

Bisamidine als Modulatoren epigenetischer Zielstrukturen

Dissertation

zur Erlangung des

Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

der

Naturwissenschaftlichen Fakultät I – Biowissenschaften –

der Martin-Luther-Universität

Halle-Wittenberg,

vorgelegt

von Herrn Dipl.-Pharm. Benjamin Sauer

geb. am 09.05.1986 in Halle (Saale)

Gutachter

1. Prof. Dr. Wolfgang Sippl

2. Prof. Dr. Bodo Dobner

3. Prof. Dr. Manfred Jung

Halle(Saale), 12.08.2016

Für meine Mutter.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	IX
1 Einleitung	1
1.1 Epigenetische Grundlagen	2
1.2 Methylierung und Demethylierung von Histonen	3
1.2.1 PRMTs.....	3
1.2.2 LSD1.....	13
1.3 Bisamidine als epigenetische Modulatoren	18
2 Zielstellung der Arbeit	20
3 Synthetische Arbeiten	21
3.1 Synthese symmetrisch substituierter Furan-basierter Bisamidine	21
3.1.1 3,4-Dimethylfuramidin	21
3.1.2 3,4-Bis(alkoxymethyl)furamidine	27
3.2 Synthese asymmetrisch substituierter Furan-basierter Bisamidine	29
3.2.1 Grundlegende synthetische Strategien.....	29
3.2.2 <i>N</i> -substituierte 3-Acetamidfuramidine	30
3.2.3 <i>S</i> -substituierte 3-Thiofuramidine.....	32
3.2.4 3-Chlorfuramidin und Derivate	36
3.3 Synthese <i>N</i> -substituierter Bisamidine	39
3.3.1 <i>N</i> -alkylierte Bisamidine	39
3.3.2 Prodrugs des Dimethylfuramidins	41
3.4 Bisamid- und Bisaminanaloga	42
3.5 Synthese Guanidin-basierter Derivate	44
4 Biologische Evaluierung der Verbindungen	48
4.1 Übersicht aller synthetisierten Verbindungen.....	48
4.2 Untersuchungen zur Toxizität.....	52
4.2.1 Wirkung auf humane Zelllinien.....	52
4.2.2 Hämolytische Aktivität.....	55
4.2.3 Wirkung auf <i>E. coli</i> und <i>S. cerevisiae</i>	56
4.2.4 Wirkung auf <i>P. falciparum</i>	57
4.3 <i>In vitro</i> Untersuchungen zur Aktivität an Zielstrukturen.....	59
4.3.1 Inhibition von PRMTs	59
4.3.2 Inhibition der LSD1	63
4.3.3 Bindung an die DNS.....	66

5	Zusammenfassung.....	68
5.1	Bisamidine als Inhibitoren epigenetischer Zielstrukturen.....	68
5.2	Bisamidine als antiplasmodiale Wirkstoffe.....	69
6	Experimenteller Teil	70
6.1	Material und Methoden	70
6.1.1	Verwendete Chemikalien	70
6.1.2	Chromatographie.....	71
6.1.3	Lyophilisation.....	73
6.1.4	NMR-Spektroskopie.....	73
6.1.5	Massenspektrometrie.....	73
6.2	Allgemeine Synthesevorschriften.....	74
6.3	Synthese der Verbindungen.....	77
6.3.1	Synthese von 5 und 5m	77
6.3.2	Synthese von 9	80
6.3.3	Synthese von 12a-e.....	81
6.3.4	Synthese von 17	88
6.3.5	Synthese von 19a-aa.....	90
6.3.6	Synthese von 23	117
6.3.7	Synthese von 26	119
6.3.8	Synthese von 29	121
6.3.9	Synthese von 33	122
6.3.10	Synthese von 36a-d	124
6.3.11	Synthese von 37a-l	129
6.3.12	Synthese von 38, 39a und 39b.....	135
6.3.13	Synthese von 40, 41 und 42	136
6.3.14	Synthese von 43, 44 und 45	138
6.3.15	Synthese von 47a-g	139
7	Literaturverzeichnis	146
	Anhang	155
	Posterbeiträge.....	215
	Danksagung.....	216

Abkürzungsverzeichnis

53BP1	<i>p53 binding protein 1</i>
Ac	Acyl-Rest
Ac ₂ O	Acetanhydrid
ACN	Acetonitril
aDMA	asymmetrisches Dimethylarginin
ADP	Adenosindiphosphat
AML	akute myeloische Leukämie
Ar	Aryl-Rest
BCR	<i>B-cell antigen receptor</i>
CARM1	<i>coactivator associated arginine (R) methyltransferase 1</i>
CHCl ₃	Chloroform
CoREST	<i>repressor element-1 silencing transcription factor corepressor</i>
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DIPEA	Diisopropylethylamin (Hünig-Base)
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNMT1	<i>DNA(cytosine-5)-methyltransferase 1</i>
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
E2F1	Transkriptionsfaktor
EBNA2	<i>Epstein-Barr virus nuclear antigen</i>
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>
EI	Elektronenstoßionisation
ER α	<i>estrogen receptor α</i>
ESI	Elektrosprayionisation
Et ₂ O	Diethylether
EtOH	Ethanol
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
FBXO11	<i>F-box only Protein 11</i>
FMRP	<i>fragile X mental retardation 1 protein</i>
GAR	<i>glycine arginine rich</i>
HOAc	Essigsäure

HeLa	humane Epithelzelllinie eines Zervixkarzinoms
HepG2	humane Leberkarzinomzelllinie
HTLV1	<i>human T-cell lymphotropic virus 1</i>
HTS	<i>high-throughput-screening</i>
IC ₅₀	<i>half maximal inhibitory concentration</i>
KDM1	<i>lysine-specific histone demethylase 1, LSD1</i>
LM	Lösungsmittel
KHK	koronare Herzkrankheit
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazan
L _n	variable Anzahl verschiedener Liganden um ein Zentralatom
LSD1	<i>lysine-specific demethylase 1</i>
MAO	Monoaminoxidase
MBP	<i>myelin basic protein</i>
MeOH	Methanol
MLL	<i>mixed-lineage leukemia</i>
MMA	Monomethylarginin
MRE11	Bestandteil des MRN-Komplexes zur Reparatur von DNS-Doppelstrangbrüchen
MS	Massenspektrometrie
MYPT1	<i>myosin phosphatase target subunit 1</i>
NFκB	<i>nuclear factor-κB</i>
NMP	N-Methylpyrrolidon
NuRD	<i>nucleosome remodeling deacetylase</i>
PAO	Polyaminoxidase
p300-CBP	<i>p300-CREB binding protein complex</i>
p53	<i>protein 53kDa</i>
PMT	<i>proteine methyltransferase</i>
PRMT	<i>proteine arginine methyltransferase</i>
RNA Pol II CTD	<i>RNA polymerase II C-terminal domain</i>
RNS	Ribonukleinsäure
RP-18	<i>Reversed Phase C 18</i>
RPS2	<i>40S ribosomal protein S2</i>
SAH	S-Adenosylhomocystein
SAM	S-Adenosylmethionin
SAM68	<i>SRC-associated in mitosis 68kDa protein</i>
SAP145	<i>spliceosome-associated protein 145</i>
sDMA	symmetrisches Dimethylarginin

shRNS	<i>small hairpin RNS</i>
S _E Ar	elektrophile Substitution am Aromat
S _N 1/2	nukleophile Substitution, Typ 1 oder 2
SPT5	Transkriptions-Elongations-Faktor
STAT3	<i>signal transducer and activator of transcription 3</i>
SUMO	<i>small ubiquitin-related modifier</i>
TAX	<i>trans-activator X</i>
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
<i>t</i> BuOK	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
TCP	Tranlycypromin
THF	Tetrahydrofuran
U2 snRNP	<i>U2 small nuclear ribonucleic protein</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Epigenetische Regulationsmechanismen	2
Abbildung 2: Einteilung der PRMTs nach Katalyseprodukt	4
Abbildung 3, A: Bekannte Vertreter der PRMTs.....	5
Abbildung 3, B: Kristallstruktur der PRMT6.....	5
Abbildung 4: Katalytischer Mechanismus der PRMT1	6
Abbildung 5: PRMT-Inhibitoren basierend auf <i>S</i> -Adenosylmethionin	11
Abbildung 6: Auswahl verschiedener PRMT-Inhibitoren	12
Abbildung 7: Struktur der LSD1 im Komplex mit CoREST	14
Abbildung 8: Katalytischer Mechanismus der LSD1	14
Abbildung 9: Irreversible Inhibitoren der LSD1	17
Abbildung 10: Reversible Inhibitoren der LSD1	18
Abbildung 11: Pentamidin und Pafuramidin.....	19
Abbildung 12: Leitstrukturen	20
Abbildung 13: Mögliche Syntheseführung für 2,5-Diarylfurane.....	21
Abbildung 14: Synthese von 5 und 5m	22
Abbildung 15: Einführung der Methyl-Gruppen	23
Abbildung 16: Reaktionsmechanismus der ROSENMUND-VON-BRAUN-Reaktion	24
Abbildung 17: Katalytischer Zyklus der Palladium-vermittelten Cyanierung.....	24
Abbildung 18: Verschiedene Methoden der Amidinsynthese ausgehend von 8.....	26
Abbildung 19: Einführung der Alkoxymethyl-Reste	27
Abbildung 20: Synthese von asymmetrischen Furamidin-basierten Derivaten	29
Abbildung 21: Synthese von 16	30
Abbildung 22: Mechanismus der Decarboxylierung	31
Abbildung 23: Synthese der Amide 18a-aa.....	31
Abbildung 24: Synthese von 21	33
Abbildung 25: Derivatisierung von 21	34
Abbildung 26: Synthese von 25	34
Abbildung 27: Derivatisierung von 25	35
Abbildung 28: Synthese von 27	36
Abbildung 29: Einführung der Brommethyl-Gruppe bei 27	38
Abbildung 30: Derivatisierung von 27	38
Abbildung 31: Synthese der N-alkylierten Bisamidine 37a-1	39

Abbildung 32: Reaktion von Ethylendiamin mit einem aromatischen Cyanid.....	39
Abbildung 33: Produktmischung bei Umsatz von 8 mit Methylamin in Ethanol.....	40
Abbildung 34: Synthese der Prodrugs 38, 39a und 39b	42
Abbildung 35: Synthese von 40	43
Abbildung 36: Nebenprodukten der Hydrierung von organischen Cyaniden.....	43
Abbildung 37: Synthese von 41 und 42	44
Abbildung 38: NSC 305829 und daraus abgeleitete Derivate.....	44
Abbildung 39: Synthese der Guanidin-Grundstruktur	45
Abbildung 40: Gesamtsynthese der Verbindungen 47a-g.....	45
Abbildung 41: Dehydratation von Harnstoff durch Triphenylphosphindibromid	46
Abbildung 42: Messprinzip des Alamar Blue® Viabilitätstests	53
Abbildung 43: Fluoreszenzeigenschaften von 5.....	53
Abbildung 44: Toxizität der Endverbindungen auf humane Zelllinien.....	54
Abbildung 45: Ergebnisse des Hämolyse-Tests mit ausgewählten Verbindungen.....	56
Abbildung 46: Untersuchungen zur Toxizität an <i>E. coli</i> und <i>S. cerevisiae</i>	57
Abbildung 47: Wirkung ausgewählter Verbindungen auf <i>P. falciparum</i>	59
Abbildung 48: AlphaLISA Messprinzip	60
Abbildung 49: Struktur-Wirkungsbeziehungen für die PRMT6.....	62
Abbildung 50, A: Bindungsmodus von 9 an der PRMT6	62
Abbildung 50, B: Bindungsmodus von 19n an der PRMT6	62
Abbildung 51: Detektion von Wasserstoffperoxid mittels HRP und Amplex® Red.....	63
Abbildung 52: Struktur-Wirkungsbeziehungen für die LSD1 (1).....	64
Abbildung 53: Struktur-Wirkungsbeziehungen für die LSD1 (2).....	64
Abbildung 54: Struktur-Wirkungsbeziehungen für die LSD1 (3).....	65
Abbildung 55: Untersuchungen zur DNS-Bindung	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PRMTs im Überblick	10
Tabelle 2: LSD1 im Überblick	16
Tabelle 3: Methoden der Einführung von Cyano-Gruppen	25
Tabelle 4: Ausbeuten der Veretherung von 6.....	28
Tabelle 5: Alkylierung von 25	35
Tabelle 6: Optimierung der Synthese von 27.....	37
Tabelle 7: Eingesetzte Amine und Ausbeuten bei der Synthese von 37a-1.....	40
Tabelle 8: Ausbeuten der Synthese von Guanidin-Derivaten	47
Tabelle 9: Synthetisierte Endverbindungen	48
Tabelle 10: IC ₅₀ -Werte ausgewählter Verbindungen für humane Zelllinien	55
Tabelle 11: Testergebnisse einiger Bisamidine an PRMT1 und PRMT6.....	61
Tabelle 12: Testergebnisse von Bisamidinen an LSD1	65

1 Einleitung

Die Erbinformation eines jeden Individuums ist in Form eines Makromoleküls, der DNS, abgespeichert. Dieses als Doppelhelix vorliegende Makromolekül wird aus Nukleotiden aufgebaut, welche wiederum aus einem Phosphat-Rest, einer Desoxyribose und einer DNS-Base bestehen. Jeweils drei Basen codieren als sogenanntes Codon für eine der 20 proteinogenen Aminosäuren oder Anfang beziehungsweise Ende eines Polypeptids. Durch Transkription und nachfolgende Translation kann der DNS-Code in entsprechende Polypeptide beziehungsweise Proteine umgesetzt werden, die ihrerseits spezifische Aufgaben übernehmen und für die Ausprägung eines Phänotyps verantwortlich sind. Seit Mitte der 1990er Jahre wird eine zweite Informationsebene der Genetik intensiv beforscht. Die als Epigenetik bezeichnete Disziplin befasst sich mit erblichen Langzeitveränderungen in Expressionsmustern, welche nicht in Veränderungen der DNS begründet sind¹. Auf molekularer Ebene erfolgt die Umsetzung durch dynamische, kovalente Modifikationen von DNS und Histonen, welche unter anderem in Zusammenhang mit Genexpression, *Gen silencing*, Apoptose und Erhalt der Pluripotenz von Stammzellen stehen². Somit stellt die Epigenetik die Verbindung zwischen Genotyp und Phänotyp dar. Mit der Aufdeckung zahlreicher Zusammenhänge zwischen malignen Tumorerkrankungen und epigenetischen Fehlregulationen ist dieses junge Forschungsgebiet zunehmend auch für das Wirkstoffdesign interessant geworden³. Erste Erfolge zeigten, dass der Einsatz von epigenetischen Modulatoren eine aussichtsreiche Therapieoption bei der Behandlung von Krebs darstellt⁴. Ein Beispiel dafür ist der Histon-Deacetylase-Inhibitor Vorinostat, welcher zur Therapie des fortgeschrittenen T-Zelllymphoms zugelassen ist. Daneben ist der Angriff auf epigenetischer Ebene auch erfolgversprechend zur Behandlung vieler weiterer Krankheitsbilder wie beispielsweise neurodegenerativer Erkrankungen¹⁶² und viraler Infektionen⁵. Aus diesem Grund ist es notwendig, selektive Modulatoren der einzelnen epigenetischen Zielproteine zu entwickeln. Zunächst um Zusammenhänge durch gezielte Beeinflussung einzelner Knoten des epigenetischen Netzwerks noch besser zu verstehen. Später um neue Therapieoptionen zur Behandlung von Erkrankungen zu schaffen. Der Inhalt dieser Arbeit soll einen Beitrag zu diesem ehrgeizigen Vorhaben leisten.

1.1 Epigenetische Grundlagen

Die kleinste Packeinheit des Genoms wird als Nukleosom bezeichnet. Es besteht aus rund 146 Basenpaaren DNS, welche um ein Oktamer aus Histonproteinen gewunden sind. Dieses Oktamer wiederum besteht aus einem H3/H4-Tetramer und zwei H2A/H2B-Dimeren. Zusammen mit der Linker-DNS und dem abschließenden Histonprotein H1 ergibt sich unter dem Elektronenmikroskop eine Perlenschnur-ähnliche Struktur des Chromatins. Die basischen Histonproteine des Oktamers bestehen aus einer globulären Domäne und einem ungeordneten Aminoterminus, welcher auch als *histone tail* bezeichnet wird. Der *histone tail* ragt aus dem Nukleosom heraus und ist Angriffspunkt für vielfältige kovalente posttranslationale Modifikationen im Rahmen epigenetischer Regulierungen (s. Abbildung 1). Dazu zählen unter anderem Methylierung, Acylierung, Phosphorylierung aber auch die Einführung komplexerer Reste in Form von Biotinylierung, Ubiquitinylierung, SUMOylierung und ADP-Ribosylierung⁶. Hervorzuheben ist, dass die genannten Modifikationen reversibel sind und das System somit einer gewissen Dynamik unterliegt⁷. Weiterhin geht man davon aus, dass sich eine bestimmte Kombination von Veränderungen an den *histone tails* in einem einzigartigen biologischen *outcome* manifestiert⁸. Dieser Sachverhalt wird als Histoncode bezeichnet. Neben den Histon-Modifikationen spielen auch DNS-Methylierung und RNS-Interferenz (s. Abbildung 1) eine wichtige Rolle bei der epigenetischen Regulation, was jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit ist.

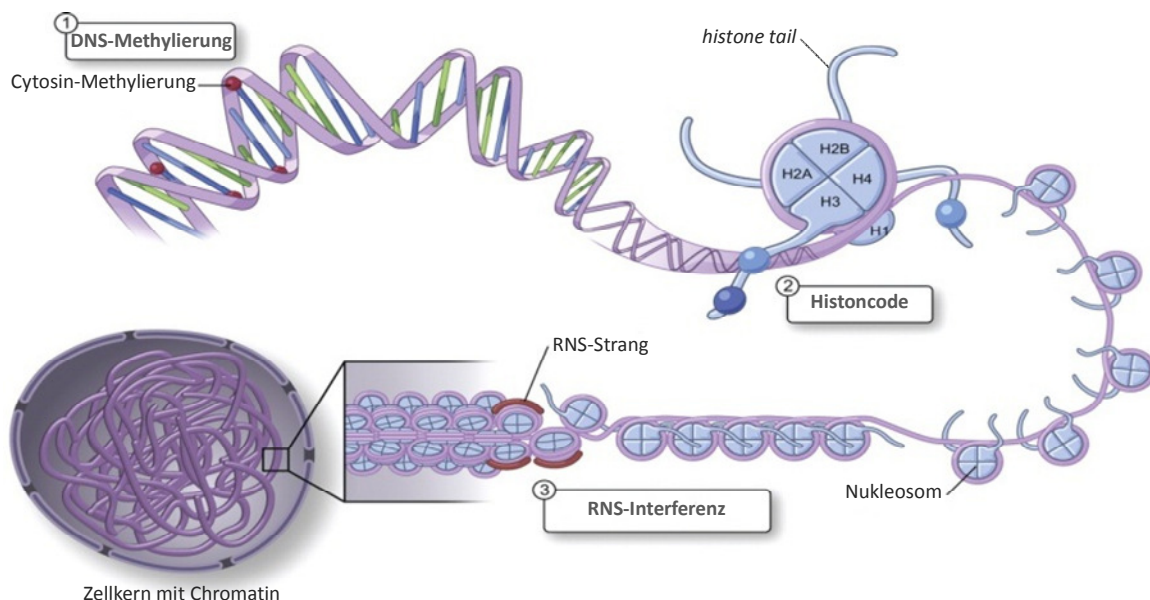


Abbildung 1: Epigenetische Regulationsmechanismen nach Lovrečić et al.¹⁶²

Durch die Modifikation der *histone tails* kann der Organismus die Transkription eines jeden Gens steuern. Auf molekularer Ebene können dafür Ladungsänderungen oder

sterische Beeinflussung der Nukleosomen verantwortlich gemacht werden, was mit einer veränderten Packung des genetischen Materials einhergeht⁶. Auf diese Weise kann der Organismus zwischen dem dicht gepackten, transkriptionell inaktiven Heterochromatin und dem transkriptionell aktiven Euchromatin umschalten. Manche Modifikationen führen zudem zu einer Rekrutierung regulatorischer Proteinkomplexe⁶. Zusätzliche Komplexität erlangt das System durch *histone modification crosstalk*, wodurch die Aktivität von Histon-bindenden und -modifizierenden Proteinen reguliert werden kann. Dabei schließen bestimmte Modifikationsmuster weitere Veränderungen der *histone tails* aus⁹. Dies kann innerhalb eines Histons (*cis crosstalk*) als auch zwischen zwei verschiedenen Histonen (*trans crosstalk*) erfolgen.

1.2 Methylierung und Demethylierung von Histonen

Der Methylierungsstatus der Histone hat einen großen Einfluss auf die transkriptionelle Aktivität von Genen. Dabei können sowohl Arginin- als auch Lysin-Reste des *histone tail* methyliert vorliegen. Als deren Folge verändert sich zwar nicht die Ladung, wohl aber Basizität, Hydrophobie und sterischer Anspruch des Aminosäure-Rests und dementsprechend auch die Affinität gegenüber Transkriptionsfaktoren und anderen Proteinen. Die PRMTs (*proteine arginine (R) methyltransferases*) bilden eine Untergruppe innerhalb der mehr als 60 bekannten PMTs (*proteine methyltransferases*)¹⁰. Von den bisher bekannten PRMTs stehen viele in Verbindung mit der Pathogenese von Krebserkrankungen, was sie als Wirkstoff-Targets interessant macht^{11,12,13}. Die Annahme, dass die Methylierung eine permanente Markierung darstellt, konnte mit Entdeckung der Aminoxidase LSD1 (*lysine-specific demethylase 1*) widerlegt werden. Das Enzym LSD1 katalysiert die Demethylierung von Mono- und Dimethyllysin von Substratproteinen, insbesondere von Histonen¹⁴. Eine weitere Gruppe von Demethylasen, welche neben Trimethyllysin auch methylierte Arginin-Reste umsetzen kann, enthält die sogenannte Jumonji-C-Domäne¹⁵. Der Fokus dieser Arbeit beschränkt sich jedoch auf PRMTs und LSD1. Im Folgenden werden beide Zielstrukturen detailliert vorgestellt, inklusive ihrer physiologischen und therapeutischen Bedeutung sowie dem aktuellen Stand der Entwicklung spezifischer Modulatoren.

1.2.1 PRMTs

Aufbau und Katalyse

Enzyme der PRMT-Klasse gehören zu den Transferasen. Sie katalysieren die *N*-Methylierung einer Guanidin-Gruppe in den Argininseitenketten von Substratproteinen. Grundsätzlich können alle drei Stickstoffe des Guanidins methyliert werden, was jedoch für den

δ -Stickstoff bisher nur in Hefen nachgewiesen werden konnte (PRMT Typ IV)¹⁶. Für die Dimethylierung der ω -Stickstoffe ergeben sich zwei Kombinationsmöglichkeiten, worauf die Typisierung der zehn bekannten PRMTs beruht. Das zunächst von allen Typen gebildete ω - N^G -Methylarginin (MMA) kann entweder von Typ I PRMTs zum asymmetrischen ω - N^G , N^G -Dimethylarginin (aDMA) oder von Typ II PRMTs zum symmetrischen ω - N^G , N^G -Dimethylarginin (sDMA) umgesetzt werden (s. Abbildung 2). Zu den PRMTs vom Typ I zählen PRMT1-4, PRMT6 und PRMT8. Dem Typ II werden PRMT5, (PRMT7) und PRMT9 zugeordnet¹¹. Für PRMT10 wurde bisher noch keine Typisierung vorgenommen. Umstritten ist ein weiterer Typ III, der nur MMA bildet. Für PRMT7 wurden in diesem Zusammenhang widersprüchliche Ergebnisse publiziert^{17,18}.

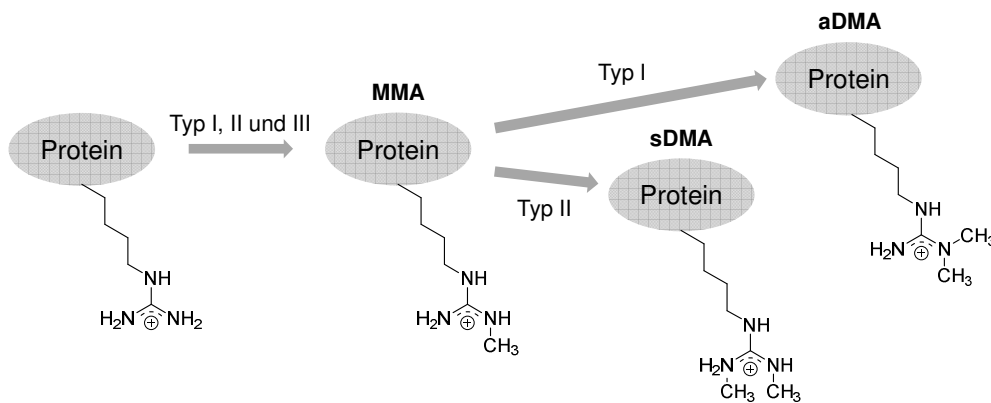


Abbildung 2: Einteilung der PRMTs nach Katalyseprodukt

Im humanen Organismus existieren mindestens zehn Gene, die für PRMTs codieren. In Abbildung 3 A sind die zugehörigen Enzyme mit Größe und wichtigen Domänen schematisch dargestellt, 3 B zeigt die Kristallstruktur der humanen PRMT6. PRMTs besitzen eine hochkonservierte Methyltransferasedomäne (MTase), bestehend aus den Motiven I, post I, II, III und einer THW-Schleife. Desweiteren findet sich eine charakteristische β -Fass-Domäne und ein Dimerisierungsarm. Die MTase-Domäne kommt auch bei anderen Methylasen vor, die β -Fass-Domäne hingegen ist ein Alleinstellungsmerkmal dieser Enzymklasse. Während PRMT1 und PRMT6 mit 361 und 375 Aminosäuren zu den kleinsten Vertretern gehören, gibt es auch PRMTs mit mehr als 800 Aminosäuren (PRMT9 und PRMT10). Neben verschiedenen Strukturelementen, wie Myristoylierungs-Motiv (PRMT8) oder Zink-Finger (PRMT3 und PRMT9) können die PRMTs sogar eine zweite katalytische Domäne enthalten (PRMT7 und PRMT10)^{11,19}.

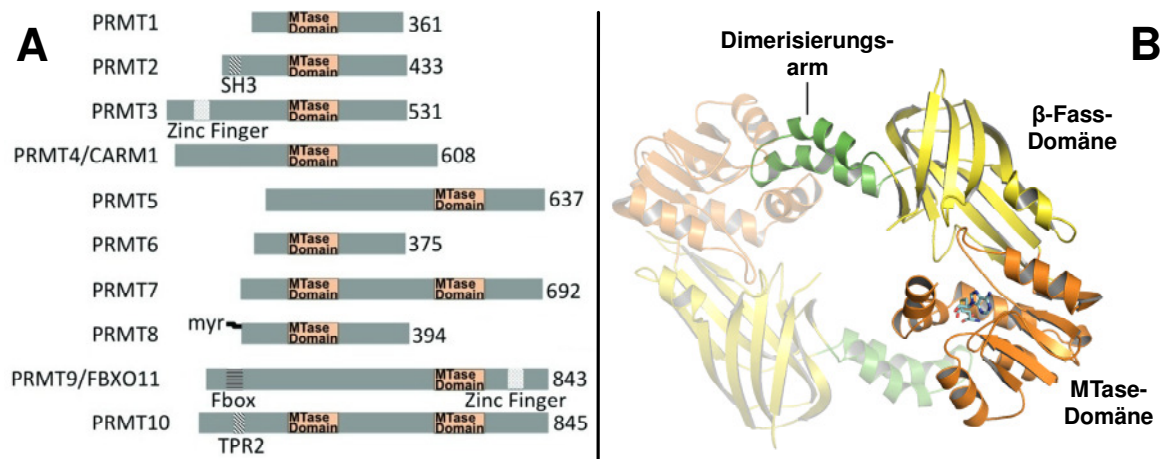


Abbildung 3: A: Bekannte Vertreter der PRMTs mit wichtigen Domänen und Anzahl der Aminosäuren nach WEI et al.¹¹, B: Kristallstruktur der PRMT6 (PDB: 4Y2H)

Die katalytische Aktivität der PRMTs ist abhängig von *S*-Adenosylmethionin (SAM) als Cofaktor. Nach der Übertragung der aktivierten Methylgruppe aus SAM auf das Substrat entsteht *S*-Adenosylhomocystein (SAH). Als Reaktionsmechanismus wird eine S_N2 -artige bimolekulare nukleophile Substitution diskutiert¹³, bei der die Methylgruppe des Sulfonyl-Kations von einem Stickstoff-Elektronenpaar angegriffen wird. Der Arginin-Rest wird dabei von zwei konservierten Glutaminsäure-Resten (Glu144, Glu153 für PRMT1) in der nötigen Orientierung fixiert und für den nukleophilen Angriff polarisiert²⁰ (s. Abbildung 4). Beide Glutamat-Reste sind essentiell für die katalytische Aktivität, wie in Mutationsstudien an Ratten nachgewiesen werden konnte^{7,21}. Das Cosubstrat SAM muss für den katalytischen Prozess eine gestreckte Position einnehmen. Dafür interagiert eine basische Aminosäure (Arg54 für PRMT1) mit der Carboxylfunktion und eine saure Aminosäure (Glu100 für PRMT1) mit der Ribose von SAM. Neben *histone tails* wurden auch viele nicht-Histon-Substrate der PRMTs identifiziert, welche in Signaltransduktion und Zellproliferation involviert sind^{11,12}. Die katalytische Aktivität der PRMTs ist jedoch meist von einem GAR-Motiv (*glycine-arginine-rich*) als Erkennungssequenz im Substrat abhängig²². Eine Ausnahme stellt PRMT4 dar, welche GAR-Motive nicht umzusetzen vermag. Im Gegensatz dazu katalysiert PRMT5 die Methylierung sowohl von GAR- als auch nicht-GAR-Motiven²².

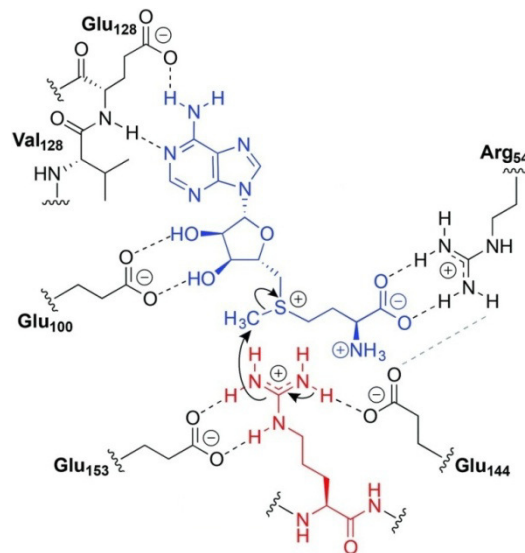


Abbildung 4: Hypothetischer S_N2 -artiger katalytischer Mechanismus der Arginin-Methylierung, rot = Substrat, schwarz = Schlüsselerste der aktiven Tasche der PRMT1, blau = SAM²³.

Vertreter und Physiologische Bedeutung

Neben Histonen als Substratstrukturen sind auch viele nicht-Histon-Substrate für die zehn PRMTs bekannt¹¹. Das unterstreicht ihre physiologische Bedeutung, die sich nicht ausschließlich auf epigenetische Regulierungen beschränkt. Der folgende Abschnitt soll einen Überblick über die einzelnen PRMTs geben. In Tabelle 1 (Seite 10) sind die wichtigsten Informationen zusammengefasst, im Text werden Besonderheiten der einzelnen Vertreter erläutert. Die Informationen wurden aus Übersichtsartikeln zusammengetragen^{11,12,24}, einzelne Erkenntnisse werden mit den Originalartikeln belegt.

PRMT1

Die PRMT1 ist für mehr als 80 % der zellulären PRMT-Methyltransferaseaktivität verantwortlich²⁵. Sie kommt überall in der Zelle, sowie in vielen Geweben des Körpers vor und ist der kleinste Vertreter dieser Enzymklasse¹¹. Die PRMT1 ist essentiell für die embryonale Entwicklung, was durch Knockdown-Experimente im Mausmodell bewiesen wurde²⁶. Viele zelluläre Prozesse wie Transkription, Signaltransduktion und die Reparatur von DNS-Schäden werden unter Beteiligung der PRMT1 reguliert. Zum Beispiel hat die PRMT1 einen Einfluss auf die Aktivität bestimmter Rezeptoren, was für den *b-cell antigen receptor* (BCR)²⁷ und den *estrogen receptor α* (ER α)²⁸ nachgewiesen werden konnte. Desweiteren ist sie notwendig für die *mixed-lineage leukemia* (MLL)-Komplex-vermittelte onkogene Transformation²⁹. Auch ein aktivierender Einfluss auf den G1/S- und G2/M-Checkpoint und damit verbundene Zellzyklusprogression steht in direktem Zusammenhang mit der PRMT1-Aktivität³⁰. Besonders interessant ist die Beobachtung, dass ein PRMT1-

Knockdown bei murinen embryonalen Fibroblasten die Empfindlichkeit gegenüber DNS-Schäden durch Etoposid erhöht³⁰. Das legt die Vermutung nahe, dass ein synergistischer Effekt bei Kombination von PRMT1-Inhibitoren mit DNS-schädigenden Wirkstoffen bei der zytostatischen Therapie zu erwarten wäre. Außerdem konnten kardiovaskuläre Erkrankungen (koronare Herzkrankheit (KHK), pulmonale Hypertonie) mit erhöhten aDMA-Plasmaspiegeln in Verbindung gebracht werden. Man vermutet, dass erhöhte aDMA-Plasmaspiegel mit einer endothelialen Dysfunktion korrelieren^{31,32}. Zusätzlich zeigte sich bei KHK-Patienten eine Überexpression von PRMT1 im Myokardgewebe³³, was die Verbindung zwischen PRMTs und kardiovaskulären Erkrankungen erhärtet.

PRMT2

Die PRMT2 findet sich im Zellkern der meisten Gewebe (überexprimiert in Herz, Prostata, Eierstöcken und Nervensystem)²⁴ und gehört mit 433 Aminosäuren zu den kleineren Vertretern der Enzymklasse. Sie ist ein Coaktivator nukleärer Hormonrezeptoren, wie dem ER α ³⁴, und spielt damit eine Rolle bei der hormonellen Signaltransduktion. Desweiteren inhibiert sie die NF κ B-vermittelte Transkription und begünstigt die Apoptose³⁵.

PRMT3

Die PRMT3 zeichnet sich durch ein Zink-Finger-Motiv in der aus 533 Aminosäuren aufgebauten Struktur aus. Diese Domäne sorgt für Substrat-Spezifität, vor allem für RNS-assoziierte Zielproteine¹⁶³. Eine weitere Besonderheit der PRMT3 ist, dass bisher kein Histon-Substrat für dieses Enzym gefunden wurde. Sie kommt im Nukleus und Zytoplasma verschiedener Gewebe vor (Niere, Herz, Leber, Eierstöcke). Im physiologischen Kontext wird sie mit dem Wachstum von Tumoren in Verbindung gebracht. Dies basiert auf der negativen Beeinflussung der Aktivität von DAL1/4.1B, welches ein wichtiges Tumorsuppressorgen darstellt³⁶.

PRMT4

Die PRMT4, auch als CARM1 (*Coactivator associated arginine (R) methyltransferase 1*) bezeichnet, ist im Nukleus in vielen Geweben lokalisiert und wird aus 608 Aminosäuren aufgebaut. Sie wird in hormonabhängigen Brust³⁷- und Prostatakrebsgewebe³⁸ überexprimiert. Dies korreliert mit der Beobachtung, dass PRMT4-Knockdown zu einer Behinderung der Sexualhormon-vermittelten Signaltransduktion^{39,40} respektive Proliferation von Brust und Prostatakrebsgewebe führt. Desweiteren vermittelt die PRMT4 die Promotor-spezifische Rekrutierung von NF κ B zum Chromatin⁴¹ und hat damit Einfluss auf die

Transkriptionsregulierung vieler Gene, welche relevant bei Entzündungen oder Tumorigenese sind. Nicht zu vernachlässigen ist auch die Methylierung von TAX (*trans-activator X*), was eine Verbindung zur Virulenz von *human T-cell lymphotropic virus 1* (HTLV-1) herstellt⁴². Ihre wichtige Bedeutung für die Zelldifferenzierung wird vom Maus-Knockout-Modell unterstrichen. Die transgenen Individuen starben direkt nach der Geburt aufgrund von T-Zell-, Lungen- und Muskelgewebsdefekten¹².

PRMT5

Die aus 637 Aminosäuren aufgebaute PRMT5 findet sich sowohl im Zytoplasma als auch im Nukleus in den meisten Geweben des menschlichen Körpers. Sie steht in Verbindung mit vielen malignen Tumorerkrankungen, was sich von Überexpression in den entsprechenden Geweben (Kolon, Eierstöcke, Niere, Lunge, Blase, Leber, Pankreas, Brust, Prostata, Haut) ableiten lässt¹². Zum Beispiel vermindert sie die Expression vieler Tumorsuppressorgene, wie ST7 und NM23, sowie der RB-Familie^{43,44}. Damit verbunden ist ein positiver Einfluss auf das Wachstum verschiedener Tumorzelllinien (z. B.: Lungen-Adenocarcinoma-Zellen⁴⁵). Der PRMT5-Knockout triggert hingegen den G1-Arrest im Zellzyklus und begünstigt die p53-induzierte Apoptose⁴⁶. Auch eine Beteiligung bei der transkriptionellen Elongation konnte durch Nachweis der Methylierung bzw. Aktivierung des Transkriptions-Elongationsfaktors SPT5 hergestellt werden⁴⁷. Desweiteren konnte für die PRMT5 erstmals eine direkte Methylierung und Regulierung von NFκB beobachtet werden⁴⁸. Bemerkenswert ist auch die Tatsache, dass mit EBNA-2 als Substrat der PRMT5 ein Zusammenhang zur Pathogenität des Epstein-Barr-Virus hergestellt werden konnte⁴⁹. Analog zur PRMT1 führt der PRMT5-Knockout zur frühen embryonalen Letalität, bedingt durch Fehler in der Zelldifferenzierung⁵⁰.

PRMT6

Die PRMT6 ist nukleär vor allem im Gewebe der Niere, Leber und Eierstöcke lokalisiert. Sie ist mit 375 Aminosäuren neben der PRMT1 einer der kleinsten Vertreter der Enzymklasse. Auch für die PRMT6 weisen zahlreiche Befunde auf eine Verbindung zur Tumorigenese hin. Sie vermag durch Methylierungen an H3R2 in Promotor-Regionen von p21 und p27 deren Expression zu vermindern. Dadurch wird die Progression im Zellzyklus gefördert, was unkontrolliertes Zellwachstum begünstigt⁵¹. Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen verschiedenen Krebsarten (z.B.: Brust-, Blasen- und Lungenkrebs) und einer Dysregulation der PRMT6 hergestellt werden⁵².

PRMT7

Die PRMT7 enthält wie die PRMT10 zwei MTase-Domänen. Sie katalysiert Substratspezifisch die Bildung von MMA oder sDMA, was ihre Typisierung erschwert. Sie ist im Nukleus und Zytoplasma zu finden, vorrangig in Hirn-, Lungen- und Testikelgewebe. Die von PRMT7 katalysierte Methylierung von H2AR3 und H4R3 an der Promotorregion der DNS-Polymerase $\delta 1$ hat einen negativen Einfluss auf die zelluläre Antwort bei DNS-Schäden⁵³. Im Gegensatz dazu konnte nachgewiesen werden, dass ein PRMT7-Knockout die Empfindlichkeit gegenüber Camptothecin-Derivaten erhöht⁵⁴. Diese widersprüchlichen Ergebnisse verdeutlichen, dass noch nicht alle Zusammenhänge verstanden wurden.

PRMT8

Verglichen mit der PRMT1 weist die PRMT8 eine hohe Sequenzidentität von ca. 80 % auf, einzigartig ist jedoch ihr Myristoylierungs-Motiv. Dieses ermöglicht ihr eine Bindung an die Plasmamembran, vor allem im Hirngewebe. Substrate der PRMT8 sind die Histone H2A und H4, ein spezifischer Arginin-Rest konnte bisher allerdings nicht identifiziert werden. Als nicht-Histon-Substrate konnten das *myelin basic protein* (MBP) sowie die PRMT8 selbst identifiziert werden⁵⁵. Sie ist vermutlich an Hirn-spezifischen Funktionen beteiligt.

PRMT9

Die PRMT9 ist auch unter dem Namen FBXO11 (*F-box only Protein 11*) bekannt. Wie der Name vermuten lässt, bilden die 843 Aminosäuren der PRMT9 neben einem Zink-Finger ein charakteristisches *F-box*-Motiv, welches für Protein-Protein-Interaktionen von Bedeutung ist⁵⁶. Bis jetzt konnte kein Histon-Substrat für die PRMT9 identifiziert werden. Als nicht-Histon-Substrat wurden P-smD1⁵⁷ und der Splicing-Faktor SAP145⁵⁸ ermittelt. Letzterer stellt eine Verbindung zur Reifung von U2 snRNP (*U2 small nuclear ribonucleic protein*) her. Das therapeutische Potenzial der PRMT9 lässt sich analog zu PRMT8, PRMT10 und PRMT11 bisher jedoch nur schwer abschätzen. Aus diesem Grund soll auch auf eine gesonderte Beschreibung von PRMT10 und PRMT11 an dieser Stelle verzichtet werden.

Zusammenfassend stellt die Beeinflussung von PRMTs einen vielversprechenden neuen Therapieansatz zur Behandlung von Krebserkrankungen dar. Die PRMT1-Modulation könnte zudem einen positiven Effekt bei kardiovaskulären Erkrankungen mit sich bringen.

Das volle therapeutische Potential lässt sich jedoch auf Basis des aktuellen Kenntnstands noch nicht abschätzen.

Tabelle 1: PRMTs im Überblick^{11,12,24}

Name	Typ	Histon-Substrate	nicht-Histon-Substrate (Auswahl)	Zusammenhang zu pathologischem Zustand
PRMT1	I	H4R3	MRE11, 53BP1, SAM68, ER α , BCR, SPT5	Überexprimiert bei Brust-, Prostata-, Lungen-, Blasen- und Kolonkrebs, Leukämie und im Koronargewebe bei KHK
PRMT2	I	H4R3 H3R8	ER α	Überexprimiert bei Brustkrebs, korreliert mit ER α -positivem Status
PRMT3	I	n.b.	RPS2, p53, FMRP	Möglicherweise Überexprimiert bei Brustkrebs
PRMT4	I	H3R2 H3R17 H3R26	p300-CBP, RNA Pol II CTD, TAX	Überexprimiert in hormonabhängigem Krebsgewebe der Brust und Prostata
PRMT5	II	H2AR3 H3R2 H3R8 H4R3	E2F1, EGFR, SPT5, p53, NF κ B, MBP, EBNA2	Überexprimiert bei vielen malignen Erkrankungen
PRMT6	I	H2AR29 H3R2	PRMT6, DNA Polymerase β ,	Überexprimiert bei Blasen- und Lungenkrebs
PRMT7	II, III	H2AR3 H3R2 H4R3	n.b.	Möglicherweise involviert in Metastasierung von Brustkrebs
PRMT8	I	H2A ^a H4 ^a	PRMT8, MBP	Mutationen bei Eierstock-, Haut- und Dickdarmkrebs
PRMT9	II	n.b.	SAP145, P-smD1	n.b

^akeine spezifische Position

n.b. = nicht bekannt

Inhibitoren

Die ersten PRMT-Inhibitoren basierten auf einer Cosubstrat-kompetitiven Modulation des Enzyms (s. Abbildung 5). Strukturell angelehnt an das Cosubstrat SAM, verwundert es nicht, dass sich Vertreter wie **Sinefungin** durch eine promiskuitive Hemmung SAM-abhängiger Enzyme auszeichnen¹³. Das Konzept der SAM-Kompetition wurde im Rahmen der Arbeit von DOWDEN et al. aufgegriffen und weiterentwickelt. Im Jahr 2011 wurde der Inhibitor **17** publiziert, der die Strukturelemente von SAM und Arginin-Substrat verbinden sollte. Die Affinität gegenüber der PRMT1 konnte im Vergleich zu **Sinefungin** nicht verbessert werden. Allerdings zeigte die Verbindung **17** eine selektive Hemmung von

PRMT1 ($IC_{50} = 2,9 \mu\text{M}$) neben PRMT4⁵⁹. Die jüngst publizierte Verbindung **6**, ebenfalls ein Vertreter der Bisubstrat-Inhibitoren, hemmt selektiv die PRMT6 ($IC_{50} = 3,2 \mu\text{M}$) neben PRMT1 und PRMT4²³. Diese Beispiele und weitere Vertreter der Bisubstrat-Inhibitoren mit IC_{50} -Werten im nanomolaren Bereich und unterschiedlichen Typ-Präferenzen unterstreichen das Potential dieser Substanzklasse. Jedoch ist darauf hinzuweisen, dass Untersuchungen zur Aktivität an anderen SAM-abhängigen Methyltransferasen bisher nicht durchgeführt wurden. Dadurch ist die Anwendung im biologischen System, beispielsweise zur Target-Validierung, noch als kritisch anzusehen.

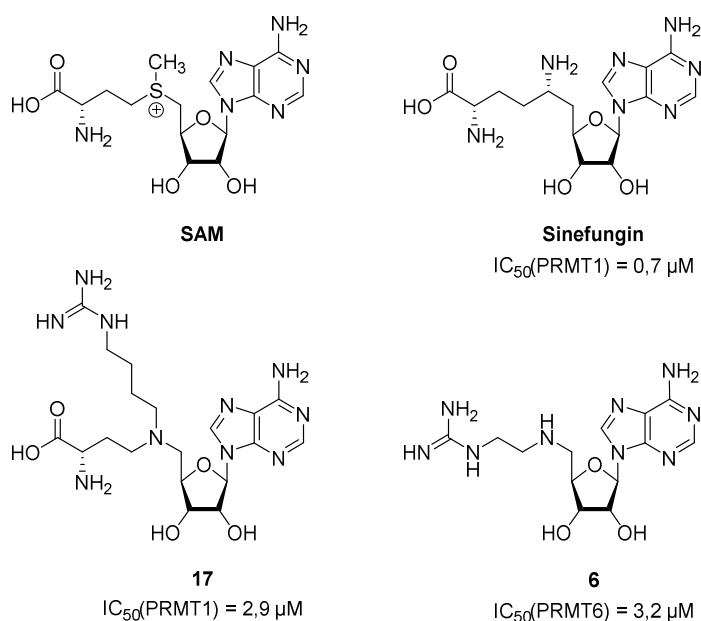


Abbildung 5: PRMT-Inhibitoren basierend auf S-Adenosylmethionin (SAM)

Parallel zur Entwicklung von SAM-basierten Inhibitoren gab es Bemühungen, andere Strukturen mittels *high-throughput-screening* (HTS) oder *in silico*-Studien zu identifizieren und durch systematische chemische Modifikation zu optimieren. Ausgewählte Verbindungen sind in Abbildung 6 dargestellt. Die Verbindungen **Allantodapson** und **Stilbamidin** wurden beispielsweise durch Docking als potentielle Liganden der PRMT1 identifiziert und ihre Aktivität konnte anschließend am isolierten Enzym verifiziert werden. Beide binden Substrat-kompetitiv abseits der SAM-Bindungsstelle⁶⁰. Eine der beiden Amidin-Funktionen des Stilbamidins imitiert dabei das Arginin des Substrats und wechselwirkt mit einem hochkonservierten Glutaminsäure-Rest der Bindungstasche. Von SINHA et al. wurde 2012 der Inhibitor **MHI-21** publiziert. Trotz der moderaten Potenz im PRMT1-Aktivitätsassay ist die Verbindung erwähnenswert. In Mutationsstudien konnte eine reversible allosterische Beeinflussung der PRMT1 nachgewiesen werden, was ein Allein-

stellungsmerkmal von **MHI-21** darstellt. Experimente mit HeLa-Zellen belegten auch einen antiproliferativen Effekt der Verbindung⁶¹. Die beiden **DCLX**-Verbindungen konnten im Rahmen eines virtuellen Screenings im Jahr 2014 durch XIE et al. als neue Grundstrukturen zur PRMT-Inhibition identifiziert werden. Sie wirken antiproliferativ im HepG2-Zellassay und inhibieren die PRMT1 im niederen mikromolaren Bereich. *In silico*-Studien lieferten Hinweise auf einen SAM-kompetitiven Bindungsmodus und beide Derivate sollen in naher Zukunft eine *hit-to-lead*-Optimierung durchlaufen⁶².

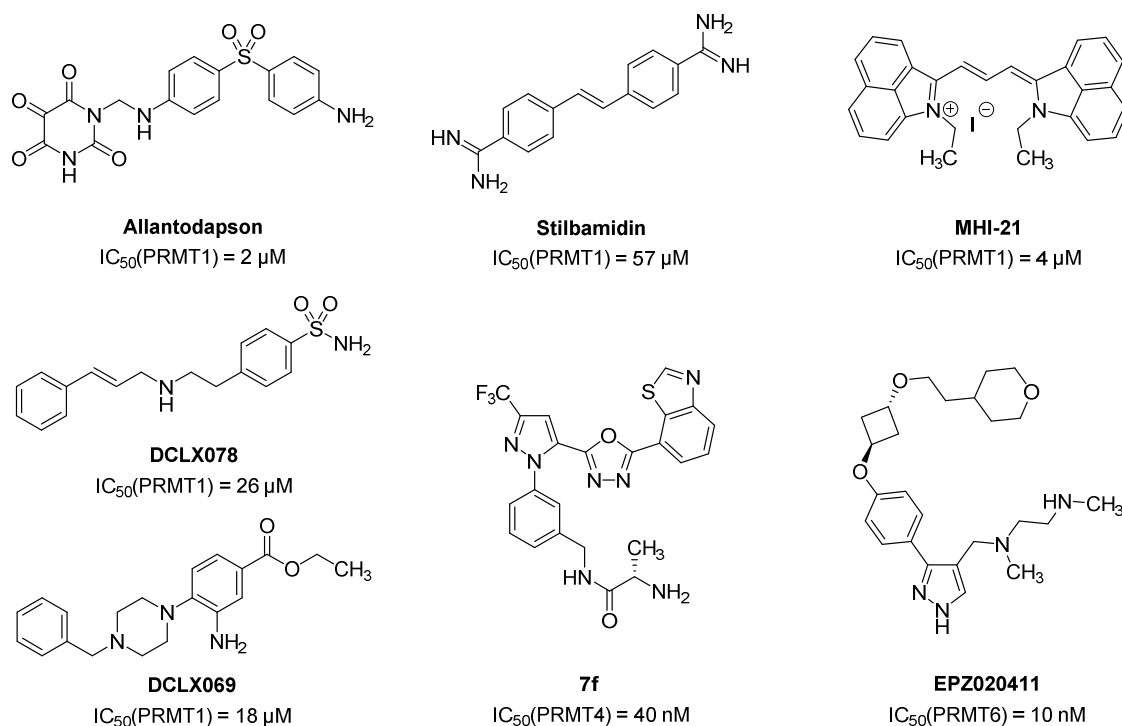


Abbildung 6: Auswahl verschiedener PRMT-Inhibitoren

Bemühungen einer Arbeitsgruppe von Bristol-Myers Squibb resultierten in **7f** als einem potenten, selektiven PRMT4-Inhibitor. Mittels HTS-Ansatz konnte 1-Phenyl-3-trifluormethylpyrazol als Grundkörper identifiziert und schrittweise zur Verbindung **7f** optimiert werden⁶³. Die zelluläre Aktivität der Verbindungen wurde bislang allerdings noch nicht bestätigt¹³. Aktuell konnte durch MITCHELL et al. ein hochpotenter und selektiver Inhibitor der PRMT6 entwickelt werden. Eine Arylpyrazol-substituierte Ethylendi-amin-Seitenkette zeigte eine Substrat-kompetitive Beeinflussung von PRMTs und resultierte nach *hit-to-lead*-Optimierung in **EPZ020411**. Erste Untersuchungen bestätigten eine gute Bioverfügbarkeit, womit **EPZ020411** den ersten potenten, selektiven PRMT6 Inhibitor darstellt, der für die *in vivo* Target-Validierung genutzt werden kann⁶⁴.

Es zeigt sich, dass trotz umfassender Bemühungen, bisher kein PRMT-Inhibitor den Eintritt in die klinische Entwicklungsphase geschafft hat. Mit Hilfe der gefundenen Strukturen muss zunächst eine Target-Validierung vorgenommen werden, um das angenommene therapeutische Potential der PRMTs zu bestätigen. Die Entwicklung weiterer PRMT-Inhibitoren im Rahmen dieser Arbeit soll diesen Prozess unterstützen.

1.2.2 LSD1

Aufbau und Katalyse

Die LSD1 (auch KDM1) ist eine FAD-abhängige Aminoxidase und katalysiert die Demethylierung von einfach und doppelt methylierten Lysin-Resten verschiedener Substrate. Mit ihrer Entdeckung im Jahr 2004 konnte die These, dass es sich bei Methylierungen um permanente epigenetische Modifikationen handelt, widerlegt werden¹⁴. Sie ist aus 852 Aminosäuren aufgebaut, deren räumliche Anordnung in mehr als 30 Kristallstrukturen mit verschiedenen Inhibitoren untersucht wurde¹⁶⁴. Im Wesentlichen besteht sie aus drei Domänen (s. Abbildung 7). Die *amine-oxidase-like*-(AOL)-Domäne ist Ort der Katalyse und FAD-Bindung und weist eine gewisse Sequenzhomologie zu anderen Aminoxidasen (MAOs, PAOs) auf⁶⁵. Eine zweite sogenannte SWIRM-Domäne ist auch bei anderen Chromatin-modifizierenden Enzymen zu finden⁶⁶. Sie spielt eine wichtige Rolle bei der Bildung von Proteinkomplexen. So vermittelt sie beispielsweise die Integration der LSD1 in den NuRD-Komplex, der als Chromatin-Remodelierer verschiedene enzymatische Aktivitäten vereint⁶⁷. Zuletzt ist die aus zwei α -Helices aufgebaute charakteristische Tower-Domäne zu nennen, welche für die Bindung allosterer Modulatoren wichtig ist. Hier ist vor allem *repressor element-1 silencing transcription factor corepressor* (CoREST) zu erwähnen, der sowohl einen Einfluss auf die Aktivität als auch Lokalisation der LSD1 ausübt^{68,69}. So vermag die LSD1 isolierte Histone an H3K4 zu demethylieren, wohingegen keine Demethylierung im Chromatin-Kontext zu beobachten ist⁷⁰. Erst nach Bildung eines Komplexes aus CoREST und LSD1 entfaltet sich die katalytische Aktivität. Der Komplex begünstigt dabei die Lokalisation durch Ausbildung zweier Bindungsstellen, eine zwischen Histon H3 und der LSD1, eine zweite zwischen der CoREST-Domäne SANT2 und der DNS^{68,69}.

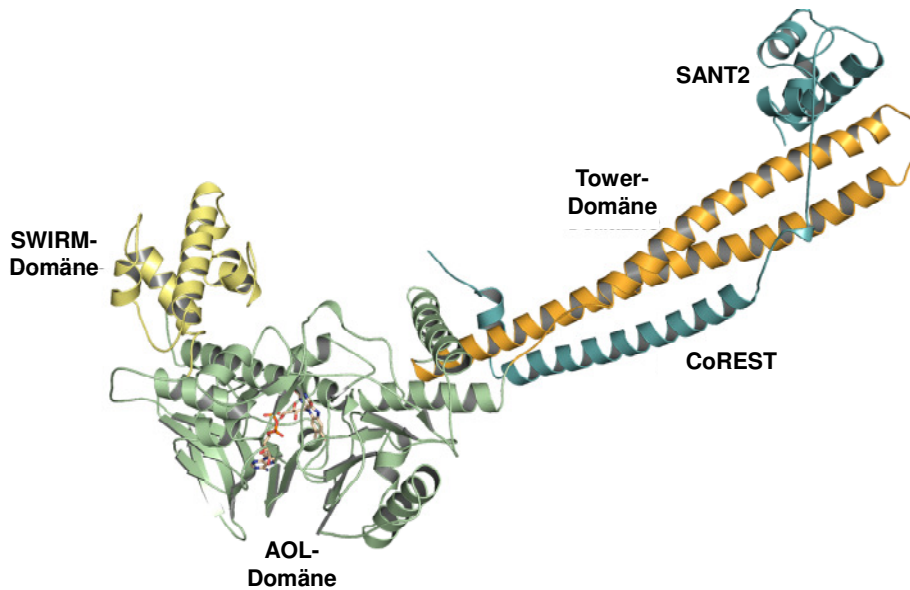


Abbildung 7: Struktur der LSD1 im Komplex mit CoREST (PDB: 2UXN)

Der katalytische Mechanismus der LSD1 ist in Abbildung 8 dargestellt. Zunächst wird das methylierte Lysin zum Imin-Intermediat oxidiert, wobei das Cosubstrat durch Übertragung eines Moleküls Wasserstoff reduziert wird. Am wahrscheinlichsten erscheint nach computergestützten Untersuchungen ein direkter Hydrid-Transfer als Reaktionsmechanismus^{71,72}. Ein konservierter Lysin-Rest (K661) in der Bindetasche der LSD1 deprotoniert dabei das Substrat und begünstigt den Hydrid-Transfer. Punktmutationen haben gezeigt, dass es für die katalytische Aktivität essentiell ist⁷³. Daneben werden allerdings auch ein radikalischer⁷⁴ sowie ein polarer nukleophiler⁷⁵ Mechanismus diskutiert. Durch Angriff eines konservierten Wasser-Moleküls wird das Imin-Intermediat anschließend in ein instabiles Halbaminall überführt, welches zu Formaldehyd und dem demethylierten Substrat zerfällt. Abschließend wird FADH_2 durch Sauerstoff unter Bildung eines Moleküls Wasserstoffperoxid regeneriert und Formaldehyd wahrscheinlich als Methylendonator regeneriert⁷⁶.

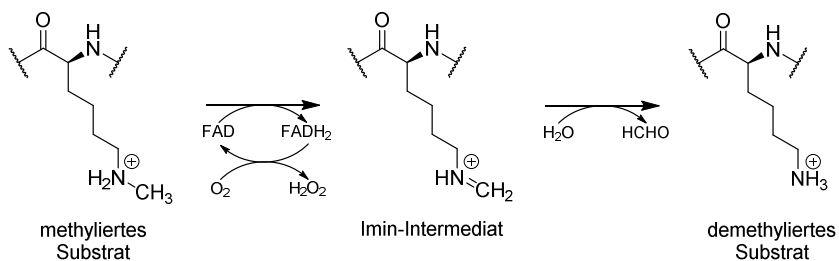


Abbildung 8: Katalytischer Mechanismus der LSD1⁷²

Substrate mit dreifach methylierten Lysinen agieren als Inhibitoren der LSD1⁷³, was die Notwendigkeit eines freien Elektronenpaares am Substrat-Stickstoff offenbart. Diese Substrate können allerdings von Enzymen der Jumonji C-Domäne Familie in Abhängigkeit von Eisen(II)-Ionen und α -Ketoglutarat direkt an der Methylgruppe hydroxyliert respektive demethyliert werden¹⁵.

Physiologische Bedeutung

Physiologisch fungiert die LSD1 kontextabhängig als Aktivator oder Repressor der Genexpression⁷⁷. Im murinen LSD1-Knockoutmodell zeigte sich eine frühe embryonale Letalität, sodass die Auswirkungen auf den lebenden Organismus mittels shRNS-induzierter Stilllegung des LSD1-Gens untersucht werden mussten. Es offenbarte sich ein starker repressiver Effekt auf die Zelldifferenzierung von Erythrozyten, Granulozyten und Megakaryozyten^{78,79}. Die LSD1 übernimmt folglich eine essentielle Rolle bei der Hämatopoese. Erste *in vivo* Untersuchungen zur Wirksamkeit von Tranylcypromin (TCP)-basierten Inhibitoren der LSD1 belegten die Wirksamkeit im murinen AML-Modell⁸⁰, aber auch das Auftreten von reversiblen Zytopenien als unerwünschte Wirkung⁸¹. Da Zytopenien jedoch ein generelles Problem der zytostatischen Therapie sind, steht dies der Entwicklung von LSD1-Inhibitoren nicht im Wege. Neben der AML steht eine Dysregulation der LSD1 im Zusammenhang mit weiteren malignen Erkrankungen. So korreliert der Therapierückfall bei Prostatakrebs mit einer Überexpression der LSD1. Erhärtet wird dieser Verdacht durch die Tatsache, dass ihre Downregulation mit einer Hemmung der Androgen-abhängigen Proliferation einer Prostatakrebszelllinie einhergeht^{82,83}. Dass die LSD1 als Koaktivator des Androgen-Rezeptors (AR) fungiert erklärt diesen Sachverhalt auf molekularer Ebene. Der AR ändert die Spezifität der LSD1 von H3K4 auf H3K9, wodurch die Transkription von AR-Genen induziert wird⁸². Desweiteren spielt die LSD1 eine Rolle bei entzündlichen vaskulären Ereignissen im Rahmen von diabetischen Komplikationen⁸⁴. Eine Vielzahl weiterer Substrate der LSD1, wie p53, STAT3, E2F1, MYPT1 und DNMT1 um nur einige zu nennen, unterstreicht ihre komplexe Beteiligung bei vielen Prozessen der epigenetischen Regulation⁸⁵. Zusätzlich ist sie Bestandteil Chromatin-modifizierender Komplexe wie beispielsweise NuRD⁸⁶. Zudem konnte durch verschiedene Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen viralen Infektionen und der LSD1 hergestellt werden. Bei Herpes Simplex und Varizella Zoster Viren wurde eine Transkriptions-Abhängigkeit viraler Gene von dem H3K4- und H3K9-Methylierungsstatus nachgewiesen⁸⁷. Folglich korrelierte die Inhibition der LSD1 mit einer

Verminderung der Transkription viraler Gene⁵. Ein Blick in die aktuelle Pipeline von Oryzon, einem Entwickler epigenetischer Modulatoren, unterstreicht die therapeutischen Möglichkeiten der LSD1-Inhibition. Zurzeit wird die Entwicklung im Hinblick auf die Behandlung von malignen Erkrankungen, Alzheimer, Chorea Huntington und viralen Infektionen vorangetrieben mit Kandidaten in der präklinischen und ersten klinischen Phase¹⁶⁵. Einen Überblick über die LSD1 ist in Tabelle 2 zu finden.

