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 55,48 %; H: 4,07 %; N: 8,09 %; S: 9,26 %

Gef.: C: 55,56 %; H: 4,04 %; N: 7,94 %; S: 9,17 %

5.2.4.3 (N-Methylsulfonyl-dihydroindolyl)- und (N-Methylsulfonyl-tetrahydro-chinolyl)(phenyl)methanone**5.2.4.3.1 [1-(Methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-5-indolyl](phenyl)methanone****[1-(Methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-5-indolyl](phenyl)methanon (5a)**C₁₆H₁₅NO₃S (M_r 301,366)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	Benzoylchlorid	6 mmol	0,844 g
	V	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1:1; R_f = 0,45

Aussehen: feine, weiße, verfilzte Kristallnadeln

Ausbeute: 0,774 g (85,6 % d. Th.)

Fp.: 102 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1640 ν (C=O); 1600, 1575 ν (C=C); 1345, 1325, 1165 ν (SO₂-N); 1100; 980, 780, 740, 705 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})MS: m/z (rel. Int.) = 301,4 (31 %, M⁺•); 222,3 (23 %, M⁺• -SO₂CH₃); 105,1 (100 %, C₆H₅CO⁺); 77,1 (36 %, C₆H₅⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,94 (s, 3H, CH₃); 3,21 (t, ³J = 8,6 Hz, 2H, ArCH₂); 4,05 (t, ³J = 8,6 Hz, 2H, CH₂N); 7,25-7,75 (m, 8H, Ar.)

EA: Ber.: C: 63,77 %; H: 5,02 %; N: 4,65 %; S: 10,64 %

Gef.: C: 63,47 %; H: 5,07 %; N: 4,61 %; S: 9,55 %

(2-Chlorphenyl)[1-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-5-indolyl]methanon (5b)C₁₆H₁₄ClNO₃S (M_r 335,808)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	2-Chlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,050 g
	V	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1:1; R_f = 0,27

Aussehen: hellgelbe Kristalle

Ausbeute: 0,915 g (90,8 % d. Th.)

Fp.: 112 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1655 ν (C=O); 1600 ν (C=C); 1480; 1440 δ (C-H); 1355 ν (SO₂-N); 1290; 1250; 1165 ν (SO₂-N); 1100 ν (C-Cl_{aromat.}); 980; 840, 760 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})

MS: m/z (rel. Int.) = 334,9 (41 %, M⁺•); 256,0 (29 %, M⁺• -SO₂CH₃); 138,8 (100 %, C₆H₄ClCO⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,94 (s, 3H, CH₃); 3,19 (t, ³J = 8,5 Hz, 2H, ArCH₂); 4,05 (t, ³J = 8,5 Hz, 2H, CH₂N); 7,33-7,43 (m, 5H, Ar.); 7,60 (d, ³J = 8,8 Hz, 1H, Ar.); 7,72 (s, 1H, Ar.)

EA: Ber.: C: 57,23 %; H: 4,20 %; N: 4,17 %

Gef.: C: 57,24 %; H: 4,16 %; N: 4,10 %

(2,4-Dichlorphenyl)[1-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-5-indolyl]methanon (5c)C₁₆H₁₃Cl₂NO₃S (M_r 370,250)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	2,4-Dichlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,257 g
	V	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; R_f = 0,27

Aussehen: weiße Kristallplättchen

Ausbeute: 0,967 g (87,1 % d. Th.)

Fp.: 143 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1665 ν (C=O); 1605, 1585, 1485 ν (C=C); 1440 δ (C-H); 1355 ν (SO₂-N); 1295; 1250; 1160 ν (SO₂-N); 1100 ν (C-Cl_{aromat.}); 985, 780 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})

MS: m/z (rel. Int.) = 370,6 (66 %, M⁺•); 291,4 (27 %, M⁺• -SO₂CH₃); 173,7 (100 %, C₆H₃Cl₂CO⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,94 (s, 3H, CH₃); 3,19 (t, ³J = 8,5 Hz, 2H, ArCH₂); 4,05 (t, ³J = 8,8 Hz, 2H, CH₂N); 7,29-7,69 (m, 6H, Ar.)

EA: Ber.: C: 51,90 %; H: 3,54 %; N: 3,78 %

Gef.: C: 52,01 %; H: 3,57 %; N: 3,64 %

(2,6-Dichlorphenyl)[1-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-5-indolyl]methanon (5d)C₁₆H₁₃Cl₂NO₃S (M_r 370,250)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	2,6-Dichlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,257 g
	V	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; R_f = 0,41

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 0,953 g (85,8 % d. Th.)

Fp.: 189 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1660 ν (C=O); 1600, 1560, 1480 ν (C=C); 1430 δ (C-H); 1350 ν (SO₂-N); 1280; 1255; 1165 ν (SO₂-N); 1115 ν C-Cl_{aromat.}; 980; 845, 790, 770, 750 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)

MS: m/z (rel. Int.) = 368,8 (59 %, M⁺•); 290,1 (36 %, M⁺• -SO₂CH₃); 172,7 (100 %, C₆H₃Cl₂CO⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,95 (s, 3H, CH₃); 3,20 (t, ³J = 8,6 Hz, 2H, ArCH₂); 4,06 (t, ³J = 8,6 Hz, 2H, CH₂N); 7,33-7,73 (m, 6H, Ar.)

EA: Ber.: C: 51,90 %; H: 3,54 %; N: 3,78 %

Gef.: C: 52,01 %; H: 3,57 %; N: 3,64 %

(3,4-Dichlorphenyl)[1-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-5-indolyl]methanon (5e)C₁₆H₁₃Cl₂NO₃S (M_r 370,250)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	3,4-Dichlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,257 g
	V	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; R_f = 0,33

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 0,788 g (70,9 % d. Th.)

Fp.: 160 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1650 ν (C=O); 1600, 1585, 1490 ν (C=C); 1345, 1330 ν (SO₂-N); 1260; 1170 ν (SO₂-N); 1105 ν (C-Cl_{aromat.}); 990, 770 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)

MS: m/z (rel. Int.) = 370,6 (77 %, M⁺•); 291,5 (37 %, M⁺• -SO₂CH₃); 173,6 (100 %, C₆H₃Cl₂CO⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,95 (s, 3H, CH₃); 3,22 (t, ³J = 8,5 Hz, 2H, ArCH₂); 4,07 (t, ³J = 8,5 Hz, 2H, CH₂N); 7,25-7,82 (m, 6H, Ar.)

EA: Ber.: C: 51,90 %; H: 3,54 %; N: 3,78 %; S: 8,66 %; Cl: 19,15 %

Gef.: C: 51,71 %; H: 3,56 %; N: 3,69 %; S: 7,98 %; Cl: 19,46 %

(4-Dichlorophenyl)[1-(methylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-5-indolyl]methanon (5f) $C_{16}H_{14}ClNO_3S$ (M_r 335,808)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	4-Dichlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,257 g
	V	3 mmol	0,591 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:3; R_f = 0,32

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 0,620 g (61,5 % d. Th.)

Fp.: 152 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1645 $\nu(\text{C=O})$; 1610, 1590, 1490 $\nu(\text{C=C})$; 1345, 1330 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1290; 1260; 1175 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1105 $\nu(\text{C-Cl}_{\text{aromat.}})$; 990, 770, 690 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 334,9 (60 %, $M^{+\bullet}$); 256,0 (31 %, $M^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 138,8 (100 %, $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClCO}^+$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 400 MHz, δ [ppm] = 2,94 (s, 3H, CH_3); 3,21 (t, $^3J = 8,4$ Hz, 2H, ArCH_2); 4,06 (t, $^3J = 8,7$ Hz, 2H, CH_2N); 7,42 (d, $^3J = 8,2$ Hz, 1H, $\text{Indolinyl}_{\text{H-7}}$); 7,44 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 1H, AA'); 7,62 (dd, $^3J = 8,2$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, 1H, $\text{Indolinyl}_{\text{H-6}}$); 7,68 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 1H, BB'); 7,68 (d, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, $\text{Indolinyl}_{\text{H-4}}$)

EA: Ber.: C: 57,23 %; H: 4,20 %; N: 4,17 %; S: 9,55 %; Cl: 10,56 %

Gef.: C: 57,34 %; H: 4,30 %; N: 4,15 %; S: 9,51 %; Cl: 10,89 %

5.2.4.3.2 [1-(Methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl](phenyl)methanone

[1-(Methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl](phenyl)methanon (6a) $C_{17}H_{17}NO_3S$ (M_r 315,393)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	10 mmol	1,333 g
	Benzoylchlorid	10 mmol	1,407 g
	VI	5 mmol	1,057 g
	Dichlormethan		100 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; R_f = 0,18

Aussehen: gelbliche Kristalle

Ausbeute: 1,127 g (71,5 % d. Th.)

Fp.: 118 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1650 $\nu(\text{C=O})$; 1600 $\nu(\text{C=C})$; 1340 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1275; 1155 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$ MS: m/z (rel. Int.) = 314,1 (42 %, $M^{+\bullet}$); 235,2 (66 %, $M^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 104,9 (100 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$); 76,8 (59 %, C_6H_5^+) $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,03 (q, 3J = 6,4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,89 (t, 3J = 6,6 Hz, 2H, ArCH_2); 2,98 (s, 3H, CH_3); 3,84 (t, 3J = 5,9 Hz, 2H, NCH_2); 7,42-7,60 (m, 5H, Ar.); 7,73-7,81 (m, 3H, Ar.)

EA: Ber.: C: 64,74 %; H: 5,43 %; N: 4,44 %

Gef.: C: 65,05 %; H: 4,55 %; N: 4,46 %

(2-Chlorphenyl)[1-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl]methanon (6b) $C_{17}H_{16}ClNO_3S$ (M_r 349,835)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	2-Chlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,050 g
	VI	3 mmol	0,684 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:3; R_f = 0,53

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 0,922 g (87,6 % d. Th.)

Fp.: 132 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1655 $\nu(\text{C=O})$; 1600 $\nu(\text{C=C})$; 1340 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1290; 1160 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1125; 970; 850; 760 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$ MS: m/z (rel. Int.) = 349,2 (58 %, $M^{+\bullet}$); 270,2 (84 %, $M^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 138,8 (100 %, $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClCO}^+$) $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 400 MHz, δ [ppm] = 2,00 (q, 3J = 6,2 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,86 (t, 3J = 6,5 Hz, 2H, ArCH_2); 2,97 (s, 3H, CH_3); 3,83 (t, 3J = 5,7 Hz, 2H, NCH_2); 7,31-7,45 (m, 4H, Ar.); 7,51-7,54 (m, 1H, Ar.); 7,64 (m, 1H, Ar.); 7,76 (d, 3J = 8,8 Hz, 1H, Ar.)

EA: Ber.: C: 58,37 %; H: 4,61 %; N: 4,00 %

Gef.: C: 58,29 %; H: 4,55 %; N: 3,94 %

(2,4-Dichlorphenyl)[1-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl]methanon (6c)C₁₇H₁₅Cl₂NO₃S (M_r 384,277)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	2,4-Dichlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,257 g
	VI	3 mmol	0,684 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; R_f = 0,32

Aussehen: feine, weiße Kristallnadeln

Ausbeute: 0,247 g (21,4 % d. Th.)

Fp.: 136 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1660 ν (C=O); 1595, 1490 ν (C=C); 1340, 1315 ν (SO₂-N); 1290; 1155 ν (SO₂-N); 975; 845; 770MS: m/z (rel. Int.) = 384,6 (90 %, M⁺•); 305,5 (100 %, M⁺• -SO₂CH₃); 173,7 (93 %, C₆H₃Cl₂CO⁺); 130,5 (33 %, C₉H₉N⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,02 (q, ³J = 5,9 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2,87 (t, ³J = 6,4 Hz, 2H, ArCH₂); 2,99 (s, 3H, CH₃); 3,84 (t, ³J = 5,6 Hz, 2H, NCH₂); 7,25-7,80 (m, 6H, Ar.)

EA: Ber.: C: 53,14 %; H: 3,93 %; N: 3,65 %; S: 8,34 %; Cl: 18,45 %

Gef.: C: 52,87 %; H: 3,89 %; N: 3,53 %; S: 7,74 %; Cl: 18,74 %

(2,6-Dichlorphenyl)[1-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyl]methanon (6d)C₁₇H₁₅Cl₂NO₃S (M_r 384,277)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	2,6-Dichlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,257 g
	VI	3 mmol	0,684 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; R_f = 0,16

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 1,030 g (89,4 % d. Th.)

Fp.: 209 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1670 ν (C=O); 1600, 1560, 1490 ν (C=C); 1430; 1340, 1320 ν (SO₂-N); 1270; 1155 ν (SO₂-N); 1130; 970; 950; 865; 800 δ (C-H_{aromat.}, 1,4-subst.); 765; 675MS: m/z (rel. Int.) = 383,1 (51 %, M⁺•); 304,1 (68 %, M⁺• -SO₂CH₃); 173,0 (100 %, C₆H₃Cl₂CO⁺); 130,0 (24 %, C₉H₉N⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,02 (q, ³J = 6,4 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂); 2,88 (t, ³J = 6,4 Hz, 2H, ArCH₂); 2,99 (s, 3H, CH₃); 3,85 (t, ³J = 6,4 Hz, 2H, NCH₂); 7,30-7,81 (m, 6H, Ar.)

EA: Ber.: C: 53,14 %; H: 3,93 %; N: 3,65 %; S: 8,34 %; Cl: 18,45 %

Gef.: C: 53,02 %; H: 4,04 %; N: 3,55 %; S: 8,30 %; Cl: 19,93 %

(3,4-Dichlorphenyl)[1-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyll]methanon (6e) $C_{17}H_{15}Cl_2NO_3S$ (M_r 384,277)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	3,4-Dichlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,257 g
	VI	3 mmol	0,634 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; R_f = 0,25

Aussehen: schwach gelbe Kristallplättchen

Ausbeute: 0,288 g (24,9 % d. Th.)

Fp.: 102 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1645 $\nu(\text{C=O})$; 1600, 1580, 1495 $\nu(\text{C=C})$; 1330 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1295; 1250; 1155 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1085 $\nu(\text{C-Cl}_{\text{aromat.}})$; 1030; 755 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 383,0 (31 %, $M^{+\bullet}$); 304,3 (73 %, $M^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 172,8 (100 %, $\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2\text{CO}^+$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,04 (q, 3J = 6,1 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,90 (t, 3J = 6,6 Hz, 2H, ArCH_2); 3,00 (s, 3H, CH_3); 3,85 (t, 3J = 5,9 Hz, 2H, NCH_2); 7,53-7,60 (m, 4H, Ar.); 7,79-7,85 (m, 2H, Ar.)

EA: Ber.: C: 53,14 %; H: 3,93 %; N: 3,64 %; S: 8,34 %; Cl: 18,45 %

Gef.: C: 52,36 %; H: 3,76 %; N: 3,31 %; S: 7,31 %; Cl: 22,19 %

(4-Chlorphenyl)[1-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-chinolyll]methanon (6f) $C_{17}H_{16}ClNO_3S$ (M_r 349,835)

Ansatz:	Aluminiumchlorid	6 mmol	0,80 g
	4-Chlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,050 g
	VI	3 mmol	0,684 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; R_f = 0,18

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 0,378 g (36,0 % d. Th.)

Fp.: 118 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1660 $\nu(\text{C=O})$; 1605, 1585, 1490 $\nu(\text{C=C})$; 1340 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1270; 1160 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1130; 1090 $\nu(\text{C-Cl}_{\text{aromat.}})$; 860; 815; 760

MS: m/z (rel. Int.) = 349,2 (31 %, $M^{+\bullet}$); 270,3 (50 %, $M^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 138,9 (100 %, $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClCO}^+$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,03 (q, 3J = 6,4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,89 (t, 3J = 6,3 Hz, 2H, ArCH_2); 2,98 (s, 3H, CH_3); 3,84 (t, 3J = 5,6 Hz, 2H, NCH_2); 7,42-7,81 (m, 7H, Ar.)

EA: Ber.: C: 58,37 %; H: 4,61 %; N: 4,00 %; S: 9,16 %; Cl: 10,13 %

Gef.: C: 58,29 %; H: 4,74 %; N: 3,94 %; S: 8,99 %; Cl: 10,65 %

5.2.5 *N*-(2-Aroylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge

5.2.5.1 *N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamide

N-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamid (7a)

$C_{14}H_{13}NO_3S$ (M_r 275,328)

Ansatz:	2-Amino-benzophenon	10 mmol	1,972 g
	Methansulfonylchlorid	12 mmol	1,375 g
	Pyridin	15 mmol	1,187 g
	Dichlormethan		100 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: gelbe Blättchen

Ausbeute: 1,390 g (50,5 % d. Th.)

Fp.: 108 °C (Lit.¹⁹⁴: 106-107 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1625 $\nu(\text{C}=\text{O}_{\text{o-Aminoarylketon}})$; 1600, 1575, 1490 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1450 $\delta(\text{C-H})$; 1325 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1260; 1150 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 985; 770 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., 1,2-subst.}})$; 755, 705 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., monosubst.}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 275,0 (23 %, $M^{+\bullet}$); 196,1 (30 %, $M^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 105,1 (12 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 300 MHz, δ [ppm] = 3,08 (s, 3H, CH_3); 7,11 (ddd, $^3J = 7,9$ Hz, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, Ar.); 7,47-7,52 (m, 2H, Ar.); 7,56-7,64 (m, 3H, Ar.); 7,68-7,70 (m, 2H, Ar.); 7,81 (dd, $^3J = 8,3$ Hz, $^4J = 0,7$ Hz, 1H, Ar.); 10,28 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 61,08 %; H: 4,76 %; N: 5,09 %; S: 11,64 %

Gef.: C: 60,63 %; H: 5,21 %; N: 5,09 %; S: 11,49 %

N-[2-(4-Methylbenzoyl)phenyl]methansulfonamid (7b)

$C_{15}H_{15}NO_3S$ (M_r 289,355)

Ansatz:	VII	5 mmol	1,076 g
	Thionylchlorid		10 ml
	Toluol	10 mmol	0,921 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: Zunächst wird aus der Säure und Thionylchlorid das Säurechlorid hergestellt (siehe Abschnitt 5.2.1.4.1, Seite 131). Anschließend erfolgt die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung (Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128) des Toluols.

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: weiße Kristallnadeln

Ausbeute: 0,925 g (63,9 % d. Th.)

Fp.: 96 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1630 $\nu(\text{C}=\text{O}_{\text{o-Aminoarylketon}})$; 1605, 1580, 1495 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1335 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1260; 1150 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 985; 910; 780, 760 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 290,2 (24 %, $M^{+\bullet}$); 210,8 (100 %, $M^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 119,3 (42 %, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$); 91,3 (27 %, Tropylium-Kation)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,43 (s, 3H, ArCH_3); 3,04 (s, 3H, SO_2CH_3); 7,13 (dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^3J = 7,3$ Hz, 1H, Ar.); 7,28 (d, $^3J = 7,8$ Hz, 2H, AA'); 7,52-7,62 (m, 4H, Ar.); 7,78 (d, $^3J = 8,3$ Hz, 1H, Ar.); 10,11 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 62,62 %; H: 5,23 %; N: 4,84 %; S: 11,08 %
 Gef.: C: 62,03 %; H: 5,15 %; N: 4,81 %; S: 10,91 %

***N*-[2-(4-Methylsulfonylbenzoyl)phenyl]methansulfonamid (7c)**

$C_{15}H_{15}NO_3S_2$ (M_r 321,415)

Ansatz: **VII** 7,5 mmol 1,614 g
 Thionylchlorid 15 ml
 Thioanisol 18,75 mmol 2,329 g
 Dichlormethan 50 ml

Vorschrift: Zunächst wird aus der Säure und Thionylchlorid das Säurechlorid hergestellt (siehe Abschnitt 5.2.1.4.1, Seite 131). Anschließend erfolgt die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung (Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128) des Thioanisols.

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; R_f = 0,33

Aussehen: hellgelbe Kristalle

Ausbeute: 0,90 g (37,5 % d. Th.)

Fp.: 127 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1630 $\nu(\text{C}=\text{O}_{\text{o-Aminoarylketon}})$; 1590, 1550, 1485 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1400; 1380; 1320 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1265; 1155 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 905; 770 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 321,2 (57 %, $M^{+\bullet}$); 241,9 (24 %, $M^{+\bullet}\text{-SO}_2\text{CH}_3$); 194,9 (23 %); 84,2 (100 %)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,53 (s, 3H, S-CH₃); 3,04 (s, 3H, SO₂CH₃); 7,13 (dd, 3J = 7,8 Hz, 3J = 7,3 Hz, 1H, Ar.); 7,28 (d, 3J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,52-7,80 (m, 5H, Ar.); 10,00 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 56,05 %; H: 4,70 %; N: 4,36 %
 Gef.: C: 55,96 %; H: 4,62 %; N: 4,54 %

***N*-[2-(2-Phenylbenzoyl)phenyl]methansulfonamid (7d)**

$C_{20}H_{17}NO_3S$ (M_r 351,426)

Ansatz: **VIII** 1,83 mmol 0,50 g
 Methansulfonylchlorid 2,2 mmol 0,251 g
 Pyridin 3,66 mmol 0,289 g
 Dichlormethan 30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: SC: Kieselgel; Petrolether/Dichlormethan 3:1; R_f = 0,27

Aussehen: goldgelbe Kristalle

Ausbeute: 0,236 g (37,7 % d. Th.)

Fp.: 145 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1640 $\nu(\text{C}=\text{O}_{\text{o-Aminoarylketon}})$; 1605, 1580, 1495 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1405; 1340 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1270; 1155 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 985; 910; 775, 760 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 351,7 (36 %, $M^{+\bullet}$); 372,7 (100 %, $M^{+\bullet}\text{-SO}_2\text{CH}_3$); 181,1 (22 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}^+$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 3,07 (s, 3H, CH₃); 7,16 (dd, 3J = 7,6 Hz, 1H, Ar.); 7,39-7,82 (m, 12H, Ar.); 10,21 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 68,36 %; H: 4,88 %; N: 3,99 %; S: 9,12 %
 Gef.: C: 68,38 %; H: 4,78 %; N: 3,96 %; S: 9,09 %

(*N*-[2-[(4-*tert*-Butyl)benzoyl]phenyl]methansulfonamid (7e)C₁₈H₂₁NO₃S (M_r 331,436)

Ansatz:	X	3 mmol	0,760 g
	Methansulfonylchlorid	4,5 mmol	0,515 g
	Pyridin	6 mmol	0,475 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 5:1; R_f = 0,20

Aussehen: hellgelbes Pulver

Ausbeute: 0,359 g (36,1 % d. Th.)

Fp.: 158 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1630 ν (C=O_o-Aminoarylketon); 1600, 1670, 1485 ν (C=C); 1445 δ (C-H); 1330 ν (SO₂-N); 1260; 1150 ν (SO₂-N); 975; 905; 760 δ (C-H_{aromat.}, 1,2-subst.); 740, 695 δ (C-H_{aromat.}, monosubst.)

MS: m/z (rel. Int.) = 331,6 (48 %, M⁺•); 251,1 (21 %, M⁺• -SO₂CH₃); 237,0 (41 %); 196,3 (100 %); 56,0 (79 %)

¹H-NMR: CDCl₃, 300 MHz, δ [ppm] = 1,37 (s, 9H, C(CH₃)₃); 3,05 (s, 3H, CH₃); 7,15 (ddd, ³J = 7,9 Hz, ³J = 7,4 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, 1H, Ar.); 7,51 (d, ³J = 8,5 Hz, 2H, AA'); 7,58 (ddd, ³J = 7,9 Hz, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,7 Hz, 1H, Ar.); 7,66 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, BB'); 7,66 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, BB'); 7,80 (dd, ³J = 8,3 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Ar.); 10,16 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 65,23 %; H: 6,39 %; N: 4,23 %

Gef.: C: 65,29 %; H: 6,54 %; N: 4,15 %

5.2.5.2 *N*-(2-Benzoylphenyl)arylsulfonamide**2-Benzoyl-1-phenylsulfonamidobenzol (8a)**C₁₉H₁₅NO₃S (M_r 337,399)

Ansatz:	2-Amino-benzophenon	10 mmol	1,972 g
	Phenylsulfonylchlorid	12 mmol	1,694 g
	Pyridin	15 mmol	1,187 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: SC: Kieselgel; Petrolether/Dichlormethan 4:1; R_f = 0,42

Aussehen: hellgelbe Kristalle

Ausbeute: 2,133 g (63,2 % d. Th.)

Fp.: 135 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1625 ν (C=O_o-Aminoarylketon); 1600, 1575, 1490 ν (C=C); 1450; 1320 ν (SO₂-N); 1260; 1170 ν (SO₂-N); 1090; 770, 755, 705, 695 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)

MS: m/z (rel. Int.) = 337,2 (34 %, M⁺•); 196,3 (100 %, M⁺• -SO₂CH₃); 105,0 (14 %, C₆H₅CO⁺); 77,0 (53 %, C₆H₅⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 7,07 (dd, ³J = 7,8 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Ar.); 7,23-7,59 (m, 10H, Ar.); 7,67-7,80 (m, 3H, Ar.); 10,14 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 67,64 %; H: 4,48 %; N: 4,15 %; S: 9,50 %

Gef.: C: 67,67 %; H: 4,50 %; N: 4,11 %; S: 9,58 %

2-Benzoyl-1-(4-methylphenylsulfonamido)benzol (8b)C₂₀H₁₇NO₃S (M_r 351,426)

Ansatz:	2-Amino-benzophenon	20 mmol	3,945 g
	4-Methylphenylsulfonylchlorid	22 mmol	4,194 g
	Pyridin	30 mmol	2,373 g
	Dichlormethan		100 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: gelbe Kristalle

Ausbeute: 6,153 g (87,5 % d. Th.)

