

Experimenteller Teil

8 Experimenteller Teil

8.1 Allgemeine Angaben

8.1.1 Synthetischer und analytischer Teil

8.1.1.1 Chemikalien

Alle für die Synthesen benötigten Chemikalien wurden von den Firmen Aldrich, Fluka, ICN, Lancaster, Merck und Sigma bezogen.

8.1.1.2 Verwendete Geräte

Schmelzpunktbestimmung:

- Büchi Schmelzpunktapparatur 530
- Kupferblock-Schmelzpunktapparatur der Firma Wagner und Munz

Alle angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Infrarotspektroskopie:

ATI Mattson Genesis Serie FTIR Spektrometer

Die Intensitätsangaben sind wie folgt abgekürzt: w = schwach, m = mittelstark, s = stark, br = breite Bandenform. Die Frequenzangaben erfolgen in cm^{-1} .

Kernresonanzspektroskopie:

Avance / DPX 400 der Bruker Analytische Messtechnik GmbH: 400 MHz

Die Messfrequenz und das für die Aufnahmen verwendete Lösungsmittel sind jeweils aufgeführt. Die chemische Verschiebung (δ) wird in ppm gegen Tetramethylsilan als internen Standard angegeben. Der Austausch der Signale erfolgt mit D_2O .

Abkürzungen: s = Singulett, d = Duplett, dd = Duplett vom Duplett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett, br = breite Bandenform, ^nJ = Betrag der Kopplungskonstante über n Bindungen; ist der Kopplungspartner kein Proton sondern ein Kern x, werden die Kopplungspartner in Klammern angegeben $^n\text{J}(\text{H}, \text{X})$.

Massenspektroskopie:

Die Elektronenstossionisations-Massenspektren (EI-MS) wurden an einem CH-7A-Varian MAT (70 eV) gemessen. Die Verdampfungstemperatur sowie die jeweilige relative Signalintensität sind angegeben.

Elementaranalysen:

Perkin Elmer Elementaranalysatoren 240 B und 240 C.

Säulenchromatographie:

Für die Säulenchromatographie wurden Kieselgel 60 und Kieselgel 60 - 200 der Firmen ICN, Macherey-Nagel und Merck verwendet.

Dünnschichtchromatographie:

Durchführung an Kieselgel-60-F₂₅₄-Folien der Firma Merck.

Fluorimetrie:

Fluorimeter SFM 25 der Firma Kontron.

8.1.2 Biochemischer und pharmakologischer Teil**8.1.2.1 Biologisches Material****Kalbsuteri**

Die Uteri für die RBA-Wert-Bestimmung stammen von frisch geschlachteten Kälbern aus der Fleischzentrale Brandenburg in Kasel-Golzig.

Zelllinien

MCF-7: hormonabhängige humane Mammakarzinomzelllinie, *ATCC* (American Type Culture Collection)

MCF-7-2a: Stabile Transfektion mit dem Vektor ERE_{wtc}luc, Hafner ^[214]
Vektor ERE_{wtc}luc Luciferasereporterplasmid, Meyer ^[213]

MDA-MB-231: hormonunabhängige humane Mammakarzinomzelllinie, *ATCC*

8.1.2.2 Verwendete Geräte

Analysewaage BP211D	Sartorius
Autoklav 2540 ELV Dampf-Sterilisator	Tutthauer
CO ₂ -Begasungsbrutschrank B 5060 EK-CO ₂	Heraeus
Einkanal- und Mehrkanal-Pipetten	Eppendorf
8-Kanalabsauger	Integra
FIREBOY [®] plus Sicherheitsbunsenbrenner	Integra
Inversmikroskop Axiovert 135	Zeiss
Multipette [®] plus	Eppendorf
Neubauerzählkammer (0.100 mm, 0.0025 mm ²)	Zeiss
pH-Meter 410A	Orion
Pipettierhilfe Pipetus Standard	Hirschmann
Schüttler LS10	Gerhardt
Spektralphotometer UVIKON 930	Kontron
Steril-Filterhalter	Sartorius
Steril-Werkbank Lamin Air [®] HB 2448	Heraeus
Stickstofftank GT 11	Air Liquide
Ultraschallbad	Kontron
VACUBOY [®] Handoperator	Integra
Vakuumpumpe	KNF
Wasserbad SW-21C	Julabo Labortechnik
Zentrifuge Megafuge [®] 1.0 R	Heraeus
Estrogenrezeptoraffinitätsbestimmung:	
Dispergierstab Polytron [®] PT 2100	Kinematika
Flüssigszintillationszähler Microbeta 1450 Plus	Wallac
Ultrazentrifuge Sorvall OTD 65 B	DU PONT

Luciferase-Assay:

Luminometer Microlumat LB 96 P

EG&G Berthold

Zytotoxizitätstests:Autoreader Labsystems Multiskan[®] Plus Typ 314

Labsystems

8.1.2.3 Verbrauchsmaterialien

6-Well-Makroplatten (steril)	TPP, Nunc
96-Well-Mikrotiterplatten (steril)	TPP, Nunc
96-Well-Mikrotiterplatten weiß für Chemiluminiszenzmessung	Nunc
Einmalkanülen	Braun
Einmalspritzen	Braun
Membranfilter 0.2 µm Ø 50 mm	Sartorius
Membranfilter 0.45 µm Ø 50 mm	Sartorius
Pasteurpipetten	Brand
Pipettenspitzen	TPP, Eppendorf
Polystyrol-Einmalküvetten mit Verengung	Sarstedt
Reaktionsgefäße 1.5 ml	TPP
Reaktionsgefäße 2.0 ml	Eppendorf
Serumpipetten 2 ml, 10 ml (steril)	TPP, Sarstedt
Spritzen für Multipette [®] plus	Eppendorf
Sterilfilter 0.2 µm für Einmalspritzen	Nalgene
Zellkulturflaschen 75 cm ² (steril)	TPP, Nunc
Zentrifugenröhrchen konisch 15 ml, 50 ml	Falcon, TPP, Sarstedt

8.1.2.4 Chemikalien und Lösungen

Dextran 60 (MG: 60000 - 90000)		Sigma
17 β -Estradiol		Sigma
NET-317 Estradiol[2,4,6,7- ³ H(N)] (1.189 x 10 ⁻⁵ M in Ethanol)		Du Pont NEN
Ethanol 96%		Merck
0.1 N HCl p. a.		Merck
0.1 N NaOH p. a.		Merck
N,N-Dimethylformamid p. a.		Merck
Norit A Aktivkohle		Serva
Optiphase Highsafe3 Szintillationsflüssigkeit		Wallac
Bradford-Reagenz 5x:	250 mg Serva Blue G, 250 mL Ethanol (95%), 500 mL H ₃ PO ₄ (85%), 250 mL H ₂ O. Vor Gebrauch mit Wasser 1 : 5 verdünnen.	
Cell-Lysis-Buffer 5x (Luciferase-Assay):	25 mM Tris-Phosphat (pH = 7.8), 2 mM DTT (Dithiothreitol), 2 mM 1,2-Diaminocyclohexan-N,N,N',N'-tetraessigsäure, 10% Glycerin, 1% Triton X-100. Vor Gebrauch 1 : 5 mit Wasser verdünnen.	Promega
Glutardialdehyd:	(25%ige Lösung in Wasser) mit PBS auf 1% verdünnen	Boehringer
Kohlesuspension (Für ct-FCS):	5% Norit A, 0.05% Dextran 60 in Tris-Puffer pH = 7.5	
Kohlesuspension (RBA-Wert):	0.8% Norit A, 0.008% Dextran 60 in Tris-Puffer pH = 7.5	
Kristallviolett p. a.:	(N-Hexamethylpararosanilin-HCl)	Merck

	0.02%ige Lösung in Aqua dest.	
Luciferase-Assay	20 mM Tricine, 33.3 μ M Coenzym A,	Promega
Reagenz:	1.07 mM $(\text{MgCO}_3)_4\text{Mg}(\text{OH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0.1 mM DTT, 2.67 nM MgSO_4 , 530 μ M ATP, 470 μ M Luciferin.	
PBS (phosphate buffered saline):	137 mM NaCl, 8.1 mM $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$, 2.7 mM KCl, 1.4 mM KH_2PO_4	
Tris-Puffer (pH 7.5) (RBA-Wert):	10 mM Tris-HCl, 1.0 mM EDTA, 3.0 mM NaN_3	
Trypsinreagenz:	0.05 % Trypsin, 0.02 % EDTA in PBS	ICN

8.1.2.5 Zellkulturmedien

Zur Herstellung der Medien für MCF-7- und MDA-MB-231-Zellen wird das entsprechende Pulvermedium in etwa $\frac{3}{4}$ des benötigten Volumens an MilliQ-Wasser gelöst. Nach Zugabe der jeweiligen Medienzusätze wird die Lösung vollständig aufgefüllt und der pH-Wert mit 0.1 N NaOH oder 0.1 N HCl auf pH 7.4 - 7.5 eingestellt. Anschließend wird das Medium über einen 0.2 μ m Membranfilter sterilfiltriert und bei 2 - 8°C aufbewahrt. Der Zusatz von FCS erfolgt erst bei Anbruch einer neuen Flasche.

MCF-7-2a

DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) flüssig	Gibco
1% L-Glutaminlösung (29.2 mg / mL) (2 mmol)	Sigma
5% Penicillin/Streptomycin (10000 IE P, 10 mg S / mL)	Sigma
0.5% Geneticindisulfat (35.71 mg / mL PBS)	Gibco
5% Fötale Kälberserum (FCS)	Bio Whittaker, PAN

MCF-7

EMEM (Eagle's Minimum Essential Medium) Pulvermedium	Sigma
110 mg / L Natriumpyruvat	Gibco

2.2 g / L Natriumhydrogencarbonat	Merck
50 mg / L Gentamycinsulfat	PAN Biotech
10% Fötale Kälberserum (FCS)	Bio Whittaker, PAN

MDA-MB-231

McCoy's 5A Medium Pulvermedium	Sigma
110 mg / L Natriumpyruvat (1mmol)	Gibco
2.2 g / L Natriumhydrogencarbonat (23.8 mmol)	Merck
50 mg / L Gentamycinsulfat	PAN Biotech
5% Fötale Kälberserum (FCS)	Bio Whittaker, PAN

Alle weiteren Reagenzien wurden von Aldrich, Merck, Fluka oder Serva bezogen.

Im pharmakologischen Teil wurde stets mit Millipore-Wasser (Milli Q Water System, Fa. Millipore) oder bidestilliertem Wasser gearbeitet.

8.2 Synthesevorschriften - Analytische Daten

4-Methoxyphenylessigsäurechlorid (2)

30 mmol (4.99 g) 4-Methoxyphenylessigsäure **1** werden mit 45 mmol (6.1 g) Thionylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluss zum Rückfluss erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist (ca. 1 h). Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid durch Destillation am Wasserstrahlvakuum entfernt. Auf eine Reinigung wird verzichtet und die Substanz sofort weiterverarbeitet.

Ausbeute: 30 mmol (5.54 g), 100 %

$C_9H_9O_2Cl$ (184.62)

Rötliche Flüssigkeit

8.2.1 Synthese der Ethanone

Allgemeine Vorschrift

Zu einer Suspension aus 1.2 Teilen $AlCl_3$ und 1 Teil Anisol **4** (bzw. 2-Fluoranisol **5**) in 1,2-Dichlorethan wird unter Eiskühlung langsam 1 Teil des Säurechlorids zugetropft. Die Mischung wird auf RT erwärmt und noch eine Stunde gerührt. Der Ansatz wird auf Eis gegossen und eventuell ausgefallenes $Al(OH)_3$ mit verdünnter HCl in Lösung gebracht. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, 2%iger NaOH und nochmals Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und überschüssiges Lösungsmittel abdestilliert. Die Reinigung des Produkts erfolgt mittels Säulenchromatographie oder durch Umkristallisation.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylethanon (6a)

7.28 mmol (9.7 g) $AlCl_3$ und 6.0 mmol (6.5 g) Anisol **4** werden in 20 mL trockenem 1,2-Dichlorethan suspendiert. 6 mmol (9.28 g) Phenylessigsäurechlorid **3** werden langsam unter Eiskühlung zugetropft. Die Reinigung des Produkts erfolgt durch Umkristallisieren aus Ether / Petrolether.

Ausbeute: 4.61 mmol (10.43 g), 76.8%

$C_{15}H_{14}O_2$ (226.28)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 68 - 69°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.86 (s, 3H, OCH₃); 4.23 (s, 2H, CH₂); 6.92 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 7.27 (m, 5 H, Ar'H), 7.99 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6).

IR (KBr, cm⁻¹): 3063 w (ArH); 3029 w (ArH); 2973 w (CH₂); 2932 w (CH₂); 2904 w (OCH₃); 1678 s (C=O); 1602 s (C=C); 1576 m (C=C); 1507 m (C=C); 1452 m (CH₂).

MS (EI, 50°C): m/z (%) = 226 [M]⁺ (1.6), 135 [C₈H₇O₂]⁺ (100).

CHN: ber.: C 79.62% H 6.24% gef.: C 79.44% H 6.24%.

1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethanon (7a)

Zu 10.78 mmol (14.37 g) AlCl₃ und 9.18 mmol (10 mL) Anisol **4** in 20 mL abs. 1,2-Dichlorethan wird unter Eiskühlung 8.98 mmol (16.58 g) 4-Methoxyphenylessigsäurechlorid **2** zugetropft. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisation in Ether / Petrolether.

Ausbeute: 59.18 mmol (15.17 g), 67.1%

C₁₆H₁₆O₃ (256.30)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 110°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.77 (s, 3H, OCH₃); 3.85 (s, 3H, OCH₃); 4.16 (s, 2H, CH₂); 6.85 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.91 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.17 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.98 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6).

IR: (KBr, cm⁻¹): 3022 w (ArH); 2965 m (CH₂); 2939 w (CH₂); 2841 m (OCH₃); 1676 s (C=O); 1598 s (C=C); 1512 s (C=C).

MS (EI, 100°C): m/z (%) = 256 [M]⁺ (6.04), 135 [C₈H₇O₂]⁺ (100), 121 [C₇H₇OCH₂]⁺ (9.68).

CHN: ber.: C: 74.98%, H 6.29% gef.: C 74.77% H 6.47%.

1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon (8a)

3 mmol (3.81 g) 2-Fluoranisol **5** und 4 mmol (5.33 g) AlCl₃ werden in 12 mL abs. 1,2-Dichlorethan suspendiert und 3 mmol (5.55 g) 4-Methoxyphenylessigsäurechlorid unter Eiskühlung zugetropft. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt aus Ether / Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 1.95 mmol (5.34 g), 64.87%

$C_{16}H_{15}FO_3$ (274.29)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 142 °C

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 3.78 (s, 3H, OCH_3); 3.94 (s, 3H, OCH_3); 4.15 (s, 2H, CH_2); 6.86 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.98 (t, 1H, ArH-5); 7.17 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.73 (d $^3J_{H,F}$ = 11.8 Hz, 1H, ArH-2); 7.79 (d 3J = 8.7 Hz, 1H, ArH-6). **IR:** (KBr, cm^{-1}): 2956 w (ArH); 2905 w (CH_2); 2840 w (OCH_3); 1681 s (C=O); 1611 (C=C); 1516 s (C=C).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 274 $[M]^{+}$ (8.4), 153 $[C_8H_6O_2F]^+$ (100), 121 $[H_3CO C_6H_4CH_2]^+$ (35).

CHN: ber.: C 70.06% H 5.51% gef.: C 69.94% H 5.75%.

8.2.2 Alkylierung der Ethanone

Allgemeine Vorschrift

Das Desoxybenzoin wird in abs. THF gelöst und die 1.5-fache Menge Kaliumtertiärbutanolat (KOtBu) im Stickstoffgegenstrom in einer Portion dazugegeben. Die Mischung wird gerührt bis sich das Butanolat vollständig aufgelöst hat. Tropfenweise wird das Alkylhalogenid zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird die Mischung ca. 6 h zum Sieden erhitzt. Die Mischung wird unter Eiskühlung mit ca. 10 mL Wasser hydrolysiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, die verbleibende wässrige Phase dreimal mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das erhaltene Gemisch wird mit Ether / Petrolether säulenchromatographisch gereinigt. Das verwendete Fließmittel ist bei der jeweiligen Verbindung angegeben.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylpropanon (6b)

10 mmol (2.27 g) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylethanon **6a**, 12 mmol (1.34 g) KOtBu und 13 mmol (1.83 g) Methyljodid **9a** werden 6 h erwärmt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 8.69 mmol (2.09 g), 86.90%

$C_{15}H_{16}O_2$ (240.30)

Farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.53 (d, 3H, CH₃); 3.81 (s, 3H, OCH₃); 4.64 (q, 1H, CH); 6.85 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 7.19 (m, 1H, Ar'H-4); 7.28 (m, 4H, ArH-2, 3, 5, 6); 7.96 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6).

IR (Film, cm⁻¹): 3061 w (ArH); 3026 w (ArH); 2972 m (CH₂); 2931 m (CH₂); 2869 w (OCH₃); 2839 w (OCH₃); 1674 s (C=O); 11601 s (C=C); 1573 m (C=C); 1509 m (C=C); 1453 (CH).

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylbutanon (6c)

10 mmol (2.27 g) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylethanon **6a** und 12 mmol (1.34 g) KO^tBu werden in frisch destilliertem abs. Ether suspendiert, 10 mmol (1.56 g) Ethyl-iodid **9b** zugetropft und der Ansatz 6 h erwärmt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 8.22 mmol (2.09 g), 82.2%

C₁₇H₁₈O₂ (254.28)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 45 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.90 (t, 3H, CH₃); 1.84 (m, 1H, R₂C=CRCH₂); 2.19 (m, 1H, R₃C-CHPhCH₂); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 4.39 (t, 1H, CH); 6.86 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 7.19 (m, 1H, Ar'H-4); 7.29 (m, 4H, ArH-2, 3, 5, 6); 7.96 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6).

IR (Film, cm⁻¹): 3061 w (ArH); 3026 w (ArH); 2964 m (CH₂); 2873 w (OCH₃); 2839 w (OCH₃); 1672 s (C=O); 1599 m (C=C); 1575 m (C=C); 1454 (CH).

MS (EI, 85 °C): m/z (%) = 254 [M]⁺ (1.6), 135 [C₈H₇O₂]⁺ (100).

CHN: ber.: C 80.28% H 7.13% gef.: 80.12% H 6.90%.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylhexanon (6e)

3.5 mmol (1.0 g) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylethanon **6a** werden in 15 mL abs. THF gelöst, 3.5 mmol (0.39 g) KO^tBu zugegeben, 3.5 mmol (0.49 g) 1-Brombutan **9d** zugetropft und 6 h refluxiert.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 2.

Ausbeute: 2.79 mmol (0.79 g), 79.7%

C₁₉H₂₂O₂ (282.37)

Farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.85 (t, 3H, CH₃); 1.14 - 1.38 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.81 (m, 1H, R₂C=CRCH₂); 2.17 (m, 1H, R₃C-CHPhCH₂); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 4.49 (t, 1H, CH); 6.86 (AA'BB' ³J = 8.9Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 7.18 (m, 1H, Ar'H-4); 7.29 (m, 4H, ArH-2, 3, 5, 6); 7.96 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6).

IR (Film, cm⁻¹): 3061 w (ArH); 3025 w (ArH); 2955 s (CH₂); 2930 s (CH₂); 2869 m (OCH₃); 1672 s (C=O); 1601 m (C=C); 1575 m (C=C); 1509 s (C=C); 1454 m (CH).

MS (EI, 80 °C): m/z (%) = 282 [M]⁺ (0.4), 135 [C₈H₇O₂]⁺ (100).

CHN: ber.: C 80.08% H 7.85% gef.: C 80.09% H 7.83%.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyloctanon (6f)

Es werden 10.7 mmol (2.43 g) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylethanon **6a** in 20 mL abs. THF gelöst, 15.7 mmol (1.77 g) KO^tBu zugegeben, 15 mmol (2.47 g) 1-Bromhexan **9e** zugetropft und 6 h refluxiert.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 3.

Ausbeute: 5.89 mmol (1.83 g), 55.1%

C₂₁H₂₆O₂ (310.44)

Farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.85 (t, 3H, CH₃); 1.25 (m, 8H, 4x CH₂); 1.80 (m, 1H, R₂C=CRCH₂); 2.16 (m, 1H, R₃C-CHPhCH₂); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 4.49 (t, 1H, CH); 6.86 (AA'BB' ³J = 8.9Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 7.18 (m, 1H, Ar'H-4); 7.3 (m, 4H, ArH-2, 3, 5, 6); 7.96 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6).

IR (Film, cm⁻¹): 3002 w (ArH); 2926 s (CH₂); 2855 m (OCH₃); 1672 s (C=O); 1600 m (C=C); 1575 m (C=C); 1510 s (C=C); 1253 s (C-O Aryl-Alkylether); 1168 s; 1033 m.

