

3 Synthese der Untersuchungsverbindungen

3.1 Darstellung der Strukturklassen

Die in dieser Arbeit hergestellten und untersuchten neuen Triaryl-1*H*-pyrrole lassen sich in zwei Strukturklassen unterteilen (Abbildung 3-1). Je nach Stellung der aromatischen Substituenten am Pyrrolring unterscheidet man an C-3 unsubstituierte und substituierte 2,4,5-Triaryl-1*H*-pyrrole (**Typ 1**)⁵ und an C-2 substituierte 1,3,5-Triaryl-1*H*-pyrrole (**Typ 2**)⁶.

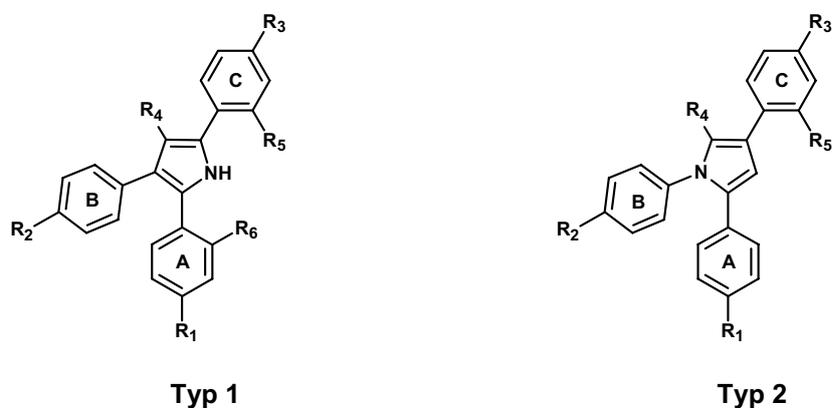


Abbildung 3-1: Strukturtypen: 2,4,5-Triaryl-1*H*-pyrrole (Typ 1) und 1,3,5-Triaryl-1*H*-pyrrole (Typ 2).

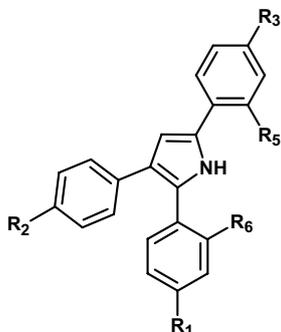
Ihre Darstellung wurde durch die Entwicklung von zwei praktikablen fünf- bzw. vierstufigen Synthesen realisiert, in denen die jeweiligen Triaryl-1*H*-pyrrole in zufriedenstellender Ausbeute erhalten wurden.

⁵ Die Zählweise erfolgt nach IUPAC, wobei jedoch im Sinne einer einheitlichen Benennung auch nicht alkylierte Typ-1-Pyrrole (2,3,5-Triaryl-1*H*-pyrrole) als 2,4,5-Triaryl-1*H*-pyrrole bezeichnet werden. In Kapitel 9.1 werden die Verbindungen dann unter der korrekten IUPAC-Bezeichnung aufgeführt.

⁶ Die Zählweise erfolgt nach IUPAC.

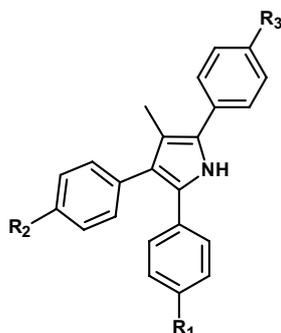
3.2 Übersicht über die synthetisierten Verbindungen

3.2.1 An C-3 nicht alkylierte und alkylierte 2,4,5-Triaryl-1*H*-pyrrole



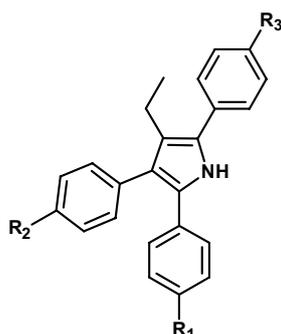
R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	R ₆	Verbindung
OH	OH	OH	H	H	76
H	OH	OH	H	H	77
OH	H	OH	H	H	78
OH	OH	H	H	H	79
OH	OH	OH	Cl	H	80
OH	OH	OH	H	Cl	81
OH	OH	OH	Cl	Cl	82
Cl	OH	OH	H	OH	83
Cl	OH	OH	Cl	OH	84

Tabelle 3-1: 2,4,5-Triaryl-1*H*-pyrrole



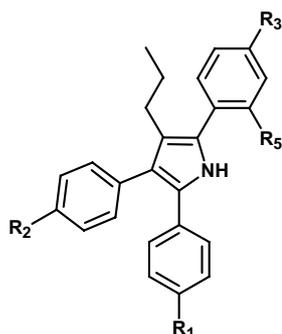
R ₁	R ₂	R ₃	Verbindung
OH	OH	OH	85
H	OH	OH	86
OH	H	H	87
OH	OH	H	88

Tabelle 3-2: 3-Methyl-2,4,5-triaryl-1*H*-pyrrole

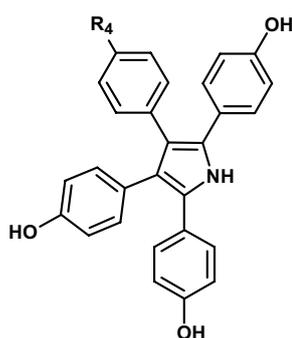


R ₁	R ₂	R ₃	Verbindung
OH	OH	OH	89
H	OH	OH	90
OH	H	OH	91
OH	OH	H	92

Tabelle 3-3: 3-Ethyl-2,4,5-triaryl-1*H*-pyrrole



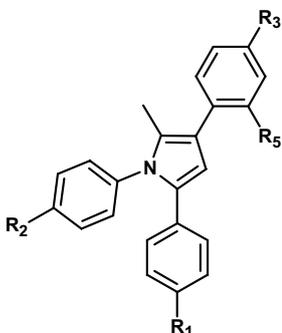
R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Verbindung
OH	OH	OH	H	93
H	OH	OH	H	94
OH	H	OH	H	95
OH	OH	H	H	96
OH	OH	Cl	OH	97

Tabelle 3-4: 3-Propyl-2,4,5-triaryl-1*H*-pyrrole

R ₄	Verbindung
OH	98
H	99

Tabelle 3-5: 2,3,4,5-Tetraaryl-1*H*-pyrrole

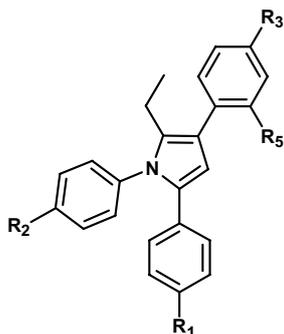
3.2.2 An C-2 alkylierte 1,3,5-Triaryl-1*H*-pyrrole



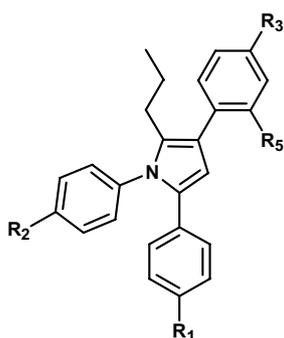
R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Verbindung
OH	OH	OH	H	147
H	OH	OH	H	148
OH	H	OH	H	149
OH	OH	H	H	150
OH	OH	OH	Cl	151

Tabelle 3-6: 2-Methyl-1,3,5-triaryl-1*H*-pyrrole⁷

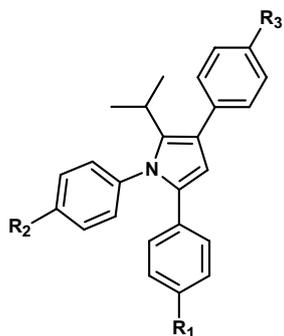
⁷ Durch die im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Synthesen waren an C-2 nicht alkylierte 1,3,5-Triaryl-1*H*-pyrrole nicht zugänglich (siehe Kapitel 2.4.3).



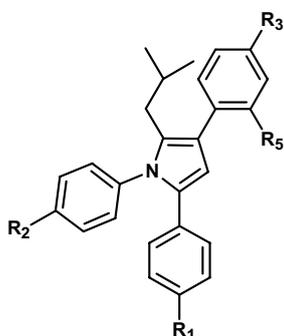
R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Verbindung
OH	OH	OH	H	152
H	OH	OH	H	153
OH	H	OH	H	154
OH	OH	H	H	155
OH	OH	OH	Cl	156

Tabelle 3-7: 2-Ethyl-1,3,5-triaryl-1*H*-pyrrole

R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Verbindung
OH	OH	OH	H	157
H	OH	OH	H	158
OH	H	OH	H	159
OH	OH	H	H	160
OH	OH	OH	Cl	161

Tabelle 3-8: 2-Propyl-1,3,5-triaryl-1*H*-pyrrole

R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Verbindung
OH	OH	OH	H	162
H	OH	OH	H	163
OH	H	OH	H	164
OH	OH	H	H	165

Tabelle 3-9: 2-Isopropyl-1,3,5-triaryl-1*H*-pyrrole⁸

R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Verbindung
OH	OH	OH	H	166
H	OH	OH	H	167
OH	H	OH	H	168
OH	OH	H	H	169
OH	OH	OH	Cl	170

Tabelle 3-10: 2-Isobutyl-1,3,5-triaryl-1*H*-pyrrole

⁸ 3-(2-Chlor-4-hydroxyphenyl)-2-isopropyl-1,5-bis(4-hydroxyphenyl)-1*H*-pyrrol war nicht zugänglich, da die Zyklisierungsreaktion des entsprechenden chlorierten 1,4-Dions (Kapitel 3.4.4) nicht erfolgreich verlief.