Fp.: 119 °C (ULLMANN¹⁹⁵; 127 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1630 ν (C=O_o-Aminoarylketon); 1590, 1570, 1480 ν (C=C); 1445 δ (C-H); 1390; 1290; 1165 ν (SO₂-N); 1090; 940; 765, 750, 705 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)

MS: m/z (rel. Int.) = 351,4 (61 %, M⁺•); 196,1 (100 %, M⁺• -SO₂C₆H₄CH₃); 91,4 (37 %, Tropylium-Kation)

¹H-NMR: CDCl₃, 400 MHz, δ [ppm] = 2,20 (s, 3H, CH₃); 7,01 (d, ³J = 7,9 Hz, 2H, AA'); 7,06-7,10 (m, 1H, Ar.); 7,34-7,40 (m, 5H, Ar.); 7,47-7,56 (m, 4H, Ar.); 7,76-7,78 (m, 1H, Ar.); 9,97 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 68,36 %; H: 4,88 %; N: 3,99 %

Gef.: C: 68,01 %; H: 4,86 %; N: 3,98 %

2-Benzoyl-1-(4-chlorphenylsulfonamido)benzol (8c)C₁₉H₁₄ClNO₃S (M_r 371,841)

Ansatz:	2-Amino-benzophenon	10 mmol	1,972 g
	4-Chlorphenylsulfonylchlorid	12 mmol	2,533 g
	Pyridin	15 mmol	1,187 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: hellgelbe Kristalle

Ausbeute: 2,790 g (75,0 % d. Th.)

Fp.: 124 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1630 ν (C=O_o-Aminoarylketon); 1600, 1580, 1490 ν (C=C); 1320 ν (SO₂-N); 1270; 1175, 1160 ν (SO₂-N); 1095 ν (C-Cl_{aromat.}); 910; 760, 705 δ (C-H_{aromat.}, monosubst.)

MS: m/z (rel. Int.) = 371,7 (26 %, M⁺•); 196,3 (100 %, M⁺• -SO₂C₆H₄Cl); 77,2 (24 %, C₆H₅⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 7,09-7,79 (m, 14H, Ar.); 9,96 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 61,37 %; H: 3,80 %; N: 3,77 %; S: 6,62 %; Cl: 9,53 %

Gef.: C: 61,29 %; H: 3,88 %; N: 3,77 %; S: 6,68 %; Cl: 9,23 %

2-Benzoyl-1-(4-methoxyphenylsulfonamido)benzol (8d)C₂₀H₁₇NO₄S (M_r 367,426)

Ansatz:	2-Amino-benzophenon	10 mmol	1,972 g
	4-Methoxy-benzolsulfonylchlorid	12 mmol	2,480 g
	Pyridin	15 mmol	1,187 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130
 Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; $R_f = 0,40$
 Aussehen: schwach gelbe Kristallquader
 Ausbeute: 2,063 g (56,2 % d. Th.)
 Fp.: 98 °C (BEGGER¹⁵¹: 92-100 °C)
 IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3260 \nu(\text{N-H}); 1635 \nu(\text{C=O}_{\text{o-Aminoarylketon}}); 1600, 1580, 1500 \nu(\text{C=C}); 1400 \delta(\text{CH}_3); 1345 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 1265 \nu(\text{C-O}_{\text{aromat.}}); 1170, 1160 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 1100; 850, 810, 770, 760, 735, 715 \delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$
 MS: m/z (rel. Int.) = 367,5 (64 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 196,4 (100 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 171,2 (46 %, $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3^+$); 107,2 (43 %, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3^+$); 77,3 (51 %, C_6H_5^+)
¹H-NMR: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 3,67 (s, 3H, OCH_3); 6,67 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H, AA'); 7,08 (dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^3J = 7,83$ Hz, 1H, Ar.); 7,34-7,62 (m, 9H, Ar.); 7,77 (d, $^3J = 8,3$ Hz, 1H, Ar.); 9,92 (s, 1H, NH)
 EA: Ber.: C: 65,38 %; H: 4,66 %; N: 3,81 %
 Gef.: C: 65,29 %; H: 4,65 %; N: 3,83 %

2-Benzoyl-1-[4-(*tert.*-butyl)phenylsulfonamido]benzol (8e)

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$ (M_r 393,507)

Ansatz:	2-Amino-benzophenon	10 mmol	1,972 g
	4- <i>tert.</i> -Butyl-benzolsulfonylchlorid	12 mmol	2,793 g
	Pyridin	15 mmol	1,187 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: Der Rückstand wird mit Petrolether/Diethylamin 9:1 (50 ml) aufgenommen, wobei nach einiger Zeit das Diethylamin-Salz ausfällt. Das Salz wird in Dichlormethan gelöst und mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Die organische Phase wird wie üblich weiter aufgearbeitet.
 Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: hellgelbe Kristalle

Ausbeute: 1,757 g (44,7 % d. Th.)

Fp.: 135 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3180 \nu(\text{N-H}); 2980 \nu(\text{C-H}); 1640 \nu(\text{C=O}_{\text{o-Aminoarylketon}}); 1600, 1580 \nu(\text{C=C}); 1485; 1410; 1345, 1180 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 905; 775, 760, 705 \delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 393,7 (31 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 196,3 (100 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

¹H-NMR: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 1,18 (s, 9H, *tert.*-Butyl); 7,08 (dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^3J = 7,3$ Hz, 1H, Ar.); 7,29 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 2H, AA'); 7,35-7,55 (m, 7H, Ar.); 7,62 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 2H, BB'); 7,80 (d, $^3J = 8,3$ Hz, 1H, Ar.); 10,17 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 70,20 %; H: 5,89 %; N: 3,56 %

Gef.: C: 70,95 %; H: 5,41 %; N: 3,53 %

N1-(Benzoylphenyl)-3,5-di(trifluormethyl)-1-benzolsulfonamid (8f)C₂₁H₁₃F₆NO₃S (M_r 473,405)

Ansatz:	2-Amino-benzophenon	1,6 mmol	0,329 g
	3,5-Bis(trifluormethyl)-benzolsulfonylchlorid	2 mmol	0,625 g
	Pyridin	2,5 mmol	0,197 g
	Dichlormethan		20 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: hellgelbes Pulver

Ausbeute: 0,393 g (51,8 % d. Th.)

Fp.: 98 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3250 ν (N-H); 1645 ν (C=O_{o-Aminoarylketon}); 1600, 1580, 1485 ν (C=C); 1450; 1365 ν (SO₂-N); 1280; 1170 ν (C-F_{alkyl}); 1130 ν (SO₂-N); 910; 770, 710, 700, 685 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})

MS: m/z (rel. Int.) = 474,4 (22 %, M⁺); 196,8 (100 %)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 7,18-7,82 (m, 10H, Ar.); 8,06 (s, 1H, Ar.); 10,00 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 53,72 %; H: 2,77 %; N: 3,00 %; S: 6,77 %

Gef.: C: 54,04 %; H: 2,91 %; N: 2,84 %; S: 6,84 %

N2-(2-Benzoylphenyl)-2-naphthalinsulfonamid (8g)C₂₃H₁₇NO₃S (M_r 387,459)

Ansatz:	2-Amino-benzophenon	5 mmol	0,986 g
	2-Naphthalinsulfonylchlorid	6 mmol	1,360 g
	Pyridin	7,5 mmol	0,593 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: SC: Kieselgel; Petrolether/Dichlormethan 4:1; R_f = 0,42

Aussehen: farblose Kristalle

Ausbeute: 1,050 g (54,3 % d. Th.)

Fp.: 118 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3180 ν (N-H); 1640 ν (C=O_{o-Aminoarylketon}); 1600 ν (C=C); 1485; 1450; 1340 ν (SO₂-N); 1265; 1170 ν (SO₂-N); 1080; 900; 780; 765, 755, 730, 715 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})

MS: m/z (rel. Int.) = 387,2 (68 %, M⁺); 196,2 (100 %, M⁺ -SO₂C₁₀H₇); 127,5 (68 %, C₁₀H₇⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 7,01-7,86 (m, 15H, Ar.); 8,20 (s, 1H, Ar.); 10,07 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 71,11 %; H: 4,67 %; N: 3,61 %

Gef.: C: 71,24 %; H: 4,33 %; N: 3,52 %

N2-(2-Benzoylphenyl)-2-thiophensulfonamid (8h)C₁₇H₁₃NO₃S₂ (M_r 343,421)

Ansatz:	2-Amino-benzophenon	5 mmol	0,986 g
	Thiophen-2-sulfonsäurechlorid	6 mmol	1,096 g
	Pyridin	7,5 mmol	0,593 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130
 Aufarbeitung: SC: Kieselgel; Petrolether/Dichlormethan 4:1; $R_f = 0,23$
 Aussehen: weißes Pulver
 Ausbeute: 1,150 g (66,7 % d. Th.)
 Fp.: 124 °C
 IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1630$ $\nu(\text{C}=\text{O}_{\text{o-Aminoarylketon}})$; 1600, 1580, 1490 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1450; 1325 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1270; 1155 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1020; 915; 770; 755, 735, 710 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$
 MS: m/z (rel. Int.) = 343,4 (45 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 278,5 (23 %); 196,5 (100 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{C}_4\text{H}_3\text{S}$); 147,1 (10 %, $\text{SO}_2\text{C}_4\text{H}_3\text{S}^+$); 105,3 (29 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$); 77,3 (36 %, C_6H_5^+)
 $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 6,84 (dd, $^3J = 3,9$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H, Thiophen $_{\text{H-4}}$); 7,12 (dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H, Ar.); 7,35-7,61 (m, 9H, Ar.); 7,84 (d, $^3J = 8,3$ Hz, 1H, Ar.); 10,22 (s, 1H, NH)
 EA: Ber.: C: 59,46 %; H: 3,82 %; N: 4,08 %
 Gef.: C: 59,56 %; H: 3,74 %; N: 4,04 %

N1-[2-(4-Methylbenzoyl)phenyl]-4-methyl-1-benzolsulfonamid (8i)

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ (M_r 365,453)

Ansatz:	XII	3 mmol	0,675 g
	4-Methylphenylsulfonylchlorid	4,5 mmol	0,867 g
	Pyridin	6 mmol	0,475 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130
 Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; $R_f = 0,37$
 Aussehen: weißer Feststoff
 Ausbeute: 0,617 g (56,3 % d. Th.)
 Fp.: 125 °C (ULLMANN¹⁹⁵; 123 °C)
 IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1630$ $\nu(\text{C}=\text{O}_{\text{o-Aminoarylketon}})$; 1605, 1580, 1490 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1450 $\delta(\text{C-H})$; 1410; 1320 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1265; 1155 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1090; 915; 760, 685 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$
 MS: m/z (rel. Int.) = 365,2 (32 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 210,2 (100 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 91,1 (42 %, Tropylium-Kation)
 $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 300 MHz, δ [ppm] = 2,21 (s, 3H, CH_3); 2,43 (s, 3H, CH_3); 7,01 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 2H, AA'); 7,09 (dd, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, 1H, Ar.); 7,18 (d, $^3J = 7,9$ Hz, 2H, AA'); 7,29 (d, $^3J = 8,3$ Hz, 2H, BB'); 7,36 (dd, $^3J = 7,9$ Hz, $^4J = 1,4$ Hz, 1H, Ar.); 7,50 (dd, $^3J = 8,3$ Hz, $^4J = 1,4$ Hz, 1H, Ar.); 7,54 (d, $^3J = 8,3$ Hz, 2H, BB'); 7,78 (dd, $^3J = 8,3$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, 1H, Ar.); 9,88 (s, 1H, NH)
 EA: Ber.: C: 69,02 %; H: 5,24 %; N: 3,83 %
 Gef.: C: 68,89 %; H: 5,23 %; N: 3,61 %

N1-{2-[4-(*tert.*-Butyl)benzoyl]phenyl}-4-methyl-1-benzolsulfonamid (8j)

$\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$ (M_r 407,534)

Ansatz:	X	2,5 mmol	0,633 g
	4-Methylphenylsulfonylchlorid	3,75 mmol	0,715 g
	Pyridin	5 mmol	0,396 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130
 Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 5:1; $R_f = 0,25$
 Aussehen: weißer Feststoff
 Ausbeute: 0,420 g (41,2 % d. Th.)
 Fp.: 118 °C
 IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3250 \nu(\text{N-H}); 2970 \nu(\text{C-H}); 1630 \nu(\text{C=O}_{\text{o-Aminoarylketon}}); 1600, 1480 \nu(\text{C=C}); 1450 \delta(\text{C-H}); 1395; 1340 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 1260; 1170 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 1090; 945; 885; 770, 715 \delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$
 MS: m/z (rel. Int.) = 407,0 (47 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 196,1 (100 %); 91,1 (28 %, Tropylium-Kation); 57,6 (36 %, $\text{C}(\text{CH}_3)_3^+$)
 $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 300 MHz, δ [ppm] = 1,35 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2,21 (s, 3H, CH_3); 7,01 (d, $^3J = 8,1$ Hz, 2H, AA'); 7,09 (ddd, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 1,0$ Hz, 1H, Ar.); 7,31-7,56 (m, 8H, Ar.); 7,77-7,80 (m, 1H, Ar.) 9,94 (s, 1H, NH)
 EA: Ber.: C: 70,73 %; H: 6,18 %; N: 3,44 %
 Gef.: C: 70,90 %; H: 6,13 %; N: 3,33 %

5.2.5.3 N-[2-(Thienylcarbonyl)phenyl]sulfonamide

N-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]methansulfonamid (9a)

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}_2$ (M_r 281,350)

Ansatz:	XIII	2,2 mmol	0,447 g
	Methansulfonylchlorid	2,64 mmol	0,302 g
	Pyridin	3,3 mmol	0,261 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130
 Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; $R_f = 0,20$
 Aussehen: gelbe Flüssigkeit
 Ausbeute: 0,251 g (40,6 % d. Th.)
 IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3280 \delta(\text{N-H}); 1625 \nu(\text{C=O}_{\text{o-Aminoarylketon}}); 1605, 1580, 1490 \nu(\text{C=C}); 1420 \delta(\text{C-H}); 1340 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 1270; 1170 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 980; 855, 765 \delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$
 MS: m/z (rel. Int.) = 281,8 (20 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 202,4 (37 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$)
 $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 3,01 (s, 3H, CH_3); 7,15-7,21 (m, 2H, Ar.); 7,53-7,61 (m, 2H, Ar.); 7,76-7,89 (m, 3H, Ar.); 7,86 (dd, $^3J = 7,8$ Hz, $^4J = 1,5$ Hz, 1H, Ar.); 9,55 (s, 1H, NH)
 EA: Ber.: C: 51,23 %; H: 3,94 %; N: 4,98 %
 Gef.: C: 52,28 %; H: 4,08 %; N: 4,41 %

N1[2-(2-thienylcarbonyl)phenyl]-4-methyl-1-benzolsulfonamid (9b)

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2$ (M_r 357,448)

Ansatz:	XIII	2,2 mmol	0,447 g
	4-Methylphenylsulfonylchlorid	2,64 mmol	0,503 g
	Pyridin	3,3 mmol	0,261 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130
 Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; $R_f = 0,17$
 Aussehen: gelbe Kristalle
 Ausbeute: 0,482 g (61,3 % d. Th.)

Fp.:	124 ° (Fp. STEINKOPF ¹⁹⁶ ; 125 °C)
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 3230 ν (N-H); 1615; 1600, 1490 ; 1410; 1390; 1310 ν (SO ₂ -N); 1270; 1170 ν (SO ₂ -N); 1090; 820, 775, 720, 715 δ (C-H _{aromat.} , out-of-plane)
MS:	m/z (rel. Int.) = 357,0 (41 %, M ⁺ •); 202,3 (100 %, M ⁺ • -SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃); 91,1 (41 %, Tropylium-Kation)
¹ H-NMR:	CDCl ₃ , 200 MHz, δ [ppm] = 2,14 (s, 3H, CH ₃); 6,91 (d, ³ J = 8,3 Hz, 2H, AA'); 7,01-7,10 (m, 2H, Ar.); 7,17 (ddd, ³ J = 7,8 Hz, ⁴ J = 1,5 Hz, 1H, Ar.); 7,44 (d, ³ J = 8,3 Hz, 2H, BB'); 7,56 (ddd, ³ J = 8,3 Hz, ⁴ J = 1,5 Hz, 1H, Ar.); 7,69-7,77 (m, 2H, Ar.); 9,26 (s, 1H, NH)
EA:	Ber.: C: 60,48 %; H: 4,23 %; N: 3,92 % Gef.: C: 60,46 %; H: 4,17 %; N: 3,87 %

N1-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]-4-chlor-1-benzolsulfonamid (9c)

C₁₇H₁₂ClNO₃S₂ (M_r 377,863)

Ansatz:	XIII	2,2 mmol	0,447 g
	4-Chlorphenylsulfonylchlorid	2,64 mmol	0,557 g
	Pyridin	3,3 mmol	0,261 g
	Dichlormethan		50 ml
Vorschrift:	siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130		
Aufarbeitung:	SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; R _f = 0,33		
Aussehen:	hellgelbe Kristalle		
Ausbeute:	2,790 g (75,0 % d. Th.)		
Fp.:	134 °C		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 3240 δ (N-H); 1620 ν (C=O _{o-Aminoarylketon}); 1605, 1580, 1485 ν (C=C); 1415; 1395; 1350; 1310; 1180 ν (SO ₂ -N); 1095 ν (C-Cl _{aromat.}); 765, 740 δ (C-H _{aromat.} , out-of-plane)		
MS:	m/z (rel. Int.) = 377,8 (27 %, M ⁺ •); 202,4 (100 %, M ⁺ • -SO ₂ C ₆ H ₄ Cl); 111,2 (35 %, C ₄ H ₃ SCO ⁺)		
¹ H-NMR:	CDCl ₃ , 200 MHz, δ [ppm] = 7,04-7,10 (m, 4H, Ar.); 7,22 (ddd, ³ J = 7,8 Hz, ³ J = 7,3 Hz, ⁴ J = 1,0 Hz, 1H, Ar.); 7,48 (d, ³ J = 8,3 Hz, 2H, BB'); 7,58 (ddd, ³ J = 7,8 Hz, ³ J = 7,3 Hz, ⁴ J = 1,5 Hz, 1H, Ar.); 7,72-7,78 (m, 2H, Ar.); 9,22 (s, 1H, NH)		
EA:	Ber.: C: 54,04 %; H: 3,58 %; N: 3,71 % Gef.: C: 54,01 %; H: 3,49 %; N: 3,64 %		

5.2.5.4 N-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)sulfonamide

N-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)methansulfonamid (10a)

C₁₄H₁₂ClNO₃S (M_r 309,770)

Ansatz:	2-Amino-5-chlorbenzophenon	10 mmol	2,320 g
	Methansulfonylchlorid	12 mmol	1,375 g
	Pyridin	15 mmol	1,187 g
	Dichlormethan		100 ml
Vorschrift:	siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130		
Aufarbeitung:	Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.		
Aussehen:	hellgelbe Kristallblättchen		
Ausbeute:	0,60 g (20,0 % d. Th.)		
Fp.:	129 °C (FRYER ¹⁹⁷ ; 133-135 °C)		

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1630 \nu(\text{C}=\text{O}_{\text{o-Aminoarylketon}})$; 1600, 1570, 1480 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1330 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1250; 1155 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 985; 755, 700 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., monosubst.}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 308,7 (54 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 229,8 (78 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 195,0 (100 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COC}_6\text{H}_3\text{NH}^+$); 106,5 (71 %)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 3,03 (s, 3H, CH_3); 7,46-7,78 (m, 8H, Ar.); 9,97 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 54,28 %; H: 3,90 %; N: 4,52 %; Cl: 11,45 %
Gef.: C: 53,98 %; H: 3,73 %; N: 4,57 %; Cl: 11,86 %

2-Benzoyl-1-(4-methylphenylsulfonamido)benzol (10b)

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3\text{S}$ (M_r 385,868)

Ansatz:	2-Amino-5-chlor-benzophenon	5 mmol	1,158 g
	4-Methylphenylsulfonylchlorid	6 mmol	1,144 g
	Pyridin	7,5 mmol	0,593 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; $R_f = 0,40$

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 0,694 g (36,0 % d. Th.)

Fp.: 120 °C (FRYER¹⁹⁷: 119-121 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3270 \nu(\text{N-H})$; 1640 $\nu(\text{C}=\text{O}_{\text{o-Aminoarylketon}})$; 1595 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1470 $\delta(\text{C-H})$; 1385 $\delta(\text{CH}_3)$; 1295, 1170 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1090 $\nu(\text{C-Cl}_{\text{aromat.}})$; 810, 715 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., monosubst.}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 385,5 (70 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 230,2 (78 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 195,2 (39 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COC}_6\text{H}_4\text{N}^+$); 91,0 (100 %, Tropylium-Kation); 77,3 (23 %, C_6H_5^+)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,21 (s, 3H, CH_3); 7,01 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 2H, AA'); 7,30-7,62 (m, 9H, Ar.); 7,75 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 2H, BB'); 9,67 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 62,78 %; H: 4,18 %; N: 3,63 %

Gef.: C: 62,32 %; H: 4,47 %; N: 3,65 %

N1-(2-Benzoyl-4-chlorphenyl)-4-chlor-1-benzolsulfonamid (10c)

$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$ (M_r 406,283)

Ansatz:	2-Amino-5-chlor-benzophenon	5 mmol	1,158 g
	4-Chlorphenylsulfonylchlorid	7,5 mmol	1,583 g
	Pyridin	10 mmol	0,791 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Ethylacetat umkristallisiert.

Aussehen: gelbe Kristalle

Ausbeute: 1,408 g (69,3 % d. Th.)

Fp.: 122 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 1640 \nu(\text{C}=\text{O}_{\text{o-Aminoarylketon}})$; 1570; 1480; 1320 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1245; 1170 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1095 $\nu(\text{C-Cl}_{\text{aromat.}})$; 915; 830; 760, 710 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 406,8 (49 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 230,3 (100 %, $\text{M}^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$); 195,5 (57 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{COC}_6\text{H}_4\text{NH}^+$); 77,3 (33 %, C_6H_5^+)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 7,16 (d, $^3J = 8,8$ Hz, 2H, AA'); 7,31-7,76 (m, 10H, Ar.); 9,64 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 56,17 %; H: 3,23 %; N: 3,45 %
 Gef.: C: 56,05 %; H: 3,16 %; N: 3,35 %

5.2.5.5 Abkömmlinge des *N*-(2-Benzoylphenyl)methansulfonamids

N-(2-Acetylphenyl)methansulfonamid (11)

$C_9H_{11}NO_3S$ (M_r 213,257)

Ansatz:	2-Amino-acetophenon	5 mmol	0,676 g
	Methansulfonylchlorid	6 mmol	0,687 g
	Pyridin	7,5 mmol	0,593 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Ethylacetat umkristallisiert.

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 0,651 g (61,1 % d. Th.)

Fp.: 108 °C (U_{LOTH}¹⁹⁸: 105-107 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3150-3000 ν (N-H); 1655 ν (C=O_{o-Aminoarylketon}); 1600, 1580, 1500 ν (C=C); 1335 ν (SO₂-N); 1250; 1165 ν (SO₂-N); 970; 770 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})

MS: m/z (rel. Int.) = 212,9 (41 %, $M^{+\bullet}$); 198,1 (23 %, $M^{+\bullet}$ -CH₃); 134,1 (100 %, $M^{+\bullet}$ -SO₂CH₃); 118,8 (43 %, $M^{+\bullet}$ -NH₂SO₂CH₃); 106,0 (56 %)

¹H-NMR: CDCl₃, 300 MHz, δ [ppm] = 2,67 (s, 3H, CH₃CO); 3,06 (s, 3H, SO₂CH₃); 7,15 (ddd, ³ J = 7,6 Hz, ⁴ J = 1,2 Hz, 1H, Ar.); 7,56 (ddd, ³ J = 7,6 Hz, ⁴ J = 1,7 Hz, 1H, Ar.); 7,75 (dd, ³ J = 8,3 Hz, ⁴ J = 1,0 Hz, 1H, Ar.); 7,93 (dd, ³ J = 7,9 Hz, ⁴ J = 1,4 Hz, 1H, Ar.); 11,34 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 50,69 %; H: 5,20 %; N: 6,59 %
 Gef.: C: 50,74 %; H: 5,25 %; N: 6,59 %

N-(9-Oxo-9H-1-fluorenyl)methansulfonamid (12)

$C_{14}H_{11}NO_3S$ (M_r 273,312)

Ansatz:	1-Aminofluorenol	2,3 mmol	0,449 g
	Methansulfonylchlorid	3,45 mmol	0,395 g
	Pyridin	5,75 mmol	0,455 g
	Dichlormethan		40 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 3:1; R_f = 0,22

Aussehen: oranges Pulver

Ausbeute: 0,182 g (28,9 % d. Th.)

Fp.: 179 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3260 ν (N-H); 1685 ν (C=O_{o-Aminoarylketon}); 1600 ν (C=C); 1480; 1450 δ (C-H); 1385 δ (CH₃); 1330, 1155 ν (SO₂-N); 970; 915; 760

MS: m/z (rel. Int.) = 273,0 (84 %, $M^{+\bullet}$); 194,8 (100 %, $M^{+\bullet}$ -SO₂CH₃); 166,9 (23 %); 138,8 (29 %)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 3,12 (s, 3H, CH₃); 7,18-7,64 (m, 7H, Ar.); 9,29 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 61,52 %; H: 4,06 %; N: 5,13 %
 Gef.: C: 61,49 %; H: 4,06 %; N: 5,03 %

***N*-(2-Benzoyl-3-methoxyphenyl)methansulfonamid (13)** $C_{15}H_{15}NO_4S$ (M_r 305,355)

Ansatz:	XVI	3,5 mmol	0,795 g
	Methansulfonylchlorid	4,2 mmol	0,481 g
	Pyridin	5,25 mmol	0,415 g
	Dichlormethan		30 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 6:1; R_f = 0,37

Aussehen: schwach gelbes Pulver

Ausbeute: 0,549 g (51,4 % d. Th.)