MS (EI, 50 °C): m/z (%) = 310 [M]⁺ (0.4), 135 [C₈H₇O₂]⁺ (100).

CHN: ber.: C 81.25% H 8.44% gef.: C 81.18% H 8.24%.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-4-cyanobutanon (6g)

Es werden 18.1 mmol (4.1 g) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylethanon **6a**, 19.3 mmol (2.58 g) 3-Brompropionitril **9f** und 18.98 mmol (2.13 g) KO^tBu eingesetzt. Der Ansatz wird für 6 h erhitzt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 16.14 mmol (4.51 g), 80.7%

C₁₈H₁₇NO₂ (279.33)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 82 - 83 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.21 (m, 2H, CH₂); 2.43 (m, 2H, CH₂); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 4.67 (t, 1H, CH); 6.86 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 7.25 (m, 1H, Ar'H-4); 7.30 (m, 4H, Ar'H); 7.94 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6).

IR (KBr, cm⁻¹): 3024 w (ArH); 2945 m (CH₂); 2845 w (OCH₃); 2247 w (CN); 1671 s (C=O); 1602 s (C=C); 1505 m (C=C).

MS (EI, 120 °C): m/z (%) = 279 [M]⁺ (0.4), 135 [C₈H₇O₂]⁺ (100).

CHN: ber.: C 77.40% H 6.13% N 5.01% gef.: C 77.66% H 6.34% N 5.06%.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-5-cyanopentanon (6h)

Es werden 40 mmol (9.05 g) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylethanon **6a**, 40.25 mmol (4.17 g) 4-Brombutyronitril **9g** und 47.9 mmol (5.38 g) KO^tBu eingesetzt. Der Ansatz wird 5 h zum Sieden erhitzt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 10.3 mmol (3.02 g), 25.75%

C₁₉H₁₉NO₂ (293.36)

Gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.62 (m, 1H, CH₂); 1.70 (m, 1H, CH₂); 1.98 (m, 1H, CH₂); 2.27 (m, 1H, CH₂); 2.25 (m, 2H, CH₂); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 4.50 (t, 1H, CH); 6.86 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 7.20 (m, 1H, Ar'H-4); 7.28 (m, 4H, Ar'H); 7.94 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6).

IR (Film, cm⁻¹): 3061 w (ArH); 3019 w (ArH); 2936 m (CH₂); 2873 w (OCH₃); 2247 w (CN); 1670 s (C=O); 1600 s (C=C); 1575 m (C=C); 1510 m (C=C).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 293.3 [M]⁺ (5.77), 135 [C₈H₇O₂]⁺ (100).

CHN: ber.: C 77.79% H 6.53% N 4.77% gef.: C 77.68% H 6.47% N 4.58%.

1,2-Bis(4-methoxyphenyl)propanon (7b)

10 mmol (2.56 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethanon **7a** und 10 mmol (1.12 g) KO^tBu werden in frisch destilliertem abs. Ether suspendiert, vorsichtig 10 mmol (1.42 g) Methyljodid **9a** zugetropft und der Ansatz 6 h erwärmt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 5.

Ausbeute: 6.76 mmol (1.83 g), 67.6%

C₁₇H₁₈O₃ (270.30)

Hellbraunes Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.48 (d, 3H, CH₃); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.81 (s, 3H, OCH₃); 4.58 (t, 1H, CH); 6.82 (AA'BB' ³J = 8.0 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.85 (AA'BB' ³J = 8.2 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.19 (AA'BB' ³J = 8.0 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.93 (AA'BB' ³J = 8.2 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6).

IR (Film, cm⁻¹): 2968 s (CH₂); 2932 s (CH₂); 2837 m (OCH₃); 1673 s (C=O); 1601 s (C=C); 1511 s (C=C); 1459 m (CH); 1254 s (CO Aryl-Alkylether); 1170 s; 1031 s; 773 s.

MS (EI, 60 °C): m/z (%) = 270 [M]⁺ (4.4), 135 [C₈H₇O₂]⁺ (100).

1,2-Bis(4-methoxyphenyl)butanon (7c)

10 mmol (2.55 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethanon **7a**, 12 mmol (1.35 g) KO^tBu und 10 mmol (1.56 g) Ethyljodid **9b** werden 6 h erwärmt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 3.

Ausbeute: 7.8 mmol (2.22 g), 78%

C₁₈H₂₀O₃ (284.21)

Farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 (t, 3H, CH₃); 1.81 (m, 1H, ROC-CH₂); 2.15 (m, 1H, ROC-CH₂); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 4.34 (t, 1H, CH); 6.82 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.86 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.29 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.95 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6).

IR (Film, cm^{-1}): 2963 s (CH_2); 2934 s (CH_2); 2838 m (OCH_3); 1671 s ($\text{C}=\text{O}$); 1601 s ($\text{C}=\text{C}$); 1510 s ($\text{C}=\text{C}$); 1460 s (CH).

MS (EI, 80°C): m/z (%) = 284 $[\text{M}]^{+}$ (6.6), 149 $[\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}]^+$ (29.8), 135 $[\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2]^+$ (100).

CHN: ber.: C 76.03% H 7.09% gef.: C 76.03% H 7.07%.

1,2-Bis(4-methoxyphenyl)pentanon (7d)

20 mmol (5.12 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethanon **7a** und 30.9 mmol (3.47 g) KO t Bu werden in frisch destilliertem abs. THF gelöst, mit 29.7 mmol (3.66 g) Brompropan **9c** versetzt und 6 h erwärmt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 5.

Ausbeute: 10.3 mmol (3.25 g), 54%

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (298.38)

Gelbes Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.91 (t, 3H, CH_3); 1.27 (m, 2H, CH_2CH_3); 1.77 (m, 1H, ROC-CHRCH_2); 2.15 (m, 1H, ROC-CHRCH_2); 3.75 (s, 3H, OCH_3); 3.82 (s, 3H, OCH_3); 4.46 (t, 1H, CH); 6.81 ($\text{AA}'\text{BB}'$ ^3J = 8.7 Hz, 2H, $\text{Ar}H\text{-}3$, $\text{Ar}H\text{-}5$); 6.86 ($\text{AA}'\text{BB}'$ ^3J = 8.9 Hz, 2H, $\text{Ar}'H\text{-}3$, $\text{Ar}'H\text{-}5$); 7.21 ($\text{AA}'\text{BB}'$ ^3J = 8.7 Hz, 2H, $\text{Ar}H\text{-}2$, $\text{Ar}H\text{-}6$); 7.95 ($\text{AA}'\text{BB}'$ ^3J = 8.9 Hz, 2H, $\text{Ar}'H\text{-}2$, $\text{Ar}'H\text{-}6$).

IR (Film, cm^{-1}): 2957 s (CH_2); 2934 s (CH_2); 2869 m (OCH_3); 2838 m (OCH_3); 1671 s ($\text{C}=\text{O}$); 1601 s ($\text{C}=\text{C}$); 1510 s ($\text{C}=\text{C}$); 1461 m (CH).

MS (EI, 60°C): m/z (%) = 163 $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}]^+$ (18.9), 135 $[\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2]^+$ (100), 121 (26.9).

CHN: ber.: C 76.48% H 7.43% gef.: C 76.11% H 7.57%.

1,2-Bis(4-methoxyphenyl)hexanon (7e)

19.9 mmol (5.09 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethanon **7a** und 30.4 mmol (3.41 g) KO t Bu werden in 25 mL frisch destilliertem abs. THF gelöst, 30.5 mmol (4.18 g) Brombutan **9d** zugetropft und der Ansatz 5 h erwärmt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 5.

Ausbeute: 10.12 mmol (3.16 g), 50.9%

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (312.41)

Gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.86 (t, 3H, CH₃); 1.13 - 1.39 (m, 4H, 2 x CH₂); 1.77 (m, 1H, ROC-CHRCH₂); 2.15 (m, 1H, ROC-CHRCH₂); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 4.43 (t, 1H, CH); 6.81 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.86 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.21 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.95 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6).

IR (Film, cm⁻¹): 3003 w (ArH); 2955 s (CH₂); 2932 s (CH₂); 2859 m (OCH₃); 2840 m (OCH₃); 1671 s (C=O); 1601 s (C=C); 1510 s (C=C); 1461 m (CH).

MS (EI, 110°C): m/z (%) = 312 [M]⁺ (4.7), 177 [C₁₂H₁₇O]⁺ (23.1), 135 [C₈H₇O₂]⁺ (100), 121 (42.1).

CHN: ber.: C 76.9% H 7.74% gef.: 76.48% H 7.54%.

1,2-Bis(4-methoxyphenyl)octanon (7f)

10 mmol (2.56 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethanon **7a** und 14.7 mmol (1.65 g) KO^tBu werden in 15 mL frisch destilliertem abs. THF gelöst, 15 mmol (2.48 g) Bromhexan **9e** zugetropft und der Ansatz 7 h erwärmt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 3.

Ausbeute: 6.71 mmol (2.29 g), 67.1%

C₂₂H₂₈O₃ (340.46)

Farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.85 (t, 3H, CH₃); 1.26 (m, 8H, 4 x CH₂); 1.78 (m, 1H, ROC-CHRCH₂); 2.12 (m, 1H, ROC-CHRCH₂); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 4.43 (t, 1H, CH); 6.81 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.87 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.21 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.95 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6).

IR (Film, cm⁻¹): 3061 w (ArH); 3024 w (ArH); 2952 s (CH₂); 2927 s (CH₂); 2855 m (OCH₃); 1672 s (C=O); 1600 s (C=C); 1574 m (C=C); 1510 m (C=C); 1453 m (CH).

MS (EI, 90°C): m/z (%) = 340 [M]⁺ (4.3), 205 [C₁₄H₂₁O]⁺ (25.3), 135 [C₈H₇O₂]⁺ (100), 121 (52.2).

CHN: ber.: C 77.61% H 8.29% gef.: C 77.65% H 8.18%.

1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-4-cyanobutanon (7g)

Für die Synthese werden 20 mmol (5.18 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethanon **7a**, 20 mmol (2.61 g) 3-Brompropionitril **9f** und 21 mmol (2.36 g) KOtBu eingesetzt und 6 h refluxiert.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 13 mmol (4.02 g), 65%

C₁₉H₁₉NO₃ (309.36)

gelblich trübes Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.04 (m, 1H, R₂C=CR-CH); 2.24 (m, 1H, R₂C=CR-CH); 2.45 (m, 2H, CH₂CN); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 4.63 (t, 1H, CHCH₂); 6.85 (m, 4H, ArH-3, ArH-5, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.21 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.94 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6).

IR (Film, cm⁻¹): 2936 w (CH₂); 2836 w (OCH₃); 2250 w (CN); 1670 s (C=O); 1600 s (C=C); 1510 s (C=C).

MS (EI, 80 °C): m/z (%) = 309 [M]⁺ (2.60), 135 [C₈H₇O₂]⁺ (100).

CHN: ber.: C 73.77% H 6.19% N 4.53% gef.: C 73.83% H 6.41% N 4.60%.

1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-5-cyanopentanon (7h)

7.8 mmol (2.00 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethanon **7a** werden in 25 mL abs. THF gelöst, 10.05 mmol (1.13 g) trockenes KOtBu zugegeben. 10.09 mmol (1.49 g) 4-Brombutyronitril werden langsam zugetropft und die Mischung 6 h zum Sieden erhitzt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 4.02 mmol (1.30 g), 51.4%

C₂₀H₂₁NO₃ (323.37)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 77 - 78 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.58 (m, 2H, CH₂); 1.93 (m, 1H, R₂C=CR-CH); 2.15 (m, 1H, R₂C=CR-CH); 2.32 (dt, 2H, CH₂-CN); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.86 (s, 3H, OCH₃); 4.45 (t, 1H, CH); 6.82 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.86 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.19 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.93 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6).

IR (KBr, cm^{-1}): 3005 w (ArH); 2955 m (CH_2); 2839 w (OCH_3); 2245 w (CN); 1666 s ($\text{C}=\text{O}$); 1510 s ($\text{C}=\text{C}$); 1245 s (C-O Aryl-Alkylether).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 323 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (8.33), 135 $[\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2]^+$ (100).

CHN: ber.: C 74.29% H 6.55% N 4.33% gef.: C 74.09% H 6.52% N 4.28%.

1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)propanon (8b)

2.93 mmol (0.81 g) 1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon **8a** werden in abs. THF gelöst, 3.52 mmol (0.4 g) KO t Bu zugegeben und 2.93 mmol (0.42 g) Methyljodid **9a** zugetropft. Der Ansatz wird 6 h bei 50 °C gerührt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 0.92 mmol (0.27 g), 31.39%

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FO}_3 \times 0.25 \text{H}_2\text{O}$ (292.82)

Farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.48 (d, 3H, CH_3); 3.76 (s, 3H, OCH_3); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 4.53 (q, 1H, CHCH_3); 6.83 (AA'BB' ^3J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.91 (t, 1H, ArH-5); 7.17 (AA'BB' ^3J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.68 (dd, ^3J = 12 Hz, 1H, ArH-2); 7.83 (d, 1H, ArH-6).

IR (Film, cm^{-1}): 3070 w (ArH); 2971 m (CH_2); 2933 m (CH_2); 2839 m (OCH_3); 1676 s ($\text{C}=\text{O}$); 1610 s ($\text{C}=\text{C}$); 1580 m ($\text{C}=\text{C}$); 1511 s ($\text{C}=\text{C}$).

MS (EI, 90 °C): 288 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (9.3), 153 $[\text{C}_8\text{H}_6\text{FO}_2]^+$ (39.9), 135 $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}]^+$ (100).

CHN: ber.: C 69.73% H 6.05% gef.: 70.13% H 5.78%.

1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)butanon (8c)

2.37 mmol (0.65 g) 1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon **8a** und 3.5 mmol (0.39 g) KO t Bu werden in abs. THF gelöst und 3.5 mmol (0.44 g) Iodethan **9b** zugetropft. Der Ansatz wird 5 h zum Sieden erhitzt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 0.88 mmol (0.33 g), 37.13%

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FO}_3$ (302.35)

Farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 (t, 3H, CH₃); 1.81 (m, 1H, CH₂); 2.14 (m, 1H, CH₂); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 4.28 (t, 1H, CHCH₂); 6.83 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.92 (t, 1H, ArH-5); 7.19 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.69 (^{dd} ³J = 12 Hz, 1H, ArH-2); 7.75 (d, 1H, ArH-6).

IR (Film, cm⁻¹): 2963 m (CH₂); 2874 w (OCH₃); 2838 w (OCH₃); 1675 s (C=O); 1610 s (C=C); 1512 s (C=C).

MS (EI, 150 °C): 302 [M]⁺ (11.6), 153 [C₈H₆FO₂]⁺ (34.9), 149 [C₁₀H₁₃O]⁺ (100), 121 [C₈H₉O]⁺ (23.6).

CHN: ber.: C 71.51% H 6.33% gef.: C 71.44% H 6.32%.

1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)pentanon (8d)

2.92 mmol (0.81 g) 1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon **8a** und 3.5 mmol (0.39 g) KO^tBu werden in abs. THF gelöst, 2.92 mmol (0.36 g) 1-Brompropan **9c** werden zugetropft und der Ansatz 6 h refluxiert.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 1.61 mmol (0.63 g), 54.5%

C₁₉H₂₁FO₃ (316.37)

Gelbes Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.91 (t, 3H, CH₃); 1.26 (m, 2H, CH₂); 1.76 (m, 1H, CH₂); 2.09 (m, 1H, CH₂); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.90 (s, 3H, OCH₃); 4.39 (t, 1H, CHCH₂); 6.82 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.92 (t, 1H, ArH-5); 7.2 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.69 (^{dd} ³J = 12 Hz, 1H, ArH-2); 7.74 (d, 1H, ArH-6).

IR (Film, cm⁻¹): 3016 w (ArH); 2958 m (CH₂); 2934 m (CH₂); 2872 w (OCH₃); 2840 w (OCH₃); 1675 s (C=O); 1610 s (C=C); 1511 s (C=C).

MS (EI, 90 °C): 316 [M]⁺ (18.4), 163 [C₁₁H₁₅O]⁺ (100).

CHN: ber.: C 72.13% H 6.69% gef.: 71.98% H 6.69%.

1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)hexanon (8e)

2.92 mmol (0.77 g) 1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon **8a** und 3.5 mmol (0.39 g) KO^tBu werden in abs. THF gelöst, 3.5 mmol (0.48 g) 1-Brombutan **9d** werden zugetropft und der Ansatz 12 h refluxiert.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 1.97 mmol (0.65 g), 67.5%

$C_{20}H_{24}FO_3$ (331.41)

Farbloses Öl

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.86 (t, 3H, CH_3); 1.26 (m, 4H, 2 x CH_2); 1.77 (m, 1H, CH_2); 2.11 (m, 1H, CH_2); 3.76 (s, 3H, OCH_3); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 4.37 (t, 1H, $CHCH_2$); 6.82 (AA'BB' 3J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.92 (t, 1H, ArH-5); 7.19 (AA'BB' 3J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.69 ($^{dd} ^3J$ = 12 Hz, 1H, ArH-2); 7.74 (d, 1H, ArH-6).

IR (Film, cm^{-1}): 2953 m (CH_2); 2934 m (CH_2); 1675 s (C=O); 1610 (C=C); 1514 (C=O).

MS (EI, 100°C): 330 $[M]^+$ (4.2), 177 $[C_{12}H_{17}O]^+$ (63.2), 153 $[C_8H_6FO_2]^+$ (28.2), 121 $[C_8H_9O]^+$ (100).

CHN: ber.: C 71.51% H 6.33% gef.: 71.89% H 6.72%.

8.2.3 Synthese der Triarylalkene

Allgemeine Vorschrift

Aus 15 mmol 4-Bromanisol und 15 mmol Magnesium in 10 mL abs THF wird zunächst die Grignardverbindung 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid hergestellt.

Zu der Lösung dieses Grignard-Reagenzes tropft man unter Rühren 12 mmol der entsprechenden Carbonylverbindung in abs. THF zu. Nach beendeter Zugabe erhitzt man 6 - 12 h unter Rückfluss, läßt das Reaktionsgemisch abkühlen und hydrolysiert durch Zugabe von Eis. Anschließend wird mit verdünnter Essigsäure neutralisiert, wobei sich der Niederschlag von Magnesiumhydroxid auflöst.

Das THF wird am Rotationsverdampfer abdestilliert und die verbleibende wässrige Phase mehrfach mit Ether extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter $NaHSO_3$ -Lsg. und wenig Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und unter vermindertem Druck abdestilliert.

Zur vollständigen Dehydratisierung wird 1 g Rohprodukt in 10 mL abs. THF gelöst und in eine Vorlage von 10 mL eisgekühlter 47%iger HBr getropft. Die Mischung wird auf RT erwärmt und 2 h gerührt, auf Eis gegossen, mit Dichlormethan extrahiert, mit $NaHCO_3$ -Lsg. und wenig Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des überschüssigen Lösungsmittels wird das Rohprodukt säulenchrom-

matographisch mit Ether / Petrolether gereinigt. Das verwendete Fließmittelgemisch ist bei den einzelnen Verbindungen angegeben.

1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylethen (10a)

4-Methoxyphenylmagnesiumbromid wird aus 15 mmol (0.36 g) Magnesium und 15 mmol (2.81 g) 4-Bromanisol hergestellt und mit 10 mmol (2.27 g) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylethanon **6a** 12 h erhitzt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 10.

Ausbeute: 1.59 mmol (0.50 g) 15.9%

C₂₂H₂₀O₂ (316.39)

Farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.83 (2s, 6H, OCH₃); 6.77 - 7.29 (m, 14H, ArH).

IR (KBr, cm⁻¹): 3001 m (ArH); 2954 w (CH₂); 2930 w (CH₂); 2835 m (OCH₃); 1602 s (C=C); 1572 w (C=C); 1509 s (C=C); 1461 s (CH).

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 316 [M]⁺⁺ (100.0).

CHN: (x 0.5 H₂O) ber.: C 81.21% H 6.51% gef.: 81.46% H 6.45%.

1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylprop-1-en (10b)

Das Grignardreagenz wird aus 15 mmol (2.81 g) und 15 mmol (0.37 g) Magnesium hergestellt und mit 0.58 mmol (1.39 g) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylpropanon **6b** für 12 h erhitzt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 2.72 mmol (0.90 g) 46.98%

C₂₃H₂₂O₂ (330.42)

Gelblicher Feststoff, Schmp.: 85 - 86 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.13 (s, 3H, CH₃); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 6.56 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.65 (AA'BB' ³J = 8.9 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.77 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.06 - 7.18 (m, 7H, ArH).