3.3 Synthese von 2,4,5-Triaryl-1*H*-pyrrolen

3.3.1 Synthese von Desoxybenzoinen

Herstellung von Säurechloriden

Phenyllessigsäure bzw. 4-Methoxyphenyllessigsäure wurden im Sinne einer inneren nukleophilen Substitution (S_Ni) mit Thionylchlorid versetzt und so vorsichtig erhitzt, dass gleichmäßig HCl entwich, jedoch keine Verfärbung des Ansatzes erfolgte (Abbildung 3-2). Auf diese Weise wurden Eliminierungs- und Polymerisationsreaktionen, die bevorzugt bei hohen Temperaturen stattfinden, verhindert. Das bei dieser Reaktion entstehende Zwischenprodukt (Chlorcarbonylsulfit) zerfiel in der Wärme zu SO_2 und dem Säurechlorid. Die Reaktion wurde nach beendeter Gasentwicklung (ca. 45 - 90 min) abgebrochen.

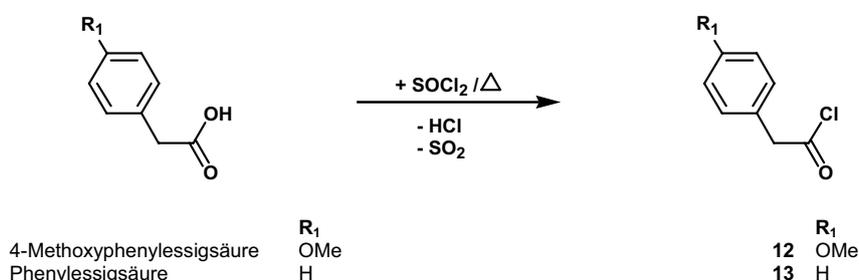


Abbildung 3-2: Aktivierung der Carbonsäurederivate.

Aufgrund ihrer hohen Reaktivität wurde das entstandene 4-Methoxyphenyllessigsäurechlorid (**12**) oder Phenyllessigsäurechlorid (**13**) sofort auf 0°C abgekühlt (Eisbad), mit 1,2-Dichlorethan versetzt und weiter umgesetzt.

Friedel-Crafts-Acylierung

Durch Zusatz von AlCl_3 zu dieser Lösung kam es zur Komplexbildung mit dem jeweiligen Säurechlorid, wobei ein Dissoziationsgleichgewicht zum Acyliumkation und AlCl_4^- bestand. Nach Zutropfen von Anisolderivaten bzw. Benzol erfolgte ein elektrophiler Angriff durch das Acyliumkation unter Bildung einer Carbonylverbindung (Abbildung 3-3). Da AlCl_3 auch mit dieser einen stabilen Komplex bildet, wurde es im Überschuss eingesetzt. Der Ansatz wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 h gerührt. Nach beendeter Reaktion wurden die Komplexe aus Keton und AlCl_3 durch Eintrag des Reaktionsansatzes in Eis und konz. HCl gespalten. Da die Friedel-Crafts-Acylierung thermodynamisch kontrolliert wird, sorgten niedrige Temperaturen (RT) für eine bevorzugte Substitution der methoxylierten Derivate in *para*-Stellung (**14**, **16**) [261]. Bei der Substitution von 3-Chloranisol wurden die Stellungsisomere **17** und **18** gebildet. Die Zweitsubstitution war

durch die Carbonylgruppe (Substituent 2. Ordnung) erschwert. Die gebildeten Stellungsisomerengemische wurden säulenchromatographisch aufgetrennt.

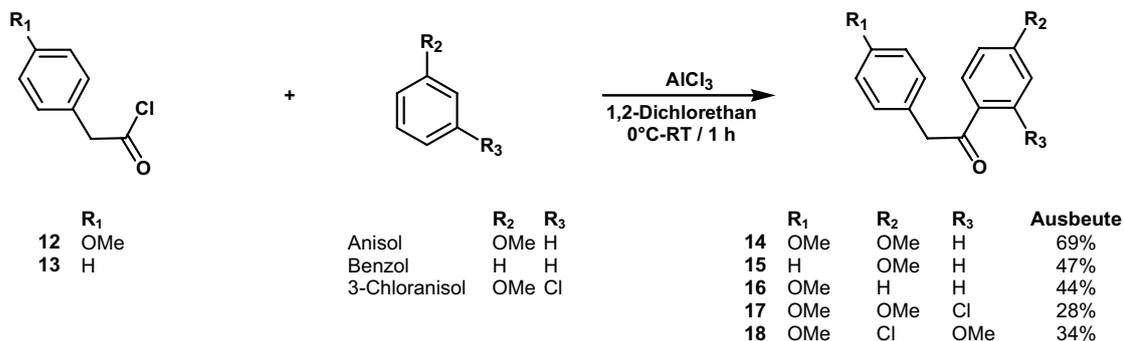


Abbildung 3-3: Synthese der Phenylethan-1-one.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum konnten die nur in *para*-Position methoxylierten Isomere **14**, **15** und **16** durch das Vorliegen zweier magnetisch äquivalenter aromatischer ^1H -Kerne ($\text{AA}'\text{BB}'$) identifiziert werden. Für die aromatischen Protonen des C-1-Arylrings von Verbindung **14** wurden deshalb zwei Dubletts bei chemischen Verschiebungen von 8.01 ppm und 7.17 ppm erhalten. Im Gegensatz dazu besitzen die zusätzlich chlosubstituierten Aromaten magnetisch ungleiche ^1H -Kerne (ABC). Deshalb wurden bei den Stellungsisomeren **17** und **18** erwartungsgemäß drei Signale charakteristischer Aufspaltung erhalten, zum einen bei chemischen Verschiebungen von 7.79 ppm (Dublett, ^3J , ArH-2), 7.06 ppm (Doppeldublett, ^3J , ^4J , ArH-3) und 6.98 ppm (Dublett, ^4J , ArH-5), zum anderen bei 7.53 ppm, 7.25 ppm und 7.09 ppm.

Zur Unterscheidung der Isomeren wurden NOE-Differenzspektren aufgenommen, in denen die Frequenz der ^1H -Kerne der Methoxygruppe des chlorierten Aromaten gesättigt wurde. Die Tatsache, dass der Kern-Overhauser-Effekt zu zwei benachbarten aromatischen Protonen (ArH-3 und ArH-5) auftritt, kann eindeutig der Verbindung mit *ortho*-ständigem Chlosubstituenten (**17**) zugeordnet werden, was im Spektrum der Abbildung 3-4 der Fall war.