Fp.: 129 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3180 $\nu(\text{N-H})$; 1660 $\nu(\text{C=O})$; 1600, 1580 $\nu(\text{C=C})$; 1470 $\delta(\text{C-H})$; 1325 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1280 $\nu(\text{C-O}_{\text{aromat.}})$; 1160 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1080; 935; 800 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., 1,2,3-subst.}})$; 750, 715 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., monosubst.}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 304,6 (30 %, $M^{+\bullet}$); 225,6 (100 %, $M^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 210,6 (89 %, $M^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$ u. $-\text{CH}_3$); 148,6 (37 %); 104,9 (49 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$); 76,9 (45 %, C_6H_5^+)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,87 (s, 3H, SO_2CH_3); 3,60 (s, 3H, OCH_3); 6,79 (d, 3J = 8,3 Hz, 1H, Ar.); 7,31-7,75 (m, 8H, Ar. u. NH)

EA: Ber.: C: 59,00 %; H: 4,95 %; N: 4,59 %

Gef.: C: 58,92 %; H: 5,03 %; N: 4,75 %

***N*-(2-Benzoylphenyl)-*N*-methylnmethansulfonamid (14)** $C_{15}H_{15}NO_3S$ (M_r 289,355)

Ansatz:	7a	3 mmol	0,826 g
	Dimethylsulfat	6 mmol	0,757 g
	abs. THF		30 ml

Vorschrift: Das Sulfonamid wird in absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Das Dimethylsulfat wird zugetropft und man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

Aufarbeitung: Der Ansatz wird mit 50 ml konz. Ammoniak versetzt und 1 Stunde aufgekocht. Die wäßrige Phase wird dreimal mit 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt.

SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1:1; R_f = 0,33

Aussehen: schwach gelbliche Kristalle

Ausbeute: 0,488 g (56,2 % d. Th.)

Fp.: 128 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1670 $\nu(\text{C=O})$; 1600 $\nu(\text{C=C})$; 1455 $\delta(\text{C-H})$; 1340, 1170 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 970; 790,765, 710 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 289,2 (3 %, $M^{+\bullet}$); 209,9 (100 %, $M^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 132,0 (23 %); 104,9 (10 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$); 91,0 (13 %, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NCH}_3^+$); 77,3 (26 %, C_6H_5^+)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,78 (s, 3H, CH_3); 3,17 (s, 3H, CH_3); 7,39-7,59 (m, 7H, Ar.); 7,77-7,81 (m, 2H, Ar.)

EA: Ber.: C: 62,26 %; H: 5,23 %; N: 4,84 %

Gef.: C: 61,90 %; H: 5,23 %; N: 4,77 %

***N*-[2-(2-Phenyl-1,3-dithiolan-2-yl)phenyl]methansulfonamid (15)** $C_{16}H_{17}NO_2S_3$ (M_r 351,502)

Ansatz:	7a	3 mmol	0,826 g
	Ethandithiol	6 mmol	0,565 g
	Bortrifluorid-Etherat	4 mmol	0,554 g
	Dichlormethan		40 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.6, Seite 133

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; R_f = 0,32

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 0,742 g (70,4 % d. Th.)

Fp.: 121 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3250 ν (N-H); 1600, 1570 ν (C=C); 1470, 1440 δ (C-H); 1385 δ (CH₃); 1305, 1155 ν (SO₂-N); 780 δ (C-H_{aromat., 1,2-subst.}); 745, 700 δ (C-H_{aromat., monosubst.})

MS: m/z (rel. Int.) = 350,7 (25 %, $M^{+\bullet}$); 289,9 (20 %, $M^{+\bullet}$ -SCH₂CH₂); 272,2 (20 %, $M^{+\bullet}$ -SO₂CH₃); 243,9 (100 %); 211,8 (43 %); 92,3 (37 %, SCH₂CH₂S⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,54 (s, 3H, CH₃); 3,32-3,51 (m, 4H, CH₂CH₂); 7,01 (s, 1H, NH); 7,08 7,17 (m, 1H, Ar.); 7,28-7,38 (m, 4H, Ar.); 7,53-7,60 (m, 2H, Ar.); 7,68-7,73 (m, 1H, Ar.); 7,82-7,87 (m, 1H, Ar.);

EA: Ber.: C: 54,67 %; H: 4,88 %; N: 3,99 %

Gef.: C: 54,62 %; H: 4,87 %; N: 3,99 %

***N*-[2-Hydroxy(phenyl)methylphenyl]methansulfonamid (16)** $C_{14}H_{15}NO_3S$ (M_r 277,344)

Ansatz:	7a	4 mmol	1,101 g
	LiAlH ₄	1,2 mmol	0,046 g
	abs. THF		30 ml

Vorschrift: Lithiumaluminiumhydrid wird in einem 3-Halskolben mit Tropftrichter, Trockenrohr und Rückflußkühler mit abs. Tetrahydrofuran gerührt. Das Keton wird in abs. Tetrahydrofuran gelöst und so zugetropft, daß das Tetrahydrofuran kaum siedet. Nach Beendigung des Zutropfens kocht man noch 1 Stunde unter Rückfluß.

Aufarbeitung: Man kühlt den Kolben mit Eiswasser ab und versetzt unter Rühren vorsichtig so lange mit Eiswasser, wie noch Wasserstoff entwickelt wird, anschließend mit soviel 10%iger Schwefelsäure, daß sich der gebildete Aluminiumhydroxid-Niederschlag gerade auflöst. Es wird im Scheidetrichter getrennt und noch dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Aussehen: feine, verfilzte, weiße Nadeln

Ausbeute: 0,730 g (65,8 % d. Th.)

Fp.: 115 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3440 ν (O-H); 3250 ν (N-H); 1590 ν (C=C); 1500; 1330, 1150 ν (SO₂-N); 1030; 990; 775; 760 δ (C-H_{aromat., monosubst.}); 745 δ (C-H_{aromat., 1,2-subst.}); 700 δ (C-H_{aromat., monosubst.})

MS: m/z (rel. Int.) = 277,0 (13 %, $M^{+\bullet}$); 198,0 (100 %, $M^{+\bullet}$ -SO₂CH₃); 180,0 (98 %); 120,2 (35 %); 104,9 (31 %, C₆H₅CO⁺); 77,4 (22 %, C₆H₄⁺)

¹H-NMR: DMSO-d₆, 200 MHz, δ [ppm] = 2,59 (s, 3H, CH₃); 6,09 (s, 1H, CH); 6,40 (s, 1H, OH); 7,16-7,42 (m, 9H, Ar.); 8,96 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 60,63 %; H: 5,45 %; N: 5,05 %
Gef.: C: 60,29 %; H: 5,50 %; N: 4,99 %

***N*-(2-Benzylphenyl)methansulfonamid (17)**

$C_{14}H_{15}NO_2S$ (M_r 261,344)

Ansatz:	2-Amino-diphenylmethan	10 mmol	1,833 g
	Methansulfonylchlorid	20 mmol	2,291 g
	Triethylamin	25 mmol	2,530 g
	1,2-Dichlor-ethan		50 ml

Vorschrift: In Abwandlung zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift (siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130), wird der Ansatz für 10 Stunden unter Rückfluß gekocht.

Aufarbeitung: SC: Kieselgel; Petrolether/Dichlormethan 4:1; R_f = 0,18

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 1,220 g (46,7 % d. Th.)

Fp.: 117 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3290 $\nu(\text{N-H})$; 1600, 1580, 1490 $\nu(\text{C=C})$; 1455 $\delta(\text{C-H})$; 1400; 1310 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1275; 1150 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1100; 980; 740 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., 1,2-subst.}})$; 700 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., monosubst.}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 261,6 (22 %, $M^{+\bullet}$); 182,4 (100 %, $C_6H_5CH_2C_6H_4NH^+$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 2,59 (s, 3H, CH_3); 4,01 (s, 2H, CH_2); 6,20 (s, 1H, NH); 7,13-7,33 (m, 8H, Ar.); 7,50-7,54 (m, 1H, Ar.)

EA: Ber.: C: 64,34 %; H: 5,79 %; N: 5,36 %; S: 12,27 %

Gef.: C: 64,32 %; H: 5,88 %; N: 5,41 %; S: 12,24 %

5.2.6 *N*-(3-Benzoylphenyl)- und *N*-(4-Benzoylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge

5.2.6.1 *N*-(4-Benzoylphenyl)sulfonamide und deren Abkömmlinge

N-(4-Benzoylphenyl)-*N*-methansulfonamid (18)

$C_{15}H_{15}NO_3S$ (M_r 289,355)

Ansatz:	3a	3 mmol	0,826 g
	Dimethylsulfat	6 mmol	0,757 g
	abs. THF		30 ml
Vorschrift:	Das Sulfonamid wird in absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Das Dimethylsulfat wird zugetropft und man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.		
Aufarbeitung:	Der Ansatz wird mit 50 ml konz. Ammoniak versetzt und 1 Stunde aufgekocht. Die wäßrige Phase wird dreimal mit 50 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die gesammelten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1:1; R_f = 0,44		
Aussehen:	weiße Kristalle		
Ausbeute:	0,716 g (80,0 % d. Th.)		
Fp.:	98 °C		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1635 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1590 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1435 $\delta(\text{C-H})$; 1400; 1335 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1275; 1165 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1140; 1050; 950; 865; 775, 740, 720, 695 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$		
MS:	m/z (rel. Int.) = 289,4 (91 %, $M^{+\bullet}$); 210,3 (100 %, $M^{+\bullet} - \text{SO}_2\text{CH}_3$); 132,3 (22 %); 105,1 (56 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$); 77,3 (52 %, C_6H_5^+)		
$^1\text{H-NMR}$:	CDCl_3 , 300 MHz, δ [ppm] = 2,89 (s, 3H, CH_3); 3,39 (s, 3H, CH_3); 7,46-7,52 (m, 4H, Ar.); 7,60 (dddd, 3J = 7,4 Hz, 4J = 1,2 Hz, 1H, Benzoyl-H-4); 7,77-7,86 (m, 4H, Ar.)		
EA:	Ber.: C: 62,26 %; H: 5,23 %; N: 4,84 % Gef.: C: 61,27 %; H: 5,23 %; N: 4,84 %		

*N*1-(4-Benzoylphenyl)-4-methyl-1-benzolsulfonamid (19a)

$C_{20}H_{17}NO_3S$ (M_r 351,426)

Ansatz:	4-Amino-benzophenon	5 mmol	0,986 g
	4-Methylphenylsulfonylchlorid	6 mmol	1,144 g
	Pyridin	7,5 mmol	0,593 g
	Dichlormethan		30 ml
Vorschrift:	siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130		
Aufarbeitung:	SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 3:1; R_f = 0,22		
Aussehen:	weißer Feststoff		
Ausbeute:	1,629 g (92,7 % d. Th.)		
Fp.:	177 °C (AYYANGAR ¹⁴⁰ : 175 °C)		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3230 $\nu(\text{N-H})$; 1645 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1600, 1575, 1510 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1410; 1350, 1320 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1165, 1155 $\nu(\text{SO}_2\text{-N})$; 1045 $\nu(\text{C-Cl}_{\text{aromat.}})$; 920; 750, 710, 690 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$		
MS:	m/z (rel. Int.) = 351,3 (88 %, $M^{+\bullet}$); 274,4 (29 %, $M^{+\bullet} - \text{C}_6\text{H}_5$); 155,0 (46 %, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NHSO}_2^+$); 105,0 (26 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$); 91,1 (100 %, Tropylium-Kation); 77,4 (30 %, C_6H_5^+)		

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,37 (s, 3H, CH₃); 7,14-7,26 (m, 4H, Ar.); 7,40-7,59 (m, 4H, Ar.); 7,68-7,77 (m, 6H, Ar. u. NH)
 EA: Ber.: C: 68,90 %; H: 4,88 %; N: 3,99 %
 Gef.: C: 68,27 %; H: 4,71 %; N: 3,95 %

4-Benzoyl-1-(4-chlorphenylsulfonamido)benzol (19b)

C₁₉H₁₄ClNO₃S (M_r 371,841)

Ansatz:	4-Aminobenzophenon	5 mmol	0,986 g
	4-Chlor-phenylsulfonylchlorid	6 mmol	1,266 g
	Pyridin	7,5 mmol	0,593 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 5:2; R_f = 0,29

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 1,730 g (93,1 % d. Th.)

Fp.: 160 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3220 ν (N-H); 1640 ν (C=O); 1590, 1570, 1505 ν (C=C); 1410; 1350 ν (SO₂-N); 1320; 1305; 1160, 1150 ν (SO₂-N); 1090 ν (C-Cl_{aromat.}); 920; 835 δ (C-H_{aromat., 1,4-subst.}); 760, 745, 700 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})

MS: m/z (rel. Int.) = 371,6 (86 %, M⁺); 294,3 (49 %, M⁺ - C₆H₅); 196,3 (28 %, M⁺ - SO₂C₆H₄Cl); 168,2 (100 %); 140,8 (41 %, C₆H₄SO₂⁺); 105,0 (54 %, C₆H₅CO⁺); 77,4 (60 %, C₆H₅⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 7,17 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,41-7,61 (m, 6H, Ar.); 7,68-7,81 (m, 6H, Ar. u. NH)

EA: Ber.: C: 61,37 %; H: 3,80 %; N: 3,77 %

Gef.: C: 61,31 %; H: 3,82 %; N: 3,71 %

N-[4-(2-Phenyl-1,3-dithiolan-2-yl)phenyl]methansulfonamid (20)

C₁₆H₁₇NO₂S₃ (M_r 351,502)

Ansatz:	3a	3,83 mmol	1,055 g
	Ethandithiol	6 mmol	0,565 g
	Bortrifluorid-Etherat	4 mmol	0,554 g
	Dichlormethan		40 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.6, Seite 133

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: goldgelbe Kristalle

Ausbeute: 1,229 g (91,2 % d. Th.)

Fp.: 203 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3250 ν (N-H); 1605, 1505 ν (C=C); 1330, 1160 ν (SO₂-N); 990; 925; 840, 760, 750, 705 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})

MS: m/z (rel. Int.) = 352,1 (33 %, M⁺); 323,9 (81 %, M⁺ - CH₂CH₂); 291,7 (33 %, M⁺ - SCH₂CH₂); 244,8 (20 %, M⁺ - SO₂CH₃ u. -CH₂CH₂); 212,7 (39 %, M⁺ - SO₂CH₃ u. -SCH₂CH₂)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 3,01 (s, 3H, CH₃); 3,40 (s, 4H, CH₂CH₂); 6,45 (s, 1H, NH); 7,09 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,22-7,28 (m, 4H, Ar.); 7,54-7,60 (m, 3H, Ar.)

EA: Ber.: C: 54,67 %; H: 4,88 %; N: 3,99 %

Gef.: C: 54,64 %; H: 4,83 %; N: 3,99 %

N-[4-Hydroxy(phenyl)methylphenyl]methansulfonamid (21)C₁₄H₁₅NO₃S (M_r 277,344)

Ansatz:	3a	2 mmol	0,551 g
	LiAlH ₄	0,6 mmol	0,023 g
	abs. THF		30 ml
Vorschrift:	Lithiumaluminiumhydrid wird in einem 3-Halskolben mit Tropftrichter, Trockenrohr und Rückflußkühler mit dem abs. THF gerührt. Das Keton wird in abs. THF gelöst und so zugetropft, daß das THF kaum siedet. Nach Beendigung des Zutropfens kocht man noch 1 Stunde unter Rückfluß.		
Aufarbeitung:	Man kühlt den Kolben mit Eiswasser ab und versetzt unter Rühren vorsichtig so lange mit Eiswasser, wie noch Wasserstoff entwickelt wird, anschließend mit soviel 10%iger Schwefelsäure, daß sich der gebildete Aluminiumhydroxid-Niederschlag gerade auflöst. Es wird im Scheidetrichter getrennt und noch dreimal mit Diethylether ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.		
Aussehen:	weißer Feststoff		
Ausbeute:	0,189 g (34,0 % d. Th.)		
Fp.:	121 °C		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 3450 ν (O-H); 3160 ν (N-H); 1610 ν (C=C); 1510; 1320, 1145 ν (SO ₂ -N); 760 δ (C-H _{aromat.} , monosubst.); 745, 700 δ (C-H _{aromat.} , monosubst.)		
MS:	m/z (rel. Int.) = 277,5 (43 %, M ⁺ •); 198,0 (18 %, M ⁺ • -SO ₂ CH ₃); 105,0 (100 %, C ₆ H ₅ CO ⁺); 76,9 (22 %, C ₆ H ₄ ⁺)		
¹ H-NMR:	DMSO-d ₆ , 400 MHz, δ [ppm] = 2,92 (s, 3H, CH ₃); 5,64 (d, ³ J = 3,8 Hz, 1H, CH); 5,84 (d, ³ J = 3,8 Hz, 1H, OH); 7,12 (d, ³ J = 8,5 Hz, 2H, AA'); 7,18-7,36 (m, 7H, Ar.); 9,36 (s, 1H, NH)		
EA:	Ber.: C: 60,63 %; H: 5,45 %; N: 5,05 %; S: 11,56 %		
	Gef.: C: 61,23 %; H: 5,57 %; N: 4,99 %; S: 12,91 %		

N-(4-Benzylphenyl)methansulfonamid (22)C₁₄H₁₅NO₂S (M_r 261,344)

Ansatz:	XVIII	5 mmol	0,916 g
	Methansulfonylchlorid	6 mmol	0,687 g
	Pyridin	7,5 mmol	0,593 g
	Dichlormethan		30 ml
Vorschrift:	siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130		
Aufarbeitung:	SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; R _f = 0,25		
Aussehen:	weiße Kristalle		
Ausbeute:	0,990 g (75,7 % d. Th.)		
Fp.:	103 °C		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 3250 ν (N-H); 1510 ν (C=C); 1450; 1395 δ (C-H); 1335, 1165 ν (SO ₂ -N); 985; 760, 740, 700 δ (C-H _{aromat.} , out-of-plane)		
MS:	m/z (rel. Int.) = 261,5 (100 %, M ⁺ •); 182,0 (42 %, M ⁺ • -SO ₂ CH ₃); 155,0 (12 %, C ₆ H ₄ NHSO ₂ ⁺); 104,2 (13 %, CH ₂ C ₆ H ₄ N ⁺); 77,3 (15 %, C ₆ H ₅ ⁺)		
¹ H-NMR:	CDCl ₃ , 200 MHz, δ [ppm] = 2,97 (s, 3H, CH ₃); 3,94 (s, 2H, CH ₂); 6,64 (s, 1H, NH); 7,10-7,33 (m, 9H, Ar.)		
EA:	Ber.: C: 64,34 %; H: 5,79 %; N: 5,36 %		
	Gef.: C: 64,18 %; H: 5,71 %; N: 5,28 %		

5.2.6.2 N-(3-Benzoylphenyl)sulfonamide**N-(3-Benzoylphenyl)methansulfonamid (23)**C₁₄H₁₃NO₃S (M_r 275,328)

Ansatz:	3-Aminobenzophenon	5 mmol	0,986 g
	Methansulfonylchlorid	6 mmol	0,687 g
	Pyridin	7,5 mmol	0,593 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 1:1; R_f = 0,56

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 0,989 g (71,8 % d. Th.)

Fp.: 100 °C (TREPKA¹⁹⁹: 99-101 °C)IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3260 ν (N-H); 1650 ν (C=O); 1600 ν (C=C); 1470 δ (C-H); 1330 ν (SO₂-N); 1300; 1150 ν (SO₂-N); 965; 905; 730, 720 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})MS: m/z (rel. Int.) = 275,5 (96 %, M⁺•); 196,4 (27 %, M⁺• -SO₂CH₃); 105,1 (100 %, C₆H₅CO⁺); 77,4 (70 %, C₆H₅⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 3,04 (s, 3H, CH₃); 7,09 (s, 1H, NH); 7,42-7,65 (m, 7H, Ar.); 7,77-7,82 (m, 2H, Ar.)

EA: Ber.: C: 61,07 %; H: 4,76 %; N: 5,09 %

Gef.: C: 60,96 %; H: 4,84 %; N: 5,07 %

3-Benzoyl-1-(4-methylphenylsulfonamido)benzol (24a)C₂₀H₁₇NO₃S (M_r 351,426)

Ansatz:	3-Aminobenzophenon	5 mmol	0,986 g
	4-Methylphenylsulfonylchlorid	6 mmol	1,144 g
	Pyridin	7,5 mmol	0,593 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; R_f = 0,38

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 1,190 g (67,7 % d. Th.)

Fp.: 118 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3300 ν (N-H); 1670 ν (C=O); 1600 ν (C=C); 1450, 1390 δ (C-H); 1330, 1170 ν (SO₂-N); 1095; 915; 820 δ (C-H_{aromat., 1,4-subst.}); 740, 730, 705, 685 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})MS: m/z (rel. Int.) = 351,7 (38 %, M⁺•); 105,7 (32 %, C₆H₅CO⁺); 91,6 (80 %, Tropylium-Kation); 84,3 (100 %); 77,3 (32 %, C₆H₅⁺); 64,6 (21 %, SO₂⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,35 (s, 3H, CH₃); 7,18-7,70 (m, 14H, Ar. u. NH)

EA: Ber.: C: 68,36 %; H: 4,88 %; N: 3,99 %

Gef.: C: 68,39 %; H: 4,82 %; N: 3,92 %

3-Benzoyl-1-(4-chlorphenylsulfonamido)benzol (24b)C₁₉H₁₄ClNO₃S (M_r 371,841)

Ansatz:	3-Aminobenzophenon	5 mmol	0,986 g
	4-Chlorphenylsulfonylchlorid	6 mmol	1,266 g
	Pyridin	7,5 mmol	0,593 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130
Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 3:1; $R_f = 0,22$
Aussehen: weißes Pulver
Ausbeute: 1,495 g (80,4 % d. Th.)
Fp.: 130 °C
IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 3220 \nu(\text{N-H}); 1645 \nu(\text{C=O}); 1600, 1590 \nu(\text{C=C}); 1475; 1350 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 1330; 1305; 1170 \nu(\text{SO}_2\text{-N}); 1100 \nu(\text{C-Cl}_{\text{aromat.}}); 930; 915; 900; 830 \delta(\text{C-H}_{\text{aromat., 1,4-subst.}}); 795, 760, 740, 720 \delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$
MS: m/z (rel. Int.) = 371,5 (79 %, $\text{M}^{+\bullet}$); 178,2 (83 %); 105,0 (100 %, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}^+$); 77,4 (68 %, C_6H_5^+)
 $^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 7,36-7,71 (m, 19H, Ar. u. NH)
EA: Ber.: C: 61,37 %; H: 3,80 %; N: 3,77 %
Gef.: C: 61,44 %; H: 3,93 %; N: 3,68 %

5.2.7 N1-(2-Aroylphenyl)amide

N1-(2-Benzoylphenyl)acetamid (25a)

$C_{15}H_{13}NO_2$ (M_r 239,279)

Ansatz:	2-Amino-benzophenon	10 mmol	1,972 g
	Acetylchlorid	12 mmol	0,942 g
	Pyridin	15 mmol	1,187 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 3:1; R_f = 0,47

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 1,459 g (61,0 % d. Th.)

Fp.: 85 °C (FÜRSTNER²⁰⁰; 83-84 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3300 $\nu(\text{N-H})$; 1695 $\nu(\text{C=O}_{\text{Amid}})$; 1630 $\nu(\text{C=O}_{\text{o-Aminoarylketon}})$; 1600, 1580 $\nu(\text{C=C})$; 1515; 1445; 1265; 915; 770, 755, 700 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 238,9 (44 %, $M^{+\bullet}$); 196,0 (100 %, $M^{+\bullet} - \text{CH}_3\text{CO}$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 300 MHz, δ [ppm] = 2,22 (s, 3H CH_3); 7,08 (dd, 3J = 7,9 Hz, 4J = 1,2 Hz, 1H, Ar.); 7,46-7,71 (m, 7H, Ar.); 8,62 (d, 3J = 8,3 Hz, 1H, Ar.); 10,81 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 75,29 %; H: 5,48 %; N: 5,86 %

Gef.: C: 75,26 %; H: 5,47 %; N: 5,83 %

N1-(2-Benzoylphenyl)-4-methylbenzamid (25b)

$C_{21}H_{17}NO_2$ (M_r 315,377)

Ansatz:	2-Amino-benzophenon	7,5 mmol	1,479 g
	4-Methylbenzoylchlorid	10 mmol	1,546 g
	Pyridin	20 mmol	1,582 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 8:1; R_f = 0,25

Aussehen: hellgelbe Kristalle

Ausbeute: 1,589 g (67,2 % d. Th.)

Fp.: 81 °C (SCHMIDT²⁰¹; 75 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3290 $\nu(\text{N-H})$; 1685 $\nu(\text{C=O}_{\text{Amid}})$; 1635 $\nu(\text{C=O}_{\text{o-Aminoarylketon}})$; 1615, 1590 $\nu(\text{C=C})$; 1540 $\nu(\text{CO-N})$; 1510; 1455; 1300; 1270; 945; 760, 705 $\delta(\text{C-H}_{\text{aromat., monosubst.}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 314,9 (28 %, $M^{+\bullet}$); 210,3 (29 %, $M^{+\bullet} - \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$); 119,2 (100 %, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}^+$); 91,3 (43 %, Tropylium-Kation)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 300 MHz, δ [ppm] = 2,42 (s, 3H CH_3); 7,11 (ddd, 3J = 7,9 Hz, 3J = 7,4 Hz, 4J = 1,2 Hz, 1H, Ar.); 7,31 (d, 3J = 7,9 Hz, 2H, AA'); 7,45-7,74 (m, 7H, Ar.); 7,97 (d, 3J = 8,4 Hz, 2H, BB'); 8,88-8,91 (m, 1H, Ar.); 11,93 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 79,98 %; H: 5,43 %; N: 4,44 %

Gef.: C: 79,84 %; H: 5,40 %; N: 4,42 %

N1-(2-Benzoylphenyl)-4-chlorbenzamid (25c)C₂₀H₁₄ClNO₂ (M_r 335,792)

Ansatz:	2-Amino-benzophenon	5 mmol	0,986 g
	4-Chlorbenzoylchlorid	6 mmol	1,050 g
	Pyridin	7,5 mmol	0,593 g
	Dichlormethan		40 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.3, Seite 130

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; R_f = 0,33

Aussehen: hellgelbes Pulver

Ausbeute: 1,077 g (64,2 % d. Th.)