Tabelle 2: LSD1 im Überblick

Histon-Substrate	nicht-Histon-Substrate (Auswahl)	Zusammenhang zu pathologischem Zustand
H3K4 H3K9 ^a	DNMT1	involviert in die Pathogenese vieler maligner Erkrankungen wie AML, Androgen-abhängigem Prostatakrebs und kleinzelligen Lungenkarzinom
	p53	
	STAT3	beteiligt bei entzündlichen vaskulären Ereignissen
	E2F1	beteiligt bei Alzheimer und Chorea Huntington
	MYPT1	beteiligt bei viralen Infektionen

^a in Abhängigkeit vom AR

Modulatoren

Einen Ausgangspunkt für die Entwicklung von LSD1-Inhibitoren stellt der MAO-Inhibitor Tranylcypromin (TCP) dar. Seit erkannt wurde, dass das Antidepressivum TCP die LSD1 irreversibel im mikromolaren Bereich zu inhibieren vermag⁸⁸, haben sich viele Arbeitsgruppen dem Thema zugewandt. Unzählige TCP-Derivate wurden seitdem synthetisiert und patentiert, mit dem Ziel, möglichst aktive und selektive LSD1-Inhibitoren zu entwickeln, welche keine anderen Monoaminoxidasen adressieren⁷⁷. Zwei relevante Vertreter sind in Abbildung 9 dargestellt. Die patentierte Verbindung **37** der Firma Oryzon inhibiert die LSD1 mit einem IC₅₀ von 67 nM und hoher Selektivität gegenüber MAO-A (IC₅₀ ≥ 37,5 μM). Ein weiteres Derivat von Oryzon, **ORY-1001**, wurde bereits von Roche für die Anwendung bei AML lizenziert und befindet sich momentan in der klinischen Phase I/IIa⁸⁹. Die Struktur und weitere relevante Daten zu der Verbindung wurden bislang allerdings nicht veröffentlicht⁷⁷. Der Inhibitor **GSK2879552** von GlaxoSmithKline befindet sich aktuell in der klinischen Phase I zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms und stellt den ersten Zusammenhang zwischen LSD1-Modulation und der Behandlung solider Tumoren her. Der Wirkmechanismus der TCP-Derivate beruht auf einer irreversiblen Hemmung der LSD1 durch kovalente Bindung an den Cofaktor FAD. Problematisch ist, dass auftretende Nebenwirkungen der Therapie nach dem Absetzen des

Wirkstoffs erst durch *de novo* Synthese der LSD1 abklingen können. Daher ist eine kompetitive Hemmung des Enzyms trotz der Vielzahl an vielversprechenden TCP-Analoga wünschenswert und wird weiterhin verfolgt.

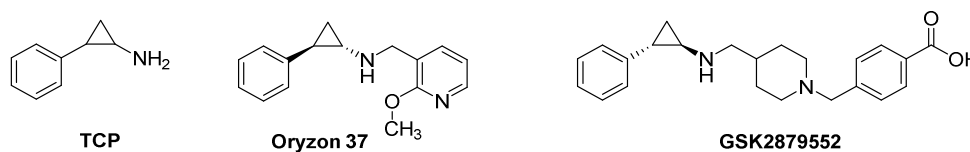


Abbildung 9: Irreversible Inhibitoren der LSD1

Die Entwicklung von reversiblen Inhibitoren der LSD1 wird durch eine große Bindetasche mit wenigen funktionalen Resten erschwert. Die ersten reversiblen Inhibitoren gehörten zur Klasse der **Polyamine** und inhibieren die LSD1 im niederen mikromolaren Bereich. Eine resultierende Änderung des H3K4-Methylierungsstatus konnte im Zellassay beobachtet werden⁹⁰. Allerdings sind die Vertreter der Polyamine nicht selektiv und entfalten ihrer zelluläre Wirkung auf vielfache Weise (PAO-Inhibition, zytotoxische Effekte)⁷⁷. Im Jahr 2011 wurde mittels *in silico*-Studien der Substrat-kompetitive Inhibitor **CBB-1007** von WANG et al. entworfen und synthetisiert. Er hemmt sowohl die LSD1 mit einem IC₅₀ von 2,1 μ M als auch die Proliferation verschiedener pluripotenter Krebszelllinien. Bemerkenswert ist, dass die Substanz trotz dreier basischer Gruppen eine ausreichende Zellpermeabilität aufweist⁹¹. Die Verbindung **Namolin** basiert auf einem Chromon-Grundgerüst. Sie hemmt die LSD1 mit einem IC₅₀ von 51 μ M und beeinflusst den zellulären Methylierungsstatus⁹². Erste Hinweise auf Toxizität im Maus-Modell und im Molekül enthaltene kritische Gruppen (Michael-Akzeptor, Nitro-Gruppe) schmälern die Relevanz als mögliche Inhibitor-Grundstruktur⁷⁷. Mehrere neue Grundgerüste konnten im Jahr 2013 durch verschiedene Herangehensweisen als Modulatoren der LSD1 identifiziert werden. Dazu zählen **Amidoxime**⁹³, **Phenylloxazole**⁹⁴ und **Aminothiazole**⁹⁵. Allen gemein ist eine Hemmung der LSD1 im niederen mikromolekularen Bereich sowie Beobachtungen, die Zweifel an ihrer Eignung als Arzneistoff-Kandidaten aufkommen lassen. So konnte für die **Amidoxime** kein eindeutiger Zusammenhang zwischen LSD1-Inhibition und Methylierungsstatus auf zellulärer Ebene nachgewiesen werden. Die **Phenylloxazole** wirken zytotoxisch auf HeLa-Zellen im niedrigen nanomolaren Bereich, was nicht auf eine LSD1-Inhibition zurückzuführen ist. Allerdings wurde bei Zebrafischembryos eine Toxizität erst ab 10 μ M beobachtet. Diese widersprüchlichen Ergebnisse bedingen die Notwendigkeit weiterführender Untersuchungen. Für die Klasse der **Aminothiazole** konnte trotz LSD1-Inhibition keine zelluläre Aktivität nachgewiesen werden. Aus der

Pipeline von GlaxoSmithKline entstammt die Verbindung **GSK-354**. Sie hemmt die LSD1 mit einem IC_{50} von 80 nM selektiv gegenüber MAO-A/B. Ihre Wirksamkeit wurde im zellulären Assay bestätigt ($IC_{50} = 1,3 \mu\text{M}$), ohne offensichtliche zytotoxische Eigenschaften⁷⁷. Die Verbindung stellt momentan den aussichtsreichsten Kandidaten der reversiblen LSD1-Inhibition dar. Abschließend bleibt festzuhalten, dass trotz umfassender Bemühungen vieler Arbeitsgruppen, die selektive und kompetitive Modulation der LSD1 ein Problem darstellt. Aus diesem Grund ist es nötig, weitere Grundgerüste zu erschließen oder die bekannten zu optimieren.

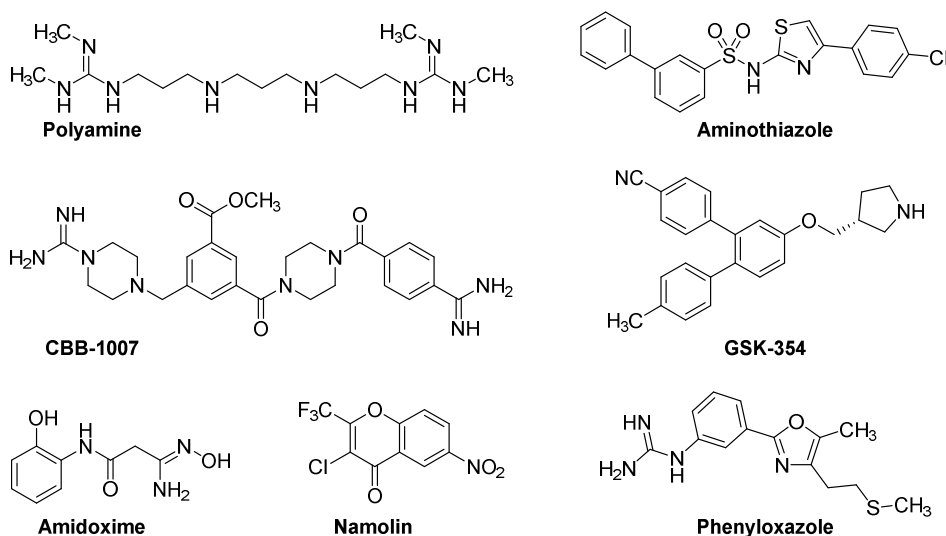


Abbildung 10: Auswahl reversibler Inhibitoren der LSD1, bei Angabe der Substanzklasse als Name wurde jeweils die Struktur eines konkreten Vertreters abgebildet

1.3 Bisamidine als epigenetische Modulatoren

Der von SPANNHOFF et al. im Rahmen einer *in silico*-Studie identifizierte PRMT-Inhibitor Stilbamidin lenkte den Fokus auf Bisamidine als mögliche epigenetische Modulatoren⁶⁰. Eine Reihe von kommerziell erworbenen Bisamidinen wurde daraufhin innerhalb der Arbeitsgruppe von PROF. MANFRED JUNG am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg auf ihrer Aktivität an PRMT1, PRMT6 und LSD1 untersucht. Als strukturelle Gemeinsamkeit besitzen alle Verbindung zwei aromatische Amidin-Gruppen, welche durch ein zentrales Strukturelement verbunden sind. Getestet wurden unter anderen Bisamidine mit folgenden zentralen Strukturelementen: Ether; Amin; Ethin; 1,3,4-Oxadiazol; 1,4-Dihydroxybenzol; Furan und Guanidin. Die vielversprechendste Struktur **NSC 305836**, nachfolgend **Dimethylfuramidin** genannt, hemmt sowohl PRMT1 und PRMT6 als auch LSD1 mit einem IC_{50} im niederen mikromolaren Bereich. Ein weiteres Bisamidin, die Verbindung **NSC 305829**, fiel durch eine potente

Hemmung der PRMT6 ($IC_{50} = 0,11 \mu M$) auf. Diese Ergebnisse wurden zum Anlass genommen, die Verbindungen und abgeleitete Derivate zum Gegenstand der vorliegenden Arbeit zu machen (s. Abbildung 12, Seite 20).

Bisamidine werden bereits seit vielen Jahren als Arzneistoffe angewendet. So wird **Pentamidin** (Pentacarinat®) bis heute bei Leishmaniose, im Frühstadium der Trypanosomiasis und zur Prophylaxe und Therapie der *Pneumocystis-carinii*-Pneumonie angewendet (s. Abbildung 11). Pentamidin entfaltet seine Wirkung durch Wechselwirkung mit der DNS, Eingriff in die Folsäuremetabolisierung und Inhibition der RNS- und Proteinsynthese. Obwohl es sich bei **Pentamidin** um einen Arzneistoff mit erheblichen, teils lebensbedrohlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen handelt, wird er mangels Alternativen weiterhin benötigt. Ein weiterer Vertreter der Substanzklasse ist Furamidin beziehungsweise sein Prodrug **Pafuramidin** (s. Abbildung 11). **Pafuramidin** wurde zur Behandlung der Trypanosomiasis im Rahmen einer klinischen Studie untersucht. Auf Grund von Leber- und Nierentoxizität musste die klinische Studie jedoch abgebrochen werden⁹⁶. Trotz dieses Rückschlags wird die Forschung zu Furamidin-basierten Wirkstoffen beispielsweise in der Arbeitsgruppe um BOYKIN et al. weiter vorangetrieben⁹⁷, welche auch **Pafuramidin** entwickelt hat. Diese und andere Fakten unterstreichen die Aktualität der Forschung an Bisamidinen als Arzneistoffkandidaten für die Behandlung protozoaler Erkrankungen⁹⁸. Allerdings ist der Angriff auf epigenetischer Ebene bislang nur wenig untersucht worden.

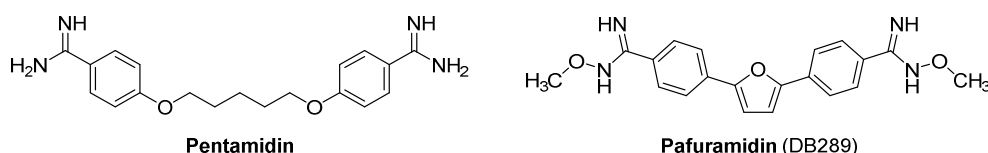


Abbildung 11: **Pentamidin** und **Pafuramidin**

Die Tatsache, dass Bisamidine als *Multi-Target-Drugs* wirken, ist besonders schwierig im Hinblick auf die Wirkstoffentwicklung. Es muss stets die Aktivität an verschiedenen Zielstrukturen beobachtet und optimiert werden. Die Aussicht, dass eine günstige Kombination von Angriffspunkten die Gefahr einer Resistenzentwicklung minimiert, macht dieses Wirkprinzip jedoch interessant. Beispielsweise ist die Modulation epigenetischer Enzyme (PRMTs, LSD1) in Kombination mit einer direkten Beeinflussung der DNS-Funktion für die Therapie von Krebserkrankung ein durchaus sinnvoller Ansatz.

2 Zielstellung der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung von Inhibitoren für PRMTs und LSD1. Basierend auf internen Testergebnissen sollen die beiden Leitstrukturen **Dimethylfuramidin** und **NSC 305829** (s. Abbildung 12) chemisch modifiziert und hinsichtlich Aktivität und Toxizität sowie auf ableitbare Struktur-Wirkungsbeziehungen untersucht werden.

Der synthetische Fokus wird dabei auf die Substitution des zentralen Strukturelements gerichtet sein. Dafür ist es notwendig, die literaturbekannten Syntheserouten bezüglich Ausbeute und Anwendbarkeit zu optimieren, um in der begrenzten Zeit die höchstmögliche Anzahl verschiedenartiger Derivate zugänglich zu machen.

Die Leitstruktur Dimethylfuramidin ist für ein breites Wirkspektrum bekannt. Sie beeinflusst das Wachstum von Protozoen, Pilzen und Bakterien. Auf molekularer Ebene wird dafür vor allem eine Interaktion mit der DNS verantwortlich gemacht. Aus diesem Grund sollen die synthetisierten Verbindungen ebenfalls auf antiprotozoale Wirkung an *Plasmodium falciparum* und eine mögliche DNS-Interaktion untersucht werden. Möglicherweise lässt sich auf Grundlage dieser Daten ein Zusammenhang zwischen DNS-Bindung, Aktivität an epigenetischen Zielstrukturen und Toxizität auf eukaryotische Zellen und Plasmodien herstellen.

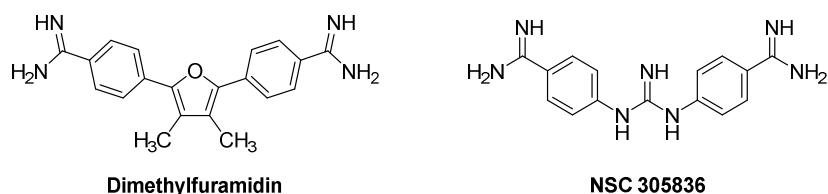


Abbildung 12: Leitstrukturen

3 Synthetische Arbeiten

3.1 Synthese symmetrisch substituierter Furan-basierter Bisamidine

3.1.1 3,4-Dimethylfuramidin

Grundlage der synthetischen Arbeiten war die Darstellung des Furamidins respektive des 3,4-Dimethylfuramidins, gleichermaßen als Einstieg in den präparativen Umgang mit Bisamidinen und als Ausgangspunkt für nachfolgende Derivatisierungen. Entscheidend für die Synthesestrategie ist die Zugänglichkeit des Furan-Rings als zentralem Strukturelement. Dieser kann zum einen durch PAAL-KNORR-Synthese aus einem 1,4-Diketon aufgebaut werden, oder er wird als Edukt verwendet und durch geeignete Kupplungs-Reaktionen modifiziert, z.B.: die STILLE-Kupplung (s. Abbildung 13)^{99,100}. Letztere ermöglicht eine hohe Variabilität an Position 2 und 5 des Furan-Kerns durch Einsatz verschiedener Kupplungspartner. Voraussetzung ist jedoch die Zugänglichkeit entsprechender Furan-Vorstufen, welche mit hohen Beschaffungskosten oder der aufwendigeren Darstellung einen limitierenden Aspekt dieser Route darstellten. Somit fiel die Wahl auf eine PAAL-KNORR-basierte Syntheseroute, welche zudem die Zugänglichkeit von asymmetrischen Derivaten erheblich erleichtert (s. Abschnitt 3.2).

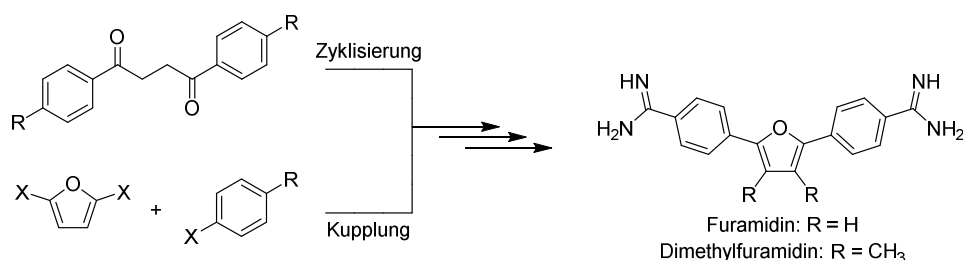
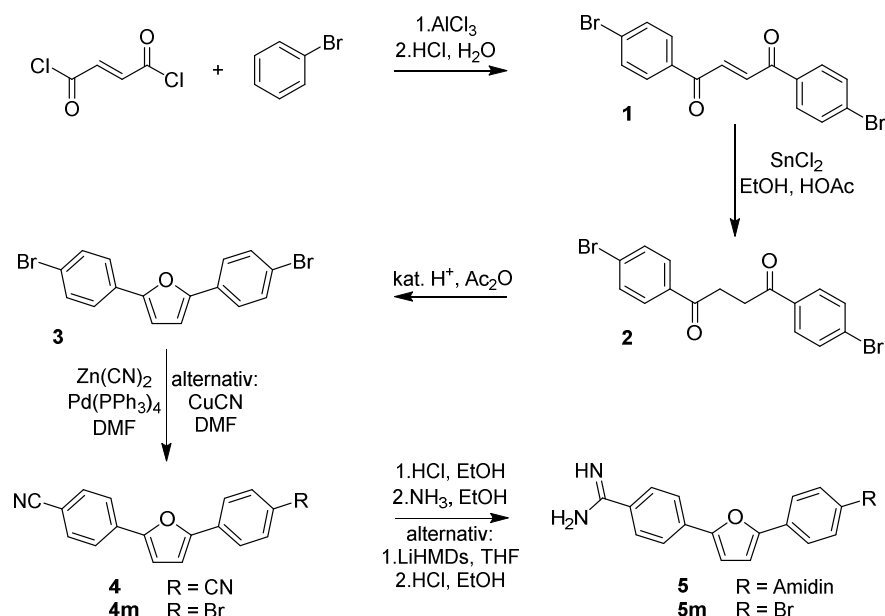


Abbildung 13: Mögliche Syntheseführung für 2,5-Diarylfurane

Die Syntheseroute für **5** wurde in Anlehnung an verschiedene Arbeiten, im Besonderen an STEPHENS et al., entwickelt und entsprechend modifiziert (s. Abbildung 14)¹⁰¹. Die Schlüsselverbindung stellt dabei ein 1,4-Diketon (**2**) dar, dass zum entsprechenden Furan (**3**) zyklisiert werden kann. Bromatome markieren von Beginn an die Position der späteren Amidin-Funktionen. Sie sind inert gegenüber den Reaktionsbedingungen bis zum Intermediat **3** und lassen sich anschließend gegen Cyanide austauschen, welche wiederum in Amidine überführt werden können.

Abbildung 14: Synthese von **5** und **5m**

Die Literatur kennt eine Vielzahl an Synthesefolgen zur Darstellung von 1,4-Diketonen, allerdings hat sich im Zusammenhang mit 2,5-Diarylfuranen die Variante nach CONANT et al. besonders etabliert¹⁰². Ausgehend von Brombenzol und Fumarylchlorid wurde 1923 erstmals mittels FRIEDEL-CRAFTS-Acylierung die Verbindung **1** dargestellt. Die Doppelbindung im Molekül muss anschließend reduziert werden, um eine zyklische Dehydratisierung zum Furan zu ermöglichen. Der Umweg über die ungesättigte Verbindung **1** ist nötig, da die Verwendung von Succinylchlorid zur Acylierung von deaktivierten Aromaten zu unerwünschten Nebenprodukten oder verminderten Ausbeuten führt^{103,104}. Durch den -I-Effekt des Bromatoms musste die Reaktion bei 50 °C durchgeführt werden¹⁰⁵, wodurch Nebenreaktionen zusätzlich begünstigt wurden. Die *trans*-konfigurierte Doppelbindung des Fumarylchlorids hingegen schränkt das Auftreten von Nebenprodukten ein. Die Gründe hierfür sind bislang allerdings nicht vollständig aufgeklärt¹⁰³. Das Brombenzol stellt bei der Reaktion gleichzeitig sowohl Edukt als auch Lösungsmittel dar. Als Lewis-Säure wurde Aluminiumchlorid verwendet. Die Verbindung **1** konnte nach saurer Aufarbeitung und Umkristallisation mit ca. 60 % Ausbeute erhalten werden. Obwohl **1** als Ausgangspunkt für alle weiteren Furan-Derivate benötigt wurde, war die Größe des Ansatzes auf etwa 2 mmol limitiert. Der voluminöse Komplex aus dem Produkt und Aluminiumchlorid, welcher aus dem Reaktionsansatz ausfällt, konnte im Zuge der Aufarbeitung bei größeren Ansätzen nur sehr schlecht in Lösung gebracht werden¹⁰⁵. Anschließend musste **1** mittels Zinn(II)-chlorid in Essigsäure/Ethanol zu **2** reduziert werden¹⁰¹. Das Produkt ließ sich nach Umkristallisation mit 94 % Ausbeute darstellen. Der

Schlüsselschritt, die zyklisierende Dehydratisierung eines 1,4-Diketons nach PAAL-KNORR, wurde anschließend im System Acetanhydrid mit katalytischen Mengen Schwefelsäure durchgeführt¹⁰¹. Nach Reaktionsende kristallisierte die Verbindung **3** in Form langer Nadeln aus dem Reaktionsansatz aus, die Ausbeute bewegte sich jedoch lediglich zwischen 40-60 %. Es ist anzunehmen, dass als Nebenreaktionen sowohl die Sulfonylierung¹⁰⁶ als auch die Acylierung¹⁰⁷ des Furan-Kerns in Position 3 auftreten. Durch Verwendung von Phosphorsäure als katalytische Säure ließ sich die Ausbeute auf 80 % steigern, was mit der fehlenden oxidierenden Wirkung und auch mit der geringeren Aktivität als FRIEDEL-CRAFTS-Katalysator zu begründen ist¹⁰⁸.

Die Verbindung **3** wurde anschließend in zwei weiteren Schritten zum Furamidin (**5**) und dem Monoamidin **5m** umgesetzt. Die hierfür verwendete Prozedur ist identisch mit den zwei finalen Schritten der Synthese des 3,4-Dimethylfuramidins (**9**) und wird im nachfolgenden Absatz diskutiert.

Für die Synthese von **9** war es notwendig, zwei Methyl-Reste in Position 3 und 4 des Furans einzuführen. (s. Abbildung 15). Beginnend mit der Verbindung **3** wurden die Wasserstoff-Atome des Furans erst durch Brommethylen-Gruppen ersetzt. Dies gelang durch Umsetzung von **3** mit Paraformaldehyd in mit Bromwasserstoff gesättigtem Eisessig. Zunächst wird der Furan-Kern an Position 3 und 4 hydroxymethyliert ($S_{E}Ar$) und die Hydroxylgruppen im Anschluss im Zuge einer $S_{N}1$ -Reaktion gegen Bromid ausgetauscht. Nach Umkristallisation aus Aceton wurde die Verbindung **6** mit guten Ausbeuten erhalten (83 %) und anschließend durch Lithiumaluminiumhydrid, formal unter Austausch der methylständigen Bromatome gegen Hydrid, zum 3,4-Dimethylderivat **7** reduziert¹⁰⁹. Die Prozedur sollte auch auf **3** und Acetaldehyd übertragen werden, um zwei Ethyl-Reste einzuführen. Bedingt durch Polymerisation des Acetaldehyds war eine Darstellung des Diethylfuramidins auf diesem Weg jedoch nicht möglich.

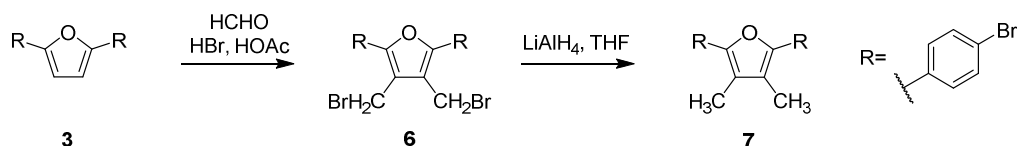


Abbildung 15: Einführung der Methyl-Gruppen

Die nachfolgende Umwandlung von **7** zum Bisnitril **8** stellte sich im Laufe der praktischen Arbeiten als besonders problematische Reaktion heraus. Eine Auswahl verwendeter Protokolle ist in Tabelle 3 (Seite 25) dargestellt. Bei der sogenannten ROSENMUND-VON-

BRAUN-Reaktion (Methode **A** und **B**) werden Arylhalogenide durch Kupfer(I)-cyanid in Benzonitrile überführt^{101,110}. Der Reaktionsmechanismus setzt sich aus zwei Teilschritten zusammen. Bei der oxidativen Addition bildet sich ein Intermediat bestehend aus einer Kupfer(III)-Spezies, an welche Bromid, Cyanid und der Aryl-Rest gebunden sind. Bei der anschließenden reduktiven Eliminierung wird Kupfer(I)-bromid abgespalten und der Cyanid-Rest auf den Aromaten übertragen (s. Abbildung 16)¹¹¹.

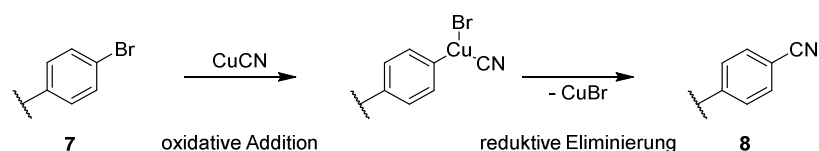


Abbildung 16: Reaktionsmechanismus der ROSENMUND-VON-BRAUN-Reaktion¹¹¹

Die Methode **B**¹⁰⁹ nach DAS et al. in Chinolin mit stöchiometrischen Mengen Kupfer(I)-cyanid erwies sich als schwierig durchzuführen, was dem hohen Siedepunkt und dem unangenehmen Geruch des Chinolins geschuldet war. Als Alternative wurde die Umsetzung im System Kupfer(I)-cyanid/Dimethylformamid (Methode **A**¹⁰¹) durchgeführt. Die Ausbeute der Reaktion belief sich auf ca. 40 %, wobei das Mononitril-Derivat als Nebenprodukt anfiel. Die drastischen Bedingungen und eher geringen Ausbeuten machten die Methode allerdings unattraktiv für spätere Derivatisierungen.

Bei der Suche nach Alternativen fiel der Fokus auf moderne Palladium-vermittelte Kupplungen, welche die Knüpfung neuer C-C-Bindungen ermöglichen. Untersuchungen von SCHAREINA et al. haben gezeigt, dass sich aromatische Halogen-Atome bereits unter milden Bedingungen Palladium-katalysiert durch Cyano-Gruppen substituieren lassen^{112,113}. Der katalytische Zyklus ist in Abbildung 17 dargestellt¹¹⁴.

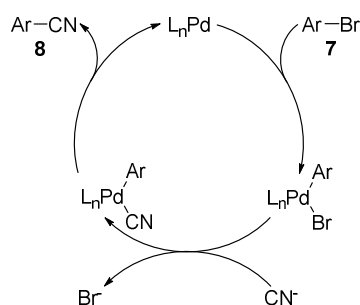


Abbildung 17: Katalytischer Zyklus der Palladium-vermittelten Cyanierung¹¹⁴, Ar = Aryl-Rest, L_n = variable Anzahl verschiedener Liganden

Zunächst wird eine durch Liganden in Lösung gehaltene Palladium(0)-Spezies in die Aryl-Brom-Bindung inseriert. Anschließend kommt es zum Liganden-Austausch am Palladium-Atom. Im Detail wird das Bromid-Anion durch ein Cyanid-Anion ersetzt. Im

letzten Schritt wird der cyanierte Aromat aus dem Palladium-Komplex freigegeben und der Katalysator steht für einen neuen Zyklus zur Verfügung. In den letzten Jahren gab es eine Vielzahl an Untersuchungen und Anwendungen dieser Methode, wobei neben Einflüssen des Lösungsmittels auch die Rolle der Cyanid-Quelle und der Pd-Liganden untersucht wurden^{112,113,115,116}. Entsprechend zahlreich waren die verfügbaren Methoden, von denen zwei in dieser Arbeit getestet wurden (s. Tabelle 3). Methode **C**¹¹³ führte zwar zu einer Umsetzung des Edukts **7**, DC-Untersuchungen zeigten jedoch eine Vielzahl von Reaktionsprodukten, sodass eine Reinigung aussichtslos erschien. Bessere Resultate ließen sich mittels Methode **D**¹¹⁶ erzielen. Obwohl die Ausbeuten lediglich zwischen 40-70 % lagen, ist die Methode den anderen durch kurze Reaktionszeiten und mildere Bedingungen überlegen. Somit konnte die Bildung von Nebenprodukten begrenzt und die allgemeine Anwendbarkeit der Reaktion erhöht werden, z.B. für 3,4-disubstituierte Furane mit weiteren funktionellen Gruppen. Erwähnenswert ist noch die Tatsache, dass die Ausbeuten starken Schwankungen unterworfen waren, was mit der Qualität des Katalysators zusammenhängen könnte. Auffällig war, dass die Farbe vom Hersteller als hellgelb deklariert wurde, der Katalysator aber teilweise orangefarbene Anteile aufwies. Zudem schwankte die Reinheit laut Analysenzertifikat zwischen 98 % und 99 %. Unterschiede in der katalytischen Aktivität sind somit nicht auszuschließen.

Tabelle 3: Verschiedene Methoden für die Substitution aromatischer Brom-Atome gegen Cyano-Gruppen am Beispiel der Synthese von **2c**

Methode	Cyanid-Quelle	KAT	LM	T [°C] / t [h]	Ausbeute [%]
A ¹⁰¹	CuCN	(Cu ⁺)	DMF	153 / 24	29
B ¹⁰⁹	CuCN	(Cu ⁺)	Chinolin	238 / 2	- ^a
C ¹¹³	K ₄ [Fe(CN) ₆]	PdAc ₂ dppf	NMP	120 / 24	- ^b
D ¹¹⁶	Zn(CN) ₂	Pd(PPh ₃) ₄	DMF	80 / 48	40

^a Chinolin konnte nicht vollständig entfernt werden

^b Fragmentierung

Zuletzt musste das Bisnitril **8** in das entsprechende Bisamidin **9** als Endverbindung überführt werden (s. Abbildung 18). Bei Methode **A**¹¹⁷ wird ein Stickstoffatom direkt an das Nitril addiert, was durch Verwendung von Lithium-hexamethyldisilazan (LiHMDS) realisiert werden kann. Die Trimethylsilyl-Gruppen werden anschließend durch ethanolischen Chlorwasserstoff abgespalten und das Bisamidin lässt sich nach Zugabe von Diethylether als Hydrochlorid-Salz abtrennen¹¹⁸. Bei Methode **B**¹¹⁹, der PINNER-Methode, wird das Nitril zunächst durch ethanolischen Chlorwasserstoff zum reaktiveren Imidatester

umgesetzt. Dieser wiederum reagiert nach Zugabe von Stickstoff-Nucleophilen, Ammoniak im einfachsten Fall, zu Amidinen ab. Methode **C** bedient sich der Addition von Hydroxylamin an das Nitril, wie es auch bei der Prodrug-Synthese Anwendung findet (Unterabschnitt 3.3.2). Die Hydroxyl-Gruppe kann im Anschluss durch Hydrierung entfernt werden¹²⁰. Durch den hohen praktischen Aufwand, der mit der Herstellung von wasserfreiem ethanolischen Chlorwasserstoff verbunden ist, erschien zu Beginn der synthetischen Arbeiten Protokoll **A** als Methode der Wahl. Durch die stark basischen Eigenschaften des LiHMDS war diese jedoch nicht bei allen Derivaten anwendbar. Daher wurde für die Verbindungsklasse der 3-Acetamidfurane die Syntheseroute auf Methode **B** umgestellt. Diese bietet zusätzlich die Option, *N*-substituierte Amidine darzustellen (Unterabschnitt 3.3.1), was durch den Austausch der basischen Komponente des zweiten Teilschritts realisiert werden kann. Methode **C** fand aus zwei Gründen keine Anwendung. Einerseits zeichnet sich Hydroxylamin im Vergleich zu Ammoniak (Methode **B**) auf Grund des α -Effekts durch eine sechsfach höhere Nucleophilie bezogen auf ein Ester-Substrat aus¹²¹. Dadurch lassen sich Nitrile zwar ohne vorherige Aktivierung von Hydroxylamin angreifen, aber im Molekül enthaltene Amide (3-Acetamidfuramide, Unterabschnitt 3.2.2) könnten ebenfalls zu Hydroxamsäuren umgesetzt werden. Für eine Aminolyse des Amids durch Ammoniak ist die Reaktionszeit hingegen nicht ausreichend. Andererseits ist bei der nachfolgenden Reduktion der Amidoxim-Funktion auch mit einer teilweisen Reduktion des Amids bei den 3-Acetamidfuramiden zu rechnen¹²².

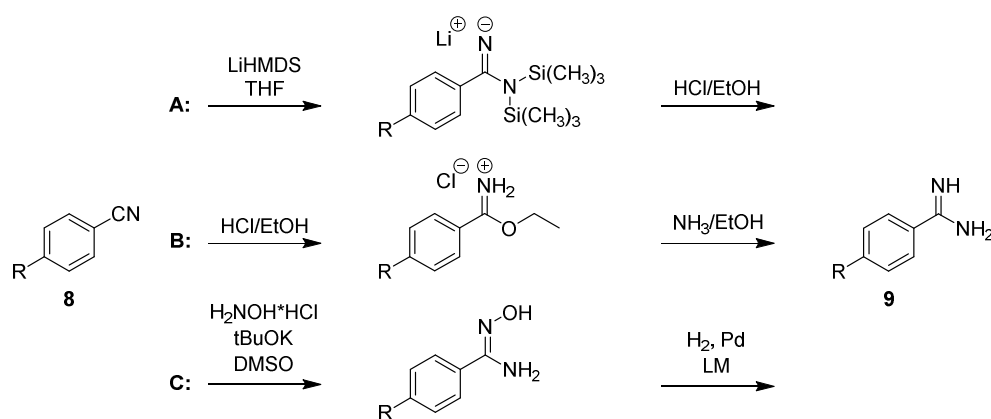


Abbildung 18: Verschiedene Methoden der Amidinsynthese ausgehend von **8**

Für die Reinigung der Endprodukte sehen einige Protokolle eine Umkristallisation vor, was für die vielen, strukturell unterschiedlichen Verbindungen nur schwer umzusetzen war. Daher wurde für diese Arbeit eine Methode zur chromatographischen Reinigung der Endverbindungen in Anlehnung an BAKUNOV et al. etabliert¹²³. Die hohe Polarität der

Bisamidine erforderte die Verwendung von RP-18-Kieselgel als stationäre Phase und einen Gradienten aus Wasser/Methanol als mobile Phase. Um ein reproduzierbares Laufverhalten zu gewährleisten musste der pH-Wert der wässrigen Komponente durch Anwendung eines Ameisensäure/Formiat-Puffersystems auf einen sauren pH-Wert eingestellt werden. Dadurch konnte ein einheitlicher Protonierungsgrad der basischen Amidin-Gruppen gewährleistet und *tailing*-Effekte vermieden werden. Produkthaltige Fraktionen wurden anschließend lyophilisiert und die Endverbindung als Formiat-Salz erhalten. Eine Überführung in geläufigere Hydrochlorid-Salze ist prinzipiell möglich. Da die Formiat-Ionen allerdings keinen nennenswerten Einfluss auf die biologische Evaluation hatten, wurde der Weg der Umfällung zu Hydrochloriden nur anfänglich besprochen. Ein anderer, nicht zu unterschätzender Vorteil von Formiat-Salzen ist die unproblematische Bestimmung der im Salz enthaltenen Formiat-Äquivalente anhand eines charakteristischen Signals im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei $\delta \approx 8,45$ ppm für das kohlenstoffgebundene Formiat-Proton. Dieses gibt in Relation zu den Protonen der Endverbindung Aufschluss über die Anzahl an Ameisensäure-Molekülen bezogen auf ein Molekül der Endverbindung. Wider Erwarten entspricht dabei die Anzahl an Salzäquivalenten in den seltensten Fällen der Anzahl an protonierbaren Gruppen. Dieses Phänomen ist allerdings bereits in einschlägiger Literatur beschrieben worden¹²³.

3.1.2 3,4-Bis(alkoxymethyl)furamide

Basierend auf der Syntheseroute zu 3,4-Dimethylfuramidin (Unterabschnitt 3.1.1) galt es, Wege für die Derivatisierung der Grundstruktur zu erschließen. Als erster Ansatzpunkt wurde das Intermediat **6** gewählt, welches zwei über Methylenbrücken am Furan gebundene Brom-Atome trägt. Es war zu erwarten, dass im Zuge einer $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion die Brom-Atome leicht gegen Sauerstoff-Nukleophile ausgetauscht werden können, wobei das intermediär gebildete Carbeniumion durch Konjugation mit dem aromatischen System stabilisiert wird (s. Abbildung 19).

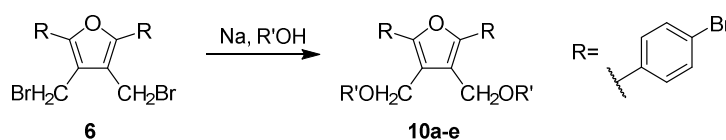


Abbildung 19: Einführung der Alkoxymethyl-Reste

Die Reaktion von **6** mit stöchiometrischen Mengen Methanolat-Natrium in MeOH führte zur Bildung des 3,4-Bis(methoxy)furans **10a**¹²⁴, welches in zwei weiteren Schritten analog zur Verbindung **9** (Unterabschnitt 3.1.1), zum Bisamidin **12a** umgesetzt werden konnte.

Die eingeführten Ether-Funktionen waren dabei stabil gegenüber den nachfolgenden Reaktionsbedingungen. Die Syntheseroute konnte auch auf die Nukleophile Ethanolat, *n*-Propanolat und *i*-Propanolat übertragen werden, jedoch zeigte sich ein Abfall der Ausbeute bei steigendem sterischen Anspruch des Nukleophils (Tabelle 4). Die Zyklisierung von **6** mit Brenzkatechin erwies sich hingegen als deutlich schwieriger zu realisieren. Bei dieser Reaktion war es zwingend erforderlich, das Brenzkatechin im Unterschuss zuzusetzen, um Produktmischungen aus ein oder zwei Brenzkatechin-Molekülen pro Molekül **6** zu vermeiden. Ein Beispiel aus der Literatur basierend auf Brenzkatechin und α,α' -Dichlor-*o*-xylen, welches bei äquimolarem Ansatz 90 % an Produkt liefert, konnte nicht auf diesen konkreten Fall übertragen werden¹²⁵. Die geringe Ausbeute und die Tatsache, dass das überschüssige Edukt **6** nur unter großem Aufwand aus dem Produktgemisch zurückgewonnen werden konnte, machten diese Strategie unattraktiv und es wurden keine weiteren Zyklisierungen mit Brenzkatechin-Derivaten vorgenommen.

Tabelle 4: Ausbeuten der Veretherung von **6**

Edukt	Produkt	Ausbeute [%]	Edukt	Produkt	Ausbeute [%]
Methanol	10a	85	<i>n</i> -Propanol	10d	94
Ethanol	10b	85	Brenzkatechin	10e	20
<i>i</i> -Propanol	10c	57			

Obwohl durch diese Syntheseroute neue Bisamidine zugänglich gemacht werden konnten, war sie für weitere Derivatisierungen ungeeignet. Bemühungen, lediglich eines der beiden Bromatome durch Reaktion mit Methanolat-Natrium umzusetzen, wohingegen das verbleibende Brom-Atom für die Einführung anderer, größerer Substituenten erhalten bleibt, scheiterten. Die Gründe dafür waren geringe Umsatzraten und eine schwierige chromatographische Trennung der Produktmischung aus Edukt, Methoxymethyl- und Bismethoxymethyl-Derivat. Nach BAILEY et al. sollte es auch möglich sein, lediglich eine Brommethyl-Gruppe in die Verbindung **3** einzuführen¹²⁶, was ebenfalls durch geringe Umsatzraten und Chromatographieprobleme misslang. Aus den genannten Gründen war es nötig, andere Strategien für die Synthese asymmetrisch substituierter Furamidin-Analoga zu entwickeln.

3.2 Synthese asymmetrisch substituierter Furan-basierter Bisamidine

3.2.1 Grundlegende synthetische Strategien

Im Folgenden sollen die zwei grundlegenden Strategien für die Synthese asymmetrisch substituierter Furamidin-Analoga besprochen werden (s. Abbildung 20). Zielstellung war es dabei, am Furan-Ring in Position 3 eine Funktionalität einzuführen, an der sich variable Reste anknüpfen lassen. Der Fokus lag auf stabilen Verknüpfungen wie Ether, Thioether oder Amide. Diese mussten vor allem inert gegenüber den Bedingungen des letzten Teilschritts der Amidin-Synthese sein, d.h. gegenüber ethanolischem Chlorwasserstoff bzw. Ammoniak, wodurch beispielsweise Esterbindungen keine geeigneten Verknüpfungen darstellten.

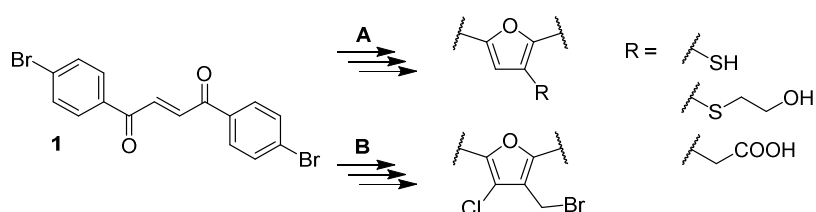


Abbildung 20: Ansatz für die Synthese von asymmetrischen Furamidin-basierten Derivaten

Bekanntermaßen lassen sich an α,β -ungesättigten Ketonverbindungen (**1**) Nucleophile im Sinne ein MICHAEL-ADDITION addieren¹²⁷. Vorteilhaft an dieser Reaktion ist, dass nach der 1,4-Addition des Nucleophils keine weitere Reaktion stattfinden kann und als Produkt zwangsläufig das erwünschte asymmetrische Intermediat entsteht. Die Zyklisierung desselbigen führt anschließend zu 3-substituierten Furanen (Methode **A**). Als Nucleophile wurden in dieser Arbeit Dimethylmalonat, 2-Mercaptoethanol und Thioessigsäure verwendet. Die Diskussion der Synthesen erfolgt in den entsprechenden Unterabschnitten 3.2.2 und 3.2.3. Methode **B** basiert auf der Synthese der 3,4-Bis(alkoxymethyl)furamide (Unterabschnitt 3.1.2). Die Überlegung bestand darin, den Furan-Ring in Position 4 durch ein Chlor-Atom zu blockieren. Anschließend soll in Position 3 eine Brommethyl-Gruppe eingeführt werden, an der Reste durch Veretherung angeknüpft werden können. Die Einführung der blockierenden Gruppe sollte durch Addition von Chlorwasserstoff an **1** realisiert werden. Die Route wird in Unterabschnitt 3.2.4 im Detail besprochen. Der Vollständigkeit halber soll an dieser Stelle auch die Verwendung einer Methyl-Gruppe anstelle des Chlor-Atoms erwähnt werden. Sowohl die Einführung durch 1,4-Addition eines Methylcuprats¹²⁸ an **1** als auch die Verwendung von Mesoconyldichlorid (2-Methylfumar-säuredichlorid) statt Fumaryldichlorid bei der Synthese von Intermediat **1** führten nicht

zum Erfolg. Daraufhin wurde zugunsten anderer Syntheserouten Abstand von der Methyl-Blockierung genommen.

3.2.2 *N*-substituierte 3-Acetamidfuramide

Die Substanzklasse der 3-Acetamidfuramide basiert auf einem Carboxymethyl-Rest in Position 3 des Furan-Grundkörpers, der anschließend zur Amidknüpfung genutzt wurde. Zur Einführung des Restes wurde in dieser Arbeit auf das Prinzip der Malonester-Synthese zurückgegriffen, welches substituierte Essigsäuren zugänglich macht. Als C-H-acide Komponenten kamen dabei Meldrumsäure (2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion)¹²⁹ und Dimethylmalonat¹³⁰ zum Einsatz. Dimethylmalonat erwies sich letztlich als besser geeignet, da die Verwendung von Meldrumsäure stets mit einer höheren Anzahl an Nebenprodukten einherging. Zunächst galt es, das Intermediat **16** in ausreichender Menge herzustellen. Anschließend sollten verschiedene Amine mit der Carboxylfunktion verknüpft und die Cyano-Funktionen in Amidine überführt werden. Die Synthese des Grundkörpers **16** ist in Abbildung 21 dargestellt.

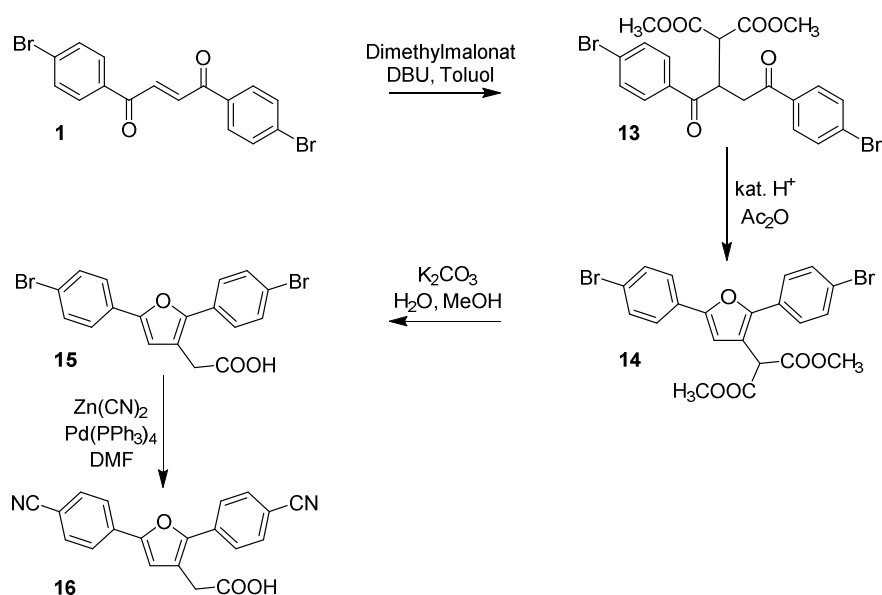


Abbildung 21: Synthese von **16**

Die 1,4-Addition von Dimethylmalonat ließ sich im System DBU/Toluol mit Ausbeuten von 90 % durchführen. DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undecen) stellt hierbei die zur Deprotonierung nötige Hilfsbase dar. Das Rohprodukt **13** wurde ohne Reinigung direkt mit der bereits beschriebenen Methode zu **14** zyklisiert (Unterabschnitt 3.1.1). Nachfolgend musste der Dimethylmalonat-Rest zum Essigsäure-Rest abgebaut werden. Die Hydrolyse der Mylester wurde im System Kaliumcarbonat/Wasser/Methanol bei 50 °C durchgeführt. Anschließend kam es bereits während der salzsauren Aufarbeitung der Reaktion

zur quantitativen Decarboxylierung des Malonsäure-Rests¹³⁰. Die Begründung hierfür ist in der aromatischen Substitution der Malonsäure zu suchen. Der Furan-Rest stabilisiert durch Konjugation ein bei der Decarboxylierung auftretendes Tautomer, was sich durch eine erniedrigte Aktivierungsenergie der Decarboxylierung bemerkbar macht (Abbildung 22). Aus diesem Grund wurde die Hydrolyse bzw. Decarboxylierung erst nach der Zyklisierung durchgeführt. Die so hergestellte Verbindung **15** wurde schließlich nach dem bekannten Protokoll zum Biscyanid **16** umgesetzt (Unterabschnitt 3.1.1).

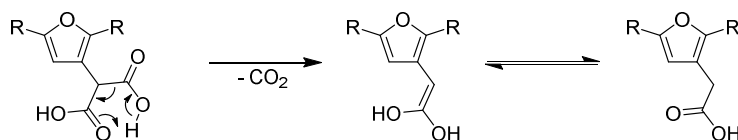


Abbildung 22: Mechanismus der Decarboxylierung

Die Carboxyl-Gruppe von **16** konnte anschließend genutzt werden, um vielfältige Substituenten amidartig anzuknüpfen. Die Methode der Wahl war dabei die PyBop-vermittelte Kupplung einer Carbonsäure mit einem Amin (s. Abbildung 23)¹³¹. Zunächst kommt es nach Deprotonierung der Carboxylfunktion zur Ausbildung eines Phosphoniumsalzes. Dieses geht nach kurzer Zeit in einen Benzotriazol-Aktivester über. Beide Intermediate können mit Aminen zu Amiden umgesetzt werden, wobei die Reaktion für den Aktivester als spezifisch zu bezeichnen ist. Das Phosphoniumsalz hingegen kann auch mit *O*-Nucleophilen, Wasser im einfachsten Fall, zu entsprechenden Carbonsäuren oder Estern abreagieren¹³². Problematisch bei diesem Schritt war nicht die Reaktion selbst, sondern die Trennung des Produkts von einem Fragment des PyBops, das während der Reaktion freigesetzt wurde. So wurden trotz hoher Umsatzraten lediglich Ausbeuten zwischen 45 % und 80 % für die Intermediate **18a-aa** erzielt.

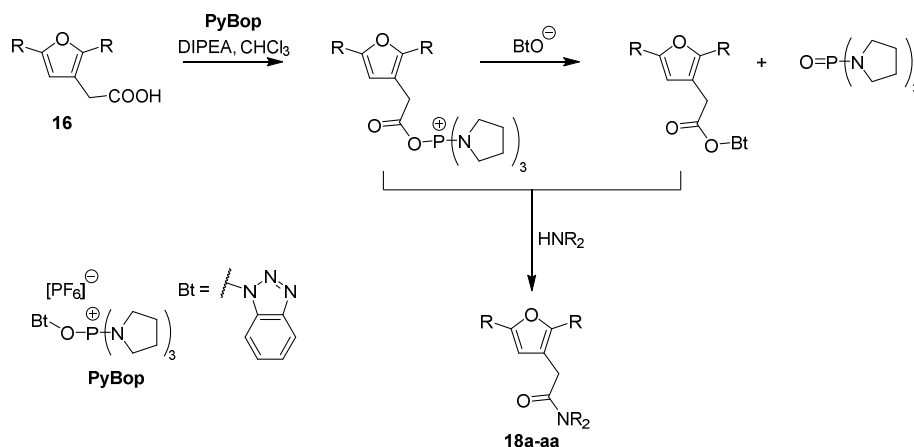
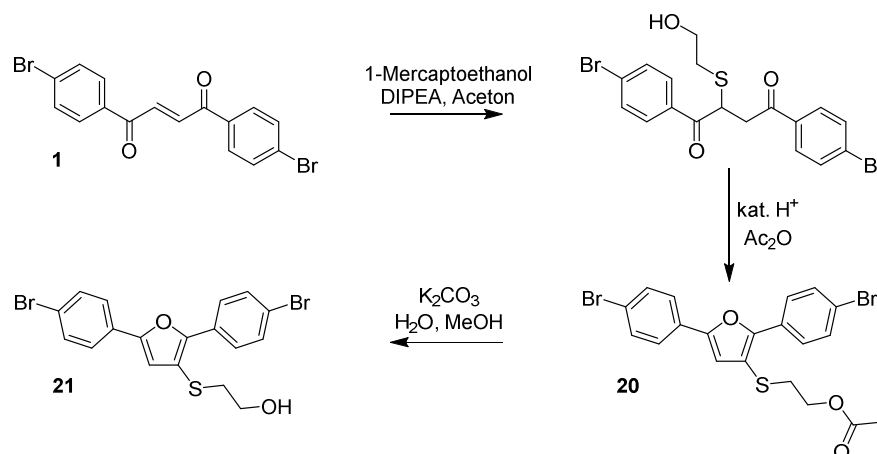


Abbildung 23: Synthese der Amide **18a-aa**

Schließlich wurden die Biscyanide **18a-aa** analog dem 3,4-Dimethylfuramidin (Unterabschnitt 3.1.1) in die entsprechenden Bisamidine **19a-aa** überführt. Das mehrtägige Rühren in ethanolischem Chlorwasserstoff führte dabei zu keiner nennenswerten Hydrolyse des Amids. Auf diese Weise wurden 27 verschiedene Bisamidine dargestellt. Darunter finden sich lipophil und hydrophil substituierte Derivate. Eine genaue Auflistung der erhaltenen Endverbindungen findet sich in Abschnitt 4.1. Die Bisamidinierung von **16** führte zur Endverbindung **17**, welche einen Ethylester an der Carboxylfunktion trägt. Die freie Carbonsäure konnte auf diese Weise nicht dargestellt werden, da sie bei mehrtägigem Rühren in ethanolischem Chlorwasserstoff zwangsläufig in den Ethylester umgewandelt wird.

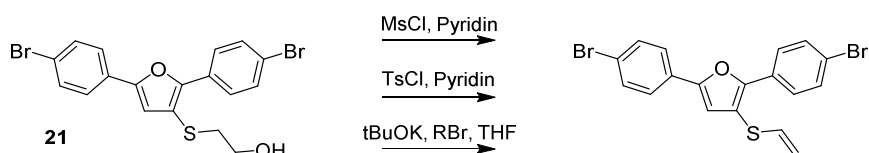
3.2.3 S-substituierte 3-Thiofuramidine

Als Alternative zu den 3-Acetamidfuramidinen (Unterabschnitt 3.2.2) war es auch Ziel dieser Arbeit, S-substituierte 3-Thiofuramidine zugänglich zu machen. Als Thioether sollten dabei verschiedene Reste am Furamidin-Grundgerüst angeknüpft werden. Grundlage der Syntheseroute war die 1,4-Addition von Schwefel-Nukleophilen an das Edukt **1**¹²⁷. Prinzipiell ist es möglich, den gewünschten Rest direkt im ersten Syntheseschritt über das entsprechende Thiol einzuführen und das Intermediat anschließend in drei Schritten (Zyklisierung, Biscyanierung, Bisamidinierung; Unterabschnitt 3.1.1) zum Bisamidin umzusetzen. Diese Route wurde aus verschiedenen Gründen jedoch nicht verfolgt. Zum einen sind viele Thiole mit einer erheblichen Geruchsbelästigung verbunden, was die Handhabung erschwert. Zum anderen erscheint es unattraktiv, die Derivatisierung im ersten Schritt durchzuführen. Jedes einzelne Derivat müsste anschließend umständlich ins Bisamidin überführt werden. Überlegungen, die Derivatisierung in einem späteren Schritt durchzuführen, resultierten in zwei Synthesestrategien, welche im Folgenden getrennt besprochen werden. Die dabei verwendeten Schwefel-Nukleophile 1-Mercaptoethanol und Thioessigsäure sind erfreulicher Weise wenig flüchtig.

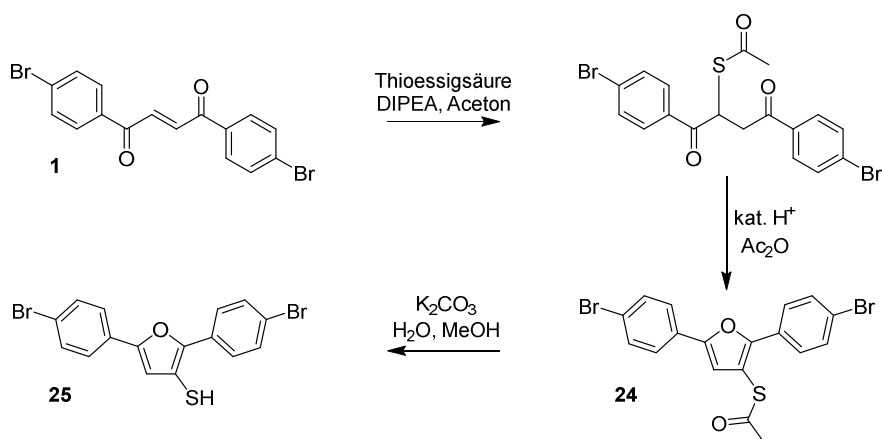
Abbildung 24: Synthese von **21**

Die erste Synthesestrategie basiert auf dem Intermediat **21**. Nach Addition von 1-Mercaptoethanol an **1**¹³³ und direkter Zyklisierung entstand das Intermediat **20**. Dabei wird die freie Hydroxyl-Gruppe acetyliert, was eine anschließende basische Hydrolyse des Esters unumgänglich macht. Auf diese Weise war die Verbindung **21** mit einer Gesamtausbeute von 40 % in ausreichender Menge darstellbar (s. Abbildung 24).

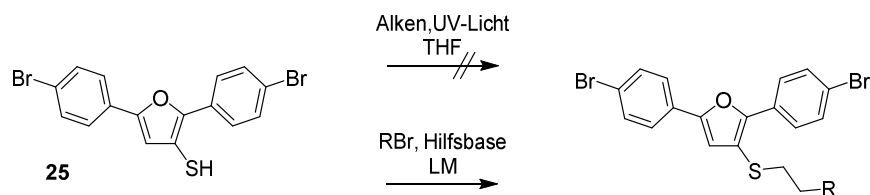
Die freie Hydroxylfunktion von **21** sollte anschließend aktiviert oder direkt alkyliert werden. Interessanterweise führte die Aktivierung mit Mesyl- oder Tosylchlorid zur nahezu vollständigen Eliminierung der Hydroxyl-Gruppe¹³⁴. Als Grund hierfür ist die energetisch günstige Konjugation des Alkens mit dem Thioether anzusehen. Im Zuge von Alkylierung kam es ebenfalls zur Elimination, was bei Einsatz von sperrigen Basen wie Kalium-*tert*-butanolat eine bekannte Nebenreaktion darstellt (Abbildung 25)¹³⁵. Die dehydratisierte Form von **21** in das entsprechende Bisamidin umzuwandeln, wurde aus zwei Gründen nicht durchgeführt. Einerseits könnte das Alken mit dem Palladium-Katalysator während der Biscyanierung im Sinne einer HECK-Kupplung mit den aromatischen Bromatomen reagieren¹³⁶. Andererseits war mit einer Addition von Chlorwasserstoff an die Doppelbindung während der Amidinierung zu rechnen, was zu schwer trennbaren Produktmischungen führen würde. Schließlich konnte mit dieser Route lediglich das Derivat **23** mit einer Hydroxyethyl-Substitution als Bisamidin erhalten werden. Sie ist somit ungeeignet für einfache Derivatisierungen der Grundstruktur. Letztlich erscheint nur der Einsatz von verschiedenen Thiolen im ersten Schritt erfolgsversprechend, wenngleich auch umständlich.

Abbildung 25: Derivatisierung von **21**

Eine alternative Route bedient sich der Thioessigsäure als Nukleophil für die MICHAEL-Addition¹³⁷. Eine Reaktion der Thioessigsäure als *O*-Nukleophil ist nicht aufgetreten, was die höhere Nukleophilie des Schwefelatoms in der Praxis bestätigt. Nach Addition und Zyklisierung ließ sich das Intermediat **24** isolieren. Das freie aromatische Thiol **25** konnte anschließend durch basische Hydrolyse mit einer Gesamtausbeute von 41 % dargestellt werden (s. Abbildung 26). Im Gegensatz zum 3-Hydroxyfuran-Derivat (Unterabschnitt 3.2.4) zeichnet sich das 3-Thiofuran-Derivat durch eine ausreichende Stabilität für nachfolgende Syntheseschritte aus.

Abbildung 26: Synthese von **25**

Die Alkylierung des Schwefelatoms von **25** sollte anschließend durch UV-Licht induzierte Photoaddition von Alkenen oder Alkylierung mittels Halogenalkanen erfolgen (s. Abbildung 27). Im Nachhinein verwundert es wenig, dass die UV-Licht-induzierte Photoaddition von Thiolen an Alkene¹³⁸ zu einer vollständigen Fragmentierung des Grundgerüsts führte. Handelt es sich bei Diarylfuranen doch um fluoreszierende Verbindungen, welche die durch UV-Bestrahlung aufgenommene Energie nur erschwert durch Molekülbewegungen wieder abgeben können. Als Folge kommt es zu Bindungsbrüchen und damit zur Bildung neuer reaktiver Zentren. Die DC-Untersuchung der Photoaddition von **25** an 2-Propen-1-ol wies nach 30 minütiger Bestrahlung bereits deutlich mehr als zehn Nebenprodukte auf und wurde daraufhin abgebrochen.

Abbildung 27: Derivatisierung von **25**

Alternativ bot sich die Alkylierung der aromatischen Thiol-Funktionen an. Die Annahme, dass die Alkylierung mit guten bis sehr guten Ausbeuten durchführbar sein müsste, zerstreute sich nach zahlreichen Versuchen. In Tabelle 5 sind die verwendeten Protokolle aufgelistet. Der Grund für die schlechten Ausbeuten offenbarte sich bei der Verwendung von Benzylchlorid als Alkylhalogenid. Trotz des bei S_N -Reaktionen reaktionsträgeren Chlor-Atoms zeigte der Ansatz die beste Ausbeute an alkyliertem Produkt¹³⁹. Leider war bei diesem Derivat die Abtrennung des Edukts äußerst schwierig, was große Verluste trotz eines Umsatzes von mehr als 90 % mit sich brachte. Der Grund für den guten Umsatz ist in der Benzyl-Stellung des Halogens zu sehen. Sie ermöglicht eine Reaktion nach dem S_N1 -Mechanismus, bei dem es intermediär zur Ausbildung eines stabilisierten Carbeniumions kommt. Dieses wird anschließend vom *S*-Nukleophil angegriffen. Handelt es sich wie bei **25** um ein sterisch sehr anspruchsvolles Nukleophil, läuft eine S_N1 - leichter als eine S_N2 - Reaktion ab. Bei letzterer ist durch gleichzeitigen Angriff von Nukleophil und Austritt der Abgangsgruppe mehr Raum erforderlich. Aus diesem Grund sind für 3-Brompropanol keine höheren Ausbeuten zu erwarten.

Tabelle 5: Alkylierung von **25**

Alkylhalogenid	LM	Hilfsbase	Zusatz	T [°C] / t [h]	Ausbeute [%]
3-Brom-propanol	DMF	K ₂ CO ₃	-	RT / 48	- ^a
3-Brom-propanol	THF	DBU	-	0 → RT / 24	12
3-Brom-propanol	THF	DBU	-	50 / 72	33
3-Brom-propanol	THF	Cs ₂ CO ₃	-	50 / 72	19
3-Brom-propanol	THF	Cs ₂ CO ₃	TBAI	50 / 24	- ^b
Benzylchlorid	THF	Cs ₂ CO ₃	TBAI	50 / 24	48 ^c

^a Edukt **25** kaum löslich in DMF

^b Fragmentierung

^c Edukt **25** nur schwer durch Chromatographie vom Produkt abtrennbar

Geeignete Alkylhalogenide sollten also eine Allyl- oder Benzylstellung des Halogenatoms aufweisen. Allylhalogenide kamen nicht in Frage, da die resultierende Doppelbindung im Molekül ein Angriffsziel für Chlorwasserstoff im letzten Schritt darstellte bzw. ihre

Hydrierung einen zusätzlichen Schritt erforderte. Desweiteren sind Allylhalogenide nur schwer zugänglich respektive sehr preisintensiv. Die Route mittels Benzylhalogeniden wurde nicht weiter verfolgt, da bereits das einfache durch Benzylchlorid modifizierte Derivat nicht bis zum Bisamidin umgesetzt werden konnte. Es ist zu vermuten, dass Spuren an freiem Thiol als Katalysatorgift wirkten und die Palladium-vermittelte Biscyanierung verhinderten¹⁴⁰. Letztlich konnte mit der auf **25** basierenden Syntheseroute kein Bisamidin synthetisiert werden. Trotzdem wurden die Intermediate in diese Arbeit aufgenommen um dem hohen praktischen Aufwand Rechnung zu tragen, der sich dahinter verbirgt.