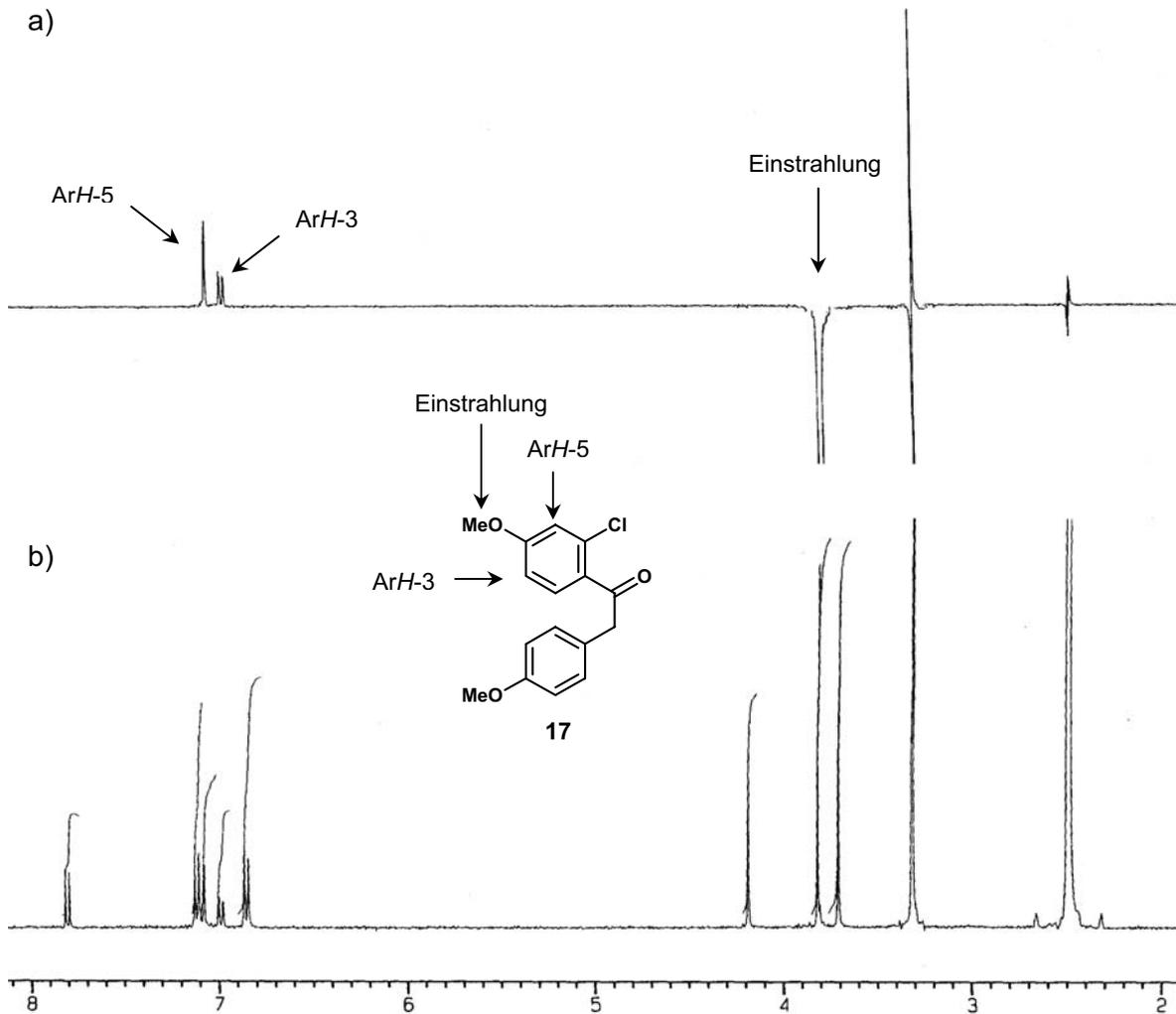


Abbildung 3-4: a) NOE-Differenzspektrum von 1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (**17**) bei Einstrahlung auf 1528 Hz (OMe) in (D_6)DMSO (300 K). Es treten durch Sättigungstransfer Signalverstärkungen bei 2834 Hz (ArH-5) und 2799 Hz (ArH-3) auf. b) 1H -NMR-Spektrum von Verbindung **17** in (D_6)DMSO (300 K).

Im Gegensatz dazu tritt bei dem *para*-chlorierten Isomer nur eine Raumkopplung zu ArH-5 (7.25 ppm, Dublett, 4J) auf, so dass das in Abbildung 3-5 gezeigte Spektrum als 1-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (**18**) identifiziert werden konnte.

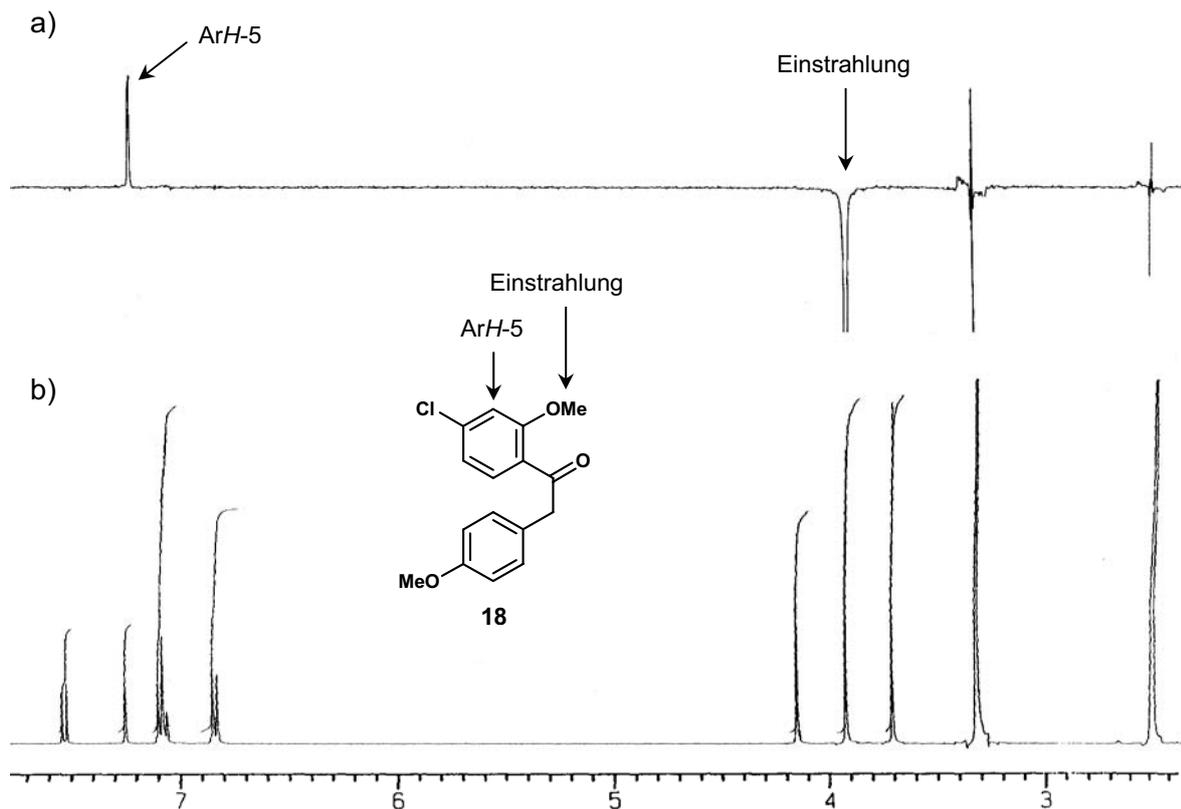


Abbildung 3-5: a) NOE-Differenzspektrum von 1-(4-Chlor-2-methoxyphenyl)-2-(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (**18**) bei Einstrahlung auf 1571 Hz (OMe) in (D₆)DMSO (300 K). Es tritt durch Sättigungstransfer eine Signalverstärkung bei 2904 Hz (ArH-5) auf. b) ¹H-NMR-Spektrum von Verbindung **18** in (D₆)DMSO (300 K).

3.3.2 Synthese von α -Bromketonen

Friedel-Crafts-Acylierung mit aliphatischen α -Bromcarbonsäuren

Die aliphatischen α -Bromcarbonsäuren wurden, wie in Kapitel 3.3.1. beschrieben, mit Thionylchlorid aktiviert und im Sinne einer Friedel-Crafts-Acylierung mit Anisol bzw. 3-Chloranisol umgesetzt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung an Kieselgel mit Petrolether/Diethylether unterschiedlicher Mischungsverhältnisse wurden die α -Bromketone als klare Öle in Ausbeuten von 41% - 53% erhalten (Abbildung 3-6).

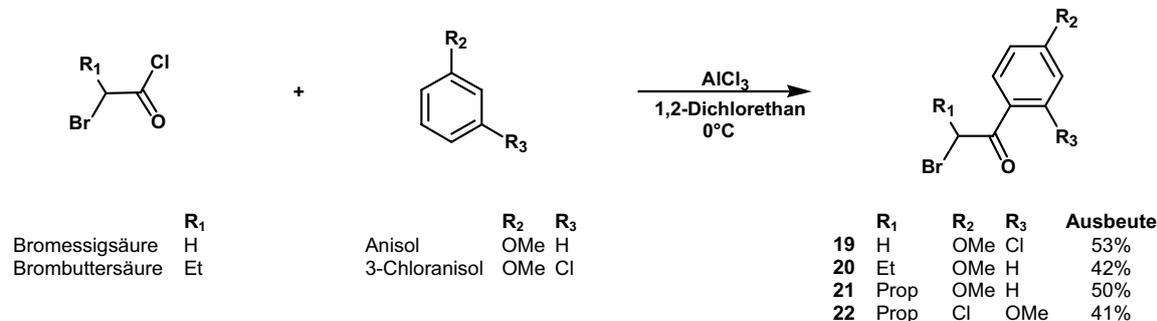


Abbildung 3-6: Synthese der α -Bromketone.

α -Bromierung von arylierten Ketonen

Die elektrophile Substitution von Br_2 an gesättigte Kohlenstoffe kann nur an negativ polarisierbare C-Atome z.B. von CH -aziden Ketonen erfolgen. Während unter basenkatalytischen Bedingungen mehrfach bromierte Produkte entstehen, werden bei Säurekatalyse monobromierte Verbindungen erhalten. Da die bei der säurekatalytischen Reaktion intermediär stattfindende Enolbildung am bromierten Produkt erschwert ist, unterbleibt eine erneute Bromierung [262].