Fp.: 104 °C (FÜRSTNER²⁰⁰; 103-104 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1690 ν (C=O_{Amid}); 1625 ν (C=O_{o-Aminoarylketon}); 1595, 1585 ν (C=C); 1530 ν (CO-N); 1445; 1265; 1095 ν (C-Cl_{aromat.}); 930; 755, 700 δ (C-H_{aromat., monosubst.})

MS: m/z (rel. Int.) = 335,0 (22 %, M⁺•); 230,4 (35 %, M⁺• -C₆H₅CO); 139,3 (100 %, ClC₆H₄CO⁺); 111,3 (48 %, C₆H₄Cl⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 7,12 (dd, ³J = 7,8 Hz; ³J = 7,3 Hz; 1H, Ar.); 7,45-7,72 (m, 9H, Ar.); 8,02 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, BB'); 8,83-8,87 (m, 1H, Ar.); 12,00 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 71,54 %; H: 4,20 %; N: 4,17 %

Gef.: C: 71,58 %; H: 4,23 %; N: 4,12 %

N1-{2-[4-(tert.-Butyl)benzoyl]phenyl}-4-methylbenzamid (26a)C₂₅H₂₅NO₂ (M_r 371,485)

Ansatz:	X	3 mmol	0,760 g
	4-Methylbenzoylchlorid	4,5 mmol	0,696 g
	Pyridin	6 mmol	0,475 g
	Dichlormethan		50 ml

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 8:1; R_f = 0,13

Aussehen: farblose Kristalle

Ausbeute: 0,590 g (52,9 % d. Th.)

Fp.: 127 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3320 ν (N-H); 2980 ν (N-H); 1680 ν (C=O_{Amid}); 1625 ν (C=O_{o-Aminoarylketon}); 1600, 1580 ν (C=C); 1525 ν (CO-N); 1510; 1445; 1295; 1270; 940; 770, 705 δ (C-H_{aromat., monosubst.})

MS: m/z (rel. Int.) = 371,3 (31 %, M⁺•); 210,1 (60 %, M⁺• -(CH₃)₃CC₆H₄CO); 119,0 (100 %, CH₃C₆H₄CO⁺); 91,1 (40 %, Tropylium-Kation)

¹H-NMR: CDCl₃, 300 MHz, δ [ppm] = 1,37 (s, 9H, C(CH₃)₃); 2,42 (s, 3H CH₃); 7,14 (ddd, ³J = 7,9 Hz, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, 1H, Ar.); 7,30 (d, ³J = 8,1 Hz, 2H, AA'); 7,51 (d, ³J = 8,1 Hz, 2H, AA'); 7,60-7,70 (m, 4H, BB' u. Ar.); 7,95 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, BB'); 8,87 (d, ³J = 8,3 Hz, 1H, Ar.); 11,86 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 80,83 %; H: 6,78 %; N: 3,77 %

Gef.: C: 80,81 %; H: 6,89 %; N: 3,74 %

N1-[2-[4-(*tert*-Butyl)benzoyl]phenyl]-4-chlorbenzamid (26b)C₂₄H₂₂ClNO₂ (M_r 391,900)

Ansatz:	X	3 mmol	0,760 g
	4-Chlorbenzoylchlorid	3,75 mmol	0,611 g
	Pyridin	5 mmol	0,396 g
	Dichlormethan		50 ml

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 8:1; R_f = 0,25

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 1,075 g (91,4 % d. Th.)

Fp.: 148 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3320 ν (N-H); 2980 ν (N-H); 1680 ν (C=O_{Amid}); 1625 ν (C=O_{o-Aminoarylketon}); 1600, 1585 ν (C=C); 1525 ν (CO-N); 1490; 1450; 1295; 1260; 1095 ν (C-Cl_{aromat.}); 1020; 940; 770 δ (C-H_{aromat., monosubst.})

MS: m/z (rel. Int.) = 391,3 (17 %, M⁺•); 229,8 (63 %, M⁺• - (CH₃)₃CC₆H₄CO); 138,8 (100 %, ClC₆H₄CO⁺); 111,2 (50 %, ClC₆H₄⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 300 MHz, δ [ppm] = 1,37 (s, 9H, C(CH₃)₃); 7,14 (ddd, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Ar.); 7,47 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,51 (d, ³J = 8,6 Hz, 2H, AA'); 7,61-7,69 (m, 4H, BB' u. Ar.); 8,00 (d, ³J = 8,6 Hz, 2H, BB'); 8,87 (d, ³J = 8,3 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Ar.); 11,95 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 73,56 %; H: 5,66 %; N: 3,57 %

Gef.: C: 73,42 %; H: 5,68 %; N: 3,46 %

N1-[2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl]-4-chlor-benzamid (27)C₁₈H₁₂ClNO₂S (M_r 341,814)

Ansatz:	XIII	2,2 mmol	0,447 g
	4-Chlorbenzoylchlorid	2,64 mmol	0,462 g
	Pyridin	3,3 mmol	0,261 g
	Dichlormethan		40 ml

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Dichlormethan 1:3; R_f = 0,50

Aussehen: hellgelbes Pulver

Ausbeute: 0,459 g (61,0 % d. Th.)

Fp.: 93 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 3330 ν (N-H); 1675 ν (C=O_{Amid}); 1620 ν (C=O_{o-Aminoarylketon}); 1600, 1580 ν (C=C); 1530 ν (CO-N); 1450; 1410; 1290; 1280; 1095 ν (C-Cl_{aromat.}); 1060; 905; 845; 765, 730 δ (C-H_{aromat., monosubst.})

MS: m/z (rel. Int.) = 341,6 (16 %, M⁺•); 230,4 (28 %, M⁺• - C₄H₃SCO); 202,4 (11 %, M⁺• - COC₆H₄Cl); 139,3 (100 %, ClC₆H₄CO⁺); 111,2 (84 %, C₄H₃SCO⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 7,15-7,24 (m, 3H, Ar.); 7,45 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, AA'); 7,61-7,78 (m, 3H, Ar.); 7,88-7,97 (m, 3H, BB' u. Ar.); 8,75 (d, ³J = 8,3 Hz, 1H, Ar.); 11,42 (s, 1H, NH)

EA: Ber.: C: 63,25 %; H: 3,54 %; N: 4,10 %

Gef.: C: 62,79 %; H: 3,57 %; N: 4,05 %

5.2.8 (Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge

5.2.8.1 (4-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone und deren Abkömmlinge

(4-Methoxyphenyl)(2-thienyl)methanon (28a)

$C_{12}H_{10}O_2S$ (M_r 218,272)

Ansatz:	4-Methoxybenzoesäure	25 mmol	3,804 g
	Phosphorpentachlorid	25 mmol	5,206 g
	Thiophen	30 mmol	2,524 g
	Aluminiumchlorid	37,5 mmol	5,0 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: Zunächst wird aus der Säure und Phosphorpentachlorid das Säurechlorid hergestellt (siehe Abschnitt 5.2.1.4.2, Seite 131). Anschließend erfolgt die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung (Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128) des Thiophens.

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; R_f = 0,40

Aussehen: gelbliches Pulver

Ausbeute: 4,202 g (77,0 % d. Th.)

Fp.: 73 °C (ROYER¹⁵⁹: 73,5 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1630 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1605, 1570, 1505 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1420; 1260 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{aromat.}})$; 760, 745, 710 $\delta(\text{C}-\text{H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 218,4 (74 %, $M^{+\bullet}$); 203,2 (10 %, $M^{+\bullet} - \text{CH}_3$); 187,4 (13 %, $M^{+\bullet} - \text{OCH}_3$); 135,3 (100, $M^{+\bullet} - \text{C}_4\text{H}_3\text{S}$); 111,3 (42 %, $\text{C}_4\text{H}_3\text{SCO}^+$); 77,3 (81 %)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 3,87 (s, 3H, CH_3); 6,96 (d, 3J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,14 (dd, 3J = 4,9 Hz, 4J = 1,5 Hz, 1H, $\text{Thiophen}_{\text{H-4}}$); 7,62 (dd, 3J = 3,9 Hz, 4J = 1,0 Hz, 1H, $\text{Thiophen}_{\text{H-3}}$); 7,67 (dd, 3J = 4,9 Hz, 4J = 1,5 Hz, 1H, $\text{Thiophen}_{\text{H-5}}$); 7,88 (d, 3J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 66,03 %; H: 4,62 %; S: 14,69 %

Gef.: C: 66,40 %; H: 4,26 %; S: 15,90 %

(4-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanon (28b)

$C_{11}H_8O_2S$ (M_r 204,245)

Ansatz:	28a	12,5 mmol	2,728 g
	Bortribromid	25 mmol	6,263 g (entspr. 2,4 ml)
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.5, Seite 132

Aufarbeitung: Man kristallisiert aus Petrolether/Ethylacetat um.

Aussehen: goldgelbe Kristalle

Ausbeute: 2,498 g (97,8 % d. Th.)

Fp.: 108 °C (ROYER¹⁵⁹: 109,5 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3500-3000 $\nu(\text{O}-\text{H})$; 1615; 1590; 1510; 1445; 1415; 1320; 1285; 1245 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{aromat.}})$; 1180; 1150; 855, 765, 720 $\delta(\text{C}-\text{H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 204,3 (100 %, $M^{+\bullet}$); 121,1 (87, $M^{+\bullet} - \text{C}_4\text{H}_3\text{S}$); 111,3 (65 %, $\text{C}_4\text{H}_3\text{SCO}^+$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 300 MHz, δ [ppm] = 6,94 (d, 3J = 8,6 Hz, 2H, AA'); 7,16 (dd, 3J = 5,0 Hz, 4J = 1,2 Hz, 1H, $\text{Thiophen}_{\text{H-4}}$); 7,65 (dd, 3J = 3,8 Hz, 4J = 1,0 Hz, 1H, $\text{Thiophen}_{\text{H-3}}$); 7,70 (dd, 3J = 4,8 Hz, 4J = 1,0 Hz, 1H, $\text{Thiophen}_{\text{H-5}}$); 7,86 (d, 3J = 8,6 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 64,69 %; H: 3,95 %; S: 15,70 %
 Gef.: C: 64,66 %; H: 3,82 %; S: 15,77 %

4-(2-Thienylcarbonyl)phenylacetat (28c)

$C_{13}H_{10}O_3S$ (M_r 246,283)

Ansatz:	28b	5 mmol	1,021 g
	Acetylchlorid	5 mmol	0,392 g
	Pyridin	10 mmol	0,791 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.7, Seite 133

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; R_f = 0,31

Aussehen: weiße Kristalle

Ausbeute: 0,782 g (63,5 % d. Th.)

Fp.: 88 °C (ROYER¹⁵⁹: 88,5 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1740 $\nu(\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}})$; 1635 $\nu(\text{C}=\text{O}_{\text{Keton}})$; 1605 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1420; 1270; 1210 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{aromat.}})$; 885; 730

MS: m/z (rel. Int.) = 245,9 (41 %, $M^{+\bullet}$); 204,1 (100 %); 187,0 (28 %, $M^{+\bullet}-\text{CH}_3\text{COO}$); 120,9 (98 %, $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$); 111,8 (72 %, $\text{C}_4\text{H}_3\text{SCO}^+$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 300 MHz, δ [ppm] = 2,34 (s, 3H, CH_3); 7,17 (dd, 3J = 4,8 Hz, 4J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,23 (d, 3J = 9,1 Hz, 2H, AA'); 7,65 (dd, 3J = 3,8 Hz, 4J = 1,2 Hz, 1H, Thiophen_{H-3}); 7,73 (dd, 3J = 5,0 Hz, 4J = 1,2 Hz, 1H, Thiophen_{H-5}); 7,91 (d, 3J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 63,40 %; H: 4,09 %; S: 13,02 %

Gef.: C: 63,36 %; H: 4,11 %; S: 13,18 %

4-(2-Thienylcarbonyl)phenyl-4-nitrobenzoat (28d)

$C_{18}H_{11}NO_5S$ (M_r 353,176)

Ansatz:	28b	2,5 mmol	0,510 g
	4-Nitrobenzoylchlorid	5 mmol	0,928 g
	Pyridin	10 mmol	0,791 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.7, Seite 133

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Dichlormethan; R_f = 0,55

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 0,722 g (81,8 % d. Th.)

Fp.: 181 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1740 $\nu(\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}})$; 1630 $\nu(\text{C}=\text{O}_{\text{Keton}})$; 1600 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1520 $\nu(\text{N}=\text{O}_{\text{aromat.}})$; 1415; 1355 $\nu(\text{N}=\text{O}_{\text{aromat.}})$; 1270 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{aromat.}})$; 1215; 1170; 1080; 865; 755, 730, 715 $\delta(\text{C}-\text{H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 353,0 (17 %, $M^{+\bullet}$); 149,8 (100 %, $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$); 103,8 (22 %, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}^+$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 300 MHz, δ [ppm] = 7,19 (dd, 3J = 4,8 Hz, 4J = 0,7 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,39 (d, 3J = 8,6 Hz, 2H, AA'); 7,69 (dd, 3J = 3,8 Hz, 4J = 0,7 Hz, 1H, Thiophen_{H-3}); 7,76 (dd, 3J = 5,01 Hz, 4J = 0,7 Hz, 1H, Thiophen_{H-5}); 7,99 (d, 3J = 8,6 Hz, 2H, BB'); 8,40 (s, 4H, Ar.)

EA: Ber.: C: 61,22 %; H: 3,14 %; N: 3,97 %

Gef.: C: 61,29 %; H: 3,11 %; N: 3,92 %

(5-Chlor-2-thienyl)(4-methoxyphenyl)methanon (29a)C₁₂H₁₀O₂S (M_r 218,272)

Ansatz:	4-Methoxybenzoesäure	25 mmol	3,804 g
	Phosphorpentachlorid	25 mmol	5,206 g
	2-Chlorthiophen	30 mmol	3,557 g
	Aluminiumchlorid	37,5 mmol	5,0 g
	Dichlormethan		50 ml
Vorschrift:	Zunächst wird aus der Säure und Phosphorpentachlorid das Säurechlorid hergestellt (siehe Abschnitt 5.2.1.4.2, Seite 131). Anschließend erfolgt die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung (Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128) des 2-Chlorthiophens.		
Aufarbeitung:	SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; R _f = 0,47		
Aussehen:	gelbe Kristalle		
Ausbeute:	4,622 g (73,2 % d. Th.)		
Fp.:	79 °C (BUU-HOI ¹⁶⁰ : 86 °C)		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 1620 ν (C=O); 1600 ν (C=C); 1430 δ (C-H); 1305; 1260 ν (C-O _{aromat.}); 1180; 1015; 845; 755		
MS:	m/z (rel. Int.) = 252,3 (20 %, M ⁺ •); 217,1 (9 %, M ⁺ • -Cl); 145,0 (11 %, M ⁺ • -C ₆ H ₄ OCH ₃); 135,2 (100, M ⁺ • -ClC ₄ H ₂ S); 77,3 (14 %)		
¹ H-NMR:	CDCl ₃ , 200 MHz, δ [ppm] = 3,87 (s, 3H, CH ₃); 6,96 (d, ³ J = 8,8 Hz; 2H, AA'); 6,96 (d, ³ J = 3,9 Hz; 1H, Thiophen _{H-4}); 7,40 (d, ³ J = 4,4 Hz; 1H, Thiophen _{H-3}); 7,84 (d, ³ J = 8,8 Hz; 2H, BB')		
EA:	Ber.: C: 57,03 %; H: 3,59 %; S: 12,69 %		
	Gef.: C: 57,01 %; H: 3,28 %; S: 13,32 %		

(5-Chlor-2-thienyl)(4-hydroxyphenyl)methanon (29b)C₁₁H₇ClO₂S (M_r 238,687)

Ansatz:	29a	15 mmol	3,791 g
	Bortribromid	30 mmol	7,515 g (entspr. 2,9 ml)
	Dichlormethan		50 ml
Vorschrift:	siehe Abschnitt 5.2.1.5, Seite 132		
Aufarbeitung:	Anschließend wird aus Petrolether/Ethylacetat umkristallisiert.		
Aussehen:	goldgelbe Kristalle		
Ausbeute:	3,390 g (94,7 % d. Th.)		
Fp.:	132 °C (BUU-HOI ¹⁶⁰ : 138 °C)		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 3500-3000 ν (O-H); 1615; 1590; 1510; 1440; 1420; 1410; 1240 ν (C-O _{aromat.}); 1180; 860, 760 δ (C-H _{aromat.} , out-of-plane)		
MS:	m/z (rel. Int.) = 238,1 (56 %, M ⁺ •); 203,2 (20 %, M ⁺ • -Cl); 145,1 (23 %, ClC ₆ H ₄ CO ⁺); 121,1 (100, M ⁺ • -ClC ₄ H ₂ S)		
¹ H-NMR:	CDCl ₃ , 300 MHz, δ [ppm] = 6,95 (d, ³ J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 6,99 (d, ³ J = 4,0 Hz, 1H, Thiophen _{H-4}); 7,45 (d, ³ J = 4,0 Hz, 1H, Thiophen _{H-3}); 7,80 (d, ³ J = 8,8 Hz, 2H, BB')		
EA:	Ber.: C: 55,35 %; H: 2,96 %; S: 13,43 %		
	Gef.: C: 55,37 %; H: 3,08 %; S: 13,40 %		

4-[(5-Chlor-2-thienyl)carbonyl]phenylacetat (29c)C₁₃H₉ClO₃S (M_r 280,725)

Ansatz:	29b	3 mmol	0,716 g
	Acetanhydrid	12 mmol	1,225 g
	Pyridin	20 mmol	1,582 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.7, Seite 133

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; R_f = 0,25

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 0,310 g (36,8 % d. Th.)

Fp.: 109 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1750 ν (C=O_{Ester}); 1635 ν (C=O_{Keton}); 1605 ν (C=C); 1425; 1240 ν (C-O_{aromat.}); 1015; 925; 880; 825, 755, 700 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})MS: m/z (rel. Int.) = 280,1 (32 %, M⁺); 237,8 (100 %, M⁺ -CH₃CO); 203,1 (25 %, C₄H₂SCOC₆H₄O⁺); 144,9 (20 %, ClC₄H₂SCO⁺); 120,8 (97 %, OC₆H₄CO⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,33 (s, 3H, CH₃); 6,98 (d, ³J = 3,9 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,22 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,42 (d, ³J = 4,4 Hz, 1H, Thiophen_{H-3}); 7,85 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 55,62 %; H: 3,23 %; S: 11,42 %

Gef.: C: 55,71 %; H: 3,20 %; S: 11,48 %

4-[(5-Chlor-2-thienyl)carbonyl]phenyl-4-nitrobenzoat (29d)C₁₈H₁₀ClNO₅S (M_r 387,798)

Ansatz:	29b	2,5 mmol	0,597 g
	4-Nitrobenzoylchlorid	10 mmol	1,696 g
	Pyridin	20 mmol	1,582 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.7, Seite 133

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Dichlormethan 1:3; R_f = 0,31

Aussehen: gelbe Kristalle

Ausbeute: 0,672 g (69,3 % d. Th.)

Fp.: 183 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1740 ν (C=O_{Ester}); 1630 ν (C=O_{Keton}); 1595 ν (C=C); 1525 ν (N=O_{aromat.}); 1425; 1345 ν (N=O_{aromat.}); 1260 ν (C-O_{aromat.}); 1200; 1165; 1070 ν (C-Cl_{aromat.}); 1010; 870; 760, 715 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})MS: m/z (rel. Int.) = 387,0 (16 %, M⁺); 149,8 (100 %, O₂NC₆H₄CO⁺); 103,8 (18 %, C₆H₄CO⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 300 MHz, δ [ppm] = 7,02 (d, ³J = 4,1 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,39 (d, ³J = 8,6 Hz, 2H, AA'); 7,46 (d, ³J = 4,1 Hz, 1H, Thiophen_{H-3}); 7,94 (d, ³J = 8,6 Hz, 2H, BB'); 8,39 (s, 4H, AA' u. BB')

EA: Ber.: C: 55,75 %; H: 2,60 %; N: 3,61 %

Gef.: C: 55,76 %; H: 2,72 %; N: 3,53 %

(5-Ethyl-2-thienyl)(4-methoxyphenyl)methanon (30a)C₁₄H₁₄O₂S (M_r 246,326)

Ansatz:	4-Methoxybenzoesäure	25 mmol	3,804 g
	Phosphorpentachlorid	25 mmol	5,206 g
	2-Ethylthiophen	30 mmol	2,805 g
	Aluminiumchlorid	37,5 mmol	5,0 g
	Dichlormethan		50 ml
Vorschrift:	Zunächst wird aus der Säure und Phosphorpentachlorid das Säurechlorid hergestellt (siehe Abschnitt 5.2.1.4.2, Seite 131). Anschließend erfolgt die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung (Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128) des 2-Ethylthiophens.		
Aufarbeitung:	SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 7:1; R _f = 0,16		
Aussehen:	rötliche Flüssigkeit (Fp. BUU-HOI ¹⁶² : 48 °C)		
Ausbeute:	5,468 g (88,8 % d. Th.)		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 1625 ν (C=O); 1605, 1570, 1505 ν (C=C); 1465, 1450 ν (C-H); 1295; 1260 ν (C-O _{aromat.}); 1175; 1030; 870; 845, 760 δ (C-H _{aromat., out-of-plane})		
MS:	m/z (rel. Int.) = 245,6 (100 %, M ⁺); 230,7 (64 %, M ⁺ -CH ₃); 216,6 (66 %, M ⁺ -CH ₂ CH ₃); 203,9 (26 %); 138,7 (100 %, CH ₃ CH ₂ C ₄ H ₂ SCO ⁺); 134,9 (100 %, M ⁺ -CH ₃ OC ₆ H ₄ CO ⁺); 106,6 (23 %, C ₆ H ₄ OCH ₃ ⁺); 92,2 (30 %); 77,0 (47 %)		
¹ H-NMR:	CDCl ₃ , 300 MHz, δ [ppm] = 1,35 (t, ³ J = 7,6 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂); 2,90 (q, ³ J = 7,6 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂); 3,87 (s, 3H, CH ₃ O); 6,84 (d, ³ J = 3,8 Hz, 1H, Thiophen _{H-4}); 6,96 (d, ³ J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,46 (d, ³ J = 3,8 Hz, 1H, Thiophen _{H-3}); 7,86 (d, ³ J = 8,8 Hz, 1H, BB')		
EA:	Ber.: C: 68,26 %; H: 5,73 %; S: 13,02 %		
	Gef.: C: 68,33 %; H: 5,81 %; S: 13,16 %		

(5-Ethyl-2-thienyl)(4-hydroxyphenyl)methanon (30b)C₁₃H₁₂O₂S (M_r 232,299)

Ansatz:	30a	15 mmol	3,695 g
	Bortribromid	30 mmol	7,515 g (entspr. 2,9 ml)
	Dichlormethan		50 ml
Vorschrift:	siehe Abschnitt 5.2.1.5, Seite 132		
Aufarbeitung:	Man kristallisiert aus Petrolether/Ethylacetat um.		
Aussehen:	(schmutzig) weißer Feststoff		
Ausbeute:	3,319 g (95,3 % d. Th.)		
Fp.:	125 °C (BUU-HOI ¹⁶² : 126 °C)		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 3500-3000 ν (N-H); 1615 ν (C=O); 1600, 1570, 1510 ν (C=C); 1450; 1320; 1280; 1235 ν (C-O _{aromat.}); 875; 850; 820; 760, 710 δ (C-H _{aromat., out-of-plane})		
MS:	m/z (rel. Int.) = 231,1 (100 %, M ⁺); 216,9 (42 %, M ⁺ -CH ₃); 203,1 (23 %, M ⁺ -CH ₂ CH ₃); 139,1 (60 %, M ⁺ -C ₆ H ₄ OH); 120,8 (74 %, HOC ₆ H ₄ CO ⁺)		
¹ H-NMR:	CDCl ₃ , 300 MHz, δ [ppm] = 1,35 (t, ³ J = 7,6 Hz, 3H, CH ₃ CH ₂); 2,91 (q, ³ J = 7,6 Hz, 2H, CH ₃ CH ₂); 6,86 (d, ³ J = 3,8 Hz, 1H, Thiophen _{H-4}); 6,93 (d, ³ J = 8,6 Hz, 2H, AA'); 7,49 (d, ³ J = 3,8 Hz, 1H, Thiophen _{H-3}); 7,82 (d, ³ J = 8,8 Hz, 2H, BB')		
EA:	Ber.: C: 67,22 %; H: 5,21 %; S: 13,80 %		
	Gef.: C: 67,16 %; H: 5,23 %; S: 13,79 %		

4-[(5-Ethyl-2-thienyl)carbonyl]phenylacetat (30c)C₁₅H₁₄O₃S (M_r 274,337)

Ansatz:	30b	3,5 mmol	0,813 g
	Acetylchlorid	5,25 mmol	0,410 g
	Pyridin	10,5 mmol	0,831 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.7, Seite 133

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 3:1; R_f = 0,46

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 0,840 g (87,5 % d. Th.)

Fp.: 62 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1755 ν (C=O_{Ester}); 1635 ν (C=O_{Keton}); 1605 ν (C=C); 1450; 1310; 1290; 1240 ν (C-O_{aromat.}); 880; 755, 700 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)MS: m/z (rel. Int.) = 274,3 (91 %, M⁺); 232,1 (100 %, M⁺ -CH₃CO); 217,1 (84 %, CH₂C₄H₂SCOC₆H₄O⁺); 203,2 (47 %); 139,1 (97 %, CH₃CH₂C₄H₂SCO⁺); 120,8 (100 %, OC₆H₄CO⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 300 MHz, δ [ppm] = 1,35 (t, ³J = 7,6 Hz, 3H, CH₃CH₂); 2,33 (s, 3H, CH₃O); 2,91 (q, ³J = 7,6 Hz, 2H, CH₃CH₂); 6,86 (d, ³J = 3,8 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,21 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, AA'); 7,47 (d, ³J = 3,8 Hz, 1H, Thiophen_{H-3}); 7,87 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 65,67 %; H: 5,14 %; S: 11,69 %

Gef.: C: 65,59 %; H: 5,15 %; S: 11,82 %

4-[(5-Ethyl-2-thienyl)carbonyl]phenyl-4-nitrobenzoat (30d)C₂₀H₁₅NO₅S (M_r 381,410)

Ansatz:	30b	2 mmol	0,465 g
	4-Nitrobenzoylchlorid	4 mmol	0,743 g
	Pyridin	8 mmol	0,633 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.7, Seite 133

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Dichlormethan; R_f = 0,30

Aussehen: weißes Pulver

Ausbeute: 0,485 g (63,6 % d. Th.)