3.2.4 3-Chlorfuramidin und Derivate

Eine mögliche Syntheseroute für asymmetrisch substituierte Furamide basiert auf dem 3-Chlorfuran-Derivat **27**. Dafür war es nötig das Edukt **1** möglichst effizient in das Intermediat **27** umzuwandeln. Für die Einführung des Chlor-Atoms wurde in einem ersten Schritt Chlorwasserstoff an die in **1** enthaltene Doppelbindung addiert. Dabei handelt es sich um eine 1,4-Addition an eine Akzeptor-substituierte Doppelbindung, ähnlich einer MICHAEL-Addition¹²⁷. Praktisch wurde das Edukt in Dichlormethan gelöst und Chlorwasserstoff unter Eiskühlung eingeleitet. Nach Aufarbeitung erhielt man ein Gemisch aus Edukt, **27** und dessen nicht zyklisierter Vorstufe. Dieses Produktgemisch wurde anschließend direkt im System Acetanhydrid/Phosphorsäure zyklisiert, um eine chromatographische Reinigung einzusparen. Als Resultat konnte sowohl **27** in geringer Ausbeute (20 %) und ein 3-Acetoxyfuran-Derivat als Hauptprodukt (58 %) isoliert werden (s. Abbildung 28). Die Literatur führt die Entstehung des 3-Acetoxyfuran-Derivats auf die Zyklisierung von **1** ohne vorherige Reduktion zurück¹⁴¹. Der Versuch, die aromatische Hydroxyl-Funktion nach Verseifung des Acetoxyfurans zur Derivatisierung zu nutzen, scheiterte an der Instabilität des 3-Hydroxyfurans.

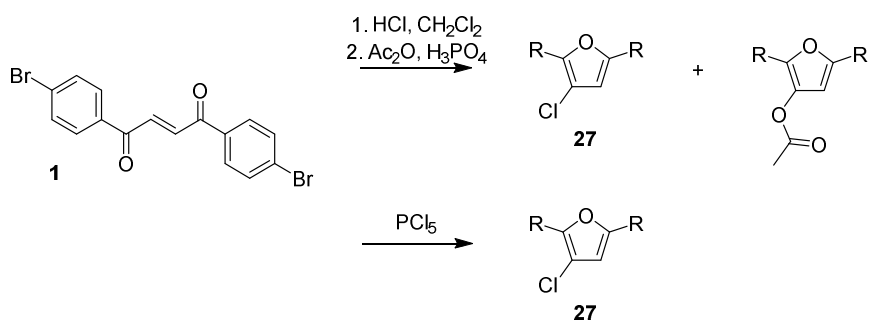


Abbildung 28: Synthese von **27**, R = p-Brombenzol

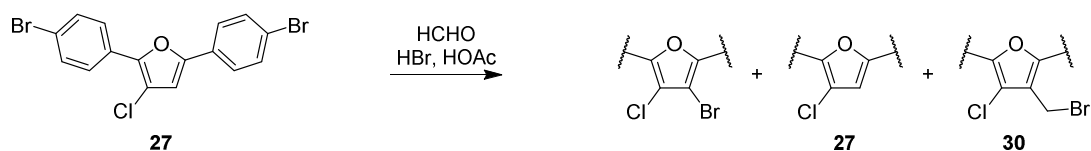
Eine Möglichkeit der Optimierung bestand darin, eine andere Methode zur Zyklisierung anzuwenden. Vielversprechender erschien jedoch, die Bedingungen so zu wählen, dass sich die Zyklisierung direkt an die Einführung des Chlor-Atoms anschließt. Die Durchführung im System Chlorwasserstoff/Dichlormethan ließ sich durch veränderte Reaktionsführung kaum begünstigen. Alternativ kann Phosphorpentachlorid gleichermaßen als Chlor-Donator und auch als wasserbindendes Agens eingesetzt werden. In der Literatur konnten 3-Chlorfurane durch die einfache Vermischung eines ungesättigten 1,4-Diketons mit der doppelten Menge Phosphorpentachlorid dargestellt werden¹⁴². Ein erster Versuch bestätigte den teilweisen Umsatz von **1** zu **27** unter diesen ungewöhnlichen, lösungsmittelfreien Bedingungen. Bei Verwendung eines Lösungsmittels kam es hingegen zur Fragmentierung des Edukts. Nach zahlreichen Versuchen (s. Tabelle 6) ließ sich die Ausbeute auf über 95 % steigern, indem die gemischten Feststoffe in einem Reagenzglas für 2 h auf 40° C erhitzt wurden. Auf Temperatur und Zeit musste dabei besonders geachtet werden, da 3,4-Dichlorfuran als Nebenprodukt auftreten kann. Ebenfalls entscheidend für den Erfolg der Reaktion waren die gründliche Vermengung der Edukte und die Verwendung eines engen Reagenzglases, in dem die Feststoffmischung besser verdichtet werden konnte.

Tabelle 6: Optimierung der Synthese von **27**, ausgehend von 1 g **1** und 2 g Phosphorpentachlorid

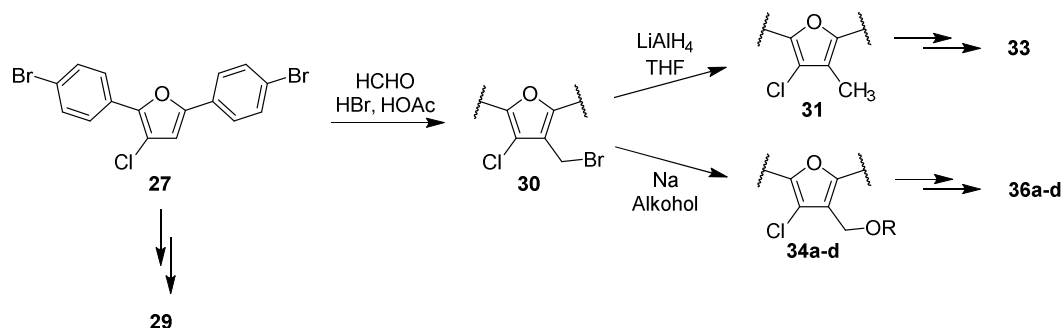
T [°C]	t [h]	Sonstige Bedingungen	Ausbeute [%]
50	0,5	Kolben mit Rührfisch, LM-frei	30
0 → RT	0,5	Kolben mit Rührfisch, THF (20 ml)	- ^a
RT	2	Reagenzglas, LM-frei	61
40	2	Reagenzglas, LM-frei	76
40	3	Reagenzglas, LM-frei	> 95

^aFragmentierung

Zur Derivatisierung des 3-Chlorfuramidins sollte ausgehend von **27** eine Brommethyl-Gruppe ins Molekül eingeführt werden (s. Abbildung 29). Die Anwendung des etablierten Protokolls (Unterabschnitt 3.1.1) führte zur Bildung eines schwierig zu trennenden Gemisches aus **27**, **30** und einem bromierten Nebenprodukt. Als Begründung ist der desaktivierende Einfluss des Chlor-Substituenten anzusehen¹⁴³. Dadurch kommt es zu einem erschwerten Austausch des Protons gegen die Brommethyl-Gruppe nach dem S_EAr-Mechanismus im Vergleich zum unsubstituierten Furan. Die dadurch nötige Verlängerung der Reaktionszeit führt zur teilweisen Bromierung des Furan-Kerns.

Abbildung 29: Einführung der Brommethyl-Gruppe bei **27**

In Abbildung 30 sind alle durchgeführten Derivatisierungen des Furan-Kerns und die zugehörigen Endprodukte zusammengefasst. Die Verbindungen **34a-d** konnten durch Veretherung des **30**-haltigen Gemisches mit entsprechenden Alkoholen dargestellt werden. Die verethereten Intermediate ließen sich dann leichter aus dem Produktgemisch abtrennen. Folglich war die Ausbeute lediglich für beide Schritte gemeinsam zu ermitteln (ab **27**), welche zudem mit höchstens 14 % gering ausfiel. Analog zu Dimethylfuramidin (Unterabschnitt 3.1.1) konnte das Intermediat **30** auch mittels Lithiumaluminiumhydrid zum 3-Methyl-4-chlorfuran-Derivat (**31**) reduziert werden. Die Verbindungen **27**, **31** und **34a-d** konnten anschließend in die Biscyanide, respektive die Bisamidine überführt werden (Unterabschnitt. 3.1.1). Die anfängliche Vermutung, dass das Furan-ständige Chloratom bei der Biscyanierung ebenfalls gegen eine Cyano-Gruppe ausgetauscht wird, hatte sich nicht bestätigt. Die verminderte Reaktivität des Chlor-Atoms gegenüber dem Palladium-katalysator genügte für einen regioselektiven Ablauf der Reaktion¹¹⁵.

Abbildung 30: Derivatisierung von **27**

3.3 Synthese *N*-substituierter Bisamidine

3.3.1 *N*-alkylierte Bisamidine

Im Rahmen dieser Arbeit sollte auch der Einfluss von Resten an den Stickstoffatomen der Amidinfunktion untersucht werden. Exemplarisch wurden dabei die beiden Amidin-Funktionen der Leitstruktur Dimethylfuramidin (**9**) mit einer Vielzahl verschiedener Reste derivatisiert. Als Ausgangspunkt für die Synthesestrategie wurde das Biscyanid **8** gewählt. Im Zuge der Umwandlung der Cyano-Gruppe zum Amidin war es möglich, durch Austausch der basischen Komponente im zweiten Teilschritt, den entsprechenden Rest einzuführen (Unterabschnitt. 3.1.1). Die Einstufensynthese ist in Abbildung 31 dargestellt.

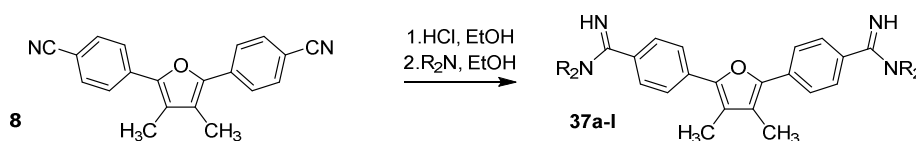


Abbildung 31: Synthese der *N*-alkylierten Bisamidine **37a-I**

Die Auswahl der verwendeten Amine umfasst einige aliphatische, cycloaliphatische, zwei aromatische und heterozyklische Vertreter (s. Tabelle 7). Ein Name wurde nur angegeben, wenn das Endprodukt isoliert und charakterisiert werden konnte. Letztendlich hat sich die Synthese als äußerst schwierig erwiesen, was einer Mehrfachalkylierung als Nebenreaktion geschuldet war. Der bekannte Syntheseweg für 2-Aryl-Imidazoline (**b**) basierend auf einem Cyanid und Ethylendiamin als Edukte veranschaulicht die Problematik (s. Abbildung 32)¹²³. Das unsubstituierte Stickstoffatom des initial gebildeten Amidins (**a**) wird sogleich im Zuge einer intramolekularen S_N2 -Reaktion substituiert. Dieser Sachverhalt verdeutlicht, dass das zweite Stickstoffatom unter geeigneten Bedingungen durch überschüssiges Amin verdrängt werden kann, was ein zweifach alkyliertes Amidin zur Folge hätte.

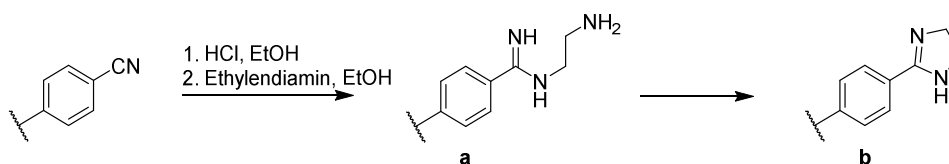
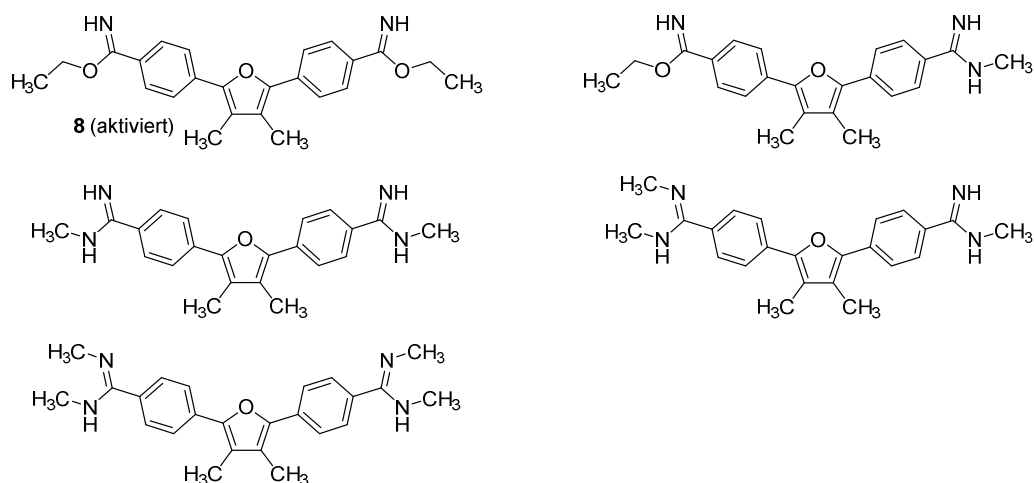


Abbildung 32: Reaktion von Ethylendiamin mit einem aromatischen Cyanid

Tatsächlich wurde bei Umsatz der zum Imidatester aktivierten Verbindung **8** mit Methylamin eine Mischung aus fünf Verbindungen erhalten, die mittels MPLC nicht separiert werden konnten (s. Abbildung 33).

Abbildung 33: Produktmischung bei Umsatz von **8** (aktiviert) mit Methylamin in Ethanol

Einzig die sterisch anspruchsvollen Derivate **37b**, **37c**, **37g** und **37h** konnten ohne nennenswerte Nebenprodukte dargestellt werden. Bei allen primären, aliphatischen Aminen hingegen wurde die Bildung der beschriebenen Mischung beobachtet. Ein Problem der Derivate **37i-l**, basierend auf sekundären Aminen, war die außergewöhnlich hohe Hygroskopizität. Die Strategie, durch Austausch des Gegenions weniger hygroskopische Derivate zu generieren, wurde lediglich für **37i** durchgeführt. Dabei offenbarte sich die Überlegenheit des Chlorid-Salzes gegenüber dem Formiat-Salz. Es bleibt weiterhin festzuhalten, dass die Nucleophilie aromatischer Amine nicht ausreicht, um die zum Imidatester aktivierte Verbindung **8** anzugreifen. Warum einige Derivate nur in Spuren darstellbar waren, konnte nicht aufgeklärt werden. Zusammenfassend konnten mit dieser synthetischen Strategie 12 *N*-alkylierte Derivate des Dimethylfuramidins dargestellt werden. Kritisch betrachtet hat sich die Prozedur jedoch als ungeeignet für die Synthese weiterer Derivate erwiesen.

Tabelle 7: Eingesetzte Amine und Ausbeuten bei der Synthese von **37a-l**

Name	Eingesetztes Amin	Ausbeute [%]	Name	Eingesetztes Amin	Ausbeute [%]
-	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_3$	0 ^a	37f		Spuren
37a	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	47	37g		37
-	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	0 ^a	37h		56
37b		73	-		0 ^b
-	$\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	0 ^a	-		69 ^c

Name	Eingesetztes Amin	Ausbeute [%]	Name	Eingesetztes Amin	Ausbeute [%]
37c		38	37i		23
-		0 ^a	37j		52
37d		11	37k		Spuren
37e		Spuren	37l		Spuren

^a mehrfach alkylierte Produkte nicht trennbar

^b kein Umsatz

^c Hauptprodukt vierfach alkyliert

3.3.2 Prodrugs des Dimethylfuramidins

Im Hinblick auf Zellpermeabilität und Bioverfügbarkeit war es auch ein Ziel dieser Arbeit, die Zugänglichkeit von Prodrugs der Amidin-Funktion zu ermitteln. Als Leitsubstanz diente dabei Pafuramidin, welches ein bekanntes Prodrug des Furamidins darstellt. Dabei wurde durch einen Methoxy-Substituenten der Amidin-Funktion die Basizität der Verbindung vermindert, wodurch die Bioverfügbarkeit erhöht werden konnte¹⁴⁴. Exemplarisch sollte die Anwendbarkeit der Prodrug-Synthese in Anlehnung an ANBAZHAGAN et al. für die Verbindung **9** untersucht werden¹⁰⁰ (s. Abbildung 34). Ausgehend von **8** wurde zunächst Hydroxylamin an die vorhandenen Cyano-Funktionen addiert. Dafür musste Hydroxylamin mit Hilfe von Kalium-*tert*-butanolat in Dimethylsulfoxid aus seinem Hydrochlorid-Salz freigesetzt und anschließend mit **8** versetzt werden. Nach Reaktionsende konnte die Verbindung **38** durch Zugabe von Wasser und anschließende Filtration mit einer Ausbeute von 78 % isoliert werden. Die Reinheit des Rohprodukts belief sich auf 90 %, was für den nachfolgenden Schritt ausreichend war, für die biologische Testung hingegen musste das Rohprodukt einer chromatographischen Reinigung unterzogen werden. Die Hydroxyl-Funktionen von **38** wurden anschließend durch Natriumhydroxid im System Dioxan/Wasser deprotoniert und mittels Dimethylsulfat methyliert. Um die Methylierung weiterer nukleophiler Atome (Stickstoffatome des Amidins) zu vermeiden, wurde Dimethylsulfat nicht im Überschuss zugesetzt. Als Folge traten Mischungen aus unverändertem, einfach und zweifach methyliertem Produkt auf, welche aber unproblematisch durch Säulenchromatographie getrennt werden konnten. Somit wurde das einfach methylierte Derivat **39a** neben dem zweifach methyliertem Derivat **39b** dargestellt und die Anwendbarkeit der Syntheseroute bestätigt. In Abhängigkeit von den biologischen Test-

ergebnissen der synthetisierten Bisamidine können ausgewählte Derivate zu einem späteren Zeitpunkt ebenfalls in die entsprechenden Prodrugs überführt werden, um eine tiefergehende Betrachtung der Wirksamkeit *in vivo* anzustellen.

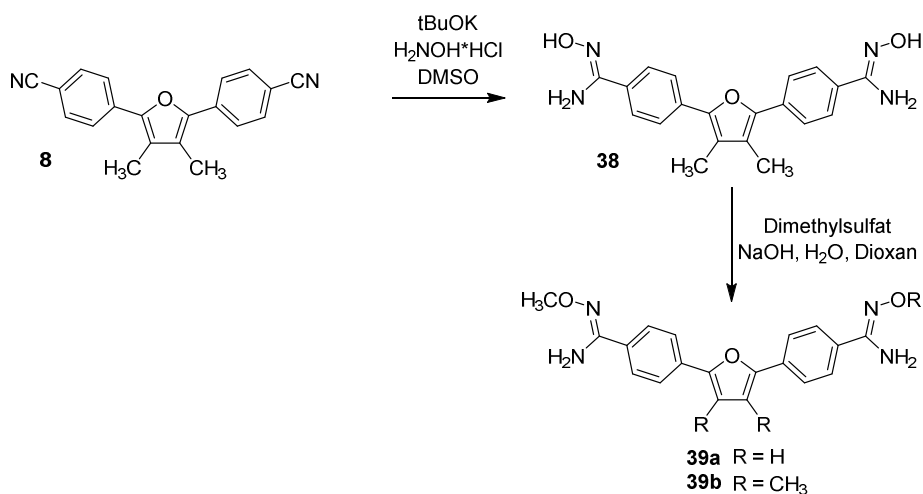
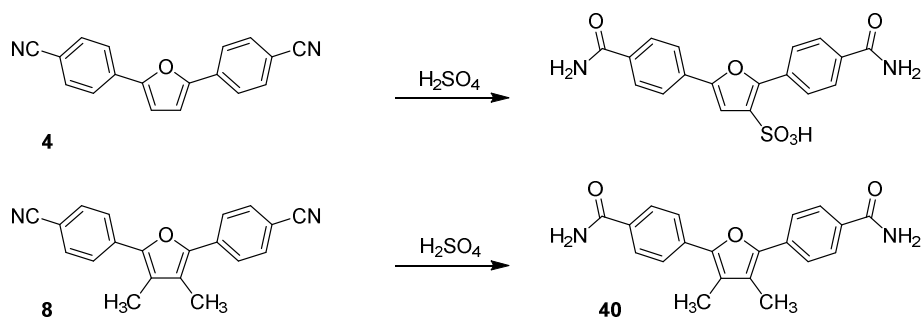


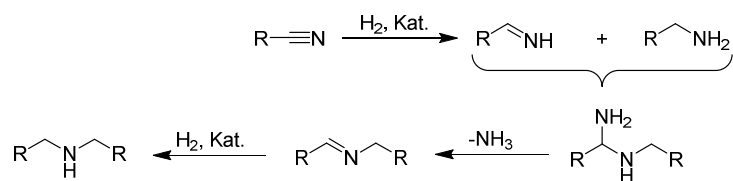
Abbildung 34: Synthese der Prodrugs **38**, **39a** und **39b**

3.4 Bisamid- und Bisaminanaloge

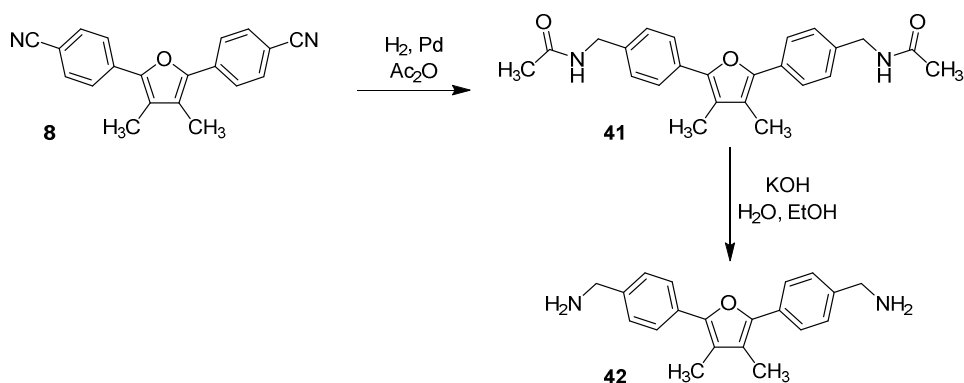
Neben einer Serie von Bisamidinen sollten im Rahmen dieser Arbeit auch Negativkontrollen für die Leitstruktur synthetisiert werden. Diese tragen anstelle aromatischer Amidin-Funktionen Amide oder Amine. Sie dienen dem Nachweis, dass es sich bei den Amidin-Funktionen um ein für die Wirkung essentielles Strukturelement handelt. Ziel war es, ausgehend vom Biscyanid **4**, die Cyano-Funktionen in Amide oder Amine zu überführen. Die saure Hydrolyse eines Cyanids verläuft über die Zwischenstufe eines Amids und resultiert letztlich in der entsprechenden Carbonsäure¹⁴⁵. Es galt also, die Bedingungen so zu wählen, dass die Hydrolyse auf Stufe des Amids zum Stillstand kommt. In der Literatur wurde die Reaktion durch kurzzeitiges Einwirken von konzentrierter Schwefelsäure bereits für das Biscyanid **4** realisiert¹⁴⁶. Die Reaktion konnte jedoch dieser Vorschrift folgend nicht reproduziert werden, da neben der partiellen Hydrolyse auch eine Sulfonylierung¹⁰⁶ des Furan-Rings auftrat. Um diese Nebenreaktion zu vermeiden, genügte es, als Edukt **8** zu verwenden. Durch die Methylgruppen waren keine weiteren Reaktionen am Furan-Kern möglich (s. Abbildung 35). Auf Grund der sehr schlechten Löslichkeit des Rohprodukts war dessen chromatographische Reinigung ebenfalls problematisch. Letztendlich gelang es, die Verbindung **40** mit einem ungewöhnlichen Gradienten aus Chloroform/Dimethylformamid mit Kieselgel als stationärer Phase zu reinigen.

Abbildung 35: Synthese von **40**

Neben **40** sollte auch das entsprechende Bisamin **42** durch Reduktion des Biscyanids dargestellt werden. Zunächst wurde dafür die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran erprobt, welche nicht zum gewünschten Produkt führte. Auch durch Hydrierung am Palladium-Katalysator konnte die Verbindung nicht dargestellt werden, da sich eine große Zahl an Nebenprodukten bildete. Erstmals erprobten SABATIER und SENDERENS¹⁴⁷ die katalytische Hydrierung von organischen Cyaniden, doch ihre Bemühungen scheiterten an der Bildung komplexer Produktgemische. Diese bestanden neben dem gesuchten Produkt, einem primären Amin, auch aus sekundären und tertiären Aminen¹⁴⁸ (s. Abbildung 36). Sie machten dafür intermediär gebildete Imine verantwortlich. Diese reagieren mit bereits entstandenen Aminen zu Aminen, die unter Ammoniakabspaltung in Azomethine übergehen und schließlich zu sekundären Aminen reduziert werden. Diese wiederum bilden mit weiteren Iminen nach der gleichen Reaktionsfolge tertiäre Amine.

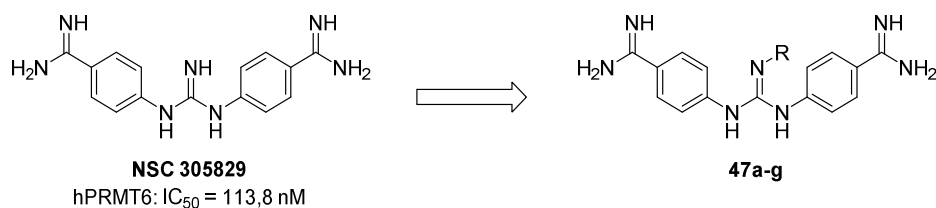
Abbildung 36: Bildung von Nebenprodukten bei der Hydrierung von organischen Cyaniden¹⁴⁸

Durch die Verwendung von Acetanhydrid als Lösungsmittel lässt sich die Reaktion zugunsten primärer Amine als Produkt verschieben da nukleophile Intermediate durch Acetylierung abgefangen werden¹⁴⁸. Als Produkt erhält man dementsprechend Verbindung **41**, deren Acetyl-Gruppen sich durch basische Hydrolyse im Anschluss entfernen lassen (s. Abbildung 37).

Abbildung 37: Synthese von **41** und **42**

3.5 Synthese Guanidin-basierter Derivate

Beim Screening verschiedener Verbindungen an der hPRMT6 zeigte das potenteste Bisamidin NSC **305829** einen IC_{50} -Wert von $113,8 \pm 11,5$ nM. Die Verbindung zeichnet sich durch eine zentrale Guanidin-Struktur aus, bei der N^1 und N^2 jeweils einen 4-Amidino-phenyl-Rest tragen. Zunächst sollte in Anlehnung an das Konzept der Furamidin-basierten Verbindungen die Grundstruktur erhalten und verschiedene Reste am freien Guanidin-Stickstoff eingeführt werden (s. Abbildung 38).

Abbildung 38: NSC **305829** und daraus abgeleitete Derivate

Für die Syntheseplanung war die Zugänglichkeit der zentralen Guanidin-Struktur maßgeblich. Aus der Fülle an literaturbekannten Methoden erschienen zwei Wege besonders geeignet für die Synthese der Guanidin-Struktur und mögliche Derivatierungen. Die Umsetzung von Thioharnstoffen mit Methyljodid ergibt *S*-methylierte Isothioharnstoffe, deren Methylschwefel-Rest durch Stickstoff-Nukleophile substituiert werden kann¹⁴⁹ (Methode **A**). Bei Methode **B** hingegen nutzt man die Reaktivität einer Carbodiimid-Gruppe, welche durch Addition von Stickstoff-Nukleophilen in die entsprechenden Guanidine überführt werden kann¹⁵⁰. Die Carbodiimid-Gruppe lässt sich wiederum durch Dehydratation entsprechender Harnstoffe darstellen¹⁵⁰ (s. Abbildung 39).

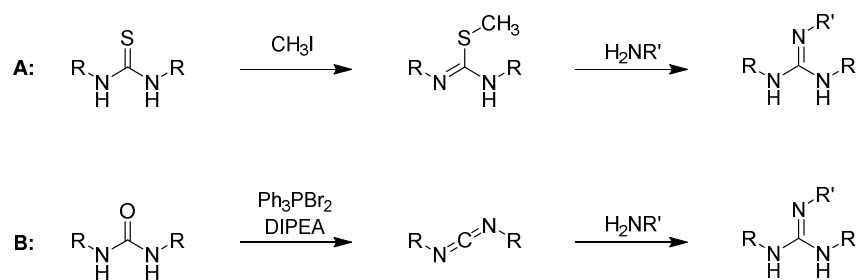
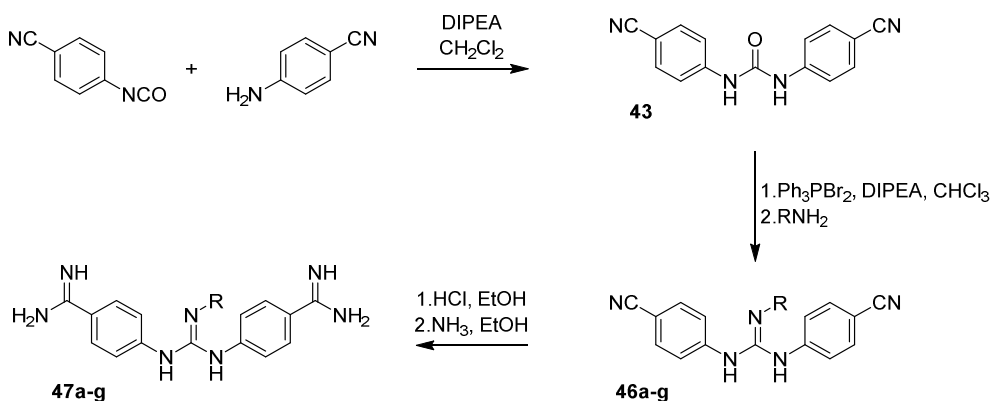


Abbildung 39: Synthese der Guanidin-Grundstruktur

Beiden Methoden gemein ist die Möglichkeit zur Derivatisierung durch Einsatz verschiedener *N*-Nucleophile. Unterschiede liegen vor allem im zeitlichen Anspruch der Reaktionen. Bei der milderen Methode **A** sind sehr lange Reaktionszeiten für eine vollständige Substitution nötig, wohingegen die Dehydratation und anschließende Addition bei Methode **B** nach wenigen Stunden abgeschlossen sind. Limitierend bei Methode **A** sind, abgesehen vom Schwefelatom des Thioharnstoffs, weitere nucleophile Gruppen, die mit Methyljodid reagieren können. Methode **B** hingegen lässt sich nicht mit anderen dehydratisierbaren Gruppen in Einklang bringen. Entscheidend für diese Arbeit war der zeitliche Faktor, sodass Methode **B** die Grundlage für die weitere Synthesepanung darstellte, zumal die Ausgangsverbindung **43** keine mit der weiteren Syntheseroute inkompatiblen Gruppen enthielt.

Die Gesamtsynthese der Guanidin-Derivate ist in Abbildung 40 dargestellt. Das Harnstoff-Derivat **43** ließ sich durch die Addition von 4-Cyanophenylisocyanat und 4-Aminobenzonitril in quantitativen Ausbeuten darstellen. Nachfolgend wurde **43** dehydratisiert und das resultierende Carbodiimid-Derivat *in situ* mit einer Auswahl von primären Aminen in die Biscyanide **46a-g** überführt. Diese wiederum wurden anschließend nach dem bekannten Protokoll (Unterabschnitt 3.1.1) in die Bisamidine **47a-g** überführt.

Abbildung 40: Gesamtsynthese der Verbindungen **47a-g**

Die Dehydratation mittels Triphenylphosphindibromid wurde von BESTMANN et al. 1968 erstmals beschrieben¹⁵⁰. Zunächst greift das Sauerstoffatom des Harnstoffs am positiv polarisierten Phosphoratom an. In einem zweiten Schritt kommt es Basen-vermittelt zur Elimination von Triphenylphosphinoxid, der freiwerdende Bromwasserstoff wird dabei von einer Hilfsbase gebunden (s. Abbildung 41). Triebkraft der Reaktion stellt die hohe Affinität des Phosphors zu Sauerstoffatomen dar. Die Cyano-Gruppen im Molekül stellen im Hinblick auf die Dehydratation und Amin-Addition kein Problem dar. Zum einen sind Cyano-Gruppen durch die Dehydratation von Amiden unter den gleichen Reaktionsbedingungen darstellbar¹⁵⁰. Zum Anderen ist bei der Zugabe der primären Amine keine Addition an die Nitrile zu erwarten. Die Nukleophilie der Amine ist hierfür nicht ausreichend, insbesondere im Hinblick auf die begrenzte Reaktionszeit. Die gesammelten Erfahrungen aus der Amidin-Synthese zeigten, dass dafür sowohl eine Aktivierung des Nitrils als auch längere Reaktionszeiten nötig sind (Unterabschnitt 3.1.1).

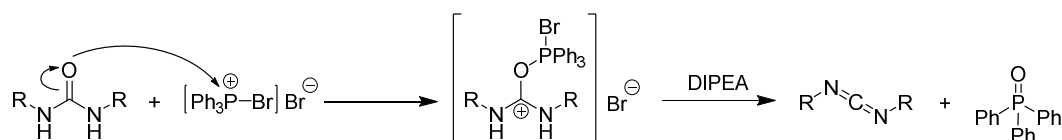
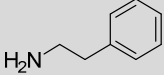
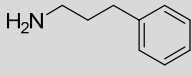
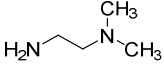
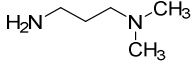
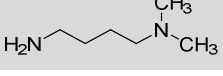
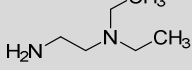
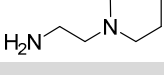

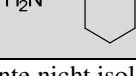


Abbildung 41: Dehydratation von Harnstoff durch Triphenylphosphindibromid¹⁵⁰

Das entstandene Carbodiimid stellt eine reaktive Zwischenstufe dar, welche beispielsweise im Fall von Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) bei der Aktivierung von Carbonsäuren verwendet wird¹⁵¹. Nach BESTMANN et al. ist es möglich, durch Zugabe von Aminen die reaktive Zwischenstufe direkt aus dem Reaktionsgemisch in entsprechende Guanidine zu überführen¹⁵⁰. Eine aufwändige Reinigung der reaktiven Carbodiimide lässt sich auf diese Weise vermeiden. Die verwendeten Amine und die erhaltenen Ausbeuten sind in Tabelle 8 aufgelistet. Neben primären Aminen wurde auch Piperidin als sekundäres Amin eingesetzt, das entsprechende Produkt **46h** konnte jedoch weder isoliert, noch analytisch nachgewiesen werden. Auch bei Einsatz von Cyclohexylmethylamin (**46i**) konnte kein Umsatz beobachtet werden. Erfolgreich verlief die Synthese nur bei primären Aminen, welche mindestens zwei Methylengruppen Abstand zu einem weiteren Rest aufwiesen. Sterische Gründe erscheinen hier als Erklärung am wahrscheinlichsten. Es muss aber auch erwähnt werden, dass vor allem lipophil-substituierte Guanidine ein ähnliches Laufverhalten wie Triphenylphosphinoxid, ein Nebenprodukt der Dehydratisierung, zeigten. Dadurch waren die Produkte nur unvollständig durch chromatographische Verfahren isolierbar, was sich in reduzierten Ausbeuten von ca. 30-60% widerspiegelte.

Tabelle 8: Verwendete Amin-Edukte und Ausbeuten der Synthese von Guanidin-Derivaten

Produkt	eingesetztes Amin	Ausbeute [%]	Produkt	eingesetztes Amin	Ausbeute [%]
46a		53	46b		63
46c		63	46d		45
46e		31	46f		48
46g		41	46h		0 ^a
46i		0 ^a			

^a Produkt konnte nicht isoliert werden

Die Zwischenverbindungen wurden anschließend analog zu Furamidin (Unterabschnitt 3.1.1) in die Bisamidine **47a-g** überführt. Die auftretenden Schwierigkeiten bei der Reinigung bedingt durch die hohe Polarität von Bisamidinen haben sich durch die Guanidin-Struktur im Vergleich zur Furan-Serie weiter zugespitzt. Es zeigte sich, dass die Retention der Substanzen auf RP-18-Säulen unzureichend für präparative und analytische Bemühungen war. Normalphasen-Kieselgel konnte wegen einer zu starken Retention nicht verwendet werden. Durch Umstellung der HPLC-Methode auf eine RP-8-Phase und Verwendung von Säulen mit einer längeren Trennstrecke für MPLC konnte dieses Problem gelöst werden.

4 Biologische Evaluierung der Verbindungen

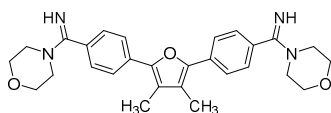
4.1 Übersicht aller synthetisierten Verbindungen

In Tabelle 9 sind die 70 in dieser Arbeit synthetisierten Endverbindungen dargestellt. Die enthaltenen acht literaturbekannten Verbindungen wurden durch die Angabe einer Quelle kenntlich gemacht. Eine Einteilung erfolgte dabei in Gruppen chemischer Ähnlichkeit und nicht zwingend nach der Nomenklatur. Eine aufsteigende Auflistung der Verbindungen nach Benennung findet sich im experimentellen Teil, Abschnitt 6.3. Aus Platzgründen werden bei der Diskussion der biologischen Daten nur noch ausgewählte Strukturformeln dargestellt.

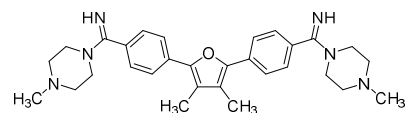
Tabelle 9: Synthetisierte Endverbindungen

Einfache Derivate des Furamidins			
Name	Struktur	Name	Struktur
5 ¹⁰⁹ BSF1		5m BSF1m	
9 ¹⁰⁹ BSF2		29 ¹⁰⁹ BSF43	
33 ¹⁰⁹ BSF45			
N-substituierte Derivate des Dimethylfuramidins			
Name	Struktur	Name	Struktur
37a BSF51		37b ¹⁵² BSF2P	
37c BSF55		37d BSF57	
37e ¹⁵² DC6		37f DC7	
37g ¹⁵² BSF59		37h BSF60	
37i BSF52		37j BSF58	

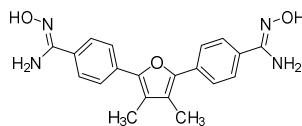
37k
DC2



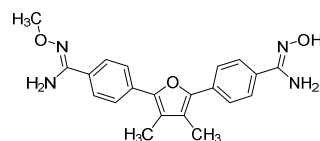
37l
DC3



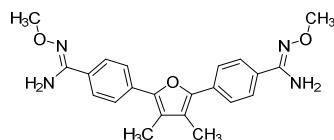
38
BSF2H



39a
BSF2Em



39b
BSF2E



3,4-Bisalkoxyfuramidine

Name	Struktur	Name	Struktur
12a BSF3		12b BSF4	
12c BSF5		12d BSF6	
12e BSF7			

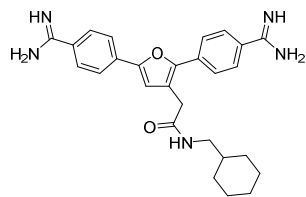
3-Chlor-4-alkoxyfuramidine

Name	Struktur	Name	Struktur
36a BSF46		36b BSF47	
36c BSF48		36d BSF49	

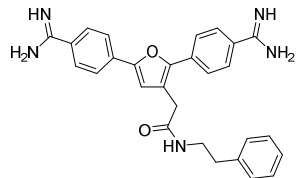
3-Acetamidfuramidine

Name	Struktur	Name	Struktur
19a BSF11		19b BSF12	

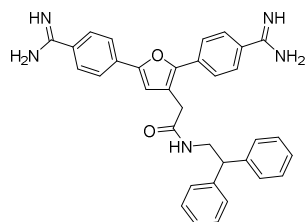
19c
BSF20



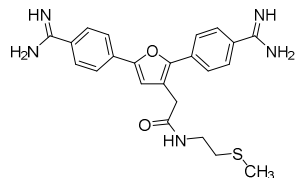
19e
BSF30



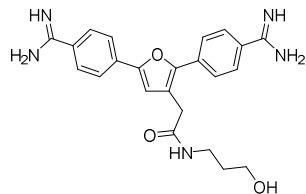
19g
BSF38



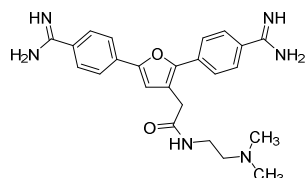
19i
BSF32



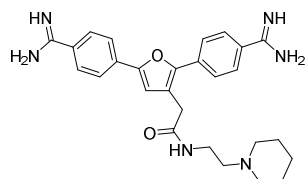
19k
BSF23



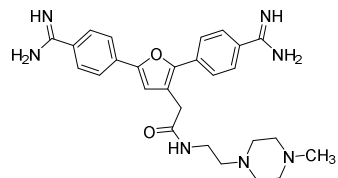
19m
BSF14



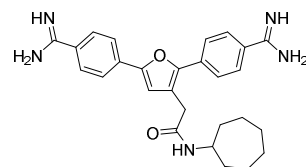
19o
BSF16



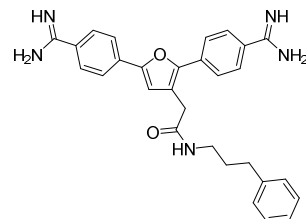
19q
BSF19



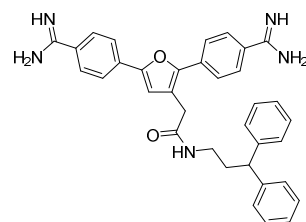
19d
BSF22



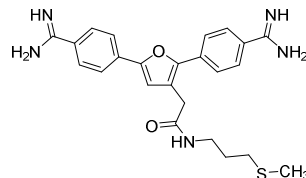
19f
BSF31



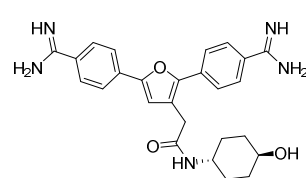
19h
BSF39



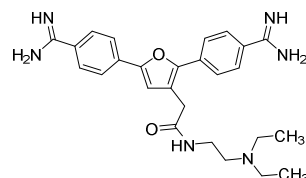
19j
BSF33



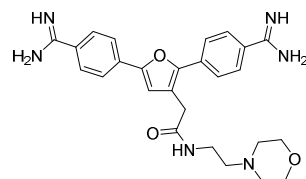
19l
BSF24



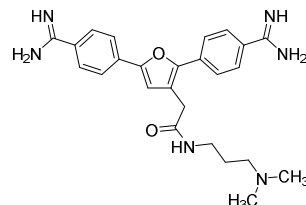
19n
BSF15



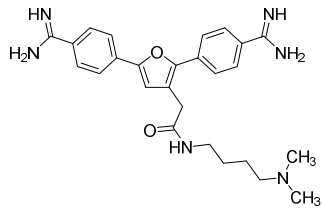
19p
BSF35



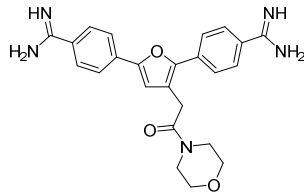
19r
BSF17



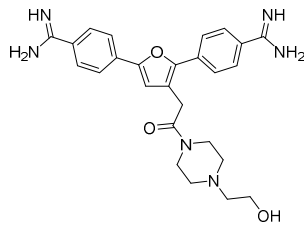
19s
BSF18



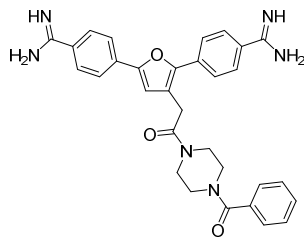
19u
BSF34



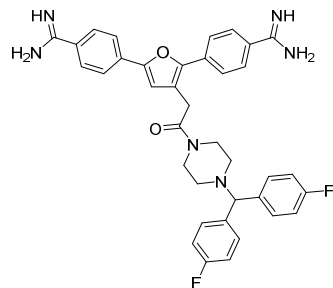
19w
BSF29



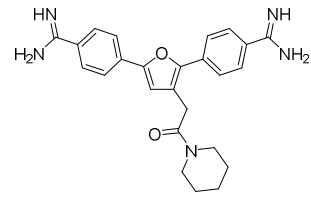
19y
BSF27



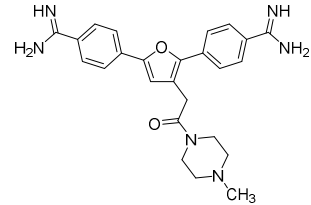
19aa
BSF40



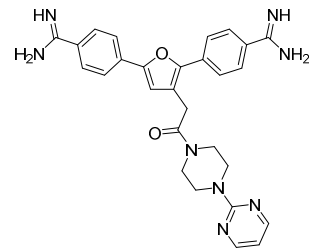
19t
BSF13



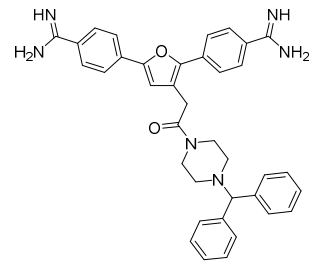
19v
BSF25



19x
BSF26

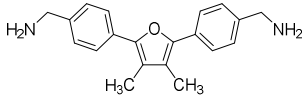
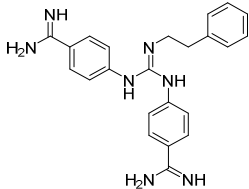
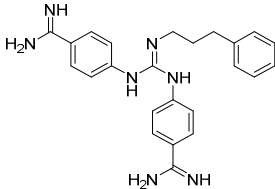
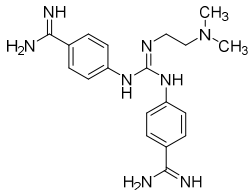
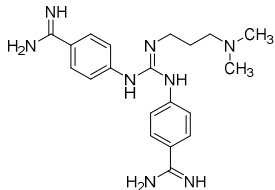
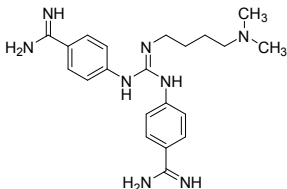
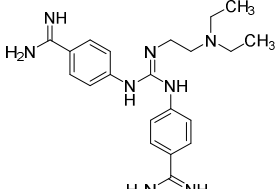
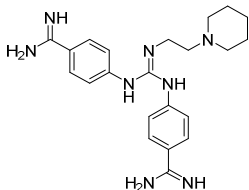


19z
BSF28



Verschiedenartige Verbindungen

Name	Struktur	Name	Struktur
17 BSF10		23 BSF41	
44 ¹⁶⁶ BSH		45 BSHH	
40 BSK1		41 BSK2	

42 BSK3			
Guanidin-basierte Derivate			
Name	Struktur	Name	Struktur
47a BSG3		47b BSG4	
47c BSG1		47d BSG8	
47e BSG9		47f BSG6	
47g BSG7			

4.2 Untersuchungen zur Toxizität

4.2.1 Wirkung auf humane Zelllinien

Die Toxizität der synthetisierten Substanzen wurde an drei verschiedenen humanen Zelllinien bestimmt. Neben Zellen der HEK-Zelllinie (*human embryonal kidney*) wurden auch die Krebszelllinien Jurkat (T-Lymphozyten) und SH-SY5Y (Glioblastoma-Zellen) verwendet. Die Bestimmung erfolgte mittels des Alamar Blue® Viabilitätstests und wurde von DR. FRANK ERDMANN am Institut für Pharmazie, Abt. Pharmakologie, in Halle (Saale) durchgeführt. Dabei wurden die Zellen mit der jeweiligen Verbindung in einer Konzentration von 50 µM für 48 h inkubiert. Die metabolische Aktivität der Zellen kann anschließend mittels Fluoreszenzmessung erfasst werden. Ein starke Fluoreszenz korreliert dabei mit einer hohen metabolischen Aktivität, respektive vielen Reduktionsäquivalenten, die den Fluoreszenzfarbstoff Resorufin freisetzen (s. Abbildung 42).

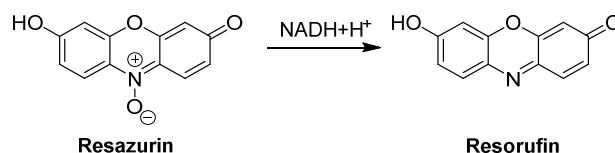
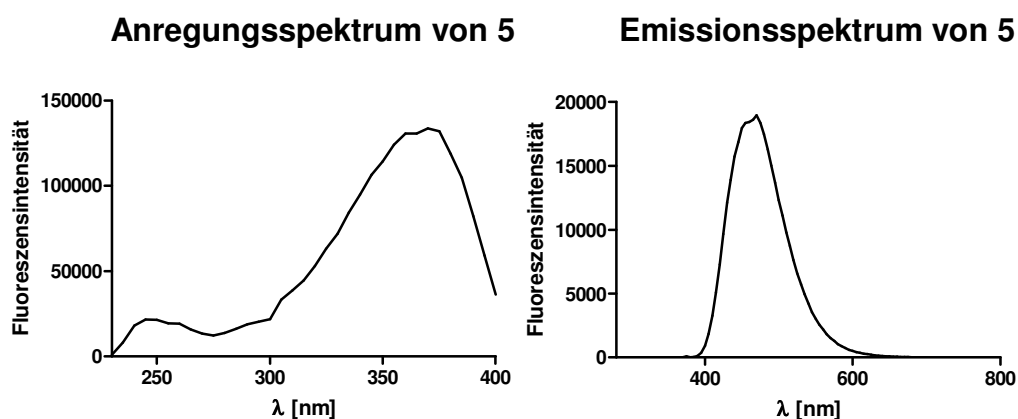


Abbildung 42: Messprinzip des Alamar Blue® Viabilitätstests

Da es sich bei den meisten Endverbindungen ebenfalls um fluoreszierende Strukturen handelt, musste zunächst angenommen werden, dass eine Interferenz mit dem Assay zu verfälschten Ergebnissen führen könnte. Aus diesem Grund wurden vorab die spektroskopischen Eigenschaften für einige Derivate bestimmt. Abbildung 43 zeigt exemplarisch für Verbindung **5** das Anregungs- und Emissionsspektrum. Verglichen mit dem Farbstoff Resorufin, welcher bei der Wellenlänge 544 nm angeregt und bei der Emissionswellenlänge 590 nm vermessen wird, kann eine Interferenz basierend auf den Fluoreszenzeigenschaften der Endverbindungen mit Furamidin-Chromophor somit ausgeschlossen werden.

Abbildung 43: Fluoreszenzeigenschaften von **5**, Anregungsspektrum für Emission bei $\lambda = 480$ nm, Emissionsspektrum für Exzitation bei $\lambda = 365$ nm

Die Ergebnisse des Viabilitätstests sind in Abbildung 44 dargestellt. Die Leitstrukturen **5** und **9** zeigen keine toxischen Eigenschaften bei einer Konzentration von 50 μM auf HEK293-Zellen. Ebenfalls untoxisch bei 50 μM sind die 3,4-Bisalkoxymethylfuramide **12a-12e**, die *N*-substituierten 3-Acetamidfuramide **19a-aa** sowie die Guanidin-Derivate **47a-g**. Im Gegensatz dazu zeigen die 3-Chlorfuramide (**29**, **33**, **36a-d**), die meisten *N*-alkylierten Derivate von **9** (**37a-i**) sowie das Monoamidin **5m**, der asymmetrische Prodrug von **9** (**39a**) und das Bisaminanalog von **9** (**42**) eine starke Verminderung der HEK-Viabilität, was sie einer Weiterentwicklung faktisch ausschließt. Schlüssigerweise zeigen die auf HEK-Zellen toxisch wirkenden Substanzen ebenfalls eine drastische Verminderung der Viabilität bei den getesteten Krebszelllinien. Jedoch weisen einige Derivate, darunter die Leitstruktur **9** sowie einige lipophil-substituierte 3-Acetamid-

furamide (z.B.: **19e**, **19f**) eine spezifische Toxizität für Krebszelllinien verglichen mit den HEK-Zellen auf. Dies kann als erster Hinweis auf eine selektive Beeinflussung maligner Zellen gewertet werden. Ein Zusammenhang mit der Wirkung an den epigenetischen Zielproteinen (Abschnitt 4.3) ist allerdings nicht herstellbar, womit aufgrund der Komplexität des zellulären Systems auch nicht zwingend zu rechnen ist. Welchen Einfluss eine Vielzahl an Zusatzeffekten, wie Zellpermeabilität, Metabolismus oder Efflux-Pumpen um nur einige zu nennen, ausüben, lässt sich nur schwer abschätzen. Auffällig ist, dass es sich bei allen zellulär aktiven Substanzen um lipophile Derivate handelt. Es liegt somit Nahe, einen Zusammenhang mit der Zellpermeabilität herzustellen.

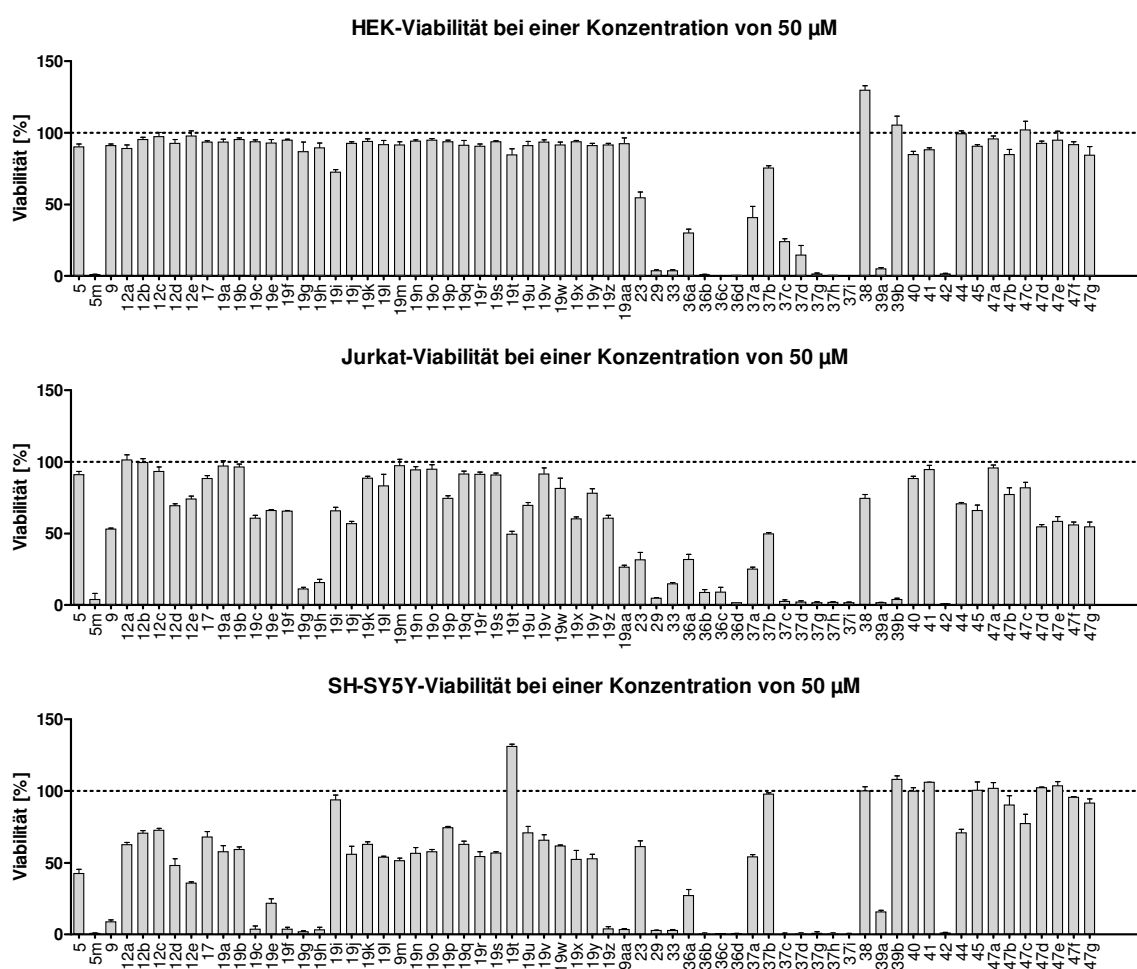


Abbildung 44: Toxizität der Endverbindungen auf humane Zelllinien

In Tabelle 10 sind IC_{50} -Werte für ausgewählte Derivate aufgeführt. Bemerkenswert ist, dass Verbindung **37b** für alle Zelllinien untoxisch ist. Bei der Verbindung handelt es sich um Dimethylfuramidin mit einer *i*-Propyl-Substitution an jeder Amidin-Funktion. Sowohl die unsubstituierte Verbindung **9**, als auch Derivate mit anderen Alkylresten an der Amidin-Funktion (z.B.: **37a** (Ethyl-) oder **37c** (Isobutyl-)) weisen eine deutlich höhere

Toxizität auf. Diese Besonderheit von Verbindung **37b** ist für die Entwicklung eines anti-parasitären Wirkstoffs durchaus wertvoll (Unterabschnitt 4.2.4). Andere Derivate zeigen eine spezifische Toxizität für Krebszelllinien. Die Bestimmung der IC₅₀-Werte ergab eine halbmaximale Hemmkonzentration im Bereich von 20 µM bis 50 µM. Ob dies für eine zukünftige Verwendung als zytostatischen Wirkstoff ausreicht, bleibt insbesondere vor dem Hintergrund fraglich, dass die Entwicklung von Pafuramidin wegen Leber- und Nierentoxizität eingestellt wurde⁹⁶. Trotz der antiprotozoalen Wirksamkeit im nanomolaren Bereich wurden bei der notwendigen Dosierung toxische Effekte auf den humanen Organismus beobachtet. Ist die Wirksamkeit auf die Zielstruktur nun um den Faktor 1000 verschlechtert, ist eine Zuspitzung der toxischen Nebeneffekte durch eine höhere nötige Dosierung zu erwarten.

Tabelle 10: IC₅₀-Werte [µM] ausgewählter Verbindungen für humane Zelllinien, n.b. = nicht bestimmt, ±SD

Name	HEK	Jurkat	SH-SY5Y
9	n.b.	36,36±2,75	30,04±2,64
19c	n.b.	42,25±6,68	27,27±0,65
19e	n.b.	30,19±3,22	51,24±3,02
19f	n.b.	31,49±7,36	20,61±2,04
19z	n.b.	39,11±1,09	22,17±1,12
37a	33,29±2,61	n.b.	n.b.
37b	> 300	> 300	> 300
37c	33,06±1,98	n.b.	n.b.
37d	28,89±2,99	n.b.	n.b.
37h	2,55±0,39	n.b.	n.b.

4.2.2 Hämolytische Aktivität

Derivate, die durch besondere Toxizität bei HEK-Zellen aufgefallen waren, wurden anschließend im Hinblick auf eine unspezifische Störung der Membranfunktion untersucht. Dafür wurden die ausgewählten Verbindungen mit humanem CPDA2-Blut in einer Konzentration von 500 µM für 15 min inkubiert. Anschließend konnte der Gehalt an freiem, nicht zellulär gebundenem Hämoglobin nach Zentrifugation im Überstand durch Absorption ermittelt werden. Dieser Wert ist ein Maß für das Vermögen einer Substanz, Erythrozyten unspezifisch zu lysieren. In diesem sogenannten Hämolyse-Assay, durchgeführt von DR. FRANK ERDMANN am Institut für Pharmazie, Abt. Pharmakologie, in Halle (Saale), wird eine 100 %ige Hämolyse durch das Tensid Triton-X100 als Standard

definiert. Im Vergleich mit der DMSO-Kontrolle weisen die meisten Verbindungen eine kaum merkliche hämolytische Aktivität auf. Einzig **5m** und **36d** führen zu einer quantitativen Lyse der Erythrozyten, bezogen auf den Triton-X100-Standard (s. Abbildung 45). Was bei dem Monoamidin **5m** noch schlüssig ist, erinnert es im Aufbau doch stark an ein Tensid mit lipophilem Molekülteil und polarer Kopfgruppe, wirft dies bei Verbindung **36d** hingegen Fragen auf. Verglichen mit der ebenfalls HEK-toxischen Verbindung **36a** verwundert es, dass die Verlängerung der Ether-Substitution um zwei Methylengruppen zu einer solch drastischen Änderung im hämolytischen Verhalten führt. Zudem muss aufgrund der Daten davon ausgegangen werden, dass die auffallende Toxizität der 3-Chlorfuranidine auf HEK-Zellen (s. Abbildung 44) auch auf anderen Mechanismen basiert und die hämolytische Aktivität von **36d** diese additiv verstärkt. Weiterhin ist zu beachten, dass die Toxizität an HEK-Zellen im Konzentrationsbereich von 50 μM , der Hämolyse-Assay hingegen bei 500 μM durchgeführt wurde. Welchen Anteil die hämolytische Aktivität an der Toxizität auf HEK-Zellen somit tatsächlich ausmacht, lässt sich auf Grundlagen dieser Daten nur schwer ableiten.

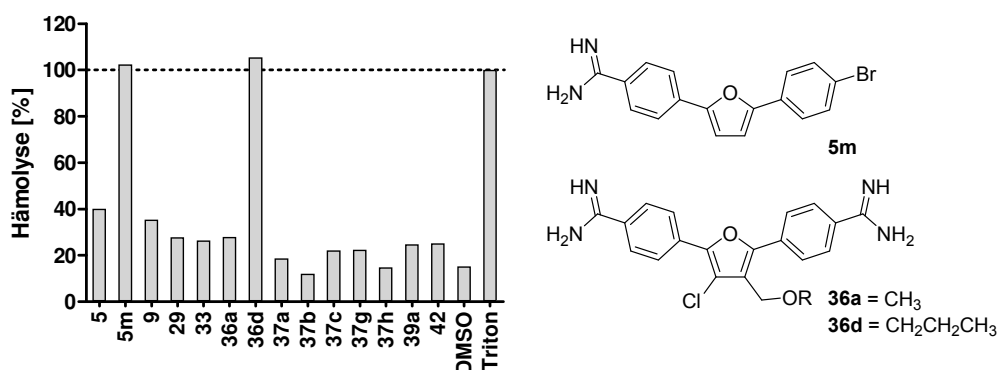


Abbildung 45: Ergebnisse des Hämolyse-Tests mit ausgewählten Verbindungen

4.2.3 Wirkung auf *E. coli* und *S. cerevisiae*

Für ausgewählte Verbindungen (Endverbindungen **5-19aa**) wurde die Toxizität auf die Mikroorganismen *Escherichia coli* (*E. coli*) und *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) untersucht. Die Grundlage bildete ein Zellrasen des jeweiligen Mikroorganismus, versehen mit Zellulosespots. Diese dienten dem Auftragen der zu testenden Substanz und der Positivkontrollen. Dafür wurden jeweils 15 μl einer Substanzlösung mit einer Konzentration von 100 μM auf die Zellulosepunkte, sowie die jeweilige Positivkontrolle als Verdünnungsreihe aufgebracht. Nach 48 h Inkubation erfolgte eine visuelle Auswertung der entstandenen Hemmhöfe. Für beide Mikroorganismen konnte, verglichen mit den

bakterizid (Kanamycin) respektive fungizid (Cycloheximid) wirkenden Positivkontrollen kein Hemmhof bei einer der getesteten Substanzen beobachtet werden (s. Abbildung 46). Folglich wirken die untersuchten Bisamidine bei der gegebenen Konzentration weder antibakteriell noch antimykotisch auf die verwendeten Testkeime. Auf Grundlage dieser Ergebnisse kann die Wirksamkeit auf andere Bakterien oder Pilze, wie in der Literatur bereits vielfach für Bisamidine berichtet, allerdings nicht beurteilt werden^{98,153}. Dieser Test wurde von DR. FRANK ERDMANN am Institut für Pharmazie, Abt. Pharmakologie, in Halle (Saale) durchgeführt.