Da sich HBr *in situ* bildet und eine Autokatalyse auslöst, wurden die Ketone ohne Säurezusatz in absolutem CH_2Cl_2 /Dioxan gelöst und auf 0°C (Eisbad) abgekühlt. Um einen intermediären Br_2 -Überschuss zu vermeiden, wurde anschließend ein Äquivalent Br_2 so langsam zugetropft, dass vor jeder Tropfenzugabe eine Farbaufhellung erkennbar war. Nach beendeter Zugabe wurde der Reaktionsansatz für 1 - 2 h weitergerührt und danach auf Eis gegeben. Nach Extraktion mit CH_2Cl_2 und Abdampfen des Lösungsmittels werden die α -Bromketone als helle Öle erhalten (Abbildung 3-7).

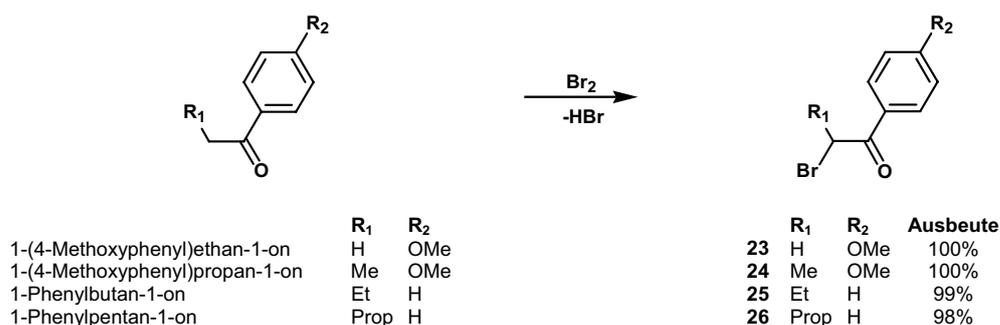


Abbildung 3-7: Bromierung der arylierten Ketone.

α -Bromierung von 1,2-Bis(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (14)

Die Bromierung des Desoxybenzoins (**14**) erfolgte, wie oben beschrieben, jedoch wurde das zuzutropfende Brom vorher in CH_2Cl_2 gelöst und nach beendeter Bromzugabe (30 min) sofort mit der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes begonnen. Das erhaltene Produkt wurde unverzüglich weiter verwendet (Abbildung 3-8).

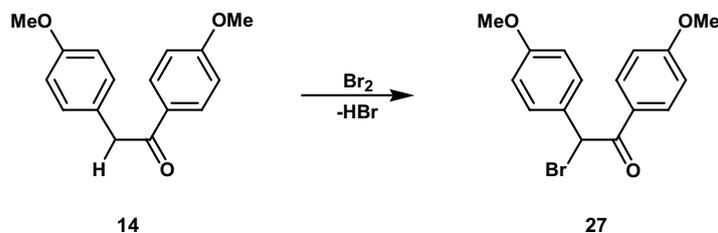


Abbildung 3-8: Synthese von 2-Brom-1,2-bis(4-methoxyphenyl)ethan-1-on (**27**).

3.3.3 Synthese von substituierten 1,3,4-Triarylbutan-1,4-dionen

In Gegenwart von geeigneten Basen können *CH*-azide Ketoverbindungen als Nukleophile reagieren [263]. Um zu verhindern, dass das dabei gebildete Enolat das restliche noch nicht deprotonierte Edukt nukleophil angreift, muss die *CH*-azide Verbindung von einer hinreichend starken Base vollständig deprotoniert werden. Konkurrenzreaktionen zwischen Base und Enolat um den elektrophilen Reaktionspartner werden durch die Verwendung nichtnukleophiler Basen ausgeschlossen, wobei z. B. Lithiumdiisopropylamid (LDA) oder Kaliumhexamethyldisilylamid (KHMDS) breite Anwendung finden. Aufgrund der sterischen Hinderung durch zwei SiMe_3 -Gruppen reagiert das hier verwendete KHMDS stets als Base, nicht als Nukleophil. Zusätzlich besitzt es durch die Stabilisierung der negativen Partialladung am Stickstoff (-I-Effekt der SiMe_3 -Gruppen) eine ausgeprägte Basizität (Abbildung 3-9) [264].

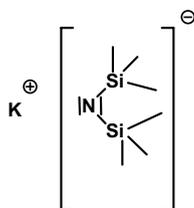


Abbildung 3-9: Kaliumhexamethyldisilylamid (KHMDS).

Die irreversible Enolatbildung aus *CH*-aziden Ketoverbindungen erfolgt unter kinetischer Kontrolle bei -78°C unter Verwendung eines geringen Überschusses von KHMDS [201]. Dazu wurden die Desoxybenzoine **14-18** in absolutem THF gelöst, der Reaktionsansatz abgekühlt und 0.5 M KHMDS- Lösung (1.1 Äquivalente) in Toluol zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 1 h erfolgte die Zugabe des α -Bromketons. Nach 1 h wurde das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur gebracht und für weitere 10 - 14 h gerührt. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Abtrennung der Edukte wurden Diastereomerenmische von 1,3,4-Triarylbutan-1,4-dionen (Abbildung 3-10) in Ausbeuten von 31 - 74 % erhalten, die massenspektroskopisch identifiziert wurden. Es konnte jeweils ein ausgeprägter Molpeak sowie Signale charakteristischer Fragmente gefunden werden. Eine Isomerentrennung war nicht erforderlich.

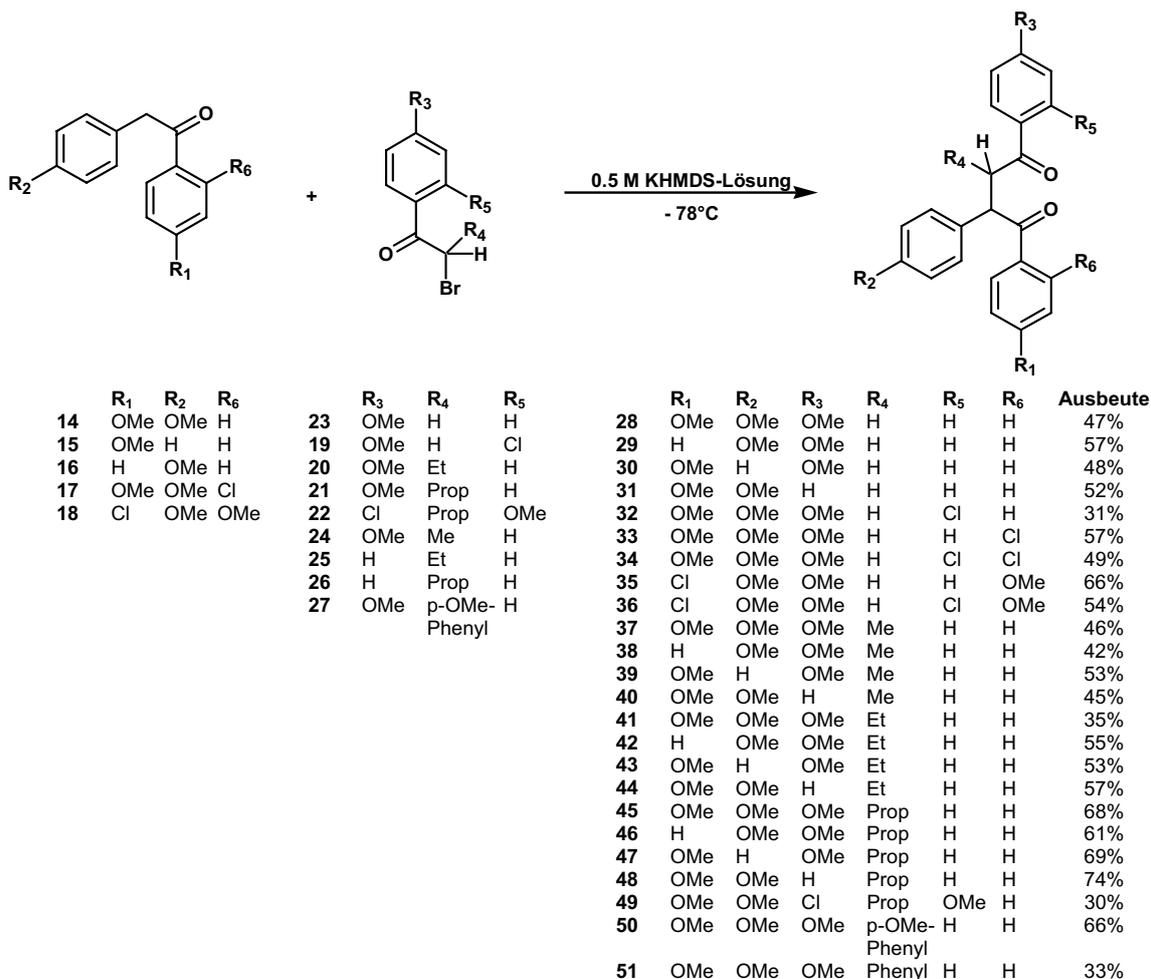


Abbildung 3-10: Synthese der substituierten 1,3,4-Triarylbutan-1,4-dione.