Fp.: 166 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1735 ν (C=O_{Ester}); 1630 ν (C=O_{Keton}); 1600 ν (C=C); 1520 ν (N=O_{aromat.}); 1455; 1350; 1315; 1270 ν (C-O_{aromat.}); 1210; 1085; 875; 755, 715 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)MS: m/z (rel. Int.) = 381,0 (25 %, M⁺); 150,0 (100 %, O₂NC₆H₄CO⁺); 103,8 (19 %, C₆H₄CO⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 300 MHz, δ [ppm] = 1,37 (t, ³J = 7,5 Hz, 3H, CH₃CH₂); 2,94 (q, ³J = 7,5 Hz, 2H, CH₃CH₂); 6,89 (d, ³J = 3,8 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,37 (d, ³J = 8,7 Hz, 2H, AA'); 7,52 (d, ³J = 3,8 Hz, 1H, Thiophen_{H-3}); 7,96 (d, ³J = 8,7 Hz, 2H, BB'); 8,39 (s, 4H, AA' u. BB')

EA: Ber.: C: 62,98 %; H: 3,96 %; N: 3,67 %

Gef.: C: 62,90 %; H: 3,98 %; N: 3,45 %

5.2.8.2 (2-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanon und deren Abkömmlinge

(2-Methoxyphenyl)(2-thienyl)methanon (31a)

$C_{12}H_{10}O_2S$ (M_r 218,272)

Ansatz:	2-Methoxybenzoesäure	25 mmol	3,804 g
	Phosphorpentachlorid	25 mmol	5,206 g
	Thiophen	30 mmol	2,524 g
	Aluminiumchlorid	37,5 mmol	5,0 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: Zunächst wird aus der Säure und Phosphorpentachlorid das Säurechlorid hergestellt (siehe Abschnitt 5.2.1.4.2, Seite 131). Anschließend erfolgt die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung (Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128) des Thiophens.

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; R_f = 0,43

Aussehen: gelbliche Flüssigkeit (Kp. BUU-HOI¹⁶³: 208 °C 1,8 x 10¹ Torr)

Ausbeute: 1,870 g (28,6 % d. Th.)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1645 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1605, 1585, 1495 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1470; 1430; 1420; 1360; 1310; 1255 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{aromat.}})$; 1115; 1050; 1030; 890; 830; 765; 735

MS: m/z (rel. Int.) = 218,2 (91 %, $M^{+\bullet}$); 201,4 (18 %); 185,4 (48 %); 135,2 (100, $M^{+\bullet} - \text{C}_4\text{H}_3\text{S}$); 121,1 (42 %, $\text{OC}_6\text{H}_4\text{CO}^+$); 111,3 (90 %, $\text{C}_4\text{H}_3\text{SCO}^+$); 77,3 (25 %)

¹H-NMR: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 3,79 (s, 3H, CH_3); 6,97-7,10 (m, 3H, Ar.); 7,36-7,49 (m, 3H, Ar.); 7,66-7,69 (dd, 3J = 4,9 Hz, 4J = 1,2 Hz, 1H, Ar.)

EA: Ber.: C: 66,03 %; H: 4,62 %; S: 14,69 %

Gef.: C: 66,40 %; H: 4,26 %; S: 15,90 %

(2-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanon (31b)

$C_{11}H_8O_2S$ (M_r 204,245)

Ansatz:	30a	15 mmol	3,274 g
	Bortribromid	30 mmol	7,515 g (entspr. 2,9 ml)
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.5, Seite 132

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; R_f = 0,23

Aussehen: gelbliche Flüssigkeit (Fp. STEINKOPF¹⁹⁶: 21 °C)

Ausbeute: 2,361 g (77,1 % d. Th.)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3110 $\nu(\text{O}-\text{H})$; 1620 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1590, 1510 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1485; 1415; 1250 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{aromat.}})$; 1235; 885; 860; 805

MS: m/z (rel. Int.) = 204,6 (59 %, $M^{+\bullet}$); 120,7 (100, $M^{+\bullet} - \text{C}_4\text{H}_3\text{S}$); 111,6 (33 %, $\text{C}_4\text{H}_3\text{SCO}^+$)

¹H-NMR: CDCl_3 , 200 MHz, δ [ppm] = 3,79 (s, 3H, CH_3); 6,93 (ddd, 3J = 7,8 Hz, 3J = 7,3 Hz, 4J = 1,0 Hz, 1H, Ar.); 7,04 (dd, 3J = 8,3 Hz, 4J = 1,0 Hz, 1H, Ar.); 7,17 (dd, 3J = 4,4 Hz, 3J = 3,9 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,49 (ddd, 3J = 7,8 Hz, 4J = 1,5 Hz, 1H, Ar.); 7,71-7,74 (m, 2H, Thiophen); 7,93 (dd, 3J = 8,1 Hz, 4J = 1,7 Hz, 1H, Ar.); 11,61 (s, 1H, OH)

EA: Ber.: C: 64,69 %; H: 3,95 %; S: 15,70 %

Gef.: C: 64,58 %; H: 3,89 %; S: 16,35 %

2-(2-Thienylcarbonyl)phenylacetat (31c)C₁₃H₁₀O₃S (M_r 246,283)

Ansatz:	31b	5 mmol	1,021 g
	Acetanhydrid	10 mmol	1,021 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.7, Seite 133

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Dichlormethan 1:3; R_f = 0,21

Aussehen: gelbe, kristalline Substanz

Ausbeute: 0,627 g (50,9 % d. Th.)

Fp.: 45 °C (ROYER¹⁵⁹; 68 °C)IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1770 ν (C=O_{Ester}); 1645 ν (C=O_{Keton}); 1605, 1515 ν (C=C); 1420; 1305; 1200 ν (C-O_{aromat.}); 1105; 1055; 1015; 920; 850MS: m/z (rel. Int.) = 246,2 (4 %, M⁺•); 204,4 (80 %); 120,4 (100 %, OC₆H₄CO⁺); 111,3 (27 %, C₄H₃SCO⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,12 (s, 3H, CH₃); 7,10 (dd, ³J = 4,9 Hz, ⁴J = 1,5 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,19 (dd, ³J = 7,8 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Ar.); 7,32 (ddd, ³J = 9,3 Hz, ³J = 8,8 Hz, ⁴J = 1,5 Hz, 1H, Ar.); 7,47 (dd, ³J = 3,9 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, 1H, Thiophen); 7,49-7,61 (m, 2H, Ar. u. Thiophen); 7,71 (dd, ³J = 4,9 Hz, ³J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen)

EA: Ber.: C: 63,40 %; H: 4,09 %; S: 13,02 %

Gef.: C: 63,49 %; H: 3,99 %; S: 12,93 %

2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl-4-nitrobenzoat (31d)C₁₈H₁₁NO₅S (M_r 353,176)

Ansatz:	31b	5 mmol	1,021 g
	4-Nitrobenzoylchlorid	7,5 mmol	1,392 g
	Pyridin	10 mmol	0,791 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.7, Seite 133

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Dichlormethan 1:3; R_f = 0,21

Aussehen: leicht gelber, watteähnlicher Feststoff

Ausbeute: 1,280 g (72,5 % d. Th.)

Fp.: 119 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1735 ν (C=O_{Ester}); 1645 ν (C=O_{Keton}); 1525 ν (N=O_{aromat.}); 1415; 1280 ν (C-O_{aromat.}); 1210; 750, 715 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)MS: m/z (rel. Int.) = 353,5 (4 %, M⁺•); 203,3 (7 %, M⁺• -O₂NC₆H₄CO); 187,4 (45 %, M⁺• -O₂NC₆H₄COO); 150,0 (100 %, O₂NC₆H₄CO⁺); 111,3 (20 %, C₄H₃SCO⁺); 104,2 (33 %, C₆H₄CO⁺); 76,4 (19 %, C₆H₄⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 7,09 (dd, ³J = 4,9 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,36-7,45 (m, 2H, Ar.); 7,52 (dd, ³J = 4,9 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen); 7,61 (dd, ³J = 7,8 Hz, ⁴J = 1,7 Hz, 1H, Ar.); 7,66-7,71 (m, 2H, Ar. u. Thiophen); 8,17 (d, ³J = 9,3 Hz, 2H, AA'); 8,27 (d, ³J = 9,3 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 61,22 %; H: 3,14 %; N: 3,97 %

Gef.: C: 60,96 %; H: 3,13 %; N: 3,85 %

2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl-4-cyanobenzoat (31e)C₁₉H₁₁NO₃S (M_r 333,367)

Ansatz:	31b	5 mmol	1,021 g
	4-Cyanobenzoylchlorid	7,5 mmol	1,242 g
	Pyridin	10 mmol	0,791 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.7, Seite 133

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; R_f = 0,30

Aussehen: hellgelbe Kristalle

Ausbeute: 0,762 g (45,7 % d. Th.)

Fp.: 109 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1755 ν (C=O_{Ester}); 1640 ν (C=O_{Keton}); 1415; 1265 ν (C-O_{aromat.}); 1205; 1105; 1075; 740, 720 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})MS: m/z (rel. Int.) = 333,4 (4 %, M⁺); 203,3 (5 %, M⁺ -NCC₆H₄CO); 187,3 (28 %, M⁺ -NCC₆H₄COO); 130,3 (100 %, NCC₆H₄CO⁺); 111,3 (17 %, C₄H₃SCO⁺); 102,1 (32 %)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 7,08 (dd, ³J = 4,9 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,34-7,44 (m, 2H, Ar.); 7,52 (dd, ³J = 3,9 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen); 7,60 (dd, ³J = 7,8 Hz, ⁴J = 2,0 Hz, 1H Ar.); 7,66-7,73 (m, 4H, Ar.); 8,10 (d, ³J = 8,3 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 68,46 %; H: 3,33 %; N: 4,20 %

Gef.: C: 67,73 %; H: 3,40 %; N: 3,99 %

2-(2-Thienylcarbonyl)phenyl-4-chlorbenzoat (31f)C₁₈H₁₁ClO₃S (M_r 342,769)

Ansatz:	31b	5 mmol	1,021 g
	4-Chlorbenzoylchlorid	10 mmol	1,750 g
	Pyridin	20 mmol	1,582 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.7, Seite 133

Aufarbeitung: Man versetzt mit Wasser und trennt die organische Phase ab. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 8:1; R_f = 0,30

Aussehen: zähe, gelbliche Flüssigkeit

Ausbeute: 1,428 g (83,3 % d. Th.)

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1745 ν (C=O_{Ester}); 1650 ν (C=O_{Keton}); 1610, 1600, 1520 ν (C=C); 1420; 1265 ν (C-O_{aromat.}); 1205; 1075 ν (C-Cl_{aromat.}); 1020; 855, 760, 735 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})MS: m/z (rel. Int.) = 342,5 (7 %, M⁺); 187,2 (45 %, C₄H₃SCOC₆H₄⁺); 139,2 (100 %, ClC₆H₄CO⁺); 111,2 (60 %, C₄H₃SCO⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 300 MHz, δ [ppm] = 7,07 (dd, ³J = 4,8 Hz, ³J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,36-7,41 (m, 4H, Ar.); 7,52 (dd, ³J = 3,8 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen); 7,57-7,67 (m, 3H, Ar.); 7,92 (d, ³J = 8,8 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 63,07 %; H: 3,23 %; S: 9,35 %

Gef.: C: 62,83 %; H: 3,36 %; S: 9,48 %

(5-Chlor-2-thienyl)(2-methoxyphenyl)methanon (32a)C₁₂H₉ClO₂S (M_r 252,714)

Ansatz:	2-Methoxybenzoesäure	25 mmol	3,804 g
	Phosphorpentachlorid	25 mmol	5,206 g
	2-Chlorthiophen	30 mmol	3,557 g
	Aluminiumchlorid	37,5 mmol	5,0 g
	Dichlormethan		50 ml
Vorschrift:	Zunächst wird aus der Säure und Phosphorpentachlorid das Säurechlorid hergestellt (siehe Abschnitt 5.2.1.4.2, Seite 131). Anschließend erfolgt die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung (Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128) des 2-Chlorthiophens.		
Aufarbeitung:	SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 8:1; R _f = 0,33		
Aussehen:	gelbliche Flüssigkeit (Kp. Lit. ²⁰² : 150 °C 5 x 10 ⁻¹ Torr)		
Ausbeute:	4,989 g (79,0 % d. Th.)		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 1640 ν (C=O); 1595, 1580, 1520 ν (C=C); 1485; 1420 δ (C-H); 1305; 1250 ν (C-O _{aromat.}); 1105 ν (C-Cl _{aromat.}); 1005; 870; 810; 755		
MS:	m/z (rel. Int.) = 252,4 (70 %, M ⁺ •); 217,0 (43 %, M ⁺ • -Cl); 145,0 (100, M ⁺ • -C ₆ H ₄ OCH ₃); 135,1 (100 %, CH ₃ OC ₆ H ₄ CO ⁺); 121,1 (32 %, OC ₆ H ₄ CO ⁺); 77,3 (56 %)		
¹ H-NMR:	CDCl ₃ , 200 MHz, δ [ppm] = 3,79 (s, 3H, CH ₃); 6,90 (d, ³ J = 3,9 Hz, 1H, Thiophen _{H-4}); 6,96-7,04 (m, 2H, Ar.); 7,22 (d, ³ J = 4,4 Hz, 1H, Thiophen _{H-3}); 7,33-7,49 (m, 2H, Ar.)		
EA:	Ber.: C: 57,03 %; H: 3,59 %; S: 12,69 % Gef.: C: 57,05 %; H: 3,50 %; S: 12,97 %		

(5-Chlor-2-thienyl)(2-hydroxyphenyl)methanon (32b)C₁₁H₇ClO₂S (M_r 238,687)

Ansatz:	32a	15 mmol	3,791 g
	Bortribromid	30 mmol	7,515 g (entspr. 2,9 ml)
	Dichlormethan		50 ml
Vorschrift:	siehe Abschnitt 5.2.1.5, Seite 132		
Aufarbeitung:	Das anfallende Produkt wird aus Petrolether/Ethylacetat umkristallisiert.		
Aussehen:	gelbe Kristalle		
Ausbeute:	3,580 g (100,0 % d. Th.)		
Fp.:	71 °C		
IR:	KBr, $\tilde{\nu}$ [cm ⁻¹] = 1630 ν (C=O); 1585 ν (C=C); 1420; 1340; 1255 ν (C-O _{aromat.}); 1010 ν (C-Cl _{aromat.}); 890; 760, 700 δ (C-H _{aromat.} , out-of-plane)		
MS:	m/z (rel. Int.) = 238,1 (30 %, M ⁺ •); 203,2 (25 %, M ⁺ • -Cl); 145,1 (100 %, M ⁺ • -C ₆ H ₄ OH); 120,4 (100 %, M ⁺ • -ClC ₄ H ₂ S); 92,5 (27 %, C ₆ H ₄ O ⁺)		
¹ H-NMR:	CDCl ₃ , 300 MHz, δ [ppm] = 6,95 (ddd, ³ J = 7,6 Hz, ³ J = 7,9 Hz, ⁴ J = 1,2 Hz, 1H, Ar.); 7,02 (d, ³ J = 4,0 Hz, 1H, Thiophen _{H-4}); 7,52 (ddd, ³ J = 8,1 Hz, ³ J = 6,9 Hz, ⁴ J = 1,7 Hz, 1H, Ar.); 7,54 (d, ³ J = 4,0 Hz, 1H, Thiophen _{H-3}); 7,89 (dd, ³ J = 8,1 Hz, ⁴ J = 1,7 Hz, 1H, Ar.); 11,38 (s, 1H, OH)		
EA:	Ber.: C: 55,35 %; H: 2,96 %; S: 13,43 % Gef.: C: 55,49 %; H: 2,88 %; S: 13,45 %		

2-[(5-Chlor-2-thienyl)carbonyl]phenylacetat (32c)C₁₃H₉ClO₃S (M_r 280,725)

Ansatz:	32b	3 mmol	0,716 g
	Acetanhydrid	12 mmol	1,225 g
	Pyridin	20 mmol	1,582 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.7, Seite 133

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; R_f = 0,38

Aussehen: gelbe Kristalle

Ausbeute: 0,767 g (71,9 % d. Th.)

Fp.: 72 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1765 ν (C=O_{Ester}); 1640 ν (C=O_{Keton}); 1605 ν (C=C); 1425; 1195 ν (C-O_{aromat.}); 1010; 920; 825, 755, 720 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})

MS: m/z (rel. Int.) = 280,6 (7 %, M⁺•); 238,3 (95 %, M⁺• -CH₃CO); 203,3 (57 %, C₄H₂SCOC₆H₄O⁺); 145,0 (23 %, ClC₄H₂SCO⁺); 120,4 (100 %, OC₆H₄CO⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,16 (s, 3H, CH₃); 6,94 (d, ³J = 3,9 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,17-7,35(m, 3H, Ar.); 7,51-7,58 (m, 2H, Ar.)

EA: Ber.: C: 55,62 %; H: 3,23 %; S: 11,42 %

Gef.: C: 55,63 %; H: 3,19 %; S: 11,29 %

2-[(5-Chlor-2-thienyl)carbonyl]phenyl-4-nitrobenzoat (32d)C₁₈H₁₀ClNO₅S (M_r 387,798)

Ansatz:	32b	2,5 mmol	0,597 g
	4-Nitrobenzoylchlorid	10 mmol	1,696 g
	Pyridin	20 mmol	1,582 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.7, Seite 133

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; R_f = 0,39

Aussehen: hellgelber Feststoff

Ausbeute: 0,830 g (85,6 % d. Th.)

Fp.: 114 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1750 ν (C=O_{Ester}); 1640 ν (C=O_{Keton}); 1610 ν (C=C); 1525 ν (N=O_{aromat.}); 1420; 1350 ν (N=O_{aromat.}); 1270 ν (C-O_{aromat.}); 1195; 1075 ν (C-Cl_{aromat.}); 1020; 760, 720 δ (C-H_{aromat., out-of-plane})

MS: m/z (rel. Int.) = 387,9 (5 %, M⁺•); 352,8 (20 %, M⁺• -Cl); 221,1 (75 %, M⁺• -O₂NC₆H₄COO); 150,3 (100 %, O₂NC₆H₄CO⁺); 104,2 (91 %, C₆H₄CO⁺); 76,6 (44 %, C₆H₄⁺)

¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 6,92 (d, ³J = 4,4 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,32 (d, ³J = 4,4 Hz, 1H, Thiophen_{H-3}); 7,35-7,45 (m, 2H, Ar.); 7,59-7,67 (m, 2H, Ar.); 8,21 (d, ³J = 9,3 Hz, 2H, AA'); 8,30 (d, ³J = 9,3 Hz, 2H, BB')

EA: Ber.: C: 55,75 %; H: 2,60 %; N: 3,61 %

Gef.: C: 55,36 %; H: 2,94 %; N: 3,27 %

5.2.8.3 (3-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanone

(3-Methoxyphenyl)(2-thienyl)methanon (33a)

$C_{12}H_{10}O_2S$ (M_r 218,272)

Ansatz:	3-Methoxybenzoesäure	25 mmol	3,804 g
	Phosphorpentachlorid	25 mmol	5,206 g
	Thiophen	30 mmol	2,524 g
	Aluminiumchlorid	37,5 mmol	5,0 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: Zunächst wird aus der Säure und Phosphorpentachlorid das Säurechlorid hergestellt (siehe Abschnitt 5.2.1.4.2, Seite 131). Anschließend erfolgt die FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung (Abschnitt 5.2.1.1, Seite 128) des Thiophens.

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 4:1; R_f = 0,48

Aussehen: gelbliche Flüssigkeit (Kp. BUU-HOI¹⁶¹: 210-212 °C $2,4 \times 10^1$ Torr)

Ausbeute: 3,910 g (71,7 % d. Th.)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 1635 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1600, 1580, 1510 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1430; 1415; 1290; 1230 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{aromat.}})$; 1045; 865; 810, 780, 745 $\delta(\text{C}-\text{H}_{\text{aromat., out-of-plane}})$

MS: m/z (rel. Int.) = 217,9 (85 %, $M^{+\bullet}$); 135,0 (29, $M^{+\bullet} - \text{C}_4\text{H}_3\text{S}$); 110,8 (100 %, $\text{C}_4\text{H}_3\text{SCO}^+$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 300 MHz, δ [ppm] = 3,68 (s, 3H, CH_3); 7,11-7,17 (m, 2H, Ar.); 7,37-7,46 (m, 3H, Ar.); 7,67 (dd, 3J = 3,8 Hz, 4J = 1,0 Hz, 2H, Thiophen); 7,72 (dd, 3J = 5,0 Hz, 4J = 1,2 Hz, 1H, Ar.)

EA: Ber.: C: 66,03 %; H: 4,62 %; S: 14,69 %

Gef.: C: 65,99 %; H: 4,60 %; S: 14,56 %

(3-Hydroxyphenyl)(2-thienyl)methanon (33b)

$C_{11}H_8O_2S$ (M_r 204,245)

Ansatz:	33a	12,5 mmol	2,728 g
	Bortribromid	25 mmol	6,263 g (entspr. 2,4 ml)
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.5, Seite 132

Aufarbeitung: Das anfallende Produkt wird aus Dichlormethan umkristallisiert.

Aussehen: weißer Feststoff

Ausbeute: 2,470 g (96,7 % d. Th.)

Fp.: 131 °C (ROYER¹⁵⁹: 131,5 °C)

IR: KBr, $\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}]$ = 3260 $\nu(\text{O}-\text{H})$; 1615 $\nu(\text{C}=\text{O})$; 1585, 1510 $\nu(\text{C}=\text{C})$; 1450; 1415; 1360; 1315; 1250 $\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{aromat.}})$; 1230; 1060; 830; 750; 745

MS: m/z (rel. Int.) = 204,2 (59 %, $M^{+\bullet}$); 121,1 (23, $M^{+\bullet} - \text{C}_4\text{H}_3\text{S}$); 111,2 (100 %, $\text{C}_4\text{H}_3\text{SCO}^+$)

$^1\text{H-NMR}$: CDCl_3 , 300 MHz, δ [ppm] = 7,07-7,11 (m, 1H, Ar.); 7,16 (dd, 3J = 4,8 Hz, 4J = 1,0 Hz, 1H, Ar.); 7,33-7,44 (m, 3H, Ar.); 7,68 (dd, 3J = 3,8 Hz, 4J = 1,2 Hz, 1H, Thiophen); 7,73 (dd, 3J = 5,0 Hz, 4J = 1,2 Hz, 1H, Thiophen)

EA: Ber.: C: 64,69 %; H: 3,95 %; S: 15,70 %

Gef.: C: 64,60 %; H: 3,89 %; S: 14,65 %

3-(2-Thienylcarbonyl)phenylacetat (33c)C₁₃H₁₀O₃S (M_r 246,283)

Ansatz:	33b	5 mmol	1,021 g
	Acetylchlorid	7,5 mmol	0,589 g
	Pyridin	15 mmol	1,189 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.7, Seite 133

Aufarbeitung: SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 3:1; R_f = 0,43

Aussehen: hellgelbe Kristalle

Ausbeute: 0,788 g (64,0 % d. Th.)

Fp.: 64 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1755 ν (C=O_{Ester}); 1640 ν (C=O_{Keton}); 1590, 1515 ν (C=C); 1415; 1200 ν (C-O_{aromat.}); 1060; 915; 825; 750; 725MS: m/z (rel. Int.) = 245,9 (40 %, M⁺•); 204,1 (100 %); 111,2 (89 %, C₄H₃SCO⁺); 44,2 (53 %)¹H-NMR: CDCl₃, 200 MHz, δ [ppm] = 2,33 (s, 3H, CH₃); 7,17 (dd, ³J = 4,8 Hz, ⁴J = 0,8 Hz, 1H, Ar.); 7,31-7,34 (m, 1H, Ar.); 7,51 (t, ³J = 7,9 Hz, 1H, Ar.); 7,60 (dd, ³J = 1,9 Hz, 1H, Ar.); 7,67 (dd, ³J = 3,8 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen); 7,73-7,75 (m, 2H, Ar.)

EA: Ber.: C: 63,40 %; H: 4,09 %; S: 13,02 %

Gef.: C: 63,41 %; H: 3,95 %; S: 13,08 %

3-(2-Thienylcarbonyl)phenyl-4-nitrobenzoat (33d)C₁₈H₁₁NO₅S (M_r 353,176)

Ansatz:	33b	5 mmol	1,021 g
	4-Nitrobenzoylchlorid	7,5 mmol	1,392 g
	Pyridin	10 mmol	0,791 g
	Dichlormethan		50 ml

Vorschrift: siehe Abschnitt 5.2.1.7, Seite 133

Aufarbeitung: Man versetzt mit Wasser und trennt die organische Phase ab. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

SC: Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat 2:1; R_f = 0,63

Aussehen: gelbe Kristalle

Ausbeute: 1,680 g (95,1 % d. Th.)