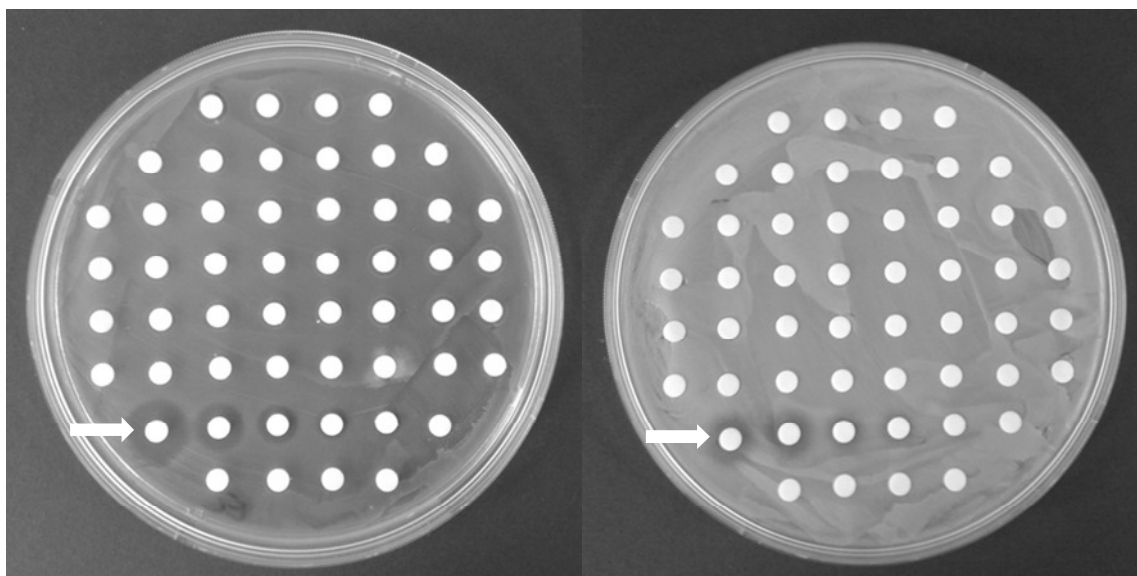


Abbildung 46: Untersuchungen zur Toxizität an *E. coli* (links) und *S. cerevisiae* (rechts), der weiße Pfeil markiert die Verdünnungsreihe der Positivkontrolle Kanamycin (links) und Cycloheximid (rechts)

4.2.4 Wirkung auf *P. falciparum*

Die Wirkung der aromatischen Bisamidine auf *Plasmodium falciparum* wurde mittels eines *growth inhibition assays* an den Stämmen Dd2 und 3D7 bestimmt. Zunächst werden Plasmodien *in vitro* mit humanen Erythrozyten in einem Nährmedium kultiviert. Anschließend werden die befallenen Erythrozyten mit der zu testenden Verbindung für 48 h und nach Zugabe von [³H] Hypoxanthin für weitere 24 h inkubiert. Die Auswertung erfolgt durch Erfassung des radioaktiv markierten Hypoxanthins in den zellulären Bestandteilen mittels eines Szintillationszählers. Eine hohe metabolische Aktivität beziehungsweise Viabilität des Parasiten geht einher mit einer hohen Akkumulation von [³H] Hypoxanthin in den zellulären Bestandteilen und folglich einem hohen Szintillationssignal. Wirkt das zugegebene Bisamidine hemmend auf die Plasmodien, so wird das Szintillationssignal entsprechend abgeschwächt. Dieser Assay wurde in der Arbeitsgruppe von PROF. K. ANDREWS am *Institute for Drug Discovery, Griffith University* (Queensland,

Australien) für 3D7 und in der Arbeitsgruppe von PROF. J. KHALIF am *Institute Pasteur de Lille, Université Lille Nord de France* (Lille, Frankreich) für Dd2 durchgeführt. In Abbildung 47 sind die Ergebnisse des *P. falciparum*-Viabilitätstest für ausgewählte Verbindungen dargestellt. Die Auswahl für die IC₅₀-Bestimmung wurde dabei anhand von Vortests getroffen. Eine vollständige Auflistung der Daten findet sich im Anhang. Für einige Verbindungen wurde der IC₅₀-Wert für einen der beiden Stämme nicht ermittelt, der zugehörige Balken fehlt entsprechend.

Alle getesteten Verbindungen beeinflussen die Viabilität von *P. falciparum*, was die grundsätzliche Wirksamkeit der aromatischen Bisamidine beweist. Die Frage ist, inwieweit sich die Wirksamkeit durch die Substitution der Grundstruktur steigern lässt. Die hochaktiven Verbindungen Furamidin (**5**) und Dimethylfuramidin (**9**) weisen einen IC₅₀-Wert im niederen nanomolaren Bereich auf. Eine ähnliche Wirkung zeigen nur die Verbindungen **37b** und **44**. Erwähnenswert ist dabei, dass **37b** als *N*-alkyliertes Analogon von **9** eine deutlich geringere Toxizität auf humane Zelllinien aufweist als **9** selbst. Diese Selektivität stellt ein wichtiges Argument für die weitere Entwicklung von **37b** dar. Bei Verbindung **44** handelt es sich um einen an humanen Zelllinien untoxischen *N,N'*-Diphenylharnstoff, der in *para*-Position der aromatischen Ringe jeweils eine Amidin-Funktion trägt. Da die Gründe für die Leber- und Nierentoxizität von Pafuramidin bislang noch nicht aufgeklärt worden sind, ist eine generelle Toxizität des Furamidin-Grundkörpers im Menschen nicht auszuschließen. In diesem Fall könnte bei der Entwicklung auf aromatische Bisamidine mit Harnstoff als zentralem Strukturelement ausgewichen werden. Alle übrigen Verbindungen zeigen eine deutlich schlechtere Aktivität auf die Viabilität von *P. falciparum*. Da nahezu alle Acetamid-substituierten Derivate einen IC₅₀ > 1 μM aufzeigen, erwies sich die Amid-Verknüpfung als ungeeignet zur Steigerung der Wirksamkeit. Dennoch offenbart diese Substanzklasse, dass größere lipophile Reste am Furamidin-Grundkörper die Wirksamkeit erhöhen (z.B.: **19g** und **19h**) im Vergleich zum Methyl-substituierten Derivat **19a**. Die Derivate mit Ester (**17**)- oder Etherstrukturelementen (**12a-d**) in Position 3 beziehungsweise 3 und 4 des Furanrings zeigen einen niedrigeren IC₅₀-Wert als die Acetamid-Derivate. Ein Austausch der Amid-artigen Verknüpfung, beispielsweise von Verbindung **19g**, gegen eine Ether-Gruppe erscheint daher vielversprechend. Die beiden Prodrugs **38** und **39b** zeigen eine weit über 100 fache Abschwächung der Wirksamkeit verglichen mit dem freien Dimethylfuramidin. Dies unterstreicht, dass die basischen Eigenschaften der Amidin-Gruppe essentiell für die Wirksamkeit sind. Mögliche Gründe hierfür könnten zum

einen die erschwerte Membranpassage der Prodrugs sein. Dies verwundert nicht vor dem Hintergrund, dass basische Amidine aktiv durch einen Kationentransporter in Protozoen angereichert werden¹⁵⁴. Zum anderen ist die Basizität der Amidin-Gruppe für die Bindung an die DNS als relevante Angriffsstelle und folglich der Wirksamkeit essentiell¹⁵⁵. Von einer ausreichenden Freisetzung des aktiven Metaboliten aus dem Prodrug, wie für den menschlichen Organismus nachgewiesen¹⁵⁶, kann im hier verwendeten Assay nicht automatisch ausgegangen werden. Die Wirksamkeit der Prodrugs würde sich in diesem Fall stark abschwächen, was sich mit den Beobachtungen deckt.

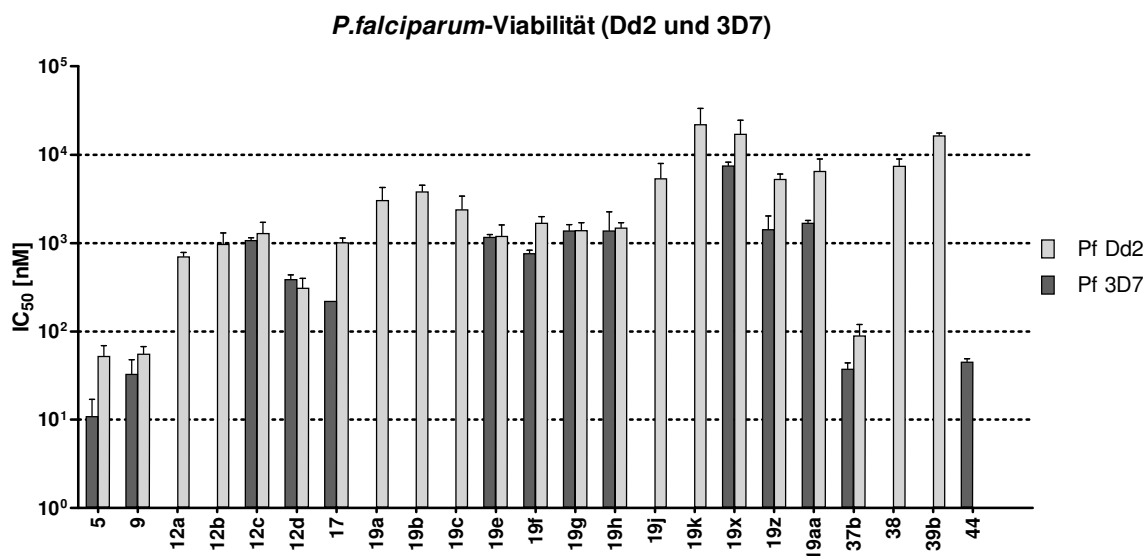


Abbildung 47: Wirkung ausgewählter Verbindungen auf *P. falciparum*

Zusammenfassend ist zu sagen, dass einige der Derivate einen vielversprechenden Ausgangspunkt für die Entwicklung von antiparasitären Wirkstoffen darstellen. Besonders hervorzuheben sind die an humanen Zelllinien untoxischen Verbindungen **37b** und **44**, welche eine starke Hemmung der Plasmodien-Viabilität zeigen.

4.3 *In vitro* Untersuchungen zur Aktivität an Zielstrukturen

4.3.1 Inhibition von PRMTs

Die Untersuchung der *in vitro* Aktivität ausgewählter Bisamidine an PRMTs wurde in der Arbeitsgruppe von PROF. MANFRED JUNG am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften in Freiburg i. Br. durchgeführt. Dafür wurden Kits der Firma Perkin Elmer für PRMT1 (AlphaLISA #32) und PRMT6 (AlphaLISA #19) verwendet. Beide basieren auf dem AlphaLISA Detektionsprinzip. Zunächst wird ein geeignetes Peptid-Substrat als Histon-Ersatz mit dem Enzym und SAM inkubiert. Dabei kommt es zur Methylierung eines Arginin-Restes. Die Detektion erfolgt anschließend durch Zugabe von Donor- und

Akzeptor-Beads. Der Donor-Bead bindet über Streptavidin an das mit Biotin markierte Peptidsubstrat. Der Akzeptor-Bead hingegen ist mit einem Antikörper verknüpft, der methylierte Arginine zu binden vermag. Anschließend wird der Donor-Bead mit Licht der Wellenlänge 680 nm zu Freisetzung von Singulett-Sauerstoff angeregt. Befindet sich der Akzeptor-Bead dabei durch Bindung am selben Peptidsubstrat in räumlicher Nähe, wird er durch den Singulett-Sauerstoff zur Emission von Licht der Wellenlänge 615 nm angeregt. Durch Messung dieses Lichts können letztlich Rückschlüsse auf die Menge an methylierten Peptidsubstrat gezogen werden. Bei Zugabe eines Inhibitors kommt es zu einer verminderten Menge an methylierten Peptidsubstrat und folglich einem geringeren Fluoreszenzsignal (s. Abbildung 48). Um Verfälschungen der Assay-Ergebnisse zu vermeiden, wurde eine Validierung mit dem AlphaScreen® TruHits Kit der Firma Perkin Elmer durchgeführt. Dabei werden Donor- und Akzeptor-Beads so modifiziert, dass sie direkt aneinander binden. Das resultierende Messsignal sollte anschließend keine Abhängigkeit von einer zugesetzten Verbindung zeigen. Auf diese Art können verschiedene Assay-Interferenzen, wie Singulett-Sauerstoff-Verbrauch, Lichtstreuung oder Wirkung der Substanz als innerer Filter, ausgeschlossen werden. Analog zum Viabilitätstest (Unterabschnitt 4.2.1) ist ebenfalls keine Interferenz durch die Eigenfluoreszenz der Furamidin-Derivate zu erwarten, was sich im AlphaScreen® TruHits Assay auch bestätigte.

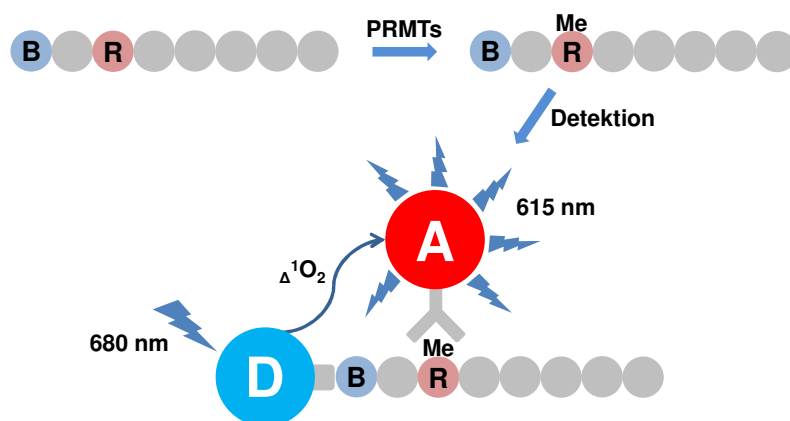


Abbildung 48: AlphaLISA Messprinzip, A = Akzeptor-Bead, B = Biotin, D = Donor-Bead, Me = Methyl

Leider konnten nur wenige Bisamidine bis zur Fertigstellung dieser Arbeit auf ihre Wirksamkeit an PRMTs getestet werden. Die erhobenen Messdaten sind in Tabelle 11 zusammengefasst. Aufgrund der wenigen Daten kann für die PRMT1 keine Struktur-Wirkungsbeziehung abgeleitet werden. Die beiden Leitstrukturen **5** und **9** zeigen eine Hemmung der PRMT1 mit einem IC_{50} -Wert im niederen mikromolaren Bereich. Vortests

von Derivaten mit Ether-Substitution an R¹ lassen ebenfalls auf einen IC₅₀ im niederen mikromolaren Bereich schließen, der genaue Einfluss ist nicht ableitbar.

Tabelle 11: Testergebnisse einiger Bisamidine an PRMT1 und PRMT6

Name	PRMT1 (IC ₅₀ [µM] oder % Inhibition)	PRMT6 (IC ₅₀ [µM] oder % Inhibition)	TruHits (% Inhibition bei 50µM)
5	1,24 ± 0,34	12,29 ± 1,36	k.I.
5m	91 % (20 µM)	97 % (50 µM) k.I. % (5 µM)	19 %
9	3,42 ± 0,24	4,1 ± 0,21	k.I.
12a	61 % (20 µM)	6,76 ± 1,72	10 %
12b	42 % (20 µM)	7,34 ± 0,47	k.I.
12c	100 % (20 µM)	16,04 ± 1,32	4 %
12d	84 % (20 µM)	94 % (50 µM) k.I. % (5 µM)	k.I.
17	k.T.	10,84 ± 3,87	13 %
19a	k.T.	20,05 ± 7,99	5 %
19b	k.T.	4,3 ± 0,27	9 %
19m	k.T.	14,67 ± 2,51	6 %
19n	k.T.	1,97 ± 0,14	6 %

k.I. = keine Inhibition

k.T. = keine Testung

Für die PRMT6 hingegen können einige Trends formuliert werden. Die getesteten Strukturen hemmen die PRMT6 alle im niederen mikromolaren Bereich. Der Vergleich von **5** mit **5m** zeigt, dass der Austausch einer Amidin-Funktion gegen ein Brom-Atom nicht mit dem vollständigen Verlust der Wirksamkeit einhergeht. Die Tatsache, dass der Vortest von **5m** bei 5 µM keine Inhibition gezeigt hatte, lässt jedoch auf einen deutlich schlechteren IC₅₀-Wert als bei **5** (12,29 µM) schließen. Die Einführung von zwei Methylgruppen an Position 3 und 4 des Furan-Rings führt zum potentesten Furamidin-Derivat **9** (4,1 µM). Ether-Substituenten an den gleichen Positionen werden mit einem leichten Wirkverlust toleriert (**12a**: 6,76 µM; **12b**: 7,34 µM). Die Aktivität schwächt sich allerdings mit steigender Lipophilie des Restes ab (**12c**: 16,04 µM; **12d**: k.I. bei 5 µM). Aber eine Substitution der Positionen 3 und 4 des Furan-Rings ist grundsätzlich vorzuziehen, da sich das unsubstituierte Furamidin im Mittelfeld einreicht (s. Abbildung 49).

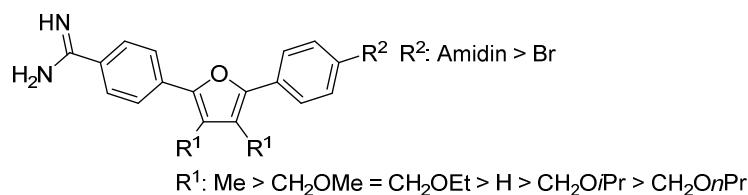


Abbildung 49: Struktur-Wirkungsbeziehungen einfacher Derivate des Furamidins für die PRMT6

Ein Blick auf den Bindungsmodus von Dimethylfuramidin zeigt, dass die Positionen 3 und 4 aus der Bindetasche heraus orientiert sind, während die aromatischen Amidine Interaktionen mit Glu164 und Asp375 sowie Glu155 und His317 eingehen. Zusätzlich wird die Bindung durch Interaktion zwischen Tyr159 und dem Furan-Ring stabilisiert (s. Abbildung 50, A). Folglich sollten lipophile Reste am Furan-Kern die Affinität zum Enzym abschwächen, da sie in die wässrige Phase gezwungen werden. Diese theoretische Annahme korreliert mit den beobachteten Struktur-Wirkungsbeziehungen (s. Abbildung 49).

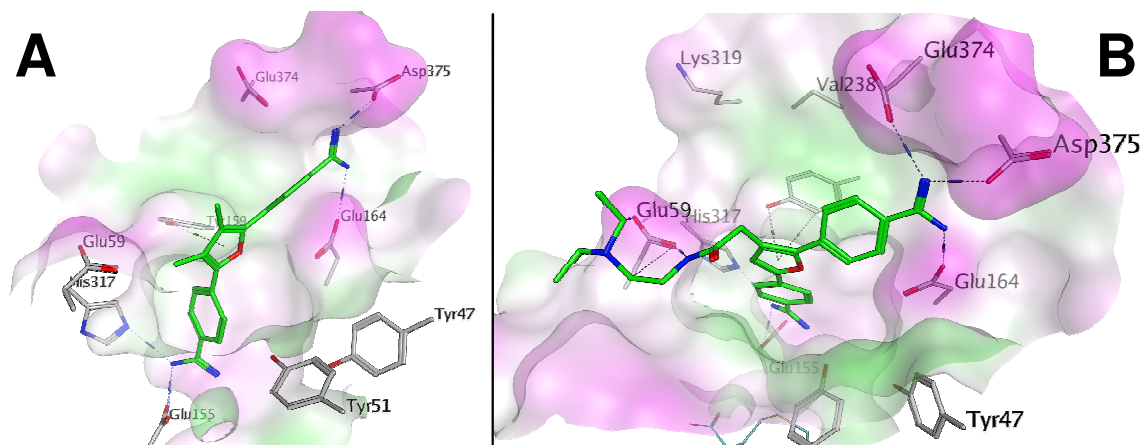


Abbildung 50: A: Bindungsmodus von **9** an der PRMT6; B: Bindungsmodus von **19n** an der PRMT6

Unter den komplexeren Derivaten mit Acetamid-Substitution zeigt Verbindung **19n** die potenteste Hemmung der PRMT6 mit einem IC₅₀ von 1,97 µM. Der Bindungsmodus weist vergleichbare Interaktionen des Furamidin-Grundkörpers wie bei Verbindung **9** auf. Eine zusätzliche Wechselwirkung am Rande der Bindungstasche zwischen der basischen Seitenkette und Glu59 könnte ein Grund für die höhere Affinität sein (s. Abbildung 50, B).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass eine Substitution des Grundkörpers in Position 3 und 4 des Furan-Rings zu einer Steigerung der Aktivität führen kann. Vor allem Reste, welche eine zusätzliche Wechselwirkung mit Glu59 ausbilden können, scheinen geeignet. Aber auch Substituenten, welche eine Stabilisierung der Bindung durch Interaktion mit der hydrophilen Proteinumgebung ermöglichen, sind denkbar (z.B. Morpholin oder Piperazin). Problematisch ist, dass die Substitution mit einer weiteren basischen Gruppe die ohnehin

schlechte Bioverfügbarkeit von Bisamidinen weiter vermindern könnte. Ob dem durch Einsatz von Amidin-Prodrugs entgegengewirkt werden kann, bleibt fraglich. Desweiteren haben die getesteten Derivate eine Molekülmasse zwischen 400 und 500 g/mol, was eine weitere Optimierung der Struktur unter Berücksichtigung der LIPINSKY`s *Rule of Five* erschwert. Interessant ist, dass der Austausch einer Amidin-Funktion nur mit einem moderaten Wirkverlust einhergeht. Eine Verkleinerung der Leitstruktur um eine aromatische Amidin-Funktion könnte daher ein neuer Ansatzpunkt für die Entwicklung als PRMT6-Inhibitoren sein.

4.3.2 Inhibition der LSD1

Die Testung der Substanzen auf ihre Aktivität an der LSD1 wurde ebenfalls in der Arbeitsgruppe von PROF. MANFRED JUNG am Institut für Pharmazeutische Wissenschaften in Freiburg i. Br. durchgeführt. Das Messprinzip basiert dabei auf der Erfassung des bei der Demethylierung entstehenden Wasserstoffperoxids (s. Abbildung 8, S. 14). Dieser kann mit Hilfe der *horseradish peroxidase* (HRP) und Amplex® Red erfasst werden (s. Abbildung 51). Dabei wird Amplex® Red von der HRP in Gegenwart von Wasserstoffperoxid zur fluoreszierenden Verbindung Resorufin umgesetzt, die anschließend fluorimetrisch erfasst werden kann ($\lambda_{\text{ex}} = 510 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 615 \text{ nm}$). Um falsch-positive Ergebnisse auszuschließen, wurde zudem überprüft, ob die getesteten Substanzen selbst Wasserstoffperoxid verbrauchen. Auf diese Weise konnte erkannt werden, dass Amidoxime (**38**, **39a**, **45**) falsch-positive Ergebnisse für diesen Assay liefern. Analog zum Viabilitätstest (Unterabschnitt 4.2.1) tritt keine Interferenz durch die Eigenfluoreszenz der Furamidin-Derivate auf.

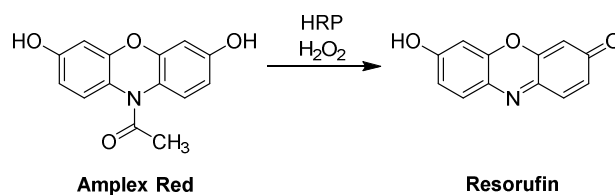


Abbildung 51: Detektion von Wasserstoffperoxid mittels HRP und Amplex® Red

In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der LSD1-Testung zusammengefasst. Vortests zeigen, dass die LSD1 von nahezu allen synthetisierten Verbindungen gehemmt wird. Von ausgewählten Derivaten wurde daraufhin der IC₅₀-Wert ermittelt, um genauere Struktur-Wirkungsbeziehungen abzuleiten. Die Leitstruktur **9** hemmt die LSD1 mit einem IC₅₀-Wert von 9,87 μM . Lediglich die Verbindungen **29** (6,02 μM) und **36a** (3,02 μM) zeigen eine stärkere Affinität zum Enzym. Das unsubstituierte Furamidin **5** zeichnet sich hingegen

durch eine deutlich schwächere Affinität aus, was aus den Ergebnissen des Vortests abschätzbar ist (s. Abbildung 52). Diese einfachen Derivate verdeutlichen, dass eine Substitution des Furan-Rings für die Interaktion mit der LSD1 von Vorteil ist. Dabei zeigt der Chlor-Substituent einen besonders günstigen Einfluss auf die Aktivität. Die 3-Chlorfuranidine wirken jedoch toxisch auf HEK-Zellen, was sie von der weiteren Entwicklung ausschließt (Unterabschnitt 4.2.1).

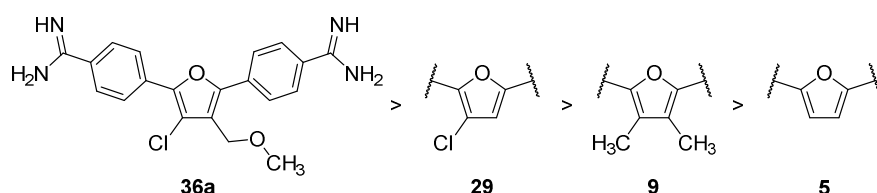


Abbildung 52: Struktur-Wirkungsbeziehungen einfacher Derivate des Furanidins für die LSD1

Innerhalb der Klasse der 3-Acetamidfuranidine lassen sich weitere Trends erkennen. Die Derivate **19m-p** mit basischer Substitution zeigen, dass die Affinität zum Enzym mit steigender Lipophilie des Amin-Rests zunimmt. Interessanterweise zeigt das Morpholin-Derivat **19p** im Gegensatz zum potenten Piperidin-Derivat **19o** (10,43 μM) keine Inhibition der LSD1 bei 50 μM (s. Abbildung 53). Der Austausch einer Methylen-Gruppe gegen eine Ether-Gruppe führt folglich zu einem starken Verlust der Affinität zum Enzym.

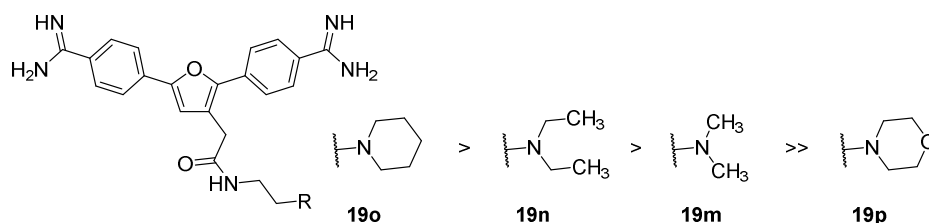


Abbildung 53: Struktur-Wirkungsbeziehungen von 3-Acetamidfuranidinen mit basischer Substitution für die LSD1

Bei lipophil-substituierten 3-Acetamidfuranidinen zeigt sich, dass die LSD1 durchaus größere Reste toleriert. Verbindung **19z** hemmt das Enzym mit einem IC_{50} -Wert von 14,53 μM und liegt damit nahe an der Leitstruktur **9**. Im direkten Vergleich zur Verbindung **19h** (84,84 μM) erweist sich der Piperazin-Ring als vorteilhaft im Gegensatz zu einem einfachen aliphatischen Linker, um zwei Phenylringe mit der Grundstruktur zu verbinden. Der Vergleich zwischen **19z** und einem Derivat mit Cyclohexyl-Linker würde darüber Aufschluss geben, ob die räumliche Ausrichtung und/oder das zusätzliche Stickstoffatom im Linker der Grund für die höhere Affinität ist. Die einfachen Phenyl-substituierten Derivate **19e** und **19f** hemmen die LSD1 beide mit einem IC_{50} um 21 μM . Die

Länge des Linkers zeigt dabei im Gegensatz zu den Diphenyl-Derivaten **19g** (49,37 μM) und **19h** (84,84 μM) keine Auswirkungen auf die Affinität zum Enzym.

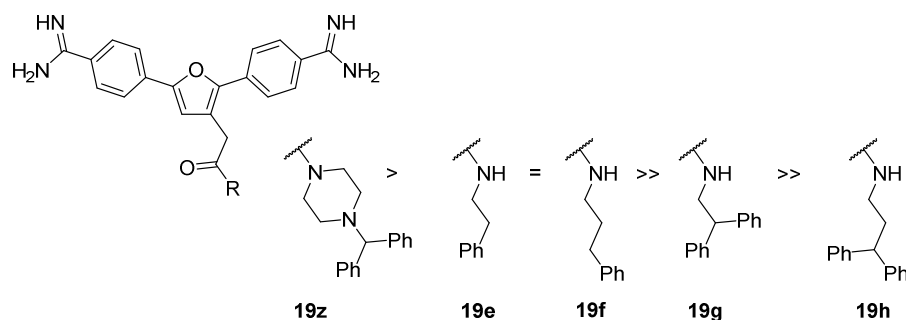


Abbildung 54: Struktur-Wirkungsbeziehungen von 3-Acetamidfuramidine mit lipophiler Substitution für die LSD1

Obwohl nahezu alle Derivate die LSD1 inhibieren, scheint das Furamidin-Grundgerüst eine Limitierung für die Affinität zu sein. Keines der Derivate weist einen IC_{50} -Wert im nanomolaren Bereich auf. Es bleibt fraglich, ob durch Substitution des Furan-Rings die Aktivität weiter gesteigert werden kann, oder ob ein größerer Teil der Struktur abgewandelt werden muss.

Tabelle 12: Testergebnisse von Bisamidinen an LSD1

Name	LSD1 (IC_{50} [μM] oder % Inhibition)	Name	LSD1 (IC_{50} [μM] oder % Inhibition)	Name	LSD1 (IC_{50} [μM] oder % Inhibition)
5	79,0 % (100 μM) 25,2 % (50 μM)	19j	27,5 % (50 μM) 15,5 % (5 μM)	23	82,2 % (100 μM) 70,8 % (10 μM)
5m	102,6 % (100 μM)	19k	52,9 % (50 μM) 26,9 % (5 μM)	29	6,02 \pm 0,19
9	9,87 \pm 2,20	19l	61,0 % (50 μM) 30,0 % (5 μM)	33	67,6 % (100 μM) 87,3 % (10 μM)
12a	31,5 % (10 μM) 23,8 % (1 μM)	19m	52,85 \pm 8,23	36a	3,02 \pm 0,21
12b	22,1 % (10 μM) 14,8 % (1 μM)	19n	27,42 \pm 6,29	36c	65,7 % (100 μM) 62,6 % (10 μM)
12c	47,5 % (10 μM) 14,8 % (1 μM)	19o	10,43 \pm 0,33	36d	81,9 % (100 μM) 72,8 % (10 μM)
12d	35,2 % (10 μM) 20,1 % (1 μM)	19p	k.I. (50 μM) k.I. (5 μM)	37b	22,5 % (100 μM) 10,9 % (10 μM)
12e	32,56 \pm 13,3	19q	55,7 % (50 μM) 19,8 % (5 μM)	39b	21,0 % (50 μM)

Name	LSD1 (IC ₅₀ [µM] oder % Inhibition)	Name	LSD1 (IC ₅₀ [µM] oder % Inhibition)	Name	LSD1 (IC ₅₀ [µM] oder % Inhibition)
17	106,3 % (50 µM) 16,1 % (5 µM)	19r	87,6 % (50 µM) 17,8 % (5 µM)	40	17,4 % (50 µM) 34,2 % (5 µM)
19a	86 % (50 µM) 16 % (5 µM)	19s	73,7 % (50 µM) 23,0 % (5 µM)	41	28,7 % (50 µM) 38,6 % (5 µM)
19b	67,3 % (50 µM) 22,7 % (5 µM)	19t	17,7 % (50 µM) 12,7 % (5 µM)	42	28,5 % (50 µM) 29,2 % (5 µM)
19c	99,3 % (50 µM) 27,4 % (5 µM)	19u	20,1 % (50 µM) 16,7 % (5 µM)	44	k.I. (50 µM)
19d	97,1 % (50 µM) 18,6 % (5 µM)	19v	22,8 % (50 µM) 33,0 % (5 µM)	47a	24,7 % (50 µM)
19e	21,37 ± 3,76	19w	19,4 % (50 µM) 15,8 % (5 µM)	47b	24,1 % (100 µM) 19,0 % (10 µM)
19f	21,22 ± 0,61	19x	29,37 ± 4,62	47c	k.I. (50 µM)
19g	49,37 ± 4,54	19y	68,6 % (50 µM) -17,4 % (5 µM)	47d	29,5 % (50 µM)
19h	84,84 ± 11,85	19z	14,53 ± 0,84	47e	34,2 % (50 µM)
19i	20,9 % (50 µM) 18,8 % (5 µM)	19aa	102,27 ± 5,43	47f	26,6 % (50 µM)

4.3.3 Bindung an die DNS

Wie bereits in Abschnitt 1.3 erwähnt, wird für die antiprotozoale Wirksamkeit der Bisamidine unter anderem die Beeinflussung der DNS-Funktion verantwortlich gemacht. Bisamidine, wie der zugelassene Arzneistoff Pentamidin (Pentacarinat®), aber auch Furamidin und seine Derivate sind bekannte *minor groove binder* AT-reicher Regionen der DNS¹⁵³. Demnach binden sie in der kleinen Furche der Doppelhelix-Struktur und stabilisieren dadurch die B-DNS. Eine strukturelle Voraussetzung des Binders ist dabei eine räumliche Anordnung der aromatischen Ringe, welche der Krümmung der Furche entspricht, sodass π - π -Wechselwirkungen mit den DNS-Basen ausgebildet werden können. Weiterhin verstärken kationische Gruppen durch eine ionische Interaktion mit dem negativ geladenen DNS-Rückgrat diese Interaktion. Vom pharmakologischen Blickwinkel aus stellen *minor groove binder* AT-reicher Regionen einen interessanten Ansatzpunkt zur Therapie verschiedener Krankheitsbilder dar. Besonders erwähnenswert ist dabei der Einzeller *Plasmodium falciparum*, Erreger der Malaria, der sich durch einen besonders hohen Gehalt AT-reicher Regionen in seinem Genom auszeichnet. Mit rund 80 % unter-

scheidet sich dieser bereits deutlich vom humanen Genom (60 %) ¹⁵⁷. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewählte Verbindungen auf eine Interaktion mit standardisierter Plasmid-DNS untersucht. Dafür wurden die Verbindungen zusammen mit Plasmid-DNS auf ein Polyacrylamid-Gel aufgetragen. Als Referenz diente der bekannte Interkalator Ethidiumbromid. Während der sich anschließenden elektrophoretischen Trennung wandern die negativ geladene DNS zur Anode und die positiv geladenen Substanzen zur Kathode. Bei einer Bindung zwischen Substanz und DNS, so die Annahme, sollte ein Teil der Substanz durch die DNS in Richtung der Kathode mitwandern. Die Auswertung des Gels erfolgte anschließend durch Bestrahlung mit UV-Licht der Wellenlänge 355 nm. Das Ergebnis wurde als positiv bewertet, wenn auf Höhe der Referenz Ethidiumbromid ein charakteristisches Doppelbandenmotiv erkennbar war. Eine zusätzliche interne Kontrolle ist durch die Verbindungen **5** und **42** gewährleistet, für welche eine DNS-Interaktion bereits nachgewiesen wurde ^{158,159}. Da die Ergebnisse als Vortest zu werten sind, kann ein fehlendes Doppelbandenmotiv nicht mit einer fehlenden Wechselwirkung gleichgesetzt werden. Die Auswertung zeigt eine DNS-Interaktion für sieben von 14 Derivaten. Interessant ist, dass Alkylreste am Stickstoffatom des Amidins (Isopropyl: **37b**, Cyclohexyl: **37h**) die Interaktion nicht negativ beeinflussen. Auffällig ist auch, dass bei lipophiler Substitution in Position 3 und 4 des Furan-Grundkörpers keine Interaktion mit diesem Vortest nachweisbar war (**9**, **19e**, **19h**, **19z**, **36a**). Bei Einführung hydrophiler Reste wie beispielsweise Piperazin (**19v**) scheint sich die Bindung hingegen zu verstärken. Diese Ergebnisse geben erste Hinweise auf eine Interaktion zwischen der DNS und neuartigen Bisamidinen. Eine Bestätigung durch einen orthogonalen Assay steht allerdings noch aus.

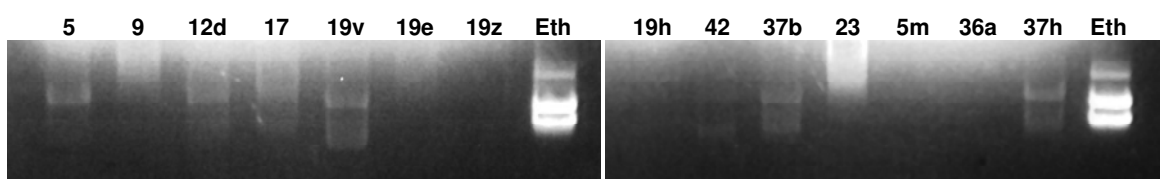


Abbildung 55: Untersuchungen der DNS-Bindung ausgewählter Derivate, **Eth** = Ethidiumbromid

5 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit konnten 70 Endverbindungen dargestellt und charakterisiert werden. An die synthetischen Arbeiten schloss sich eine biologische Evaluierung der Endverbindungen an. Zum einen wurde ihre Toxizität auf verschiedene Zelllinien und Plasmodien untersucht. Zum anderen konnten Erkenntnisse über den Wirkmechanismus auf molekularer Ebene durch Untersuchung der Interaktion mit verschiedenen Zielstrukturen gewonnen werden. Die Zusammenfassung der biologischen Evaluierung erfolgt getrennt hinsichtlich der beiden Aspekte Beeinflussung epigenetischer Zielstrukturen und antiplasmodialer Wirksamkeit. Die beiden Zielstrukturen stehen allerdings in einem stärkeren Zusammenhang, als sich auf den ersten Blick vermuten lässt¹⁶⁰. Die vielen Parallelen zwischen Krebszellen und Parasiten haben in der Vergangenheit den Schluss nahegelegt, dass Wirkstoffe gegen maligne Erkrankungen auch gegen Parasiten wirksam sein könnten. Dies bestätigte sich bereits durch den Kinaseinhibitor Imatinib sowie epigenetischer Modulatoren, wie Histondeacetylase-Inhibitoren. Insofern ist es wenig verwunderlich, dass die aromatischen Bisamidine relevante Leitstrukturen für beide Anwendungsgebiete darstellen.

5.1 Bisamidine als Inhibitoren epigenetischer Zielstrukturen

PRMTs:

Die Testung einiger Bisamidine dieser Arbeit zeigt, dass eine Steigerung der Aktivität im Vergleich zur Leitstruktur **5** (Furamidin) möglich ist. Mangels Daten aller synthetisierten Verbindungen lässt sich das Potential dieser Substanzklasse zur PRMT-Inhibition jedoch nur schwer abschätzen. Die Effekte der aromatischen Bisamidine an anderen Zielstrukturen erschwert die Entwicklung als selektive PRMT-Inhibitoren zusätzlich.

LSD1:

Fast alle der synthetisierten Verbindungen zeigten eine Inhibition der LSD1. Trotz der Heterogenität der getesteten Verbindungen konnte eine Aktivität über den mikromolaren Bereich hinaus nicht erreicht werden. Die Schlussfolgerung liegt somit nahe, dass mit dem Furamidin-Grundkörper eine gewisse Limitierung der Aktivität einhergeht. Folglich stellen aromatische Bisamidine auf Basis des Furamidins keine vielversprechende Leitstruktur zur Beeinflussung der LSD1 dar und die weitere Entwicklung ist nicht zu empfehlen.

5.2 Bisamidine als antiplasmodiale Wirkstoffe

Die an *P. falciparum* getesteten aromatischen Bisamidine zeigten eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Wirksamkeit. Lipophile Substituenten am Furamidin-Grundkörper haben sich dabei zwar als vorteilhaft erwiesen, aber die Wirksamkeit der Leitstruktur **5** (Furamidin) konnte nicht erreicht werden. Bemerkenswert ist jedoch Verbindung **37b**. Obwohl sie an Plasmodien nicht so wirksam wie **5** ist, besticht sie jedoch durch ihre geringere Toxizität an humanen Zelllinien. Vor dem Hintergrund, dass die Entwicklung von **5** aufgrund von Leber- und Nierentoxizität abgebrochen werden musste, könnte es sich bei **37b** um eine vielversprechende Alternative handeln. Eine Weiterentwicklung der Substanz erscheint daher vielversprechend. Desweiteren ist die Verbindung **44** durch eine hohe Wirksamkeit und geringe Toxizität aufgefallen. Bei dem aromatischen Bisamidin mit Harnstoff als zentralem Strukturelement handelt es sich um eine Alternative zur Verbindung **37b**, falls sich die Furamidin-Grundstruktur als generell toxisch für Leber und Niere erweisen sollte.

6 Experimenteller Teil

6.1 Material und Methoden

6.1.1 Verwendete Chemikalien

Alle nicht explizit genannten Chemikalien entstammen der Chemikalienausgabe des Instituts für Pharmazie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Die gekauften Chemikalien entstammen dem Angebot von *Sigma-Aldrich*, falls nichts anders vermerkt. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden nach anerkannten Vorschriften vor Gebrauch gereinigt bzw. getrocknet¹⁶¹.

Acetaldehyd	Dimethylsulfoxid
Aluminiumchlorid (<i>Roth</i>)	3,3-Diphenyl-1-propylamin
3-Amino-1-propanol	2,2-Diphenylethylamin
<i>trans</i> -4-Aminocyclohexanol	1-(Diphenylmethyl)piperazin
1-(2-Aminoethyl)piperidin	Ethanol wasserfrei (<i>Merck</i>)
Ammoniak in Ethanol (2M)	Ethylamin in THF (2M)
Ammoniumformiat (<i>Fluka</i>)	Fumarylchlorid
Anilin	Hexylamin
1-Benzoylpiperazin	1-(2-Hydroxyethyl)piperazin
1-Bis(4-fluorphenyl)methylpiperazin	Hydroxylamin hydrochlorid
1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen	Isopropylamin
3-Brom-1-propanol (<i>Fluka</i>)	Kalium- <i>t</i> -butylat (<i>Merck</i>)
Bromwasserstoff in Essigsäure 33 % (m/m)	Kupfer(I)-cyanid
Butylamin	Lithium bis(trimethylsilyl)amid in THF (1M)
Chlorwasserstoff (<i>Air Liquide</i>)	Lithiumaluminiumhydrid
Cyclobutylamin	2-Mercaptoethanol
Cycloheptylamin	Methansulfonyl chlorid (<i>Fluka</i>)
Cyclohexanmethylamin	Methylamin hydrochlorid
Cyclohexylamin	1-Methylpiperazin
Cyclopentylamin	2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethylamin
Cyclopropylamin	2-Methylpropylamin
1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en	<i>N</i> -Methylpyrrolidon
Diethylamin	3-(Methylthio)-1-propylamin
<i>N,N</i> -Diethylethylendiamin	2-(Methylthio)ethylamin
<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin	Morpholin
4-(Dimethylamino)-1-butylamin	2-Morpholinoethylamin
3-(Dimethylamino)-1-propylamin	Palladium(0) auf Kohle (10 %)

<i>N,N</i> -Dimethylethylendiamin	Palladium(II)acetat
Dimethylsulfat	Paraformaldehyd
3-Phenyl-1-propylamin	1-(2-Pyrimidyl)piperazin
2-Phenylethylamin	Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0)
Phosphorpentachlorid (<i>Merck</i>)	Thioessigsäure
Piperidin	p-Toluolsulfonsäurechlorid
Propylamin	Triphenylphosphin dibromid
PyBOP®	Zink(II)cyanid

6.1.2 Chromatographie

Dünnschichtchromatographie (DC):

Für die DC wurden Aluminium-Fertigplatten der Firma *Merck* verwendet, deren stationäre Phase aus Kieselgel 60 F₂₅₄ oder Kieselgel RP-18 F_{254s} bestand. Die Substanz wurde in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst, mit Hilfe einer Kapillare auf die Fertigplatte aufgetragen und in einer Chromatographiekammer unter Kammersättigung entwickelt. Als mobile Phase dienten Standardlaufmittel folgender Zusammensetzung:

Laufmittel	Zusammensetzung (V:V)	Laufmittel	Zusammensetzung (V:V)
LM1	Heptan	LM5	Chloroform/Methanol (99:1)
LM2	Heptan/Chloroform (1:1)	LM6	Chloroform/Methanol (9:1)
LM3	Chloroform	LM7	Chloroform/Methanol (8:2)
LM4	Chloroform/Methanol (99,5:0,5)		

Die Detektion der DC-Platten erfolgte nach Trocknung mit UV-Licht der Wellenlänge 254 nm, UV-Licht der Wellenlänge 366 nm für fluoreszierende Verbindungen (alle 2,5-Diarylfurane), 1 %iger Kaliumpermanganatlösung und Erhitzen für Alkene und einer Mischung aus Ninhydrin / Aceton / Essigsäure und Erhitzen für Amine. Die angegebenen R_F-Werte wurden nicht korrigiert.

Säulenchromatographie:

Als stationäre Phase diente Kieselgel 60 (0,063-0,200 mm) der Firma *Merck*. Als mobile Phasen wurden die oben genannten Laufmittel verwendet. Die Polarität der Mischungen wurde dabei diskontinuierlich erhöht. Zum Einsatz kamen sowohl trockengepackte Säulen mit einem Kieselgel-Substanz-Verhältnis von 10:1, als auch konditionierte Säulen mit

einem Kieselgel-Substanz-Verhältnis von 100:1. Die Detektion der Endprodukte in den einzelnen Fraktionen erfolgte mittels DC.

MPLC:

Zur schnellen Reinigung wurde in einigen Fällen die MPLC (*medium pressure liquid chromatography*) eingesetzt. Als stationäre Phase diente Kieselgel 60 (0,040 - 0,063 mm) der Firma *Merck*. Die Säulenfüllung erfolgte mit einem *Cartridge C-670* der Firma *Büchi*. Das Elutionsmittel wurde von einem *Pump Module C-601* (*Büchi*) (zweifach vorhanden für Mischung von Gradienten) mit dem *Pump Manager C-615* (*Büchi*) durch die Säule gepumpt. Die Sammlung der Fraktionen erfolgte mittels *FractionCollector C-660* (*Büchi*). Die Detektion der Endprodukte in den einzelnen Fraktionen erfolgte durch den *UV-Monitor C-630* (*Büchi*) in Kombination mit DC. Als Elutionsmittel wurden die oben genannten Laufmittel, gegebenenfalls mit diskontinuierlichem Gradienten, verwendet. Die weiteren Einstellungen hinsichtlich Flussrate, Säulengröße usw. wurden dem jeweiligen Trennproblem angepasst.

RP-18-MPLC von Bisamidinen:

Zur Reinigung von Bisamidinen wurde die RP-18-MPLC (reversed phase C18) eingesetzt. Als stationäre Phase diente Kieselgel 60 RP-18 (0,040 - 0,063 mm) der Firma *Merck*. Die Säulenfüllung erfolgte manuell. Der Aufbau der Anlage entspricht der Normalphasen-MPLC. Als Elutionsmittel wurde ein kontinuierlicher Gradient aus Puffer (40 mM Ameisensäure / 10 mM Ammoniumformiat) und Methanol verwendet. Zunächst wurde die RP18-Säule 30 min mit Methanol konditioniert, anschließend stufenweise der Pufferanteil auf 100 % erhöht und schließlich das gelöste Rohprodukt eingespritzt. Als Lösungsmittel wurde der Puffer verwendet (5-7 ml). Schwer lösliche Verbindungen oder solche, die hochviskose Lösungen ergaben, wurden durch Erwärmen und/oder Zugabe von Methanol (1-3 ml) in injizierbare Form gebracht. Produkthaltige Fraktionen wurden mit Hilfe von UV-Absorption identifiziert, ihre Reinheit durch analytische HPLC bestimmt. Das Endprodukt in Form eines Feststoffs wird schließlich durch Lyophilisation erhalten.

Präparative HPLC:

Die Reinigung einiger Endverbindungen wurde mittels präparativer HPLC (*Shimadzu, Kyoto, Japan; LC-10AD, SIL-HAT auto sampler*) durchgeführt. Dafür wurde eine gepackte 7,8 x 300 mm XTerra RP-18 Säule (7 µM) der Firma *Waters* (Milford, MA, USA) verwendet. Der UV-Vis-Detektor SPD-M10A VP PDA wurde auf 254 nm einge-

stellt. Zur Trennung wurde ein Gradient aus Wasser und MeOH verwendet, dem 0,1 % TFA zugesetzt waren. Produkthaltige Fraktionen wurden gesammelt und mittels analytischer HPLC auf ihre Reinheit hin untersucht.

Analytische HPLC:

Die Reinheit der Endverbindungen wurde mittels analytischer HPLC (*Shimadzu, Kyoto, Japan*; LC-10AD, SIL-HAT auto sampler) mit einer XTerra RP-18 Säule (3,5 μ M, 3,9 x 100 mm) der Firma *Waters* (Milford, MA, USA) durchgeführt. Der UV-Vis-Detektor SPD-M10A VP PDA wurde auf 254 nm eingestellt. Für sehr polare Verbindungen wurde eine RP-8 Säule (5 μ M, 4 x 125 mm) der Firma *Merck* (Darmstadt, Deutschland) verwendet. Die Flussrate betrug 0,5 ml / min. Als Laufmittel wurde ein Gradient aus Wasser und MeOH verwendet. Der MeOH-Anteil wurde innerhalb von 15 min von 5 % auf 95 % erhöht. Für eine verbesserte Trennschärfe wurde beiden Eluenten 0,1 % TFA zugesetzt.

6.1.3 Lyophilisation

Die Lyophilisation der Endverbindungen erfolgte mittels *Alpha 2-4 LSC* der Firma *Christ*. Die zu trocknenden Fraktionen, gelöst in Puffer/Methanol oder Puffer/Acetonitril, wurden in einem Bad aus Trockeneis/*i*-Propanol eingefroren und über Nacht bis zu einem Druck von 0,2 mbar lyophilisiert.

6.1.4 NMR-Spektroskopie

Zur Aufnahme der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren wurde das *Varian Gemini 2000* (400 MHz für ^1H -NMR und 100 MHz für ^{13}C -NMR) und das *Varian Inova 500* (500 MHz für ^1H -NMR und 125 MHz für ^{13}C -NMR) verwendet. Die Spektren wurden auf das jeweilige Lösungsmittel als interner Standard kalibriert. Als Lösungsmittel wurden deuteriertes Chloroform, deuteriertes Methanol und deuteriertes DMSO verwendet.

Die chemische Verschiebung δ ist in ppm angegeben und für Signale mit definierten Multiplizitäten auf die Symmetrieachse bezogen. Für Multipletts wurde ein Bereich der chemischen Verschiebung angegeben. Die Signale im ^1H -NMR-Spektrum werden wie folgt zugeordnet: (Multiplizität, Protonenanzahl, zugeordnetes **Proton**). Für die Multiplizitäten werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Duplett), t (Triplett), q (Quartett), hept (Heptett), m (Multiplett).

6.1.5 Massenspektrometrie

Elektronenstoßionisation-Massenspektrometrie (EI-MS):

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte an einem *AMD 402* (70 eV) der Firma *AMD Intecta GmbH* (Harpstedt, Deutschland).

Elektrospray-Massenspektrometrie (ESI-MS):

Die Proben wurden in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und mit Hilfe einer Spritzenpumpe *Havard Apparatus 22* injiziert. Die Ionisation wurde im Elektrospray bei 4,5 kV positiv und negativ durchgeführt. Die Aufnahme der Spektren erfolgte mit einem *Ionenfallen-Massenspektrometer Finnigan LCQ-Classik* der Firma *Thermo Electron* (Egelsbach, Deutschland). Das Gerät verfügt über eine beheizbare Kapillare (200°C) und weist eine Flussrate von 20 µl/min auf.

Hochauflösende Massenspektrometrie (HR-MS):

Die Identitätsbestimmung der Endverbindungen und ausgewählter Zwischenverbindungen wurde mittels HR-MS durchgeführt. Für die Messung wurden die Substanzen in einer $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ -Mischung unterschiedlicher Zusammensetzung gelöst, *offline* injiziert und mittels *Proxeon-Nano-ESI-Quelle* der Firma *Thermo Fisher Scientific* (Bremen, Deutschland) bei 1,3 kV ionisiert. Die Aufnahme der Spektren erfolgte mit einem *LTQ-Orbitrap-XL*-Massenspektrometer der Firma *Thermo Fisher Scientific* (Bremen, Deutschland).

6.2 Allgemeine Synthesvorschriften

Methode 1A (Zyklisierung von 1,4-Diketonen)

Schwefelsäure (3 Tropfen) in Acetanhydrid (1 ml) werden zu einer siedenden Lösung aus 1,4-Diketoverbindung (8,9 mmol) und Acetanhydrid (32 ml) gegeben und 10 min unter Rückfluss erhitzt. Nachdem Erkalten des Reaktionsansatzes wird der entstandene Feststoff abfiltriert und mit Heptan gewaschen.

Methode 1B (Zyklisierung von 1,4-Diketonen)

Phosphorsäure (65 µl) in Acetanhydrid (1 ml) werden zu einer siedenden Lösung aus 1,4-Diketoverbindung (1 mmol) und Acetanhydrid (6,5 ml) gegeben und für 10 min unter Rückfluss erhitzt. Nach Erkalten des Reaktionsansatzes wird der entstandene Feststoff abfiltriert. Wenn sich kein Niederschlag bildet, wird das Acetanhydrid durch Zugabe von Eiswasser hydrolysiert. Dabei fällt das Rohprodukt aus und kann abgetrennt werden. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie mit einem Gradient aus Heptan/ CHCl_3 als mobiler Phase.

Methode 2A (Cyanierung von Phenylbromiden)

Eine Suspension aus Phenylbromid-Derivat (1 mmol, entsprechend 2 Äq. Ar-Br), CuCN (3,8 mmol) und DMF (5,6 ml, entgast) wird für 24 h unter Argon unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz in 20 ml Ethylendiamin/H₂O (1:2) gestürzt und dreimal mit 50 ml CHCl₃ extrahiert. Um Kupfersalze abzutrennen, werden die vereinigten organischen Phasen über eine kurze Aluminiumoxid-Säule filtriert. Anschließend wird das Eluat 2x mit H₂O und 1x mit NaCl-Lsg. gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum zur Trockne eingengt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie oder MPLC mit einem Gradient aus CHCl₃/MeOH als mobiler Phase.

Methode 2B (Cyanierung von Phenylbromiden)

Eine Suspension aus Phenylbromid-Derivat (1 mmol, entsprechend 2 Äq. Phenylbromid), Zn(CN)₂ (2,8 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,1 mmol) und DMF (3,6 ml, entgast) wird unter Argon über Nacht bei 80 °C erhitzt und gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum zur Trockne eingengt und der Rückstand mit DCM/H₂O (75 ml/25 ml) aufgenommen. Unlösliche Rückstände werden durch Celite-Filtration abgetrennt (Nachspülen mit 75 ml DCM). Das erhaltene Filtrat wird in einen Scheidetrichter überführt, die organische von der wässrigen Phase abgetrennt und noch 2x mit H₂O gewaschen. Nach dem Trocknen (Na₂SO₄) wird der Ansatz im Vakuum zur Trockne eingengt. Die Reinigung erfolgte durch Säulenchromatographie oder MPLC mit einem Gradient aus CHCl₃/MeOH als mobiler Phase.

Methode 3A (Amidinierung von Benzonitrilen)

Zu einer Suspension aus Bisbenzonitril (1 mmol) in trockenem THF (8 ml) wird langsam unter Argon LiHMDs (5 mmol, 1M in THF) zugetropft und für 48 h gerührt. Anschließend wird der Ansatz auf 0 °C abgekühlt, ethanolische HCl-Lösung (15 ml) zugetropft und für weitere 24 h gerührt. Nach Verdünnen mit trockenem Et₂O wird der entstandene Niederschlag durch Zentrifugation abgetrennt und getrocknet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels RP-18-MPLC.

Methode 3B (Amidinierung von Benzonitrilen)

Zunächst wird in absoluten Ethanol unter Eiskühlung für 30 min HCl-Gas eingeleitet. Anschließend wird das Bisbenzonitril (0,1-0,2 mmol) in der wasserfreien ethanolischen HCl-Lösung (10-15 ml) für eine Woche unter Argon gerührt. Zur Aufarbeitung des Bisimidat-Esters wird der Ansatz am Rotationsverdampfer eingengt und im Hochvakuum

für 1 h getrocknet. Der Rückstand wird mit wasserfreiem ethanolischen Ammoniak (10-15 ml) aufgenommen und bei Raumtemperatur für eine weitere Woche gerührt. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird die erhaltene freie Base durch Zusatz von 10 ml einer Mischung aus Ethanol/Ameisensäure (9:1) in das Salz überführt, durch Zugabe von 20-30 ml Ether gefällt und mittels Zentrifugation abgetrennt. Wenn das Formiat-Salz nicht ausfällt (N-alkylierte Amidine), wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer eingengt und der Rückstand weiter verwendet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch RP-18-MPLC.

Methode 4 (Williamson-Ether-Synthese)

Natrium (4,3 mmol) wird unter Rühren bei 0 °C in 1 ml des entsprechenden absoluten Alkohols aufgelöst. Anschließend wird **6** (1,77 mmol) gelöst in 10 ml des entsprechenden Alkohols zugegeben und für 5h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von Wasser wird der entstandene Niederschlag abfiltriert. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Säulenchromatographie mit CHCl₃ als mobiler Phase.

Methode 5 (Synthese von Amidin)

16 (0,3 mmol) wird in wasserfreiem THF (20 ml, frisch destilliert) gelöst und mit PyBop (0,45 mmol) versetzt. Nach 10 min wird das Amin (0,34 mmol) und DIPEA (0,76 mmol) zugegeben und über Nacht rühren gelassen. Anschließend wird der Ansatz am Rotationsverdampfer eingengt, mit EtOAc aufgenommen und 3x mit Na₂CO₃-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen (Na₂SO₄) wird der Ansatz im Vakuum zur Trockne eingengt und der erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie mit einem Gradient aus CHCl₃/Methanol als mobiler Phase gereinigt.

Methode 6 (Synthese von Guanidinen)

Ph₃PBr₂ (0,38 mmol) wird in CHCl₃ (10 ml) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden DIPEA (0,76 mmol) zugegeben und für weitere 15 min bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von **43** (0,38 mmol) wird der Ansatz zunächst für 1 h und nach Zugabe des entsprechendenamins für weitere 30 min zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz am Rotationsverdampfer eingengt, mit CHCl₃ aufgenommen, mit gesättigter Na₂CO₃-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und bis zur Trockne eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit einem Gradienten aus CHCl₃/Methanol als mobiler Phase gereinigt.

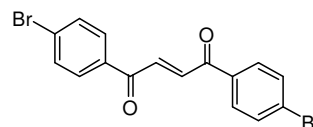
6.3 Synthese der Verbindungen

6.3.1 Synthese von 5 und 5m

(E)-1,4-Bis(4-bromphenyl)but-2-en-1,4-dion (1)

Zu einer Suspension aus AlCl_3 (0,24 mol) und Brombenzol (100 ml) wird langsam bei 0°C Fumarylchlorid (0,1 mol) zugetropft. Anschließend wird der Ansatz unter Rühren für 2 Tage auf 60°C erwärmt. Der abgekühlte Ansatz wird in eine Mischung aus Eis/HCl (750 ml) gestürzt und 3x mit 0,5 l Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 2M NaOH-Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird aus Chloroform umkristallisiert und die erhaltenen Kristalle mit Petrolether (50/70) gewaschen.

Summenformel:	$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{O}_2$
Ausbeute:	65 %
Aussehen:	blassgelbe Kristalle
Molare Masse:	394,06 g/mol
EI-MS:	m/z: 392, 394, 396 $[\text{M}]^+$
R_f (LM3):	0,55



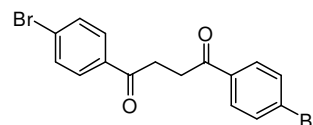
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7.94 (2H, s, RCHCHR); 7.90 (4H, m, Ar-H); 7.66 (4H, m, Ar-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz), δ (ppm): 188.52, 135.50, 134.85, 132.30, 130.29, 129.39.

1,4-Bis(4-bromphenyl)butan-1,4-dion (2)

$\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (17,9 mmol) wird zu einer Suspension aus **1** (5,1 mmol), Essigsäure (67 ml) und Ethanol (67 ml) gegeben. Der Ansatz wird für 20 min unter Rückfluss erhitzt, bis eine blassgelbe Lösung vorliegt. Anschließend wird der abgekühlte Ansatz eingengt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Ether gewaschen.

Summenformel:	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$
Ausbeute:	94 %
Aussehen:	weißer Feststoff
Molare Masse:	396,07 g/mol
EI-MS:	m/z: 394, 396, 398 $[\text{M}]^+$
R_f (LM3):	0,56



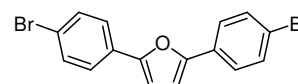
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7.87 (4H, m, Ar-H), 7.60 (4H, m, Ar-H), 3.39 (4H, s, $\text{RCH}_2\text{CH}_2\text{R}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz), δ (ppm): 197.47, 135.40, 131.94, 129.63, 128.40, 32.44.

2,5-Bis(4-bromphenyl)furan (3)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 1A oder 1B durch Umsetzung von **2**. In beiden Fällen fällt das Produkt in Form von langen Nadeln aus dem Reaktionsansatz aus. Zur Reinigung genügt das Waschen mit Heptan.

Summenformel: $C_{16}H_{10}Br_2O$
 Ausbeute: 58 % (Methode 1A)
 84 % (Methode 1B)
 Aussehen: blassgelbe Kristalle
 Molare Masse: 378,06 g/mol
 EI-MS: m/z: 376, 378, 380 [M]⁺
 R_f (LM3): 0,60



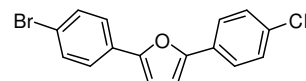
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.57 (4H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H); 7.50 (4H, d, J = 8.6 Hz, Ar-H); 6.72 (2H, s, furan-).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz), δ (ppm): 152.66, 131.89, 129.43, 125.22, 121.29, 107.89.

4-[5-(4-Bromphenyl)furan-2-yl]benzonnitril (4m)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 2A durch Umsetzung von **3**.

Summenformel: $C_{17}H_{10}BrNO$
 Ausbeute: 33 %
 Aussehen: blassgelber Feststoff
 Molare Masse: 324,17 g/mol
 EI-MS: m/z: 323, 325 [M]⁺
 R_f (LM3): 0,56



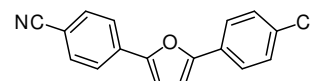
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 – 7.75 (m, 2H, Ar-H), 7.68 – 7.63 (m, 2H, Ar-H), 7.61 – 7.56 (m, 2H, Ar-H), 7.55 – 7.50 (m, 2H, Ar-H), 6.87 (d, J = 3.6 Hz, 1H, furan-H), 6.76 (d, J = 3.6 Hz, 1H, furan-H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 154.13, 151.73, 134.42, 132.79, 132.16, 129.15, 125.61, 124.00, 122.10, 119.07, 110.65, 110.52, 108.34.

4,4'-(Furan-2,5-diyl)bis(benzonnitril) (4)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 2A oder 2B durch Umsetzung von **3**.