3.3.4 Synthese von 2,4,5-Triaryl-1H-pyrrolen

Die substituierten 1,3,4-Triarylbutan-1,4-dione wurden im Sinne einer säurekatalysierten Paal-Knorr-Synthese zyklisiert. Bei dieser universell einsetzbaren Kondensationsreaktion werden 1,4-Diketone mit Ammoniak oder primären Aminen zu Pyrrolen zyklisiert [265, 266], wobei der genaue Reaktionsmechanismus noch nicht aufgeklärt ist. Zeng beobachtete unter sauren Reaktionsbedingungen in Abhängigkeit vom pH-Wert Schwankungen der Pyrrolausbeuten. Aufgrund der von ihm gefundenen Normalverteilung zwischen pH-Wert und Pyrrolausbeute, postulierte er die Bildung eines zyklischen Carbinolamins als primäres Zwischenprodukt (Abbildung 3-11) [267, 268]. Danach entsteht aus diesem zweifachen zyklischen Halbaminol zunächst durch Abspaltung eines Wassermoleküls ein zyklisches Enamin, das anschließend durch Abspaltung eines zweiten Moleküls Wasser zum Pyrrolsystem aromatisiert. Auch Untersuchungen zur Entropie und Reaktionsgeschwindigkeit stützen diese These. Katritzky et al. [269] konnten jedoch die Bildung eines offenkettigen Imins nachweisen, das erst in einem weiteren Schritt zum zyklischen Enamin weiterreagiert. Das dem Imin vorausgehende offenkettige Halbaminol konnte

nicht isoliert werden, da es wahrscheinlich sehr schnell unter Wasserabspaltung zum Imin kondensiert [270]. Somit ergeben sich zwei mögliche Mechanismen [271] der Paal-Knorr-Synthese (Abbildung 3-11).

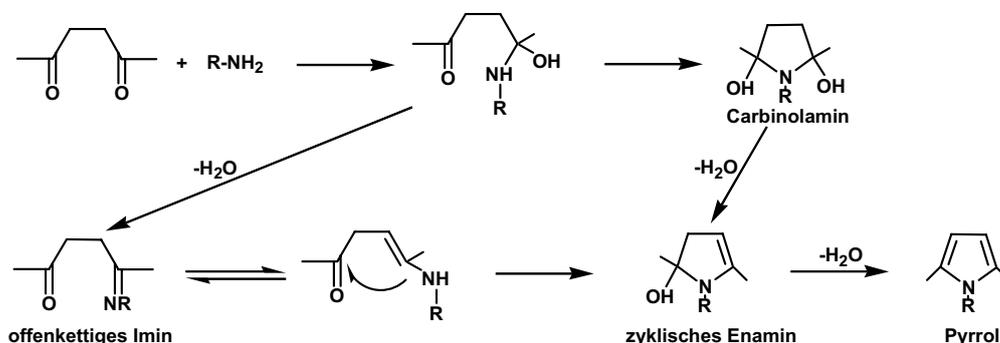


Abbildung 3-11: Mechanismus der Paal-Knorr-Synthese.

Durch diese Zyklisierungsreaktion werden aus den einzelnen 1,3,4-Triaryl-1,4-dionen eines Diastereomergemisches dieselben aromatischen Pyrrolsysteme gebildet, so dass auf eine Isomerentrennung verzichtet wurde (Abbildung 3-12).

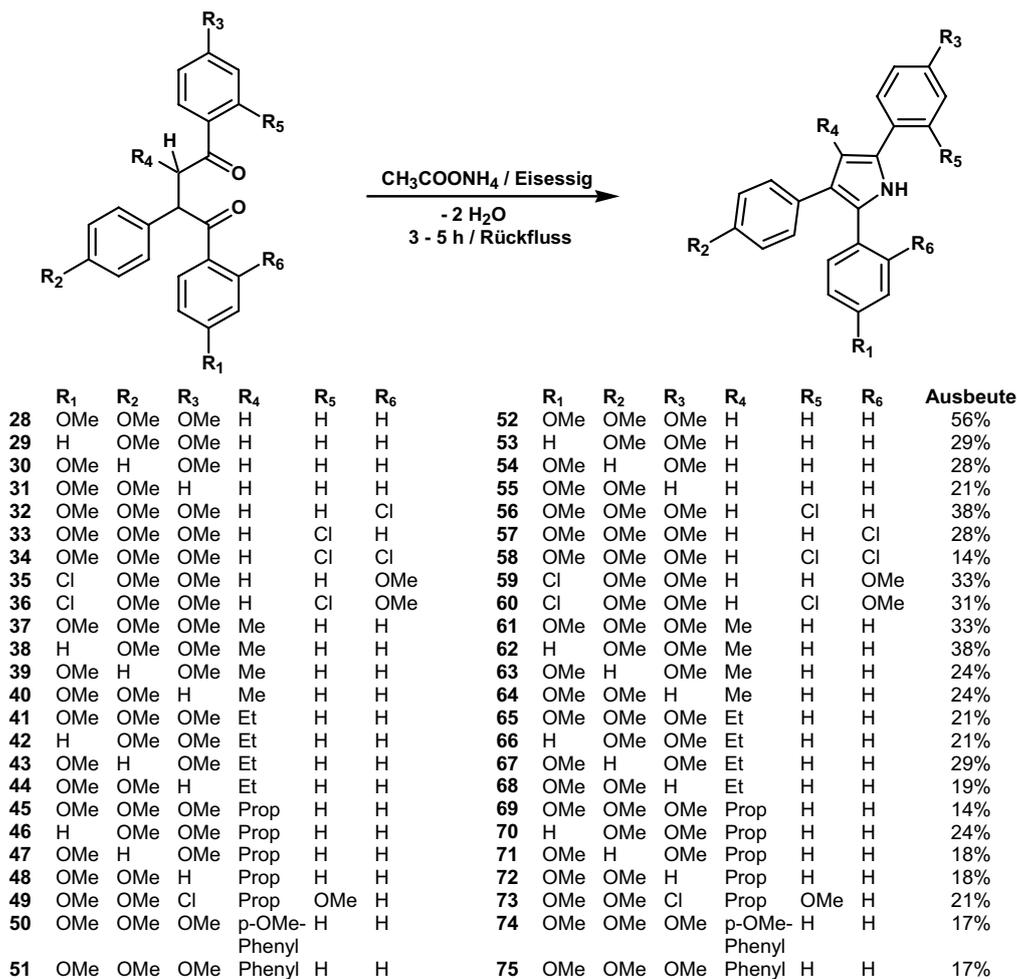


Abbildung 3-12: Zyklisierung der substituierten 1,3,4-Triaryl-1,4-dione.

Das jeweilige Diastereomerenmisch wurde in Eisessig gelöst. Als Ammoniakquelle wurden neun Äquivalente Ammoniumacetat [272] zugesetzt, aus dem *in situ* Ammoniak frei wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 3 - 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz aufgearbeitet und säulenchromatographisch aufgereinigt. Die entsprechenden 2,4,5-Triaryl-1*H*-pyrrole wurden in Ausbeuten von 14 - 56% erhalten.

3.3.5 Etherspaltung von methoxylierten 2,4,5-Triaryl-1*H*-pyrrolen

Die Etherspaltung wurde nach einer Methode von Benton [273] mit Bortribromid durchgeführt. Bei dieser schonenden Methode kann gegenüber anderen Entschützungsreaktionen auf drastische Reaktionsbedingungen (z. B. stark saurer oder basischer pH-Wert, hohe Reaktionstemperaturen) verzichtet werden. Deshalb findet sie breite Anwendung bei der Synthese labiler Verbindungen, z. B. komplexer Naturstoffe [274]. Dabei reagiert die Lewisäure Bortribromid mit einem Ethersauerstoff über die Bildung eines Übergangskomplexes zu Methylbromid und Dibromborsäurephenylester. Letzterer wird anschließend durch Methanolyse in ein Phenol unter Bildung von Borsäuretrimethylester überführt. Borsäuretrimethylester ist flüchtig und kann bei Temperaturen < 30°C abgedampft werden (Abbildung 3-13).