IR (KBr, cm⁻¹): 3045 w (ArH); 2995 w (ArH); 2954 w (CH₂); 2930 w (CH₂); 2832 m (OCH₃); 1606 s (C=C); 1573 w (C=C); 1507 s (C=C); 1462 s (CH).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 330 [M]⁺⁺ (100.0), 227 (12.09).

1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylbut-1-en (10c)

4-Methoxyphenylmagnesiumbromid wird aus 5.51 mmol (0.13 g) Magnesium und 0.53 mmol (0.97 g) 4-Bromanisol hergestellt und mit 3.52 mmol (1.0 g) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylbutanon **6c** 12 h erhitzt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 2.92 mmol (0.69 g), 82.95%

$C_{24}H_{24}O_2 \times 0.25 H_2O$ (348.55)

Blaßgelber Feststoff, Schmp.: 122 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.93 (t, 3H, CH₃); 2.48 (q, 2H, R₂C=CR-CH₂); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 6.54 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.77 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.88 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 7.09 - 7.19 (m, 7H, ArH).

IR (KBr, cm⁻¹): 3030 w (ArH); 2992 m (ArH); 2976 s (CH₂); 2931 s (CH₂); 2872 m (OCH₃); 2832 m (OCH₃); 1604 s (C=C); 1572 m (C=C); 1506 s (C=C); 1462 s (CH).

MS (EI, 80 °C): m/z (%) = 344 [M]⁺ (54.38), 214 (58.24), 199 (37.97), 135 [C₉H₁₁O]⁺ (100).

CHN: ber.: C 82.61% H 7.07% gef.: C 82.52% H 7.13%.

1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylhex-1-en (10e)

Grignardreagenz aus 2.66 mmol (0.065 g) Magnesium und 2.66 mmol (0.50 g) 4-Bromanisol in 5 mL abs. THF, 1.77 mmol (0.50 g) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylhexanon **6e** in 10 mL abs. THF werden zugetropft und der Ansatz 14 h unter Rückfluss erhitzt. Die Hydrolyse erfolgt durch 2 h Rühren mit 10 mL 47%iger HBr in 10 mL abs. THF.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 5.

Ausbeute: 0.58 mmol (0.22 g), 33%

$C_{26}H_{28}O_2 \times 0.5 H_2O$ (381.5)

Farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.78 (t, 3H, CH₃); 1.17 - 1.34 (m, 4H, 2 x CH₂); 2.43 (t, 2H, R₂C=CR-CH₂); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 6.54 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.76 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.88 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 7.07 - 7.18 (m, 7H, ArH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3056 m (ArH); 3000 m (ArH); 2956 s (CH_2); 2930 s (CH_2); 2870 m (OCH_3); 2835 m (OCH_3); 1605 s ($\text{C}=\text{C}$); 1574 m ($\text{C}=\text{C}$); 1508 s ($\text{C}=\text{C}$); 1462 m (CH).

MS (EI, 80°C): m/z (%) = 372 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (54.38), 135 $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}]^+$ (100), 121 $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$ (16.81).

CHN: ber.: C 81.85% H 7.66% gef.: C 82.21% H 7.45%.

1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenyloct-1-en (10f)

Das Grignardreagenz aus 4.5 mmol (0.84 g) 4-Bromanisol und 4.52 mmol (0.11 g) Magnesium in 5 mL abs. THF wird mit 2.64 mmol (0.82 g) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyloctanon **6f** in 5 mL abs. THF umgesetzt. Die Hydrolyse erfolgte durch 2 h Erhitzen unter Rückfluss mit 85%iger H_3PO_4 . Die Mischung wird mit Wasser verdünnt und dreimal mit Ether extrahiert. Die etherischen Phasen werden getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 5.

Ausbeute: 2.61 mmol (1.05 g), 98.7%

$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_2$ (400.56)

Ockerfarbener Feststoff, Schmp.: 65°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.82 (t, 3H, CH_3); 1.11 - 1.33 (m, 8H, 4 x CH_2); 2.42 (t, 2H, $\text{R}_2\text{C}=\text{CR}-\text{CH}_2$); 3.68 (s, 3H, OCH_3); 3.83 (s, 3H, OCH_3); 6.54 (AA'BB' ^3J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.77 (AA'BB' ^3J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.88 (AA'BB' ^3J = 8.9 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 7.07 - 7.18 (m, 7H, ArH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3035 m (ArH); 3000 m (ArH); 2953 s (CH_2); 2922 s (CH_2); 2851 s (OCH_3); 1606 s ($\text{C}=\text{C}$); 1574 m ($\text{C}=\text{C}$); 1508 s ($\text{C}=\text{C}$); 1462 s (CH).

MS (EI, 100°C): m/z (%) = 400 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (100), 329 $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_{11}]^+$ (73.5), 135 $[\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}]^+$ (100).

CHN: ber.: C 83.96% H 8.05% gef.: C 83.88% H 8.05%.

1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-4-cyanobut-1-en (10g)

3.58 mmol (1.0 g) von 1-(4-Methoxyphenyl)-4-cyanobutanon **6g** in 10 mL abs. THF werden zu 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid, aus 5.37 mmol (0.13 g) Mg und 5.37 mmol (1.01 g) 4-Bromanisol, getropft und 12 h refluxiert. Das Rohprodukt wird in 20 mL THF mit 20 mL HBr hydrolysiert.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 0.85 mmol (0.32 g), 23.62%.

$C_{25}H_{23}NO_2 \times 0.25 H_2O$ (378.46)

Gelbes Öl

1H -NMR ($CDCl_3$) δ = 2.27 (t, 2H, CH_2); 2.83 (t, 2H, CH_2); 3.68 (s, 3H, OCH_3); 3.83 (s, 3H, OCH_3); 6.55 (AA'BB' 3J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.79 (AA'BB' 3J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.92 (AA'BB' 3J = 8.7 Hz, 2H, ArH); 7.18 (m, 7H, ArH).

IR (Film, cm^{-1}): 3018 m (ArH); 2955 w (CH_2); 2837 w (OCH_3); 2336 w; 2247 w (CN); 1604 m (C=C); 1509 s (C=C).

MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 369 $[M]^+$ (6.85), 135 $[C_9H_{11}O]^+$ (100).

CHN: ber.: C 80.29% H 6.33% N 3.74% gef.: C 79.98% H 6.43% N 3.33%.

1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-5-cyanopent-1-en (10h)

Es werden 5 mmol (1.47 g) 1-(4-Methoxyphenyl)-5-cyanopentanon **6h** in 5 mL abs. THF tropfenweise zu 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid aus 7.5 mmol (0.19 g) Mg und 7.5 mmol (1.41 g) 4-Bromanisol in 10 mL abs. THF gegeben und 12 h refluxiert. Die Hydrolyse von 1.2 g Rohprodukt in 12 mL abs. THF gelöst erfolgt mit 12 mL HBr.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 1.58 mmol (0.61 g), 32.39%

$C_{26}H_{25}NO_2$ (383.49)

Beigefarbene Kristalle, Schmp.: 94 - 95 °C

1H -NMR ($CDCl_3$) δ = 1.68 (m, 2H, CH_2); 2.19 (t, 2H, CH_2); 2.58 (t, 2H, CH_2); 3.68 (s, 3H, OCH_3); 3.83 (s, 3H, OCH_3); 6.55 (AA'BB' 3J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.78 (AA'BB' 3J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.90 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, ArH); 7.10 - 7.20 (m, 7H, ArH).

IR (KBr, cm^{-1}): 2948 m (CH_2); 2838 w (OCH_3); 1607 s (C=C); 1507 s (C=C).

MS (EI, 185 °C): m/z (%) = 383 $[M]^+$ (100), 329 $[M - C_2H_4CN]^+$ (61.05).

CHN: ber.: C 84.57% H 6.57% N 3.65% gef.: C 84.68% H 6.32% N 3.65%.

1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)ethen (11a)

Für das Grignardreagenz werden 7.77 mmol (0.19 g) Magnesium und 7.5 mmol (1.41 g) 4-Bromanisol in 10 mL abs. THF eingesetzt. 5.05 mmol (1.30 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethanon **7a** in 10 mL abs. THF werden zugetropft und 12 h erhitzt. Nach 2 h Hydrolyse mit HBr wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 2.79 mmol (0.99 g), 55.2%

$C_{23}H_{22}O_3 \times 0.25 H_2O$ (355.44)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 93 - 95°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.81 (s, 3H, OCH₃); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 6.68 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.78 (s, 2H, CH); 6.84 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.87 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.96 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 7.12 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.24 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm⁻¹): 3001 w (ArH); 2957 w (CH₂); 2930 w (CH₂); 2836 w (OCH₃); 1605 s (C=C); 1571 m (C=C); 1511 s (C=C); 1458 s (C-H).

MS (EI, 140°C): m/z (%) = 346 [M]⁺⁺ (100), 331 [M - CH₃]⁺ (15.8).

CHN: ber.: C 78.71% H 6.46% gef.: C 79.09% H 6.54%.

1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)prop-1-en (11b)

Für das Grignardreagenz werden 10.12 mmol (0.25 g) Magnesium und 10.12 mmol (1.89 g) 4-Bromanisol in 15 mL abs. THF eingesetzt. 6.73 mmol (1.82 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)propanon **7b** in 20 mL abs. THF werden zugegeben und 12 h erhitzt. Die Hydrolyse erfolgt mit 27 mL HBr und 27 mL abs. THF.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 10.

Ausbeute: 5.10 mmol (1.84 g), 75.9%

$C_{24}H_{24}O_3$ (360.44)

Hellrosa Feststoff, Schmp.: 116°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 2.10 (s, 3H, CH₃); 3.70 (s, 3H, OCH₃); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 6.58 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.69 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.79 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.87 (AA'BB'

$^3J = 8.6$ Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 7.06 (AA'BB' $^3J = 8.7$ Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.14 (AA'BB' $^3J = 8.6$ Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm^{-1}): 2955 w (CH_2); 2910 w (CH_2); 2836 w (OCH_3); 1607 s ($\text{C}=\text{C}$); 1573 w ($\text{C}=\text{C}$); 1511 s ($\text{C}=\text{C}$); 1462 m (CH).

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 360 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (100).

CHN: ber.: C 79.97% H 6.71% gef.: C 79.76% H 6.63%.

1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)but-1-en (11c)

Für das Grignardreagenz werden 10.6 mmol (0.26 g) Magnesium und 10.56 mmol (1.98 g) 4-Bromanisol in 15 mL abs. THF eingesetzt. 7.04 mmol (2.03 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)butanon **7c** in 20 mL abs. THF werden zugetropft und 12 h erhitzt. Die Hydrolyse erfolgt durch zweistündiges Erhitzen mit 10 mL H_3PO_4 .

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 3.

Ausbeute: 5.53 mmol (2.07 g), 78.5%

$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3$ (374.47)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 90 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 0.92$ (t, 3H, CH_3); 2.45 (q, 2H, CH_2); 3.69 (s, 3H, OCH_3); 3.76 (s, 3H, OCH_3); 3.82 (s, 3H, OCH_3); 6.56 (AA'BB' $^3J = 8.9$ Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.71 (AA'BB' $^3J = 8.8$ Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.78 (AA'BB' $^3J = 8.9$ Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.87 (AA'BB' $^3J = 8.6$ Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 7.02 (AA'BB' $^3J = 8.8$ Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.14 (AA'BB' $^3J = 8.6$ Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm^{-1}): 3061 w (ArH); 3011 w (ArH); 2953 m (CH_2); 2833 m (OCH_3); 1608 s ($\text{C}=\text{C}$); 1573 w ($\text{C}=\text{C}$); 1509 s ($\text{C}=\text{C}$).

MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 374 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (100), 121 $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}]^+$ (22.3).

CHN: ber.: C 80.19% H 6.7% gef.: C 80.15% H 7.07%.

1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)pent-1-en (11d)

Für das Grignardreagenz werden 16.3 mmol (0.4 g) Magnesium und 15.98 mmol (3.0 g) 4-Bromanisol in 20 mL abs. THF verwendet. 10.88 mmol (3.25 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)pentanon **7d** in 20 mL abs. THF werden zugetropft und 14 h erhitzt. Die Hydrolyse erfolgt durch 2 h Erhitzen mit 35 mL 47%iger HBr.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 10.

Ausbeute: 4.64 mmol (1.8 g), 42.7%

$C_{26}H_{28}O_3$ (388.49)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 91 °C

1H -NMR ($CDCl_3$) δ = 0.81 (t, 3H, CH_3); 1.26 (m, 2H, CH_2CH_3); 2.38 (m, 2H, =CR- CH_2); 3.69 (s, 3H, OCH_3); 3.76 (s, 3H, OCH_3); 3.82 (s, 3H, OCH_3); 6.55 (AA'BB' 3J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.67 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.79 (AA'BB' 3J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.87 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 7.01 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.15 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm^{-1}): 3029 w (ArH); 2953 m (CH_2); 2836 w (OCH_3); 1607 s (C=C); 1573 w (C=C); 1510 s (C=C).

MS (EI, 130 °C): m/z (%) = 388 $[M]^{++}$ (100), 121 $[C_8H_9O]^+$ (27.6).

CHN: ber.: C 80.38% H 7.27% gef.: C 80.23% H 7.15%.

1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)hex-1-en (11e)

4.8 mmol (0.12 g) Magnesium und 4.5 mmol (0.84 g) 4-Bromanisol werden in 10 mL abs. THF zum Grignardreagenz umgesetzt. 3.06 mmol (0.95 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)hexanon **7e** in 10 mL abs. THF werden zugetropft und 12 h erhitzt. Die Hydrolyse erfolgt durch 2 h Erhitzen mit 10 mL H_3PO_4 (85%).

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 5.

Ausbeute: 2 mmol (0.8 g), 65.3%

$C_{27}H_{30}O_3$ (402.52)

Farbloses Öl

1H -NMR ($CDCl_3$) δ = 0.78 (t, 3H, CH_3); 1.17 - 1.34 (m, 4H, 2 x CH_2); 2.4 (t, 2H, C=CR CH_2); 3.69 (s, 3H, OCH_3); 3.76 (s, 3H, OCH_3); 3.82 (s, 3H, OCH_3); 6.56 (AA'BB' 3J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.71 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.78 (AA'BB' 3J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.87 (AA'BB' 3J = 8.7 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 7.02 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.14 (AA'BB' 3J = 8.7 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm^{-1}): 3031 w (ArH); 2955 s (CH_2); 2934 s (CH_2); 2834 m (OCH_3); 1608 s (C=C); 1573 w (C=C); 1509 s (C=C).

MS (EI, 90 °C): m/z (%) = 402 $[M]^{++}$ (100), 121 $[C_8H_9O]^+$ (90.6).

CHN: ber.: C 80.57% H 7.51% gef.: C 80.52% H 7.66%.

1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)oct-1-en (11f)

4.8 mmol (0.12 g) Magnesium und 4.5 mmol (0.84 g) 4-Bromanisol werden in 10 mL abs. THF zum Grignardreagenz umgesetzt. 2.94 mmol (1.03 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)octanon **7f** in 10 mL abs. THF werden zugetropft und 12 h erhitzt. Die Hydrolyse erfolgt durch 2 h Erhitzen mit 10 mL H₃PO₄ (85%).

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 5.

Ausbeute: 2.35 mmol (1.01 g), 78.2%

C₂₉H₃₄O₃ (430.59)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 56 °C

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 0.78 (t, 3H, CH₃); 1.13 - 1.32 (m, 8H, 4 x CH₂); 2.39 (t, 2H, C=CRCH₂); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 6.55 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.70 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.78 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.87 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 7.01 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.14 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm⁻¹): 3032 w (ArH); 2998 w (ArH); 2924 m (CH₂); 2851 m (OCH₃); 1608 s (C=C); 1576 w (C=C); 1509 s (C=C).

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 440 [M]⁺ (100), 121 [C₈H₉O]⁺ (42.1).

CHN: ber.: C 80.89% H 7.96% gef.: C 80.66% H 7.91%.

1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)-4-cyanobut-1-en (11g)

Die Synthese von **11g** aus 3.5 mmol (1.08 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-4-cyanobutanon **7g** erfolgt mit einem Grignardreagenz aus 4.85 mmol (0.12 g) Magnesium und 4.85 mmol (0.91 g) 4-Bromanisol. Das Rohprodukt wird wie unter 8.2.3 beschrieben aufgearbeitet und hydrolysiert.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 2.

Ausbeute: 1.22 mmol (0.49 g), 35%

C₂₆H₂₅NO₃ (399.47)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 109 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.27 (t, 2H, CH₂); 2.80 (t, 2H, CH₂CN); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 6.55 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.75 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.80 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.91 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 7.04 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.19 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm⁻¹): 3402 m; 3006 w (ArH); 2952 w (CH₂); 2905 m (CH₂); 2835 w (OCH₃); 2244 w (CN); 1606 s (C=C); 1537 w; 1509 s (C=C).

MS (EI, 130 °C): m/z (%) = 399 [M]⁺⁺ (100), 121 [C₈H₉O]⁺ (45.6).

CHN: ber.: C 78.17% H 6.31% N 3.50% gef.: C 78.07% H 6.47% N 3.24%.

1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)-5-cyanopent-1-en (11h)

Aus 6.44 mmol (0.15 g) Magnesium in 5 mL frisch destilliertem THF und 6.44 mmol (1.20 g) 4-Bromanisol wird die entsprechende Grignardverbindung hergestellt. 4.3 mmol (1.39 g) 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-5-cyanopentanon **7h** werden in 15 mL abs. THF gelöst und tropfenweise zu der Grignardlösung gegeben. Der Ansatz wird 10 h unter leichtem Sieden erhitzt. Die Hydrolyse erfolgt mit 20 mL 47%iger HBr.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 2.31 mmol (1.0 g), 53.7%

C₂₇H₂₇NO₃ (413.5)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 97 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.68 (m, 2H, CH₂); 2.19 (t, 2H, CH₂CR=); 2.54 (m, 2H, CH₂CN); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 3.77 (s, 3H, OCH₃); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 6.56 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.73 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH'-3, ArH'-5); 6.78 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.90 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 7.02 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.10 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (Film, cm⁻¹): 3018 w (ArH); 2957 w (CH₂); 2837 w (OCH₃); 2216 w (CN); 1605 m (C=C); 1509 s (C=C).

MS (EI, 160 °C): m/z (%) = 413 [M]⁺⁺ (100), 121 [C₈H₉O]⁺ (34.5).

CHN: ber.: C 78.43% H 6.58% N 3.39% gef.: C 78.50% H 6.59% N 3.24%.

***E/Z*-1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethen (12a)**

Aus 10.2 mmol (0.25 g) Magnesium und 10.2 mmol (1.90 g) 4-Bromanisol in 10 mL frisch destilliertem THF wird die entsprechende Grignardverbindung hergestellt. 5 mmol (1.37 g) 1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethanon **8a** werden in 15 mL abs. THF gelöst und tropfenweise zu der Grignardlösung gegeben. Der Ansatz wird 12 h unter leichtem Sieden erhitzt. Die Hydrolyse erfolgt mit 20 mL 47%iger HBr.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 5.

Ausbeute: 1.93 mmol (0.72 g), 38.6%

$C_{23}H_{21}FO_3 \times 0.25 H_2O$ (373.4)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 98 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 3.81 (s, 3H, OCH₃); 3.84 (s, 3H, OCH₃); 3.89 (s, 3H, OCH₃); 3.92 (s, 3H, OCH₃); 6.67 - 7.23 (m, 24H, 2 x CH, 22 ArH).

IR (KBr, cm⁻¹): 3029 w (ArH); 2964 w (ArH); 2932 w (CH₂); 2838 w (OCH₃); 1604 s (C=C); 1572 w; 1512 s (C=C).

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 364 [M]⁺ (100), 345 [M - F]⁺ (16.6).

CHN: ber.: C 74.88% H 5.83% gef.: C 74.94% 5.83%.

***E/Z*-1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)prop-1-en (12b)**

Aus 1.5 mmol (0.037 g) Magnesium und 1.5 mmol (0.28 g) 4-Bromanisol in 2.5 mL THF wird die entsprechende Grignardverbindung hergestellt. 0.77 mmol (0.22 g) 1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)propanon **8b** werden in 5 mL abs. THF gelöst und tropfenweise zu der Grignardlösung gegeben. Der Ansatz wird 12 h unter leichtem Sieden erhitzt. Die Hydrolyse erfolgt mit 5 mL 47%iger HBr.

Fließmittel: Dichlormethan.

Ausbeute: 0.57 mmol (0.22 g), 74.1%

$C_{24}H_{23}FO_3 \times 0.5 H_2O$ (387.4)

Altrosafarbener Feststoff, Schmp.: 112 - 120 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.52 (s, 6H, CH₃); 3.71 (s, 3H, OCH₃); 3.75 (s, 3H, OCH₃); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 3.78 (s, 3H, OCH₃); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 3.91 (s, 3H, OCH₃); 6.56 - 7.06 (m, 22H, ArH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3006 w (ArH); 2961 w (ArH); 2934 w (CH_2); 2909 w (CH_2); 2855 w (OCH_3); 1605 s ($\text{C}=\text{C}$); 1573 w ($\text{C}=\text{C}$); 1512 s ($\text{C}=\text{C}$).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 378 $[\text{M}]^{++}$ (1.98), 147 (100).