Fp.: 130 °C

IR: KBr, $\tilde{\nu}$ [cm⁻¹] = 1750 ν (C=O_{Ester}); 1635 ν (C=O_{Keton}); 1520 ν (N=O_{aromat.}); 1415; 1355; 1265 ν (C-O_{aromat.}); 1190; 1080; 850, 795, 750, 740, 720 δ (C-H_{aromat.}, out-of-plane)MS: m/z (rel. Int.) = 353,3 (26 %, M⁺•); 149,9 (100 %, O₂NC₆H₄CO⁺); 104,2 (24 %, C₆H₄CO⁺)¹H-NMR: CDCl₃, 300 MHz, δ [ppm] = 7,19 (dd, ³J = 4,8 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen_{H-4}); 7,46-7,50 (m, 1H, Ar.); 7,60 (t, ³J = 8,0 Hz, 1H, Ar.); 7,71 (dd, ³J = 3,8 Hz, ⁴J = 1,0 Hz, 1H, Thiophen); 7,76 (dd, ³J = 4,5 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, 1H, Thiophen); 7,83 (ddd, ³J = 7,6 Hz, ⁴J = 2,2 Hz, 1H, Ar.); 7,38-7,39 (m, 4H, AA' u. BB')

EA: Ber.: C: 61,22 %; H: 3,14 %; N: 3,97 %

Gef.: C: 61,36 %; H: 3,11 %; N: 3,76 %

5.3 Arbeitsvorschriften für die biochemischen Untersuchungen

5.3.1 HPLC-Methode^{129, 203}

Isolierung der Granulozyten

In einem Gefäß mit 100 ml Na-EDTA-Lösung (0,077 M) als Antikoagulans werden 1000 ml Rinderblut gesammelt. Die Mischung wird 20 min bei 200 *g* zentrifugiert, der thrombozytenreiche Überstand anschließend abgesaugt. Zur Auflösung der Erythrozyten wird die sedimentierte Schicht mit 800 ml Wasser versetzt. Nach 30 sec werden 400 ml hypertonische PBS-Lösung zugegeben und 10 min bei 485 *g* zentrifugiert. Die Pellets werden in isotonischer PBS-Lösung resuspendiert und erneut 10 min bei 485 *g* zentrifugiert. Anschließend suspendiert man die Zellen in 50 ml isotonischer PBS-Lösung und trägt die Mischung auf 20 ml Histopaque auf. Nach 20 minütiger Zentrifugation bei 675 *g* werden die nichtsedimentierten Lymphozyten und Makrophagen entfernt und die Pellets in 10 ml isotonischer PBS-Lösung resuspendiert. Anschließend wird mit isotonischer PBS-Lösung, die zuvor zur Sauerstoffsättigung 5 min kräftig gerührt wurde, auf eine Zellzahl von 6×10^7 Zellen/ml eingestellt. Die Isolierung erfolgt bei Raumtemperatur, wobei Lichteinwirkung auf die Zellen soweit wie möglich verhindert wird.

Isolierung der Thrombozyten

1000 ml mit Na-EDTA-Lösung versetztes Rinderblut (siehe Isolierung der Granulozyten) werden mit 300 ml isotonischer PBS-Lösung verdünnt und 20 min bei 200 *g* zentrifugiert. Der thrombozytenreiche Überstand wird vorsichtig mit einer Pipette abgesaugt. Zur Erhöhung der Ausbeute an Thrombozyten wird die sedimentierte Blutschicht mit der dem entnommenen Überstand entsprechenden Menge an PBS versetzt und erneut bei 200 *g* zentrifugiert. Die erhaltenen thrombozytenreichen Überstände werden 15 min bei 1000 *g* zentrifugiert. Das Thrombozytensediment wird mit EDTA-haltiger PBS-Lösung (110 mg EDTA in 100 ml PBS) gewaschen und wiederum 15 min bei 1000 *g* zentrifugiert. Der aus den Thrombozyten bestehende Rückstand wird mit isotonischer PBS-Lösung, die zuvor zur Sauerstoffsättigung 5 min kräftig gerührt wurde, auf eine Zellzahl von 5×10^8 Zellen/ml eingestellt.

Testkonzentrationen der zu untersuchenden Substanzen

Standardkonzentrationen: 10 / 3,3 / 1 / 0,33 / 0,1 / 0,033 / 0,01 μM

Abweichende Konzentrationen: zusätzlich 5 / 0,5 / 0,05 μM

Die bei den verschiedenen Testkonzentrationen in den Tabellen angegebenen Hemmwerte verstehen sich als Angaben in Prozent.

Vergleichssubstanzen

Nordihydroguajaretsäure (NDGA, Abb. 5-2) zur Bestimmung der Lipoxxygenase
Indometacin zur Bestimmung der Cyclooxygenase-1

Lösungen zur Enzyminhibierung bei der Bestimmung von LTB₄, 12-HHT, 12-HETE und PGE₂.

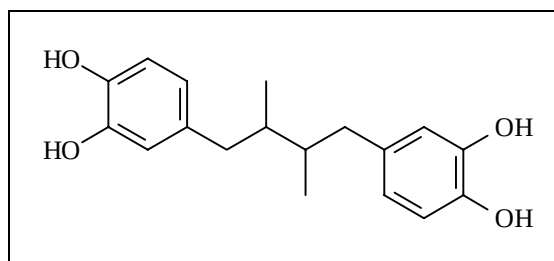


Abb. 5-2: Nordihydroguajaretsäure (NDGA).

Die Vorschriften für die Durchführung der Enzymreaktion, die Aufbereitung der Proben, die Konditionierung der HPLC-Säule, die Bestimmung der Lipoxxygenase-Produkte sowie weitere Angaben zur Isolierung der Zellen finden sich bei LEHR.²⁰³

5.3.2 MDA-Assay¹³⁰

Isolierung der Thrombozyten

1000 ml Schweineblut werden mit 100 ml Gerinnungshemmer versetzt. 150 g dieser Mischung wird mit 70 g isotonischem Puffer verdünnt und 20 min bei 200 g zentrifugiert. Der thrombozytenreiche Überstand wird mit einer Pipette abgesaugt und 15 min bei 1000 g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen, das Thrombozytensediment mit 20 ml isotonischem Puffer resuspendiert und auf eine Zellzahl von 8×10^8 Zellen/ml eingestellt.

Testkonzentrationen der zu untersuchenden Substanzen

Standardkonzentrationen: 10 / 3,3 / 1 / 0,33 / 0,1 / 0,033 / 0,01 μ M

Abweichende Konzentrationen: zusätzlich 5 / 0,5 / 0,05 μ M

Die bei den verschiedenen Testkonzentrationen in den Tabellen angegebenen Hemmwerte verstehen sich als Angaben in Prozent.

Inkubationsvorschrift

Pro Inkubationsverfahren können 36 Caps verwendet werden. Diese werden zunächst mit 700 µM Thrombozytensuspension beschickt und in ein Schüttelwasserbad bei 37 °C gestellt. Pro Inkubation wird 6x DMSO als Stimulation gemessen (= 0 % Hemmung), zusätzlich ein Blindwert zur Bestimmung des enzymatisch gebildeten MDA (= 100 % Hemmung). Der Ansatz zur Bestimmung des Blindwertes setzt sich zusammen aus 10 µl DMSO, 700 µl Zellsuspension, 50 µl isotonischem Puffer und 400 µl TCA-Lösung. Anschließend erfolgt alle 15 sec

1. Zugabe von 10 µl DMSO (für den Vergleichswert für 0 % Hemmung) bzw. Substanzlösung bestimmter Konzentration (Präinkubation, 10 min bei 37 °C),
2. Zusatz von je 50 µl Calcium-Ionophor-Lösung in alle Caps (Inkubation, 10 min bei 37 °C) und
3. Zugabe von je 400 µl TCA-Lösung ebenfalls in alle Caps.

Diese werden im nächsten Schritt bei 3 °C und 4000 g 15 min zentrifugiert und danach aus jedem Gefäß 500 µl Lösung in neue Caps abpipettiert. Es folgt der Zusatz von je 500 µl TBA-Lösung. Die so beschickten Caps werden 30 min lang bei 70 °C im Wasserbad geschüttelt, 30 min auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktionslösung anschließend fluorimetrisch vermessen ($\lambda_{\text{Excitation}}$: 533 nm, $\lambda_{\text{Emission}}$: 550 nm). Dabei werden bei zwei Proben pro Substanzverdünnung für jede Probe zwei Werte ermittelt. Aus diesen wird der Mittelwert berechnet.

Berechnung:
$$\frac{\text{Mittelwert}_{\text{DMSO}} - \text{mittlerer Meßwert Substanz}}{\text{Mittelwert}_{\text{DMSO}} - \text{Blindwert}} \times 100 = \text{Hemmwert [\%]}$$

6 Anhang

6.1 Kristalldaten

Kristalldaten der Verbindung 7a:

Summenformel	$C_{14}H_{13}NO_3S$	
Molgewicht	275,31 $g\,mol^{-1}$	
Kristallgröße	0,13 x 0,55 x 0,70 mm^3	Gelber Kristall
Adsorption	$\mu = 2,29\,mm^{-1}$	Korrektur mit Psi-scans
Transmission	$T_{min} = 0,52, T_{max} = 1,0$	
Raumgruppe	P -1 (triklin)	
Gitterkonstanten	$a = 5,7559(5)\text{\AA}$	$\alpha = 109,483(7)^\circ$
(berechnet aus	$b = 10,1207(8)\text{\AA}$	$\beta = 97,467(8)^\circ$
25 Reflexen mit	$c = 12,001(1)\text{\AA}$	$\gamma = 98,903(8)^\circ$
$65^\circ < \Theta < 75^\circ$)	$V = 638,6(1)\text{\AA}^3$	$z = 2 \quad f(000) = 288$
Temperatur	298 K	
Dichte	$d_{rön} = 1,432\,g\,cm^{-3}$	

Datensammlung

Diffraktometer	CAD4 (Enraf-Nonius)
Strahlung	Cu-K α Graphitmonochromator
Scan - Type	$\omega/2\Theta$
Scan - Breite	0,8+0,14* $\tan(\Theta)$ und 25% links und rechts zur Untergrundbestimmung
Meßbereich	$1,5^\circ \leq \Theta \leq 75,0^\circ$
	$-7 \leq h \leq 0 \quad -12 \leq k \leq 12 \quad -14 \leq l \leq 15$
Reflexzahl:	
gemessen	2901
unabhängige	2628 ($R_{sigma} = 0,0315$)
beobachtete	2507 ($ F /\sigma(F) > 4,0$)

Datenkorrektur, Strukturauflösung und -verfeinerung

Korrekturen	Lorentz- und Polarisationskorrektur, während der Datensammlung auftretende Intensitätsschwankung von ca. 5% anhand der Kontrollreflexe mit einem kubischen Spline angeglichen				
Lösung	Programm: SIR-92 (Direkte Methoden)				
Verfeinerung	Programm: SHELXL-97 (Vollmatrixverfahren) 185 verfeinerte Parameter, gewichtete Verfeinerung: $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0799*p)^2 + 0,19*P]$ wobei $P = (Max(F_o^2, 0) + 2*F_c^2)/3$ Wasserstoffatome aus Differenzfouriersynthesen lokalisiert und reitend isotrop verfeinert. Nichtwasserstoffatome anisotrop verfeinert.				
Diskrepanzfaktor	$wR2 = 0,1211$ ($R1 = 0,0426$ für beobachtete Reflexe 0,0438 für alle Reflexe)				
Fitgüte	$S = 1,032$				
Maximale Änderung der Parameter	0,000 * e.s.d				
Maximale Peakhöhe in diff. Fouriersynthese	-0,38, 0,37 $e\text{\AA}^{-3}$				
Wasserstoffbrücke:					
D-H	d(D-H)	d(H...A)	<DHA	d(D...A)	A
N15-H15	0,808	2,012	132,61	2,628	O8

Endkoordinaten und äquivalente Auslenkungsparameter (Å²)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \cdot \sum \sum U_{ij} \mathbf{a}_i \cdot \mathbf{a}_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C1	0,5849(3)	-0,2007(2)	0,7861(1)	0,0337(5)
C2	0,5065(3)	-0,1997(2)	0,6691(1)	0,0351(5)
C3	0,6595(3)	-0,1219(2)	0,6214(2)	0,0442(6)
C4	0,8853(3)	-0,0465(2)	0,6861(2)	0,0465(7)
C5	0,9639(3)	-0,0456(2)	0,8004(2)	0,0456(6)
C6	0,8146(3)	-0,1216(2)	0,8489(2)	0,0399(6)
C7	0,4297(3)	-0,2769(2)	0,8446(1)	0,0359(5)
O8	0,2179(2)	-0,3340(2)	0,7998(1)	0,0524(5)
C9	0,5268(3)	-0,2819(2)	0,9649(1)	0,0343(5)
C10	0,7226(3)	-0,3422(2)	0,9833(2)	0,0423(6)
C11	0,7942(3)	-0,3536(2)	1,0937(2)	0,0512(7)
C12	0,6765(4)	-0,3015(2)	1,1869(2)	0,0541(8)
C13	0,4845(4)	-0,2392(2)	1,1698(2)	0,0528(7)
C14	0,4071(3)	-0,2313(2)	1,0582(2)	0,0431(6)
N15	0,2765(3)	-0,2768(2)	0,6059(1)	0,0427(5)
S16	0,16090(7)	-0,31527(4)	0,46479(3)	0,0385(2)
C17	0,3085(4)	-0,4426(2)	0,3821(2)	0,0521(7)
O18	0,2105(3)	-0,1906(2)	0,4340(1)	0,0589(6)
O19	-0,0838(2)	-0,3840(2)	0,4508(1)	0,0478(5)

Anisotrope Auslenkungsparameter

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
C1	0.0349(8)	0.0330(7)	0.0305(7)	0.0031(6)	0.0030(6)	0.0110(6)
C2	0.0373(8)	0.0343(7)	0.0308(7)	0.0028(6)	0.0025(6)	0.0116(6)
C3	0.0491(10)	0.0451(9)	0.0370(8)	-0.0013(7)	0.0038(7)	0.0197(7)
C4	0.0479(10)	0.0431(9)	0.0468(10)	-0.0041(7)	0.0092(8)	0.0200(8)
C5	0.0402(9)	0.0420(9)	0.0465(9)	-0.0057(7)	0.0010(7)	0.0148(7)
C6	0.0389(8)	0.0407(8)	0.0345(8)	-0.0012(6)	-0.0010(6)	0.0137(7)
C7	0.0349(8)	0.0390(8)	0.0306(7)	0.0019(6)	0.0014(6)	0.0129(6)
O8	0.0354(6)	0.0772(9)	0.0420(7)	-0.0083(6)	-0.0029(5)	0.0311(6)
C9	0.0335(7)	0.0354(7)	0.0310(7)	-0.0015(6)	0.0011(6)	0.0139(6)
C10	0.0398(8)	0.0453(9)	0.0422(9)	0.0074(7)	0.0048(7)	0.0181(7)
C11	0.0412(9)	0.058(1)	0.058(1)	0.0020(8)	-0.0044(8)	0.0338(9)
C12	0.050(1)	0.069(1)	0.0422(10)	-0.0091(9)	-0.0049(8)	0.0343(9)
C13	0.053(1)	0.067(1)	0.0364(9)	-0.0006(9)	0.0106(8)	0.0215(8)
C14	0.0391(8)	0.0509(9)	0.0393(9)	0.0054(7)	0.0077(7)	0.0183(7)
N15	0.0388(8)	0.0541(8)	0.0317(7)	-0.0048(6)	-0.0021(6)	0.0209(6)
S16	0.0359(3)	0.0490(3)	0.0316(3)	0.0049(2)	-0.0013(2)	0.0207(2)
C17	0.0442(10)	0.066(1)	0.0421(9)	0.0092(8)	0.0088(8)	0.0158(9)
O18	0.0644(9)	0.0644(9)	0.0566(8)	0.0069(7)	0.0001(7)	0.0403(7)
O19	0.0327(6)	0.0670(8)	0.0438(7)	0.0070(5)	-0.0022(5)	0.0250(6)

Endkoordinaten der H-Atome und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2$)

Atom	X	Y	Z	U_{iso}
H3	0,62004	0,12310	0,54063	0,067(7)
H4	0,99531	0,00254	0,64036	0,073(7)
H5	1,14114	0,00269	0,83993	0,055(6)
H6	0,87407	0,12757	0,91961	0,058(6)
H10	0,82363	0,37376	0,92020	0,058(6)
H11	0,94193	0,40530	1,10014	0,069(7)
H12	0,72734	0,30797	1,26140	0,064(7)
H13	0,40121	0,19991	1,23928	0,069(7)
H14	0,24774	0,19420	1,04000	0,057(6)
H15	0,202(2)	0,330(2)	0,6325(9)	0,065(7)
H17A	0,47035	0,40203	0,40114	0,080(5)
H17B	0,25945	0,53513	0,40114	0,080(5)
H17C	0,26445	0,46913	0,30114	0,080(5)

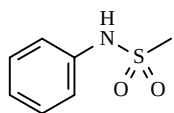
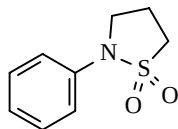
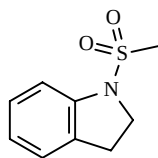
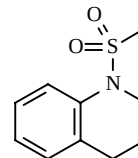
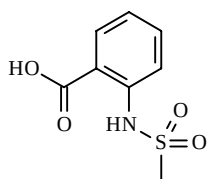
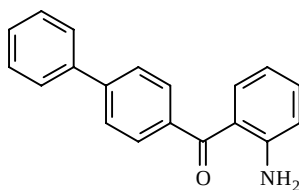
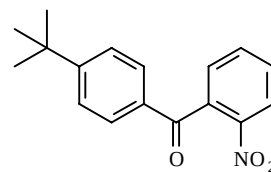
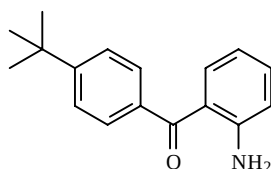
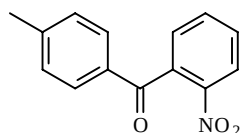
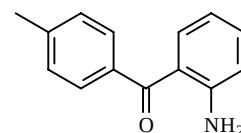
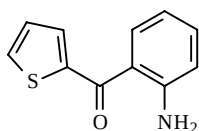
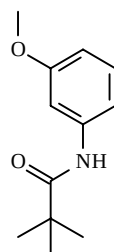
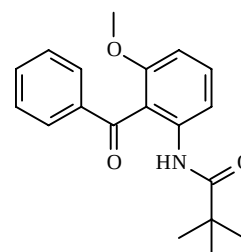
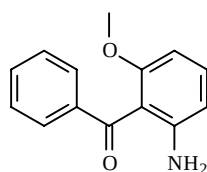
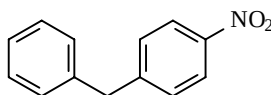
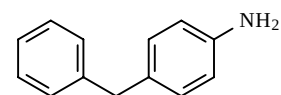
6.2 Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AA	Arachidonsäure
AB	AB-System
abs.	absolut
ACE	angiotensin converting enzyme
aliph.	aliphatisch
APHS	o-(Acetoxyphenyl)hept-2-ynyl-sulfid
Arg	Arginin
Arom.	Aromat
arom.	aromatisch
ASS	Acetylsalicylsäure
Ber.	Berechnet
COX-1 / -2	Cyclooxygenase-1 / -2
DC	Dünnschichtchromatographie
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EGF	epidermal growth factor
EI	elektronenstoßinduziert
ER	Endoplasmatisches Retikulum
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
Fp.	Festpunkt
Gef.	Gefunden
Gln	Glutamin
Glu	Glutaminsäure
5- / 12- / 15-HETE	5- / 12- / 15-Hydroxyeicosatetraensäure
12-HHT	12-Hydroxyheptadecatriensäure
5- / 12- / 15-HPETE	5- / 12- / 15-Hydroperoxyeicosatetraensäure
His	Histidin
HPLC	high performance liquid chromatography
IL	Interleukin
Ile	Isoleucin
IR	Infrarotspektrum
kB	kilo Base
Kp.	Kochpunkt
Lit.	Literatur
5- / 12-LO	5- / 12-Lipoxygenase
LPS	Lipopolysaccharide
LTB ₄ / C ₄ / D ₄ / E ₄	Leukotriene B ₄ / C ₄ / D ₄ / E ₄
MDA	Malondialdehyd
mRNA	messenger ribonucleic acid
MS	Massenspektrum
NDGA	Nordihydroguajarsäure
NMR	NMR-Spektrum
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PBS	phosphate-buffered-saline
PG	Prostaglandin
PGHS	Prostaglandin H ₂ -Synthase
ph	Phenyl
Phe	Phenylalanin

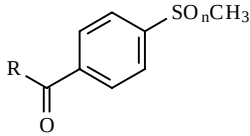
PLA ₂	Phospholipase A ₂
POD	Peroxidase
PPIX	Porphyrin-Einheit
R _f	R _f -Wert (relation to front)
RP	reversed-phase
RT	Raumtemperatur
SC	Säulenchromatographie
Ser	Serin
TBA	Thiobarbitursäure
TCA	Trichloressigsäure
TGF	transforming growth factor
THF	Tetrahydrofuran
TXA ₂ / B ₂	Thromboxan A ₂ / B ₂
Tyr	Tyrosin
Val	Valin
ZNS	Zentrales Nervensystem

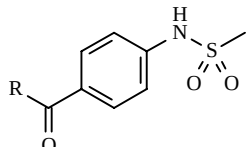
6.3 Formelanhang

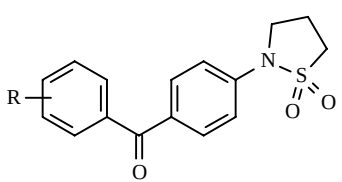
6.3.1 Vorstufen

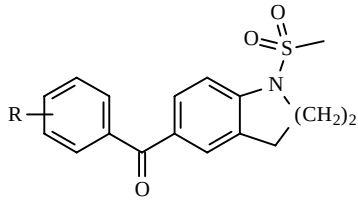
**III****IV****V****VI****VII****VIII****IX****X****XI****XII****XIII****XIV****XV****XVI****XVII****XVIII**

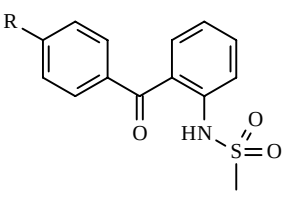
6.3.2 Testverbindungen

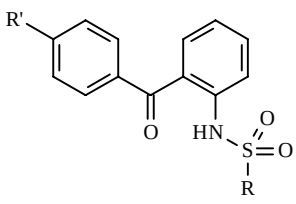
		
Verb. Nr.		R
n = 1	n = 2	
1a	2a	Phenyl
1b	2b	2-Chlorphenyl
1c	2c	2,4-Dichlorphenyl
1d	2d	2,6-Dichlorphenyl
1e	2e	4-Chlorphenyl
1f	2f	4-Methoxyphenyl
1g	2g	4-Methylphenyl
1h	2h	4-Nitrophenyl
1i	2i	2-Thienyl
1j	2j	2-Furyl

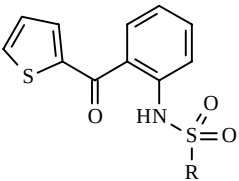
		
Verb. Nr.		R
n = 1	n = 2	
3a		Phenyl
3b		2-Chlorphenyl
3c		2,4-Dichlorphenyl
3d		2,6-Dichlorphenyl
3e		2,6-Difluorphenyl
3f		4-Chlorphenyl
3g		4-Methylphenyl
3h		2-Thienyl

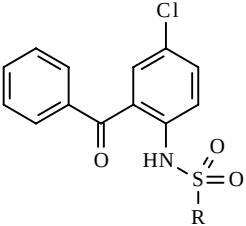
		
Verb. Nr.		R
n = 1	n = 2	
4a		H
4b		2-Cl
4c		2,4-di-Cl
4d		2,6-di-Cl
4e		2,6-di-F
4f		3-Cl
4g		3,4-di-Cl
4h		4-Cl
4i		4-OCH ₃
4j		4-CH ₃
4k		4-NO ₂

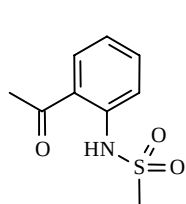
		
Verb. Nr.		R
n = 1	n = 2	
5a	6a	H
5b	6b	2-Cl
5c	6c	2,4-di-Cl
5d	6d	2,6-di-Cl
5e	6e	3,4-di-Cl
5f	6f	4-Cl

	
Verb. Nr.	R
7a	H
7b	CH ₃
7c	SCH ₃
7d	Phenyl
7e	<i>tert.</i> -Butyl

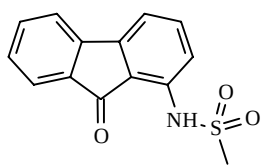
		
Verb. Nr.	R	R'
8a	Ph	H
8b	4-Methyl-ph	H
8c	4-Chlor-ph	H
8d	4-Methoxy-ph	H
8e	4- <i>tert.</i> -Butyl-ph	H
8f	3,5-bis-Trifluor-ph	H
8g	2-Naphthyl	H
8h	2-Thienyl	H
8i	4-Methyl-ph	Methyl
8j	4-Methyl-ph	4- <i>tert.</i> -Butyl

	
Verb. Nr.	R
9a	Methyl
9b	4-Methyl-ph
9c	4-Chlor-ph

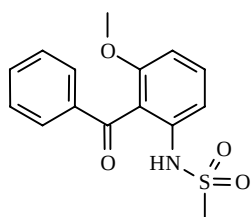
	
Verb. Nr.	R
10a	Methyl
10b	4-Methyl-ph
10c	4-Chlor-ph



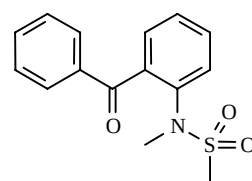
11



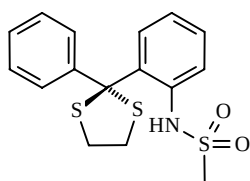
12



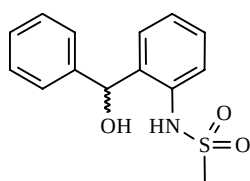
13



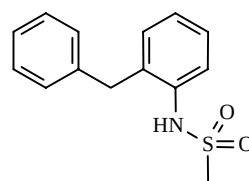
14



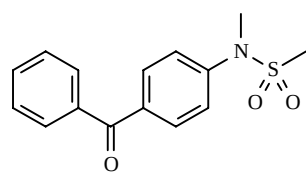
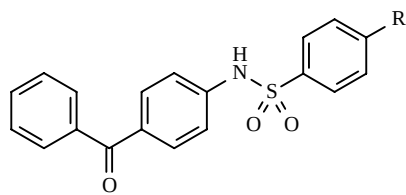
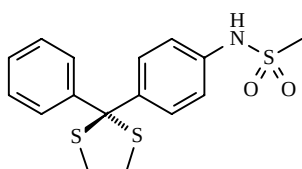
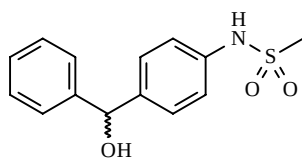
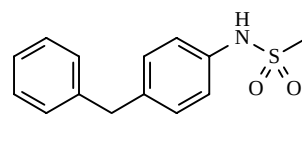
15