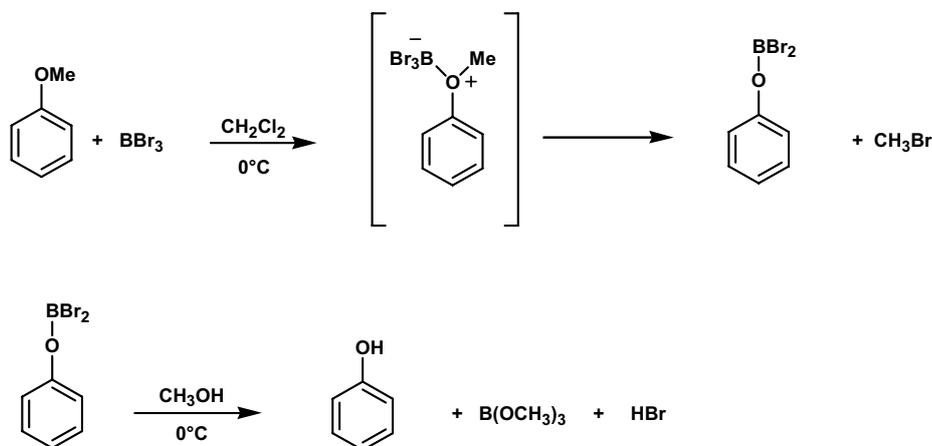


Abbildung 3-13: Etherspaltung mit Bortribromid nach Benton [273].

Zur Etherspaltung wurden die methoxylierten Verbindungen jeweils in absolutem CH_2Cl_2 gelöst. Unter Stickstoffbegasung und Eiskühlung wurde eine Lösung aus BBr_3 (1.5 Äquivalente pro Methoxygruppe) in absolutem CH_2Cl_2 vorsichtig zugetropft, der Ansatz 14 – 20 h ($0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$) gerührt. Anschließend erfolgte die Methanolyse. Dazu wurde absolutes Methanol unter Eiskühlung zugetropft, abgedampft (Temp. < 30°C), der Rückstand erneut in absolutem CH_2Cl_2 aufgenommen und der Vorgang dreimal wiederholt. Anschließend wurde noch achtmal mit absolutem Methanol versetzt und einrotiert. Aufgrund der ausreichenden Hydrolysestabilität der Pyrrolverbindungen, konnte häufig auf

diese aufwendige Prozedur verzichtet und der Ansatzes durch Einbringen in Eis hydrolysiert werden (Abbildung 3-14) [275].

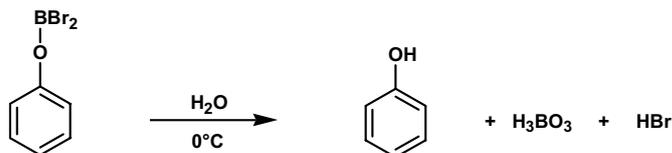
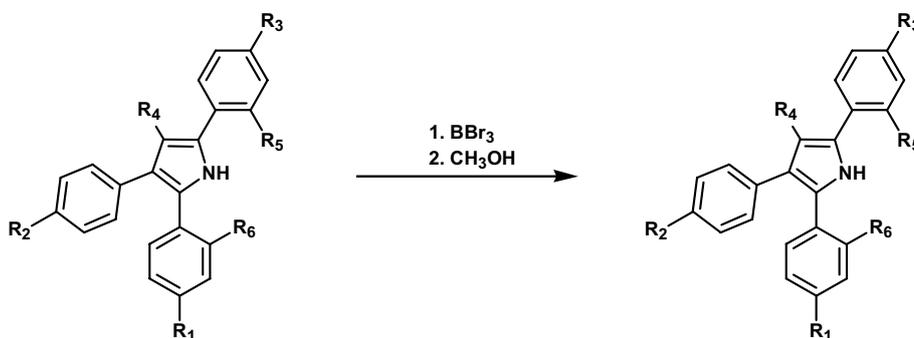


Abbildung 3-14: Hydrolyse von Dibromborsäurephenylester.

Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt (Abbildung 3-15). Die entschützten Verbindungen konnten durch Abdampfen des Lösungsmittels aus der Hauptfraktion als Feststoffe in Ausbeuten von 70 - 97% isoliert werden.



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Ausbeute
52	OMe	OMe	OMe	H	H	H	76	OH	OH	OH	H	H	H	91%
53	H	OMe	OMe	H	H	H	77	H	OH	OH	H	H	H	85%
54	OMe	H	OMe	H	H	H	78	OH	H	OH	H	H	H	87%
55	OMe	OMe	H	H	H	H	79	OH	OH	H	H	H	H	83%
56	OMe	OMe	OMe	H	H	Cl	80	OH	OH	OH	H	Cl	H	81%
57	OMe	OMe	OMe	H	H	Cl	81	OH	OH	OH	H	H	Cl	97%
58	OMe	OMe	OMe	H	H	Cl	82	OH	OH	OH	H	Cl	Cl	77%
59	Cl	OMe	OMe	H	H	H	83	Cl	OH	OH	H	H	OH	80%
60	Cl	OMe	OMe	H	H	Cl	84	Cl	OH	OH	H	Cl	OH	86%
61	OMe	OMe	OMe	Me	H	H	85	OH	OH	OH	Me	H	H	96%
62	H	OMe	OMe	Me	H	H	86	H	OH	OH	Me	H	H	73%
63	OMe	H	OMe	Me	H	H	87	OH	H	OH	Me	H	H	94%
64	OMe	OMe	H	Me	H	H	88	OH	OH	H	Me	H	H	76%
65	OMe	OMe	OMe	Et	H	H	89	OH	OH	OH	Et	H	H	76%
66	H	OMe	OMe	Et	H	H	90	H	OH	OH	Et	H	H	84%
67	OMe	H	OMe	Et	H	H	91	OH	H	OH	Et	H	H	74%
68	OMe	OMe	H	Et	H	H	92	OH	OH	H	Et	H	H	85%
69	OMe	OMe	OMe	Prop	H	H	93	OH	OH	OH	Prop	H	H	82%
70	H	OMe	OMe	Prop	H	H	94	H	OH	OH	Prop	H	H	82%
71	OMe	H	OMe	Prop	H	H	95	OH	H	OH	Prop	H	H	82%
72	OMe	OMe	H	Prop	H	H	96	OH	OH	H	Prop	H	H	76%
73	OMe	OMe	Cl	Prop	OMe	H	97	OH	OH	Cl	Prop	OH	H	95%
74	OMe	OMe	OMe	p-OMe-Phenyl	H	H	98	OH	OH	OH	p-OH-Phenyl	H	H	85%
75	OMe	OMe	OMe	Phenyl	H	H	99	OH	OH	OH	Phenyl	H	H	70%

Abbildung 3-15: Entschützung der methoxylierten 2,4,5-Triaryl-1H-pyrrole.

3.4 Synthese von 1,3,5-Triaryl-1*H*-pyrrolen

3.4.1 Synthese des 2-Chlor-4-methoxybenzaldehyds

Der für die folgenden Synthesen benötigte 2-Chlor-4-methoxybenzaldehyd wurde in einer mehrstufigen Synthese hergestellt. Zunächst wurde 3-Chloranisol in Gegenwart von AlCl_3 im Sinne einer Friedel-Crafts-Acylierung mit Acetanhydrid zu stellungsisomeren Acetophenonderivaten umgesetzt. Aufgrund der induktiven und mesomeren Effekte von Methoxygruppe und Chlorsubstituent in 3-Chloranisol, wird als Hauptprodukt 1-(2-Chlor-4-methoxyphenyl)ethan-1-on gebildet. Anschließend wurde das Isomerengemisch einer Bromoformreaktion unterzogen [276]. Die entstandenen stellungsisomeren Benzoesäurederivate wurden durch Versetzen mit konz. HCl aus dem Reaktionsansatz ausgefällt und abfiltriert. Anschließend wurde eine Isomerentrennung durch Umkristallisation mit Diethylether durchgeführt. Die auskristallisierte 2-Chlor-4-methoxybenzoesäure wurde mit LiAlH_4 in absolutem THF reduziert [277] und der entstandene Benzylalkohol mit MnO_2 [278] zu 2-Chlor-4-methoxybenzaldehyd oxidiert (Abbildung 3-16).

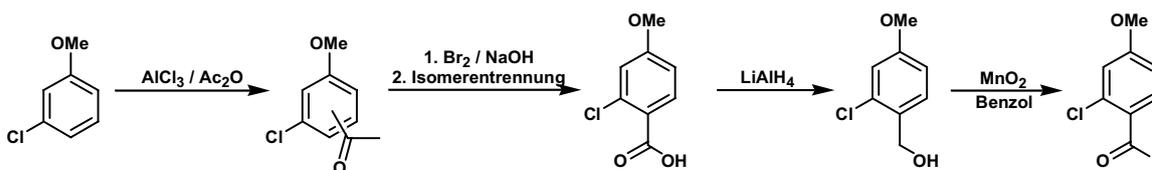


Abbildung 3-16: Synthese von 2-Chlor-4-methoxybenzaldehyd.