CHN: ber.: C 76.17% H 6.13% gef.: 74.38% H 5.91%.

***E/Z*-1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)but-1-en (12c)**

Aus 2.6 mmol (0.06 g) Magnesium und 2.5 mmol (0.46 g) 4-Bromanisol in 10 mL THF wird die entsprechende Grignardverbindung hergestellt. 1.65 mmol (0.50 g) 1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)butanon **8c** werden in 10 mL abs. THF gelöst und tropfenweise zu der Grignardlösung gegeben. Der Ansatz wird 4 h unter leichtem Sieden erhitzt, dann 17 h bei RT gerührt.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 1.11 mmol (0.45 g), 67.2% (E + Z 1 : 1)

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{FO}_3 \times 0.75 \text{H}_2\text{O}$ (405.98)

Farbloses Öl

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.93 (m, 6H, 2 x CH_3); 2.44 (m, 4H, 2 x CH_2); 3.70 (s, 3H, OCH_3); 3.76 (s, 3H, OCH_3); 3.77 (s, 6H, 2 x OCH_3); 3.83 (s, 3H, OCH_3); 3.91 (s, 3H, OCH_3); 6.54 - 7.14 (m, 22H, ArH).

IR (Film, cm^{-1}): 2961 w (ArH); 2933 w (CH_2); 2837 w (OCH_3); 1607 s ($\text{C}=\text{C}$); 1574 w ($\text{C}=\text{C}$); 1512 s ($\text{C}=\text{C}$).

MS (EI, 70 °C): m/z (%) = 392 $[\text{M}]^{++}$ (100), 377 $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$ (16.6).

CHN: ber.: C 73.78% H 6.56% gef.: C 73.78% H 6.49%.

***E/Z*-1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)pent-1-en (12d)**

Aus 2.2 mmol (0.05 g) Magnesium und 1.9 mmol (0.36 g) 4-Bromanisol in 10 mL THF wird die entsprechende Grignardverbindung hergestellt. 1.27 mmol (0.40 g) 1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)pentanon **8d** werden in 10 mL abs. THF gelöst und tropfenweise zu der Grignardlösung gegeben. Der Ansatz wird 6 h unter leichtem Sieden erhitzt. Die Hydrolyse erfolgt mit 7 mL 47%iger HBr in 10 mL abs. THF.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 1.

Ausbeute: 0.78 mmol (0.33 g), 61.2%

$C_{26}H_{27}FO_3 \times H_2O$ (424.5)

Hellgelbes Öl

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.81 (m, 6H, 2 x CH_3); 1.33 (m, 4H, 2 x CH_2); 2.38 (m, 4H, 2 x CH_2); 3.69 (s, 3H, OCH_3); 3.76 (t, 9H, 3 x OCH_3); 3.83 (s, 3H, OCH_3); 3.91 (s, 3H, OCH_3); 6.54 - 7.13 (m, 22 H, ArH).

IR (Film, cm^{-1}): 3001 w; 2957 m (ArH); 2933 m (CH_2); 2870 w (OCH_3); 2836 m (OCH_3); 1606 s ($C=C$); 1573 m ($C=C$); 1512 s ($C=C$).

MS (EI, 130 °C): m/z (%) = 406 $[M]^+$ (100), 377 $[M - C_2H_5]^+$ (43.2), 121 $[C_8H_9O]^+$ (18.9).

CHN: ber.: C 73.56% H 6.86% gef.: C 73.62% H 6.81%.

***E/Z*-1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)hex-1-en (12e)**

Aus 1.2 mmol (0.03 g) Magnesium und 1.1 mmol (0.21 g) 4-Bromanisol in 5 mL frisch destilliertem THF wird die entsprechende Grignardverbindung hergestellt. 0.9 mmol (0.30 g) 1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)hexanon **8e** werden in 5 mL abs. THF gelöst und tropfenweise zu der Grignardlösung gegeben. Der Ansatz wird 12 h unter leichtem Sieden erhitzt. Die Hydrolyse erfolgt mit 5 mL 47%iger HBr.

Fließmittel: Ether / Petrolether 1 : 2.

Ausbeute: 0.35 mmol (0.15 g), 38.9% (E + Z 1 : 1)

$C_{27}H_{29}FO_3 \times 0.5 H_2O$ (429.54)

Hellgelbes Öl

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.78 (2s, 6H, 2 x CH_3); 1.18 - 1.31 (m, 8H, 4 x CH_2); 2.39 (m, 4H, 2 x CH_2); 3.69 (s, 3H, OCH_3); 3.77 (s, 9H, 3 x OCH_3); 3.83 (s, 3H, OCH_3); 3.90 (s, 3H, OCH_3); 6.54 - 7.13 (m, 22H, ArH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3001 w (ArH); 2956 w (ArH); 2931 w (CH_2); 2836 w (OCH_3); 1606 s ($C=C$); 1510 s ($C=C$).

MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 420 $[M]^+$ (100), 345 (44.5), 121 $[C_8H_9O]^+$ (22.2).

CHN: ber.: C 75.49% H 7.04% gef.: C 75.71% H 7.06%.

8.2.4 Hydrolyse der Nitrilfunktion zur Säure

6,6-Bis(4-methoxyphenyl)-5-phenylhex-5-ensäure (10i)

0.25 mmol (0.1 g) 1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-5-cyanopent-1-en **10h** werden in 2 mL Ethanol gelöst, mit 1 mL 25%iger NaOH versetzt und erhitzt bis die Ammoniakbildung beendet ist. Das organische Lösungsmittel wird entfernt, die verbleibende wässrige Phase wird mit 20%iger H₂SO₄ angesäuert. Die ausgefallene Säure wird abfiltriert und über P₂O₅ getrocknet.

Ausbeute: 0.19 mmol (0.08 g), 77.76%

C₂₆H₂₆O₄ x 0.5 H₂O (411.5)

Gelblicher Feststoff, Schmp: 120 °C

¹H-NMR (MeOD) δ = 1.66 (m, 2H, CH₂); 2.06 (t, 2H, CH₂); 2.5 (m, 2H, CH₂); 3.67 (s, 3H, OCH₃); 3.83 (s, 3H, OCH₃); 6.56 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.77 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.92 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.05 - 7.16 (m, 7H, Ar'H-2/6, Ar''H-2/6).

IR (KBr, cm⁻¹): 3493 br s (OH); 3025 m (ArH); 2947m (CH₂); 1669 m (C=O); 1640 m; 1602 m (C=C); 1573 m (C=C); 1508 m (C=C); 1245 m (C-O Aryl-Alkylether).

MS (EI, 190 °C): m/z (%) = 402 [M]⁺ (100), 329 (59.9), 227 (24.6), 221 (36).

CHN: ber.: C 75.89% H 6.61% gef.: C 75.94% H 6.56%.

5,6,6-Tris(4-methoxyphenyl)-hex-5-ensäure (11i)

0.4 mmol (0.17 g) 1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)-5-cyanopent-1-en **11h** werden mit 0.5 mL NaOH (25%) nach Zugabe von 5 mL Ethanol solange unter Rückfluss gekocht bis kein NH₃ mehr entweicht (12 h). Die wässrige Lösung wird unter Eiskühlung mit 20%iger H₂SO₄ angesäuert bis das Produkt ausfällt. Die ausgefallene Säure wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und drei Tage über P₂O₅ unter Vakuum getrocknet. Der farblose Feststoff wird in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 0.27 mmol (0.12 g), 67.5%

C₂₇H₂₈O₅ x H₂O (450.54)

Rotbrauner Feststoff, Schmelzpunkt: 109 °C.

¹H-NMR (MeOD): δ = 1.63 (m, 2H, CH₂); 2.09 (t, 2H, CH₂); 2.45 (m, 2H, CH₂); 3.66 (s, 3H, OCH₃); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 3.80 (s, 3H, OCH₃); 6.55 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.70 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.75 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.89 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 7.03 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.11 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm⁻¹): 3431 s; 2952 m (CH₂); 2835 m (OCH₃); 1704 s (C=O); 1607 s (C=C); 1566 s; 1509 s (C=C); 1243 s (C-O Aryl-Alkylether).

MS (EI, 155 °C) m/z (%): 432 [M]⁺ (100), 359 (34.8), 227 (23.6), 135 [C₉H₁₁O]⁺ (30.8), 121 (44.7).

CHN: ber.: C 71.98% H 6.71% gef.: C 71.77% H 6.84%.

8.2.5 Reduktion der Nitrilfunktion zum Amin

1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-5-aminopent-1-en (10j)

0.54 mmol (0.20 g) 1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-4-cyanobut-1-en **10g** gelöst in abs. Ether werden tropfenweise zu einer Suspension von 0.81 mmol (0.03 g) LiAlH₄ in abs. Ether gegeben. Nach 2 h Rückfluss wird vorsichtig mit Eiswasser im Eisbad hydrolysiert. Die farblose Suspension wird filtriert, der Filtrerrückstand gründlich mit Ether ausgewaschen und die vereinigten Filtrate über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abgedampft.

Ausbeute: 0.39 mmol (0.15 g), 72.63%

C₂₅H₂₇NO₂ x 0.5 H₂O (382.49)

Farbloses Öl

¹H-NMR (CDCl₃) δ = 1.5 (m, 2H, CH₂); 2.46 (t, 2H, CH₂); 2.55 (m, 2H, CH₂); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 6.54 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.77 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.88 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.14 (m, 7H, Ar-H).

IR (Film, cm⁻¹): 3373 w (NH₂); 3028 w (ArH); 2998 w (ArH); 2928 m (CH₂); 2836 w (OCH₃); 1605 m (C=C); 1574 w (C=C); 1508 s (C=C).

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 346 (100), 316 (16.7), 173 (13.5).

CHN: ber.: C 78.50% H 7.38% N 3.66% gef.: C 78.21% H 7.54% N 3.38%.

1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)-5-aminopent-1-en (11j)

1.5 mmol (0.06 g) LiAlH₄ werden in abs. THF suspendiert, 0.95 mmol (0.38 g) 1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)-4-cyanobut-1-en **11g** gelöst in abs. THF zugetropft, 2 h unter Rückfluss erhitzt und wie oben aufgearbeitet.

Ausbeute: 0.80 mmol (0.33 g), 83.8%

C₂₆H₂₉NO₃ x 0.5 H₂O (414.51)

Gelbliches Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.46 (m, 2H, CH₂); 2.43 (m, 2H, CH₂); 2.57 (m, 2H, CH₂); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 6.55 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.74 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.78 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.89 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 7.02 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.13 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (Film, cm⁻¹): 3427 m (NH₂); 3030 w (ArH); 2997 w (ArH); 2952 m (CH₂); 2929 m (CH₂); 2834 w (OCH₃); 1606 m (C=C); 1573 w (C=C); 1509 s (C=C).

MS (EI, 160 °C): m/z (%): 403 [M]⁺ (38.6), 265 (25), 227 (100), 176 (22), 121 (45.6).

CHN: ber.: C 75.70% H 7.33% N 3.39% gef.: C 75.32% H 7.16% N 3.32%.

1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)-6-aminohex-1-en (11k)

0.55 mmol (0.02 g) LiAlH₄ werden in abs. THF suspendiert, 0.41 mmol (0.17 g) 1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)-5-cyanopent-1-en **11h** gelöst in abs. THF werden zugetropft, 2 h unter Rückfluss erhitzt und wie oben aufgearbeitet.

Ausbeute: 0.36 mmol (0.16 g), 88.68%

C₂₇H₃₁NO₃ x 1.25 H₂O (440.06)

Gelbliches Öl

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.35 (m, 4H, CH₂); 2.43 (m, 2H, CH₂); 2.56 (m, 2H, CH₂); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 3.76 (s, 3H, OCH₃); 3.82 (s, 3H, OCH₃); 6.55 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.70 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.77 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.87 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 7.02 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.13 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (Film, cm⁻¹): 3011 m (ArH); 2934 m (CH₂); 2857 w (OCH₃); 1606 m (C=C); 1509 m (C=C).

MS (EI, 140 °C): m/z (%): 417 [M]⁺ (19.9), 227 (100).

CHN: ber.: C 73.69% H 7.67% N 3.17% gef.: C 73.75% H 7.37% N 2.77%.

8.2.6 Abspaltung der Methylschutzgruppe

Allgemeine Vorschrift

Zu 1.00 mmol des zu spaltenden methylgeschützten Edukts in 20 mL abs. Dichlormethan oder Chloroform tropft man bei -52°C eine Lösung von BBr_3 in 5 mL abs. Dichlormethan (bzw. Chloroform) zu. Pro Mol abzuspaltender Methylgruppe werden dabei drei Äquivalente BBr_3 eingesetzt. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die weiteren Reaktionsbedingungen sind bei den einzelnen Verbindungen aufgeführt.

Nach abgeschlossener Reaktion wird das Reaktionsgemisch unter Eiskühlung dreimal mit jeweils 10 mL Methanol versetzt und die Lösung am Rotationsverdampfer jeweils wieder zur Trockne eingeeengt.

Weitere Reinigungsschritte sind bei den einzelnen Verbindungen aufgeführt .

1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenylprop-1-en (13b)

Aus 0.16 mmol (0.05 g) des 1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylprop-1-en **10b** und 0.96 mmol (0.24 g) BBr_3 in 2 mL Dichlormethan. Das Rohprodukt wird mit Ether säulenchromatographisch gereinigt und aus Methanol / Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.12 mmol (0.040 g), 78.03%

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (320.39)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 135°C

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}^6]$ -DMSO): $\delta = 2.04$ (s, 3H, CH_3); 6.41 (AA'BB' $^3\text{J} = 8.4$ Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.60 (AA'BB' $^3\text{J} = 8.4$ Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.74 (AA'BB' $^3\text{J} = 8.4$ Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.97 (AA'BB' $^3\text{J} = 8.4$ Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.03 - 7.17 (m, 5H, (C2)ArH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3442 br (ArOH); 3073 m (ArH); 3026 m (ArH); 2976 m (CH); 2927 m (CH); 1608 s (C=C); 1510 s (C=C).

MS (EI, 90°C): m/z (%) = 302.3 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (6.5).

CHN: ber.: C 78.72% H 6.29% gef.: C 78.35% H 5.97%.

1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenylbut-1-en (13c)

2.18 mmol (0.75 g) 1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylbut-1-en **10c** werden in 15 mL abs. Dichlormethan mit 13.06 mmol (3.27 g) BBr_3 zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reinigung erfolgt durch Umkristallisieren aus Chloroform / Petrolether.

Ausbeute: 1.32 mmol (0.43 g), 60.62%

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_2 \times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ (325.4)

Blassrosa Feststoff, Schmp.: 130 - 135 °C

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): $\delta = 0.9$ (t, 3H, CH_3); 2.47 (q, 2H, CH_2); 6.39 (AA'BB' $^3\text{J} = 8.5$ Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.65 (AA'BB' $^3\text{J} = 8.5$ Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.76 (AA'BB' $^3\text{J} = 8.6$ Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.01 (AA'BB' $^3\text{J} = 8.6$ Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.06 - 7.17 (m, 5H, (C2)ArH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400 b s (OH); 3028 m (ArH); 2966 m (ArH); 2928 m (CH); 2870 m (CH); 1608 s (C=C); 1508 s (C=C).

MS (EI, 130 °C): m/z (%) = 316 $[\text{M}]^{++}$ (100), 301 $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$ (38.9).

CHN: ber.: C 81.20% H 6.51% gef.: C 81.31% H 6.29%.

1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenylpent-1-en (13d)

0.29 mmol (0.10 g) 1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylpent-1-en **10d** werden in 5 mL abs. Dichlormethan mit 1.71 mmol (0.43 g) BBr_3 versetzt und 3 d bei RT gerührt. Nach Säulenchromatographie mit Ether wird ein aprikotfarbener Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.22 mmol (0.075 g), 76.19%

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2 \times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$ (339.44)

Aprikotfarbener Feststoff, Schmp.: 142 - 145 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}^6]$ -DMSO): $\delta = 0.75$ (t, 3H, CH_3); 1.45 (m, 2H, CH_2CH_3); 2.34 (t, 2H, $\text{C}=\text{CPh}-\text{CH}_2$); 6.39 (AA'BB' $^3\text{J} = 8.5$ Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.60 (AA'BB' $^3\text{J} = 8.5$ Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.74 (AA'BB' $^3\text{J} = 8.4$ Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.96 (AA'BB' $^3\text{J} = 8.5$ Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.06 - 7.18 (m, 5H, (C2)ArH); 9.12 (s, 1H, OH); 9.37 (s, 1H, OH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3400 br s (OH); 2957 m (ArH); 2927 m (ArH); 2868 m (CH); 1608 s (C=C); 1508 s (C=C).

MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 330 $[\text{M}]^{++}$ (100), 301 $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^+$ (79.4).

CHN: ber.: C 81.38% H 6.83% gef.: C 81.21% H 6.89% ($\times 0.5 \text{ H}_2\text{O}$).

1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenylhex-1-en (13e)

0.41 mmol (0.16 g) 1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenylhex-1-en **10e** werden mit 2.49 mmol (0.62 g) BBr_3 in abs. Chloroform entschützt. Die Aufarbeitung erfolgt nach 3 d; das braune Rohprodukt wird aus Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.28 mmol (0.10 g), 67.28%

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (362.48)

Beigefarbener Feststoff, Schmp.: 158 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.78 (t, 3H, CH_3); 1.23 (m, 4H, 2 x CH_2); 2.43 (t, 2H, $\text{C}=\text{CPh-CH}_2$); 6.46 (AA'BB' ^3J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.72 (AA'BB' ^3J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.80 (AA'BB' ^3J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.08 - 7.2 (m, 7H, ArH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3401 br s (OH); 3059 w (ArH); 3026 w (ArH); 2956 s (ArH); 2926 s (CH); 2857 (CH_2); 1608 s (C=C); 1508 (C=C); 1440 m (CH).

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 344 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (100), 301.2 $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7]^+$ (83.9).

CHN: ber.: C 79.52% H 7.23% gef.: C 79.56% H 7.04%.

1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenyloct-1-en (13f)

1.28 mmol (0.51 g) 1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenyloct-1-en **10f** werden mit 7.5 mmol (1.88 g) BBr_3 in 15 mL abs. Dichlormethan 3 d bei RT gerührt und nach der Aufarbeitung aus Chloroform umkristallisiert.

Ausbeute: 0.51 mmol (0.20 g), 39.84%

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_2 \times 0.75 \text{H}_2\text{O}$ (386.02)

Rötlicher Feststoff, Schmp.: 53 °C

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}^6]$ -DMSO): δ = 0.78 (t, 3H, CH_3); 1.15 (m, 8H, CH_2); 2.35 (m, 2H, $\text{C}=\text{CPh-CH}_2$); 6.38 (AA'BB' ^3J = 8.4 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.69 (AA'BB' ^3J = 8.4 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.73 (AA'BB' ^3J = 8.4 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.96 (AA'BB' ^3J = 8.4 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.01 - 7.18 (m, 5H, ArH); 9.12 (s, 1H, OH); 9.37 (s, 1H, OH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3368 br s (OH); 3028 m (ArH); 2954 s (ArH); 2924 s (ArH); 2855 (CH_2); 1608 s (C=C); 1508 (C=C).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 372 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (100), 301 $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_{11}]^+$ (68.6).

CHN: ber.: C 80.89% H 7.7% gef.: C 80.98% H 7.62%.

1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-5-cyanopent-1-en (13g)

0.32 mmol (0.13 g) von 1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-5-cyanopent-1-en **10h** in 2.5 mL abs. Chloroform werden mit 2.07 mmol (0.52 g) BBr_3 in 2 mL Chloroform umgesetzt. Der Ansatz rührt 3 d bei RT.

Reinigung: Säulenchromatographie mit Ethylacetat / Petrolether 1 : 2.

Ausbeute: 0.23 mmol (0.11 g), 72.09%

$\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \times 1.75 \text{ HBr}$ (476.8)

Rotbraune Kristalle, Schmp.: 94 - 96 °C

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ = 1.62 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$); 2.28 (t, 2H, $\text{R}_2\text{C}=\text{CRCH}_2$); 2.59 (m, 2H, CH_2CN); 6.40 (AA'BB' ^3J = 8.5 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.67 (AA'BB' ^3J = 8.5 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.78 (AA'BB' ^3J = 8.4 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.02 (AA'BB' ^3J = 8.4 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.09 - 7.22 (m, 5H, Ar''H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3386 s (OH); 3028 m (ArH); 2935 m (CH_2); 2868 w (CH_2); 2251 w (CN); 1608 s (C=C); 1509 s (C=C); 1439 m (CH); 1428 m (CH neben CN).