Summenformel: $C_{18}H_{10}N_2O$
 Ausbeute: 39 % (Methode 2A)
 46 % (Methode 2B)



Aussehen: blassgelber Feststoff

Molare Masse: 270,28 g/mol

EI-MS: m/z: 270 [M]⁺

R_f (LM3): 0,34

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.81 (4H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar-H); 7.69 (4H, d, *J* = 8.4 Hz, Ar-H); 6.93 (2H, s, furan-H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz), δ (ppm): 152.82, 133.84, 132.71, 124.16, 118.72, 111.02, 110.63.

4-[5-(4-Bromphenyl)furan-2-yl]benzencarboximidamid hydrochlorid (5m)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3A durch Umsetzung von **4m**.

Summenformel: C₁₇H₁₃BrN₂O

Ausbeute: 42 %

Gesamtausbeute: 7 %

Aussehen: ockerfarbener Feststoff

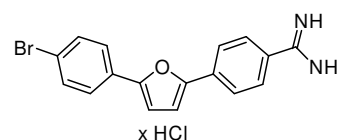
Molare Masse: 377,66 g/mol (1 HCl)

HPLC: t_R = 11,986 min (88,83 %)

HR-MS: m/z: 341,0278; 343,0255 [berechnet für C₁₇H₁₄BrN₂O⁺: 341,0279; 343,0258]

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 2H, NH₂), 9.31 (s, 2H, NH₂), 8.04 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.39 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, furan-H), 7.24 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, furan-H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.88, 152.96, 151.41, 134.47, 131.89, 128.92, 128.85, 126.06, 125.77, 123.49, 121.03, 111.55, 109.48.



4,4'-(Furan-2,5-diyl)bis(benzencarboximidamid) hydrochlorid (5)¹⁰⁹

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3A oder 3B durch Umsetzung von **4**.

Summenformel: C₁₈H₁₆N₄O

Ausbeute: 44 % (Methode 3A)

58 % (Methode 3B)

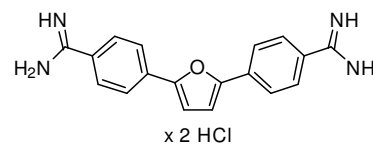
Gesamtausbeute: 13,7 %

Aussehen: gelber Feststoff

Molare Masse: 377,27 g/mol (2 HCl)

HPLC: t_R = 8,443 min (99,10 %)

HR-MS: m/z: 305,1393 [berechnet für C₁₈H₁₇N₄O⁺: 305,1397]



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.59 (s, 4H, H_2NR), 9.39 (s, 4H, H_2NR), 8.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, Ar-**H**), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, Ar-**H**), 7.46 (s, 2H, furan-**H**).

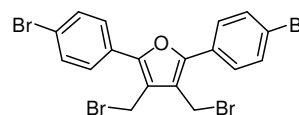
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 164.90, 152.46, 134.24, 128.98, 126.40, 123.83, 111.74.

6.3.2 Synthese von 9

3,4-Bis(bromomethyl)-2,5-bis(4-bromphenyl)furan (6)

Eine Suspension aus **1** (0,02 mol), Paraformaldehyd (0,1 mol) und 30 % HBr in Eisessig (80 g) wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. In dieser Zeit verfestigt sich der Ansatz. Anschließend wird der Ansatz filtriert, der Rückstand mit Wasser gewaschen und umkristallisiert (Aceton).

Summenformel:	$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Br}_4\text{O}$
Ausbeute:	83 %
Aussehen:	schmutzig-weiße Nadeln
Molare Masse:	563,90 g/mol
EI-MS:	m/z: 562, 564, 566 $[\text{M}]^+$
R_f (LM3):	0,77



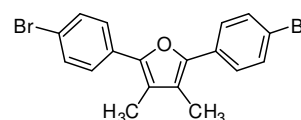
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz), δ (ppm): 7.61 (8H, m, Ar-); 4.62 (4H, s, CH_2).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz), δ (ppm): 150.41; 132.44; 128.33; 128.02; 123.04; 119.35; 23.22.

2,5-Bis(4-bromphenyl)-3,4-dimethylfuran (7)

6 (5 mmol) wird zu einer Suspension aus LiAlH_4 (26 mmol) und THF (100 ml) gegeben und für 15 min bei RT gerührt. Nachdem der Überschuss an LiAlH_4 durch Zugabe von Wasser zerstört wurde, wird mit Et_2O extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie mit Chloroform als mobiler Phase gereinigt.

Summenformel:	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{O}$
Ausbeute:	84 %
Aussehen:	weißer Feststoff
Molare Masse:	406,11 g/mol
EI-MS:	m/z: 404, 406, 408 $[\text{M}]^+$
R_f (LM3):	0,74



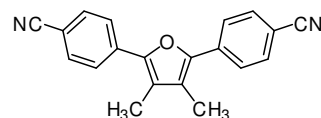
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.50 (m, 8H, Ar-**H**), 2.26 – 2.18 (m, 6H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.84, 131.85, 130.69, 127.09, 120.79, 120.03, 10.09.

4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis(benzonitril) (8)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 2A oder 2B durch Umsetzung von **7**.

Summenformel:	$C_{20}H_{14}N_2O$
Ausbeute:	29 % (Methode 2A) 40 % (Methode 2B)
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	298,34 g/mol
EI-MS:	m/z: 298 [M] ⁺
R _f (LM3):	0,38



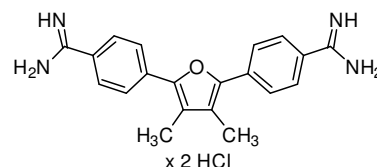
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 7.78 (4H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar-H), 7.69 (4H, d, *J* = 8.5 Hz, Ar-H), 2.27 (6H, s, CH₃).

¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz), δ (ppm): 146.89, 135.15, 132.46, 125.56, 122.82, 118.88, 110.13, 10.13.

4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis(benzencarboximidamid) hydrochlorid (9)¹⁰⁹

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3A durch Umsetzung von **8**.

Summenformel:	$C_{20}H_{20}N_4O$
Ausbeute:	76 %
Gesamtausbeute:	10,8 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	405,32 g/mol (2 HCl)
HPLC:	t _R = 9,069 min (93,74 %)
HR-MS:	m/z: 333,1709 [berechnet für C ₂₀ H ₂₁ N ₄ O ⁺ : 333,1710]



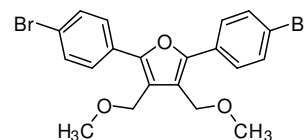
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 4H, NH₂), 9.46 (s, 4H, NH₂), 8.04 (m, 4H, Ar-H), 7.97 (m, 4H, Ar-H), 2.30 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.02, 146.49, 135.21, 128.86, 125.84, 125.17, 122.84, 9.77.

6.3.3 Synthese von 12a-e**2,5-Bis(4-bromphenyl)-3,4-bis(methoxymethyl)furan (10a)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 4 durch Umsetzung von **6** mit Natrium-methanolat in Methanol.

Summenformel:	$C_{20}H_{18}Br_2O_3$
---------------	-----------------------

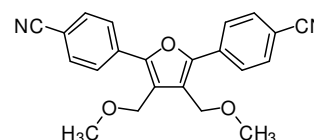


Ausbeute:	85 %
Aussehen:	weißer Feststoff
Molare Masse:	466,16 g/mol
EI-MS:	m/z: 464, 466, 468 [M] ⁺
R _f (LM3):	0,34
¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	7.60 – 7.54 (m, 8H, Ar–H), 4.45 (s, 4H, furan–CH ₂), 3.45 (s, 6H, CH ₃).
¹³ C NMR (126 MHz, CDCl ₃), δ (ppm):	150.62, 131.88, 129.20, 127.90, 122.19, 120.17, 64.25, 58.10.

4,4′-[3,4-Bis(methoxymethyl)furan-2,5-diyl]bis(benzonitril) (11a)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 2B durch Umsetzung von **10a**.

Summenformel:	C ₂₂ H ₁₈ N ₂ O ₃
Ausbeute:	19 %
Aussehen:	weißer Feststoff
Molare Masse:	358,39 g/mol
EI-MS:	m/z: 358 [M] ⁺
R _f (LM5):	0,47

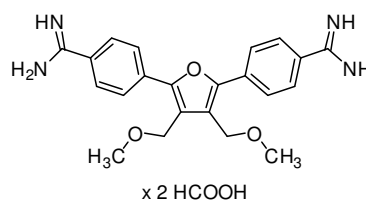


¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ	7.90 – 7.83 (m, 4H, Ar–H), 7.78 – 7.71 (m, 4H, Ar–H), 4.50 (s, 4H, furan–CH ₂), 3.50 (s, 6H, CH ₃).
¹³ C NMR (101 MHz, CDCl ₃) δ	167.67, 150.59, 134.03, 132.73, 126.82, 122.87, 118.81, 111.68, 64.01, 58.46.

4,4′-[3,4-Bis(methoxymethyl)furan-2,5-diyl]bis(benzencarboximidamid) formiat (12a)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3A durch Umsetzung von **11a**.

Summenformel:	C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃
Ausbeute:	46 %
Gesamtausbeute:	3,2 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	484,51 g/mol (2 HCOOH)
HPLC:	t _R = 8,668 min (95,90 %)
HR-MS:	393,1925 [berechnet für C ₂₂ H ₂₅ N ₄ O ₃ ⁺ : 393,1921]



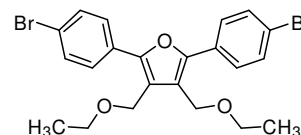
¹ H NMR (500 MHz, DMSO) δ	8.43, (s, 2H, formiat), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 4H, Ar–H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 4H, Ar–H), 4.54 (s, 4H, furan–CH ₂), 3.39 (s, 6H, CH ₃).
--------------------------------------	---

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 165.84, 150.08, 134.27, 129.07, 128.35, 126.52, 123.23, 63.46, 58.01.

2,5-Bis(4-bromphenyl)-3,4-bis(ethoxymethyl)furan (10b)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 4 durch Umsetzung von **6** mit Natriumethanolat in Ethanol.

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{O}_3$
 Ausbeute: 85 %
 Aussehen: schmutzig-weißer Feststoff
 Molare Masse: 494,22 g/mol
 EI-MS: m/z: 492, 494, 496 [M]⁺
 R_f (LM3): 0,43



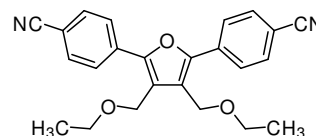
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 – 7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.59 – 7.55 (m, 4H, Ar-H), 4.52 (s, 4H, furan-CH₂), 3.64 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, CH₂CH₃), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, CH₂CH₃).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 150.62, 131.99, 129.48, 128.10, 122.25, 120.56, 66.04, 62.55, 15.44.

4,4'-[3,4-Bis(ethoxymethyl)furan-2,5-diyl]bis(benzonitril) (11b)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 2B durch Umsetzung von **10b**.

Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$
 Ausbeute: 25 %
 Aussehen: schmutzig-weißer Feststoff
 Molare Masse: 386,44 g/mol
 EI-MS: m/z: 386 [M]⁺
 R_f (LM4): 0,26



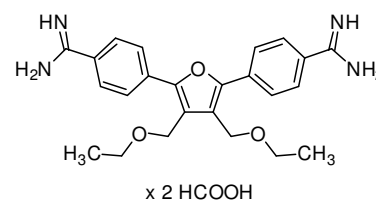
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 – 7.84 (m, 4H, Ar-H), 7.76 – 7.71 (m, 4H, Ar-H), 4.55 (s, 4H, furan-CH₂), 3.67 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, CH₂CH₃), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, CH₂CH₃).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 150.44, 134.14, 132.68, 126.81, 123.12, 118.84, 111.57, 66.30, 62.14, 15.39.

4,4'-[3,4-Bis(ethoxymethyl)furan-2,5-diyl]bis(benzencarboximidamid) formiat (12b)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3A durch Umsetzung von **11b**.

Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$
 Ausbeute: 61 %

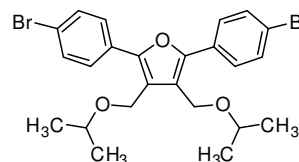


Gesamtausbeute:	5,4 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	512,56 g/mol (2 HCOOH)
HPLC:	$t_R = 9,303$ min (97,24 %)
HR-MS:	m/z : 211,1155 [berechnet für $C_{24}H_{30}N_4O_3^{2+}$: 211,1154]
1H NMR (500 MHz, DMSO)	δ 8.46 (s, 2H, formiat), 8.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H, Ar-H), 7.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H, Ar-H), 4.57 (s, 4H, furan-CH ₂), 3.62 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H, CH ₂ CH ₃), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, CH ₂ CH ₃).
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO)	δ 167.74, 165.51, 149.49, 133.77, 128.43, 128.22, 126.08, 122.93, 65.09, 61.11, 15.07.

2,5-Bis(4-bromphenyl)-3,4-bis[(1-methylethoxy)methyl]furan (10c)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 4 durch Umsetzung von **6** mit Natrium-*i*-propanolat in *i*-Propanol

Summenformel:	$C_{24}H_{26}Br_2O_3$
Ausbeute:	57 %
Aussehen:	weißer Feststoff
Molare Masse:	522,27 g/mol
EI-MS:	m/z : 520, 522, 524 [M] ⁺
R _f (LM3):	0,54

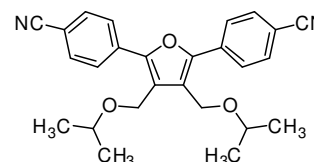


1H NMR (400 MHz, CDCl ₃)	δ 7.64 – 7.59 (m, 4H, Ar-H), 7.59 – 7.54 (m, 4H, Ar-H), 4.49 (s, 4H, furan-CH ₂), 3.80 (hept, $J = 6.1$ Hz, 2H, CH(CH ₃) ₂), 1.28 (d, $J = 6.1$ Hz, 12H, CH(CH ₃) ₂).
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl ₃)	δ 150.65, 131.94, 129.55, 128.12, 122.19, 120.69, 71.65, 60.24, 22.33.

4,4'-{3,4-Bis[(1-methylethoxy)methyl]furan-2,5-diyl}bis(benzonitril) (11c)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 2B durch Umsetzung von **10c**.

Summenformel:	$C_{26}H_{26}N_2O_3$
Ausbeute:	19 %
Aussehen:	schmutzig-weißer Feststoff
Molare Masse:	414,5 g/mol
EI-MS:	m/z : 414 [M] ⁺
R _f (LM4):	0,17



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 – 7.85 (m, 4H, Ar–H), 7.75 – 7.70 (m, 4H, Ar–H), 4.53 (s, 4H, furan– CH_2), 3.82 (hept, $J = 6.1$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 (d, $J = 6.1$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 150.40, 134.17, 132.59, 126.77, 123.24, 118.81, 111.47, 71.92, 59.76, 22.24.

4,4'-{3,4-Bis[(1-methylethoxy)methyl]furan-2,5-diyl}bis(benzencarboximidamid)formiat (12c)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3A durch Umsetzung von **11c**.

Summenformel: $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$

Ausbeute: 37 %

Gesamtausbeute: 3,1 %

Aussehen: gelber Feststoff

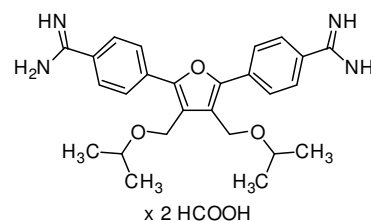
Molare Masse: 540,62 g/mol (2 HCOOH)

HPLC: $t_{\text{R}} = 10,655$ min (93,05 %)

HR-MS: m/z : 449,2545 [berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3^+$: 449,2547]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.42 (s, 2H, formiat), 8.09 – 7.99 (m, 8H, Ar–H), 4.54 (s, 4H, furan– CH_2), 3.80 (hept, $J = 6.1$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.21 (d, $J = 6.1$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.29, 164.99, 149.46, 134.12, 128.82, 127.13, 126.03, 123.31, 70.79, 58.90, 21.98.



2,5-Bis(4-bromphenyl)-3,4-bis(propoxymethyl)furan (10d)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 4 durch Umsetzung von **6** mit Natrium-*n*-propanolat in *n*-Propanol.

Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{O}_3$

Ausbeute: 94 %

Aussehen: weißer Feststoff

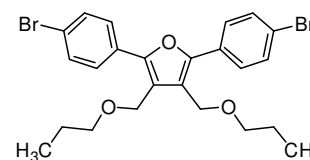
Molare Masse: 522,27 g/mol

EI-MS: m/z : 520, 522, 524 $[\text{M}]^+$

R_f (LM3): 0,41

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64 – 7.60 (m, 4H, Ar–H), 7.59 – 7.55 (m, 4H, Ar–H), 4.50 (s, 4H, furan– CH_2), 3.54 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.73 – 1.63 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

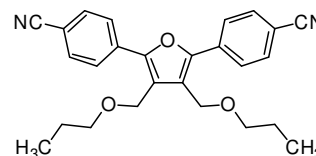
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 150.63, 131.97, 129.48, 128.07, 122.21, 120.62, 72.53, 62.75, 23.14, 10.98.



4,4'-[3,4-Bis(propoxymethyl)furan-2,5-diyl]bis(benzonitril) (11d)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 2B durch Umsetzung von **10d**.

Summenformel:	$C_{26}H_{26}N_2O_3$
Ausbeute:	32 %
Aussehen:	schmutzig-weißer Feststoff
Molare Masse:	414,50 g/mol
EI-MS:	m/z: 414 [M] ⁺
R _f (LM3):	0,15



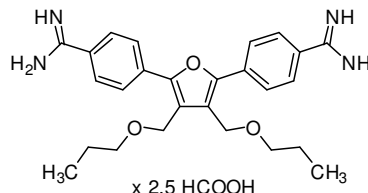
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 – 7.86 (m, 4H, Ar-H), 7.76 – 7.71 (m, 4H, Ar-H), 4.54 (s, 4H, furan-CH₂), 3.57 (t, *J* = 6.6 Hz, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1.74 – 1.63 (m, 4H, CH₂CH₂CH₃), 0.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₂CH₂CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.32, 134.00, 132.52, 126.63, 123.03, 118.69, 111.39, 72.57, 62.18, 22.95, 10.77.

4,4'-[3,4-Bis(propoxymethyl)furan-2,5-diyl]bis(benzencarboximidamid) formiat (12d)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3A durch Umsetzung von **11d**.

Summenformel:	$C_{26}H_{32}N_4O_3$
Ausbeute:	29 %
Gesamtausbeute:	3,7 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	563,64 g/mol (2,5 HCOOH)
HPLC :	t _R = 7,640 min (95,89 %)
HR-MS:	m/z: 449,2544 [berechnet für C ₂₆ H ₃₃ N ₄ O ₃ ⁺ : 449,2547]



¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 2.5H, formiat), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H, Ar-H), 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H, Ar-H), 4.57 (s, 4H, furan-CH₂), 3.53 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H, CH₂CH₂CH₃), 1.58 (m, 4H, CH₂CH₂CH₃), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, CH₂CH₂CH₃).

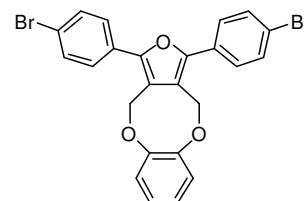
¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.30, 165.52, 149.57, 133.77, 128.43, 128.17, 126.06, 122.94, 71.42, 61.35, 22.45, 10.68.

1,3-Bis(4-bromphenyl)-4H,11H-furo[3,4-c][1,6]benzodioxocin (10e)

6 (7 mmol), Brenzcatechin (7 mmol) und K₂CO₃ (2 g) werden in DMF (150 ml) für 24h gerührt. Der Ansatz wird eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und 3x mit CHCl₃ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über

Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt mittels Säulenchromatographie mit einem Gradient aus Heptan/CHCl₃ als mobiler Phase.

Summenformel: C₂₄H₁₆Br₂O₃
 Ausbeute: 20 %
 Aussehen: weißer Feststoff
 Molare Masse: 512,19 g/mol
 EI-MS: m/z: 510, 512, 514 [M]⁺
 R_f (LM3): 0,61



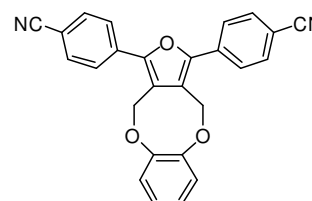
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H, Ar-H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 4H, Ar-H), 7.07 – 7.00 (m, 2H, H3, H6), 6.98 – 6.89 (m, 2H, H4, H5), 5.47 (s, 4H, furan-CH₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.74, 132.16, 128.87, 127.67, 124.24, 122.70, 122.42, 120.26, 67.12.

4,4'-(4*H*,11*H*-Furo[3,4-*c*][1,6]benzodioxocin-1,3-diyl)bis(benzonitril) (11e)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 2B durch Umsetzung von **10e**.

Summenformel: C₂₆H₁₆N₂O₃
 Ausbeute: 53 %
 Aussehen: weißer Feststoff
 Molare Masse: 404,42 g/mol
 HR-MS: m/z: 403.1075 [M-H]⁻
 R_f (LM3): 0,11



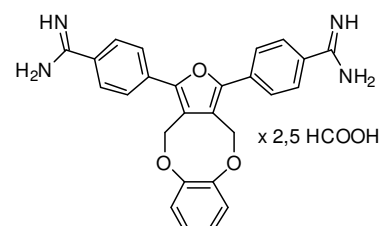
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 – 7.72 (m, 4H, Ar-H), 7.72 – 7.64 (m, 4H, Ar-H), 7.09 – 7.01 (m, 2H, H3, H6), 7.01 – 6.91 (m, 2H, H4, H5), 5.53 (s, 4H, furan-CH₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.73, 148.45, 133.56, 132.87, 126.54, 124.51, 122.93, 122.68, 118.61, 111.87, 66.82.

4,4'-(4*H*,11*H*-Furo[3,4-*c*][1,6]benzodioxocin-1,3-diyl)bis(benzencarboximidamid)formiat (12e)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3A durch Umsetzung von **11e**.

Summenformel: C₂₆H₂₂N₄O₃
 Ausbeute: 58 %
 Aussehen: blassgelber Feststoff
 Molare Masse: 553,56 g/mol (2,5 HCOOH)



HPLC: $t_R = 10,722$ min (97,69 %)

HR-MS: m/z : 439,1754 [berechnet für $C_{26}H_{23}N_4O_3^+$: 439,1764]

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 2.5H, formiat), 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, Ar-H), 7.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, Ar-H), 7.12 – 7.05 (m, 2H, H3, H6), 6.96 – 6.91 (m, 2H, H4, H5), 5.59 (s, 4H, furan-CH₂).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.60, 165.44, 148.17, 148.14, 133.00, 128.59, 128.56, 126.05, 124.23, 122.45, 122.26, 66.26.

6.3.4 Synthese von 17

Dimethyl-2-[(1,4-bis(4-bromphenyl))-1,4-diketobut-2-yl]malonat (13)

Zu einer Suspension aus **1** (16 mmol), Dimethylmalonat (7,26 ml) und Toluol (50 ml) wird unter Rühren DBU (157 μ l) zugegeben. Es wird bei RT gerührt bis zum vollständigen Umsatz des Edukts **1** nach ca. 30 min (DC). Anschließend wird der Ansatz durch Kieselgel filtriert, mit 200 ml EtOAc nachgespült und am Rotationsverdampfer eingengt.

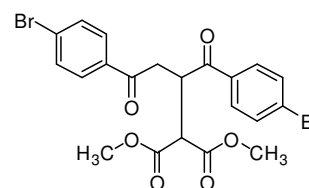
Summenformel: $C_{21}H_{18}Br_2O_6$

Ausbeute: 89 %

Aussehen: farbloses Öl

Molare Masse: 526,17 g/mol

R_f (LM3): 0,16



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 4.79 (ddd, $J = 8.6, 6.7, 5.7$ Hz, 1H, CHRCH₂), 3.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CHR), 3.68 (s, 3H, CH₃), 3.62 (s, 3H, CH₃), 3.51 (dd, $J = 18.1, 5.6$ Hz, 1H, CHRCH₂), 3.36 (dd, $J = 18.1, 5.6$ Hz, 1H, CHRCH₂).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 199.44, 195.84, 168.56, 168.35, 134.86, 134.64, 132.23, 132.17, 130.42, 129.77, 129.01, 128.90, 53.02, 52.99, 52.97, 40.66, 39.27.

Dimethyl-2-[2,5-bis(4-bromphenyl)furan-3-yl]malonat (14)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 1B durch Umsetzung von **13**.

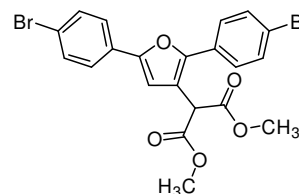
Summenformel: $C_{21}H_{16}Br_2O_5$

Ausbeute: 87 %

Aussehen: blassgelber Feststoff

Molare Masse: 508,16 g/mol

R_f (LM3): 0,36



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 – 7.56 (m, 4H, Ar-H), 7.56 – 7.49 (m, 4H, Ar-H), 6.99 (s, 1H, furan-H), 4.84 (s, 1H, CH), 3.81 (s, 6H, CH₃).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.12, 152.37, 150.32, 132.27, 132.03, 129.22, 128.91, 128.50, 125.56, 122.82, 121.82, 115.68, 108.95, 53.30, 49.04.

2-[2,5-Bis(4-bromphenyl)furan-3-yl]essigsäure (15)

6 mmol **14** werden in einer Mischung aus 37,5 ml MeOH und 12,5 ml gesättigter K_2CO_3 -Lsg. für 12 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz mit HCl angesäuert und 3x mit EtOAc extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_3$

Ausbeute: > 95 %

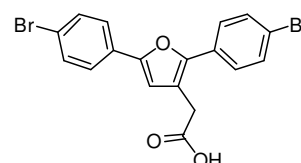
Aussehen: weißer Feststoff

Molare Masse: 436,09 g/mol

R_f (LM6): 0,48

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 – 7.48 (m, 8H, Ar–H), 6.78 (s, 1H, furan–H), 3.70 (s, 2H, furan– CH_2).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 175.10, 152.12, 149.56, 132.17, 132.07, 129.38, 129.24, 127.74, 125.48, 122.18, 121.76, 115.61, 110.08, 31.74.



2-[2,5-Bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]essigsäure (16)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 2B durch Umsetzung von **15**. Vor der Zugabe von $\text{Zn}(\text{CN})_2$ wird die Carbonsäurefunktion durch Zugabe von K_2CO_3 (0,5 Äq.) de-protoniert. Bei der Aufarbeitung wird zunächst das nicht umgesetzte Cyanid durch Zugabe von 1M HCl ausgetrieben und in KMnO_4 -Lsg. eingeleitet. Dabei fällt das Rohprodukt als freie Carbonsäure aus dem Reaktionsansatz aus. Der Niederschlag wird abfiltriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgt durch Umkristallisation aus CHCl_3 .

Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$

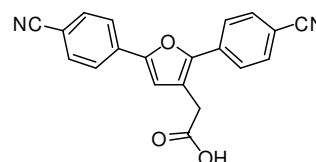
Ausbeute: 73 %

Aussehen: blassgelber Feststoff

Molare Masse: 328,32 g/mol

HR-MS: m/z: 329,0918 [berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3^+$: 329,0921]

R_f (LM7): 0,40



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.69 (s, 1H, COOH), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.98 – 7.88 (m, 6H, Ar-H), 7.36 (s, 1H, furan-H), 3.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, furan-CH₂).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 171.43, 150.70, 148.34, 133.83, 133.28, 132.95, 132.84, 125.79, 124.29, 120.64, 118.76, 118.71, 114.66, 109.93, 109.89, 31.82.

Ethyl-2-[2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetat formiat (17)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **16**.

Summenformel: C₂₂H₂₂N₄O₃

Ausbeute: 53 %

Gesamtausbeute: 18,4 %

Aussehen: gelber Feststoff

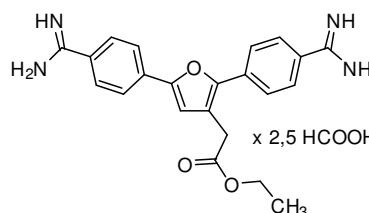
Molare Masse: 505,52 g/mol (2,5 HCOOH)

HPLC: $t_R = 9,395$ min (99,56 %)

HR-MS: m/z: 391,1764 [berechnet für C₂₂H₂₃N₄O₃⁺: 391,1765]

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47 (s, 2.5H, formiat), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.90 – 7.98 (m, 6H, Ar-H), 7.36 (s, 1H, furan-H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.89 (s, 2H, furan-CH₂), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 170.08, 167.83, 165.45, 165.42, 150.97, 148.62, 134.06, 133.63, 128.54, 128.39, 127.79, 127.76, 125.47, 123.88, 119.42, 113.89, 60.74, 31.64, 14.07.



6.3.5 Synthese von 19a-aa

2-[2,5-Bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]-N-methylacetamid (18a)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit Methylamin hydrochlorid als Amin. Um das Amin freizusetzen, werden 1,1 Äq. DIPEA zugegeben.

Summenformel: C₂₁H₁₅N₃O₂

Ausbeute: 75 %

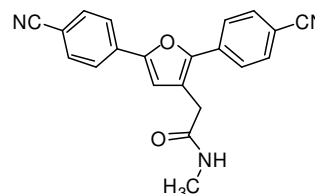
Aussehen: blassgelber Feststoff

Molare Masse: 341,36 g/mol

ESI-MS: 340,27 [M-H]⁻

R_f (LM7): 0,8

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.77 (m, 4H, Ar-H), 7.75 – 7.69 (m, 4H, Ar-H), 6.93 (s, 1H, furan-H), 5.79 (s, 1H, CONH), 3.66 (s, 2H, furan-CH₂), 2.84 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H, CH₃).

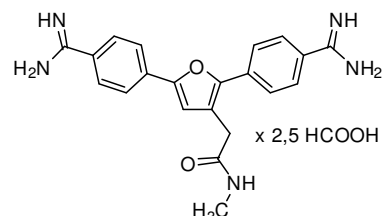


^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.68, 152.15, 149.59, 134.03, 133.58, 132.90, 132.88, 126.14, 124.43, 119.89, 118.76, 118.70, 113.03, 111.56, 111.51, 34.38, 26.84.

2-[2,5-Bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]-*N*-methylacetamid formiat (19a)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18a**.

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$
 Ausbeute: 41 %
 Gesamtausbeute: 10,7 %
 Aussehen: gelber Feststoff
 Molare Masse: 490,50 g/mol (2,5 HCOOH)
 HPLC: $t_R = 7,845$ min (99,07 %)
 HR-MS: m/z : 376,1766 [berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2^+$: 376,1768]



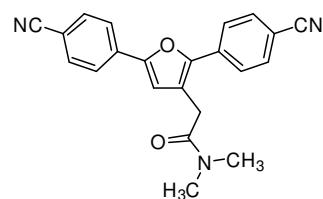
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.48 (s, 2.5H, formiat), 8.22 – 8.15 (m, 1H, CONH), 8.04 (d, 4H, Ar-H), 7.95 – 7.89 (m, 4H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, furan-H), 3.61 (s, 2H, furan- CH_2), 2.64 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.37, 168.01, 165.50, 150.81, 148.56, 134.34, 133.79, 128.56, 128.31, 127.66, 127.54, 125.51, 123.83, 121.21, 113.87, 32.94, 25.81.

2-[2,5-Bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]-*N,N*-dimethylacetamid (18b)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit Dimethylamin hydrochlorid als Amin. Um das Amin freizusetzen werden 1,1 Äq. DIPEA zugegeben.

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$
 Ausbeute: 71 %
 Aussehen: blassgelber Feststoff
 Molare Masse: 355,39 g/mol
 ESI-MS: m/z : 354,32 [M-H]⁻
 R_f (LM6): 0,66



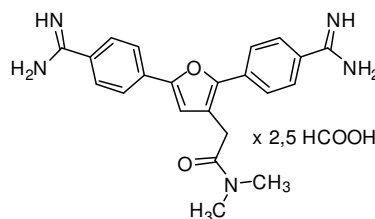
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, Ar-H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 6.91 (s, 1H, furan-H), 3.76 (s, 2H, furan- CH_2), 3.06 (s, 3H, CH_3), 3.01 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.27, 151.68, 149.06, 134.35, 133.72, 132.63, 132.59, 126.17, 124.18, 120.26, 118.71, 118.63, 112.79, 111.09, 110.97, 37.65, 35.84, 31.29.

2-[2,5-Bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]-N,N-dimethylacetamid formiat (19b)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18b**.

Summenformel: $C_{22}H_{23}N_5O_2$
 Ausbeute: 32 %
 Gesamtausbeute: 7,9 %
 Aussehen: gelber Feststoff
 Molare Masse: 504,53 g/mol (2,5 HCOOH)



HPLC: $t_R = 8,008$ min (99,21 %)
 HR-MS: m/z: 390,1925 [berechnet für $C_{22}H_{24}N_5O_2^+$: 390,1925]

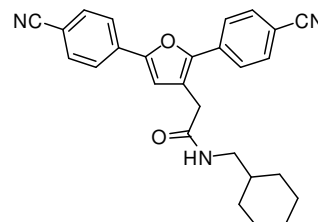
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47 (s, 2.5H, formiat), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.95 – 7.87 (m, 4H, Ar-H), 7.26 (s, 1H, furan-H), 3.88 (s, 2H, furan-CH₂), 3.11 (s, 3H, CH₃), 2.90 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.90, 167.77, 165.48, 150.70, 148.63, 134.41, 133.80, 128.51, 128.29, 127.64, 127.49, 125.42, 123.79, 121.26, 114.12, 37.15, 35.21, 30.73.

N-(Cyclohexylmethyl)-2-[2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetamid (18c)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit cyclohexanmethylamin als Amin.

Summenformel: $C_{27}H_{25}N_3O_2$
 Ausbeute: 50 %
 Aussehen: schmutzig-weißer Feststoff
 Molare Masse: 423,51 g/mol
 HR-MS: m/z: 422,1860 [berechnet für $C_{27}H_{24}N_3O_2^-$: 422,1863]
 R_f (LM6): 0,75



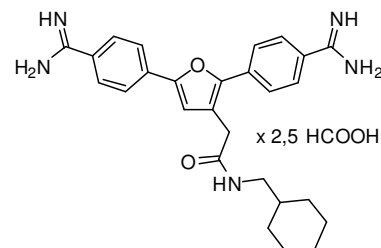
1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.78 (m, 4H, Ar-H), 7.76 – 7.68 (m, 4H, Ar-H), 6.92 (s, 1H, furan-H), 5.67 (s, 1H, CONH), 3.66 (s, 2H, furan-CH₂), 3.13 – 3.10 (m, 2H, CONHCH₂), 1.82 – 0.75 (m, 11H, cyclohexan-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.62, 152.19, 149.52, 134.03, 133.58, 132.92, 132.87, 126.09, 124.46, 119.99, 118.76, 113.08, 113.07, 111.57, 111.55, 46.24, 38.03, 34.72, 30.92, 26.42, 25.86.

N-(Cyclohexylmethyl)-2-[2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetamid formiat (19c)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18c**.

Summenformel:	$C_{27}H_{31}N_5O_2$
Ausbeute:	17 %
Gesamtausbeute:	3,0 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	572,65 g/mol (2,5 HCOOH)
HPLC:	$t_R = 9,515$ min (97,26 %)
HR-MS:	m/z: 458,2548 [berechnet für $C_{27}H_{32}N_5O_2^+$: 458,2551]



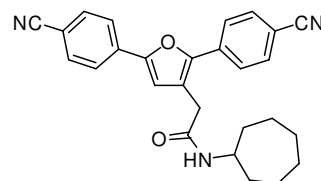
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.47 (s, 2.5H, formiat), 8.18 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, CONH), 8.05 – 8.03 (m, 4H, Ar-H), 7.93 – 7.89 (m, 4H, Ar-H), 7.29 (s, 1H, furan-H), 3.63 (s, 2H, furan-CH₂), 2.97 – 2.93 (m, 2H, CONHCH₂), 1.72 – 0.76 (m, 11H, cyclohexan-H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.80, 165.40, 165.33, 150.75, 148.48, 148.21, 134.32, 133.74, 128.54, 128.21, 127.76, 127.58, 125.49, 123.78, 121.40, 113.87, 45.08, 39.73, 37.43, 30.40, 26.00, 25.38.

N-(Cycloheptylmethyl)-2-(2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl)acetamid (18d)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit Cycloheptylamin als Amin. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Umkristallisation aus EtOH.

Summenformel:	$C_{27}H_{25}N_3O_2$
Ausbeute:	64 %
Aussehen:	schmutzig-weißer Feststoff
Molare Masse:	423,51 g/mol
HR-MS:	m/z: 422,1856 [berechnet für $C_{27}H_{24}N_3O_2^-$: 422,1874]
R_f (LM6):	0,71



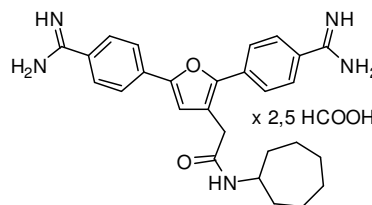
1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.77 (m, 4H, Ar-H), 7.77 – 7.68 (m, 4H, Ar-H), 6.92 (s, 1H, furan-H), 5.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, CONH), 4.02 – 3.94 (m, 1H, CONHCH), 3.61 (s, 2H, furan-CH₂), 1.94 – 1.20 (m, 12H, cyclohepan-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.67, 152.14, 149.53, 134.07, 133.62, 132.90, 132.86, 126.10, 124.45, 120.08, 118.78, 118.71, 112.96, 111.53, 111.51, 51.09, 35.20, 34.75, 27.97, 24.17.

***N*-(Cycloheptylmethyl)-2-(2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl)acetamid formiat (19d)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18d**.

Summenformel:	$C_{27}H_{31}N_5O_2$
Ausbeute:	6 %
Gesamtausbeute:	1,4 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	572,65 g/mol (2,5 HCOOH)
HPLC:	$t_R = 10,201$ min (98,79 %)
HR-MS:	m/z: 458,2547 [berechnet für $C_{27}H_{32}N_5O_2^+$: 458,2551]

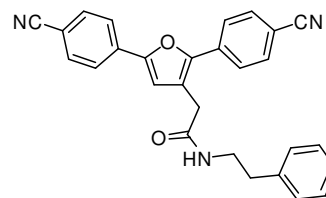


1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47 (s, 2H, formiat), 8.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CONH), 8.05 – 8.02 (m, 4H, Ar-H), 7.93 – 7.89 (m, 4H, Ar-H), 7.28 (s, 1H, furan-H), 3.79 – 3.73 (m, 1H, CONHCH), 3.58 (s, 2H, furan-CH₂), 1.85 – 1.31 (m, 12H, cycloheptan-H).

2-[2,5-Bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]-*N*-(2-phenylethyl)acetamid (18e)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 2-Phenylethylamin als Amin. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Umkristallisation aus EtOH.

Summenformel:	$C_{28}H_{21}N_3O_2$
Ausbeute:	66 %
Aussehen:	blaugelber Feststoff
Molare Masse:	431,49 g/mol
ESI-MS:	m/z: 430,15 [M-H] ⁻
R _f (LM6):	0,68



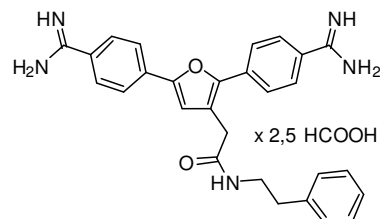
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.24 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, CONH), 8.03 – 7.96 (m, 4H, Ar-H), 7.95 – 7.88 (m, 4H, Ar-H), 7.29 – 7.14 (m, 6H, phenyl-H, furan-H), 3.57 (s, 2H, furan-CH₂), 3.39 – 3.27 (m, 2H, CH₂CH₂Ph, H₂O), 2.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂CH₂Ph).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.66, 150.61, 148.37, 139.31, 133.91, 133.33, 132.96, 132.72, 128.60, 128.24, 126.03, 125.92, 124.25, 121.71, 118.77, 118.76, 114.29, 109.87, 109.80, 40.31, 34.97, 32.95.

2-[2,5-Bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]-N-(2-phenylethyl)acetamid formiat (19e)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18e**.

Summenformel:	$C_{28}H_{27}N_5O_2$
Ausbeute:	91 %
Gesamtausbeute:	21,0 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	580,63 g/mol (2,5 HCOOH)
HPLC:	$t_R = 9,166$ min (> 99,90 %)
HR-MS:	m/z: 466,2234 [berechnet für $C_{28}H_{28}N_5O_2^+$: 466,2238]



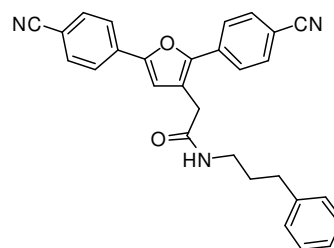
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.42 (s, 2.5H, formiat), 8.31 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, CONH), 8.05 – 8.02 (m, 4H, Ar-H), 7.94 – 7.90 (m, 4H, Ar-H), 7.30 – 7.16 (m, 6H, furan-H, phenyl-H), 3.60 (s, 2H, furan-CH₂), 3.37 – 3.33 (m, 2H, CH₂CH₂Ph), 2.75 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH₂CH₂Ph).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.82, 166.94, 165.45, 165.42, 150.76, 148.52, 139.34, 134.33, 133.78, 128.62, 128.57, 128.28, 128.27, 127.60, 127.47, 126.06, 125.52, 123.80, 121.20, 113.77, 40.37, 35.04, 32.99.

2-[2,5-Bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]-N-(3-phenylpropyl)acetamid (18f)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 3-Phenyl-1-propylamin als Amin. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Umkristallisation aus EtOH.

Summenformel:	$C_{29}H_{23}N_3O_2$
Ausbeute:	74 %
Aussehen:	blaugelber Feststoff
Molare Masse:	445,51 g/mol
ESI-MS:	m/z: 444,23 [M-H] ⁻
R _f (LM6):	0,69



1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.20 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, CONH), 8.04 – 7.97 (m, 4H, Ar-H), 7.96 – 7.88 (m, 4H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, furan-H), 7.29 – 7.22 (m, 2H, phenyl-H), 7.20 – 7.12 (m, 3H, phenyl-H), 3.61 (s, 2H, furan-CH₂), 3.13 – 3.08 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂Ph), 2.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂Ph), 1.75 – 1.67 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂Ph).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.65, 150.64, 148.38, 141.59, 133.95, 133.34, 132.95, 132.73, 128.22, 128.21, 125.90, 125.70, 124.25, 121.85, 118.77, 118.74, 114.37, 109.86, 109.80, 38.39, 32.99, 32.45, 30.77.

2-[2,5-Bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]-N-(3-phenylpropyl)acetamid formiat (19f)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18f**.

Summenformel: $C_{29}H_{29}N_5O_2$

Ausbeute: 76 %

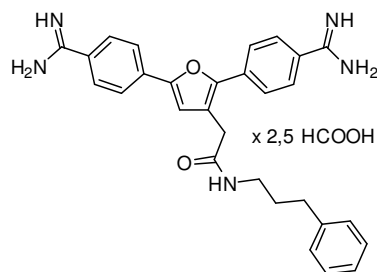
Gesamtausbeute: 19,6 %

Aussehen: gelber Feststoff

Molare Masse: 594,65 g/mol (2,5 HCOOH)

HPLC: $t_R = 6,117$ min (> 99,90 %)

HR-MS: m/z: 480,2391 [berechnet für $C_{29}H_{30}N_5O_2^+$: 480,2394]



1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 2.5H, formiat), 8.30 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, CONH), 8.07 – 8.03 (m, 4H, Ar-H), 7.94 – 7.90 (m, 4H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, furan-H), 7.28 – 7.23 (m, 2H, phenyl-H), 7.20 – 7.13 (m, 3H, phenyl-H), 3.63 (s, 2H, furan-CH₂), 3.14 – 3.10 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂Ph), 2.58 (t, 2H, CH₂CH₂CH₂Ph), 1.76 – 1.70 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂Ph).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.83, 167.42, 165.48, 165.42, 150.79, 148.52, 141.61, 134.35, 133.78, 128.54, 128.26, 128.24, 127.65, 127.48, 125.72, 125.51, 123.81, 121.34, 113.83, 38.42, 33.02, 32.49, 30.82.

N-(2,2-Diphenylethyl)-2-[2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetamid (18g)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 2,2-Diphenylethylamin als Amin. Durch Umkristallisation aus EtOH wurde das Rohprodukt gereinigt.

Summenformel: $C_{34}H_{24}N_3O_2$

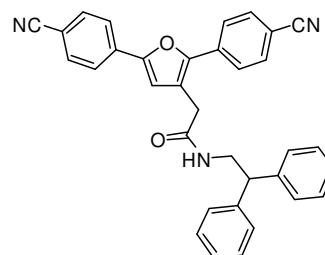
Ausbeute: 63 %

Aussehen: schmutzig-weißer Feststoff

Molare Masse: 507,28 g/mol

ESI-MS: m/z: 506.13 [M-H]⁻

R_f (LM6): 0,76



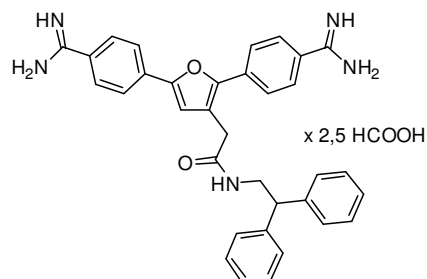
1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 – 7.62 (m, 8H, Ar-H), 7.25 – 7.18 (m, 5H, phenyl-H), 7.18 – 7.10 (m, 5H, phenyl-H), 6.61 (s, 1H, furan-H), 5.57 (s, 1H, CONH), 4.15 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, CH), 3.95 – 3.88 (m, 2H, CH₂), 3.54 (s, 2H, furan-CH₂).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.91, 152.12, 149.51, 141.41, 133.81, 133.50, 132.87, 132.84, 128.90, 128.05, 127.10, 126.06, 124.44, 119.49, 118.76, 118.68, 112.68, 111.57, 111.54, 50.52, 44.00, 34.51.

***N*-(2,2-Diphenylethyl)-2-[2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetamid formiat (19g)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18g**.

Summenformel: C₃₄H₃₁N₅O₂
 Ausbeute: 38 %
 Gesamtausbeute: 8,4 %
 Aussehen: gelber Feststoff
 Molare Masse: 656,72 g/mol (2,5 HCOOH)
 HPLC: t_R = 16,998 min (97,28 %)
 HR-MS: m/z: 271,6311 [berechnet für C₃₄H₃₃N₅O₂²⁺: 271,6312]



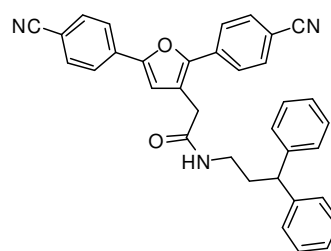
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 2.5H, formiat), 8.31 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, CONH), 8.00 – 7.94 (m, 4H, Ar-H), 7.94 – 7.90 (m, 2H, Ar-H), 7.90 – 7.86 (m, 2H, Ar-H), 7.31 – 7.25 (m, 8H, phenyl-H), 7.20 – 7.15 (m, 2H, phenyl-H), 7.01 (s, 1H, furan-H), 4.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH), 3.81 – 3.75 (m, 2H, CH₂), 3.51 (s, 2H, furan-CH₂).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.98, 167.17, 165.48, 150.69, 148.39, 142.72, 134.21, 133.68, 128.52, 128.38, 128.23, 127.86, 127.85, 127.69, 127.54, 126.33, 125.49, 123.77, 121.13, 113.37, 50.03, 43.31, 32.94.

***N*-(3,3-Diphenylpropyl)-2-[2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetamid (18h)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 3,3-Diphenyl-1-propylamin als Amin. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Umkristallisation aus EtOH.

Summenformel: C₃₅H₂₇N₃O₂
 Ausbeute: 64 %
 Aussehen: schmutzig-weißer Feststoff
 Molare Masse: 521,61 g/mol
 ESI-MS: m/z: 520,16 [M-H]⁻
 R_f (LM6): 0,75



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.76 (m, 4H, Ar-H), 7.75 – 7.68 (m, 4H, Ar-H), 7.28 – 7.20 (m, 5H, phenyl-H), 7.18 – 7.11 (m, 5H, phenyl-H), 6.84 (s, 1H, furan-H), 5.54 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, CONH), 3.85 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 3.56 (s, 2H, furan-CH₂), 3.30 – 3.25 (m, 2H, CONHCH₂), 2.27 – 2.21 (m, 2H, CH₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.90, 152.15, 149.49, 144.06, 133.98, 133.54, 132.93, 132.89, 128.79, 127.78, 126.68, 126.04, 124.43, 119.83, 118.75, 118.65, 112.99, 111.58, 111.57, 49.41, 39.10, 35.23, 34.55.

***N*-(3,3-Diphenylpropyl)-2-[2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetamid formiat (19h)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18h**.

Summenformel: $C_{35}H_{33}N_5O_2$

Ausbeute: 79 %

Gesamtausbeute: 17,7 %

Aussehen: gelber Feststoff

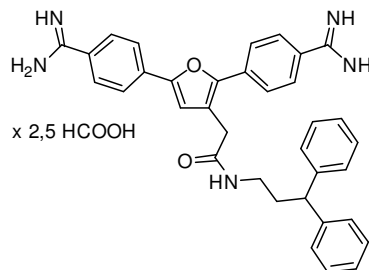
Molare Masse: 670,75 g/mol (2,5 HCOOH)

HPLC: $t_R = 17,195$ min (99,26 %)

HR-MS: m/z : 556,2703 [berechnet für $C_{35}H_{34}N_5O_2^+$: 556,2707]

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47 (s, 2.5H, formiat), 8.28 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, CONH), 8.07 – 8.01 (m, 4H, Ar-H), 7.95 – 7.88 (m, 4H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, furan-H), 7.29 – 7.23 (m, 8H, phenyl-H), 7.18 – 7.12 (m, 2H, phenyl-H), 3.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH), 3.61 (s, 2H, furan-CH₂), 3.04 – 2.97 (m, 2H, CONHCH₂), 2.22 – 2.15 (m, 2H, CH₂).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.80, 167.69, 165.39, 165.32, 150.78, 148.52, 144.60, 134.29, 133.72, 128.51, 128.38, 128.23, 127.74, 127.57, 127.53, 126.08, 125.50, 123.79, 121.26, 113.79, 47.89, 37.63, 34.41, 33.00.



***N*-(2-(Methylthio)ethyl)-2-[2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetamid (18i)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 2-(Methylthio)ethylamin als Amin.

Summenformel: $C_{23}H_{19}N_3O_2S$

Ausbeute: 52 %

Aussehen: schmutzig-weißer Feststoff

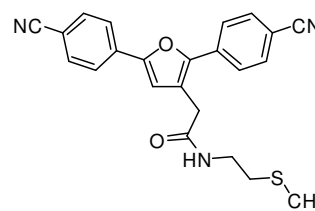
Molare Masse: 401,48 g/mol

ESI-MS: m/z : 400,08 [M-H]⁻

R_f (LM6): 0,67

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, CONH), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, Ar-H), 7.96 – 7.87 (m, 4H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, furan-H), 3.61 (s, 2H, furan-CH₂), 3.30 – 3.25 (m, 2H, CH₂CH₂S), 2.58 – 2.52 (m, 2H, CH₂CH₂S), 2.06 (s, 3H, CH₃).

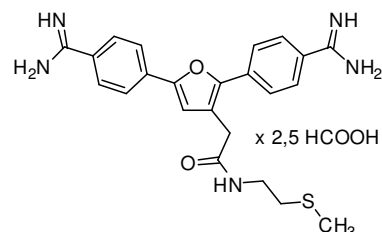
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.78, 150.63, 148.40, 133.91, 133.34, 132.96, 132.74, 125.92, 124.25, 121.64, 118.77, 118.76, 114.41, 109.86, 109.81, 38.13, 32.94, 32.69, 14.50.



***N*-2-(Methylthio)ethyl-2-[2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetamid formiat (19i)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18i**.

Summenformel:	$C_{23}H_{25}N_5O_2S$
Ausbeute:	50 %
Gesamtausbeute:	9,1 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	550,62 g/mol (2,5 HCOOH)
HPLC:	$t_R = 11,654$ min (96,56 %)
HR-MS:	m/z : 436,1799 [berechnet für $C_{23}H_{26}N_5O_2S^+$: 436,1802]



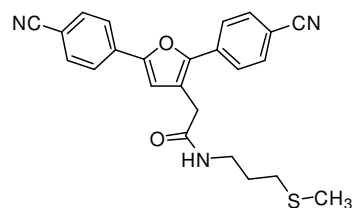
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.46 (s, 2.5H, formiat), 8.39 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CONH), 8.06 – 8.01 (m, 4H, Ar-H), 7.96 – 7.89 (m, 4H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, furan-H), 3.63 (s, 3H, furan-CH₂), 3.32 – 3.29 (m, 2H, CH₂CH₂S), 2.59 – 2.54 (m, 2H, CH₂CH₂S), 2.07 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.94, 167.53, 165.46, 165.43, 150.77, 148.54, 134.29, 133.76, 128.54, 128.27, 127.68, 127.55, 125.51, 123.79, 121.09, 113.87, 38.15, 32.98, 32.72, 14.52.

***N*-3-(Methylthio)propyl-2-[2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetamid (18j)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 3-(Methylthio)-1-propylamin als Amin.

Summenformel:	$C_{24}H_{21}N_3O_2S$
Ausbeute:	61 %
Aussehen:	blassgelber Feststoff
Molare Masse:	415,51 g/mol
ESI-MS:	m/z : 414.10 [M-H] ⁻
R _f (LM6):	0,67



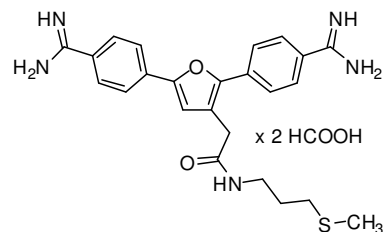
1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, Ar-H), 7.77 – 7.68 (m, 4H, Ar-H), 6.92 (s, 1H, furan-H), 3.66 (s, 2H, furan-CH₂), 3.40 (dd, $J = 12.1, 6.3$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂S), 2.46 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂S), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.78 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂S).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.94, 152.00, 149.36, 133.85, 133.38, 132.74, 132.71, 125.91, 124.26, 119.64, 118.58, 118.49, 112.87, 111.41, 111.37, 39.26, 34.41, 31.90, 28.11, 15.46.

***N*-(3-(Methylthio)propyl)-2-[2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetamid (19j)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18j**.

Summenformel: $C_{24}H_{27}N_5O_2S$
 Ausbeute: 78 %
 Gesamtausbeute: 16,6 %
 Aussehen: gelber Feststoff
 Molare Masse: 541,63 g/mol (2 HCOOH)
 HPLC: $t_R = 12,217$ min (94,70 %)
 HR-MS: m/z : 450,1957 [berechnet für $C_{24}H_{28}N_5O_2S^+$: 450,1958]



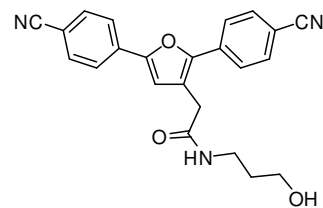
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47 (s, 2H, formiat), 8.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, CONH), 8.07 – 8.01 (m, 4H, Ar-H), 7.95 – 7.88 (m, 4H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, furan-H), 3.62 (s, 2H, furan-CH₂), 3.18 (dd, $J = 12.5, 6.7$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂S), 2.46 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂S), 2.02 (s, 3H, CH₃), 1.69 (p, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂S).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.88, 167.68, 165.45, 165.40, 150.79, 148.52, 134.32, 133.76, 128.53, 128.25, 127.70, 127.55, 125.49, 123.80, 121.26, 113.83, 37.82, 33.00, 30.63, 28.50, 14.61.

***N*-(3-Hydroxypropyl)-2-(2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl)acetamid (18k)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 3-Amino-1-propanol als Amin.

Summenformel: $C_{23}H_{19}N_3O_3$
 Ausbeute: 76 %
 Aussehen: weißer Feststoff
 Molare Masse: 385,42 g/mol
 ESI-MS: m/z : 384.16 [M-H]⁻
 R_f (LM7): 0,64



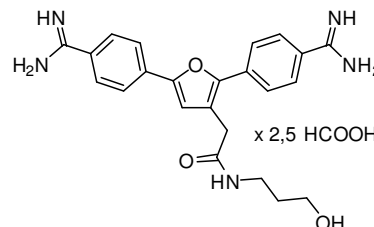
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.14 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, CONH), 8.04 – 7.97 (m, 4H, Ar-H), 7.96 – 7.88 (m, 4H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, furan-H), 3.59 (s, 2H, furan-CH₂), 3.41 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.17 – 3.12 (m, 2H, CH₂, CONHCH₂), 1.60 – 1.54 (m, 2H, CH₂).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.68, 150.63, 148.39, 133.95, 133.36, 132.96, 132.73, 125.91, 124.27, 121.84, 118.77, 114.36, 109.86, 109.80, 58.35, 36.06, 32.93, 32.27.

***N*-(3-Hydroxypropyl)-2-(2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl)acetamid formiat (19k)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18k**.

Summenformel: $C_{23}H_{25}N_5O_3$
 Ausbeute: 33 %
 Gesamtausbeute: 8,8 %
 Aussehen: gelber Feststoff
 Molare Masse: 534,56 g/mol (2,5 HCOOH)
 HPLC: $t_R = 7,509$ min (99,77 %)
 HR-MS: m/z: 420,2028 [berechnet für $C_{23}H_{26}N_5O_3^+$: 420,2030]



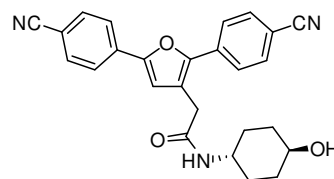
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.46 (s, 2.5H, formiat), 8.24 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, CON), 8.05 – 8.03 (4H, Ar–H), 7.94 – 7.90 (4H, Ar–H), 7.30 (s, 1H, furan–H), 3.61 (s, 2H, furan–CH₂), 3.42 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH₂OH), 3.18 – 3.14 (m, 2H, CONHCH₂), 1.61 – 1.56 (m, 2H, CH₂).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.82, 167.55, 165.46, 165.43, 150.76, 148.51, 134.31, 133.76, 128.52, 128.25, 127.68, 127.54, 125.49, 123.80, 121.30, 113.84, 58.35, 36.05, 32.97, 32.30.

***N*-(*trans*-4-Hydroxycyclohexyl)-2-(2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl)acetamid (18l)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit *trans*-4-Aminocyclohexanol als Amin.

Summenformel: $C_{26}H_{23}N_3O_3$
 Ausbeute: 51 %
 Aussehen: weißer Feststoff
 Molare Masse: 425,48 g/mol
 ESI-MS: m/z: 424,23 [M-H]⁻
 R_f (LM7): 0,70



1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, CONH), 8.02 – 7.98 (m, 4H, Ar–H), 7.95 – 7.88 (m, 4H, Ar–H), 7.28 (s, 1H, furan–H), 4.51 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, OH), 3.56 (s, 2H, furan–CH₂), 3.53 – 3.45 (m, 1H, CHOH), 3.42 – 3.34 (m, 1H, CHNH), 1.86 – 1.71 (m, 4H, cyclohexan–H), 1.28 – 1.12 (m, 4H, cyclohexan–H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.85, 150.58, 148.32, 133.96, 133.34, 132.94, 132.70, 125.89, 124.26, 121.97, 118.76, 118.75, 114.26, 109.84, 109.76, 68.05, 47.46, 33.84, 32.95, 30.18.

***N*-(*trans*-4-Hydroxycyclohexyl)-2-(2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl)-acetamid formiat (19l)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18l**.

Summenformel: C₂₆H₂₉N₅O₃

Ausbeute: 39 %

Gesamtausbeute: 7,0 %

Aussehen: gelber Feststoff

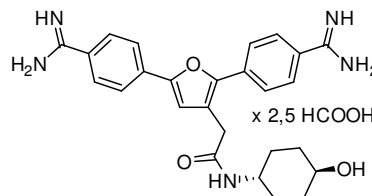
Molare Masse: 574,62 g/mol (2,5 HCOOH)

HPLC: t_R = 7,523 min (> 99,90 %)

HR-MS: m/z: 460,2340 [berechnet für C₂₆H₃₀N₅O₃⁺: 460,2343]

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 2.5H, formiat), 8.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CONH), 8.05 – 8.00 (m, 4H, Ar-H), 7.94 – 7.89 (m, 4H, Ar-H), 7.28 (s, 1H, furan-H), 3.58 (s, 2H, furan-CH₂), 3.55 – 3.46 (m, 1H, CHOH), 3.44 – 3.34 (m, 1H, CHNH), 1.85 – 1.75 (m, 4H, cyclohexan-H), 1.30 – 1.13 (m, 4H, cyclohexan-H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.02, 165.46, 165.37, 150.73, 148.45, 134.35, 133.77, 128.53, 128.23, 127.64, 127.43, 125.47, 123.81, 121.45, 113.80, 68.07, 47.47, 33.87, 32.99, 30.23.



***N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-[2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetamid (18m)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit *N,N*-Dimethylethylendiamin als Amin.

Summenformel: C₂₄H₂₂N₄O₂

Ausbeute: 61 %

Aussehen: blassgelber Feststoff

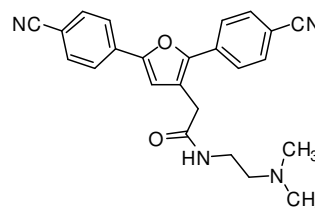
Molare Masse: 398,46 g/mol

ESI-MS: m/z: 399,23 [M+H]⁺

R_f (LM6): 0,30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 – 7.82 (m, 2H, Ar-H), 7.82 – 7.77 (m, 2H, Ar-H), 7.75 – 7.71 (m, 2H, Ar-H), 7.71 – 7.66 (m, 2H, Ar-H), 6.99 (s, 1H, furan-H), 6.56 (s, 1H, CONH), 3.64 (s, 2H, furan-CH₂), 3.40 – 3.36 (m, 2H, CONHCH₂), 2.46 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 2.24 (s, 6H, CH₂N(CH₃)₂).

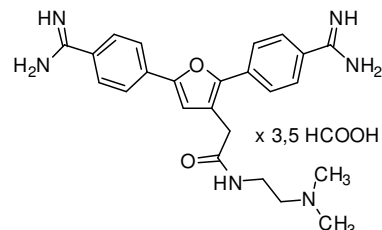
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.27, 151.91, 149.50, 134.26, 133.77, 132.84, 132.76, 126.27, 124.37, 120.19, 118.83, 118.79, 113.15, 111.33, 111.27, 57.81, 45.04, 36.92, 34.30.



***N*-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-[2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetamid formiat (19m)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18m**.

Summenformel: C₂₄H₂₈N₆O₂
 Ausbeute: 53 %
 Gesamtausbeute: 11,3 %
 Aussehen: gelber Feststoff
 Molare Masse: 593,63 g/mol (3,5 HCOOH)
 HPLC: t_R = 7,219 min (98,59 %)
 HR-MS: m/z: 433,2345 [berechnet für C₂₄H₂₉N₆O₂⁺: 433,2347]



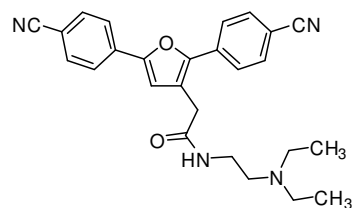
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.35 (m, 4.5 H, formiat, CONH), 8.05 – 8.03 (m, 4H, Ar-H), 7.96 – 7.93 (m, 4H, Ar-H), 7.33 (s, 1H, furan-H), 3.64 (s, 1H, furan-CH₂), 3.26 – 3.22 (m, 2H, CONHCH₂), 2.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 2.23 (s, 6H, CH₂N(CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.94, 165.32, 165.30, 150.76, 148.53, 134.45, 133.91, 128.73, 128.45, 127.26, 127.12, 125.51, 123.79, 121.37, 113.99, 57.73, 44.71, 36.55, 32.97.