3.4.2 Synthese von 1,3-Diarylpropenonen

Zur Darstellung von 1,3-Diarylpropenonen wurde eine Aldolkondensation durchgeführt, bei der Acetophenonderivate basenkatalytisch mit Benzaldehyden zu α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen reagieren [279]. Zur Bildung von Enolationen wurden zunächst die Acetophenonderivate in absolutem Ethanol gelöst, KOH zugesetzt und das Reaktionsgemisch zum Rückfluss (30 min) erhitzt [280]. Nach beendeter Temperaturzufuhr wurde anschließend das jeweilige Benzaldehydderivat zugetropft. Das dabei intermediär gebildete Aldol wurde basenkatalytisch dehydratisiert. Die aus dem erkaltenden Reaktionsansatz ausfallenden 1,3-Diarylpropene wurden abgesaugt und mit Ethanol gewaschen (Abbildung 3-17).

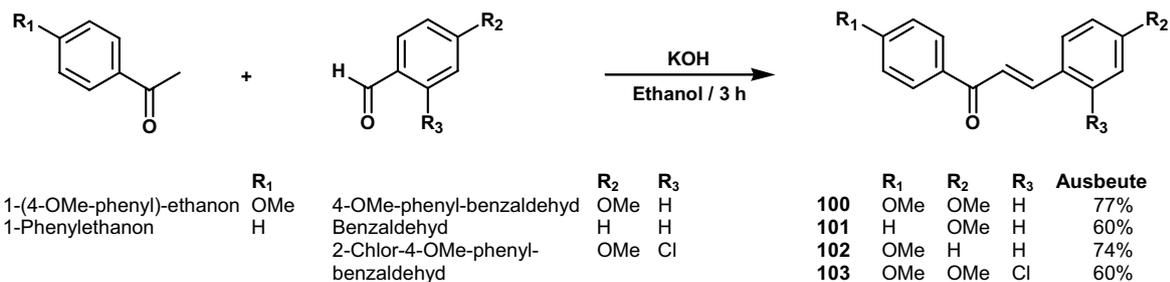


Abbildung 3-17: Synthese der 1,3-Diarylpropenone.

3.4.3 Synthese von 1,3-Diaryl-1,4-dionen

Die Herstellung der 1,3-Diaryl-1,4-dione erfolgt durch die Addition von aliphatischen Aldehyden an α,β -ungesättigte 1,3-Diarylpropenone unter Verwendung von Thiazoliumsalzen nach einer Methode von Stetter (Abbildung 3-18) [281, 282, 283]. Die als Katalysatoren fungierenden quartären *N*-benzylsubstituierten Thiazoliumsalze wie 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazoliumchlorid werden in Gegenwart von Triethylamin (NEt_3) in die Ylid-Struktur überführt und greifen den Aldehyd nukleophil an [284].

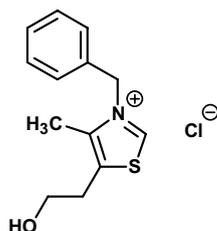


Abbildung 3-18: 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazoliumchlorid.

Dadurch stabilisiert sich intermediär eine carbanionische Struktur mit nukleophilem Charakter. Durch diese „Umpolung“ des ursprünglich elektrophilen aldehydischen Carbonylkohlenstoffs kann der Aldehyd die ungesättigte α,β -Carbonylverbindung am β -Kohlenstoff nukleophil angreifen. Durch Protonenumlagerung zum enolischen Sauerstoff erfolgt anschließend die Abspaltung des Katalysators (Abbildung 3-19).

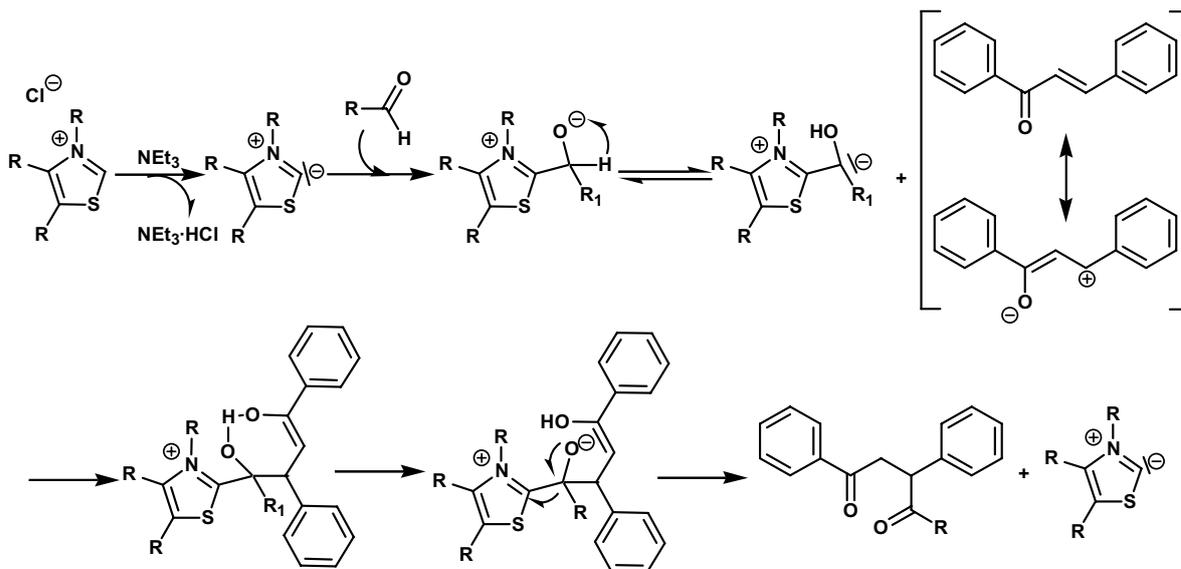


Abbildung 3-19: Synthese der 1,3-Diaryl-1,4-dione nach Stetter und Kuhlmann [281, 282, 283, 284].

Die entsprechenden 1,3-Diarylpropenonderivate wurden dazu in absolutem Ethanol gelöst. Anschließend wurde unter Rühren der aliphatische Aldehyd, 3-Benzyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazoliumchlorid sowie Triethylamin zugegeben und unter Rückfluss 48 h – 72 h gerührt [285]. Nach Aufarbeitung wurde an Kieselgel mit Gemischen aus Petrolether/Diethylether chromatographiert. Aus der Hauptfraktion wurden 1,3-Diaryl-1,4-dione als klare helle Öle erhalten (Abbildung 3-20). Mit dieser Methode waren die nicht alkylierten 1,3-Diarylbutan-1,4-dione durch Umsetzung der entsprechenden 1,3-Diarylpropenone mit *para*-Formaldehyd nicht zugänglich.

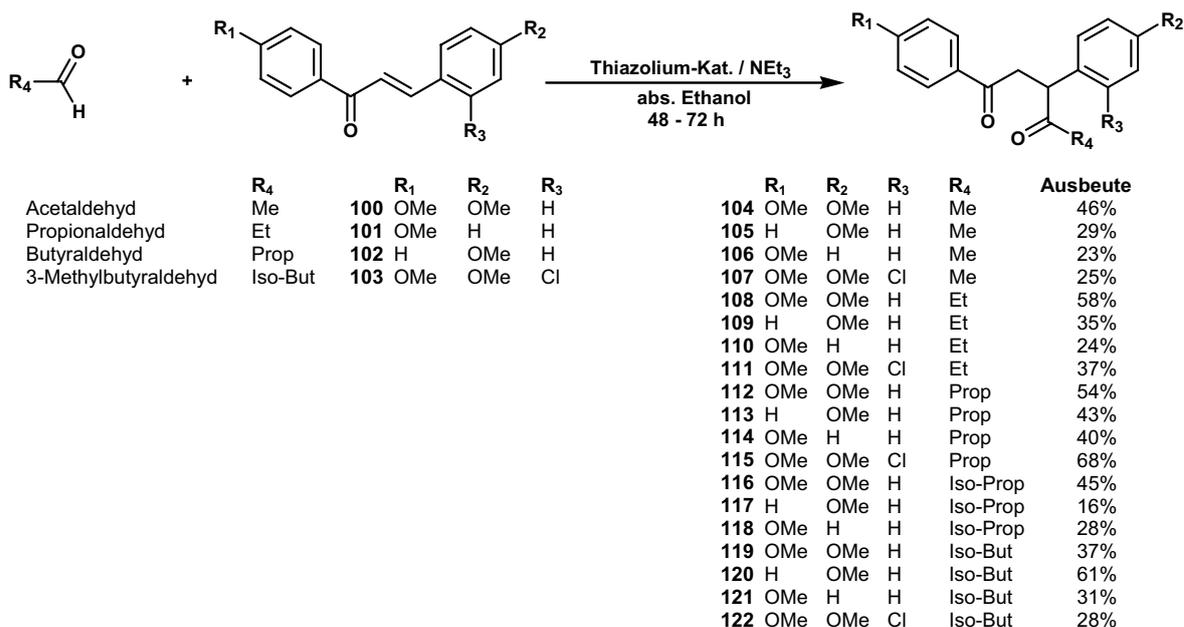
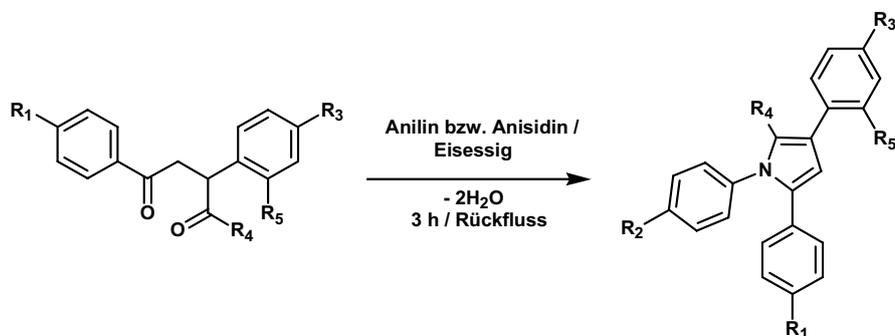


Abbildung 3-20: Synthese der 1,3-Diaryl-1,4-dione.