MS (EI, 180 °C): m/z (%) = 355.2 $[\text{M}]^+$ (100), 301 $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_4\text{CN}]^+$ (59.4), 207 (43.6).

CHN: ber.: C 57.99% H 4.61% N 2.82% gef.: C 57.7% H 4.53% N 2.97%

1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-5-aminopent-1-en (13h)

2.11 mmol (0.79 g) 1,1-Bis(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-5-aminopent-1-en **10j** werden in 10 mL abs. Chloroform mit 12.64 mmol (3.17 g) BBr_3 versetzt und 24 h bei RT gerührt. Nach der Aufarbeitung wird ein ockerfarbener Feststoff erhalten, der mit Ether / Methanol / NH_3 4 : 1 : 0.06 säulenchromatographisch gereinigt wird.

Ausbeute: 1.26 mmol (0.59 g), 59.90%

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \times 1.5 \text{ HBr}$ (466.81)

Dunkelroter Trockenschaum, Schmp.: 136 - 139 °C

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ = 1.66 (m, 2H, CH_2); 2.53 (t, 2H, CH_2); 2.76 (m, 2H, CH_2); 6.41 (AA'BB' ^3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.66 (AA'BB' ^3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.79 (AA'BB' ^3J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.03 (AA'BB' ^3J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.08 - 7.21 (m, 5H, Ar''H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3428 s (NH_2); 3253 s (OH); 3205 s (OH); 3026 s (ArH); 2926 s (CH_2); 1607 s (C=C); 1508 s (C=C).

MS (EI, 300 °C): m/z (%) = 345 $[M]^+$ (25.6), 328 $[M - NH_2]^+$ (25.5), 302 $[M - C_2H_4NH_2]^+$ (31.02).

CHN: ber.: C 57.22% H 5.12% N 2.90% gef.: C 57.00% H 5.13% N 2.60%

1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)ethen (14a)

1 mmol (0.35 g) 1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)ethen **11a** wird in 10 mL abs. Dichlormethan mit 9 mmol (2.25 g) BBr_3 versetzt und 3 d bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung und Säulenchromatographie mit Ether / Methanol 5 : 1 wird ein orangebrauner Feststoff erhalten.

Ausbeute: 0.30 mmol (0.10 g), 30.17%

$C_{20}H_{16}O_3 \times 1.5 H_2O$ (331.37)

Orangebrauner Feststoff, Schmp.: 168 °C

1H -NMR (MeOD): δ = 6.6 - 7.2 (m, 13H, ArH, CH); 8.2 - 8.4 (3s, 3H, ArOH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3441 br s (OH); 3394 br s (OH); 3073 m (ArH); 3025 m (ArH); 2936 m (CH_2); 1608 s (C=C); 1511 s (C=C).

MS (EI, 160 °C): m/z (%) = 304 $[M]^+$ (73.4), 94 $[C_6H_6O]^+$ (100).

CHN: ber.: C 72.46% H 5.78% gef.: C 72.07% H 5.95%

1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)prop-1-en (14b)

1 mmol (0.36 g) 1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)prop-1-en **11b** werden in 5 mL abs. Dichlormethan mit 9 mmol (2.25 g) BBr_3 versetzt und 3 d bei RT gerührt.

Ausbeute: 0.63 mmol (0.21 g), 63.23%

$C_{21}H_{18}O_3 \times 0.75 H_2O$ (331.88)

Rosafarbener Feststoff, Schmp.: 93 - 94 °C

1H -NMR (MeOD): δ = 2.04 (s, 3H, CH_3); 6.43 ($AA'BB'$ 3J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.56 ($AA'BB'$ 3J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.64 ($AA'BB'$ 3J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.74 ($AA'BB'$ 3J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 6.93 ($AA'BB'$ 3J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 6.99 ($AA'BB'$ 3J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm^{-1}): 3418 br s (OH); 3309 br s (OH); 3030 m (ArH); 2868 w (CH_2); 1609 s (C=C); 1510 s (C=C).

MS (EI, 270 °C): m/z (%) = 318 $[M]^+$ (100).

CHN: ber.: C 76% H 5.92% gef.: C 75.7% H 5.78%.

1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)but-1-en (14c)

2.67 mmol (1.0 g) 1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)but-1-en **11c** werden in 15 mL abs. Dichlormethan mit 24 mmol (6.02 g) BBr₃ 3 d bei RT gerührt, mit Ether chromatographiert, kristallisiert aus Methanol / Dichlormethan.

Ausbeute: 2.02 mmol (0.70 g), 75.79%

C₂₂H₂₀O₃ x 0.75 H₂O (345.91)

Beiger Feststoff, Schmp.: 94 °C

¹H-NMR ([D⁶]-DMSO): δ = 0.83 (t, 3H, CH₃); 2.33 (q, 2H, CH₂); 6.40 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.54 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.58 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.72 (AA'BB' ³J = 8.4 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 6.86 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 6.93 (AA'BB' ³J = 8.4 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6); 9.13 (s, 1H, OH); 9.2 (s, 1H, OH); 9.38 (s, 1H, OH).

IR (KBr, cm⁻¹): 3391 bs (OH); 3034 m (ArH); 2968 m (ArH); 2930 m (ArH); 2870 m (CH₂); 1608 s (C=C); 1510 s (C=C); 1227 s; 1171 s; 832 s.

MS (EI, 200 °C): m/z (%) = 332 [M]⁺⁺ (25.5), 315 [M - OH]⁺ (15.8).

CHN: ber.: C 76.37% H 6.26% gef.: C 76.59% H 6.22%.

1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)pent-1-en (14d)

1 mmol (0.39 g) 1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)pent-1-en **10d** werden in 10 mL abs. Dichlormethan mit 9 mmol (2.25 g) BBr₃ 3 d bei RT gerührt, mit Ether / Ethylacetat 2 : 1 chromatographiert und aus Isopropanol / Dichlormethan umkristallisiert.

Ausbeute: 0.58 mmol (0.21 g), 58%

C₂₃H₂₂O₃ x 0.75 H₂O (359.94)

Beiger Feststoff, Schmp.: 90 - 94 °C

¹H-NMR (MeOD): δ = 0.8 (t, 3H, CH₃); 1.32 (m, 2H, CH₂); 2.35 (q, 2H, CH₂); 6.42 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.57 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.66 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.75 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 6.90 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 6.99 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm^{-1}): 3382 bs (OH); 3058 m (ArH); 2957 m (ArH); 2868 m (CH_2); 1608 s (C=C); 1510 s (C=C).

MS (EI, 200 °C): m/z (%) = 346 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (100).

CHN: ber.: C 76.75% H 6.58% gef.: C 76.58% H 6.83%.

1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)hex-1-en (14e)

0.37 mmol (0.15 g) 1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)hex-1-en **11e** werden in 5 mL abs. Dichlormethan mit 3.4 mmol (0.85 g) BBr_3 3 d bei RT gerührt. Die Reinigung erfolgt durch Kristallisation aus Methanol / Dichlormethan.

Ausbeute: 0.26 mmol (0.10 g), 71.41%

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ (378.47)

Hellbeiger Feststoff, Schmp.: 105 - 106 °C

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ = 0.78 (t, 3H, CH_3); 1.16 - 1.32 (m, 4H, 2 x CH_2); 2.38 (t, 2H, CH_2); 6.41 (AA'BB' ^3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.57 (AA'BB' ^3J = 8.55 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.65 (AA'BB' ^3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.74 (AA'BB' ^3J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 6.90 (AA'BB' ^3J = 8.55 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 6.98 (AA'BB' ^3J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm^{-1}): 3433 b s (OH); 3347 b s (OH); 3035 m (ArH); 2956 m (ArH); 2929 m (ArH); 2871 m (CH_2); 1610 s (C=C); 1510 s (C=C).

MS (EI, 190 °C): m/z (%) = 360 $[\text{M}]^{+\bullet}$ (8.8), 317 $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7]^+$ (66.1), 223 $[\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2]^+$ (36.8).

CHN: ber.: C 76.17% H 6.92% gef.: C 76.23% H 6.81%.

1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)oct-1-en (14f)

1.16 mmol (0.5 g) 1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)oct-1-en **11f** werden in 10 mL abs. Chloroform mit 10.5 mmol (2.62 g) BBr_3 3 d bei RT gerührt und nach der Aufarbeitung mit Ether chromatographiert.

Ausbeute: 0.96 mmol (0.38 g), 82.4%

$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_3 \times 0.5 \text{H}_2\text{O}$ (397.52)

Ockerfarbener Feststoff, Schmp.: 148 - 152 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.82 (t, 3H, CH₃); 1.13 - 1.32 (m, 8H, 4 x CH₂); 2.38 (t, 2H, CH₂); 6.48 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.63 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.73 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.79 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 6.95 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.08 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm⁻¹): 3379 br s (OH); 3029 w (ArH); 2955 w (CH₂); 2924 w (CH₂); 1607 m (C=C); 1510 s (C=C).

MS (EI, 170°C): m/z (%) = 388 [M]⁺ (100), 317 [M - C₅H₁₁]⁺ (58.1), 259 (16.5), 223 [C₁₆H₁₆O₂]⁺ (38).

CHN: ber.: C 78.56% H 7.35% gef.: C 78.72% H 7.40%.

1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)-5-cyanopent-1-en (14g)

0.5 mmol (0.21 g) 1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)-5-cyanopent-1-en **11h** in abs. Chloroform wird mit 4.5 mmol (1.13 g) BBr₃ versetzt und 3 d bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch mit Petrolether / Ethylacetat 1 : 2 gereinigt.

Ausbeute: 0.38 mmol (0.15 g), 76.1%

C₂₄H₂₁NO₃ x 1.25 H₂O (393.96)

Hellbraunes Pulver, Schmp.: 175°C

¹H-NMR (MeOD) δ = 1.60 (m, 2H, CH₂); 2.19 (m, 2H, CH₂); 2.41 (m, 2H, CH₂CN); 6.42 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.60 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.66 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.75 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 6.91 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.98 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm⁻¹): 3413 s (OH); 2936 w (CH₂); 2260 w (CN); 1704 w; 1608 s (C=C); 1511 s (C=C).

MS (EI, 160°C) m/z (%) = 371 [M]⁺ (100), 317 [M - C₂H₄CN]⁺ (76.2), 302 (21), 223 [C₁₆H₁₆O₂]⁺ (69), 199 (38), 107 (63.6).

CHN: ber.: 73.17% H 6.01% N 3.55% gef.: 73.10% H 5.97% N 2.76%.

1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)-5-aminopent-1-en (14h)

0.29 mmol (0.12 g) 1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)-5-aminopent-1-en **11j** werden in abs. Dichlormethan gelöst, mit 2.56 mmol (0.64 g) BBr₃ versetzt und 3 d bei RT

gerührt. Die Säulenchromatographische Reinigung des Rohprodukts erfolgt mit Ether / Methanol / Ammoniak 4 : 1 : 0.06. Die Umkristallisation des Rohprodukts erfolgt aus Isopropanol / Dichlormethan.

Ausbeute: 0.17 mmol (0.08 g), 58.77%

$C_{23}H_{23}NO_3 \times HBr \times 1.5 H_2O$ (469.35)

Brauner Feststoff, Schmp.: 120 °C

1H -NMR (MeOD) δ = 1.68 (m, 2H, CH_2); 2.50 (m, 2H, $CH_2C=C$); 2.76 (m, 2H, CH_2NH_2); 6.43 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.61 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.68 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.78 (AA'BB' 3J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 6.96 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.00 (AA'BB' 3J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

1H -NMR ($[D^6]$ -DMSO) δ = 1.51 (m, 2H, CH_2); 2.35 (m, 2H, CH_2); 2.60 (m, 2H, CH_2NH_2); 6.42 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.57 (AA'BB' 3J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.59 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.73 (AA'BB' 3J = 8.4 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 6.89 (AA'BB' 3J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 6.93 (AA'BB' 3J = 8.4 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6); 7.52 (bs, 3H, NH_3^+); 9.15 (s, 1H, OH); 9.24 (s, 1H, OH), 9.40 (s, 1H, OH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3414 s (NH), 3339 s (NH); 3229 s (OH); 3038 s (ArH); 2970 s (CH_2); 1607 s (C=C); 1512 s (C=C).

MS (EI, 245 °C): m/z (%) = 361 $[M]^+$ (42.3), 318 $[M - C_2H_4NH_2]^+$ (39), 251 (24.7), 237 (37).

CHN: ber.: C 58.86% H 5.69% N 2.98% gef.: C 58.91% H 5.87% N 2.82%

1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)-6-aminohex-1-en (14i)

0.37 mmol (0.15 g) 1,1,2-Tris(4-methoxyphenyl)-6-aminohex-1-en **11k** werden in abs. Chloroform gelöst, mit 3.42 mmol (0.86 g) BBr_3 versetzt und 4 d bei RT umgesetzt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mit Ether / Methanol / Ammoniak 4 : 1 : 0.06 und Umkristallisieren aus Ether.

Ausbeute: 0.19 mmol (0.07 g), 51.31%

$C_{24}H_{25}NO_3$ (375.46)

Brauner Feststoff, Schmp.: 141 °C

¹H-NMR (MeOD) δ = 1.41 (m, 2H, CH₂); 1.54 (m, 2H, CH₂); 2.46 (m, 2H, CH₂); 2.76 (m, 2H, CH₂); 6.42 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.59 (AA'BB' ³J = 8.55 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.67 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.76 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 6.93 (AA'BB' ³J = 8.55 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.01 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm⁻¹): 3398 s (NH); 3255 s (OH); 3032 m (ArH); 2926 m (CH₂); 2865 m (CH₂); 1607 s (C=C); 1508 s (C=C).

MS (EI, 240 °C): m/z (%) = 375 [M]⁺ (16.1), 223 [C₁₆H₁₆O₂]⁺ (20.4), 199 [C₁₃H₁₁O₂]⁺ (100), 176 (26).

***E/Z*-1-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)ethen (15a)**

3.12 mmol (1.13 g) *E/Z*-1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethen **12a** werden in 10 mL abs. Dichlormethan mit 28.1 mmol (7.03 g) BBr₃ 3 d bei RT gerührt. Nach Aufarbeitung erfolgt die Reinigung durch Säulenchromatographie mit Ether / Petrolether 1 : 2.

Ausbeute: 0.70 mmol (0.24 g), 22.45%

C₂₀H₁₅FO₃ x 0.25 HBr (342.57)

Brauner Feststoff, Schmp.: 80 °C

¹H-NMR (MeOD): δ = 6.50 - 7.12 (m, 24H, 22 x ArH, 2 x CH).

IR (KBr, cm⁻¹): 3400 bs (OH); 3045 m (ArH); 2941 m (CH₂); 1608 s (C=C); 1514 s (C=C).

MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 322 [M]⁺ (100), 43 (59.3).

CHN: ber.: C 70.24% H 4.48% gef.: C 70.38% H 4.47%.

***E/Z*-1-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)prop-1-en (15b)**

0.4 mmol (0.15 g) *E/Z*-1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)prop-1-en **12b** werden in 5 mL abs. Dichlormethan mit 3.6 mmol (0.90 g) BBr₃ 3 d bei RT gerührt und das Rohprodukt aus Methanol / Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.17 mmol (0.06 g), 42.32%

C₂₁H₁₇FO₃ x H₂O (354.38)

Rotbrauner Feststoff, Schmp.: 78 °C

¹H-NMR ([D⁶]-DMSO): $\delta = 1.99$ (s, 6H, 2 x CH₃); 6.40 - 6.97 (m, 22H, ArH).

IR (KBr, cm⁻¹): 3399 bs (OH); 3038 m (ArH); 2955 w (CH₂); 1609 s (C=C); 1512 s (C=C).

MS (EI, 180 °C): m/z (%) = 336 [M]⁺ (100).

CHN: ber.: C 71.18% H 5.4% gef.: C 71.37 % H 5.31%.

***E/Z*-1-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)but-1-en (15c)**

0.51 mmol (0.21 g) *E/Z*-1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)but-1-en **12c** werden in 13 mL abs. Dichlormethan mit 4.57 mmol (1.15 g) BBr₃ 20 h bei RT gerührt und aus Methanol / Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.41 mmol (0.15 g), 80.82%

C₂₂H₁₉FO₃ x 0.75 H₂O (363.90)

Beiger Feststoff, Schmp.: 72 - 75 °C

¹H-NMR (MeOD): $\delta = 0.86$ (m, 6H, 2 x CH₃); 2.42 (m, 4H, CH₂); 6.4 - 7.0 (m, 22H, ArH).

IR (KBr, cm⁻¹): 3411 br s (OH); 2968 w (CH₂); 2931 (CH₂); 1608 m (C=C); 1512 s (C=C).

MS (EI, 200 °C): m/z (%) = 350 [M]⁺ (100), 335 [M - CH₃]⁺ (21.8).

CHN: ber.: C 72.61% H 5.68% gef.: C 72.41% H 5.88%.

***E/Z*-1-(3-Fluor-4-hydroxyphenyl)-1,2-bis(4-hydroxyphenyl)pent-1-en (15d)**

0.37 mmol (0.15 g) *E/Z*-1-(3-Fluor-4-methoxyphenyl)-1,2-bis(4-methoxyphenyl)pent-1-en **12d** werden in 10 mL Dichlormethan gelöst bei -52 °C mit 3.30 mmol (0.83 g) BBr₃ versetzt und 12 h bei RT gerührt.

Ausbeute: 0.23 mmol (0.09 g), 62.14%

C₂₃H₂₁FO₃ x 1/3 HBr (391.39)

Ockerfarbener Feststoff, Schmp.: 72 °C

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.81$ (m, 6H, 2 x CH₃); 1.31 (m, 4H, 2 x CH₂); 2.36 (m, 4H, 2 x CH₂); 6.48 - 6.86 (m, 22H, ArH).

IR (KBr, cm⁻¹): 3378 br s (OH); 3063 m (ArH); 2957 m (CH₂); 2929 m (CH₂); 1609 s (C=C); 1512 s (C=C).

MS (EI, 120°C): m/z (%) = 364 $[M]^{+}$ (100), 335 $[M - C_2H_5]^+$ (59.4), 308 (17.6), 241 (27.8).

CHN: ber.: C 70.58% H 5.49% gef.: C 70.56% H 5.84%

***E/Z*-1,2-Bis(4-hydroxyphenyl)-1(3-fluor-4-hydroxyphenyl)hex-1-en (15e)**

0.24 mmol (0.10 g) *E/Z*-1,2-Bis(4-methoxyphenyl)-1(3-fluor-4-methoxyphenyl)hex-1-en **12e** werden in 5 mL abs. Dichlormethan mit 2.14 mmol (0.54 g) BBr_3 3 d bei RT gerührt. Das Rohprodukt wird aus Methanol / Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.15 mmol (0.06 g), 62.7%

$C_{24}H_{23}FO_3 \times 0.25 HBr$ (398.67)

Hellbeiger Feststoff, Schmp.: 65°C

1H -NMR ($[D^6]$ -DMSO): δ = 0.74 (m, 6H, CH_3); 1.19 (m, 8H, 2 x CH_2); 2.31 (m, 4H, CH_2); 6.39 - 6.96 (m, 22H, ArH). **IR** (KBr, cm^{-1}): 3398 bs (OH); 3035 m (ArH); 2956 m (ArH); 2926 m (ArH); 2857 m (CH_2); 1609 s (C=C); 1512 s (C=C).

MS (EI, 120°C): m/z (%) = 378 $[M]^{+}$ (100), 335 $[M - C_3H_7]^+$ (62.6), 297 (21.6), 241 (28.6).

CHN: ber.: C 72.31% H 5.88% gef.: 72.68% H 5.64%.

8.2.7 Veresterung der Amine

Das Amin wird mit einem vierfachen Überschuss des entsprechenden Säureanhydrids und einem fünffachen Überschuss an trockenem Pyridin für 30 min unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Eiswasser zugegeben und dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 2 N HCl und $NaHCO_3$ gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert.

Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch über Kieselgel mit Ether / Petrol-ether.

1,1-Bis(4-acetoxyphenyl)-2-phenyl-5-acetamidopent-1-en (16a)

0.29 mmol (0.10 g) 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-5-aminopent-1-en **13h** werden mit 1.46 mmol (120 μ L) Pyridin und 1.17 mmol (120 μ L) Acetanhydrid 30 min unter Rückfluss erhitzt.

Ausbeute: 0.20 mmol (0.10 g), 70.57%

$C_{29}H_{28}NO_5 \times H_2O$ (488.57)

Bräunlicher Feststoff, Schmp.: 59 - 60 °C

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2.21 (s, 3H, $OCOCH_3$); 2.23 (s, 3H, $OCOCH_3$); 2.31 (s, 3H, $NHCOCH_3$); 2.45 (m, 2H, CH_2); 3.17 (br s, 1H, NH); 3.49 (t, 2H, CH_2); 3.7 (br s, 2H, CH_2NH); 6.75 (AA'BB' 3J = 8.5, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.86 (AA'BB' 3J = 8.5, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.08 - 7.25 (m, 9H, Ar'H, Ar''H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3395 m (NH Amid); 3053 w (ArH); 2926 m (CH_2); 2855 m (CH_2); 1760 s (C=O Ester); 1703 s (C=O Amid I); 1659 m (C=O Amid II); 1601 w (C=C); 1503 s (C=C); 1199 s (C-O Acetyl).

MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 471 $[M]^+$ (11.7), 370 $[M - C_3H_6NHCOCH_3]^+$ (16.9), 221 (15.2), 199 (17.7).

CHN: ber.: C 71.29% H 6.18% N 2.87% gef.: 70.93% H 5.82% N 2.53%.

1,1-Bis(4-propionyloxyphenyl)-2-phenyl-5-propionamidopent-1-en (16b)

Es werden 0.6 mmol (0.20 g) 1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-5-aminopent-1-en **13h** mit 4.17 mmol (0.33 mL) Pyridin und 3.07 mmol (0.4 mL) Propionsäureanhydrid für 30 min refluxiert.

Ausbeute: 0.41 mmol (0.22 g), 67.81%

$C_{32}H_{35}NO_5 \times 1.5 H_2O$ (540.66)

Beiges Öl

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.03 - 1.30 (m, 9H, 3 x CH_3); 1.57 (m, 2H, CH_2); 2.27 (m, 2H, CH_2); 2.46 - 2.63 (m, 6H, 3 x CH_2); 3.16 (t, 2H, CH_2); 6.74 (AA'BB' 3J = 8.5, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.86 (AA'BB' 3J = 8.5, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.08 - 7.24 (m, 9H, Ar'H, Ar''H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3368 w (NH Amid); 3304 w (NH Amid); 3026 w (ArH); 2979 m (CH_2); 2940 m (CH_2); 2883 m (CH_2); 1760 s (C=O Ester); 1670 m (C=O Amid I); 1656 m (C=O Amid II); 1601 w (C=C); 1540 m (C=C); 1502 s (C=C); 1460 m (CH).

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 513 $[M]^+$ (2.1), 214 (36.2), 121 (42.1).

CHN: ber.: C 71.09% H 7.08% N 2.59% gef.: C 71.05% H 7.05% N 2.38%

1,1,2-Tris(4-acetoxyphenyl)-5-acetamidopent-1-en (17a)

Es werden 0.3 mmol (0.11 g) 1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)-5-aminopent-1-en **14h** mit 1.8 mmol (0.15 mL) Pyridin und 1.5 mmol (0.15 mL) trockenem Acetanhydrid 30 min refluxiert.

Ausbeute: 0.18 mmol (0.10 g), 60%

$C_{31}H_{31}NO_7 \times 0.75 H_2O$ (543.10)

Hellbrauner Feststoff, Schmp.: 68 - 69°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.21 (s, 3H, CH₃); 2.25 (s, 3H, CH₃); 2.62 (s, 3H, CH₃); 2.31 (s, 3H, CH₃); 2.45 (m, 2H, CH₂); 3.13 (m, 2H, CH₂); 3.50 (t, 2H, CH₂); 6.76 (AA'BB' ³J = 8.6, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.85 (AA'BB' ³J = 8.6, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.92 (AA'BB' ³J = 8.4, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.00 - 7.11 (m, 4H, Ar'H, Ar''H); 7.23 (m, 2H, ArH).

IR (KBr, cm⁻¹): 3415 m (NH Amid); 3060 w (ArH); 2931 w (CH₂); 2867 m (CH₂); 1757 s (C=O Ester); 1702 m (C=O Amid I); 1656 m (C=O Amid II); 1603 w (C=C); 1502 s (C=C); 1432 w (CH).

MS (EI, 225°C): m/z (%) = 529 [M]⁺ (28.2), 428 [M - C₃H₆NHCOCH₃]⁺ (16), 387 (17.1), 237 (19.8), 223 (18.6), 107 (36.9).

CHN: ber.: C 68.56% H 6.03% N 2.38% gef.: C 68.35% H 6.05% N 2.4%.

1,1,2-Tris(4-propionyloxyphenyl)-5-propionamidopent-1-en (17b)

Es werden 0.63 mmol (0.23 g) 1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)-5-aminopent-1-en **14h** mit 3.2 mmol (0.25 mL) Pyridin und 2.5 mmol (0.33 mL) trockenem Propionsäureanhydrid für 30 min refluxiert.

Ausbeute: 0.42 mmol (0.27 g), 66.83%

$C_{35}H_{39}NO_7 \times 0.75 H_6C_3O_2$ (641.21)

Hellbrauner Feststoff, Schmp.: 66 - 68°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.07 - 1.30 (m, 12H, 4 x CH₃); 2.36 - 2.57 (m, 10H, 5 x CH₂); 3.06 (m, 2H, CH₂); 3.43 (t, 2H, CH₂); 6.69 (AA'BB' ³J = 8.6, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.78 (AA'BB' ³J = 8.6, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.85 (AA'BB' ³J = 8.5, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.03 (m, 4H, Ar'H, Ar''H); 7.15 (m, 2H, ArH).

IR (KBr, cm⁻¹): 3426 m (NH Amid); 3395 m (NH Amid); 2980 m (ArH); 2943 m (CH₂); 2882 m (CH₂); 1759 s (C=O Ester); 1648 m (C=O Amid II); 1605 w (C=C); 1504 s (C=C); 1461 m (CH).

MS (EI, 200 °C): m/z (%) = 585 $[M]^{+\bullet}$ (2.5), 214 (19.8), 121 (26.3).

CHN: ber.: C 70.77% H 6.94% N 2.21% gef.: C 70.78% H 6.56% N 1.84%.

8.2.8 Synthese der hydroxysubstituierten Amide

0.03 mmol Ester werden mit 9 mmol KOH, 10 mL Methanol und 5 mL Wasser versetzt und 2 h refluxiert. Anschließend wird das Methanol abdestilliert, der Rückstand wird mit 1 N HCl versetzt und mehrfach mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert.

1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-5-acetamidopent-1-en (18a)

Es werden 0.35 mmol (0.17 g) 1,1-Bis(4-acetoxyphenyl)-2-phenyl-5-acetamidopent-1-en **16a** und 0.96 mmol (0.54 g) KOH in 10 mL Methanol und 5 mL Wasser refluxiert. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben.

Ausbeute: 0.32 mmol (0.13 g), 92.2%

$\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ (405.5)

Rosa Feststoff, Schmp.: 97 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1.45 (m, 2H, CH_2); 1.84 (s, 3H, OCOCH_3); 2.46 (m, 2H, CH_2); 3.03 (m, 2H, CH_2); 6.40 (AA'BB' ^3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.72 (AA'BB' ^3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.77 (AA'BB' ^3J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 7.01 (AA'BB' ^3J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.05 - 7.14 (m, 5H, Ar''H).

IR (KBr, cm^{-1}): 3401 br s (NH); 3025 m (ArH); 2934 m (CH_2); 2867 m (CH_2); 1642 s (C=O Amid I); 1609 s (C=C); 1542 m (C=O Amid II); 1510 s (C=C).

MS (EI, 155 °C): m/z (%) = 387.3 $[M]^{+\bullet}$ (38.5), 199 $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$ (49.8), 121 (100).

CHN: ber.: C 74.05% H 6.71% N 3.45% gef.: C 74.38% H 6.38% N 3.16%.

1,1-Bis(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-5-propionamidopent-1-en (18b)

0.29 mmol (0.15 g) 1,1-Bis(4-propionyloxyphenyl)-2-phenyl-5-propionamidopent-1-en **16b** werden mit 9 mmol (0.51 g) KOH, 10 mL Methanol und 5 mL Wasser refluxiert. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben.

Ausbeute: 0.24 mmol (0.1 g), 83.1%

$\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_3 \times 0.75 \text{H}_2\text{O}$ (415.01)

Gelboranger Feststoff, Schmp.: 87 °C

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1.05 (t, 3H, CH₃); 1.50 (m, 2H, CH₂); 1.84 (q, 2H, OCOCH₂); 2.30 (q, 2H, CH₂); 2.42 (m, 2H, CH₂); 3.04 (m, 2H, CH₂); 6.43 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.58 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.62 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.75 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 6.91 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 6.99 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm⁻¹): 3392 br s (NH); 3357 br s (OH); 3025 m (ArH); 2940 m (CH₂); 1640 s (C=O Amid I); 1609 s (C=C); 1542 m (C=O Amid II); 1512 s (C=C).

MS (EI, 190 °C): m/z (%) = 401 [M]⁺ (88.8), 328 (32.8), 301 [M - C₂H₄NHCOC₂H₅]⁺ (17.9), 237 (18.9), 221 (29.8), 207 (17.1), 199 [C₁₃H₁₁O₂]⁺ (69.4).

CHN: ber.: C 75.25% H 6.92% N 3.38% gef.: C 75.27% H 7.05% N 3.11%

1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-5-acetamidopent-1-en (19a)

Es werden 0.17 mmol (0.09 g) 1,1,2-Tris(4-acetoxyphenyl)-5-acetamidopent-1-en **17a** und 0.96 mmol (0.54 g) KOH in 10 mL Methanol und 5 mL Wasser refluxiert. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben.

Ausbeute: 0.1 mmol (0.05 g), 58.82%

C₂₅H₂₅NO₄ x 1.5 KCl (524.27)

Brauner Feststoff, Schmp.: 138 - 142 °C

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1.50 (m, 2H, CH₂); 1.84 (s, 3H, OCOCH₃); 2.42 (m, 2H, CH₂); 3.04 (m, 2H, CH₂); 6.41 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.58 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.66 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.75 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 6.91 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 6.99 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6).

IR (KBr, cm⁻¹): 3396 br s (NH); 3350 br s (NH); 3018 m (ArH); 2923 s (CH₂); 2859 m (CH₂); 1704 w (C=O Amid I); 1606 s (C=C); 1509 s (C=C).

MS (EI, 230 °C): m/z (%) = 403 [M]⁺ (38.5), 342 (48.1), 330 [M - C₄H₈NO]⁺ (34.6), 235 (21.4), 212 (36.1), 199 (71.5).

CHN: ber.: C 58.28% H 4.89% N 2.71% gef.: C 58.42% H 5.12% N 2.39%.

1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)-2-phenyl-5-propionamidopent-1-en (19b)

Es werden 0.24 mmol (0.14 g) 1,1,2-Tris(4-propionyloxyphenyl)-5-propionamidopent-1-en **17b** und 8.56 mmol (0.48 g) KOH in 10 mL Methanol und 5 mL Wasser 90 min refluxiert. Die Aufarbeitung erfolgt wie oben beschrieben.

Ausbeute: 0.20 mmol (0.1 g), 83.3%

$C_{26}H_{27}NO_4 \times KCl$ (492.12)

Oranger Feststoff, Schmp.: 110 °C

1H -NMR (CD_3OD): δ = 1.05 (t, 3H, CH_3); 1.50 (m, 2H, CH_2); 2.10 (q, 2H, $OCOCH_2$); 2.42 (m, 2H, CH_2); 3.04 (m, 2H, CH_2); 6.39 (AA'BB' 3J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.65 (AA'BB' 3J = 8.7 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.77 (AA'BB' 3J = 8.5 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.00 - 7.17 (m, 7H, ArH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3393 br s (NH); 2976 m (ArH); 2932 s (CH_2); 1715 w (C=O Amid I); 1609 s (C=C); 1512 s (C=C).

MS (EI, 200 °C): m/z (%) = 417 $[M]^+$ (38.7), 344 (16.7), 317 $[M - C_5H_{10}NO]^+$ (21.1), 237 (27), 223 (17.4), 212 (86.5), 199 $[C_{13}H_{11}O_2]^+$ (40.4).

CHN: ber.: C 63.46% H 5.53% N 2.84% gef.: C 63.78% H 5.65% N 2.33%

8.2.9 Synthese der fluoreszenzmarkierten Verbindungen

8.2.9.1 Fluoreszenzmarkierung an der C2-Seitenkette

6-(1,3-Dioxo-1,3dihydro-2H-isoindol-2-yl)hexansäure (22)

6.82 mmol (1.01 g) Phthalsäureanhydrid **21** und 8.08 mmol (1.06 g) 6-Aminohexansäure **20** werden in Toluol suspendiert und 3 h refluxiert. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, Das Rohprodukt in Dichlormethan aufgenommen und aus Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 4.63 mmol (1.21 g), 57.33% (bez. auf Amin)

$C_{14}H_{15}NO_4$ (261.28)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 103 °C

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.41 (m, 2H, CH_2); 1.73 (m, 4H, CH_2); 2.36 (t, 2H, CH_2COOH); 3.69 (t, 2H, CH_2N); 7.71 (AA'BB', 2H, ArH-3, ArH-4); 7.84 (AA'BB', 2H ArH-2, ArH-5).

IR (KBr, cm^{-1}): 3062 m (ArH); 2934 m (CH_2); 2865 m; 1773 m; 1720 s; 1464 m; 1438 m; 1397 s, 1364 m; 1050 m; 720 m.

MS (EI, 100 °C) m/z (%): 261 $[\text{M}]^+$ (6.8), 243 (18.8), 199 (15.1), 160 (100), 148 (19).

CHN: ber.: C 64.36% H 5.79% N 5.36% gef.: 64.35% H 6.01% N 5.27%.

1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)-5-[6-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)]hexylamidopent-1-en (23)

0.22 mmol (0.05 g) DCC und 0.22 mmol (0.06 g) 6-6-(1,3-Dioxo-1,3dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)hexansäure **22** in abs. Dichlormethan werden bei 0 °C 3 h gerührt. 0.22 mmol (0.08 g) 1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)-5-aminopent-1-en **14h** werden im Stickstoffgegenstrom zugegeben und der Ansatz bei RT 3 d gerührt. Jeden Tag wird eine Spatelspitze DCC zugegeben. Nach Abschluss der Reaktion wird die Suspension filtriert und das Filtrat über Na_2SO_4 getrocknet.

Ausbeute: 0.19 mmol (0.12 g), 87.13%

$\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ (604.71)

Bräunlicher Feststoff, Schmp.: 72 - 74 °C

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD): δ = 2.12 (m, 2H, CH_2); 2.42 (m, 2H, CH_2); 2.90 (m, 4H, 2 x CH_2); 3.05 (m, 2H, CH_2); 6.42 (AA'BB' ^3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.58 (AA'BB' ^3J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.65 (AA'BB' ^3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.76 (AA'BB' ^3J = 8.4 Hz, 2H, Ar''H-3, Ar''H-5); 6.91 (AA'BB' ^3J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 6.99 (AA'BB' ^3J = 8.4 Hz, 2H, Ar''H-2, Ar''H-6); 7.90 (m, 2H, ArH-Pthalimid); 8.20 (m, 2H, ArH-Pthalimid).

IR (KBr, cm^{-1}): 3329 s (NH); 3061 m (ArH); 3029 m (ArH); 2930 s (CH_2); 2852 s; 1771 m (C=O Imin); 1709 s (C=C); 1627 s (C=O Amid I); 1611 s (C=C); 1571 m (C=O Amid II); 1511 s (C=C); 1170 m; 835 m.

MS (EI, 155 °C) m/z (%): 432 $[\text{M}]^+$.

6-Benzoyloxycarbonylhexylammoniumtosylat (24)

Eine Mischung von 25.12 mmol (4.00 g) 6-Aminohexansäure **20**, 200 mL Benzylalkohol und 38.96 mmol (6.71 g) in 400 mL Toluol wird 3 h auf 120 °C erhitzt (Wasserabscheider, azeotrope Destillation). Die Lösung wird unter Stickstoff auf 20 °C abgekühlt, 400 mL Ether zugegeben und die Lösung zur Kristallisation 3 d bei -20 °C

aufbewahrt. Der Rückstand wird filtriert, mit Ether gewaschen und unter Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 23.43 mmol (9.22 g), 93.3%

$C_{13}H_{20}NO_2 \times C_7H_7SO_3$ (393.56)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 120 °C

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.20 (m, 2H, CH_2); 1.50 (m, 4H, CH_2); 2.21 (t, 2H, CH_2CO); 2.32 (s, 3H, CH_3 Tos); 2.74 (m, 2H, CH_2); 5.08 (s, 2H, $ArCH_2O$); 7.16 (AA'BB' 3J = 7.9 Hz, 2H, ArH -Tos); 7.33 (m, 5H, ArH); 7.73 (AA'BB' 3J = 7.9 Hz, 2H, ArH -Tos).

IR (KBr, cm^{-1}): 3038 s (ArH); 2946 (CH_2); 1729 (C=O); 1602 (C=C).

CHN: ber.: C 61.04% H 6.92% N 3.56% gef.: C 61.05% H 7.05% N 3.59%.

{9-[2-(5-Benzyloxycarbonyl-pentylcarbamoyl)phenyl]-6-diethylaminoxanthen-3-yliden}diethylammoniumchlorid (25)

2 mmol (1.00 g) Rhodamin B [9-(2-Carboxyphenyl)-6-diethylaminoxanthen-3-yliden]-diethylammoniumchlorid werden in 20 mL abs. Dichlormethan gelöst, auf 0 °C abgekühlt und 2.74 mmol (0.57 g) DCC zugegeben. Die Mischung wird 3 h bei 0 °C gerührt. 2.43 mmol (0.96 g) 6-Benzyloxycarbonylhexylammoniumtosylat **24** werden in verdünnter Natronlauge gelöst und mit Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das überschüssige Lösungsmittel abdestilliert. Die so aus **24** freigesetzte Base wird in wenig abs. Dichlormethan gelöst und zu der Mischung aus Rhodamin B und DCC gegeben. Eine katalytische Menge N-Ethyldimethylamin wird zugetropt und der Ansatz fünf Tage bei Raumtemperatur gerührt, wobei jeden Tag eine Spatelspitze DCC zugegeben wird.

Der Ansatz wird filtriert und mit Ether chromatographiert. Das Rohprodukt wird in Dichlormethan aufgenommen und das verbleibende 6-Benzyloxycarbonylhexylammoniumtosylat **24** mit Petrolether ausgefällt. Die Mutterlauge wird eingeeengt, das resultierende orangefarbene Öl in Ether aufgenommen und mit Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 1.25 mmol (0.81 g), 51.53%

$C_{41}H_{48}N_3O_4Cl - Cl$ (646.86)

Rosafarbener Feststoff, Schmp.: 118 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.14 (m, 18H, 4 x CH₃, 2 x CH₂); 1.41 (m, 2H, CH₂); 2.15 (t, 2H, CH₂COOBz); 3.10 (t, 2H, CH₂NHCO); 3.32 (q, 8H, CH₂); 3.40 (br s, 1H, NH); 5.05 (s, 2H, O-CH₂-C₆H₅); 6.25 (m, 2H, ArH); 6.37 (d, 2H, ArH); 6.41 (d, 2H, ArH); 7.07 (m, 1H, ArH); 7.31 (m, 5H, Bz); 7.41 (m, 2H, ArH); 7.89 (m, 1H, ArH). **IR** (KBr, cm⁻¹): 3445 br m (NH); 3088 w (ArH); 3029 (ArH); 2967 (CH₂); 2928 m (CH₂); 2867 m (CH₂); 1734 m (C=O Ester); 1687 s (C=O Amid I); 1616 s (C=C); 1547 m (Amid II); 1514 s (C=C); 1119 s (C-O Ether); 701 m.

MS (EI, 300 °C): m/z (%) = 647 [M - Cl]⁺ (100), 510 (40.5), 468 (15.1), 454 (66.6), 426 (59.3), 398 (26.9), 326 (19.7), 219 (15.1).

CHN: ber.: C 76.13% H 7.48% N 6.50% gef.: C 75.94% H 7.19% N 6.73%

{9-[2-(5-Carboxypentyl)carbamoylphenyl]-6-diethylaminoxanthen-3-yliden}diethylammoniumchlorid (26)

0.44 mmol (0.30 g) {9-[2-(5-Benzyloxycarbonylpentyl)carbamoylphenyl]-6-diethylamino)xanthen-3-yliden}diethylammoniumchlorid **25** werden in 14.6 mL Methanol gelöst, mit 13.2 mmol (0.74 g) KOH sowie 7.3 mL Wasser versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand mit 2 N HCl neutralisiert und mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und das überschüssige Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 0.41 mmol (0.23 g), 93.9%

C₃₄H₄₂N₃O₄Cl - Cl (556.73)

Rosafarbener Feststoff, Schmp.: 163 °C

¹H-NMR ([D⁶]-DMSO): δ = 0.98 (m, 4H, CH₂); 1.08 (t, 12H, CH₃); 1.17 (m, 2H, CH₂); 1.97 (t, 2H, CH₂COOH); 2.94 (m, 2H, CH₂NHCO); 3.25 (m, 8H, CH₂); 6.28 (d, 2H, ArH); 6.36 (m, 4H, ArH); 7.03 (m, 1H, ArH); 7.51 (m, 2H, ArH); 7.76 (m, 1H, ArH).