***N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-[2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetamid (18n)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit *N,N*-Diethylethylendiamin als Amin.

Summenformel: C₂₆H₂₆N₄O₂
 Ausbeute: 70 %
 Aussehen: blassgelber Feststoff
 Molare Masse: 426,51 g/mol
 ESI-MS: m/z: 427,21 [M+H]⁺
 R_f (LM7): 0,31



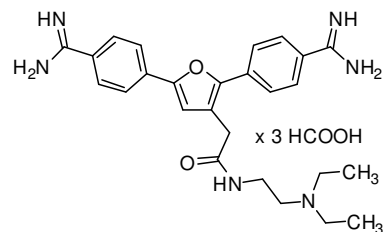
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.01 – 6.89 (m, 2H, furan-H, CONH), 3.64 (s, 2H, furan-C₂), 3.41 - 3.37 (m, 2H, CONHCH₂), 2.71 - 2.69 (m, 2H, CH₂N(CH₂CH₃)₂), 2.63 - 2.58 (m, 4H, CH₂N(CH₂CH₃)₂), 0.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, CH₂N(CH₂CH₃)₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.21, 151.97, 149.49, 134.20, 133.72, 132.84, 132.78, 126.17, 124.36, 120.17, 118.84, 118.79, 113.27, 111.32, 111.28, 51.31, 47.07, 36.50, 34.24, 11.09.

***N*-[2-(Diethylamino)ethyl]-2-[2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetamid (19n)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18n**.

Summenformel: $C_{26}H_{32}N_6O_2$
 Ausbeute: 50 %
 Gesamtausbeute: 12,2 %
 Aussehen: gelber Feststoff
 Molare Masse: 598,66 g/mol (3 HCOOH)
 HPLC: $t_R = 7,437$ min (97,17 %)
 HR-MS: m/z : 461,2659 [berechnet für $C_{26}H_{33}N_6O_2^+$: 461,2660]



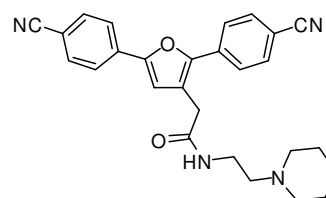
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 3H, formiat), 8.27 (s, 1H, CONH), 8.08 – 8.02 (m, 4H, Ar-H), 8.00 – 7.90 (m, 4H, Ar-H), 7.34 (s, 1H, furan-H), 3.63 (s, 4H, furan-CH₂), 3.21 – 3.18 (m, 2H, CONHCH₂), 2.59 – 2.44 (m, 4H, CH₂N(CH₂CH₃, DMSO), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H, CH₂N(CH₂CH₃)₂).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.85, 165.70, 165.18, 165.15, 150.77, 148.54, 134.48, 133.93, 128.78, 128.50, 127.10, 126.96, 125.49, 123.78, 121.35, 114.03, 46.56, 11.35.

***N*-(2-Piperidin-1-ylethyl)-2-[2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetamid (18o)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 1-(2-Aminoethyl)piperidin als Amin.

Summenformel: $C_{27}H_{26}N_4O_2$
 Ausbeute: 49 %
 Aussehen: gelber Feststoff
 Molare Masse: 438,52 g/mol
 ESI-MS: m/z : 439,18 [M+H]⁺
 R_f (LM7): 0,37



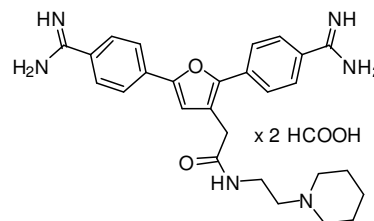
1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 – 7.85 (m, 2H, Ar-H), 7.82 – 7.77 (m, 2H, Ar-H), 7.75 – 7.70 (m, 2H, Ar-H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.05 (s, 1H, furan-H), 3.67 (s, 2H, furan-CH₂), 3.45 – 3.40 (m, 2H, CONHCH₂CH₂), 2.60 – 2.58 (m, 2H, CONHCH₂CH₂), 2.55 – 2.41 (m, 4H, piperidin-H), 1.61 – 1.52 (m, 4H, piperidin-H), 1.45 – 1.35 (m, 2H, piperidin-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.46, 151.85, 149.48, 134.21, 133.75, 132.81, 132.76, 126.18, 124.32, 120.36, 118.82, 118.79, 113.43, 111.27, 111.23, 57.04, 54.20, 35.56, 34.31, 24.97, 23.58.

***N*-[2-(Piperidin-1-ylethyl)-2-[2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetamid formiat (19o)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18o**.

Summenformel:	$C_{27}H_{32}N_6O_2$
Ausbeute:	44 %
Gesamtausbeute:	7,5 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	564,64 g/mol (2 HCOOH)
HPLC:	$t_R = 7,008$ min (95,77 %)
HR-MS:	m/z: 473,2657 [berechnet für $C_{27}H_{33}N_6O_2^+$: 473,2656]



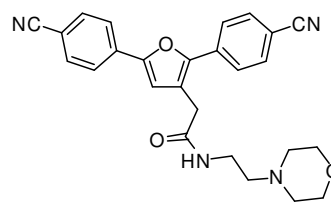
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.48 (t, 1H, $J = 5.6$ Hz, CONH), 8.25 (s, 2H, formiat), 8.09 – 8.03 (m, 4H, Ar-H), 8.02 – 7.96 (m, 4H, Ar-H), 7.37 (s, 1H, furan-H), 3.66 (s, 6H, furan-CH₂), 3.34 – 3.30 (m, 2H, CONHCH₂CH₂), 2.69 – 2.65 (m, 6H, CONHCH₂CH₂, piperidin-H), 1.59 – 1.55 (m, 4H, piperidin-H), 1.43 – 1.36 (m, 2H, piperidin-H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.97, 165.00, 164.35, 150.77, 148.56, 134.60, 134.06, 128.95, 128.69, 126.64, 126.50, 125.48, 123.77, 121.39, 114.16, 56.62, 53.27, 35.43, 33.03, 24.29, 23.00.

***N*-[2-(Morpholin-4-yl)ethyl]-2-[2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetamid (18p)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 2-Morpholinoethylamin als Amin.

Summenformel:	$C_{26}H_{24}N_4O_3$
Ausbeute:	47 %
Aussehen:	schmutzig-weißer Feststoff
Molare Masse:	440,49 g/mol
ESI-MS:	m/z: 441.13 [M+H] ⁺
R _f (LM6):	0,42

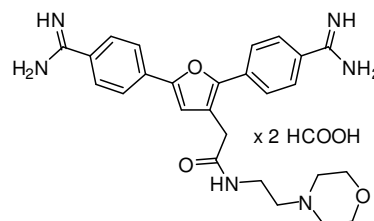


1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.26 (m, 1H, furan-H, CHCl₃), 4.40 – 3.82 (m, 6H), 3.81 – 3.64 (m, 4H, furan-CH₂), 3.59 – 3.32 (m, 2H), 3.01 – 2.74 (m, 2H).

***N*-[2-(Morpholin-4-yl)ethyl]-2-[2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetamid
formiat (19p)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18p**.

Summenformel: $C_{26}H_{30}N_6O_3$
 Ausbeute: 81 %
 Gesamtausbeute: 13,3 %
 Aussehen: gelber Feststoff
 Molare Masse: 566,61 g/mol (2 HCOOH)
 HPLC: $t_R = 8,892$ min (99,83 %)
 HR-MS: $m/z: 475,2450$ [berechnet für $C_{26}H_{31}N_6O_3^+$: 475,2452]



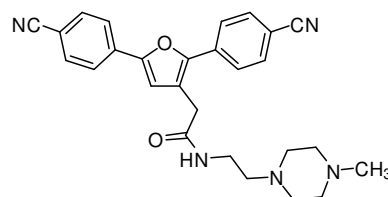
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.32 (s, 2H, formiat), 8.27 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, CONH), 8.08 – 8.02 (m, 4H, Ar-H), 8.00 – 7.93 (m, 4H, Ar-H), 7.34 (s, 1H, furan-H), 3.64 (s, 2H, furan-CH₂), 3.55 – 3.49 (m, 4H, morpholin-H), 3.24 – 3.20 (m, 2H, CONHCH₂CH₂), 2.39 – 2.32 (m, 6H, CONHCH₂CH₂, morpholin-H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.83, 165.24, 165.12, 165.09, 150.77, 148.53, 134.53, 133.98, 128.85, 128.57, 126.92, 126.77, 125.49, 123.78, 121.46, 114.03, 66.13, 57.28, 53.21, 36.07, 33.03.

***N*-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]-2-[2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetamid
(18q)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethylamin als Amin. Das Produkt konnte nicht von dem verwendeten Amin getrennt werden, wodurch nur eine eingeschränkte Charakterisierung durchführbar war. Der nachfolgende Schritt wird davon nicht negativ beeinflusst.

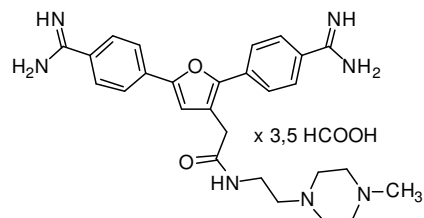
Summenformel: $C_{27}H_{27}N_5O_2$
 Ausbeute: -
 Aussehen: blassgelber Feststoff
 Molare Masse: 453,54 g/mol
 ESI-MS: $m/z: 454.19$ [M+H]⁺
 R_f (LM7): 0,27
 1H NMR: -



***N*-[2-(4-Methylpiperazin-1-yl)ethyl]-2-[2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]-acetamid formiat (19q)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18q**.

Summenformel: $C_{27}H_{33}N_7O_2$
 Ausbeute: -
 Aussehen: gelber Feststoff
 Molare Masse: 648,71 g/mol (3,5 HCOOH)
 HPLC: $t_R = 6,797$ min (97,82 %)
 HR-MS: m/z : 488,2767 [berechnet für $C_{27}H_{34}N_7O_2^+$: 488,2769]



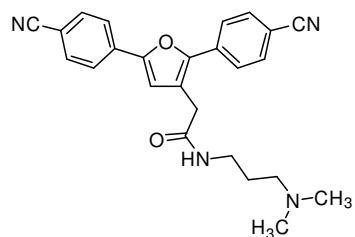
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 3.5H, formiat), 8.28 (s, 1H, CONH), 8.07 – 8.01 (m, 4H, Ar-H), 8.00 – 7.93 (m, 4H, Ar-H), 7.33 (s, 1H, furan-H), 3.63 (s, 2H, furan-CH₂), 3.22 – 3.18 (m, 2H, CONHCH₂CH₂), 2.47 – 2.25 (m, 10H, CONHCH₂CH₂, piperazine-H), 2.18 – 2.11 (m, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.85, 165.95, 165.23, 150.79, 148.54, 134.48, 133.94, 128.79, 128.53, 127.10, 126.95, 125.49, 123.80, 121.42, 114.01, 56.67, 54.33, 52.18, 45.26, 36.35, 33.05.

***N*-[3-(Dimethylamino)propyl]-2-[2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetamid (18r)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 3-(Dimethylamino)-1-propylamin als Amin.

Summenformel: $C_{25}H_{24}N_4O_2$
 Ausbeute: 63 %
 Aussehen: gelber Feststoff
 Molare Masse: 412,48 g/mol
 ESI-MS: m/z : 413.13 [M+H]⁺
 R_f (LM7): 0,19



1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H, CONH), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.76 – 7.72 (m, 2H, Ar-H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.01 (s, 1H, furan-H), 3.64 (s, 2H, furan-CH₂), 3.42 – 3.38 (m, 2H, CONHCH₂), 2.47 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 2.13 (s, 6H, CH₂N(CH₃)₂), 1.75 – 1.66 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.51, 151.86, 149.57, 134.14, 133.66, 132.95, 132.85, 126.03, 124.32, 120.37, 118.78, 118.75, 113.56, 111.41, 111.38, 58.40, 44.69, 39.73, 34.63, 24.65.

***N*-[3-(Dimethylamino)propyl]-2-[2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetamid formiat (19r)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18r**.

Summenformel: $C_{25}H_{30}N_6O_2$

Ausbeute: 42 %

Gesamtausbeute: 9,2 %

Aussehen: gelber Feststoff

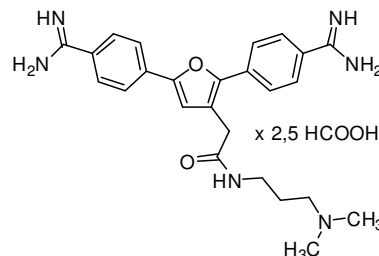
Molare Masse: 561,62 g/mol (2,5 HCOOH)

HPLC $t_R = 6,712$ min (98,85 %)

HR-MS: $m/z: 447,2500$ [berechnet für $C_{25}H_{31}N_6O_2^+$: 447,2503]

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, CONH), 8.34 (s, 2.5H, formiat), 8.08 – 8.03 (m, 4H, Ar-H), 8.02 – 7.94 (m, 4H, Ar-H), 7.36 (s, 1H, furan-H), 3.64 (s, 2H, furan-CH₂), 3.15 – 3.10 (m, 2H, CONHCH₂), 2.53 – 2.45 (m, 2H, CH₂N(CH₃)₂, DMSO), 2.28 (s, 6H, CH₂N(CH₃)₂), 1.69 – 1.61 (m, 2H, CH₂).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 169.13, 164.96, 164.92, 150.79, 148.52, 134.65, 134.10, 128.99, 128.80, 126.47, 126.28, 125.40, 123.82, 121.48, 114.30, 54.33, 41.86, 36.02, 32.98, 24.03.



***N*-[4-(Dimethylamino)butyl]-2-[2,5-bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetamid (18s)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 4-(Dimethylamino)-1-butylamin als Amin.

Summenformel: $C_{26}H_{26}N_4O_2$

Ausbeute: 82 %

Aussehen: gelber Feststoff

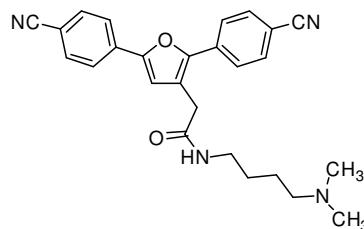
Molare Masse: 426,51 g/mol

ESI-MS: $m/z: 427,18$ [M+H]⁺

R_f (LM7): 0,16

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.25 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H, CONH), 8.05 – 7.98 (m, 4H, Ar-H), 7.97 – 7.89 (m, 4H, Ar-H), 7.32 (s, 1H, furan-H), 3.61 (s, 2H, furan-CH₂), 3.13 – 3.10 (m, 2H, CH₂), 3.05 – 2.97 (m, 2H, CH₂), 2.71 (s, 6H, CH₃), 1.65 – 1.54 (m, 2H, CH₂), 1.49 – 1.39 (m, 2H, CH₂).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.72, 150.67, 148.43, 133.94, 133.32, 132.98, 132.75, 125.93, 124.27, 121.74, 121.73, 118.76, 114.30, 109.92, 109.85, 56.24, 42.07, 37.93, 32.97, 26.03, 21.16.



***N*-[4-(Dimethylamino)butyl]-2-[2,5-bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetamid formiat (19s)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18s**.

Summenformel: $C_{26}H_{32}N_6O_2$

Ausbeute: 46 %

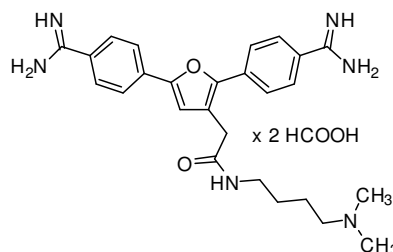
Gesamtausbeute: 13,2 %

Aussehen: gelber Feststoff

Molare Masse: 552,63 g/mol (2 HCOOH)

HPLC: $t_R = 7,153$ min (99,41 %)

HR-MS: m/z : 461,2660 [berechnet für $C_{26}H_{33}N_6O_2^+$: 461,2660]



1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.42 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, CONH), 8.34 (s, 2H, formiat), 8.08 – 8.04 (m, 4H, Ar-H), 8.00 – 7.95 (m, 4H, Ar-H), 7.36 (s, 1H, furan-H), 3.64 (s, 2H, furan-CH₂), 3.13 – 3.09 (m, 2H, CONHCH₂), 2.53 – 2.47 (m, 2H, CH₂N(CH₃)₂, DMSO), 2.31 (s, 6H, CH₂N(CH₃)₂), 1.53 – 1.41 (m, 4H, CH₂CH₂).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 168.77, 165.58, 165.09, 165.07, 150.75, 148.52, 134.56, 134.00, 128.85, 128.59, 126.83, 126.68, 125.46, 123.78, 121.56, 114.09, 57.58, 43.74, 38.39, 32.99, 26.55, 23.08.

1-{[2,5-Bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetyl}piperidin (18t)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit Piperidin als Amin.

Summenformel: $C_{25}H_{21}N_3O_2$

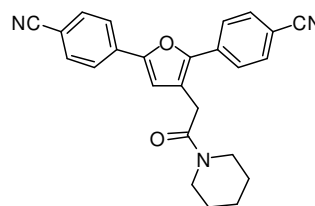
Ausbeute: 71 %

Aussehen: schmutzig-weißer Feststoff

Molare Masse: 395,45 g/mol

ESI-MS: m/z : 394,24 [M-H]⁻

R_f (LM6): 0,75

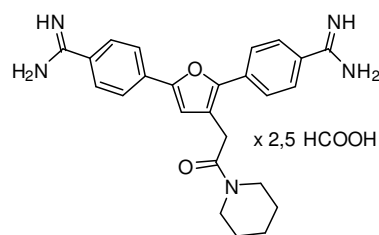


1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.76 (m, 4H, Ar-H), 7.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 6.91 (s, 1H, furan-H), 3.77 (s, 2H, furan-CH₂), 3.52 (s, 4H, piperidin-H), 1.71 – 1.62 (m, 2H, piperidin-H), 1.61 – 1.49 (m, 4H, piperidin-H).

1-[[2,5-Bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetyl]piperidin formiat (19t)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18t**.

Summenformel:	$C_{25}H_{27}N_5O_2$
Ausbeute:	58 %
Gesamtausbeute:	14,4 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	544,59 g/mol (2,5 HCOOH)
HPLC:	$t_R = 8,356$ min (99,10 %)
HR-MS:	m/z: 430,2234 [berechnet für $C_{25}H_{28}N_5O_2^+$: 430,2238]



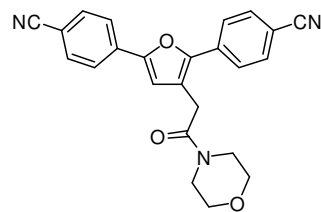
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 2H, formiat), 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.95 – 7.88 (m, 4H, Ar-H), 7.27 (s, 1H, furan-H), 3.88 (s, 2H, furan-CH₂), 3.55 – 3.50 (m, 2H, piperidin-H), 3.50 – 3.45 (m, 2H, piperidin-H), 1.65 – 1.57 (m, 2H, piperidin-H), 1.55 – 1.50 (m, 2H, piperidin-H), 1.49 – 1.43 (m, 2H, piperidin-H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.41, 167.13, 165.46, 165.41, 150.73, 148.48, 134.37, 133.78, 128.52, 128.29, 127.62, 127.42, 125.38, 123.80, 121.39, 114.07, 46.36, 42.37, 30.73, 26.11, 25.37, 23.98.

4-[[2,5-Bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetyl]morpholin (18u)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit Morpholin als Amin.

Summenformel:	$C_{24}H_{19}N_3O_3$
Ausbeute:	45 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	397,43 g/mol
ESI-MS:	m/z: 396.21 [M-H] ⁻
R _f (LM6):	0,78



1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 – 7.74 (m, 4H, Ar-H), 7.74 – 7.70 (m, 2H, Ar-H), 7.69 – 7.64 (m, 2H, Ar-H), 6.88 (s, 1H, furan-H), 3.75 (s, 2H, furan-CH₂), 3.72 – 3.59 (m, 6H, morpholin-H), 3.46 (s, 2H, morpholin-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.13, 152.01, 149.16, 134.35, 133.74, 132.84, 132.81, 126.34, 124.38, 119.99, 118.82, 118.70, 112.65, 111.44, 111.31, 66.99, 66.67, 46.58, 42.56, 31.23.

4-[[2,5-Bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetyl]morpholin formiat (19u)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18u**.

Summenformel: $C_{24}H_{25}N_5O_3$

Ausbeute: 35 %

Gesamtausbeute: 5,5 %

Aussehen: gelber Feststoff

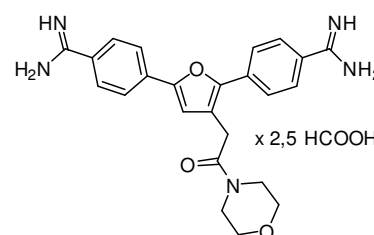
Molare Masse: 546,57 g/mol (2,5 HCOOH)

HPLC: $t_R = 10,221$ min (98,56 %)

HR-MS: m/z: 432,2029 [berechnet für $C_{24}H_{26}N_5O_3^+$: 432,2030]

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 2.5H, formiat), 8.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Ar-H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.28 (s, 1H, furan-H), 3.92 (s, 2H, furan-CH₂), 3.65 – 3.57 (m, 6H, morpholin-H), 3.53 – 3.48 (m, 2H, morpholin-H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.79, 167.24, 165.44, 165.39, 150.76, 148.55, 134.36, 133.78, 128.52, 128.30, 127.60, 127.41, 125.41, 123.82, 121.05, 114.05, 66.14, 45.84, 41.88, 30.39.

**1-[[2,5-Bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetyl]-4-methylpiperazin (18v)**

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 1-Methylpiperazin als Amin.

Summenformel: $C_{25}H_{22}N_4O_2$

Ausbeute: 53 %

Aussehen: blassgelber Feststoff

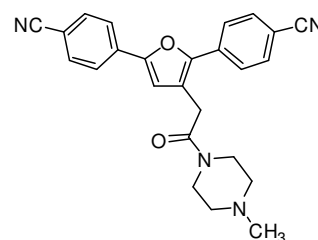
Molare Masse: 410,47 g/mol

ESI-MS: m/z: 411,08 [M+H]⁺

R_f (LM7): 0,66

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 – 7.99 (m, 2H, Ar-H), 7.96 – 7.87 (m, 6H, Ar-H), 7.27 (s, 1H, furan-H), 3.88 (s, 2H, furan-CH₂), 3.60 – 3.53 (m, 2H, piperazin-H), 3.53 – 3.46 (m, 2H, piperazin-H), 2.35 – 2.32 (m, 2H, piperazin-H), 2.31 – 2.25 (m, 2H, piperazin-H), 2.20 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.39, 150.59, 148.40, 133.98, 133.36, 132.94, 132.75, 125.83, 124.26, 121.74, 118.78, 118.75, 114.60, 109.84, 109.74, 54.80, 54.32, 45.61, 45.22, 41.37, 30.48.



1-[[2,5-Bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetyl]-4-methylpiperazin formiat (19v)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18v**.

Summenformel: $C_{25}H_{28}N_6O_2$

Ausbeute: 61 %

Gesamtausbeute: 11,3 %

Aussehen: gelber Feststoff

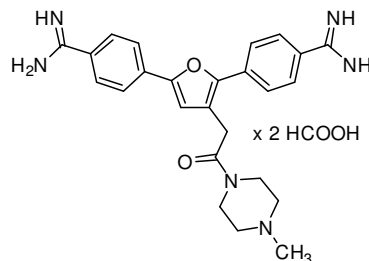
Molare Masse: 536,59 g/mol (2 HCOOH)

HPLC: $t_R = 2,252$ min (98,77 %)

HR-MS: m/z: 445,2345 [berechnet für $C_{25}H_{29}N_6O_2^+$: 445,2347]

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 2H, formiat), 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 8.01 – 7.94 (m, 6H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, furan-H), 3.91 (s, 2H, furan-CH₂), 3.63 – 3.58 (m, 2H, piperazin-H), 3.55 – 3.49 (m, 2H, piperazin-H), 2.41 – 2.36 (m, 2H, piperazin-H), 2.35 – 2.30 (m, 2H, piperazin-H), 2.23 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.49, 165.00, 164.97, 164.16, 150.74, 148.56, 134.65, 134.06, 128.91, 128.68, 126.68, 126.48, 125.36, 123.80, 121.39, 114.36, 54.73, 54.25, 45.49, 45.12, 41.27, 30.58.



2-(4-[[2,5-Bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetyl]piperazin-1-yl)ethanol (18w)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 1-(2-Hydroxyethyl)piperazin als Amin.

Summenformel: $C_{26}H_{24}N_4O_3$

Ausbeute: 66 %

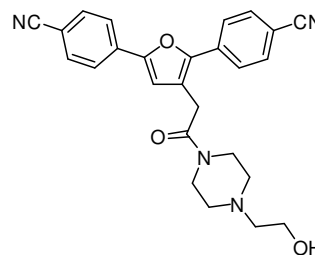
Aussehen: gelber Feststoff

Molare Masse: 440,49 g/mol

ESI-MS: m/z: 441.11 [M+H]⁺

R_f (LM6): 0,20

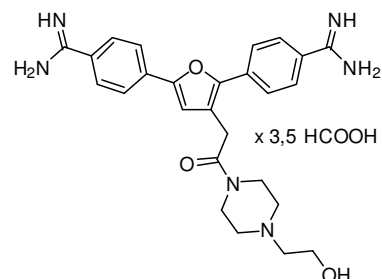
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.04 – 7.99 (m, 2H, Ar-H), 7.96 – 7.88 (m, 6H, Ar-H), 7.27 (s, 1H, furan-H), 4.43 (s, 1H, OH), 3.88 (s, 2H, furan-CH₂), 3.63 – 3.44 (m, 6H, CH₂OH, piperazin-H), 3.31 – 3.28 (m, 2H, NCH₂, H₂O), 2.43 (s, 4H, piperazin-H).



2-(4-{{2,5-Bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl}acetyl}piperazin-1-yl)ethanol formiat (19w)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18w**.

Summenformel:	$C_{26}H_{30}N_6O_3$
Ausbeute:	82 %
Gesamtausbeute:	18,9 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	635,66 g/mol (3,5 HCOOH)
HPLC:	$t_R = 6,085$ min (> 99,90 %)
HR-MS:	m/z: 475.2450 [berechnet für $C_{26}H_{31}N_6O_3^+$: 475.2452]



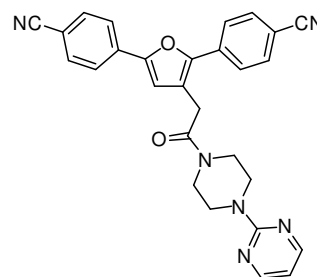
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 3.5H, formiat), 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.95 – 7.88 (m, 4H, Ar-H), 7.27 (s, 1H, furan-H), 3.90 (s, 2H, furan-CH₂), 3.59 – 3.57 (m, 2H, piperazin-H), 3.53 – 3.49 (m, 4H, CH₂OH, piperazin-H), 2.48 – 2.44 (m, 2H, piperazin-H), 2.44 – 2.38 (m, 4H, NCH₂, piperazin-H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.43, 166.23, 165.41, 165.37, 150.73, 148.53, 134.40, 133.82, 128.57, 128.34, 127.51, 127.31, 125.39, 123.81, 121.22, 114.13, 60.05, 58.51, 53.44, 52.92, 45.38, 41.52, 30.56.

2-(4-{{2,5-Bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl}acetyl}piperazin-1-yl)pyrimidin (18x)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 1-(2-Pyrimidyl)piperazin als Amin. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Umkristallisation aus EtOH.

Summenformel:	$C_{28}H_{22}N_6O_2$
Ausbeute:	73 %
Aussehen:	blaugelber Feststoff
Molare Masse:	474,51 g/mol
ESI-MS:	m/z: 475,10 [M+H] ⁺
R _f (LM6):	0,68



1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, H₃, H₅), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 8.00 – 7.87 (m, 6H, Ar-H), 7.30 (s, 1H, furan-H), 6.67 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, H₄), 3.96 (s, 2H, furan-CH₂), 3.82 (s, 2H, piperazin-H), 3.77 (s, 2H, piperazin-H), 3.69 (s, 2H, piperazin-H), 3.60 (s, 2H, piperazin-H).

2-(4-{[2,5-Bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetyl}piperazin-1-yl)pyrimidin formiat (19x)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18x**.

Summenformel: $C_{28}H_{28}N_8O_2$

Ausbeute: 86 %

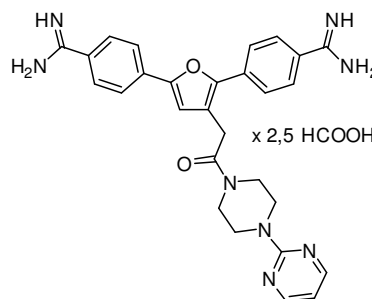
Gesamtausbeute: 21,9 %

Aussehen: gelber Feststoff

Molare Masse: 623,65 g/mol (2,5 HCOOH)

HPLC: $t_R = 8,278$ min (98,20 %)

HR-MS: m/z: 509,2405 [berechnet für $C_{28}H_{29}N_8O_2^+$: 509,2408]



1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 2.5H, formiat), 8.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, **H4**, **H6**), 8.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-**H**), 8.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar-**H**), 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar-**H**), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar-**H**), 7.30 (s, 1H, furan-**H**), 6.68 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, **H5**), 3.98 (s, 2H, furan-**CH**₂), 3.85 – 3.81 (m, 2H, piperazin-**H**), 3.80 – 3.75 (m, 2H, piperazin-**H**), 3.74 – 3.68 (m, 2H, piperazin-**H**), 3.64 – 3.59 (m, 2H, piperazin-**H**).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.83, 167.29, 165.45, 165.42, 161.09, 157.98, 150.78, 148.59, 134.36, 133.78, 128.50, 128.31, 127.63, 127.44, 125.42, 123.82, 121.08, 114.07, 110.48, 45.04, 43.48, 43.14, 41.22, 30.68.

1-[[2,5-Bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetyl]-4-benzoylpiperazin (18y)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 1-Benzoylpiperazin als Amin. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Umkristallisation aus EtOH.

Summenformel: $C_{31}H_{24}N_4O_3$

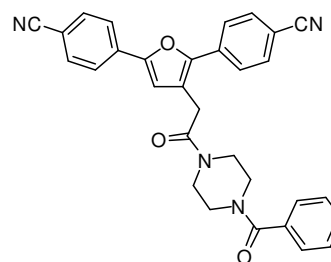
Ausbeute: 54 %

Aussehen: blassgelber Feststoff

Molare Masse: 500,55 g/mol

ESI-MS: m/z: 523,11 [M+Na]⁺

R_f (LM6): 0,59



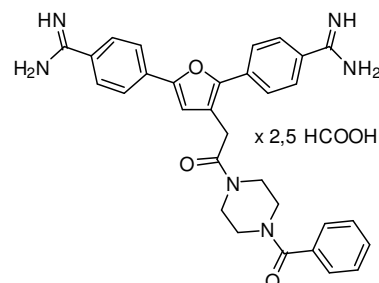
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 – 8.00 (m, 2H, Ar-**H**), 7.98 – 7.87 (m, 6H, Ar-**H**), 7.48 – 7.42 (m, 5H, benzoyl-**H**), 7.28 (s, 1H, furan-**H**), 3.92 (s, 2H, piperazin-**H**), 3.73 – 3.51 (m, 6H, piperazin-**H**), 3.31 (s, 2H, furan-**CH**₂).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.21, 167.72, 150.63, 148.42, 135.64, 133.93, 133.33, 132.92, 132.75, 129.64, 128.42, 126.98, 125.82, 124.27, 121.50, 118.78, 118.75, 114.50, 109.85, 109.73, 79.14, 30.55.

1-[[2,5-Bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetyl]-4-benzoylpiperazin formiat (19y)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18y**.

Summenformel:	$C_{31}H_{30}N_6O_3$
Ausbeute:	91 %
Gesamtausbeute:	17,2 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	649,69 g/mol (2,5 HCOOH)
HPLC:	$t_R = 8,514$ min (99,55 %)
HR-MS:	m/z: 535,2451 [berechnet für $C_{31}H_{31}N_6O_3^+$: 535,2452]



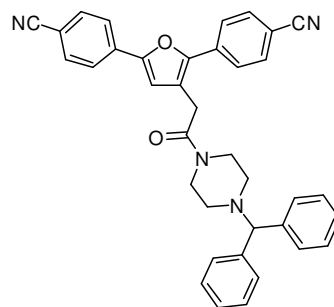
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 2.5H, formiat), 8.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 8.00 – 7.97 (m, 2H, Ar-H), 7.94 – 7.90 (m, 4H, Ar-H), 7.50 – 7.41 (m, 5H, benzoyl-H), 7.28 (s, 1H, furan-H), 3.95 (s, 2H, furan-CH₂), 3.80 – 3.30 (m, 8H, piperazin-H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 169.22, 167.85, 167.22, 165.44, 150.79, 148.59, 135.62, 134.32, 133.77, 129.67, 128.51, 128.44, 128.31, 127.62, 127.45, 126.99, 125.42, 123.83, 120.92, 113.99, 40.11 - 39.02 (m, piperazin-C, DMSO), 30.61.

1-[[2,5-Bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetyl]-4-(diphenylmethyl)piperazin (18z)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 1-(Diphenylmethyl)piperazin als Amin. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Umkristallisation aus EtOH.

Summenformel:	$C_{37}H_{30}N_4O_2$
Ausbeute:	64 %
Aussehen:	weißer Feststoff
Molare Masse:	562,66 g/mol
ESI-MS:	m/z: 561,32 [M-H] ⁻
R _f (LM6):	0,81



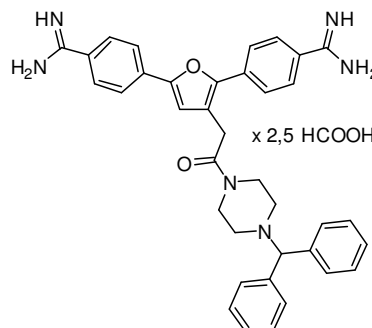
1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.96 – 7.85 (m, 6H, Ar-H), 7.44 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, phenyl-H), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 4H, phenyl-H), 7.25 (s, 1H, furan-H), 7.20 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, phenyl-H), 4.38 (s, 1H, CH), 3.84 (s, 2H, furan-CH₂), 3.61 (s, 2H, piperazin-H), 3.53 (s, 2H, piperazin-H), 2.39 – 2.24 (m, 4H, piperazin-H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.31, 150.59, 148.38, 142.30, 133.92, 133.33, 132.92, 132.69, 128.53, 127.62, 126.95, 125.79, 124.25, 121.65, 118.78, 118.73, 114.54, 109.83, 109.70, 74.51, 51.73, 51.17, 45.43, 41.54, 30.42.

1-[[2,5-Bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetyl]-4-(diphenylmethyl)piperazin formiat (19z)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18z**.

Summenformel:	$C_{37}H_{36}N_6O_2$
Ausbeute:	87 %
Gesamtausbeute:	19,4 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	711,80 g/mol (2,5 HCOOH)
HPLC:	$t_R = 8,854$ min (99,40 %)
HR-MS:	m/z: 597,2970 [berechnet für $C_{37}H_{37}N_6O_2^+$: 597,2973]



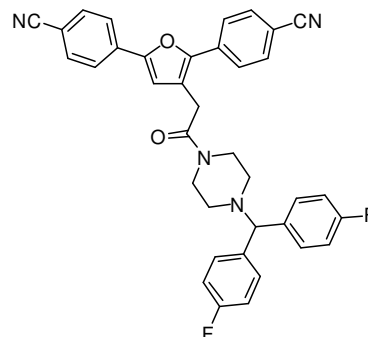
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 2.5H, formiat), 8.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.97 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, Ar-H), 7.47 – 7.43 (m, 4H, phenyl-H), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H, phenyl-H), 7.26 (s, 1H, furan-H), 7.23 – 7.18 (m, 2H, phenyl-H), 4.36 (s, 1H, CH), 3.86 (s, 2H, furan-CH₂), 3.66 – 3.62 (m, 2H, piperazin-H), 3.56 – 3.52 (m, 2H, piperazin-H), 2.37 – 2.33 (m, 2H, piperazin-H), 2.33 – 2.29 (m, 2H, piperazin-H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.45, 167.27, 165.44, 165.43, 150.75, 148.56, 142.37, 134.30, 133.76, 128.55, 128.50, 128.27, 127.63, 127.60, 127.48, 126.96, 125.39, 123.81, 121.03, 113.99, 74.62, 51.78, 51.23, 45.43, 41.54, 30.50.

1-[[2,5-Bis(4-cyanophenyl)furan-3-yl]acetyl]-4-[bis(4-fluorphenyl)methyl]piperazin (18aa)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 5 durch Umsetzung von **16** mit 1-Bis-(4-fluorphenyl)methylpiperazin als Amin. Die Reinigung des Rohprodukts erfolgte mittels Umkristallisation aus EtOH.

Summenformel:	$C_{37}H_{28}F_2N_4O_2$
Ausbeute:	51 %
Aussehen:	schmutzig-weißer Feststoff
Molare Masse:	598,64 g/mol
ESI-MS:	m/z: 597,24 [M-H] ⁻
R _f (LM6):	0,81



1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 – 7.64 (m, 8H, Ar-H), 7.39 – 7.27 (m, 4H, phenyl-H), 7.04 – 6.92 (m, 4H, phenyl-H), 6.86 (s, 1H, furan-H), 4.25 (s, 2H, CH), 3.73 (s, 2H, furan-CH₂), 3.68 (s, 2H, piperazin-H), 3.49 (s, 2H, piperazin-H), 2.43 – 2.28 (m, 4H, piperazin-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.83, 163.27, 160.85, 151.86, 149.05, 137.42, 134.32, 133.74, 132.79, 132.73, 129.36, 129.28, 126.24, 124.32, 120.25, 118.82, 118.71, 115.85, 115.62, 112.72, 111.26, 111.19, 74.24, 51.94, 51.47, 46.34, 42.32, 31.33.

1-**[2,5-Bis(4-carbamimidoylphenyl)furan-3-yl]acetyl**-4-**[bis(4-fluorophenyl)methyl]**-piperazin formiat (**19aa**)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **18aa**.

Summenformel: $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2$

Ausbeute: 36 %

Gesamtausbeute: 6,4 %

Aussehen: gelber Feststoff

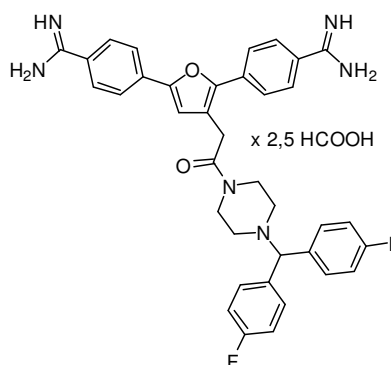
Molare Masse: 747,78 g/mol (2,5 HCOOH)

HPLC: $t_R = 14,932$ min (99,21 %)

HR-MS: m/z : 633,2786 [berechnet für $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_2^+$: 633,2784]

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.44 (s, 2.5H, formiat), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.97 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, Ar-H), 7.48 – 7.43 (m, 4H, phenyl-H), 7.26 (s, 1H, furan-H), 7.18 – 7.12 (m, 4H, phenyl-H), 4.45 (s, 1H, CH), 3.87 (s, 2H, furan- CH_2), 3.66 – 3.60 (m, 2H, piperazin-H), 3.56 – 3.51 (m, 2H, piperazin-H), 2.35 – 2.31 (m, 2H, piperazin-H), 2.31 – 2.26 (m, 2H, piperazin-H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.93, 167.60, 165.87, 165.86, 162.53, 160.60, 149.02, 138.75, 138.72, 134.77, 134.23, 129.93, 129.86, 128.98, 128.75, 128.09, 127.94, 125.87, 124.28, 121.49, 115.92, 115.75, 114.46, 73.02, 68.17, 52.06, 51.49, 41.99, 30.97.



6.3.6 Synthese von **23**

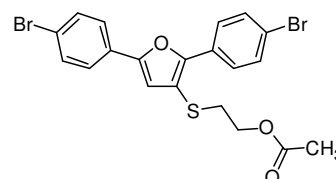
2-**[2,5-Bis(4-bromophenyl)furan-3-yl]thio**ethyl acetat (**20**)

1 (25,4 mmol) wird in Aceton (100 ml) suspendiert und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wird langsam eine Mischung aus 2-Mercaptoethanol (25,4 mmol) und DIPEA (3,5 mmol) in Aceton (50 ml) unter Rühren zugetropft. Der Ansatz wird über Nacht bei RT gerührt, am Rotationsverdampfer eingengt, mit CHCl_3 aufgenommen, filtriert und erneut eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird direkt nach Methode 1B zyklisiert. Die Stoffmenge von **1** dient dabei als Grundlage zur Berechnung des Ansatzes.

Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_3\text{S}$

Ausbeute: 65 %

Aussehen: schmutzig-weißer Feststoff



Molare Masse: 496,21 g/mol

ESI-MS: m/z: 516,82; 518,82; 520,82 [M+Na]⁺

R_f(LM3): 0,46

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 – 7.91 (m, 2H, Ar–H), 7.58 – 7.49 (m, 6H, Ar–H), 6.80 (s, 1H, furan–H), 4.21 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂O), 3.03 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, SCH₂), 2.00 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.78, 151.86, 150.88, 132.08, 131.76, 129.16, 128.72, 127.24, 125.43, 122.05, 121.98, 114.57, 111.91, 62.82, 33.70, 20.87.

2-[[2,5-Bis(4-bromphenyl)furan-3-yl]thio]ethanol (21)

20 (14,6 mmol) wird in Methanol (570 ml) suspendiert und mit einer 1 M Lösung von K₂CO₃ (entsprechend 146 mmol) versetzt. Der Reaktionsansatz wird bis zur vollständigen Hydrolyse (DC Kontrolle) bei 50 °C gerührt. Anschließend wird der Ansatz teilweise eingengt, mit 1 M HCl auf einen sauren pH-Wert eingestellt und mit CHCl₃ extrahiert. Die organische Phase wird mit NaCl-Lösung und Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Eine weitere Reinigung des Rohprodukts ist nicht nötig.

Summenformel: C₁₈H₁₄Br₂O₂S

Ausbeute: > 95 %

Aussehen: weiß-gelber Feststoff

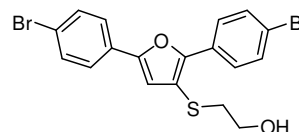
Molare Masse: 454,18 g/mol

ESI-MS: m/z: 451,89; 454,00; 456,00 [M+H]⁺

R_f(LM3): 0,13

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 – 7.94 (m, 2H, Ar–H), 7.59 – 7.51 (m, 6H, Ar–H), 6.77 (s, 1H, furan–H), 3.75 – 3.71 (m, 2H, CH₂O), 3.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, SCH₂).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 151.97, 151.28, 132.17, 131.93, 129.17, 128.78, 127.35, 125.51, 122.17, 122.16, 114.42, 112.11, 60.70, 38.60.



4,4'-[[3-[(2-Hydroxyethyl)thio]furan-2,5-diyl]bis(benzonitril)] (22)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 2A oder 2B durch Umsetzung von **21**.

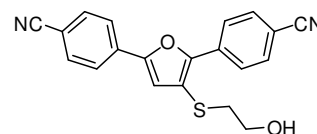
Summenformel: C₂₀H₁₄N₂O₂S

Ausbeute: 64 % (Methode 2A)

46 % (Methode 2B)

Aussehen: gelber Feststoff

Molare Masse: 346,40 g/mol



ESI-MS: m/z: 301,22 [M-C₂H₄OH]⁺

R_f(LM6): 0,45

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar-H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.99 – 7.90 (m, 4H, Ar-H), 7.65 (s, 1H, furan-H), 4.98 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H, OH), 3.65 – 3.60 (m, 2H, CH₂O), 3.13 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, SCH₂).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 151.38, 147.28, 133.48, 132.95, 132.83, 132.72, 125.23, 124.49, 120.72, 118.76, 118.69, 113.79, 110.31, 109.47, 59.82, 36.64.

4,4'-{3-[(2-Hydroxyethyl)thio]furan-2,5-diyl}bis(benzencarboximidamid) formiat (23)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **22**.

Summenformel: C₂₀H₂₀N₄O₂S

Ausbeute: 70 %

Gesamtausbeute: 18,0 %

Aussehen: gelber Feststoff

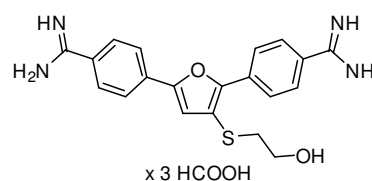
Molare Masse: 518,56 g/mol (3 HCOOH)

HPLC: t_R = 7,914 min (96,65 %)

HR-MS: m/z: 381,1379 [berechnet für C₂₀H₂₁N₄O₂S⁺: 381,1380]

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.64 (s, 3H, formiat), 7.56 – 7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.28 – 7.23 (m, 2H, Ar-H), 7.14 – 7.08 (m, 4H, Ar-H), 6.60 (s, 1H, furan-H), 2.95 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂O), 2.34 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, SCH₂).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 159.68, 158.37, 158.35, 143.92, 140.94, 127.09, 126.44, 120.37, 119.97, 119.25, 118.54, 117.39, 116.13, 111.94, 105.46, 52.25, 28.63.

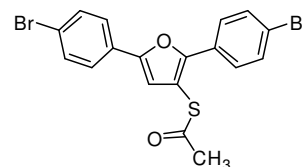


6.3.7 Synthese von 26

S-[2,5-Bis(4-bromphenyl)furan-3-yl] ethanthioat (24)

1 (25,4 mmol) wird in Aceton (100 ml) suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Anschließend wird langsam eine Mischung aus Thioessigsäure (25,4 mmol) und DIPEA (3,5 mmol) in Aceton (50 ml) unter Rühren zugetropft. Der Ansatz wird über Nacht bei RT gerührt, am Rotationsverdampfer eingengt, mit CHCl₃ aufgenommen, filtriert und erneut eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird direkt nach Methode 1B zyklisiert. Die Stoffmenge von **1** dient dabei als Grundlage zur Berechnung des Ansatzes.

Summenformel:	$C_{18}H_{12}Br_2O_2S$
Ausbeute:	66 %
Aussehen:	schmutzig-weißer Feststoff
Molare Masse:	452,16 g/mol
ESI-MS:	-
R _f (LM3):	0,57



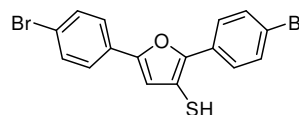
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 – 7.74 (m, 2H, Ar-H), 7.59 – 7.50 (m, 6H, Ar-H), 6.78 (s, 1H, furan-H), 2.46 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 192.79, 152.96, 152.27, 132.13, 131.93, 128.80, 128.72, 127.79, 125.60, 122.87, 122.19, 113.16, 108.27, 30.34.

2,5-Bis(4-bromophenyl)furan-3-thiol (25)

24 (14,6 mmol) wird in Methanol (570 ml) suspendiert und mit einer 1 M Lösung von K_2CO_3 (entsprechend 146 mmol) versetzt. Der Reaktionsansatz wird bis zur vollständigen Hydrolyse (DC Kontrolle) bei 50 °C gerührt. Anschließend wird der Ansatz teilweise eingengt, mit 1 M HCl auf einen sauren pH-Wert eingestellt und mit $CHCl_3$ extrahiert. Die organische Phase wird mit NaCl-Lösung und Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Eine weitere Reinigung des Rohprodukts ist nicht nötig.

Summenformel:	$C_{16}H_{10}Br_2OS$
Ausbeute:	> 95 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	410,12 g/mol
ESI-MS:	m/z: 407,16; 409,19; 411,14 [M-H] ⁻
R _f (LM3):	0,68



1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 – 7.64 (m, 2H, Ar-H), 7.56 – 7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.41 – 7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.35 – 7.29 (m, 2H, Ar-H), 6.69 (s, 1H, furan-H).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 153.39, 152.00, 132.22, 131.55, 128.42, 128.20, 127.46, 125.47, 122.69, 122.31, 115.87, 112.82.

3-[[2,5-Bis(4-bromophenyl)furan-3-yl]thio]propan-1-ol (26)

25 (2,9 mmol) und Cs_2CO_3 (5,8 mmol) werden in THF (60 ml) gelöst und auf 50 °C erwärmt. Anschließend wird 3-Bromopropanol (2,9 mmol) in drei Portionen über drei Tage unter Rühren zugesetzt. Wenn sich kein Umsatz mehr zeigt (DC Kontrolle) wird der Ansatz filtriert, eingengt, mit $CHCl_3$ aufgenommen und im Scheidetrichter zweimal mit

1 M HCl und einmal mit NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie unter Verwendung von CHCl_3 als mobiler Phase gereinigt.

Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_2\text{S}$

Ausbeute: 16 %

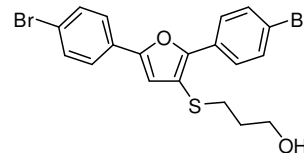
Aussehen: gelbes Öl

Molare Masse: 468,20 g/mol

R_f (LM3): 0,21

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 – 7.90 (m, 2H, Ar-H), 7.61 – 7.50 (m, 6H, Ar-H), 6.78 (s, 1H, furan-H), 3.74 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2O), 2.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, SCH_2), 1.92 – 1.82 (m, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 151.81, 150.39, 132.13, 131.81, 129.42, 128.91, 127.20, 125.48, 122.00, 121.79, 115.81, 111.69, 61.34, 32.24, 32.00.



6.3.8 Synthese von 29

2,5-Bis(4-bromphenyl)-3-chlorfuran (27)

1 (2,5 g) und PCl_5 (5 g) werden in einem Reagenzglas mit Schliff und Trockenrohr vermengt und im Ölbad für 3 h auf 40 °C erwärmt. Anschließend wird die Mischung vorsichtig im Scheidetrichter mit Wasser und CHCl_3 vermischt, die organische Phase abgetrennt, über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Eine weitere Reinigung des Rohprodukts ist nicht nötig.

Summenformel: $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Br}_2\text{ClO}$

Ausbeute: > 95 %

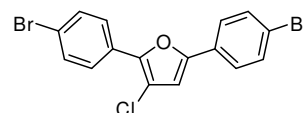
Aussehen: weißer Feststoff

Molare Masse: 412,50 g/mol

R_f (LM2): 0,76

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 – 7.81 (m, 2H, Ar-H), 7.61 – 7.51 (m, 6H, Ar-H), 6.73 (s, 1H, furan-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 151.34, 146.18, 132.21, 131.97, 128.59, 128.32, 126.54, 125.47, 122.42, 122.10, 114.24, 109.88.



4,4'-(3-Chlorfuran-2,5-diyl)bis(benzonitril) (28)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 2B durch Umsetzung von **27**. Die Reaktionszeit wird auf 6 Tage verlängert.

Summenformel: $C_{18}H_9ClN_2O$

Ausbeute: 92 %

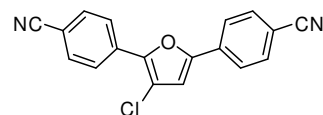
Aussehen: blassgelber Feststoff

Molare Masse: 304,73 g/mol

HR-MS: m/z: 305,0477 (berechnet für $C_{18}H_{10}ClN_2O^+$: 305,0476)

R_f (LM3): 0,21

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 – 8.09 (m, 2H, Ar–H), 7.82 – 7.77 (m, 2H, Ar–H), 7.77 – 7.70 (m, 4H, Ar–H), 6.94 (s, 1H, furan–H).



4,4'-(3-Chlorfuran-2,5-diyl)bis(benzencarboximidamid) formiat (29)¹⁰⁹

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **28**.

Summenformel: $C_{18}H_{15}ClN_4O$

Ausbeute: 63 %

Gesamtausbeute: 35,8 %

Aussehen: blassgelber Feststoff

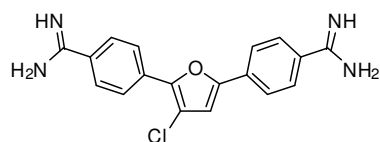
Molare Masse: 453,87 g/mol (2,5 HCOOH)

HPLC: t_R = 8,416 min (99,35 %)

HR-MS: m/z: 339,1002 [berechnet für $C_{18}H_{16}ClN_4O^+$: 339,1007]

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.47 (s, 2.5H, formiat), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar–H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar–H), 8.01 – 7.90 (m, 4H, Ar–H), 7.66 (s, 1H, furan–H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.49, 165.36, 165.30, 151.36, 145.64, 132.70, 132.25, 128.76, 128.58, 128.48, 128.45, 124.77, 124.15, 115.48, 112.50.



6.3.9 Synthese von 33

2,5-Bis(4-bromphenyl)-3-(brommethyl)-4-chlorfuran (30)

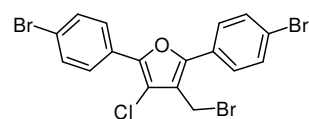
Eine Suspension aus **27** (0,02 mol), Paraformaldehyd (0,1 mol) und 30 % HBr in Eisessig (80 g) wird 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz filtriert und der Rückstand mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt besteht aus einer schlecht zu trennenden Mischung aus **27**, **30** und 2,5-bis(4-bromphenyl)-3-brom-4-chlorfuran und wird ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet.

Summenformel: $C_{17}H_{10}Br_3ClO$

Ausbeute: -

Aussehen: weißer Feststoff

Molare Masse: 505,43 g/mol



R_f(LM1): 0,37

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 – 7.82 (m, 2H, Ar-H), 7.70 – 7.50 (m, 6H, Ar-H), 4.53 (s, 2H, CH₂Br).

2,5-Bis(4-bromphenyl)-3-methyl-4-chlorfuran (31)

30 (5 mmol, Mischung, Gehalt auf 33 % geschätzt) wird zu einer Suspension aus LiAlH₄ (26 mmol) und THF (100 ml) gegeben und für 15 min bei RT gerührt. Nachdem der Überschuss an LiAlH₄ durch Zugabe von Wasser zerstört wurde, wird mit Et₂O extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das Rohprodukt besteht aus einer schlecht zu trennenden Mischung aus **27**, **31** und 2,5-bis(4-bromphenyl)-3-brom-4-chlorfuran und wird ohne weitere Reinigung für den nächsten Schritt verwendet.

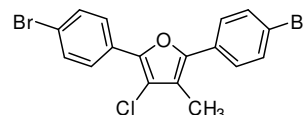
Summenformel: C₁₇H₁₁Br₂ClO

Ausbeute: -

Aussehen: weißer Feststoff

Molare Masse: 426,53 g/mol

R_f(LM1): 0,34



4,4'-(3-Chlor-4-methylfuran-2,5-diyl)bis(benzonitril) (32)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 2B durch Umsetzung von **31**. Das Produkt besteht aus einer schlecht zu trennenden Mischung aus **28**, **32** und wird direkt für den nächsten Schritt verwendet.

Summenformel: C₁₉H₁₁ClN₂O

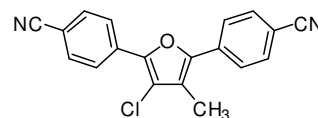
Ausbeute: -

Aussehen: blassgelber Feststoff

Molare Masse: 318,76 g/mol

R_f(LM3): 0,21

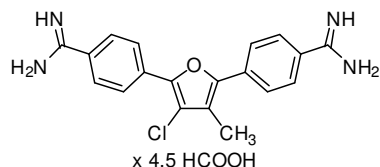
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 – 8.08 (m, 2H, Ar-H), 7.82 – 7.78 (m, 2H, Ar-H), 7.76 – 7.70 (m, 4H, Ar-H), 2.35 (s, 3H, CH₃).



4,4'-(3-Chlor-4-methylfuran-2,5-diyl)bis(benzencarboximidamid) formiat (33)¹⁰⁹

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **32**. Die Verunreinigung **29** ist mittels präparativer HPLC abtrennbar.

Summenformel: $C_{19}H_{17}ClN_4O$
 Ausbeute: -
 Aussehen: blassgelber Feststoff
 Molare Masse: 352,82 g/mol (4,5 HCOOH)
 HPLC: $t_R = 8,998$ min (99,47 %)



HR-MS: m/z: 353,1157 [berechnet für $C_{19}H_{18}ClN_4O^+$: 353,1164]

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 4.5H, formiat), 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 8.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 8.00 – 7.95 (m, 4H, Ar-H), 2.35 (s, 3H, CH_3).

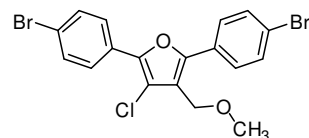
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 166.85, 165.48, 165.46, 146.83, 144.65, 133.76, 132.34, 128.49, 128.44, 128.43, 128.16, 125.49, 124.78, 120.47, 117.22, 9.29.

6.3.10 Synthese von 36a-d

2,5-Bis(4-bromphenyl)-3-chlor-4-(methoxymethyl)furan (34a)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 4 durch Umsetzung von **30** mit Natrium-methanolat in Methanol. **30** muss aufgrund schlechter Löslichkeit als Feststoff zum Reaktionsansatz gegeben werden. Bei **30** handelt es sich um ein Gemisch, weshalb die Ausbeute auf **30** bezogen wird.

Summenformel: $C_{18}H_{13}Br_2ClO_2$
 Ausbeute: 12 %
 Aussehen: weißer Feststoff
 Molare Masse: 456,56 g/mol
 R_f (LM3): 0,62



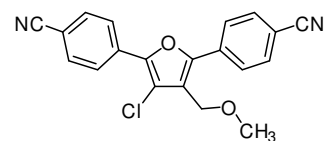
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 – 7.83 (m, 2H, Ar-H), 7.68 – 7.64 (m, 2H, Ar-H), 7.61 – 7.55 (m, 4H, Ar-H), 4.45 (s, 2H, C_2), 3.48 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.64, 145.49, 132.20, 131.99, 128.75, 128.22, 127.82, 126.65, 123.03, 122.23, 119.23, 115.50, 63.27, 58.10.

4,4'-[3-Chlor-4-(methoxymethyl)furan-2,5-diyl]bis(benzonitril) (35a)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 2B durch Umsetzung von **34a**.

Summenformel: $C_{20}H_{13}ClN_2O_2$
 Ausbeute: 76 %
 Aussehen: weißer Feststoff
 Molare Masse: 348,78 g/mol
 HR-MS: m/z: 349,0740 [berechnet für $C_{22}H_{25}N_4O_3^+$: 349,07383]



R_f (LM3): 0,09

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 – 8.10 (m, 2H, Ar–H), 7.96 – 7.91 (m, 2H, Ar–H), 7.79 – 7.72 (m, 4H, Ar–H), 4.51 (s, 2H, furan–CH₂), 3.50 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.58, 145.45, 133.34, 132.85, 132.83, 132.69, 126.72, 125.45, 121.75, 118.71, 118.63, 118.16, 112.34, 111.70, 62.95, 58.32.

4,4'-[3-Chlor-4-(methoxymethyl)furan-2,5-diyl]bis(benzencarboximidamid) formiat (36a)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **35a**.

Summenformel: C₂₀H₁₉ClN₄O₂

Ausbeute: 68 %

Gesamtausbeute: 3,8 %

Aussehen: blassgelber Feststoff

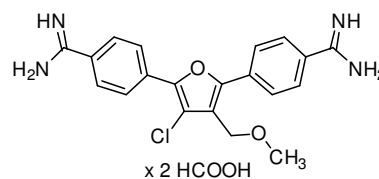
Molare Masse: 474,90 g/mol (2 HCOOH)

HPLC: t_R = 8,284 min (99,38 %)

HR-MS: m/z: 383,1264 [berechnet für C₂₀H₂₀ClN₄O₂⁺: 383,1269]

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 2H, formiat), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar–H), 8.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar–H), 8.03 – 7.98 (m, 4H, Ar–H), 4.53 (s, 2H, furan–CH₂), 3.40 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.19, 165.29, 165.25, 149.92, 144.98, 132.96, 132.30, 128.67, 128.25, 126.10, 124.99, 120.98, 116.75, 62.34, 57.65.



2,5-Bis(4-bromphenyl)-3-chlor-4-(ethoxymethyl)furan (34b)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 4 durch Umsetzung von **30** mit Natriumethanolat in Methanol. **30** muss aufgrund schlechter Löslichkeit als Feststoff zum Reaktionsansatz gegeben werden. Bei **30** handelt es sich um ein Gemisch, weshalb die Ausbeute auf **30** bezogen wird.

Summenformel: C₁₉H₁₅Br₂ClO₂

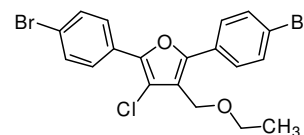
Ausbeute: 14 %

Aussehen: weißer Feststoff

Molare Masse: 470,58 g/mol

R_f (LM3): 0,69

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.82 (m, 2H, Ar–H), 7.70 – 7.65 (m, 2H, Ar–H), 7.61 – 7.54 (m, 4H, Ar–H), 4.48 (s, 2H, CH₂), 3.66 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃).



^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 150.47, 145.43, 132.14, 131.95, 128.81, 128.24, 127.80, 126.62, 122.92, 122.17, 119.53, 115.48, 65.86, 61.39, 15.40.

4,4'-[3-Chlor-4-(ethoxymethyl)furan-2,5-diyl]bis(benzonitril) (35b)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 2B durch Umsetzung von **34b**.

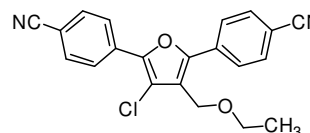
Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2$

Ausbeute: 64 %

Aussehen: blassgelber Feststoff

Molare Masse: 362,81 g/mol

R_f (LM3): 0,08



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 – 8.08 (m, 2H, Ar-H), 7.98 – 7.92 (m, 2H, Ar-H), 7.79 – 7.71 (m, 4H, Ar-H), 4.54 (s, 2H, furan-CH₂), 3.68 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH₂CH₃).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 150.51, 145.49, 133.50, 132.94, 132.89, 132.76, 126.79, 125.52, 122.17, 118.80, 118.74, 118.23, 112.33, 111.73, 66.26, 61.18, 15.45.

4,4'-[3-Chlor-4-(ethoxymethyl)furan-2,5-diyl]bis(benzencarboximidamid) formiat (36b)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **35b**.

Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$

Ausbeute: 55 %

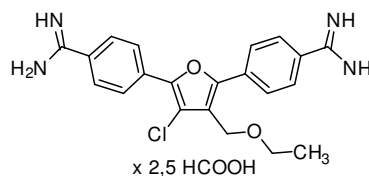
Gesamtausbeute: 3,0 %

Aussehen: blassgelber Feststoff

Molare Masse: 511,95 g/mol (2,5 HCOOH)

HPLC: $t_R = 8,768$ min (97,13 %)

HR-MS: m/z : 397,1419 [berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_2^+$: 397,1426]



^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 2,5H formiat), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 8.02 – 7.94 (m, 4H, Ar-H), 4.56 (s, 2H, furan-CH₂), 3.63 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH₂CH₃).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.62, 165.47, 149.83, 144.97, 132.92, 132.21, 128.96, 128.61, 128.51, 126.10, 125.00, 121.23, 116.65, 65.24, 60.40, 15.02.

2,5-Bis(4-bromphenyl)-3-chlor-4-[(1-methylethoxy)methyl]furan (34c)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 4 durch Umsetzung von **30** mit Natrium-*i*-propanolat in Methanol. **30** muss aufgrund schlechter Löslichkeit als Feststoff zum

Reaktionsansatz gegeben werden. Bei **30** handelt es sich um ein Gemisch, weshalb die Ausbeute auf **30** bezogen wird.