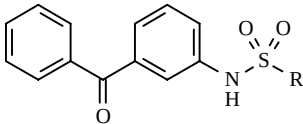


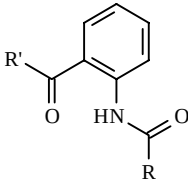
16

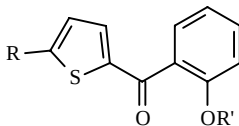


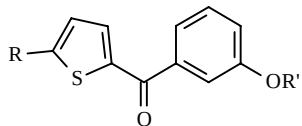
17

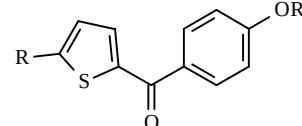
**18****R = CH₃ 19a****Cl 19b****20****21****22**

	
Verb. Nr.	R
23	Methyl
24a	4-Methyl-ph
24b	4-Chlor-ph

		
Verb. Nr.	R	R'
25a	Methyl	Ph
25b	4-Methyl-ph	Ph
25c	4-Chlor-ph	Ph
26a	4-Methyl-ph	4- <i>tert.</i> -Butyl-ph
26b	4-Chlor-ph	4- <i>tert.</i> -Butyl-ph
27	4-Chlor-ph	2-Thienyl

		
Verb. Nr	R	R'
31a	H	Methyl
31b	H	H
31c	H	Acetyl
31d	H	4-Nitro-benzoyl
31e	H	4-Cyano-benzoyl
31f	H	4-Chlor-benzoyl
32a	Cl	Methyl
32b	Cl	H
32c	Cl	Acetyl
32d	Cl	4-Nitro-benzoyl

		
Verb. Nr	R	R'
33a	H	Methyl
33b	H	H
33c	H	Acetyl
33d	H	4-Nitro-benzoyl

		
Verb. Nr	R	R'
28a	H	Methyl
28b	H	H
28c	H	Acetyl
28d	H	4-Nitro-benzoyl
29a	Cl	Methyl
29b	Cl	H
29c	Cl	Acetyl
29d	Cl	4-Nitro-benzoyl
30a	Ethyl	Methyl
30b	Ethyl	H
30c	Ethyl	Acetyl
30d	Ethyl	4-Nitro-benzoyl

7 Lebenslauf

Persönliche Angaben:

Name: Johannes Schweppenhäuser
Anschrift: Hasenrecherweg 25
55543 Bad Kreuznach
Geburtsdatum: 14. April 1969
Geburtsort: Bad Kreuznach
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1975 bis 1979 Grundschule Bad Kreuznach-Planig
1979 bis 1988 Gymnasium am Römerkastell Bad Kreuznach
Abitur: 21. Juni 1988

Grundwehrdienst:

10.1988 bis 12.1989 in Gießen und Kastellaun

Hochschulstudium:

10.1989 bis 09.1994 Studium der Pharmazie an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

Praktikum:

05.1994 bis 11.1994 Boehringer Mannheim
11.1994 bis 05.1995 Einhorn-Apotheke Bad Kreuznach
05.1995 3. Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung
06.1995 Approbation als Apotheker

Berufstätigkeit:

Seit 06.1995 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Arbeitskreis Professor Dr. G. Dannhardt.
Not- / Wochenenddienste in der Einhorn-Apotheke Bad Kreuznach

8 Literaturverzeichnis

- ¹ DeWitt, D.L. COX-2-selective inhibitors: the new super aspirins. *Mol. Pharmacol.* **1999**, 55, 625-631
- ² Marnett, L.J. Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. *Cancer Res.* **1992**, 52, 5575-5589
- ³ Smith, W.L., Marnett, L.J. Prostaglandin endoperoxide synthase: structure and catalysis. *Biochim. Biophys. Acta* **1991**, 1083, 1-17
- ⁴ Shimizu, T.; Yamamoto, S.; Hayaishi, O. Purification of PGH-PGD isomerase from rat brain. *Methods Enzymol.* **1982**, 86, 73-77
- ⁵ Christ-Hazelhof, E.; Nugteren, D.H. Isolation of PGH-PGD isomerase from rat spleen. *Methods Enzymol.* **1982**, 86, 77-84
- ⁶ Urade, Y.; Nagata, A.; Suzuki, Y.; Fujii, Y.; Hayaishi, O. Primary structure of rat brain prostaglandin D synthetase deduced from cDNA sequence. *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 1041-1045
- ⁷ Tanaka, Y.; Ward, S.L.; Smith, W.L. Immunochemical and kinetic evidence for two different prostaglandin H-prostaglandin-E isomerases in sheep vesicular gland microsomes. *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 1374-1381
- ⁸ Ujihara, M.; Tsuchida, S.; Satoh, K.; Sato, K.; Urade, Y. Biochemical and immunological demonstration of prostaglandin D₂, E₂, and F₂ alpha formation from prostaglandin H₂ by various rat glutathione S-transferase isozymes. *Arch. Biochem. Biophys.* **1988**, 264, 428-437
- ⁹ Hayashi, H.; Fujii, Y.; Watanabe, K.; Urade, Y.; Hayaishi, O. Enzymatic conversion of prostaglandin H₂ to prostaglandin F₂ alpha by aldehyde reductase from human liver: comparison to the prostaglandin F synthetase from bovine lung. *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 1036-1040
- ¹⁰ Ullrich, V.; Haurand, M. Thromboxane synthase as a cytochrome P450 enzyme. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res.* **1983**, 11, 105-110
- ¹¹ Shen, R.F.; Tai, H.-H. Immunoaffinity purification and characterization of thromboxane synthase from porcine lung. *J. Biol. Chem.* **1986**, 261, 11592-11599
- ¹² DeWitt, D.L.; Smith, W.L. Purification of prostacyclin synthase from bovine aorta by immunoaffinity chromatography. Evidence that the enzyme is a hemoprotein. *J. Biol. Chem.* **1983**, 258, 3285-3293
- ¹³ Graf, H.; Ruf, H.H.; Ullrich, V. Prostacyclin synthase, a cytochrome P450-enzyme. *Angew. Chem.* **1983**, 95, 497-498
- ¹⁴ Percival, M.D.; Ouellet, M.; Vincent, C.J.; Yergey, J.A.; Kennedy, B.P.; O'Neill, G.P. Purification and characterization of recombinant human cyclooxygenase-2. *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, 315, 111-118
- ¹⁵ Eberhart, C.E.; Du Bois, R.N. Eicosanoids and the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* **1995**, 109, 285-301
- ¹⁶ Steinhilber, D. Cyclooxygenase, Prostaglandine, ASS und ganz neue COX-Hemmstoffe. *Pharm. Ztg.* **1996**, 141, 3341-3348
- ¹⁷ Mutschler, E. Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 7. Auflage, Stuttgart, Wiss. Verl. Ges., **1996**
- ¹⁸ Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 6. Auflage, Mannheim; Leipzig; Wien; Zürich: BI-Wiss.-Verl., **1992**
- ¹⁹ Vane, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* **1971**, 231, 232-235

-
- ²⁰ Fu, J.-Y.; Masferrer, J.L.; Seibert, K.; Raz, A.; Needleman, P. The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 16737-16740
- ²¹ Masferrer, J.L.; Zweifel, B.S.; Seibert, K.; Needleman, P. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J. Clin. Invest.* **1990**, *86*, 1375-1379
- ²² Xie, W.L.; Chipman, J.G.; Robertson, D.L.; Erikson, R.L.; Simmons, D.L. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 2692-2696
- ²³ O'Banion, M.K.; Sadowski, H.B.; Winn, V.; Young, D.A. A serum- and glucocorticoid-regulated 4-kilobase mRNA encodes a cyclooxygenase-related protein. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 23261-23267
- ²⁴ Sirois, J.; Richards, J.S. Purification and characterization of a novel, distinct isoform of prostaglandin endoperoxide synthase induced by human chorionic gonadotropin in granulosa cells of rat preovulatory follicles. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 6382-6388
- ²⁵ Kujubu, D.A.; Fletcher, B.S.; Varnum, B.C.; Lim, R.W.; Herschman, H.R. TIS10, a phorbol ester tumor promotor-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 12866-12872
- ²⁶ Smith, W.L. In *CRC Handbook of Eicosanoids: Prostaglandins and related Lipids*. CRC Press, Boca Raton, **1987**, 175-184
- ²⁷ Kimmey, M.B. NSAID, ulcers, and prostaglandins. *J. Rheumatol.* **1992**, *19 Suppl 36*, 68-73
- ²⁸ Whelton, A. Renal effects of over-the-counter analgetics. *J. Clin. Pharmacol.* **1995**, *35*, 454-463
- ²⁹ Lee, S.H.; Soyoola, E.; Chanmugam, P.; Hart, S.; Sun, W.; Zhong, H.; Liou, S.; Simmons, D.; Hwang, D. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 25934-25938
- ³⁰ DuBois, R.N.; Awad, J.; Morrow, J.; Roberts, L.J.; Bishop, P.R. Regulation of eicosanoid production and mitogenesis in rat intestinal epithelial cells by transforming growth factor- α and phorbol ester. *J. Clin. Invest.* **1994**, *93*, 493-498
- ³¹ Coyne, D.W.; Nickols, M.; Bertrand, W.; Morrison, A.R. Regulation of mesangial cell cyclooxygenase synthesis by cytokines and glucocorticoids. *Am. J. Physiol.* **1992**, *263*, 97-102
- ³² Simmons, D.L.; Levy, D.B.; Yannoni, Y.; Erikson, R.L. Identification of a phorbol ester-repressible v-src-inducible gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, *86*, 1178-1182
- ³³ Seibert, K.; Zhang, Y.; Leahy, K.M.; Hauser, S.D.; Masferrer, J.L.; Perkins, W.; Lee, L.; Isakson, P.C. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 12013-12017
- ³⁴ Masferrer, J.L.; Seibert, K.; Zweifel, B.; Needleman, P. Endogenous glucocorticoids regulate an inducible cyclooxygenase enzyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1992**, *89*, 3917-3921
- ³⁵ Masferrer, J.L.; Zweifel, B.S.; Manning, P.T.; Hauser, S.D.; Leahy, K.M.; Smith, W.G.; Isakson, P.C.; Seibert, K. Selective inhibition of inducible cyclooxygenase 2 *in vivo* is anti-inflammatory and non-ulcerogenic. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 3228-3232
- ³⁶ Vane, J.R. Towards a better aspirin. *Nature* **1994**, *367*, 215-216
- ³⁷ Hemler, M.; Lands, W.E.M.; Smith, W.L. Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J. Biol. Chem.* **1976**, *251*, 5575-5579
- ³⁸ DeWitt, D.L.; Smith, W.L. Primary structure of prostaglandin G/H synthase from sheep vesicular gland determined from the complementary DNA sequence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, *85*, 1412-1416

-
- ³⁹ Merlie, J.P.; Fagan, D.; Mudd, J.; Needleman, P. Isolation and characterization of the complementary DNA for sheep seminal vesicle prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase). *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 3550-3553
- ⁴⁰ Yokoyama, C.; Takai, T.; Tanabe, T. Primary structure of sheep prostaglandin endoperoxide synthase deduced from cDNA sequence. *FEBS Lett* **1988**, *231*, 347-351
- ⁴¹ Funk, C.D.; Funk, L.B.; Kennedy, M.E.; Pong, A.S.; Fitzgerald, G.A. Human platelet/erythroleukemia cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal assignment. *FASEB J.* **1991**, *5*, 2304-2312
- ⁴² Jones, D.A.; Carlton, D.P.; McIntyre, T.M.; Zimmerman, G.A.; Prescott, S.M. Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 9049-9054
- ⁴³ Vane, J.R.; Botting, R.M. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm. Res.* **1998**, *47*, Suppl. 2, 78-87
- ⁴⁴ Barnett, J.; Chow, J.; Ives, D.; Chiou, M.; Mackenzie, R.; Osen, E.; Nguyen, B.; Tsing, S.; Bach, C.; Freire, J.; Chan, H.; Sigal, E.; Ramesha, C. Purification, characterization and selective inhibition of human prostaglandin G/H synthase I and II expressed in the baculovirus system. *Biochim. Biophys. Acta* **1994**, *1209*, 130-139
- ⁴⁵ Picot, D.; Loll, P.J.; Garavito, R.M. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase 1. *Nature* **1994**, *367*, 243-249
- ⁴⁶ Kurumbail, R.G.; Stevens, A.M.; Gierse, J.K.; McDonald, J.J.; Stegeman, R.A.; Pak, J.Y.; Gildehaus, D.; Miyashiro, J.M.; Penning, T.D.; Seibert, K.; Isakson, P.C.; Stallings, W.C. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* **1996**, *384*, 644-648
- ⁴⁷ Morita, I.; Schindler, M.; Regier, M.K.; Otto, J.C.; Hori, T.; DeWitt, D.L.; Smith, W.L. Different intracellular locations for prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2. *J. Biol. Chem.* **1995**, *18*, 10902-10908
- ⁴⁸ Campell, I.D.; Bork, P. Epidermal growth factor-like modules. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1993**, *3*, 385-392
- ⁴⁹ Wong, E.; Bayly, C.; Waterman, H.L.; Riendeau, D.; Mancini, J.A. Conversion of prostaglandin G/H synthase-1 into an enzyme sensitive to PGHS-2-selective inhibitors by a double His⁵¹³ → Arg and Ile⁵²³ → Val mutation. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 9280-9286
- ⁵⁰ Samuelsson, B. The incorporation of oxygen in the conversion of 8,11,14-eicosatrienoic acid to prostaglandin E₁. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3011-3013
- ⁵¹ Hamberg, M.; Samuelsson, B. On the mechanism of the biosynthesis of prostaglandins E-1 and F-1-α. *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 5336-5343
- ⁵² Hamberg, M.; Samuelsson, B. Oxygenation of unsaturated fatty acids by the vesicular gland of sheep. *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 5344-5354
- ⁵³ Ruf, H.H.; Raab-Brill, U.; Blau, C. A model for the catalytic mechanism of prostaglandin endoperoxide synthase. *Biochem. Soc. Trans.* **1993**, *21*, 739-744
- ⁵⁴ Shimokawa, T.; Kulmacz, R.J.; DeWitt, D.L.; Smith, W.L. Tyrosine 385 of prostaglandin endoperoxide synthase is required for cyclooxygenase catalysis. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 20073-20076
- ⁵⁵ Eling, T.E.; Thompson, D.C.; Foureman, G.L.; Curtis, J.F.; Hughes, M.F. Prostaglandin H synthase and xenobiotic oxidation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1990**, *30*, 1-45

-
- ⁵⁶ Egan, R.W.; Gale, P.H.; VandenHeuvel, W.J.A., Baptista, E.M.; Kuehl, F.A. Mechanism of oxygen transfer by prostaglandin hydroperoxidase. *J. Biol. Chem.* **1980**, 255, 323-326
- ⁵⁷ Plé, P.; Marnett, L.J. Alkylarylsulfides as peroxidase reducing substrates for prostaglandin H synthase. Probes for the reactivity and environment of the ferryl-oxo complex. *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 13983-13993
- ⁵⁸ Griswold, D.E.; Adams, J.L. Constitutive cyclooxygenase (COX-1) and inducible cyclooxygenase (COX-2): rationale for selective inhibition and progress to date. *Med. Res. Rev.* **1996**, 16, 181-206
- ⁵⁹ Marshall, P.J.; Kulmacz, R.J.; Lands, W.E.M. Constraints on prostaglandin biosynthesis in tissues. *J. Biol. Chem.* **1987**, 262, 3510-3517
- ⁶⁰ Vane, J.R.; Bakhle, Y.S.; Botting, R.M. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1998**, 38, 97-120
- ⁶¹ Donnelly, M.T.; Hawkey, C.J. Review article: COX-II inhibitors -a new generation of safer NSAIDs? *Aliment. Pharmacol. Ther.* **1997**, 11, 227-236
- ⁶² Carabaza, A.; Cabré, F.; Rotllan, E.; Gómez, M.; Gutiérrez, M.; García, M.L.; Mauleón, D. Stereoselective inhibition of inducible cyclooxygenase by chiral nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Clin. Pharmacol.* **1996**, 36, 505-512
- ⁶³ Caldwell, J.; Hutt, A.J.; Fournel-Gigleux, S. The metabolic chiral inversion and dispositional enantioselectivity of the 2-arylpropionic acids and their biological consequences. *Biochem. Biopharm.* **1988**, 37, 105-114
- ⁶⁴ Patrignani, P.; Panara, M.R.; Sciulli, M.G.; Santini, G.; Renda, G.; Patrono, C. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide synthase-1 and -2 by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Physiol. Pharmacol.* **1997**, 48, 623-631
- ⁶⁵ Black, W.C.; Bayly, C.; Belley, M.; Chan, C.-C.; Charleson, S.; Denis, D.; Gauthier, J.Y.; Gordon, R.; Guay, D.; Kargman, S.; Lau, C.K.; Leblanc, Y.; Mancini, J.; Ouellet, M.; Percival, D.; Roy, P.; Skorey, K.; Tagari, P.; Vickers, P.; Wong, E.; Xu, L.; Prasit, P. From indomethacin to a selective COX-2-inhibitor: development of indolealkanoic acids as potent and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 725-730
- ⁶⁶ Mitchell, J.A.; Akarasereenont, P.; Thiemermann, C.; Flower, R.J.; Vane, J.R. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 11693-11697
- ⁶⁷ Vane, J.R.; Botting, R.M. New insights into the mode of action of antiinflammatory drugs. *Inflamm. Res.* **1995**, 44, 1-10
- ⁶⁸ Dannhardt, G.; Laufer, S. Structural approaches to explain the selectivity of COX-2 inhibitors: is there a common pharmacophore? *Curr. Pharm. Des.*, in press
- ⁶⁹ Patent; Minnesota Mining Manufg.; ZA 6803935; **1968**
- ⁷⁰ Patent; Minnesota Mining Manufg.; DE 1917821; **1969**
- ⁷¹ Patent; Minnesota Mining Manufg.; DE 2118191 und 2118192; **1971**
- ⁷² Harrington, J.K.; Robertson, J.E.; Kvam, D.C.; Hamilton, R.R.; McGurran, K.T.; Trancik, R.J.; Swingle, K.F.; Moore, G.G.; Gerster, J.F. Antiinflammatory agents. I. 3-Benzoylfluoroalkanesulfonanilides. *J. Med. Chem.* **1970**, 13, 137
- ⁷³ Talley, J.J. Selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *Exp. Opin. Ther. Patents* **1997**, 7, 55-62

-
- ⁷⁴ Gans, K.R.; Galbraith, W.; Roman, R.J.; Haber, S.B.; Kerr, J.S.; Schmidt, W.K.; Smith, C.; Hewes, W.E.; Ackerman, N.R. Anti-inflammatory and safety profile of DuP 697, a novel orally effective prostaglandin synthesis inhibitor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1990**, *254*, 180-187
- ⁷⁵ Reitz, D.B.; Seibert, K. Selective cyclooxygenase inhibitors. *Ann. Rep. Med. Chem.* **1995**, *30*, 179-188
- ⁷⁶ Gierse, J.K.; Hauser, S.D.; Creely, D.P.; Koboldt, C.; Rangwala, S.H.; Isakson, P.C.; Seibert, K. Expression and selective inhibition of the constitutive and inducible forms of human cyclo-oxygenase. *Biochem. J.* **1995**, *305*, 479-484
- ⁷⁷ Penning, T.D.; Talley, J.J.; Bertenshaw, S.R.; Carter, J.S.; Collins, P.W.; Docter, S.; Graneto, M.J.; Lee, L.F.; Malecha, J.W.; Miyashiro, J.M.; Rogers, R.S.; Rogier, D.J.; Yu, S.S.; Anderson, G.D.; Burton, E.G.; Cogburn, J.N.; Gregory, S.A.; Koboldt, C.M.; Perkins, W.E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A.W.; Zhang, Y.Y.; Isakson, P.C. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazol class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamid (SC-58635, celecoxib). *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347-1365
- ⁷⁸ Hawkey, C.J. COX-2 inhibitors. *Lancet* **1999**, *353*, 307-314
- ⁷⁹ Leblanc, Y.; Black, W.C.; Chan, C.C.; Charleson, S.; Delorme, D.; Denis, D.; Gauthier, J.Y.; Grimm, E.L.; Gordon, R.; Guay, D.; Hamel, P.; Kargman, S.; Lau, C.K.; Mancini, J.; Ouellet, M.; Percival, D.; Roy, P.; Skorey, K.; Tagari, P.; Vickers, P.; Wong, E.; Xu, L.; Prasit, P. Synthesis and biological evaluation of both enantiomers of L-761,000 as inhibitors of cyclooxygenase 1 and 2. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 731-736
- ⁸⁰ Luong, C.; Miller, A.; Barnett, J.; Chow, J.; Ramesha, C.; Browner, M.F. Flexibility of the NSAID binding site in the structure of human cyclooxygenase-2. *Nat. Struct. Biol.* **1996**, *3*, 927-933
- ⁸¹ Kalgutkar, A.S.; Crews, B.C.; Rowlinson, S.W.; Garner, C.; Seibert, K.; Marnett, L.J. Aspirin-like molecules that covalently inactivate cyclooxygenase-2. *Science* **1998**, *280*, 1268-1270
- ⁸² Kalgutkar, A.S.; Kozak, K.R.; Crews, B.C.; Hochgesang, G.P.; Marnett, L.J. Covalent modification of cyclooxygenase-2 (COX-2) by 2-acetoxyphenyl alkyl sulfides, a new class of selective COX-2 inactivators. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4800-4818
- ⁸³ Meade, E.A.; Smith, W.L.; DeWitt, D.L. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isoenzymes by aspirin and other non-steroidal antiinflammatory drugs. *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 6610-6614
- ⁸⁴ Bhattacharyya, D.K.; Lecomte, M.; Rieke, C.J.; Garavito, R.M.; Smith, W.L. Involvement of arginine 120, glutamate 524, and tyrosin 355 in the binding of arachidonate and 2-phenylpropionic acid inhibitors to the cyclooxygenase active site of ovine prostaglandin endoperoxide H synthase-1. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 2179-2184
- ⁸⁵ Copeland, R.A.; Williams, J.M.; Giannaras, J.; Nurnberg, S.; Convington, M.; Pinto, D.; Pick, S.; Trzaskos, J.M. Mechanism of selective inhibition of the inducible isoform of prostaglandin G/H synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *91*, 11202-11206
- ⁸⁶ So, O.-Y.; Scarafia, E.; Mak, A.Y.; Callan, O.H.; Swinney, D.C. The dynamics of prostaglandin H synthases. Studies with prostaglandin H synthase 2 Y355F unmask mechanisms of time-depent inhibition and allosteric activation. *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*, 5801-
- ⁸⁷ Swinney, D.C.; Mak, A.Y.; Barnett, J.; Ramesha, C.S. Differential allosteric regulation of prostaglandin H synthase 1 and 2 by arachidonic acid. *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 12393-
- ⁸⁸ Gierse, J.K.; McDonald, J.J.; Hauser, S.D.; Rangwala, S.H.; Koboldt, C.M.; Seibert, K. A single amino acid difference between cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) reverses the selectivity of COX-2 specific inhibitors. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 15810-15814