IR (KBr, cm⁻¹): 3434 m (NH); 2927 s (ArH); 2854 m; 1735 (C=O Säure); 1671 m (C=O Amid I); 1634 s; 1616 s (C=C); 1548 m (Amid II); 1515 s (C=C); 1119 s.

MS (EI, 260 °C): m/z (%) = 555 [M - HCl]⁺ (96.6), 510 (33.2), 468 (19.9), 454 (100), 427 (47.9), 415 (22.7), 403 (27.1), 402 (24.6).

CHN ber.: C 73.35% H 7.60% N 7.55% gef.: 73.28% H 7.25% N 7.53%.

6-Diethylamino-9-(2-{5-[4,5,5-Tris(4-hydroxyphenyl)pent-4-enylcarbamoyl]pentylcarbamoyl}phenyl)xanthen-3-yliden}diethylammoniumchlorid (27)

0.21 mmol (0.12 g) {9-[2-(5-Carboxypentyl)carbamoylphenyl]-6-diethylaminoxanthen-3-yliden}diethylammoniumchlorid **26** werden in Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. 0.29 mmol (0.06 g) DCC werden zugegeben und die Mischung 3 h bei 0 °C gerührt. 0.22 mmol (0.08 g) 1,1,2-Tris(4-hydroxyphenyl)-5-aminopent-1-en **14h** und eine katalytische Menge N-Ethyl dimethylamin werden nach 3 h zugegeben und der Ansatz noch 3 d bei RT gerührt. Jeden Tag wird eine Spatelspitze DCC zugefügt. Der Ansatz wird analog **25** aufgearbeitet und mit Ether säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0.11 mmol (0.10 g), 52.4%

$C_{57}H_{63}N_4O_6Cl \times 0.5 H_2O$ (944.6)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 167 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.13 (m, 18H, 4 x CH₃, 3 x CH₂); 1.47 (m, 2H, CH₂); 1.88 (t, 2H, CH₂); 2.37 (m, 2H, CH₂); 2.99 (t, 2H, CH₂); 3.06 (t, 2H, CH₂); 3.36 (m, 8H, CH₂); 6.32 - 6.48 (m, 8H, 6 x ArH-Rho, ArH-3, ArH-5); 6.56 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.66 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 6.72 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-3, Ar'H-5); 6.89 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 6.96 (AA'BB' ³J = 8.5 Hz, 2H, Ar'H-2, Ar'H-6); 7.07 (m, 1H, ArH); 7.53 (m, 2H, ArH); 7.84 (m, 1H, ArH).

IR (KBr, cm⁻¹): 3420 br m (OH); 3059 m (ArH); 3019 m (ArH); 2934 m (CH₂); 2878 m (CH₂); 1715 m; 1701 m (C=C); 1618 s (C=C); 1599 s; 1550 m (Amid II); 1532 m (Amid II); 722 m.

MS (EI, 450 °C): m/z (%) = 899 [M - Cl]⁺ (5.7), 555 (26.45), 526 (18.6), 510 (46.7), 482 (31), 468 (25.3), 454 (81.3), 440 (19.7), 426 [C₂₈H₃₀N₂O₂]⁺ (100), 410 [C₂₈H₃₀N₂O]⁺ (18.4), 399 (27.3), 398 [C₂₇H₃₀N₂O]⁺ (72), 353 (16.3), 342 (19.2), 341 (17.2), 330 (15.5), 326 (35.1), 298 (18.1), 250 (18.7), 212 (22.5), 199 (18.5), 107 (36.8), 94 (78.5).

CHN ber.: C 72.48% H 6.83% N 5.93% gef.: 72.17% H 6.80% 5.94%.

8.2.9.2 Fluoreszenzmarkierung am Triarylalken-Grundgerüst

Z-1-(4-Methoxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-en (28Z)

Die Grignardreaktion wird wie unter 8.2.3 beschrieben mit 29.5 mmol (0.72 g) Magnesium, 29.5 mmol (4.63 g) Brombenzol und 19.66 mmol (5.00 g) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylbutanon **6c** in 60 mL frisch destilliertem Ether durchgeführt.

Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt mit Ether / Petrolether 1 : 1 und aus Ether / Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 10.7 mmol (3.37 g), 54.43%

C₂₃H₂₂O (314.43)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 116 - 118 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.92 (t, 3H, CH₃); 2.45 (m, 2H, CH₂); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 6.54 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.78 (AA'BB' ³J = 8.7 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.11 - 7.36 (m, 10H, ArH- Ring 2 und 3).

IR (KBr, cm⁻¹): 3032 w (ArH); 2968 m (CH); 2949 m (CH); 1603 s (C=C); 1506 s (C=C); 1172 m; 1030 m; 703 s.

MS (EI, 95 °C): m/z (%) = 314 [M]⁺ (100), 299.6 [M - CH₃]⁺ (29), 285.2 [M - C₂H₅]⁺ (15.9), 221.4 (17.7), 197.4 (21.2), 191.2 (25.6).

CHN: ber.: C 87.86% H 7.05% gef.: 87.56% H 7.09%.

Z-1-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-en (29Z)

22.08 mmol (1.06 g) Natriumhydrid (50% in Mineralöldispersion), das zweimal mit je 10 mL frisch destillierten, abs. THF gewaschen wird, wird in 48 mL trockenem DMF suspendiert und auf 9 °C abgekühlt. 25.44 mmol (1.88 mL) Ethanthiol werden unter Vermeidung von Schaumbildung langsam unter Rühren zugetropft. Diese Mischung wird noch 10 min bei 9 °C gerührt, bis 6.36 mmol (2.00 g) Z-1-(4-Methoxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-en **28Z** in 13.5 mL abs. DMF auf einmal zugegeben werden.

Diese Mischung wird unter Rückfluss erhitzt, wobei nach 90 min eine intensive Gelbfärbung der Lösung zu beobachten ist. Nach 16 h wird die Reaktion abgebrochen, und der Ansatz in 3 N HCl gegossen. Die wässrige Phase wird mit Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit 3 N HCl und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und das überschüssige Lösungsmittel am Rotations-

verdampfer unter vermindertem Druck abdestilliert. Das resultierende gelbe Öl wird säulenchromatografisch mit Ether / Petrolether 1 : 1 aufgereinigt und der entstandene Feststoff am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 3.26 mmol (0.98 g) 51.26%

$C_{22}H_{20}O$ (300.4)

Rosafarbener Feststoff, Schmp.: 110 - 113 °C

1H -NMR ($[D^6]$ -DMSO): δ = 0.84 (t, 3H, CH_3); 2.36 (q, 2H, CH_2); 6.41 (AA'BB' 3J = 8.5 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.62 (AA'BB' 3J = 8.5 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.07 - 7.39 (m, 10H, ArH-Ring 2 und 3); 9.19 (s, 1H, OH).

IR (KBr, cm^{-1}): 3433 br (OH); 2956 s (CH); 2925 s (CH), 1608 w (C=C); 1509 m (C=C), 702 s.

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 300.3 $[M]^{+}$ (100), 285.3 $[M - CH_3]^+$ (17.3), 207.1 (17.5), 183.2 (23.1).

CHN: ber.: C 87.96%; H 6.71% gef.: C 87.73% H 6.65%.

Z-1-[4-(6-Bromhexoxy)phenyl]-1,2-diphenylbut-1-en (30Z)

2.00 mmol (0.60 g) Z-1-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-diphenylbut-1-en **29Z** werden in einem Überschuß von 90 mmol (13.4 mL) 1,6-Dibromhexan gelöst und mit 0.57 mmol (0.19 g) TBAHSO₄, einer katalytischen Menge (0.10 g) BHT sowie 13.4 mL einer 1.5 N NaOH 3 h unter Rückfluss erhitzt.

Nach dem Abkühlen wird die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit Dichlormethan gewaschen und das Dichlormethan zu der organischen Phase hinzugefügt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, die verbleibenden 21 g gelben Öls enthielten noch so viel 1,6-Dibromhexan, dass eine säulenchromatographische Reinigung erforderlich war.

Mit Petrolether wird der Überschuß am 1,6-Dibromhexan von der Säule gespült anschließend wird das Produkt mit einem Gemisch von Ether / Petrolether 1 : 1 eluiert und das erhaltene Rohprodukt anschließend aus Ether / Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute: 1.12 mmol (0.52 g), 56.1%

$C_{28}H_{31}OBr$ (463.55)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 74 - 75 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.92 (t, 3H, CH₃); 1.45 (m, 4H, -CH₂-CH₂-); 1.70 (m, 2H, CH₂); 1.85 (m, 2H, CH₂); 2.45 (q, 2H, -CH₂-CH₃); 3.4 (t, 2H, CH₂Br); 3.81 (t, 2H, CH₂O-); 6.53 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.76 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.09 - 7.36 (m, 10H, ArH- Ring-2 und Ring-3).

IR (KBr, cm⁻¹): 3027 w (ArH); 2960 m (CH); 2933 s (CH); 2868 m (OCH₂); 1608 m (C=C); 1510 s (C=C); 1248 s (C-O Aryl-Alkylether); 702 s.

MS (EI, 140 °C): m/z (%) = 463 [M]⁺ (100), 300.4 [M - C₆H₁₂Br]⁺ (9.4), 285.3 [M - C₆H₁₂Br, - CH₃]⁺ (29.5), 207.2 (32.2), 191.3 (25.7), 183.5 (21.5).

CHN: ber.: C 72.57%; H 6.74% gef.: C 72.66% H 6.90%

Z-1,2-Diphenyl-1-[4-[6-(N-phthalimido)hexoxy]phenyl]but-1-en (31Z)

Eine Mischung aus 1.01 mmol (0.47 g) Z-1-[4-(6-Bromhexoxy)phenyl]-1,2-diphenylbut-1-en **30Z** und 1.23 mmol (0.23 g) Kaliumphthalimid in 9.5 mL DMF wird unter Rühren auf 50 °C erwärmt. Nach 11 h wird der Ansatz mit etwas Wasser versetzt, dreimal mit Chloroform extrahiert, die organischen Phasen mit 0.2 N NaOH und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert, und das Produkt am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 0.91 mmol (0.50 g), 91.29%

C₃₆H₃₅NO₃ x H₂O (547.70)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 75 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.92 (t, 3H, CH₃); 1.41 (m, 4H, -CH₂-CH₂-); 1.68 (m, 4H, CH₂); 2.45 (q, 2H, -CH₂-CH₃); 3.67 (t, 2H, CH₂N); 3.79 (t, 2H, CH₂O-); 6.51 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.75 (AA'BB' ³J = 8.8 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.10 - 7.36 (m, 10H, ArH- Ring-2 und Ring-3); 7.70 (m, 2H, ArH meta zu C=O); 7.83 (m, 2H, ArH ortho zu C=O).

IR (KBr, cm⁻¹): 3027 w (ArH); 2932 m (CH); 2860 m; 1773 m (Imid); 1712 s (C=O Imid); 1606 m (C=C); 1507 m (C=C); 1245 m (C-O Aryl-Alkylether).

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 529 [M]⁺, 299 [M - C₁₂H₁₆NO₂]⁺ (18.7), 160 (49.3).

CHN: ber.: C 78.94% H 6.81% N 2.56% gef.: C 79.25% H 6.58% N 2.94%.

Z-1-[4-(6-Aminohexoxy)phenyl]-1,2-diphenylbut-1-en (32Z)

Eine Lösung von 0.82 mmol (0.44 g) des Z-1,2-Diphenyl-1-{4-[6-(N-phthalimido)hexoxy]phenyl}but-1-en **31Z** und 4.25 mmol (0.21 g) Hydrazinhydrat in 10 mL Ethanol wird 3.5 h unter Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der entstandene farblose Feststoff aus Ether umkristallisiert und abgesaugt. Das Filtrat wird mit 0.5 N NaOH (50 mL) und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 0.58 mmol (0.24 g), 71.19%

C₂₈H₃₁NO x 0.75 H₂O (411.07)

Farbloser Feststoff, Schmp.: 51 °C

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.92 (t, 3H, CH₃); 1.39 (m, 4H, -CH₂-CH₂-); 1.55 (m, 2H, CH₂); 1.67 (m, 2H, CH₂); 2.45 (q, 2H, -CH₂-CH₃); 2.77 (t, 2H, CH₂N); 3.79 (t, 2H, CH₂O-); 6.51 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.75 (AA'BB' ³J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.08 - 7.36 (m, 10H, ArH-Ring-2 und Ring-3).

IR (KBr, cm⁻¹): 3365 w (NH₂); 3299 w (NH₂); 3053 m (ArH); 3023 m (ArH); 2931 s (CH); 2861 s; 1603 s (C=C); 1506 s (C=C); 1243 m (C-O Aryl-Alkylether); 702 s.

MS (EI, 150 °C): m/z (%) = 399 [M]⁺ (100), 300 [M - C₆H₁₄N]⁺ (40.5), 285 (19.5), 226 (21.4), 207 (20.5), 191 (15.4).

CHN: ber.: C 81.81% H 7.92% N 3.41% gef.: C 82.19% H 7.97% N 3.34%.

[6-Diethylamino-9-{2-[6-[4-(1,2-diphenylbut-1-enyl)phenoxy]hexylcarbamoyle]-phenyl}xanthen-3-yliden]diethylammoniumchlorid (33Z)

0.32 mmol (0.15 g) Rhodamin B [9-(2-Carboxyphenyl)-6-diethylaminoxanthen-3-yliden]diethylammoniumchlorid und 0.44 mmol (0.09 g) DCC werden in 5 mL abs. Dichlormethan gelöst unter Stickstoff auf 0 °C abgekühlt und 3 h gerührt. 0.4 mmol (0.15 g) Z-1-[4-(6-Aminohexoxy)phenyl]-1,2-diphenylbut-1-en **32Z** und eine katalytische Menge DMAP werden auf einmal zugegeben und die Mischung 3 d bei RT gerührt. Jeden Tag wird eine Spatelspitze DCC zugegeben und die Reaktion mittels DC verfolgt.

Nach 3 d wird der Ansatz filtriert, am Rotationsverdampfer eingeeengt und nicht umgesetztes Rhodamin B säulenchromatographisch mit Ether abgetrennt. Man erhält 0.20 g eines rosafarbenen Öles, welches durch fraktionierte Kristallisation mit

Ether / Petrolether gereinigt wird. Neben **32Z** wird während der Reaktion gebildeter DCU abgetrennt.

Ausbeute: 0.06 mmol (0.05 g), 14.99%

$C_{56}H_{62}N_3O_3Cl - Cl \times 0.5 H_2O$ (834.14)

Elfenbeinfarbener Feststoff, Schmp.: 73 °C

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.92 (t, 3H, CH_3); 1.39 (m, 4H, $-CH_2-CH_2-$); 1.55 (m, 2H, CH_2); 1.67 (m, 2H, CH_2); 2.45 (q, 2H, $-CH_2-CH_3$); 2.77 (t, 2H, CH_2N); 3.79 (t, 2H, CH_2O-); 6.51 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-3, ArH-5); 6.75 (AA'BB' 3J = 8.6 Hz, 2H, ArH-2, ArH-6); 7.08 - 7.36 (m, 10H, ArH- Ring-2 und Ring-3).

IR (KBr, cm^{-1}): 3433 br s; 3075 w; 3052 w (ArH); 3026 w (ArH); 2968 m (CH); 2930 m; 2868 m; 1691 s; 1633 s; 1614 s (C=C); 1548 m; 1512 s (C=C); 1235 m; 1220 m; 1118 m.

MS (EI, 100 °C): m/z (%) = 823 $[M - Cl]^+$ (100), 454 (42.2), 426 $[C_{28}H_{30}N_2O_2]^+$ (27.9), 399 $[C_{28}H_{32}NO]^+$ (13), 300 $[C_{22}H_{19}O]^+$ (10.4).

CHN: ber.: C 80.64 % H 7.61 % N 5.04 % gef.: C 80.63% H 7.84% N 5.05%.

8.3 Biochemischer Teil, *in vitro*-Modelle

8.3.1 Estrogenrezeptoraffinitätsbestimmung

8.3.1.1 Bereitung des Zytosols aus biologischem Material

Als Quelle für den Estrogenrezeptor dient ein Zytosol aus Kalbsuteri. Für dieses werden Uteri aus frisch geschlachteten Tieren, die zum Transport in eiskalter physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt werden, verwendet. Bis zur weiteren Verarbeitung werden sie bei -20°C gelagert.

Das Auftauen erfolgt bei $0 - 4^{\circ}\text{C}$ in physiologischer Kochsalzlösung. Auch bei allen folgenden Arbeitsschritten wird darauf geachtet, eine Temperatur von $+4^{\circ}\text{C}$ nicht zu überschreiten.

Die Uteri werden abgetupft, Fett- und Gewebereste werden entfernt und die Uteri vertikal geteilt, so dass je zwei „Hörner“ erhalten werden. Diese Hörner werden der Länge nach aufgeschnitten, zur Entfernung von Blut- und Schleimresten in physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, in ungefähr 0.25 cm^2 Stücke zerteilt und in Tris-Puffer aufgenommen. Zu etwa 10 g Uterusgewebe werden etwa 10 mL Tris-Puffer gegeben. Die zerkleinerten Uteri werden sechsmal je 10 Sekunden mit einem Ultraturrax bei maximaler Leistung, unter Eiskühlung, homogenisiert. Damit sich das Homogenisat nicht zu sehr erwärmt, werden zwischen den einzelnen Homogenisationsschritten Pausen von mindestens 5 min eingehalten, während derer das Homogenisat ebenfalls gekühlt wird. Zur Entfernung grober zellulärer Bestandteile wird das so gewonnene Homogenisat zentrifugiert (15 min , 6000 min^{-1} , 0°C). Aus dem Überstand wird das Fett durch Ultrazentrifugation (100 min , $105000 \times g = 38000\text{ RPM}$, 0°C) abgetrennt. Die oben schwimmende Fettschicht wird abpipettiert und das Zytosol bis auf eine kleine Probe bis zur weiteren Verwendung bei -20°C gelagert. Die entnommene Probe wird nach der im Folgenden beschriebenen Methode (siehe Abschnitt 8.3.1.2) sofort auf ihre Aktivität untersucht.

8.3.1.2 Bestimmung des RBA-Werts

In einem Konkurrenzexperiment konkurrieren die Testsubstanzen mit $[^3\text{H}]\text{-E2}$ um den ER, als Kontrolle dient die allein durch $[^3\text{H}]\text{-E2}$ hervorgerufene Rezeptorbindung. Der unspezifisch gebundene Anteil an $[^3\text{H}]\text{-E2}$ (Background) wird durch einen weiteren Ansatz bestimmt.

Eine konstante Konzentration radioaktiv markierten E2 wird mit sechs ansteigenden Konzentrationen an Testsubstanzen bzw. unmarkiertem E2 inkubiert, die das radioaktiv markierte E2 von der Bindungsstelle verdrängen sollen. Idealerweise sind die Konzentrationen der Inhibitorsubstanzen dabei so gewählt, dass der Messbereich an verbliebenem rezeptorgebundenem, markiertem E2 10 - 90% abdeckt. Dazu werden die entsprechenden Inhibitor-, Estradiol- und Pufferlösungen nach folgendem Schema pipettiert:

Tabelle 8.1 Pipettierschema zur RBA-Wert-Bestimmung

Lösung	Background [μL]	Kontrolle [μL]	Test [μL]
17 β -Estradiol ^a , 20 μM	100	-	-
Testsubstanz	-	-	300 - n ^c
Tris-Puffer	200	300	n ^c
[³ H]-Estradiol ^b	100	100	100
Zytosol	100	100	100

^a Lösung in Tris-Puffer; ^b 7.229 nM [³H]-Estradiol in Tris-Puffer; ^c Die unterschiedlichen Volumina werden durch Tris-Pufferzusatz ausgeglichen.

Die Ansätze werden unter Schütteln 18 - 20 h bei 0 - 4 °C inkubiert. Anschließend werden die Ansätze mit 500 μL einer Kohlesuspension versetzt und 1.5 h unter Schütteln bei 4 °C inkubiert und der ungebundene Anteil [³H]-E2 (an Kohle adsorbiert) abzentrifugiert (10 min, 4000 min^{-1} , 4 °C). Jeweils 100 μL des Überstandes werden in 2.0 mL - Reaktionsgefäße überführt, mit 0.5 mL Optiphase Highsafe 3 Szintillationsflüssigkeit versetzt und intensiv homogenisiert. Der Anteil an gebundenem [³H]-E2 wird in einem Flüssigszintillationszähler gemessen und als Mittelwert von drei Bestimmungen angegeben, wobei Background gleich 0% und Kontrolle gleich 100% gesetzt werden.