3.4.4 Synthese von 1,3,5-Triaryl-1*H*-pyrrolen

Zur Herstellung der Pyrrole wurden die entsprechenden 1,3-Diaryl-1,4-dione in Eisessig gelöst, Anisidin bzw. Anilin zugesetzt und 3 h unter Rückfluss erhitzt (Abbildung 3-21). Nach beendeter Reaktion wurde der Ansatz mit CH₂Cl₂ ausgeschüttelt und das organische Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in heißem Toluol aufgenommen, wobei nach Erkalten die jeweiligen Säureamide aus Anisidin bzw. Anilin und Eisessig ausfielen, die als Nebenprodukte aus der Reaktion hervorgingen. Sie wurden abgesaugt und verworfen. Nach Abdampfen des Toluols wurde der Rückstand in heißem Isopropanol gelöst und heiß filtriert. Aus der langsam erkaltenden Lösung fielen die Pyrrole nadelförmig aus. Nach beendeter Kristallisation wurde abgesaugt und mit Isopropanol gewaschen.

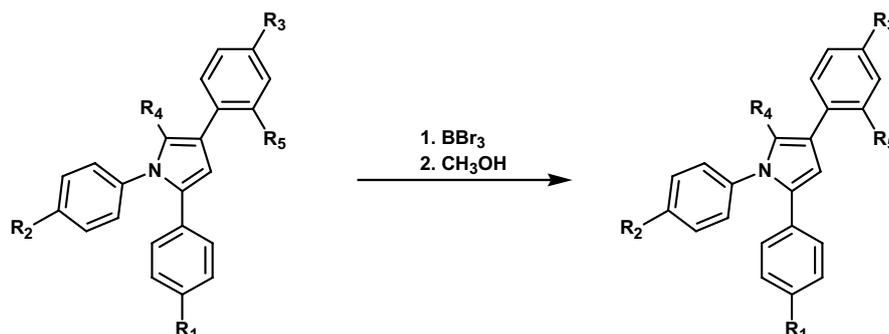


	R ₁	R ₃	R ₄	R ₅		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Ausbeute
104	OMe	OMe	Me	H	123	OMe	OMe	OMe	Me	H	61%
105	H	OMe	Me	H	124	H	OMe	OMe	Me	H	44%
106	OMe	H	Me	H	125	OMe	H	OMe	Me	H	51%
107	OMe	OMe	Me	Cl	126	OMe	OMe	H	Me	H	37%
108	OMe	OMe	Et	H	127	OMe	OMe	OMe	Me	Cl	36%
109	H	OMe	Et	H	128	OMe	OMe	OMe	Et	H	32%
110	OMe	H	Et	H	129	H	OMe	OMe	Et	H	52%
111	OMe	OMe	Et	Cl	130	OMe	H	OMe	Et	H	36%
112	OMe	OMe	Prop	H	131	OMe	OMe	H	Et	H	34%
113	H	OMe	Prop	H	132	OMe	OMe	OMe	Et	Cl	37%
114	OMe	H	Prop	H	133	OMe	OMe	OMe	Prop	H	46%
115	OMe	OMe	Prop	Cl	134	H	OMe	OMe	Prop	H	31%
116	OMe	OMe	Iso-Prop	H	135	OMe	H	OMe	Prop	H	36%
117	H	OMe	Iso-Prop	H	136	OMe	OMe	H	Prop	H	34%
118	OMe	H	Iso-Prop	H	137	OMe	OMe	OMe	Prop	Cl	36%
119	OMe	OMe	Iso-But	H	138	OMe	OMe	OMe	Iso-Prop	H	41%
120	H	OMe	Iso-But	H	139	H	OMe	OMe	Iso-Prop	H	30%
121	OMe	H	Iso-But	H	140	OMe	H	OMe	Iso-Prop	H	33%
122	OMe	OMe	Iso-But	Cl	141	OMe	OMe	H	Iso-Prop	H	48%
					142	OMe	OMe	OMe	Iso-But	H	36%
					143	H	OMe	OMe	Iso-But	H	37%
					144	OMe	H	OMe	Iso-But	H	46%
					145	OMe	OMe	H	Iso-But	H	33%
					146	OMe	OMe	OMe	Iso-But	Cl	28%

Abbildung 3-21: Zyklisierung der 1,3-Diaryl-1,4-dione zu *N*-substituierten 1,3,5-Triaryl-1*H*-pyrrolen.

3.4.5 Etherspaltung von methoxylierten 1,3,5-Triaryl-1*H*-pyrrolen

Die Entschützung wurde wie in Kapitel 3.3.5 beschrieben durchgeführt. Je nach Substitutionsmuster betrug die Reaktionszeit 14 - 20 h (Abbildung 3-22). Pro abzuspaltender Schutzgruppe wurden 1.67 - 1.75 Äquivalente BBr_3 eingesetzt. Die Reaktion wurde beendet, wenn dünnschichtchromatographisch kein Edukt mehr detektierbar war. Die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes erfolgte durch Einbringen des Reaktionsgemisches auf Eis (siehe Kapitel 3.3.5).



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Ausbeute
123	OMe	OMe	OMe	Me	H	147	OH	OH	OH	Me	H	90%
124	H	OMe	OMe	Me	H	148	H	OH	OH	Me	H	89%
125	OMe	H	OMe	Me	H	149	OH	H	OH	Me	H	77%
126	OMe	OMe	H	Me	H	150	OH	OH	H	Me	H	78%
127	OMe	OMe	OMe	Me	Cl	151	OH	OH	OH	Me	Cl	86%
128	OMe	OMe	OMe	Et	H	152	OH	OH	OH	Et	H	85%
129	H	OMe	OMe	Et	H	153	H	OH	OH	Et	H	75%
130	OMe	H	OMe	Et	H	154	OH	H	OH	Et	H	81%
131	OMe	OMe	H	Et	H	155	OH	OH	H	Et	H	86%
132	OMe	OMe	OMe	Et	Cl	156	OH	OH	OH	Et	Cl	85%
133	OMe	OMe	OMe	Prop	H	157	OH	OH	OH	Prop	H	72%
134	H	OMe	OMe	Prop	H	158	H	OH	OH	Prop	H	74%
135	OMe	H	OMe	Prop	H	159	OH	H	OH	Prop	H	91%
136	OMe	OMe	H	Prop	H	160	OH	OH	H	Prop	H	84%
137	OMe	OMe	OMe	Prop	Cl	161	OH	OH	OH	Prop	Cl	92%
138	OMe	OMe	OMe	Iso-Prop	H	162	OH	OH	OH	Iso-Prop	H	81%
139	H	OMe	OMe	Iso-Prop	H	163	H	OH	OH	Iso-Prop	H	93%
140	OMe	H	OMe	Iso-Prop	H	164	OH	H	OH	Iso-Prop	H	87%
141	OMe	OMe	H	Iso-Prop	H	165	OH	OH	H	Iso-Prop	H	83%
142	OMe	OMe	OMe	Iso-But	H	166	OH	OH	OH	Iso-But	H	90%
143	H	OMe	OMe	Iso-But	H	167	H	OH	OH	Iso-But	H	83%
144	OMe	H	OMe	Iso-But	H	168	OH	H	OH	Iso-But	H	87%
145	OMe	OMe	H	Iso-But	H	169	OH	OH	H	Iso-But	H	92%
146	OMe	OMe	OMe	Iso-But	Cl	170	OH	OH	OH	Iso-But	Cl	80%

Abbildung 3-22: Entschützung der methoxylierten 1,3,5-Triaryl-1*H*-pyrrole.