Summenformel: $C_{20}H_{17}Br_2ClO_2$

Ausbeute: 12 %

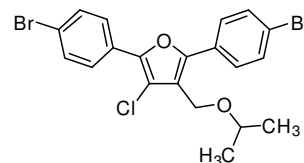
Aussehen: weißer Feststoff

Molare Masse: 484,61 g/mol

R_f (LM3): 0,67

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 – 7.82 (m, 2H, Ar–H), 7.72 – 7.67 (m, 2H, Ar–H), 7.61 – 7.54 (m, 4H, Ar–H), 4.47 (s, 2H, furan–CH₂), 3.85 – 3.75 (hept, $J = 6.1$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.28 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.39, 145.46, 132.09, 131.95, 128.86, 128.28, 127.82, 126.63, 122.87, 122.14, 119.77, 115.45, 71.49, 59.15, 22.30.



4,4'-{3-Chlor-4-[(1-methylethoxy)methyl]furan-2,5-diyl}bis(benzonitril) (**35c**)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 2B durch Umsetzung von **34c**.

Summenformel: $C_{22}H_{17}ClN_2O_2$

Ausbeute: 71 %

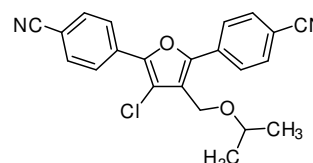
Aussehen: blassgelber Feststoff

Molare Masse: 376,84 g/mol

R_f (LM3): 0,09

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 – 8.07 (m, 2H, Ar–H), 7.99 – 7.93 (m, 2H, Ar–H), 7.78 – 7.70 (m, 4H, Ar–H), 4.53 (s, 2H, furan–CH₂), 3.82 (hept, $J = 6.1$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.29 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 150.29, 145.36, 133.41, 132.83, 132.70, 132.62, 126.65, 125.37, 122.31, 118.68, 118.61, 118.06, 112.15, 111.55, 71.83, 58.78, 22.23.



4,4'-{3-Chlor-4-[(1-methylethoxy)methyl]furan-2,5-diyl}bis(benzencarboximidamid)formiat (**36c**)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **35c**.

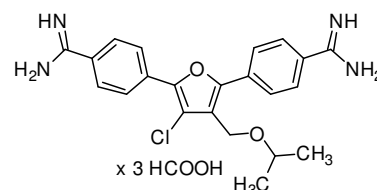
Summenformel: $C_{22}H_{23}ClN_4O_2$

Ausbeute: 56 %

Gesamtausbeute: 2,9 %

Aussehen: blassgelber Feststoff

Molare Masse: 548,99 g/mol (3 HCOOH)



HPLC: $t_R = 9,245$ min (90,41 %)

HR-MS: m/z : 411,1579 [berechnet für $C_{22}H_{24}ClN_4O_2^+$: 411,1852]

1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.42 (s, 3H, formiat), 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 8.00 – 7.93 (m, 4H, Ar-H), 4.53 (s, 2H, furan-CH₂), 3.78 (hept, $J = 6.2$ Hz, 2H, CH(CH₃)₂), 1.20 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.29, 165.45, 165.43, 149.76, 144.98, 132.96, 132.25, 128.89, 128.56, 128.53, 128.51, 126.09, 125.01, 121.52, 116.63, 70.92, 58.25, 21.94.

2,5-Bis(4-bromphenyl)-3-chlor-4-(propoxymethyl)furan (34d)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 4 durch Umsetzung von **30** mit Natrium-*n*-propanolat in Methanol. **30** muss aufgrund schlechter Löslichkeit als Feststoff zum Reaktionsansatz gegeben werden. Bei **30** handelt es sich um ein Gemisch, weshalb die Ausbeute auf **30** bezogen wird.

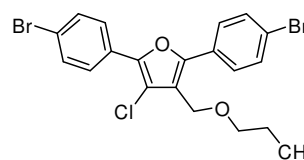
Summenformel: $C_{20}H_{17}Br_2ClO_2$

Ausbeute: 12 %

Aussehen: weißer Feststoff

Molare Masse: 484,61 g/mol

R_f (LM3): 0,68



1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 – 7.82 (m, 2H, Ar-H), 7.71 – 7.66 (m, 2H, Ar-H), 7.61 – 7.54 (m, 4H, Ar-H), 4.48 (s, 2H, CH₂), 3.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, OCH₂CH₂), 1.74 – 1.63 (m, 2H, OCH₂CH₂), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 150.50, 145.41, 132.13, 131.95, 128.81, 128.26, 127.79, 126.62, 122.91, 122.16, 119.56, 115.52, 72.25, 61.57, 23.09, 10.90.

4,4'-[3-Chlor-4-(propoxymethyl)furan-2,5-diyl]bis(benzonitril) (35d)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 2B durch Umsetzung von **34d**.

Summenformel: $C_{22}H_{17}ClN_2O_2$

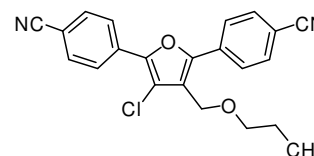
Ausbeute: 47 %

Aussehen: weißer Feststoff

Molare Masse: 376,84 g/mol

HR-MS: m/z : 377.1050 [berechnet für $C_{22}H_{18}ClN_2O_2^+$: 377.1051]

R_f (LM3): 0,12



1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 – 8.09 (m, 2H, Ar-H), 7.99 – 7.93 (m, 2H, Ar-H), 7.79 – 7.71 (m, 4H, Ar-H), 4.54 (s, 2H, furan-CH₂), 3.58 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, OCH₂CH₂CH₃), 1.75 – 1.62 (m, 2H, OCH₂CH₂CH₃), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, OCH₂CH₂CH₃).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 150.55, 145.49, 133.51, 132.97, 132.89, 132.77, 126.79, 125.53, 122.21, 118.82, 118.75, 118.27, 112.33, 111.73, 72.61, 61.38, 23.16, 10.96.

4,4'-[3-Chlor-4-(propoxymethyl)furan-2,5-diyl]bis(benzencarboximidamid) formiat (36d)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **35d**.

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_2$

Ausbeute: 63 %

Gesamtausbeute: 2,2 %

Aussehen: blassgelber Feststoff

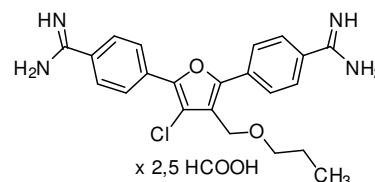
Molare Masse: 525,98 g/mol (2,5 HCOOH)

HPLC: $t_R = 9,359$ min (98,02 %)

HR-MS: m/z: 411,1582 [berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}_2^+$: 411,1582]

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (s, 2,5H, formiat), 8.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 8.03 – 7.95 (m, 4H, Ar-H), 4.56 (s, 2H, furan- CH_2), 3.53 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.65 – 1.53 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.71, 165.44, 165.42, 149.89, 144.97, 132.90, 132.20, 128.98, 128.63, 128.50, 126.08, 125.00, 121.22, 116.65, 71.47, 60.63, 22.36, 10.62.



6.3.11 Synthese von 37a-I

4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis(*N*-ethylbenzencarboximidamid) formiat (37a)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **8**. Dabei wird Ethylamin/THF (2 M) anstelle von Ammoniak/EtOH im 2. Teilschritt verwendet.

Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}$

Ausbeute: 47 %

Gesamtausbeute: 6,7 %

Aussehen: gelber Feststoff

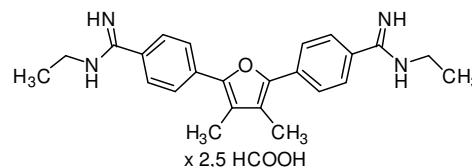
Molare Masse: 503,59 g/mol (2,5 HCOOH)

HR-MS: m/z: 389,2334 [berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}^+$: 389,2336]

HPLC: $t_R = 9,100$ min (97,37 %)

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.46 (s, 2,5H, formiat), 7.95 – 7.81 (m, 8H, Ar-H), 3.46 (d, $J = 5.6$ Hz, 4H, NHCH_2CH_3), 2.25 (s, 6H, CH_3), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, NHCH_2CH_3).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 165.66, 161.69, 146.39, 134.32, 128.72, 127.82, 124.94, 122.16, 37.62, 13.16, 9.69.



4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis[N-(1-methylethyl)benzencarboximidamid]formiat (37b)¹⁵²

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **8**. Dabei wird *i*-Propylamin/EtOH (2ml/8ml) anstelle von Ammoniak/EtOH im 2.Teilschritt verwendet.

Summenformel: C₂₆H₃₂N₄O

Ausbeute: 73 %

Gesamtausbeute: 10,4 %

Aussehen: gelber Feststoff

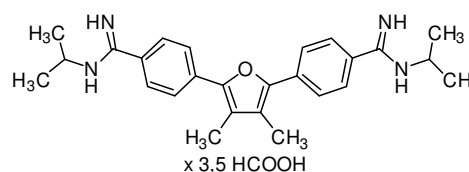
Molare Masse: 577,67 g/mol (3,5 HCOOH)

HPLC: t_R = 9,846 min (97,31 %)

HR-MS: m/z: 417,2645 [berechnet für C₂₆H₃₃N₄O⁺: 417,2649]

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.42 (s, 3.5H, formiat), 7.94 – 7.88 (m, 4H, Ar-H), 7.89 – 7.81 (m, 4H, Ar-H), 4.08 (s, 2H, CH(CH₃)₂), 2.28 (s, 6H, CH₃), 1.27 (d, J = 5.6 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 165.34, 159.46, 157.69, 146.45, 134.04, 128.67, 124.95, 121.95, 44.83, 21.57, 9.68.



4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis[N-(2-methylpropyl)benzencarboximidamid]formiat (37c)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **8**. Dabei wird *i*-Butylamin/EtOH (2ml/8ml) anstelle von Ammoniak/EtOH im 2.Teilschritt verwendet.

Summenformel: C₂₈H₃₆N₄O

Ausbeute: 38 %

Gesamtausbeute: 5,5 %

Aussehen: gelber Feststoff

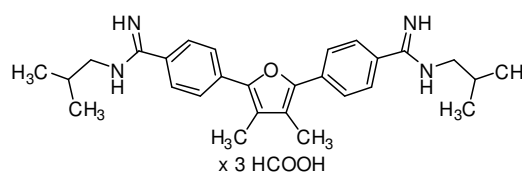
Molare Masse: 582,70 g/mol (3 HCOOH)

HPLC: t_R = 10,265 min (98,14 %)

HR-MS: m/z: 445,2952 [berechnet für C₂₈H₃₇N₄O⁺: 445,2962]

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 3H, formiat), 7.90 (s, 8H, Ar-H), 3.26 (d, J = 5.8 Hz, 4H, CH₂), 2.27 (s, 6H, CH₃), 2.07 – 1.95 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 12H, CH(CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 165.45, 162.11, 146.41, 134.35, 128.75, 128.01, 125.00, 122.15, 49.73, 27.09, 19.94, 9.68.



4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis{N-[2-(methylthio)ethyl]benzencarboximidamid} formiat (37d)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **8**. Dabei wird 2-(Methylthio)ethylamin/EtOH (1ml/9ml) anstelle von Ammoniak/EtOH im 2.Teilschritt verwendet.

Summenformel: $C_{26}H_{32}N_4OS_2$

Ausbeute: 11 %

Gesamtausbeute: 1,6 %

Aussehen: gelber Feststoff

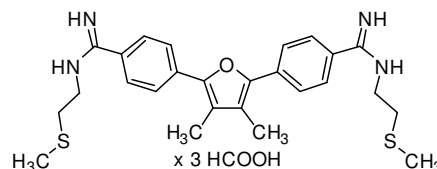
Molare Masse: 618,78 g/mol (3 HCOOH)

HR-MS: m/z: 481,2081 [berechnet für $C_{26}H_{33}N_4OS_2^+$: 481,2090]

HPLC: $t_R = 9,943$ min (85,33 %)

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 3H, formiat), 7.95 – 7.85 (m, 8H, Ar-H), 3.67 – 3.56 (m, 4H, CH_2CH_2S), 2.85 – 2.76 (m, 4H, CH_2CH_2S), 2.28 (s, 6H, CH_3), 2.14 (s, 6H, SCH_3).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 165.29, 161.29, 146.45, 134.11, 128.82, 128.51, 125.01, 122.05, 42.62, 31.70, 14.68, 9.70.



4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis(N-cyclopropylbenzencarboximidamid) formiat (37e)¹⁵²

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **8**. Dabei wird Cyclopropylamin anstelle von Ammoniak/EtOH im 2.Teilschritt verwendet.

Summenformel: $C_{26}H_{28}N_4O$

Ausbeute: Spuren

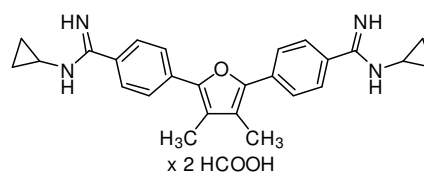
Aussehen: gelber Feststoff

Molare Masse: 504,59 g/mol (2 HCOOH)

HPLC: $t_R = 9,773$ min (97,36 %)

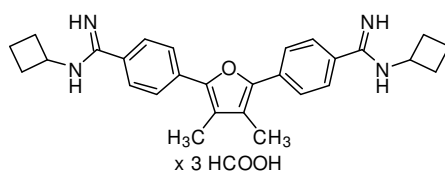
HR-MS: m/z: 413,2329 [berechnet für $C_{26}H_{29}N_4O^+$: 413,2336]

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 2H, formiat), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, Ar-H), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, Ar-H), 2.81 – 2.73 (m, 2H, CH), 2.28 (s, 3H, CH_3), 0.88 – 0.79 (m, 4H, CH_2CH_2), 0.71 – 0.63 (m, 4H, CH_2CH_2).



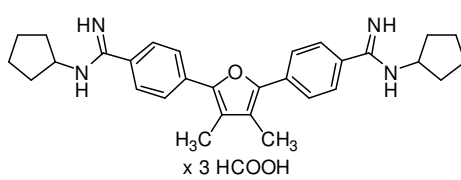
4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis(N-cyclobutylbenzencarboximidamid) (37f)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **8**. Dabei wird Cyclobutylamin anstelle von Ammoniak/EtOH im 2.Teilschritt verwendet.

Summenformel:	$C_{28}H_{32}N_4O$	
Ausbeute:	Spuren	
Aussehen:	gelber Feststoff	
Molare Masse:	440,58 (440,26) 3Äq	
HPLC:	$t_R = 10,426 \text{ min}$ (95,65 %)	
HR-MS:	$m/z: 441,2641$ [berechnet für $C_{28}H_{33}N_4O^+$: 441,2649]	

4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis(*N*-cyclopentylbenzencarboximidamid) formiat (37g)¹⁵²

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **8**. Dabei wird Cyclopentylamin/EtOH (2ml/8ml) anstelle von Ammoniak/EtOH im 2.Teilschritt verwendet.

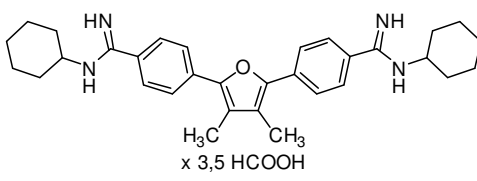
Summenformel:	$C_{30}H_{36}N_4O$	
Ausbeute:	37 %	
Gesamtausbeute:	5,3 %	
Aussehen:	gelber Feststoff	
Molare Masse:	606,72 g/mol (3 HCOOH)	
HPLC:	$t_R = 10,323 \text{ min}$ (98,31 %)	
HR-MS:	$m/z: 469,2950$ [berechnet für $C_{30}H_{37}N_4O^+$: 469,2962]	

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ 8.42 (s, 3H, formiat), 7.93 – 7.81 (m, 8H, Ar-H), 4.16 (s, 2H, CH), 2.28 (s, 6H, CH₃), 2.09 – 1.97 (m, 4H), 1.80 – 1.63 (m, 8H), 1.63 – 1.50 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ 165.37, 161.65, 146.43, 134.28, 128.95, 128.04, 124.92, 122.10, 54.20, 31.48, 23.67, 9.68.

4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis(*N*-cyclohexylbenzencarboximidamid) formiat (37h)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **8**. Dabei wird Cyclohexylamin/EtOH (2ml/8ml) anstelle von Ammoniak/EtOH im 2.Teilschritt verwendet.

Summenformel:	$C_{32}H_{40}N_4O$	
Ausbeute:	56 %	
Gesamtausbeute:	7,9 %	
Aussehen:	gelber Feststoff	

Molare Masse: 611,77 g/mol (2,5 HCOOH)

HPLC: $t_R = 10,864$ min (97,42 %)

HR-MS: m/z : 497,3259 [berechnet für $C_{32}H_{41}N_4O^+$: 497,3275]

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 2.5H, formiat), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, Ar-H), 7.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H, Ar-H), 3.75 (s, 2H, NHCH), 2.28 (s, 6H, CH₃), 2.00 – 1.88 (m, 4H, cyclohexyl-H), 1.80 – 1.70 (m, 4H), 1.68 – 1.58 (m, 2H, cyclohexyl-H), 1.47 – 1.26 (m, 8H, cyclohexyl-H), 1.20 – 1.06 (m, 2H, cyclohexyl-H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 165.36, 161.05, 146.42, 134.32, 128.93, 124.96, 122.13, 51.77, 31.13, 24.77, 24.28, 9.68.

4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis(*N,N*-diethylbenzencarboximidamid) formiat (37i)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **8**. Dabei wird Diethylamin/EtOH (2ml/8ml) anstelle von Ammoniak/EtOH im 2.Teilschritt verwendet.

Summenformel: $C_{28}H_{36}N_4O$

Ausbeute: 23 %

Gesamtausbeute: 3,3 %

Aussehen: beiger Feststoff

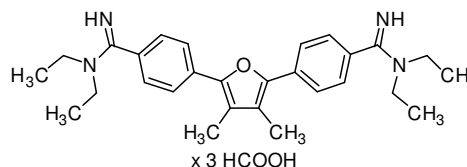
Molare Masse: 582,70 g/mol (3 HCOOH)

HPLC: $t_R = 9,694$ min (94,61 %)

HR-MS: m/z : 445,2960 [berechnet für $C_{28}H_{37}N_4O^+$: 445,2962]

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.38 (s, 3H, formiat), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, Ar-H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, Ar-H), 3.46 (d, $J = 6.7$ Hz, 8H, N(CH₂CH₃)₂), 2.29 (s, 6H, CH₃), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 12H, N(CH₂CH₃)₂).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 164.99, 164.02, 146.28, 133.09, 129.08, 128.06, 125.29, 121.62, 44.23, 12.41, 9.65.



4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis(benzimidoylpiperidin) formiat (37j)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **8**. Dabei wird Piperidin/EtOH (2ml/8ml) anstelle von Ammoniak/EtOH im 2.Teilschritt verwendet.

Summenformel: $C_{30}H_{36}N_4O$

Ausbeute: 52 %

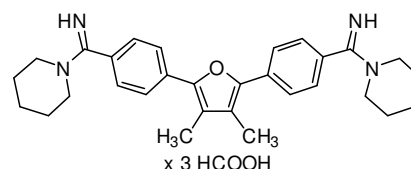
Gesamtausbeute: 7,3 %

Aussehen: amorph

Molare Masse: 652,75 g/mol (4 HCOOH)

HPLC: $t_R = 10,084$ min (99,27 %)

ESI-MS: m/z : 469,37 [M+H]⁺



^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 4H, formiat), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H, Ar-H), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H, Ar-H), 3.54 (s, 8H, piperazin-H), 2.29 (s, 6H, CH_3), 1.66 (s, 12H, piperazin-H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 165.08, 163.44, 146.35, 133.48, 128.70, 128.63, 125.36, 121.81, 48.85, 25.16, 23.05, 9.66.

4,4'-(3,4-dimethylfuran-2,5-diyl)bis(benzimidoylmorpholin) formiat (37k)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **8**. Dabei wird Morpholin anstelle von Ammoniak/EtOH im 2. Teilschritt verwendet.

Summenformel: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_3$

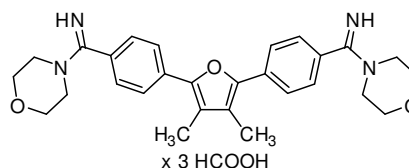
Ausbeute: Spuren

Aussehen: gelber Feststoff

Molare Masse: 610,67 g/mol

HPLC: $t_{\text{R}} = 8,789$ min (89,83 %)

ESI-MS: m/z : 473,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$



^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 3H, formiat), 7.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, Ar-H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, Ar-H), 3.77 – 3.70 (m, 8H, morpholin-H), 3.57 – 3.51 (m, 8H, morpholin-H), 2.29 (s, 6H, CH_3).

4,4'-(3,4-dimethylfuran-2,5-diyl)bis(benzimidoyl-N-methylpiperazin) formiat (37l)

Synthese und Reinigung erfolgt nach Methode 3B durch Umsetzung von **8**. Dabei wird 1-Methylpiperazin anstelle von Ammoniak/EtOH im 2. Teilschritt verwendet.

Summenformel: $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}$

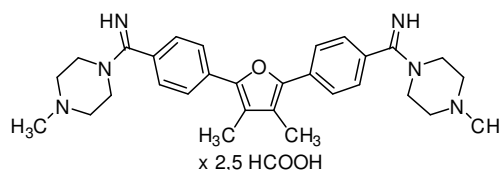
Ausbeute: Spuren

Aussehen: gelber Feststoff

Molare Masse: 498,66 (498,31)

HPLC: $t_{\text{R}} = 4,962$ min (96,53 %)

HR-MS: m/z : 499,3169 [berechnet für $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}^+$: 499,3180]



^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2.5H, formiat), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, Ar-H), 7.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, Ar-H), 3.59 – 3.48 (m, 8H, piperazin-H), 2.48 – 2.42 (m, 8H, piperazin-H), 2.29 (s, 6H, CH_3), 2.23 (s, 6H, CH_3).

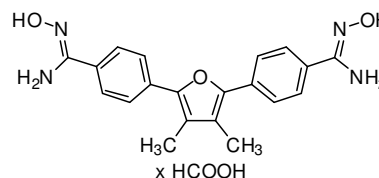
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 164.65, 164.17, 146.36, 133.49, 128.87, 128.68, 125.36, 121.84, 53.63, 47.56, 45.18, 9.65.

6.3.12 Synthese von **38**, **39a** und **39b**

4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis[*N*-hydroxybenzencarboximidamid] formiat (**38**)

H₂NOH•HCl (20 mmol) wird in wasserfreiem DMSO (15 ml) suspendiert. Unter Eiskühlung wird *t*-BuOK (20 mmol) anteilig zugegeben und der Ansatz für 1 h gerührt. Anschließend wird **8** (1 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in 100 ml Wasser gestürzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Die Reinheit des Rohprodukts ist ausreichend für nachfolgende Syntheseschritte. Für die biologische Testung hingegen wird das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie mit einem Gradient aus CHCl₃/MeOH als mobiler Phase gereinigt.

Summenformel:	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₃
Ausbeute:	78 %
Aussehen:	blassgelber Feststoff
Molare Masse:	410,43 g/mol (1 HCOOH)
R _f (LM7):	0,49
HPLC:	t _R = 8,570 min (93,87 %)
HR-MS:	m/z: 365,1605 [berechnet für C ₂₀ H ₂₁ N ₄ O ₃ ⁺ : 365,1608]



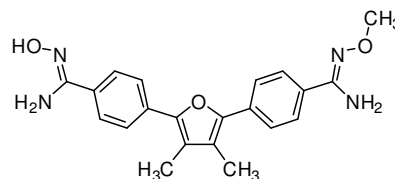
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.69 (s, 2H, OH), 8.14 (s, 1H, formiat), 7.80 – 7.76 (m, 4H, Ar-H), 7.73 – 7.69 (m, 4H, Ar-H), 5.84 (s, 4H, NH₂), 2.24 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.07, 150.41, 146.49, 131.66, 131.22, 125.73, 124.66, 119.98, 9.63.

4-{5-[4-(*N*-Methoxycarbaimidoyl)phenyl]-3,4-dimethylfuran-2-yl}-*N*-hydroxybenzencarboximidamid (**39a**)

Zu **38** (0,274 mmol) in Dioxan (1ml) wird unter Rühren und Eiskühlung 2M NaOH (5,5 ml) zugetropft. Anschließend wird Dimethylsulfat (0,68 mmol) in Dioxan (0,5 ml) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird 3x mit EtOAc extrahiert, die organische Phase mit Wasser und gesättigter NaCl-Lsg. gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das Rohprodukt, eine Mischung aus **38**, **39a** und **39b**, wird durch Säulenchromatographie mit einem Gradient aus CHCl₃/MeOH als mobiler Phase gereinigt.

Summenformel:	$C_{21}H_{22}N_4O_3$
Ausbeute:	18 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	378,42 g/mol
R_f (LM7):	0,68
HPLC:	$t_R = 9,246$ min (95,08 %)
HR-MS:	m/z: 379,1762 [berechnet für $C_{21}H_{23}N_4O_3^+$: 379,1765]

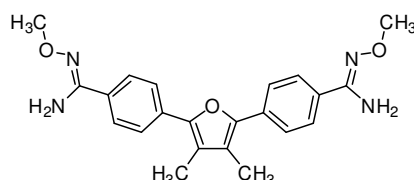


1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.69 (s, 1H, OH), 7.80 – 7.75 (m, 4H, Ar-H), 7.73 – 7.69 (m, 4H, Ar-H), 6.08 (s, 2H, NH₂), 5.84 (s, 2H, NH₂), 3.76 (s, 3H, OCH₃), 2.24 (s, 6H, CH₃).

4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis[N-methoxybenzamide] (39b)

Die Substanz fällt bei der Synthese von **39a** an.

Summenformel:	$C_{22}H_{24}N_4O_3$
Ausbeute:	17 %
Aussehen:	gelber Feststoff
Molare Masse:	392,46 g/mol
R_f (LM7):	0,82
HPLC:	$t_R = 9,563$ min (96,13 %)
HR-MS:	m/z: 393,1921 [berechnet für $C_{22}H_{25}N_4O_3^+$: 393,1921]



1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.79 – 7.74 (m, 4H, Ar-H), 7.74 – 7.69 (m, 4H, Ar-H), 6.09 (s, 4H, NH₂), 3.76 (s, 6H, OCH₃), 2.24 (s, 6H, CH₃).

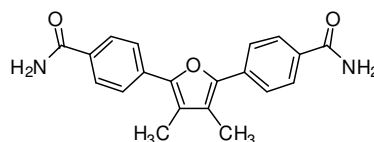
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 150.65, 146.48, 131.59, 130.84, 126.12, 124.69, 120.22, 60.60, 9.64.

6.3.13 Synthese von 40, 41 und 42

4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis(benzamid) (40)

8 (0,47 mmol) wird in konzentrierter H₂SO₄ (2 ml) suspendiert, unter Rühren für 5 min auf 85 °C erwärmt und anschließend als Gesamtansatz in 10 ml Eiswasser gegossen. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und mit 5 %iger NaOH gewaschen. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mit einem CHCl₃/DMF-Gradienten als mobiler Phase.

Summenformel:	$C_{20}H_{18}N_2O_3$
Ausbeute:	10 %



Aussehen: gelber Feststoff

Molare Masse: 334,37 g/mol

HR-MS: m/z: 335,1390 [berechnet für C₂₀H₁₉N₂O₃⁺: 335,1390]

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 2H, NH), 8.03 – 7.97 (m, 4H, Ar-H), 7.79 (m, 4H, Ar-H), 7.38 (s, 2H, NH), 2.26 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 167.82, 147.04, 133.66, 132.85, 128.58, 125.14, 121.56, 10.16.

***N,N'*-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis(4,1-phenylenmethylen)]bis(acetamid) (41)**

8 (5,5 mmol) wird in frisch destilliertem Ac₂O (50 ml) gelöst und mit PtO₂•2H₂O (0,25 g) versetzt. Der Ansatz wird im Druckgefäß bei 3 bar H₂-Druck für 6 h gerührt. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mit einem CHCl₃/MeOH-Gradienten als mobiler Phase.

Summenformel: C₂₄H₂₆N₂O₃

Ausbeute: 45 %

Aussehen: weißer Feststoff

Molare Masse: 390,47 g/mol

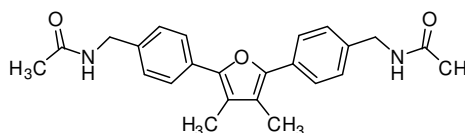
R_f (LM6): 0,16

HPLC: t_R = 14,180 min (99,20 %)

HR-MS: m/z: 413,1833 [berechnet für C₂₄H₂₆N₂O₃Na⁺: 413,1836]

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.66 – 7.64 (m, 4H, Ar-H), 7.36 – 7.35 (m, 4H, Ar-H), 4.83 (s, 4H, CH₂), 2.22 (s, 6H, CH₃), 2.00 (s, 6H, COCH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CD₃OD) δ 173.14, 148.36, 138.50, 132.13, 128.90, 126.60, 120.23, 44.00, 22.56, 9.97.



4,4'-(3,4-Dimethylfuran-2,5-diyl)bis(benzenemethanamine) hydrochlorid (42)

41 (2 mmol) wird in einer Mischung aus EtOH (5 ml) und H₂O (2,5 ml) suspendiert und mit KOH (42 mmol) versetzt. Anschließend wird der Ansatz für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz dreimal mit je 50 ml Ether extrahiert, die organischen Phasen mit NaCl-Lsg gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfen eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie mit einem CHCl₃/MeOH/NH₃-Gradienten als mobiler Phase. Die gereinigte freie Base wurde

anschließend durch Zugabe von ethanolischer HCl/Ether als Hydrochlorid ausgefällt, abfiltriert und aus Acetonitril/H₂O gefriergetrocknet.

Summenformel: C₂₀H₂₂N₂O

Ausbeute: 35 %

Aussehen: weißer Feststoff

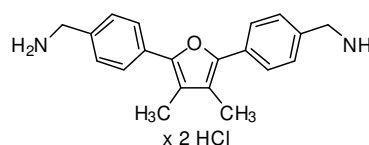
Molare Masse: 379,32 g/mol (2 HCl)

HPLC: t_R = 10,044 min (98,71 %)

HR-MS: m/z: 290,1539 [berechnet für C₂₀H₂₀NO⁺: 290,1539]

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.41 (s, 6H, NH₃), 7.76 – 7.74 (m, 4H, Ar-H), 7.60 – 7.59 (m, 4H, Ar-H), 4.06 (s, 4H, CH₂), 2.23 (s, 6H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 146.41, 132.73, 130.97, 129.48, 125.24, 119.92, 41.94, 9.59.



6.3.14 Synthese von 43, 44 und 45

1,3-Bis(4-cyanophenyl)harnstoff (43)

Zu einer Suspension aus 4-Cyanophenylisocyanat (1,6 mmol), 4-Aminobenzonitril (2,4 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) wird bei RT unter Rühren DIPEA (3,6 mmol) gegeben. Der Ansatz wird über Nacht gerührt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit CH₂Cl₂ gewaschen.

Summenformel: C₁₅H₁₀N₄O

Ausbeute: 87 %

Aussehen: schmutzig-weißer Feststoff

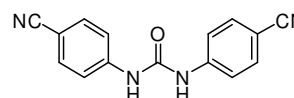
Molare Masse: 262,27 g/mol

ESI-MS: m/z: 261,03 [M-H]⁻

R_f (LM6): 0,44

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.37 (s, 2H, NH), 7.78 – 7.72 (m, 4H, Ar-H), 7.68 – 7.61 (m, 4H, Ar-H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 151.74, 143.64, 133.28, 119.14, 118.34, 103.81.

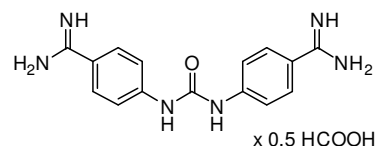


1,3-Bis(4-carbamimidoylphenyl)harnstoff formiat (44)¹⁶⁶

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von 43.

Summenformel: C₁₅H₁₆N₆O

Ausbeute: 84 %



Aussehen:	weißer Feststoff
Molare Masse:	319,35 g/mol (0,5 HCOOH)
HPLC:	$t_R = 5,229$ min (99,86 %)
HR-MS:	m/z: 297,1457 [berechnet für $C_{15}H_{17}N_6O^+$: 297,1458]
1H NMR (500 MHz, DMSO)	δ 8.41 (s, 0.5H, formiat), 7.85 – 7.81 (m, 4H, Ar–H), 7.71 – 7.67 (m, 4H, Ar–H).
^{13}C NMR (126 MHz, DMSO)	δ 164.79, 152.26, 144.83, 129.33, 120.32, 117.24.

1,3-Bis[4-(*N*-hydroxycarbamimidoylphenyl)]harnstoff (45)

$H_2NOH \cdot HCl$ (20 mmol) werden in wasserfreiem DMSO (15 ml) suspendiert. Unter Eiskühlung wird $t-BuOK$ (20 mmol) anteilig zugegeben und der Ansatz für 1 h gerührt. Anschließend wird **43** (1 mmol) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird der Ansatz in 100 ml Wasser gestürzt, der entstandene Niederschlag abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wird mittels Säulenchromatographie mit einem Gradient aus Chloroform/MeOH als mobiler Phase gereinigt.

Summenformel: $C_{15}H_{16}N_6O_3$

Ausbeute: 82 %

Aussehen: weißer Feststoff

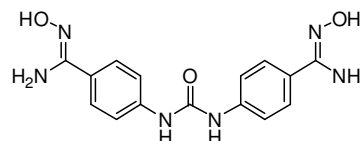
Molare Masse: 328,33 g/mol

HPLC: $t_R = 5,025$ min (98,18 %)

HR-MS: m/z: 329,1352 [berechnet für $C_{15}H_{17}N_6O_3^+$: 329.1357]

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 2H, N/OH), 8.82 (s, 2H, N/OH), 7.62 – 7.57 (m, 4H, Ar–H), 7.47 – 7.42 (m, 4H, Ar–H), 5.72 (s, 4H, NH_2).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 152.26, 150.61, 140.20, 126.81, 125.93, 117.50.



6.3.15 Synthese von 47a-g

1,3-Bis(4-cyanophenyl)-2-(2-phenylethyl)guanidin (46a)

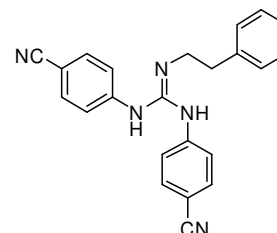
Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 6 durch Umsetzung von **43** mit 2-Phenylethylamin als Amin.

Summenformel: $C_{23}H_{19}N_5$

Ausbeute: 53 %

Aussehen: farbloses Öl

Molare Masse: 365,43 g/mol



ESI-MS: m/z : 366,13 $[M+H]^+$

R_f (LM6): 0,35

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, Ar-H), 7.38 – 7.27 (m, 3H, phenyl-H), 7.24 – 7.18 (m, 2H, phenyl-H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, Ar-H), 3.60 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2CH_2Ph), 2.91 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, CH_2CH_2Ph).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 148.14, 147.46, 138.53, 133.53, 129.08, 128.98, 127.10, 121.72, 119.25, 105.44, 43.68, 35.73.

2,3-Bis(4-carbamimidoylphenyl)-1-(2-phenylethyl)guanidin formiat (47a)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **46a**.

Summenformel: $C_{23}H_{25}N_7$

Ausbeute: 27 %

Aussehen: weißer Feststoff

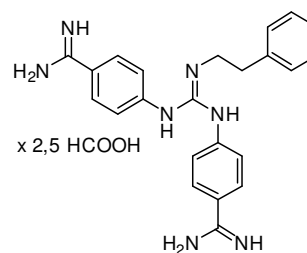
Molare Masse: 514,57 g/mol (2,5 HCOOH)

HPLC: $t_R = 8,930$ min (96,88 %)

HR-MS: m/z : 400,2239 [berechnet für $C_{23}H_{26}N_7^+$: 400.2244]

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.33 (s, 2.5H, formiat), 7.68 – 7.63 (m, 4H, Ar-H), 7.32 – 7.27 (m, 2H, phenyl-H), 7.24 – 7.18 (m, 3H, phenyl-H), 7.04 – 6.98 (m, 4H, Ar-H), 3.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2CH_2Ph), 2.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH_2CH_2Ph).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 165.59, 164.74, 148.50, 139.36, 128.77, 128.72, 128.32, 126.12, 119.49, 118.44, 43.38, 35.01.



2,3-Bis(4-cyanophenyl)-1-(3-phenylpropyl)guanidin (46b)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 6 durch Umsetzung von **43** mit 3-Phenylpropylamin als Amin.

Summenformel: $C_{24}H_{21}N_5$

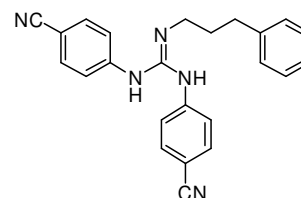
Ausbeute: 63 %

Aussehen: farbloses Öl

Molare Masse: 379,46 g/mol

ESI-MS: m/z : 380,18 $[M+H]^+$

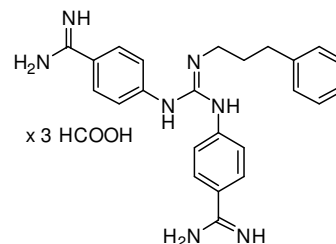
R_f (LM6): 0,44



2,3-Bis(4-carbamimidoylphenyl)-1-(3-phenylpropyl)guanidin formiat (47b)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **46b**.

Summenformel: $C_{24}H_{27}N_7$
 Ausbeute: 29 %
 Gesamtausbeute: 15,9 %
 Aussehen: weißer Feststoff
 Molare Masse: 551,61 g/mol (3 HCOOH)
 HPLC: $t_R = 9,865$ min (99,61 %)
 HR-MS: $m/z: 414,2393$ [berechnet für $C_{24}H_{28}N_7^+$: 414.2401]



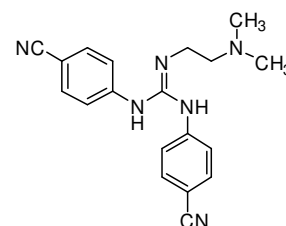
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.64 (s, 3H, formiat), 6.93 – 6.88 (m, 4H, Ar-H), 6.52 – 6.47 (m, 4H, Ar-H), 6.47 – 6.38 (m, 4H, Ar-H), 6.38 – 6.32 (m, 1H, Ar-H), 2.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2Ph$), 1.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2Ph$), 1.23 – 1.14 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2Ph$).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 157.84, 143.74, 138.56, 132.98, 120.90, 120.03, 119.98, 117.63, 113.94, 113.17, 34.26, 24.46, 22.44.

2,3-Bis(4-cyanophenyl)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]guanidin (46c)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 6 durch Umsetzung von **43** mit *N,N*-Dimethylethylendiamin als Amin.

Summenformel: $C_{19}H_{20}N_6$
 Ausbeute: 63 %
 Aussehen: schmutzig-weißer Feststoff
 Molare Masse: 332,40 g/mol
 ESI-MS: $m/z: 333.08$ [$M+H$]⁺
 R_f (LM3): 0,09
 HPLC: $t_R = 5,126$ min (98,60 %)



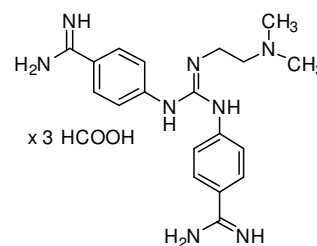
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 – 7.47 (m, 4H, Ar-H), 7.24 – 7.14 (m, 4H, Ar-H), 3.33 – 3.26 (m, 2H, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 2.65 – 2.59 (m, 2H, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 2.48 (s, 6H, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 149.47, 133.50, 121.31, 119.60, 104.77, 62.04, 45.30, 41.35.

2,3-Bis(4-carbamimidoylphenyl)-1-[2-(dimethylamino)ethyl]guanidin formiat (47c)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **46c**.

Summenformel: $C_{19}H_{26}N_8$
 Ausbeute: 80 %
 Aussehen: weißer Feststoff



Molare Masse: 504,55 g/mol (3 HCOOH)
 HPLC: $t_R = 5,031$ min (90,80 %)
 HR-MS: m/z : 367.2353 [berechnet für $C_{19}H_{27}N_8^+$: 367.2353]

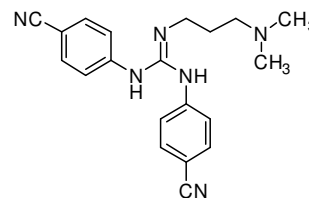
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.15 (s, 1H, formiat), 7.74 – 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, Ar-H), 3.58 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 3.18 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 2.74 (s, 6H, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 164.53, 162.99, 148.83, 129.00, 118.64, 56.35, 42.75, 42.63.

2,3-Bis(4-cyanophenyl)-1-[3-(dimethylamino)propyl]guanidin (46d)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 6 durch Umsetzung von **43** mit 3-(Dimethylamino)-1-propylamin als Amin.

Summenformel: $C_{20}H_{22}N_6$
 Ausbeute: 45 %
 Aussehen: weißer Feststoff
 Molare Masse: 346,43 g/mol
 ESI-MS: m/z : 347,14 [M+H]⁺



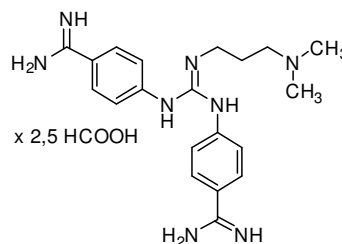
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, Ar-H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H, Ar-H), 3.40 – 3.32 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 2.56 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H, $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 2.36 (s, 6H, CH_3), 1.78 – 1.66 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 149.87, 133.46, 121.09, 119.64, 104.55, 54.41, 44.54, 40.16, 26.93.

2,3-Bis(4-amidinophenyl)-1-[2-(dimethylamino)propyl]guanidin formiat (47d)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **46d**.

Summenformel: $C_{20}H_{28}N_8$
 Ausbeute: 75 %
 Aussehen: weißer Feststoff
 Molare Masse: 495,57 g/mol (2,5 HCOOH)
 HR-MS: m/z : 381,2503 [berechnet für $C_{20}H_{29}N_8^+$: 381.2510]



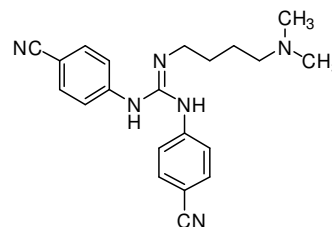
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.23 (s, 2,5H, formiat), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H, Ar-H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, Ar-H), 3.26 – 3.18 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 3.01 – 2.93 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 2.63 (s, 6H, CH_3), 1.92 – 1.83 (m, 2H, $CH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 164.64, 164.07, 148.88, 129.03, 128.43, 119.54, 118.20, 54.63, 42.41, 39.85, 24.30.

2,3-Bis(4-cyanophenyl)-1-[4-(dimethylamino)butyl]guanidin (46e)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 6 durch Umsetzung von **43** mit 4-(Dimethylamino)-1-butylamin als Amin.

Summenformel: $C_{21}H_{24}N_6$
 Ausbeute: 31 %
 Aussehen: weißer Feststoff
 Molare Masse: 360,46 g/mol
 ESI-MS: m/z: 361,15 [M+H]⁺



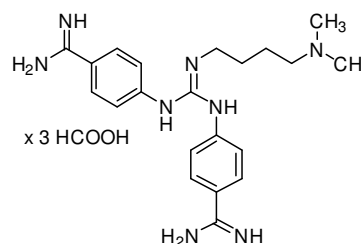
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, Ar-H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H, Ar-H), 3.21 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂), 2.57 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂), 2.41 – 2.33 (s, 6H, CH₃), 1.82 – 1.60 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.05, 133.44, 121.24, 119.60, 104.66, 58.21, 44.37, 41.75, 26.71, 23.70.

2,3-Bis(4-amidinophenyl)-1-[4-(dimethylamino)butyl]guanidin formiat (47e)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **46e**.

Summenformel: $C_{21}H_{30}N_8$
 Ausbeute: 74 %
 Aussehen: weißer Feststoff
 Molare Masse: 532,61 g/mol (3 HCOOH)
 HPLC: t_R = 5,073 min (84,30 %)
 HR-MS: m/z: 395,2659 [berechnet für C₂₁H₃₁N₈⁺: 395.2666]



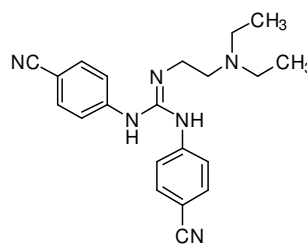
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.31 (s, 3H, formiat), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, Ar-H), 7.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 4H, Ar-H), 3.12 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂), 2.61 – 2.55 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂), 2.38 (s, 6H, CH₃), 1.62 – 1.45 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 165.01, 164.71, 148.85, 128.86, 119.39, 118.20, 57.35, 43.45, 41.57, 26.43, 22.83.

2,3-Bis(4-cyanophenyl)-1-[2-(diethylamino)ethyl]guanidin (46f)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 6 durch Umsetzung von **43** mit *N,N*-Diethylethylendiamin als Amin.

Summenformel: $C_{21}H_{24}N_6$
 Ausbeute: 48 %
 Aussehen: weißer Feststoff
 Molare Masse: 360,46 g/mol
 ESI-MS: m/z: 361,07 [M+H]⁺



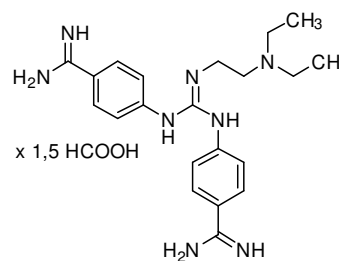
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.47 (m, 4H, Ar-H), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H, Ar-H), 3.34 – 3.25 (m, 2H, CH₂CH₂N(Et)₂), 2.75 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 2.70 – 2.62 (m, 2H, CH₂CH₂N(Et)₂), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 149.58, 133.42, 132.21, 132.11, 128.72, 128.60, 120.56, 104.50, 55.56, 48.34, 42.54, 11.16.

2,3-Bis(4-carbamimidoylphenyl)-1-[2-(diethylamino)ethyl]guanidin formiat (47f)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **46f**.

Summenformel: $C_{21}H_{30}N_8$
 Ausbeute: 62 %
 Aussehen: weißer Feststoff
 Molare Masse: 463,57 g/mol (1,5 HCOOH)
 HPLC: t_R = 5,311 min (91,89 %)
 HR-MS: m/z: 395,2661 [berechnet für C₂₁H₃₁N₈⁺: 395.2666]



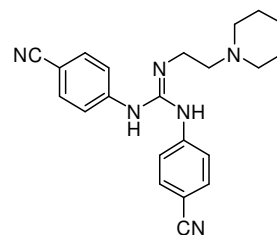
¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.17 (s, 1,5H, formiat), 7.74 – 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H, Ar-H), 3.59 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂CH₂N(Et)₂), 3.20 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH₂CH₂N(Et)₂), 3.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 164.56, 163.13, 149.06, 129.04, 119.75, 118.66, 50.40, 46.79, 37.25, 8.87.

2,3-Bis(4-cyanophenyl)-1-(2-piperidin-1-ylethyl)guanidin (46g)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 6 durch Umsetzung von **43** mit 1-(2-Aminoethyl)piperidin als Amin.

Summenformel: $C_{22}H_{24}N_6$
 Ausbeute: 41 %
 Aussehen: weißer Feststoff
 Molare Masse: 372,47 g/mol
 ESI-MS: m/z: 373,10 [M+H]⁺



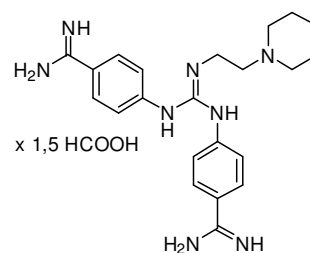
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 – 7.46 (m, 4H, Ar-H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H, Ar-H), 3.34 – 3.26 (m, 2H, CH_2CH_2 -piperidin), 2.69 – 2.50 (m, 6H, CH_2CH_2 -piperidin, piperidin-H), 1.76 – 1.61 (m, 4H, piperidin-H), 1.62 – 1.49 (m, 2H, piperidin-H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 149.44, 133.38, 121.80, 119.60, 104.71, 60.94, 55.21, 40.76, 25.52, 23.73.

2,3-Bis(4-carbamimidoylphenyl)-1-(2-piperidin-1-ylethyl)guanidin formiat (47g)

Synthese und Reinigung erfolgte nach Methode 3B durch Umsetzung von **46g**.

Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_8$
Ausbeute: 88 %
Aussehen: weißer Feststoff
Molare Masse: 475,58 g/mol (1,5 HCOOH)
HPLC: $t_R = 5,921$ min (90,33 %)
HR-MS: m/z : 407,2660 [berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_8^+$: 407.2666]



^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.16 (s, 1,5H, formiat), 7.75 – 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 4H, Ar-H), 3.65 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, CH_2CH_2 -piperidin), 3.18 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2CH_2 -piperidin), 3.15 (s, 4H, piperidin-H), 1.82 – 1.74 (m, 4H, piperidin-H), 1.52 (s, 2H, piperidin-H).

^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 164.57, 163.02, 149.03, 129.04, 119.85, 118.85, 55.62, 52.39, 36.98, 22.58, 21.48.

7 Literaturverzeichnis

1. Yoo, C. B. & Jones, P. A. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future. *Nat. Rev. Drug Discov.* **5**, 37–50 (2006).
2. Ruthenburg, A. J., Li, H., Patel, D. J. & Allis, C. D. Multivalent engagement of chromatin modifications by linked binding modules. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **8**, 983–94 (2007).
3. Dhanak, D. Cracking the Code: The Promise of Epigenetics. *ACS Med. Chem. Lett.* **3**, 521–523 (2012).
4. Andreoli, F., Barbosa, A. J., Parenti, M. D. & Del Rio, A. Modulation of epigenetic targets for anticancer therapy: clinicopathological relevance, structural data and drug discovery perspectives. *Curr. Pharm. Des.* (2012). at <<http://pubget.com/paper/23016851>>
5. Liang, Y. *et al.* A Novel Selective LSD1 / KDM1A Inhibitor Epigenetically Blocks Herpes Simplex Virus Lytic Replication and Reactivation from Latency. *MBio* **4**, 1–9 (2013).
6. Kouzarides, T. Chromatin modifications and their function. *Cell* **128**, 693–705 (2007).
7. Smith, B. C. & Denu, J. M. Chemical mechanisms of histone lysine and arginine modifications. *Biochim. Biophys. Acta* **1789**, 45–57 (2009).
8. Strahl, B. D. & Allis, C. D. The language of covalent histone modifications. *Nature* **403**, 41–5 (2000).
9. Latham, J. A. & Dent, S. Y. R. Cross-regulation of histone modifications. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **14**, 1017–24 (2007).
10. Arrowsmith, C. H., Bountra, C., Fish, P. V., Lee, K. & Schapira, M. Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **11**, 384–400 (2012).
11. Wei, H., Mundade, R., Lange, K. C. & Lu, T. Protein arginine methylation of non-histone proteins and its role in diseases. *Cell Cycle* **13**, 32–41 (2014).
12. Yang, Y. & Bedford, M. T. Protein arginine methyltransferases and cancer. *Nat. Rev. Cancer* **13**, 37–50 (2013).
13. Copeland, R., Solomon, M. E. & Richon, V. M. Protein methyltransferases as a target class for drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* **8**, 724–732 (2009).
14. Shi, Y. *et al.* Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell* **119**, 941–53 (2004).
15. Tsukada, Y. *et al.* Histone demethylation by a family of JmjC domain-containing proteins. *Nature* **439**, 811–6 (2006).
16. Zobel-Thropp, P., Gary, J. D. & Clarke, S. A Novel Posttranslational Modification of Arginine Residues in Yeast Proteins. *J. Biol. Chem.* **273**, 29283–29286 (1998).
17. Miranda, T. B., Miranda, M., Frankel, A. & Clarke, S. PRMT7 is a member of the protein arginine methyltransferase family with a distinct substrate specificity. *J. Biol. Chem.* **279**, 22902–7 (2004).
18. Lee, J.-H. *et al.* PRMT7, a new protein arginine methyltransferase that synthesizes symmetric dimethylarginine. *J. Biol. Chem.* **280**, 3656–64 (2005).
19. Cheng, X., Collins, R. E. & Zhang, X. Structural and sequence motifs of protein (histone) methylation enzymes. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **34**, 267–94 (2005).
20. Rust, H., Zurita-Lopez, C., Clarke, S. & Thompson, P. Mechanistic studies on transcriptional coactivator protein arginine methyltransferase 1. *Biochemistry* 3332–3345 (2011). at <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi102022e>>

21. Zhang, X., Zhou, L. & Cheng, X. Crystal structure of the conserved core of protein arginine methyltransferase PRMT3. *EMBO J.* **19**, 3509–19 (2000).
22. Najbauer, J., Johnson, B., Young, A. & Aswad, D. Peptides with sequences similar to glycine, arginine-rich motifs in proteins interacting with RNA are efficiently recognized by methyltransferase(s) modifying arginine in numerous proteins. *J. Biol. Chem.* **268**, 10501–10509 (1993).
23. van Haren, M., van Ufford, L. Q., Moret, E. E. & Martin, N. I. Synthesis and evaluation of protein arginine N-methyltransferase inhibitors designed to simultaneously occupy both substrate binding sites. *Org. Biomol. Chem.* **13**, 549–560 (2015).
24. Wolf, S. S. The protein arginine methyltransferase family: an update about function, new perspectives and the physiological role in humans. *Cell. Mol. Life Sci.* **66**, 2109–2121 (2009).
25. Tang, J. *et al.* PRMT1 is the predominant type I protein arginine methyltransferase in mammalian cells. *J. Biol. Chem.* **275**, 7723–30 (2000).
26. Pawlak, M. R., Scherer, C. A., Chen, J., Roshon, M. J. & Ruley, H. E. Arginine N-Methyltransferase 1 is Required for Early Postimplantation Mouse Development, but Cells Deficient in the Enzyme Are Viable. *Mol. Cell. Biol.* **20**, 4859–4869 (2000).
27. Infantino, S. *et al.* Arginine methylation of the B cell antigen receptor promotes differentiation. *J. Exp. Med.* **207**, 711–9 (2010).
28. Le Romancer, M. *et al.* Regulation of estrogen rapid signaling through arginine methylation by PRMT1. *Mol. Cell* **31**, 212–21 (2008).
29. Cheung, N., Chan, L. C., Thompson, A., Cleary, M. L. & So, C. W. E. Protein arginine-methyltransferase-dependent oncogenesis. *Nat. Cell Biol.* **9**, 1208–15 (2007).
30. Yu, Z., Chen, T., Hébert, J., Li, E. & Richard, S. A mouse PRMT1 null allele defines an essential role for arginine methylation in genome maintenance and cell proliferation. *Mol. Cell. Biol.* **29**, 2982–96 (2009).
31. Pope, A. J., Karuppiah, K. & Cardounel, A. J. Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production. *Pharmacol. Res.* **60**, 461–5 (2009).
32. Landburg, P. P. *et al.* Association of asymmetric dimethylarginine with sickle cell disease-related pulmonary hypertension. *Haematologica* **93**, 1410–2 (2008).
33. Chen, X. *et al.* Expression of nitric oxide related enzymes in coronary heart disease. *Basic Res. Cardiol.* **101**, 346–53 (2006).
34. Meyer, R., Wolf, S. S. & Obendorf, M. PRMT2, a member of the protein arginine methyltransferase family, is a coactivator of the androgen receptor. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **107**, 1–14 (2007).
35. Ganesh, L. *et al.* Protein methyltransferase 2 inhibits NF-kappaB function and promotes apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* **26**, 3864–74 (2006).
36. Singh, V. *et al.* DAL-1/4.1B tumor suppressor interacts with protein arginine N-methyltransferase 3 (PRMT3) and inhibits its ability to methylate substrates in vitro and in vivo. *Oncogene* **23**, 7761–71 (2004).
37. El Messaoudi, S. *et al.* Coactivator-associated arginine methyltransferase 1 (CARM1) is a positive regulator of the Cyclin E1 gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 13351–6 (2006).
38. Hong, H. *et al.* Aberrant expression of CARM1, a transcriptional coactivator of androgen receptor, in the development of prostate carcinoma and androgen-independent status. *Cancer* **101**, 83–9 (2004).

39. Majumder, S., Liu, Y., Ford, O. H., Mohler, J. L. & Whang, Y. E. Involvement of arginine methyltransferase CARM1 in androgen receptor function and prostate cancer cell viability. *Prostate* **66**, 1292–301 (2006).
40. Frietze, S., Lupien, M., Silver, P. A. & Brown, M. CARM1 regulates estrogen-stimulated breast cancer growth through up-regulation of E2F1. *Cancer Res.* **68**, 301–6 (2008).
41. Covic, M. *et al.* Arginine methyltransferase CARM1 is a promoter-specific regulator of NF-kappaB-dependent gene expression. *EMBO J.* **24**, 85–96 (2005).
42. Jeong, S.-J. *et al.* Coactivator-associated arginine methyltransferase 1 enhances transcriptional activity of the human T-cell lymphotropic virus type 1 long terminal repeat through direct interaction with Tax. *J. Virol.* **80**, 10036–44 (2006).
43. Pal, S., Vishwanath, S. N., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P. & Sif, S. Human SWI/SNF-associated PRMT5 methylates histone H3 arginine 8 and negatively regulates expression of ST7 and NM23 tumor suppressor genes. *Mol. Cell. Biol.* **24**, 9630–45 (2004).
44. Wang, L., Pal, S. & Sif, S. Protein arginine methyltransferase 5 suppresses the transcription of the RB family of tumor suppressors in leukemia and lymphoma cells. *Mol. Cell. Biol.* **28**, 6262–77 (2008).
45. Gu, Z. *et al.* Protein arginine methyltransferase 5 is essential for growth of lung cancer cells. *Biochem. J.* **446**, 235–41 (2012).
46. Jansson, M. *et al.* Arginine methylation regulates the p53 response. *Nat. Cell Biol.* **10**, 1431–9 (2008).
47. Kwak, Y. T. *et al.* Methylation of SPT5 Regulates Its Interaction with RNA Polymerase II and Transcriptional Elongation Properties. *Mol. Cell* **11**, 1055–1066 (2003).
48. Wei, H. *et al.* PRMT5 dimethylates R30 of the p65 subunit to activate NF-κB. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **110**, 13516–21 (2013).
49. Barth, S. *et al.* Epstein-Barr Virus Nuclear Antigen 2 Binds via Its Methylated Arginine-Glycine Repeat to the Survival Motor Neuron Protein. *J. Virol.* **77**, 5008–5013 (2003).
50. Tee, W.-W. *et al.* Prmt5 is essential for early mouse development and acts in the cytoplasm to maintain ES cell pluripotency. *Genes Dev.* **24**, 2772–7 (2010).
51. Kleinschmidt, M. A., de Graaf, P., van Teeffelen, H. A. A. M. & Timmers, H. T. M. Cell cycle regulation by the PRMT6 arginine methyltransferase through repression of cyclin-dependent kinase inhibitors. *PLoS One* **7**, e41446 (2012).
52. Yoshimatsu, M. *et al.* Dysregulation of PRMT1 and PRMT6, Type I arginine methyltransferases, is involved in various types of human cancers. *Int. J. Cancer* **128**, 562–73 (2011).
53. Karkhanis, V. *et al.* Protein arginine methyltransferase 7 regulates cellular response to DNA damage by methylating promoter histones H2A and H4 of the polymerase δ catalytic subunit gene, POLD1. *J. Biol. Chem.* **287**, 29801–14 (2012).
54. Verbiest, V. *et al.* Protein arginine (N)-methyl transferase 7 (PRMT7) as a potential target for the sensitization of tumor cells to camptothecins. *FEBS Lett.* **582**, 1483–9 (2008).
55. Sayegh, J., Webb, K., Cheng, D., Bedford, M. T. & Clarke, S. G. Regulation of protein arginine methyltransferase 8 (PRMT8) activity by its N-terminal domain. *J. Biol. Chem.* **282**, 36444–53 (2007).
56. Kipreos, E. T. & Pagano, M. The F-box protein family. *Genome Biol.* **1**, REVIEWS3002 (2000).
57. Cook, J. R. *et al.* FBXO11/PRMT9, a new protein arginine methyltransferase,

- symmetrically dimethylates arginine residues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **342**, 472–81 (2006).
58. Yang, Y. *et al.* PRMT9 is a Type II methyltransferase that methylates the splicing factor SAP145. *Nat. Commun.* **6**, 6428 (2015).
59. Dowden, J. *et al.* Small molecule inhibitors that discriminate between protein arginine N-methyltransferases PRMT1 and CARM1. *Org. Biomol. Chem.* **9**, 7814–7821 (2011).
60. Spannhoff, A. *et al.* Target-Based Approach to Inhibitors of Histone Arginine Methyltransferases. *J. Med. Chem.* **50**, 2319–2325 (2007).
61. Sinha, S. H. *et al.* Synthesis and evaluation of carbocyanine dyes as PRMT inhibitors and imaging agents. *Eur. J. Med. Chem.* **54**, 647–659 (2012).
62. Xie, Y. *et al.* Virtual screening and biological evaluation of novel small molecular inhibitors against protein arginine methyltransferase 1 (PRMT1). *Org. Biomol. Chem.* **12**, 9665–73 (2014).
63. Huynh, T. *et al.* Optimization of pyrazole inhibitors of Coactivator Associated Arginine Methyltransferase 1 (CARM1). *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **19**, 2924–7 (2009).
64. Mitchell, L. H. *et al.* Aryl Pyrazoles as Potent Inhibitors of Arginine Methyltransferases: Identification of the First PRMT6 Tool Compound. *ACS Med. Chem. Lett.* **6**, 655–9 (2015). doi:10.1021/acsmchemlett.5b00071
65. Chen, Y. *et al.* Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 13956–61 (2006).
66. Da, G. *et al.* Structure and function of the SWIRM domain, a conserved protein module found in chromatin regulatory complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 2057–62 (2006).
67. Wang, Y. *et al.* LSD1 is a subunit of the NuRD complex and targets the metastasis programs in breast cancer. *Cell* **138**, 660–72 (2009).
68. Yang, M. *et al.* Structural basis for CoREST-dependent demethylation of nucleosomes by the human LSD1 histone demethylase. *Mol. Cell* **23**, 377–87 (2006).
69. Baron, R. & Vellore, N. A. LSD1/CoREST is an allosteric nanoscale clamp regulated by H3-histone-tail molecular recognition. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **109**, 12509–14 (2012).
70. Wysocka, J., Milne, T. A. & Allis, C. D. Taking LSD 1 to a new high. *Cell* **122**, 654–8 (2005).
71. Karasulu, B., Patil, M. & Thiel, W. Amine oxidation mediated by lysine-specific demethylase 1: quantum mechanics/molecular mechanics insights into mechanism and role of lysine 661. *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 13400–13 (2013).
72. Kong, X. *et al.* Catalytic mechanism investigation of lysine-specific demethylase 1 (LSD1): a computational study. *PLoS One* **6**, e25444 (2011).
73. Stavropoulos, P., Blobel, G. & Hoelz, A. Crystal structure and mechanism of human lysine-specific demethylase-1. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **13**, 626–32 (2006).
74. Silverman, R. B. Radical Ideas about Monoamine Oxidase. *Acc. Chem. Res.* **28**, 335–342 (1995).
75. Edmondson, D. E., Binda, C. & Mattevi, A. Structural insights into the mechanism of amine oxidation by monoamine oxidases A and B. *Arch. Biochem. Biophys.* **464**, 269–76 (2007).
76. Bannister, A. J., Schneider, R. & Kouzarides, T. Histone Methylation. *Cell* **109**, 801–806 (2002).
77. Mould, D. P., McGonagle, A. E., Wiseman, D. H., Williams, E. L. & Jordan, A. M.