Der prozentuale Anteil des rezeptorgebundenen [³H]-E2 wird in einem Diagramm gegen den Logarithmus der eingesetzten molaren Konzentration der jeweiligen Testverbindung bzw. nichtmarkierten E2 aufgetragen. Aus dem Diagramm wird dann diejenige Konzentration ermittelt, die zu einer 50%igen Hemmung (IC_{50}) der Rezeptorbindung führt. Aus dieser läßt sich die relative Bindungsaffinität (RBA-Wert) wie in der folgenden Gleichung (6) berechnen:

$$\text{RBA} = \frac{\text{IC}_{50} \text{ E2}}{\text{IC}_{50} \text{ Testverbindung}} * 100\% \quad (6)$$

Definitionsgemäß beträgt der RBA-Wert von E2 = 100%. Zur Kontrolle der Versuchsreihe bestimmt man zusätzlich den RBA-Wert von Hexestrol (RBA = 25%)^[288], wobei Abweichungen von ± 10% toleriert werden.

8.3.2 Allgemeine zellbiologische Arbeitsmethoden

8.3.2.1 Allgemeine Kulturbedingungen

Die verwendeten Zelllinien werden in sterilen Gewebekulturflaschen mit 75 cm² Wachstumsfläche in wasserdampfgesättigter Atmosphäre bei 37°C und 5% CO₂ kultiviert.

8.3.2.2 Passagieren der Zellen

Das Passagieren der Kulturen erfolgt bei 70 - 90%iger Konfluenz. Dazu wird das verbrauchte Medium abgesaugt, die Zellen mit PBS gewaschen, und die Zellen durch Zusatz von 2 mL Trypsinreagenz angelöst. Das Trypsinreagenz wird entfernt und die Zellkulturflasche für 2 min im Brutschrank inkubiert. Durch Zugabe von 10 mL frischem Kulturmedium werden die Zellen vollständig vom Flaschenboden gelöst. Durch mehrmaliges Auf- und Abpipettieren der Zellsuspension werden die Zellen einzeln. Dies ist erforderlich, um ein Wachstum in Monolayerkulturen zu gewährleisten. Ein Teil dieser Einzelzellsuspension wird zur Weiterzucht in neue Zellkulturflaschen mit frischem Kulturmedium überführt, wo die Zellen innerhalb weniger Stunden anhaften und weiterwachsen. Je nach Zelllinie wird die Suspension unterschiedlich stark verdünnt (MCF-7-2a ca. 1.2 + 10; MCF-7 ca. 1 + 10; MDA-MB-231 ca. 0.2 + 10).

8.3.2.3 Einfrieren und Auftauen von Zellen

Zum Einfrieren werden kurz vor der Konfluenz stehende Zellen trypsiniert und in 5 mL Medium pro Kulturflasche aufgenommen. Die Zellsuspension wird in konischen Zentrifugenröhrchen abzentrifugiert (5 min, 2000 min⁻¹, RT) und der Überstand verworfen. Jedes Zell - Pellet wird in 1 mL Einfriermedium (90% Kulturmedium, 10% DMSO) resuspendiert und je 0.5 mL der Zellsuspension in sterile Kryoröhrchen

gefüllt. Diese werden in Zellstoff eingewickelt, bei -80°C vorgefroren und anschließend bei -196°C in flüssigem Stickstoff aufbewahrt.

Zum Auftauen der Zellen werden die Kryoröhrchen in 70%igen Isopropanol gelegt und bei 37°C im Wasserbad aufgetaut. Der Inhalt eines Kryoröhrchens wird in ein konisches Zentrifugenröhrchen überführt und mit 10 mL Kulturmedium gewaschen. Die Zellen werden abzentrifugiert (5 min, 2000 min^{-1} , RT) und das Zellpellet wiederum in 10 mL Kulturmedium resuspendiert, in eine Kulturflasche überführt und im Brutschrank unter den in Abschnitt 8.3.2.1 genannten Bedingungen inkubiert.

8.3.2.4 Zellzahlbestimmung

Die Zellzahlbestimmung erfolgt mittels einer Neubauer-Zählkammer. Diese hat Vertiefungen definierten Volumens. Beschickt man sie mit einer homogenen Zellsuspension, kann man unter dem Mikroskop die enthaltene Zahl Zellen / bekanntes Volumen auszählen und somit die Zellzahl / mL bestimmen.

8.3.2.5 ct - FCS

Im FCS, das den Kulturmedien zugesetzt wird, sind neben Wachstumsfaktoren auch endogene Steroide enthalten. Da diese die Testung verfälschen würden, müssen sie entfernt werden. Dies geschieht durch Adsorption an dextranbeschichtete Aktivkohle. In einem Mörser werden 10 g Aktivkohle mit etwas Tris-Puffer intensiv verrieben, in ein Becherglas überführt und mit Tris-Puffer auf ein Gesamtvolumen von 200 mL aufgefüllt. Die Suspension wird 4 h bei 4°C gerührt und über Nacht bei $0 - 4^{\circ}\text{C}$ stehengelassen. Nicht benetzte Aktivkohle wird vorsichtig von der Oberfläche abgesaugt.

Die Kohlesuspension wird nach Zugabe von 100 mg Dextran gerührt (20 min, 4°C) und zentrifugiert (10 min, 4000 min^{-1} , 4°C). Die Hälfte der erhaltenen Kohlepellets wird anschließend zu 500 mL FCS gegeben, das zuvor 45 min bei 56°C im Wasserbad inaktiviert worden ist, gerührt (3 h, 4°C) und zentrifugiert (20 min, 5000 min^{-1} , 4°C). Der Überstand wird zur zweiten Hälfte Aktivkohlepellets gegeben und abermals gerührt und zentrifugiert, wie im vorhergehenden beschrieben.

Das so behandelte FCS wird über einen $0.45\text{ }\mu\text{m}$ Membranfilter vorfiltriert und anschließend über einen $0.2\text{ }\mu\text{m}$ Membranfilter mit Vorfilter sterilfiltriert. Bis zur weiteren Verwendung wird das ct - FCS bei -20°C gelagert.

8.3.3 Testung auf agonistische Wirkung (Luciferase-Assay)

Der Luciferase-Assay wird an der menschlichen Brustkrebszelllinie MCF-7-2a, die stabil transfiziertes Plasmid ERE_{wtc}luc enthält, durchgeführt.

8.3.3.1 Zellkultur

Die Zellen werden zweimal pro Woche analog Abschnitt 8.3.2.2 passagiert, 0.5% Geneticinstammlösung zugefügt und in frischen Kulturflaschen weiterkultiviert.

8.3.3.2 Anzucht der Zellen vor einem Test

Als Testmedium dient DMEM ohne Phenolrot, supplementiert mit den gleichen Zusätzen wie das Kulturmedium, nur FCS wird durch 5% ct - FCS ersetzt. Da dem ct - FCS, bedingt durch das Herstellungsverfahren (siehe 8.3.2.5) neben Steroiden auch Wachstumsfaktoren verloren gehen, werden die Zellen für jeden Test erneut von unbehandeltem FCS auf ct - FCS umgestellt. Dies geschieht eine Passage vor Testbeginn. Die wie unter 8.3.2.2 behandelte Zellen werden nach der zweiminütigen Inkubation im Brutschrank in 10 mL Testmedium aufgenommen und vereinzelt. Etwa 1.2 mL Zellsuspension werden zu 10 mL Testmedium gegeben (Verdünnung ca. 1 : 10) und weiterkultiviert. Um genügend Zellen für einen Test zu erhalten, werden 3 - 6 Kulturflaschen (75 cm²) benötigt. Der Test wird ausgesät, wenn eine 70 - 80%ige Konfluenz erreicht ist (in der Regel nach 4 - 5 Tagen), wobei das Wachstum gegenüber den Kulturzellen, durch das Fehlen der Wachstumsfaktoren im ct - FCS, verlangsamt ist.

8.3.3.3 Aussaat der Zellen

Für den Test werden die Zellen in 6-Well-Makroplatten ausgesät. Bei einer Dreifachbestimmung jeder Konzentration und der Bestimmung von sechs Konzentrationen pro Substanz, werden für jede Testsubstanz 3 Platten, dazu eine Platte für Background und Kontrolle pro Test, benötigt.

Die Zellen werden wie bei der Passage behandelt (siehe 8.3.2.2), jedoch werden die Zellen einer Kulturflasche jeweils in nur 8 mL Testmedium aufgenommen, vereinzelt und die Zellsuspensionen vereinigt. Die Zellzahl wird wie in Abschnitt 8.3.2.4 bestimmt und sollte ca. 15 - 20 x 10⁴ Zellen / mL betragen. Pro Well werden 0.5 mL Zellsuspension zu 2 mL Testmedium pipettiert, d. h. es werden 7.5 - 10 x 10⁴ Zellen / Well ausgesät. Die 6-Well-Platten werden bis zur Substanzzugabe, mindestens 24 h unter den in Abschnitt 8.3.2.1 angegebenen Bedingungen kultiviert.

8.3.3.4 Substanzzugabe

24 h nach der Aussaat sind die Zellen an Plattenboden angewachsen und die Substanzzugabe kann erfolgen. Zur Herstellung der Substanzlösungen wird unvergällter Ethanol als Lösungsmittel verwendet.

Aus den Testsubstanzen werden 10^{-2} M Stammlösungen in Ethanol hergestellt, die auf 10^{-3} - 10^{-8} M in Ethanol verdünnt werden. Als Background wird das reine Lösungsmittel eingesetzt. Als Kontrolle dient eine 10^{-5} M Estradiollösung in Ethanol.

Die Testlösungen werden erhalten, indem die ethanolischen Lösungen und das Lösungsmittel unter aseptischen Bedingungen in sterilen 1.5 mL Reaktionsgefäßen mit sterilem PBS um das 10-fache verdünnt (10^{-4} - 10^{-9} M) werden.

Jeweils 25 μ L Testlösung werden zu 2.5 mL Kulturlösung pro Well gegeben, was einer Verdünnung von 1 : 100 entspricht. Die resultierenden Konzentrationen der Testsubstanzen liegen bei 10^{-6} - 10^{-11} M, E2 liegt in einer Konzentration von 10^{-8} M vor. Der Lösungsmittelgehalt pro Well liegt bei 2.5 μ L entsprechend 0.1%. Die Zellen werden weitere 42 - 50 h unter den in Abschnitt 8.3.2.1 beschriebenen Bedingungen kultiviert.

8.3.3.5 Zellernte und Zelllyse

Das Maximum der Luciferaseexpression wird ab der 42. h nach Substanzzugabe erreicht, der Versuch kann zu diesem Zeitpunkt beendet werden. Das Medium wird abgesaugt, die Zellen werden zweimal mit 2 mL PBS-Lösung pro Well gewaschen und danach gründlich abgesaugt. Der im Luciferase-Assay-Kit enthaltene Cell-Lysis-Buffer 5x wird nach Vorschrift verdünnt. Zur Zelllyse werden 200 μ L dieses Puffers pro Well zupipettiert. Die Platten werden zur Benetzung des gesamten Zellrasens geschwenkt und 20 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die zerstörten Zellen werden mit Hilfe eines Zellschabers zusammengewischt und möglichst quantitativ in 1.5 mL Reaktionsgefäße überführt. Die groben Zellbestandteile werden durch Zentrifugation (10 min, 2000 min^{-1} , 4°C) vom Überstand abgetrennt. Das Zentrifugat kann bis zur weiteren Verarbeitung bei -20°C gelagert werden.

8.3.3.6 Messung der Luminiszens

Zur Messung der Luminiszenz werden 50 μ L jedes Zellextraktes in eine weiße 96 - Well - Mikrotiterplatte pipettiert. Im Luminometer werden zu jeder Probe automatisch 50 μ L des Substrates (Luciferase-Assay-Reagenz) injiziert und dann die Lichtent-

wicklung über eine Dauer von 10 s gemessen. Die Angabe des Ergebnisses erfolgt in RLU (relative light units). Die Umrechnung auf die Menge der im Zellextrakt enthaltenen Luciferase in pg erfolgt wie in Abschnitt 8.3.3.8 beschrieben.

8.3.3.7 Bestimmung des Proteingehalts der Zellen

Der Gesamtproteingehalt jedes Zellextrakts wird nach der Methode von Bradford ^[217] bestimmt und die Menge an exprimierter Luciferase darauf bezogen.

Für jede Proteinbestimmung wird zur exakten Ermittlung des Proteingehalts eine neue Kalibriergerade aufgenommen, als Referenz dient BSA (bovines Serumalbumin). Zunächst wird eine wässrige Stammlösung (1 µg BSA / µL) hergestellt. Aus dieser wird eine Verdünnungsreihe von 0.1 - 1 µg / µL erstellt. 10 µL jeder Verdünnung werden zur Bestimmung der Kalibriergerade herangezogen, woraus BSA-Konzentrationen von 1 - 10 µg Protein resultieren. Im Bereich von 0 µg bis 15 µg Protein zeigt sich bei der Bestimmung nach Bradford ein in etwa linearer Verlauf.

Das Bradford-Reagenz wird vor der Verwendung 1 : 5 mit Wasser verdünnt. Als Lösungsmittel des Zellextraktes dient der jeweilige Cell-Lysis-Buffer, weswegen auch der Background- und der Referenz-Lösung Cell-Lysis-Buffer zugesetzt werden. Je 50 µL Zellextrakt werden in 1000 µL mit Wasser verdünnt (1 : 20). Die Lösungen werden nach dem folgenden Schema in Halbmikroküvetten pipettiert.

Tabelle 8.2 Pipettierschema für die Proteinbestimmung nach Bradford

Lösung	Background	Referenz	Substanz
Cell-Lysis-Buffer	5 µL	5 µL	-
BSA-Verdünnung	-	10 µL	-
Zellextrakt (1 : 20)	-		100 µL*
Wasser	95 µL	85 µL	-
Bradford-Reagenz	1 mL	1 mL	1 mL

* entspricht 95µL Wasser + 5µL unverdünntem Zellextrakt

Die Proben werden 20 min bei Raumtemperatur inkubiert und deren Absorption in einem UV-Spektralphotometer bei 595 nm vermessen. Die Messzeit beträgt 1 s. Die Absorption wird als Mittelwert zweier Bestimmungen angegeben.

8.3.3.8 Auswertung

Die Umrechnung der RLU auf die Menge im Zellextrakt enthaltener Luciferase (Einheit: pg) erfolgt mittels in Kapitel 4.2.2, S. 68 beschriebenen der Geradengleichung (3) die ihre Gültigkeit nur bei Rezepturänderung seitens der Firma Promega verliert. Die Berechnung der relativen Aktivierung bezogen auf den Gesamtproteingehalt erfolgt wie ebenfalls unter 4.2.2, S. 68 beschrieben.

8.3.3.9 Testung auf antagonistische Wirkung.

Die Messung der antagonistischen Wirkung der Testsubstanzen beruht auf der kompetitiven Hemmung einer estradiolbedingten Luciferaseexpression. Der Test erfolgt hierbei wie im Vorangegangenen beschrieben. Die Zellen werden allerdings zusätzlich zu den variierenden Konzentrationen der Antagonisten mit einer festen E2-konzentration (10^{-9} M) inkubiert. Hierzu wird eine 10^{-6} M Estradiollösung in Ethanol hergestellt, die unter aseptischen Bedingungen in PBS 1 : 10 verdünnt wird. Von dieser Lösung werden zu jeder Testverdünnung, die auf antiestrogene Wirkung untersucht werden soll, 25 μ L zugegeben.

8.3.4 Zytotoxizitätstests

Die Bestimmung der Zytotoxizität wird an den MCF-7 und der MDA-MB-231 Zelllinien durchgeführt.

8.3.4.1 Aussaat der Zellen

Die Zellen werden wie unter 8.3.2.2 beschrieben passagiert, und die für die Weiterführung der Kultur nicht mehr benötigte Zellsuspension verwendet. Die Aussaatdichte hängt von den Wachstumsparametern der jeweiligen Zelllinie ab (vgl. Tabelle 8.3).

Tabelle 8.3 Richtwerte für die Aussaat und Anwachszeit für die Zytotoxizitätstests.

Zelllinie	Aussaatdichte [Zellen pro mL Medium]	Inkubationsdauer bis zur Substanzzugabe
MCF-7	7000 - 7200	ca. 72h
MDA-MB-231	3200 - 3300	ca. 52h

Die Zellzahl wird wie in 8.3.2.4 beschrieben bestimmt, die Einzelzellsuspension entsprechend der erforderlichen Aussaatdichte und der benötigten Menge Medium (in der Regel 220 mL) verdünnt und mäßig gerührt. Mit einer 12-Kanalpipette werden 100 µL Zellsuspension pro Well einer 96-Lochplatte ausgesät, was einer Zelldichte von 700 - 720 Zellen / Well bei MCF-7 bzw. 320 - 330 Zellen / Well bei MDA-MB-231 entspricht. Die beschickten Platten werden je nach Zelllinie bis zur Substanzzugabe 2 - 3 Tage (Tabelle 8.3) inkubiert, damit die Zellen anwachsen können.

8.3.4.2 Substanzzugabe

Nach der in Tabelle 8.3 angegebenen Inkubationszeit werden die zu testenden Substanzlösungen bzw. Cisplatin zur Kontrolle der Versuchsreihe zu den Zellen gegeben. Hierzu wird für jede Testverbindung eine 10 mM Stammlösung in DMF hergestellt. Aus dieser werden eine 5 mM, 1 mM und eine 0.5 mM Verdünnung hergestellt. Für die Testung werden je 20 µL der gewünschten Verdünnung mit 20 mL Medium 1 : 1000 verdünnt. Dann wird das Kulturmedium abgesaugt und mit einer 8 - Kanalpipette pro Well 200 µL der zu testenden Verdünnung auf die Zellen gegeben, (Testkonzentrationen 0.5 µM, 1 µM, 5 µM, 10 µM). Jede Wirkstoffkonzentration wird in 16 Löchern getestet. Jeweils 16 Löcher pro Platte dienen als Kontrollkulturen, denen nur das Lösungsmittel DMF in 0.1%iger Konzentration (entspricht der Konzentration in den Testkulturen) in Medium zugesetzt wird. Jede Platte wird in fünffacher Ausführung pipettiert, so dass fünf Messwerte wie nachfolgend (siehe 8.3.4.3) beschrieben, aufgenommen werden können. In jedem Test wird Cisplatin in den drei niedrigsten der oben angegebenen Testkonzentrationen

trationen mitgetestet. Nach vollständiger Beschickung werden die Platten im Brutschrank inkubiert. Zusätzlich wird eine 96-Well-Platte zur Kontrolle unverändert weiterinkubiert. Eine Platte wird zur Ermittlung der initialen Zelldichte (C_0 -Wert zum Zeitpunkt T_0) sofort wie im folgenden Abschnitt 8.3.4.3 beschrieben abgestoppt.

8.3.4.3 Messpunktnahme (Abstoppen)

Nach fünf verschiedenen Inkubationszeiten wird das Wachstum der Zellen gestoppt, so dass eine Proliferationskinetik erhalten werden kann. Das Medium wird hierzu möglichst quantitativ abgesaugt und die am Boden haftenden Zellen durch Zugabe von 100 μL einer frisch zubereiteten Lösung aus 1% Glutardialdehyd in PBS fixiert. Nach einer Inkubation von 20 min bei Raumtemperatur wird die Glutardialdehyd-Lösung abgeschüttelt und die Zellen mit je 180 μL PBS überschichtet. Bis zum Ende des gesamten Versuchs werden die Mikrotiterplatten bei 4 °C aufbewahrt.

8.3.4.4 Bestimmung der Zellmasse im Kristallviolett-Assay (Anfärben)

Alle 96-Well-Platten eines Tests werden in einem Schritt angefärbt. Das PBS wird von den Platten abgeschüttelt und durch 100 μL einer 0.02%igen Kristallviolettlösung ersetzt. Nach 30 min Einwirkzeit wird die Farbstofflösung abgegossen und die Platten zweimal mit Wasser gewaschen. Man lässt die Platten 15 min unter Wasser stehen, wodurch überschüssiges Kristallviolett beseitigt wird, schüttelt das Wasser ab und klopft die Platten auf Zellstoff gründlich aus, um restliches Wasser zu entfernen. Der in den Zellen verbliebene Farbstoff wird durch Zusatz von 180 μL 70%igen Ethanol pro Well und vierstündiges Schütteln extrahiert. Die optische Dichte der Farbstofflösungen in den einzelnen Wells wird mittels eines *Microplate Autoreaders* durch Messung bei 590 nm photometrisch bestimmt. Die Messwerte für die optische Dichte werden automatisch vom Autoreader an einen PC übertragen. Es werden der Mittelwert und die Standardabweichung, aus den jeweils 16 Werten je getesteter Substanzkonzentration nach den Gleichungen (4) und (5) in 4.3.1, S. 72 mittels Excel berechnet. Die Bestimmung des C_0 -Werts erfolgt aus 96 Einzelwerten.