-
- ⁸⁹ Parfenova, H.; Eidson, T.H.; Leffler, C.W. Upregulation of COX-2 in cerebral microvascular endothelial cells by smooth muscle cell signals. *Am. J. Physiol.* **1997**, *273*, C277-288
- ⁹⁰ Zimmermann, K.C.; Sarbia, M.; Schrör, K.; Weber, A.A. Constitutive cyclooxygenase-2-expression in healthy human and rabbit gastric mucosa. *Mol. Pharmacol.* **1998**, *54*, 536-540
- ⁹¹ Kömhoff, M.; Gröne, H.; Klein, T.; Seyberth, H.W.; Nüsing, R.M. Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am. J. Physiol.* **1997**, *272*, F460-468
- ⁹² Morham, S.G.; Langenbach, R.; Loftin, C.D.; Tiano, H.F.; Vouloumanos, N.; Jennette, J.C.; Mahler, J.F.; Kluckman, K.D.; Ledford, A.; Lee, C.A. et al. Prostaglandin synthase 2 gene disruption causes severe renal pathology in the mouse. *Cell* **1995**, *83*, 473-482
- ⁹³ Sorli, C.H.; Zhang, H.-J.; Armstrong, M.B.; Rajotte, R.V.; Macclouf, J.; Robertson, R.P. Basal expression of cyclooxygenase-2 and nuclear factor-interleukin 6 are dominant and coordinately regulated by interleukin 1 in the pancreatic islet. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, *95*, 1788-1793
- ⁹⁴ Beiche, F.; Scheuerer, S.; Brune, K.; Geisslinger, G.; Goppelt-Strube, M. Up-regulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation. *FEBS Lett.* **1996**, *390*, 165-169
- ⁹⁵ Asano, K.; Lilly, C.M.; Drazen, J.M. Prostaglandin G/H synthase-2 is the constitutive and dominant isoform in cultured human lung epithelial cells. *Am. J. Physiol.* **1996**, *271*, L126-131
- ⁹⁶ Walenga, R.W.; Kester, M.; Coroneos, E.; Butcher, S.; Dwivedi, R.; Statt, C. Constitutive expression of prostaglandin endoperoxide G/H synthetase (PGHS)-2 but not PGHS-1 in human tracheal epithelial cells in vitro. *Prostaglandins* **1996**, *52*, 341-359
- ⁹⁷ Stokes, J.B. Effect of prostaglandin E₂ on chloride transport across the rabbit thick ascending limb of Henle. Selective inhibitions of the medullary portion. *J. Clin. Invest.* **1979**, *64*, 495-502
- ⁹⁸ Harris, R.C.; McKanna, J.A.; Akai, Y.; Jacobson, H.R.; Dubois, R.N.; Breyer, M.D. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J. Clin. Invest.* **1994**, *94*, 2504-2510
- ⁹⁹ Weber, A.-A.; Zimmermann, K.C.; Meyer-Kirchrath, J.; Schrör, K. Cyclooxygenase-2 in human platelets as a possible factor in aspirin resistance. *Lancet* **1999**, *353*, 900
- ¹⁰⁰ Yamagata, K.; Andreasson, K.I.; Kaufmann, W.E.; Barnes, C.A.; Worley, P.F. Expression of a mitogen-inducible cyclooxygenase in brain neurons: regulation by synaptic activity and glucocorticoids. *Neuron* **1993**, *11*, 371-386
- ¹⁰¹ Breder, C.D.; DeWitt, D.; Kraig, R.P. Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. *J. Comp. Neurol.* **1995**, *355*, 296-315
- ¹⁰² Breder, C.D.; Saper, C.B. Expression of inducible cyclooxygenase mRNA in the mouse brain after systemic administration of bacterial lipopolysaccharides. *Brain Res.* **1996**, *713*, 64-69
- ¹⁰³ Futaki, N.; Yoshikawa, K.; Hamasaka, Y.; Arai, I.; Higushi, S.; Iizuka, H.; Otomo, S. NS-398, a novel non-steroidal anti-inflammatory drug with potent analgesic and antipyretic effects, which causes minimal stomach lesions. *Gen. Pharmacol.* **1993**, *24*, 105-110
- ¹⁰⁴ Chakraborty, I.; Das, S.K.; Wang, J.; Dey, S.K. Developmental expression of the cyclo-oxygenase-1 and cyclo-oxygenase-2 genes in the peri-implantation mouse uterus and their differential regulation by the blastocyst and ovarian steroids. *J. Mol. Endocrinol.* **1996**, *16*, 107-122
- ¹⁰⁵ Gibb, W.; Sun, M. Localization of prostaglandin H synthase type 2 protein and mRNA in term human fetal membranes and decidua. *J. Endocrinol.* **1996**, *150*, 497-503

-
- ¹⁰⁶ Langenbach, R.; Morham, S.G.; Tiano, H.F.; Loftin, C.D.; Ghanayem, B.I.; Chulada, P.C.; Mahler, J.F.; Lee, C.A.; Goulding, E.H.; Kluckman, K.D.; Kim, H.S.; Smithies, O. Prostaglandin synthase 1 gene disruption in mice reduces arachidonic acid-induced inflammation and indomethacin-induced gastric ulceration. *Cell* **1995**, *83*, 483-492
- ¹⁰⁷ Whittle, B.J.R. Neuronal and endothelium-derived mediators in the modulation of gastric microcirculation: integrity in the balance. *Br. J. Pharm.* **1993**, *110*, 3-17
- ¹⁰⁸ Dinchuk, J.E.; Car, B.D.; Focht, R.J.; Johnston, J.J.; Jaffee, B.D.; Covington, M.B.; Contel, N.R.; Eng, V.M.; Collins, R.J.; Czerniak, P.M.; Correy, S.A.; Trzaskos, J.M. Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature* **1995**, *378*, 406-409
- ¹⁰⁹ Stewart, W.F.; Kawas, C.; Corrada, M.; Metter, E.J. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* **1997**, *48*, 626-632
- ¹¹⁰ Happel, H.; Muller, N. Inflammatory and immunological mechanisms in Alzheimer's disease. *Drug News Perspect* **1995**, *8*, 599-608
- ¹¹¹ Yan, S.D.; Zhu, H.; Fu, J.; Yan, S.F.; Roher, A.; Tourtellotte, W.W.; Rajavashisth, T.; Chen, X.; Goodman, G.C.; Stern, D.; Schmidt, A.M. Amyloid- β peptide-receptor for advanced glycation endproduct interaction elicits neuronal expression of macrophage-colony stimulating factor: A proinflammatory pathway in Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, *94*, 5296-5301
- ¹¹² Spaziani, E.P.; Lantz, M.e.; Benoit, R.R.; O'Brien, W.F. The induction of cyclooxygenase-2 (COX-2) in intact human amnion tissue by interleukin-4. *Prostaglandins* **1996**, *51*, 215-223
- ¹¹³ Sawdy, R.; Slater, D.; Fisk, N.; Edmonds, D.K.; Bennett, P. Use of a cyclo-oxygenase type-2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. *Lancet* **1997**, *350*, 265-266
- ¹¹⁴ Thun, M.J.; Namboodiri, M.M.; Calle, E.E. Flanders, W.D.; Heath, C.W.J. Aspirin use and risk of fatal colon cancer. *Cancer Res.* **1993**, *53*, 1322-1327
- ¹¹⁵ Giovannucci, E.; Egan, K.M.; Hunter, D.J.; Stampfer, M.J.; Colditz, G.A.; Willett, W.C.; Speizer, F.E. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N. Engl. J. Med.* **1995**, *333*, 609-614
- ¹¹⁶ Giovannucci, E.; Rimm, E.B.; Stampfer M.J.; Colditz, G.A.; Ascherio, A.; Willett, W.C. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann. Intern. Med.* **1994**, *121*, 241-246
- ¹¹⁷ Giardiello, F.M.; Hamilton, S.R.; Krush, A.J.; Piantadosi, S.; Hyland, L.M.; Celano, P.; Booker, S.V.; Robinson, C.R.; Offerhaus, G.J. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N. Engl. J. Med.* **1993**, *328*, 1313-1316
- ¹¹⁸ Eberhart, C.E.; Coffey, R.J.; Radhika, A.; Giardiello, F.M.; Ferrenbach, S.; DuBios, R.N. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* **1994**, *107*, 1183-1188
- ¹¹⁹ Oshima, M.; Dinchuk, J.E.; Kargman, S.L.; Oshima, H.; Hancock, B.; Kwong, E.; Trzaskos, J.M.; Evans, J.F.; Taketo, M.M. Suppression of intestinal polyposis of in *Apc*^{A716} knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell* **1996**, *87*, 803-809
- ¹²⁰ Tsujii, M.; Kawano, S.; Tsuji, S.; Sawaoka, H.; Hori, M.; DuBios, R.N. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* **1998**, *93*, 705-716
- ¹²¹ Mangelsdorf, D.J.; Evans, R.M. The RXR heterodimer and orphan receptors. *Cell* **1995**, *83*, 841-850
- ¹²² Lee, J.; Kim, H.; Jeong, S.; Kim, I. Induction of p53 and apoptosis by delta 12-PGJ₂ in human hepatocarcinoma SK-HEP-1 cells. *FEBS Lett.* **1995**, *368*, 348-352

-
- ¹²³ Lu, X.; Xie, W.; Reed, D.; Bradshaw, W.S.; Simmons, D.L. Nonsteroidal antiinflammatory drugs cause apoptosis and induce cyclooxygenases in chicken embryo fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 7961-7965
- ¹²⁴ Clissold, S.P. Paracetamol and Phenacetin. *Drugs* **1986**, *32* (Suppl. 4), 46-49
- ¹²⁵ Vane, J.R.; Botting, R.M. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm. Res.* **1998**, *47* (Suppl. 2); S78-S87
- ¹²⁶ Reitz, D.B.; Li, J.J.; Norton, M.B.; Reinhard, E.J.; Collins, J.T.; Anderson, G.D.; Gregory, S.A.; Koboldt, C.M.; Perkins, W.E.; Seibert, K.; Isakson, P.C. Selective cyclooxygenase inhibitors: novel 1,2-diarylcyclopentenes are potent and orally active COX-2 inhibitors. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3878-3881
- ¹²⁷ Moore, G.G.I.; Harrington, J.K. Antiinflammatory Fluoroalkanesulfonanilides. 3. Other Fluoroalkanesulfonamido diaryl systems. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 386-391
- ¹²⁸ Trepka, R.D.; Harrington, J.K.; Robertson, J.E.; Waddington, J.T. Fluoroalkanesulfonanilides, a new class of herbicides. *J. Agric. Food Chem.* **1970**, *18*, 1176-1177
- ¹²⁹ Dannhardt, G.; Lehr, M. In-vitro evaluation of 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors using bovine neutrophils and platelets and HPLC. *J. Pharm. Pharmacol.* **1992**, *44*, 419-424
- ¹³⁰ Dannhardt, G.; Flemmer, L.; Hartmann, R.W.; Kleber, A.; Schulze, E. Spectrofluorimetric quantification of malondialdehyde for evaluation of cyclooxygenase-1/thromboxane synthase inhibition. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1998**, *331*, 359-364
- ¹³¹ Ledergerber, D.; Hartmann, R.W. Development of screening assay for the in vitro evaluation of thromboxane A₂ synthase inhibitors. *J. Enzyme. Inhib.* **1995**, *9*, 253-261
- ¹³² Morris, R.H.K.; Davies, G.G. Thin layer chromatographic identification of thromboxane B₂ in serum, and platelet rich plasma stimulated by arachidonic acid and collagen. *Ann. Clin. Biochem.* **1993**, *30*, 203-204
- ¹³³ Patrignani, P.; Panara, M.R.; Greco, A.; Fusco, O.; Natoli, C.; Iacobelli, S.; Cipollone, F.; Ganci, A.; Creminon, C.; Macclouf, J.; Patrono, C. Biochemical and pharmacological characterization of the cyclooxygenase activity of human blood prostaglandin endoperoxide synthases. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, *271*, 1705-1712
- ¹³⁴ Lieb, K.; Fiebich, B.L.; Busse-Grawitz, M.; Hüll, M.; Berger, M.; Bauer, J. Effects of substance P and selected other neuropeptides on the synthesis of interleukin-1 β and interleukin-6 in human monocytes: a re-examination. *J. Neuroimmun.* **1996**, *67*, 77-81
- ¹³⁵ Laufer, S.; Augustin, J. Dannhardt, G.; Kiefer, W. (6,7-Diaryldihydropyrrolizin-5-yl)acetic acids, a novel class of potent dual inhibitors of both cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1894-1897
- ¹³⁶ Laufer, S.; Striegel, H.-G.; Neher, K.; Zechmeister, P.; Donat, C.; Stolingwa, K.; Baur, S.; Tries, S.; Kammermeier, T.; Dannhardt, G.; Kiefer, W. Synthesis and evaluation of a novel series of pyrrolizine derivatives as dual cyclooxygenase-1 and 5-lipoxygenase inhibitors. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1997**, *330*, 307-312
- ¹³⁷ Ulbrich, H.; persönliche Mitteilung
- ¹³⁸ Oinuma, H.; Miyake, K.; Yamanaka, M.; Nomoto, K.-I.; Katoh, H.; Sawada, K.; Shino, M.; Hamano, S. 4'-[4-Piperidyl]carbonyl]methanesulfonanilides as potent, selective, bioavailable class III antiarrhythmic agents. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 903-905
- ¹³⁹ Lis, R.; Davey, D.D.; Morgan, T.T.; Lumma, W.C.; Wohl, R.; Jain, V.K.; Wan, C.N.; Argentieri, T.M.; Sullivan, M.E.; Cantor, E.H. Synthesis and antiarrhythmic activity of novel 3-alkyl-1-[omega-[4-

- [(alkylsulfonyl)amino]phenyl]-omega-hydroxylalkyl]-1H-imidazolium salts and related compounds. 2. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 2303-2309
- ¹⁴⁰ Ayyangar, N.R.; Lahoti, R.J.; Srinivasan, K.V.; Daniel, T. (Trichlormethyl)benzene: a versatile reagent for the preparation of substitutes benzophenones. *Synthesis* **1991**, 322-324
- ¹⁴¹ Helferich, B.; Kleb, K.G. Über Sultame, I. *N*-Aryl-Sultame. *Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 635, 91-96
- ¹⁴² Helferich, B.; Geist, K.; Plümpe, H. Über Sultame, V. *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 651, 17-29
- ¹⁴³ Helferich, B.; Dhein, R. Über Sultame, VI. *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 651, 29-33
- ¹⁴⁴ Erman, W.F.; Kretschmar, H.C. Syntheses and facile cleavage of five-membered ring sultames. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4841-4850
- ¹⁴⁵ Cooper, G.F. Synthesis of substituted 1,3-propanesultames from *N*-substituted 2-amino alcohols. *Synthesis* **1991**, 859-860
- ¹⁴⁶ Ketcha, D., M.; Lieurance, B.A.; Homan, D.F.J.; Gribble, G.W. Synthesis of alkyl-substituted *N*-protected indoles via acylation and reductive deoxygenation. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4350-4356
- ¹⁴⁷ Walsh, D.B. The synthesis of 2-aminobenzophenones. *Synthesis* **1980**, 677-688
- ¹⁴⁸ Miyachi, N.; Yanagawa, Y.; Iwasaki, H.; Ohara, Y.; Hiyama, T. A novel synthetic method of HMG-CoA reductase inhibitor NK-104 via a hydroboration-cross coupling sequence. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 8267-8270
- ¹⁴⁹ Guilhemat, R.; Pereyre, M.; Pétraud, M. Fonctionalisation d'hydrocarbures aromatiques polycycliques. Introduction de fonctions alcool, acide ou amine sur le biphenyle, le fluorène ou le phénanthrène. *Bulletin Soc. Chim. Fr.* **1980**, II, 334-344
- ¹⁵⁰ Hunziker, F.; Fischer, R.; Kipfer, P.; Schmutz, J.; Bürki, H.R.; Eichenberger, E.; White, T.G. Neuroleptic piperazinyl derivatives of 10*H*-thieno [3,2-*c*][1] benzazepines and 4*H*-thieno [2,3-*c*][1] benzazepines. *Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther.* **1981**, 16, 391-398
- ¹⁵¹ Beger, J.; Neumann, R.; Gloe, K.; Mühl, P. Sulfonylaminoxime als Extraktionsmittel für Kupfer(II). *J. Prakt. Chem.* **1988**, 330, 683-694
- ¹⁵² Sternbach, L.H.; Fryer, R.I.; Metlesics, W.; Sach, G., Stempel, A. Quinazolines and 1,4-Benzodiazepines. V. *o*-Aminobenzophenones. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3781-3788
- ¹⁵³ Fuhrer, W.; Gschwend, H.W. Ortho functionalisation of aromatic Amines: ortho lithiation of *N*-pivaloyl-anilines. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1133-1136
- ¹⁵⁴ Ong, B.S. A simple and efficient method of thioacetal- and ketalization. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 4225-4228
- ¹⁵⁵ Sondej, S.C.; Katzenellenbogen, J.A. gem-Difluoro compounds: a convenient preparation from ketones and aldehydes by halogen fluoride treatment of 1,3-dithiolanes. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3508-3513
- ¹⁵⁶ Weymann, M.; Pfengle, W.; Schollmeyer, D.; Kunz, H. Enantioselective syntheses of 2-alkyl, 2,6-di-alkylpiperidines and indolizine alkaloids through diastereoselective Mannich-Michael reactions. *Synthesis* **1997**, 1151-1160
- ¹⁵⁷ Dewhirst, F.E. Structure-activity relationships for inhibition of prostaglandin cyclooxygenase by phenolic compounds. *Prostaglandins* **1980**, 20, 209-222
- ¹⁵⁸ Varache-Béranger, M.; Nuhlich, A.; Devaux, G. Pharmacomodulation d'arylcétones thiophéniques anti-agrégantes plaquettaires. *Eur. J. Med. Chem.* **1988**, 23, 501-510

-
- ¹⁵⁹ Royer, R.; Demerseman, P. Sur le transfert intermoléculaire du groupe acétyle au cours des réactions de Friedel et Crafts avec les chlorures d'acétoxybenzoyles. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1682-1686
- ¹⁶⁰ Buu-Hoi, N.P.; Hoan, N.; Xuong, N.D. Études dans la série du thiophène. V. Nouvelles cétones thiophéniques et leurs dérivés. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1950**, 69, 1083-1101
- ¹⁶¹ Buu-Hoi, N.P.; Lescot, E.; Xuong, N.D. 1,2,2-Triarylethylenes containing *o*- and *m*-substituents. *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 1057-1059
- ¹⁶² Buu-Hoi, N.P. Thiophen derivatives. Part XII. Some derivatives of 2-ethylthiophen. *J. Chem. Soc.* **1958**, 2418-2420
- ¹⁶³ Buu-Hoi, N.P.; Lescot, E.; Xuong, N.D. Bromination of some 1,2,2-triarylethylenes. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 1261-1263
- ¹⁶⁴ Christen, H.R. Organische Chemie: Von den Grundlagen zur Forschung. Bd. I, 1. Aufl., Frankfurt am Main, *Otto Salle Verlag*, **1988**
- ¹⁶⁵ Schellhammer, C.-W. in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Hrsg.: E. Müller), Bd. 7/2a, **1973**, 15-378
- ¹⁶⁶ Suter, C.M.; Schalit, S.; Cutler, R.A. New antibacterial agents. II. An alternate synthesis of DL-threo-2-Dichloroacetamido-1-(4-methylsulfonylphenyl)-1,3-propandiol. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4330-4333
- ¹⁶⁷ Balfe, M.P.; Dabby, R.E.; Kenyon, J. Alkyl-oxygen fission in carboxylic esters. Part VIII. Esters of *p*-methylthio- and *p*-methylsulfonyl-diphenylcarbinols. *J. Chem. Soc.* **1951**, 382-385
- ¹⁶⁸ Szmand, H.H.; Suld, G. Concerning the variable character of the sulfone group. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 3400-3403
- ¹⁶⁹ Li, J.J.; Anderson, G.D.; Burton, E.D.; Cogburn, J.N.; Collins, J.T.; Garland, D.J.; Gregory, S.A.; Huang, H.-C.; Isakson, P.C.; Koboldt, C.M.; Logusch, E.W.; Norton, M.B.; Perkins, W.E.; Reinhard, E.J.; Seibert, K.; Veenhuizen, A.W.; Zhang, Y.; Reitz, D.B. 1,2-Diarylcyclopentenones as selective cyclooxygenase-2 inhibitors and orally active anti-inflammatory agents. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4570-4578
- ¹⁷⁰ Webb, K.S. A mild, inexpensive and practical oxidation of sulfides. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3457-3460
- ¹⁷¹ Muchowski, J.M.; Cooper, G.F.; Halpern, O.; Koehler, R.; Kluge, A.F.; Simon, R.L.; Unger, S.H.; Van-Horn, A.R.; Wren, D.L.; Ackrell, J. Synthesis and antiinflammatory and analgesic activity of 5-aroyle-1,2-dihydro-3H-pyrrolo[1,2-a]pyrrole-1-carboxylic acids. The 6-substituted compounds. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 820-823
- ¹⁷² Huang, H.-C.; Li, J.J.; Garland, D.J.; Chamberlain, T.S.; Reinhard, E.J.; Manning, R.E.; Seibert, K.; Koboldt, C.M.; Gregory, S.A.; Anderson, G.D.; Veenhuizen, A.W.; Zhang, Y.; Perkins, W.E.; Burton, E.G.; Cogburn, J.N.; Isakson, P.C.; Reitz, D.B. Diarylspiro[2.4]heptenes as orally active, highly selective cyclooxygenase-2 inhibitors: synthesis and structure-activity relationships. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 253-266
- ¹⁷³ Khanna, I.K.; Weier, R.M.; Yu, Y.; Collins, P.W.; Miyashiro, J.M.; Koboldt, C.M.; Veenhuizen, A.W.; Currie, J.L.; Seibert, K.; Isakson, P.C. 1,2-diarylpyrroles as potent and selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1619-1633
- ¹⁷⁴ Meerwein, H. in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Hrsg.: E. Müller), **1954**, Bd. 6/3, 145-153, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- ¹⁷⁵ Castro, B.R. Replacement of alcoholic hydroxyl groups by halogens and other nucleophiles via oxyphosphonium intermediates. *Org. React.* **1983**, 29, 1-162
- ¹⁷⁶ Guindon, Y.; Yoakim, C.; Morton, H.E. Cleavage of carbon-oxygen-bonds. Dimethylboron bromide. A new reagent for ether cleavage. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2969-2972

- ¹⁷⁷ Guindon, Y.; Bernstein, M.A.; Anderson, P.C. Ring cleavage of THP and THF ethers using dimethylboron bromide. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2225-2228
- ¹⁷⁸ Guindon, Y.; Therien, M.; Girard, Y.; Yoakim, C. Regiocontrolled opening of cyclic ethers using dimethylboron bromide. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1680-1686
- ¹⁷⁹ McOmie, J.F.W.; Watts, M.L.; West, D.E. Demethylation of aryl methylethers by boron tribromide. *Tetrahedron* **1968**, 24, 2289-2292
- ¹⁸⁰ Für eine Übersicht siehe Johnson, in Olah *Friedel-Crafts and related reactions*, Vol. 4; Wiley: New York, **1965**, 1-109
- ¹⁸¹ Jung, M.E.; Lyster, M.A. Quantitative dealkylation of alkyl ethers via treatment with trimethylsilyl iodide. A new method for ether hydrolysis. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3761-3764
- ¹⁸² Oxley, P.; Short, W.F. Amidines. Part IX. Preparation of substituted amidines from ketoxime sulfonates and ammonia or amines. *J. Chem. Soc.* **1948**, 1514-1527
- ¹⁸³ Kametani, T.; Asagi, S.; Nakamura, S.; Sato, M.; Wagatsuma, N.; Takano, S. Synthesis of heterocyclic compounds. CXXXVII. Reactions of several polyfunctional compounds containing amino, hydroxyl, or carboxyl groups with mesyl chloride. *Yakugaku Zasshi* **1966**, 86, 107-109
- ¹⁸⁴ Menger, F.M.; Johnson, C.L. Intramolecular catalysis in the hydrolysis of *p*-nitrophenyl *o*-methanesulfonamidobenzoate. *Tetrahedron* **1967**, 23, 19-27
- ¹⁸⁵ Hall, H.J.; Behr, F.E.; Reed, R.L. Cyclization of 2-azidobenzophenones to 3-phenylanthranils. An example of an intramolecular 1,3-dipolar addition. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4952-4958
- ¹⁸⁶ Boetius, M.; Römisches, H. Darstellung von *o*-Nitrophenyl-aryl-ketonen. *Chem. Ber.* **1935**, 68, 1924-1932
- ¹⁸⁷ Hawkins, D.G.; Meth-Cohn, O. An in-depth study of the azidobenzophenone-anthranil-acridon transformation. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 2077-2087
- ¹⁸⁸ Mustafa, A. Methylthio-derivatives of benzophenone, tetraphenylethylene, and related substances. *J. Chem. Soc.* **1949**, 352-355
- ¹⁸⁹ Gibson, M.S.; Vines, S.M.; Walthew, J.M. Cleavage of halogenbenzophenones by potassamide in ammonia; new routes to xanthen- and thioxanthen-9-ones. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 155-160
- ¹⁹⁰ Patent; Boots Comp.; EP 3913; **1979**
- ¹⁹¹ Yamada, O.; Ishida, S.; Futatsuya, F.; Ito, K.; Yamamoto, H.; Munakata, K. Plant growth-regulating activities of 4-methoxybenzophenones. *Agric. Biol. Chem.* **1974**, 38, 2017-2020
- ¹⁹² Burton, H.; Hu, P.F. The synthesis of some *p*-arylsulfonylbenzaldehydes and related aldehydes and ketones. *J. Chem. Soc.* **1948**, 601-603
- ¹⁹³ Patent; Bristol-Myers; DE 2514809; **1975**
- ¹⁹⁴ Patent; Eli Lilly and Comp.; US 3838167; **1974**
- ¹⁹⁵ Ullmann, F.; Bleier, H. Zur Darstellung von *o*-Aminobenzophenonderivaten. *Chem. Ber.* **1902**, 35, 4273-4280
- ¹⁹⁶ Steinkopf, W.; Günther, E. Studien in der Thiophenreihe. XXXI. Die Darstellung der Thiophenisologen des Acridons und Fluorens. *Liebigs Ann. Chem.* **1936**, 522, 28-34
- ¹⁹⁷ Fryer, R.I.; Winter, D.; Sternbach, L.H. 1,4-benzodiazepin derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, 4, 355-359
- ¹⁹⁸ Uloth, R.H.; Kirk, J.R.; Gould, W.A.; Larsen, A.A. Sulfonanilides. I. Monoalkyl and arylsulfonamido-phenanthrolamines. *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 88-97

-
- ¹⁹⁹ Trepka, R.D.; Harrington, J.K., and Belisle, J.W. Acidities and partition coefficients of fluoromethanesulfonamides. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1094-1098
- ²⁰⁰ Fürstner, A.; Jumbam, D.N. Titanium-induced syntheses of furans, benzofuranes and indoles. *Tetrahedron* **1992**, 48, 5991-6010
- ²⁰¹ Schmidt, R.R.; Beitzke, B. Untersuchungen über Indol-2,3-oxide: Herstellung von 3-Hydroxyindolinen durch intramolekulare Wittig-Umlagerung von 1,2-Dihydro-4*H*-3,1-benzoxazinen. *Chem. Ber.* **1983**, 116, 2115-2135
- ²⁰² Patent; Eastman Kodak Co.; US 2805218; **1954**
- ²⁰³ Lehr, M. Synthese und Testung von 5-Lipoxygenase- und Cyclooxygenase-hemmenden mono- und diarylierten 2,3-Dihydro-1*H*-pyrrolizinen und diarylierten Pyrrolen. Dissertation, Universität Regensburg **1989**