- Reversible Inhibitors of LSD1 as Therapeutic Agents in Acute Myeloid Leukemia: Clinical Significance and Progress to Date. *Med. Res. Rev.* **35**, 586–618 (2015).
78. Sprüssel, A. *et al.* Lysine-specific demethylase 1 restricts hematopoietic progenitor proliferation and is essential for terminal differentiation. *Leukemia* **26**, 2039–51 (2012).
 79. Liu, L. *et al.* Histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1) protein is involved in Sal-like protein 4 (SALL4)-mediated transcriptional repression in hematopoietic stem cells. *J. Biol. Chem.* **288**, 34719–28 (2013).
 80. Harris, W. J. *et al.* The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells. *Cancer Cell* **21**, 473–87 (2012).
 81. Lynch, J. T., Harris, W. J. & Somerville, T. C. P. LSD1 inhibition: a therapeutic strategy in cancer? *Expert Opin. Ther. Targets* **16**, 1239–49 (2012).
 82. Metzger, E. *et al.* LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription. *Nature* **437**, 436–439 (2005).
 83. Kahl, P. *et al.* Androgen receptor coactivators lysine-specific histone demethylase 1 and four and a half LIM domain protein 2 predict risk of prostate cancer recurrence. *Cancer Res.* **66**, 11341–7 (2006).
 84. Reddy, M. A., Villeneuve, L. M., Wang, M., Lanting, L. & Natarajan, R. Role of the lysine-specific demethylase 1 in the proinflammatory phenotype of vascular smooth muscle cells of diabetic mice. *Circ. Res.* **103**, 615–23 (2008).
 85. Suzuki, T. & Miyata, N. Lysine demethylases inhibitors. *J. Med. Chem.* **54**, 8236–50 (2011).
 86. Wang, Y. *et al.* LSD1 is a subunit of the NuRD complex and targets the metastasis programs in breast cancer. *Cell* **138**, 660–72 (2009).
 87. Narayanan, A., Ruyechan, W. T. & Kristie, T. M. The coactivator host cell factor-1 mediates Set1 and MLL1 H3K4 trimethylation at herpesvirus immediate early promoters for initiation of infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **104**, 10835–40 (2007).
 88. Hoffmann, I. *et al.* The role of histone demethylases in cancer therapy. *Mol. Oncol.* **6**, 683–703 (2012).
 89. Cartwright, H., Team, E. & Health, I. M. S. Roche Partners with Oryzon Genomics and Spero Therapeutics. *PharmaDeals Rev.* **2014**, 57359 (2014).
 90. Huang, Y. *et al.* Inhibition of lysine-specific demethylase 1 by polyamine analogues results in reexpression of aberrantly silenced genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **104**, 8023–8 (2007).
 91. Wang, J. *et al.* Novel Histone Demethylase LSD1 Inhibitors Selectively Target Cancer Cells with Pluripotent Stem Cell Properties. *Cancer Res.* **71**, 7238–7249 (2011).
 92. Willmann, D. *et al.* Impairment of prostate cancer cell growth by a selective and reversible lysine-specific demethylase 1 inhibitor. *Int. J. Cancer* **131**, 2704–9 (2012).
 93. Hazeldine, S. *et al.* Low molecular weight amidoximes that act as potent inhibitors of lysine-specific demethylase 1. *J. Med. Chem.* **55**, 7378–91 (2012).
 94. Dulla, B. *et al.* Synthesis and evaluation of 3-amino/guanidine substituted phenyl oxazoles as a novel class of LSD1 inhibitors with anti-proliferative properties. *Org. Biomol. Chem.* **11**, 3103–3107 (2013).
 95. Hitchin, J. R. *et al.* Development and evaluation of selective, reversible LSD1 inhibitors derived from fragments. *Medchemcomm* **4**, 1513–1522 (2013).
 96. Wenzler, T. *et al.* New treatment option for second-stage African sleeping sickness: in vitro and in vivo efficacy of aza analogs of DB289. *Antimicrob. Agents*

- Chemother.* **53**, 4185–92 (2009).
97. Thuita, J. K. *et al.* Chemotherapy of Second Stage Human African Trypanosomiasis: Comparison between the Parenteral Diamidine DB829 and Its Oral Prodrug DB868 in Vervet Monkeys. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **9**, e0003409 (2015).
 98. Soeiro, M. N., De Souza, E. M., Stephens, C. E. & Boykin, D. W. Aromatic diamidines as antiparasitic agents. *Expert Opin. Investig. Drugs* **14**, 957–972 (2005).
 99. Amarnath, V. & Amarnath, K. Intermediates in the Paal-Knorr Synthesis of Furans. *J. Org. Chem.* **60**, 301–307 (1995).
 100. Anbazhagan, M., Hall, J. E., Boykin, D. W. Synthesis of Metabolites of the Prodrug 2,5-Bis(4-O-methoxyamidinophenyl)furan. *Heterocycles* **Vol 60**, 1133–1145 (2003).
 101. Stephens, C. E., Patrick, D. A., Chen, H., Tidwell, R. R. & Boykin, D. W. Synthesis of deuterium-labelled 2,5-Bis(4-amidinophenyl)furan, 2,5-Bis[4-(methoxyamidino)-phenyl]furan, and 2,7-diamidinocarbazole. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **44**, 197–208 (2001).
 102. Conant, J. B. & Lutz, R. E. A new Method of Preparing Dibenzoyl Ethylene and Related Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **45**, 1303–1307 (1923).
 103. Smirnov, V. I., Afanas'ev, A. V & Belen'kii, L. I. Peculiarities of the behavior of succinyl dichloride in Friedel-Crafts reaction with thiophenes. *Chem. Heterocycl. Compd.* **46**, 1199–1207 (2011).
 104. Hua, G. *et al.* Synthesis of novel 2,5-diarylselenophenes from selenation of 1,4-diarylbutane-1,4-diones or methanol/arylacetylenes. *Org. Biomol. Chem.* **8**, 1655–1660 (2010).
 105. Autorenkollektiv. *Organikum*, S 380ff. (WILEY-VCH Verlag GmbH, 2004).
 106. Scully, J. F. & Brown, E. V. The Sulfonation of Furan and Furan Homologs. Preparation of Furansulfonamides. *J. Org. Chem.* **19**, 894–901 (1954).
 107. Strübe, F. *et al.* Photochromism of Rotation-Hindered Furylfulgides Influenced by Steric Modifications. *European J. Org. Chem.* **2011**, 1947–1955 (2011).
 108. Kozul, M., Zinic, B., Bajic, M. Synthesis of Bisbenzamidine Derivatives in Benzo[c]thiophene Series. *Croat. Chem. Acta* **78**, 551–555 (2005).
 109. Das, B. P. & Boykin, D. W. Synthesis and antiprotozoal activity of 2,5-bis(4-guanylphenyl)furans. *J. Med. Chem.* **20**, 531–536 (1977).
 110. Koelsch, C. F. & Whitney, A. G. The Rosenmund von Braun Nitrile Synthesis. *J. Org. Chem.* **06**, 795–803 (1941).
 111. Cristau, H.-J., Ouali, A., Spindler, J.-F. & Taillefer, M. Mild and Efficient Copper-Catalyzed Cyanation of Aryl Iodides and Bromides. *Chem. – A Eur. J.* **11**, 2483–2492 (2005).
 112. Schareina, T., Zapf, A. & Beller, M. Improving palladium-catalyzed cyanation of aryl halides: development of a state-of-the-art methodology using potassium hexacyanoferrate(II) as cyanating agent. *J. Organomet. Chem.* **689**, 4576–4583 (2004).
 113. Schareina, T., Zapf, A. & Beller, M. Potassium hexacyanoferrate(ii)-a new cyanating agent for the palladium-catalyzed cyanation of aryl halides. *Chem. Commun.* 1388–1389 (2004).
 114. Anbarasan, P., Schareina, T. & Beller, M. Recent developments and perspectives in palladium-catalyzed cyanation of aryl halides: synthesis of benzonitriles. *Chem. Soc. Rev.* **40**, 5049–67 (2011).
 115. Sundermeier, M., Zapf, A. & Beller, M. Palladium-Catalyzed Cyanation of Aryl Halides: Recent Developments and Perspectives. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 3513–

- 3526 (2003).
116. Plewe, M. B. *et al.* Azaindole Hydroxamic Acids are Potent HIV-1 Integrase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **52**, 7211–7219 (2009).
 117. Farahat, A. A. *et al.* Exploration of larger central ring linkers in furamide analogues: Synthesis and evaluation of their DNA binding, antiparasitic and fluorescence properties. *Bioorganic & Med. Chem.* **19**, 2156–2167 (2011).
 118. Boéré, R. T., Oakley, R. T. & Reed, R. W. Preparation of N,N,N'-tris(trimethylsilyl)amidines; a convenient route to unsubstituted amidines. *J. Organomet. Chem.* **331**, 161–167 (1987).
 119. Maciejewska, D. *et al.* Analogs of pentamidine as potential anti-Pneumocystis chemotherapeutics. *Eur. J. Med. Chem.* **48**, 164–173 (2012).
 120. Ismail, M. A. *et al.* Synthesis, DNA affinity, and antiprotozoal activity of linear dications: Terphenyl diamidines and analogues. *J. Med. Chem.* **49**, 5324–32 (2006).
 121. Edwards, J. O. & Pearson, R. G. The Factors Determining Nucleophilic Reactivities. *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 16–24 (1962).
 122. Stein, M. & Breit, B. Catalytic hydrogenation of amides to amines under mild conditions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **52**, 2231–2234 (2013).
 123. Bakunov, S. A. *et al.* Synthesis and Antiprotozoal Activity of Cationic 1,4-Diphenyl-1H-1,2,3-triazoles. *J. Med. Chem.* **54**, 4281 (2010).
 124. Autorenkollektiv. *Organikum*, S.239ff. (WILEY-VCH Verlag GmbH, 2004).
 125. Trahanovsky, W. S. & Lee, S.-K. Formation of 2-(2'-Hydroxybenzyl)benzaldehyde by the Flash Vacuum Pyrolysis of 6H,11H-Dibenzo[b,f][1,4]dioxocin. *J. Org. Chem.* **60**, 8410–8411 (1995).
 126. Bailey, P. S. & Smith, J. C. cis-3-Bromo-1,2-dibenzoylpropene. *J. Org. Chem.* **21**, 628–631 (1956).
 127. Autorenkollektiv. *Organikum*, S.597ff. (WILEY-VCH Verlag GmbH, 2004).
 128. Skytte, D. M. *et al.* Antimalarial and Antiplasmodial Activities of Norneolignans. Syntheses and SAR. *J. Med. Chem.* **49**, 436–440 (2005).
 129. Chande, M. S. & Khanwelkar, R. R. Michael addition approach for the synthesis of novel spiro compounds and 2-substituted malonic acid derivatives from Meldrum's acid. *Tetrahedron Lett.* **46**, 7787–7792 (2005).
 130. Mackay, D., Neeland, E. G. & Taylor, N. J. Michael adducts of a half-blocked enedione as sources of 3-substituted 2,5-diketones and 2,5-dialkylfurans. *J. Org. Chem.* **51**, 2351–2361 (1986).
 131. Coste, J., Le-Nguyen, D. & Castro, B. PyBOP®: A new peptide coupling reagent devoid of toxic by-product. *Tetrahedron Lett.* **31**, 205–208 (1990).
 132. Kim, M. H. & Patel, D. V. 'BOP' as a reagent for mild and efficient preparation of esters. *Tetrahedron Lett.* **35**, 5603–5606 (1994).
 133. Wen, Z.-H., Chao, C.-H., Wu, M.-H. & Sheu, J.-H. A neuroprotective sulfone of marine origin and the in vivo anti-inflammatory activity of an analogue. *Eur. J. Med. Chem.* **45**, 5998–6004 (2010).
 134. Lee, J. W., Lee, C.-W., Jung, J. H. & Oh, D. Y. Facile Synthesis of Vinyl Sulfones from β -Bromo Alcohols. *Synth. Commun.* **30**, 2897–2902 (2000).
 135. Autorenkollektiv. *Organikum*, S.263ff. (WILEY-VCH Verlag GmbH, 2004).
 136. Autorenkollektiv. *Organikum*, S.408ff. (WILEY-VCH Verlag GmbH, 2004).
 137. Pícha, J. *et al.* The development of a new class of inhibitors for betaine-homocysteine S-methyltransferase. *Eur. J. Med. Chem.* **65**, 256–75 (2013).
 138. Becker, M. M., Zeng, Z. & Ravoo, B. J. Multivalent Functionalization of Cyclodextrins by Photochemical Thiol-Ene Addition Reaction. *European J. Org. Chem.* **2013**, 6831–6843 (2013).

139. Autorenkollektiv. *Organikum*, S.217ff. (WILEY-VCH Verlag GmbH, 2004).
140. Bartholomew, C. H. Mechanisms of catalyst deactivation. *Appl. Catal. A Gen.* **212**, 17–60 (2001).
141. Lutz, R. E. & McGinn, C. E. The Conversion of Unsaturated 1,4-Diketones into Furans and Hydroxyfuranones. *J. Am. Chem. Soc.* **64**, 2585–2588 (1942).
142. Lutz, R. E. & Wilder, F. N. The Action of Phosphorus Pentahalides and Thionyl Chloride on Some Saturated and Unsaturated 1,4-Diketones and 2,5-Diphenylfurans. *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 2145–2149 (1934).
143. Autorenkollektiv. *Organikum*, S.354ff. (WILEY-VCH Verlag GmbH, 2004).
144. Rahmathullah, S. M., Tidwell, R. R., Jones, S. K., Hall, J. E. & Boykin, D. W. Carbamate prodrugs of N-alkylfuramidines. *Eur. J. Med. Chem.* **43**, 174–7 (2008).
145. Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, S 330ff (2004).
146. Oliveira, R. B. de *et al.* Síntese, avaliação biológica e modelagem molecular de arilfuranos como inibidores da enzima tripanotona redutase. *Quim. Nova* **31**, 261–267 (2008).
147. Sabatier, P. & Senderens, J. B. Intern: Reduktion von Nitrilen. *C. R. Hebd. Séances Acad. Sci.* **140**, 482 (1905).
148. Zymalkowski, F. *Katalytische Hydrierungen*, S 256ff. (Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1965).
149. Lum, R. T. *et al.* Design, synthesis, and structure-activity relationships of novel insulin receptor tyrosine kinase activators. *J. Med. Chem.* **51**, 6173–87 (2008).
150. Bestmann, H. J., Lienert, J. & Mott, L. Reaktionen von Triphenylphosphin sowie dessen Hydrobromid und Dibromid, IV1) Reaktionen zwischen Triphenylphosphindibromid und substituierten Säureamiden. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **718**, 24–32 (1968).
151. Autorenkollektiv. *Organikum*, S.486ff. (WILEY-VCH Verlag GmbH, 2004).
152. Brendle, J. J. *et al.* Antileishmanial activities of several classes of aromatic dications. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 797–807 (2002).
153. Zhu, W. *et al.* Antibacterial Drug Leads: DNA and Enzyme Multitargeting. *J. Med. Chem.* **1**, (2015).
154. Ming, X. *et al.* Transport of dicationic drugs pentamidine and furamidine by human organic cation transporters. *Drug Metab. Dispos.* **37**, 424–430 (2009).
155. Neidle, S., Kelland, L. R., Trent, J. O. & Simpson, I. J. ' Cytotoxicity of Bis(Phenylamidinium) Furan Alkyl Derivatives in Human Tumour Cell Lines : Relation To Dna Minor Groove Binding. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **7** 1403-8 (1997).
156. Ansele, J. H. *et al.* In vitro metabolism of an orally active O-methyl amidoxime prodrug for the treatment of CNS trypanosomiasis. *Xenobiotica* **35**, 211–226 (2005).
157. Nikbakht, H., Xia, X. & Hickey, D. A. The evolution of genomic GC content undergoes a rapid reversal within the genus Plasmodium. *Genome* **57**, 507–511 (2014).
158. Bailly, C. *et al.* Molecular Determinants for DNA Minor Groove Recognition: Design of a Bis-Guanidinium Derivative of Ethidium That Is Highly Selective for AT-Rich DNA Sequences. *Biochemistry* **44**, 1941–1952 (2005).
159. Wilson, W. D., Ratmeyer, L., Zhao, M., Streckowski, L. & Boykin, D. The search for structure-specific nucleic acid-interactive drugs: Effects of compound structure on RNA versus DNA interaction strength. *Biochemistry* **32**, 4098–4104 (1993).
160. Oliveira, G. Cancer and parasitic infections: similarities and opportunities for the development of new control tools. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **47**, 1–2 (2014)
161. Autorenkollektiv. *Organikum*, S.741ff. (WILEY-VCH Verlag GmbH, 2004).
162. Lovrečić, L., Maver, A., Zadel, M., Peterlin, B. The Role of Epigenetics in

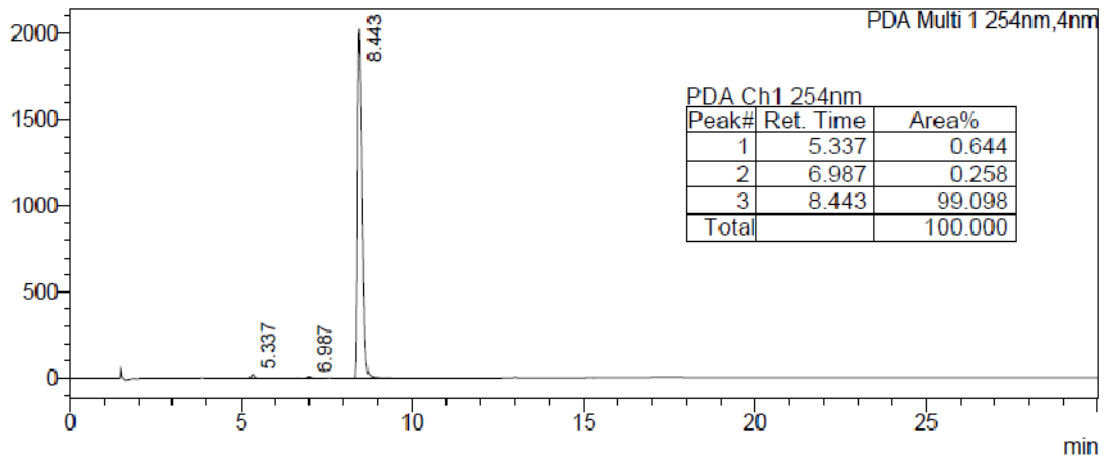
- Neurodegenerative Diseases. *Neurodegenerative Diseases*. DOI: 10.5772/54744 (2013)
- 163 Tang, J., Gary, J. D., Clarke, S., Herschman, H.R. PRMT 3, a Type I Protein Arginine N-Methyltransferase That Differs from PRMT1 in Its Oligomerization, Subcellular Localization, Substrate Specificity, and Regulation. *J. of Biol. Chem.* **273**, 16935-45 (1998).
- 164 PDB-Database, <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>, 05.05.2015.
- 165 Oryzon Genomics, www.oryzon.com, 07.05.2015.
- 166 Fulton, J. D., Yorke, W. The trypanocidal activity of additional aromatic diamidines. *Ann. Trop. Med.* **36**, 131-133 (1942).

Anhang

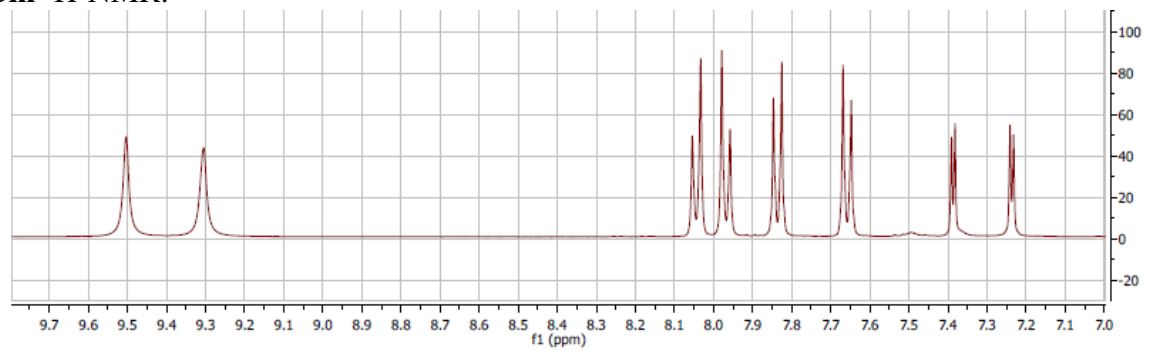
NMR und HR-MS Spektren sowie HPLC-Chromatogramme ausgewählter Verbindungen

5 HPLC:

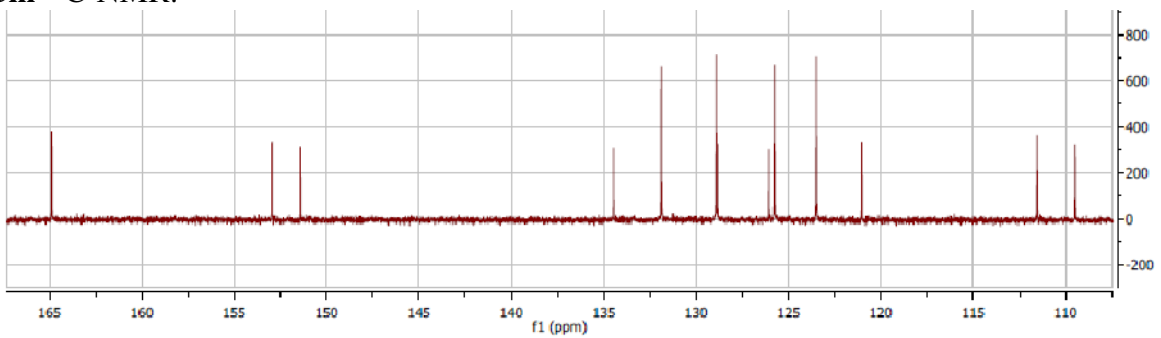
mAU



5m ^1H -NMR:

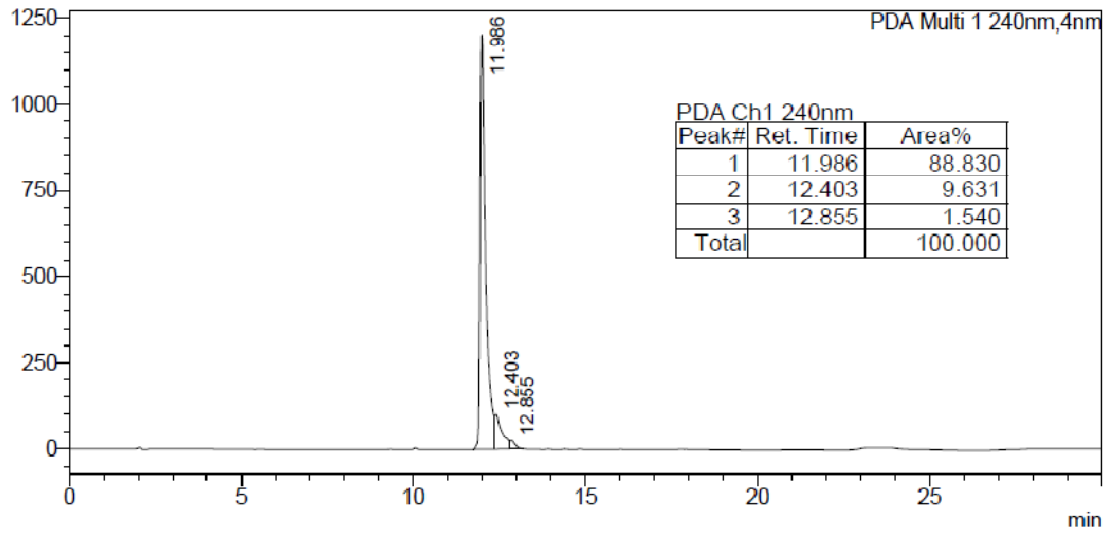


5m ^{13}C -NMR:

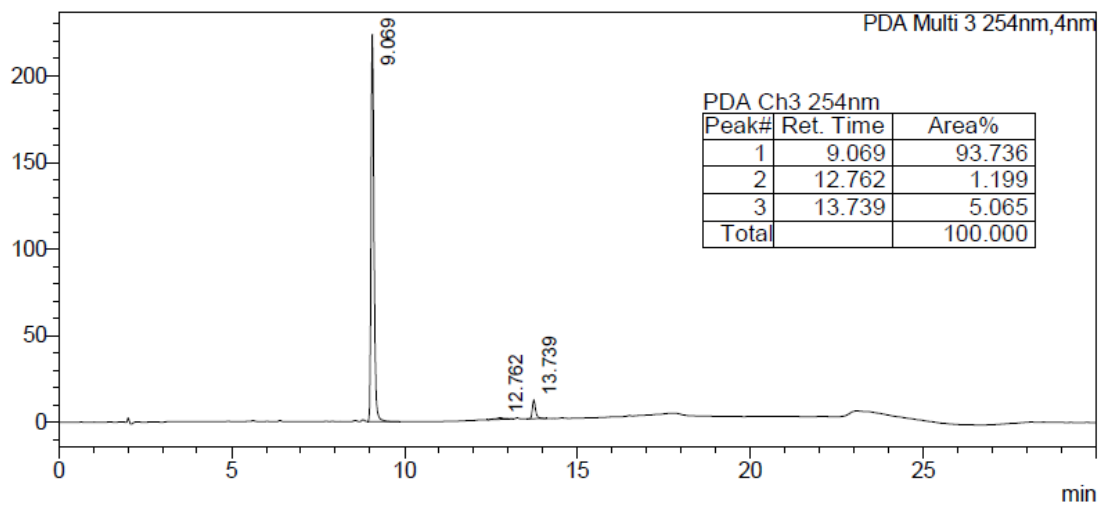


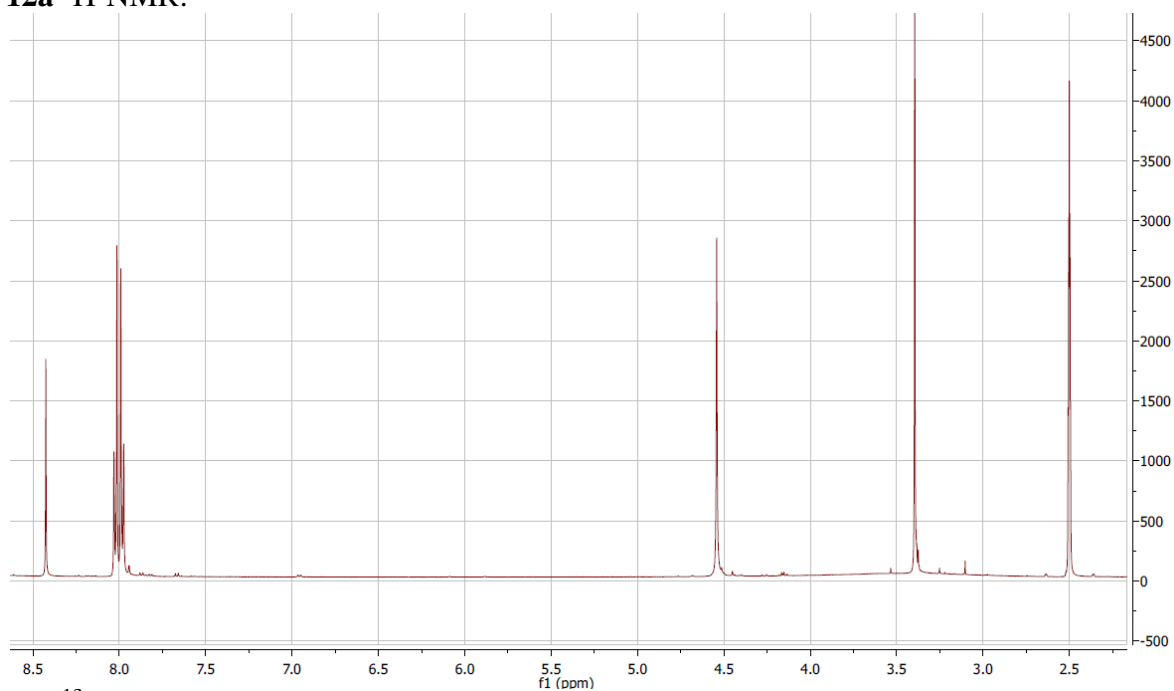
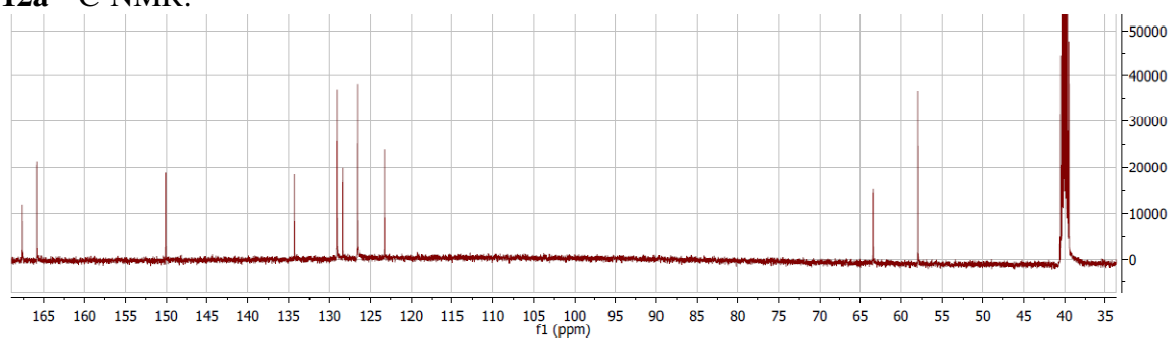
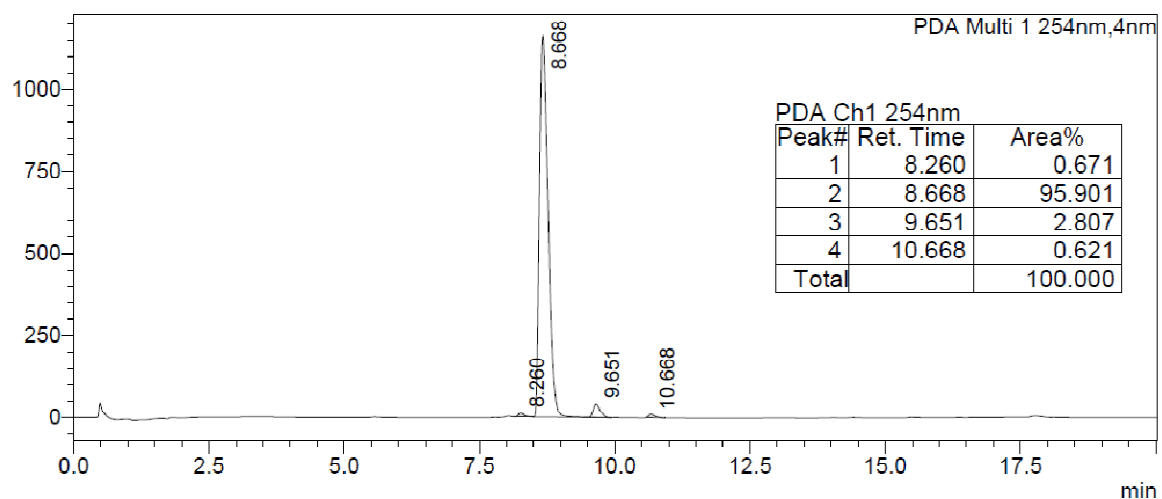
5m HPLC:

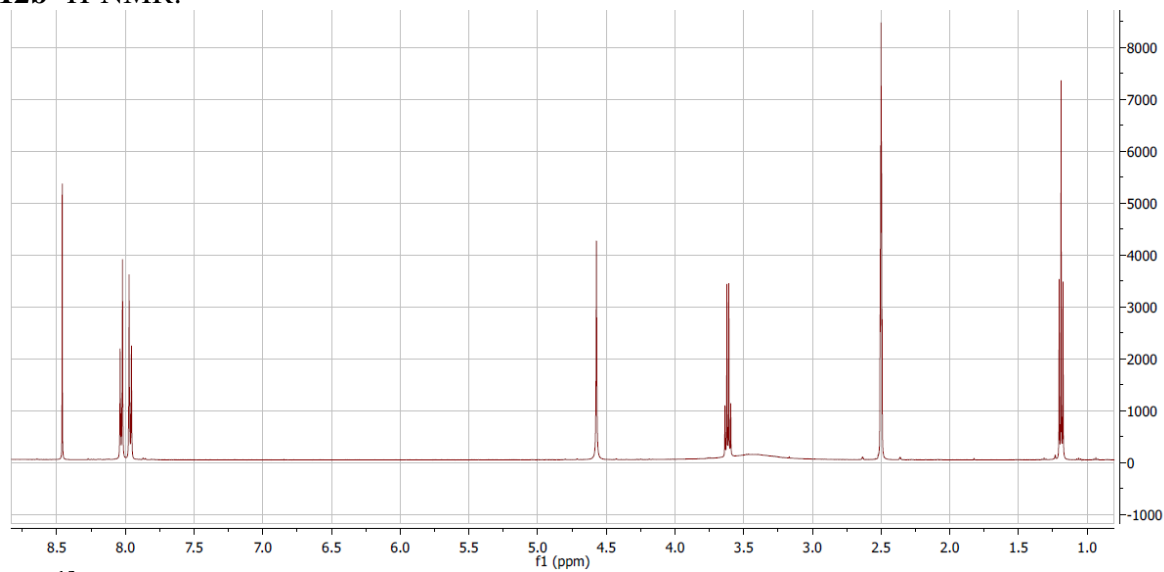
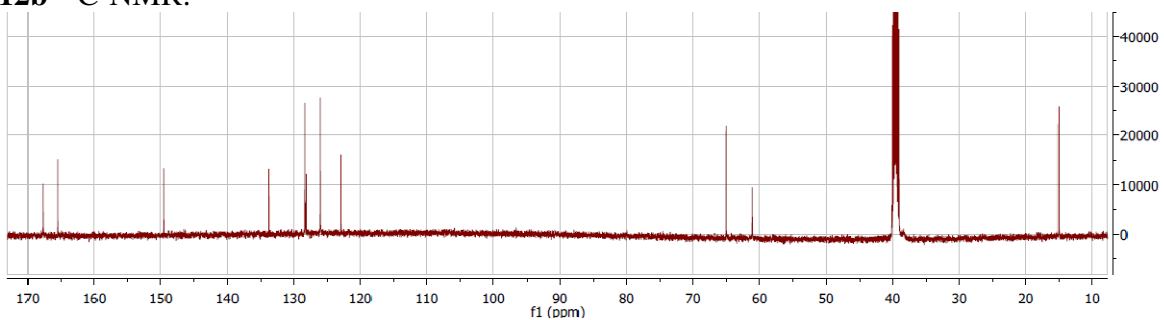
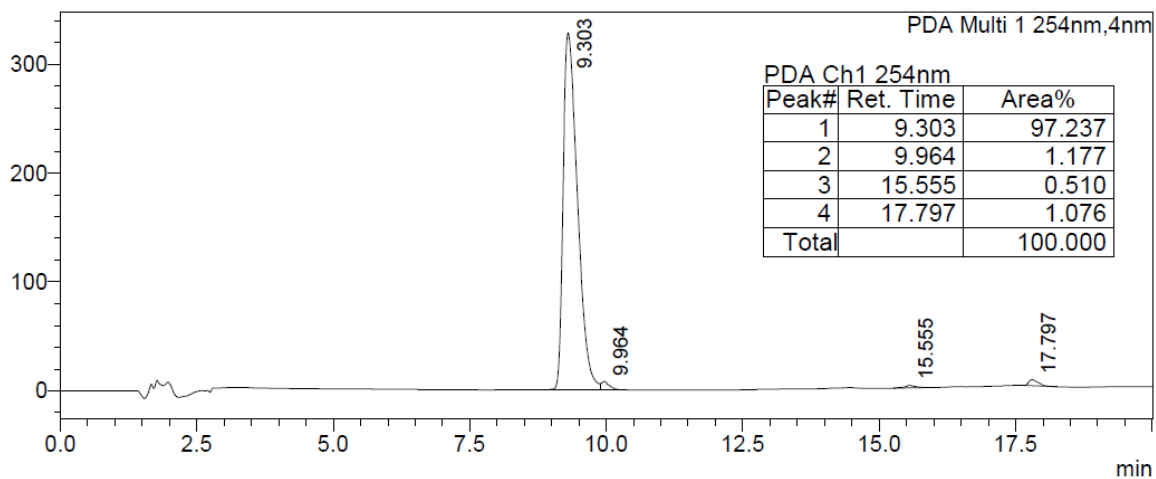
mAU

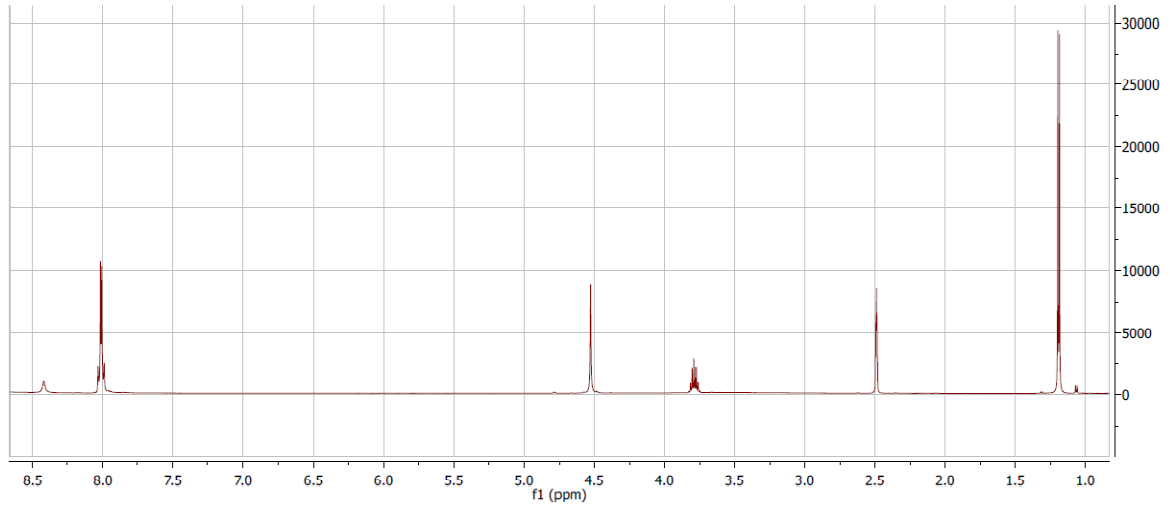
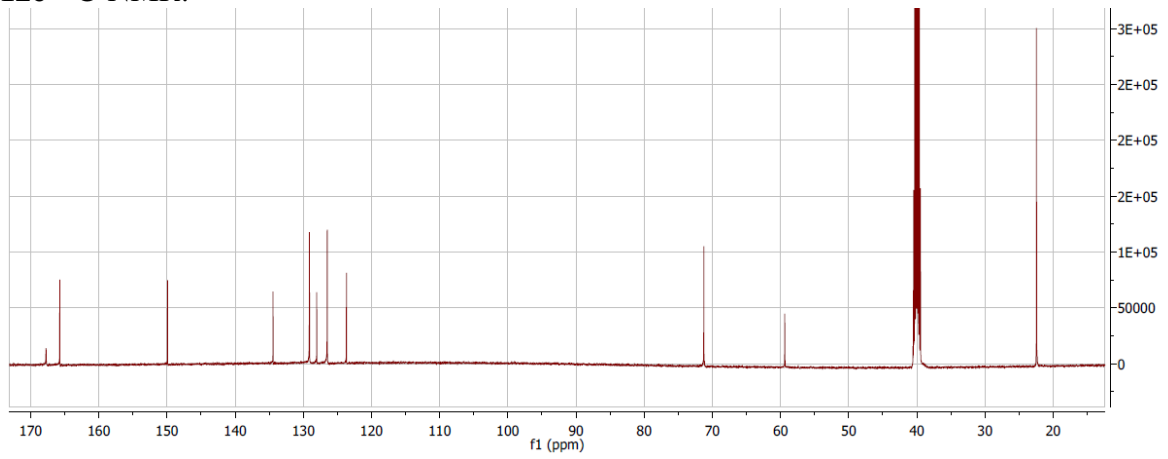
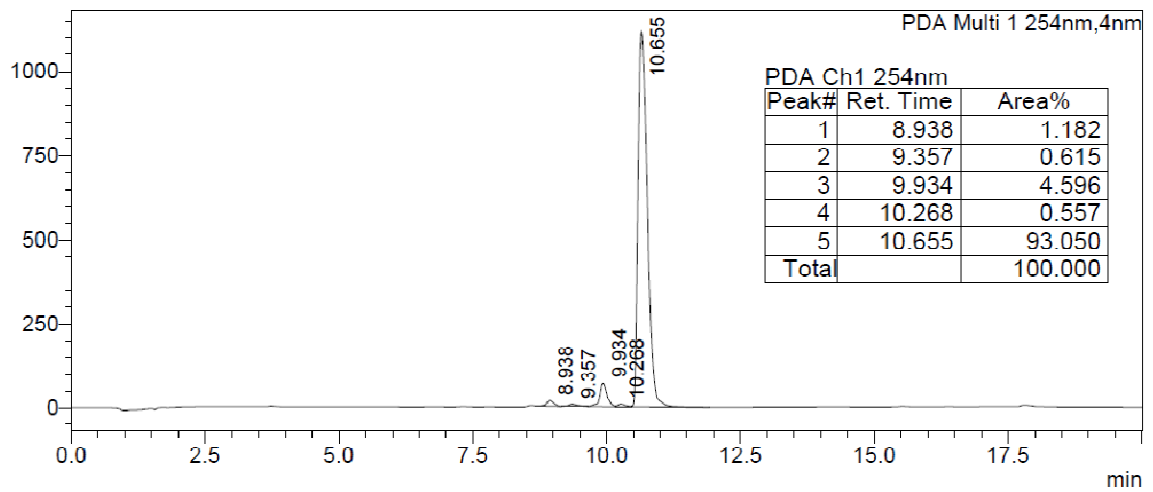
**9 HPLC:**

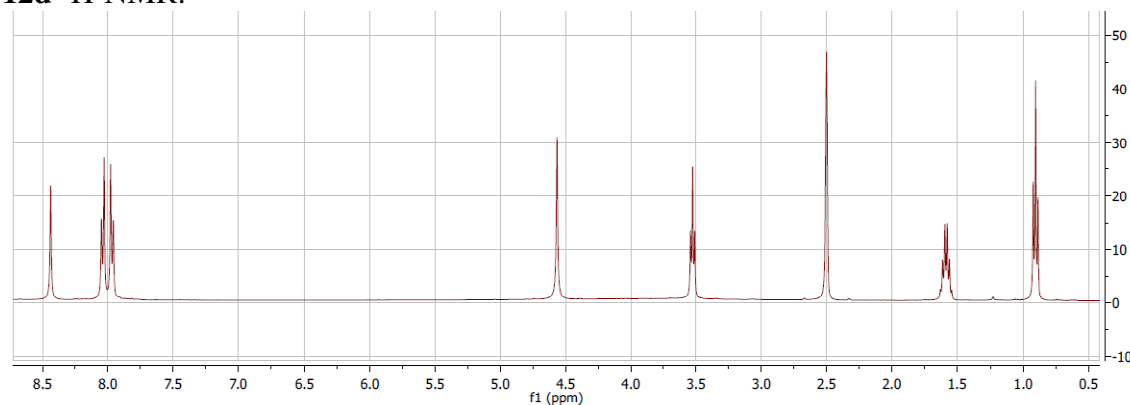
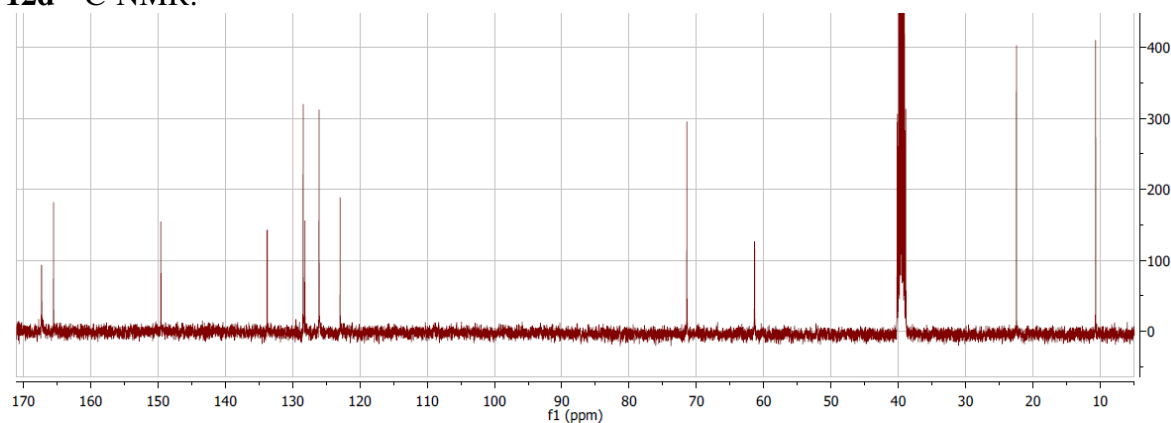
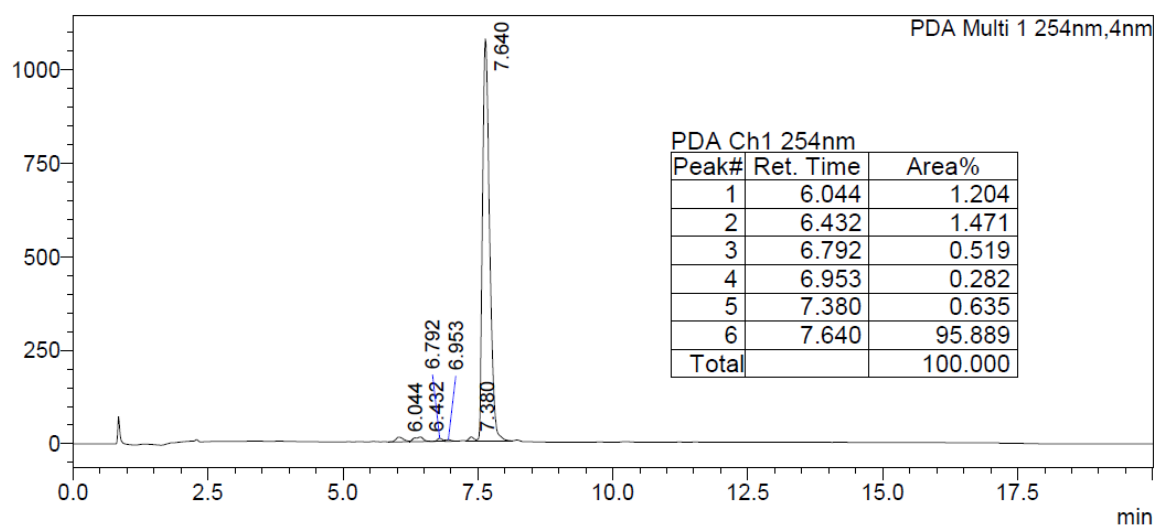
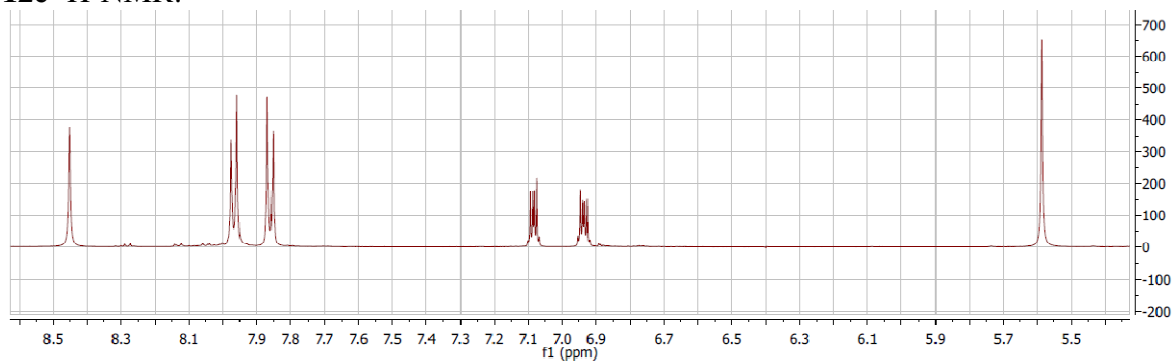
mAU

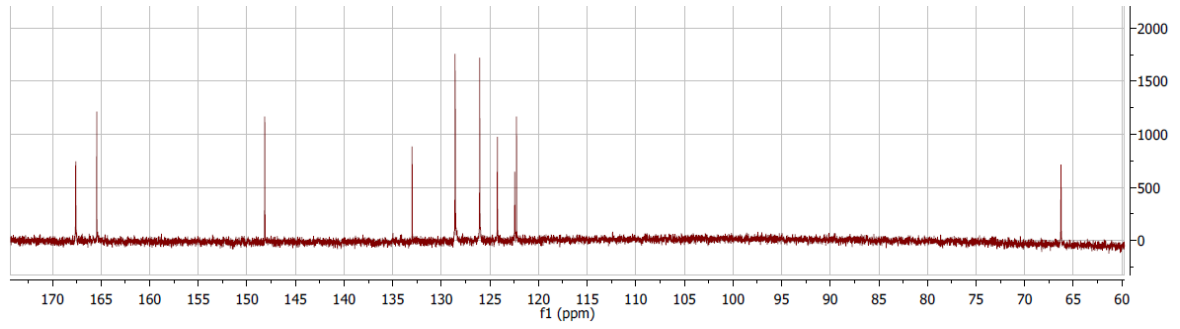
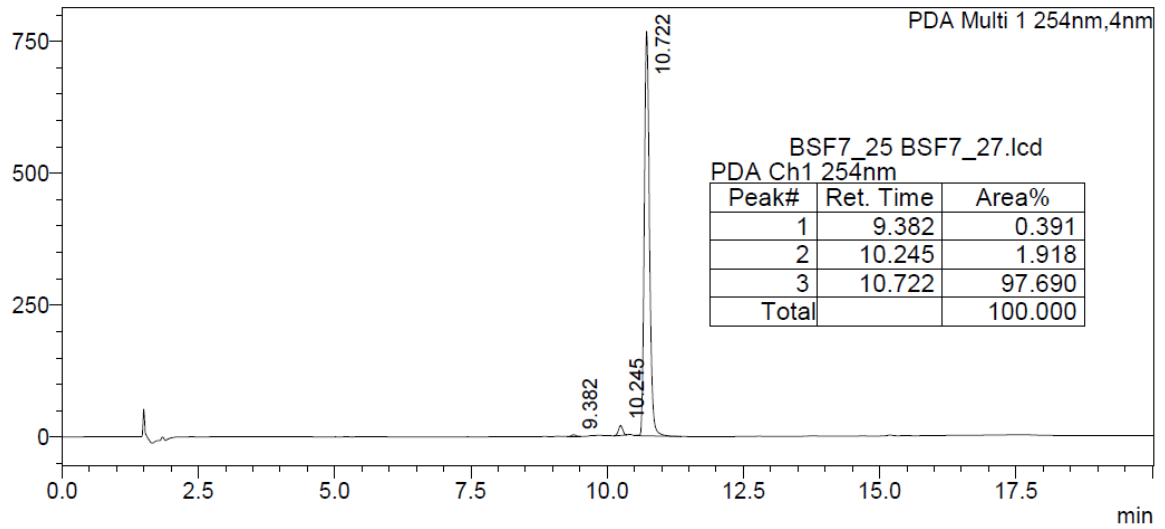
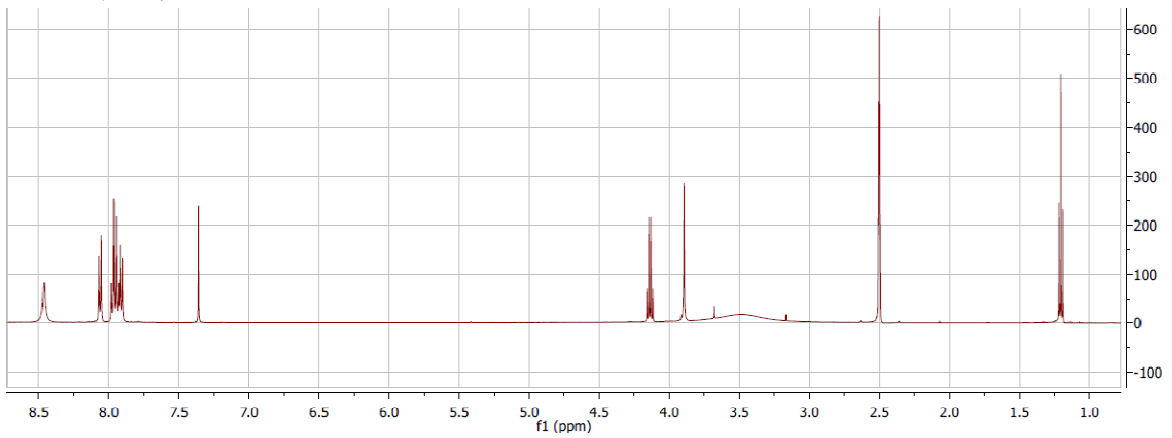
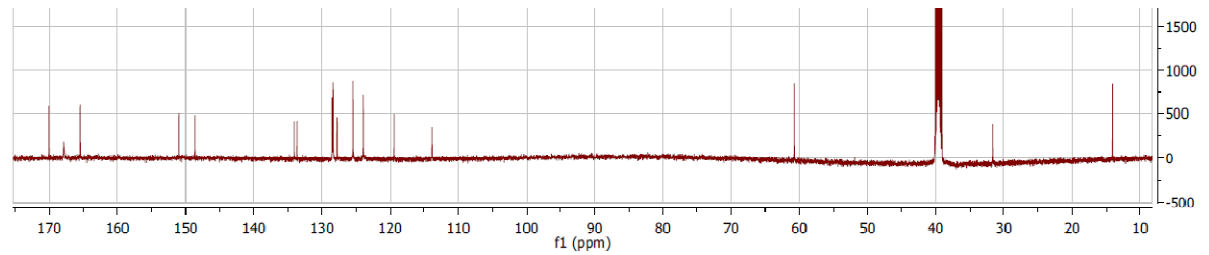


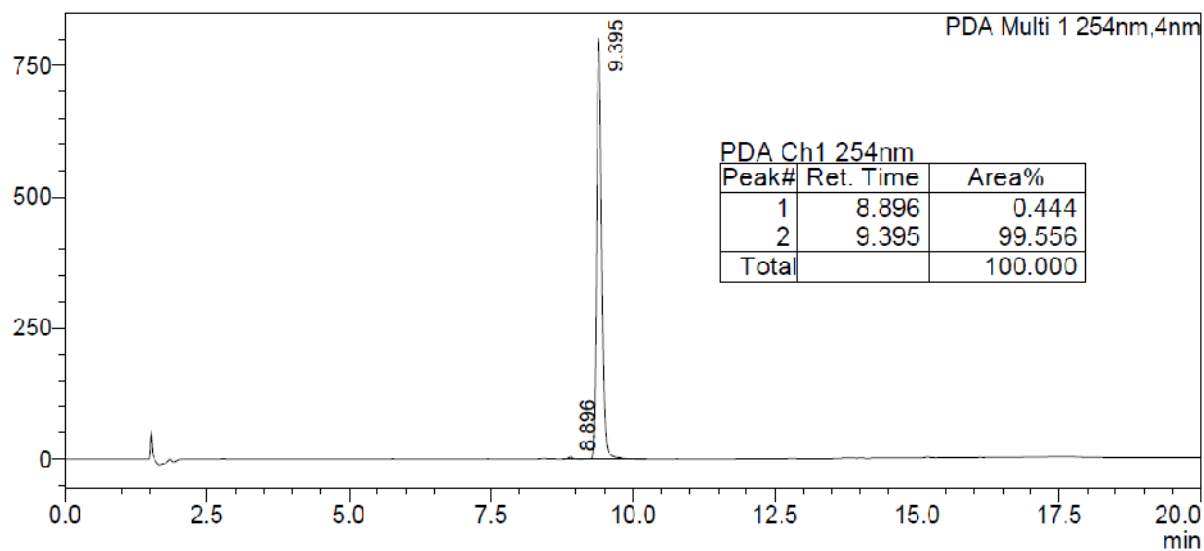
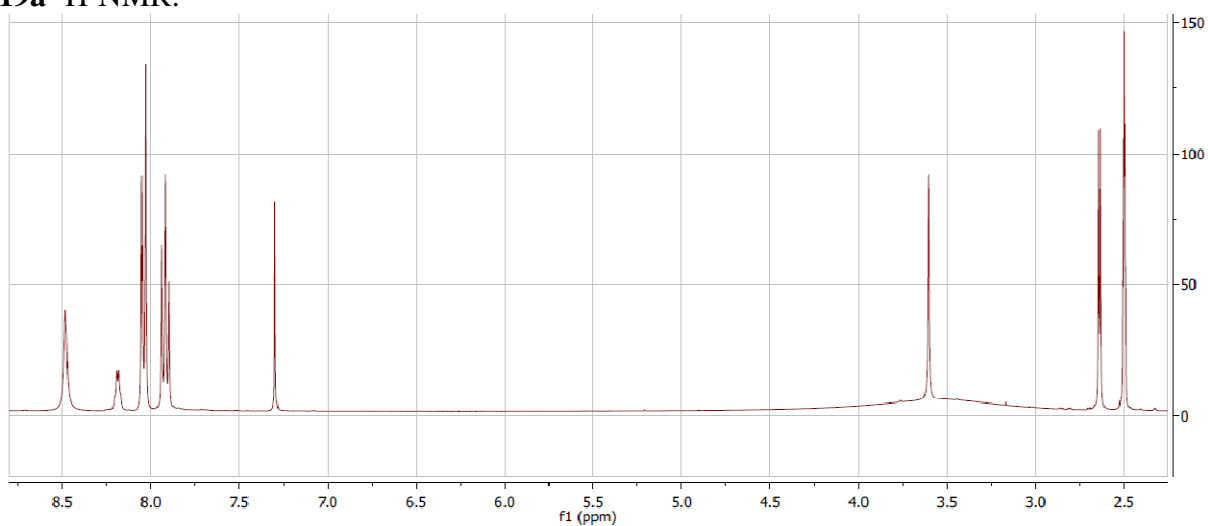
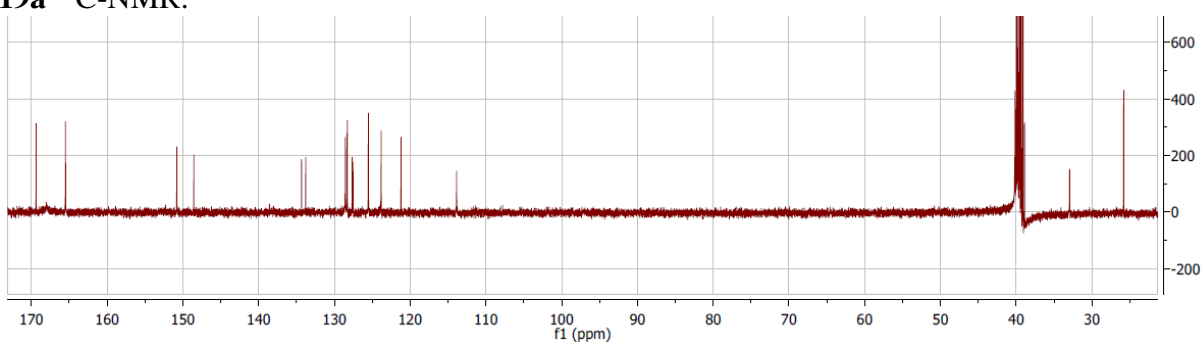
12a $^1\text{H-NMR}$:**12a** $^{13}\text{C-NMR}$:**12a** HPLC:

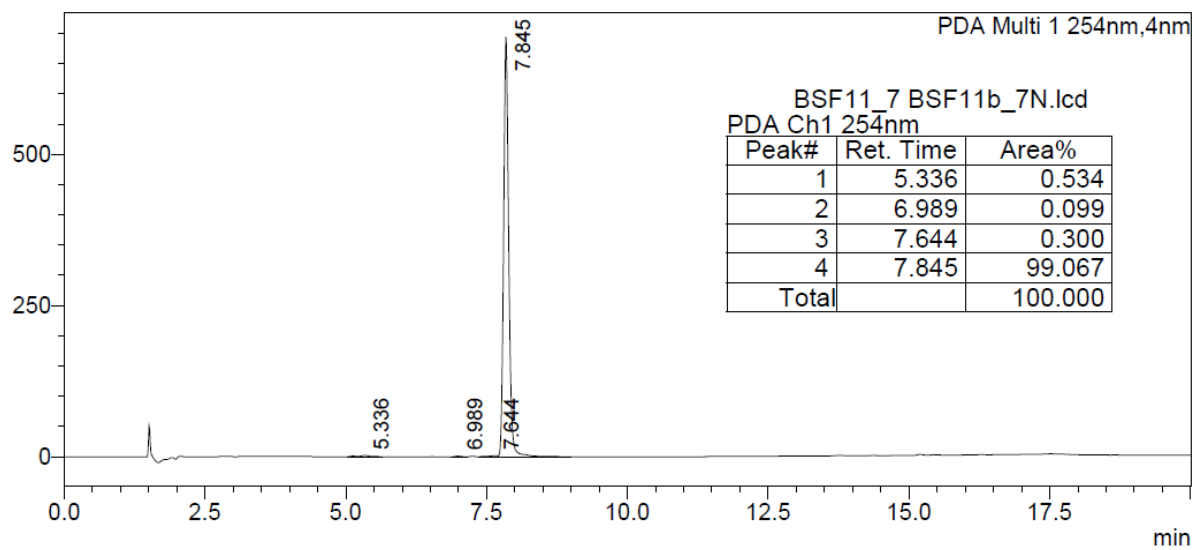
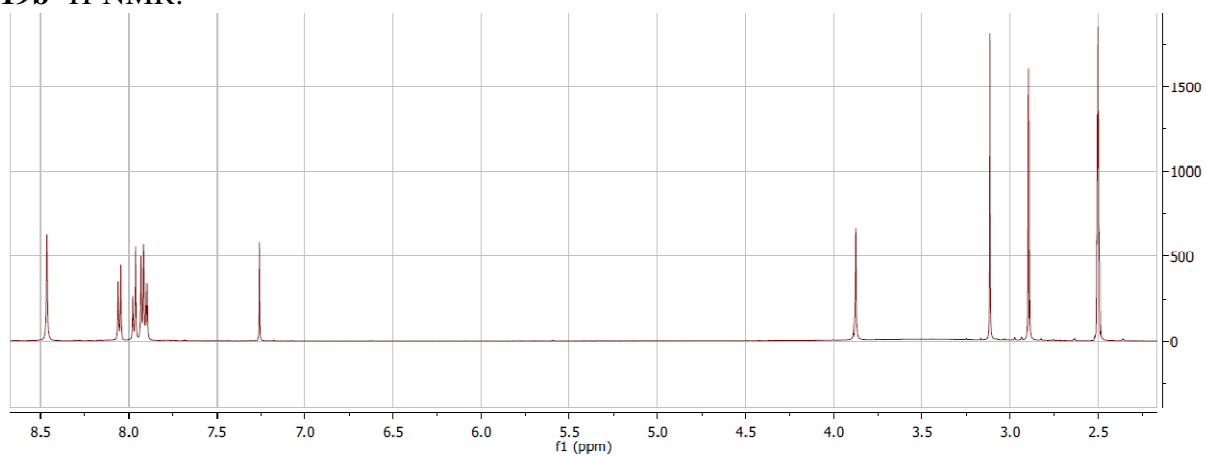
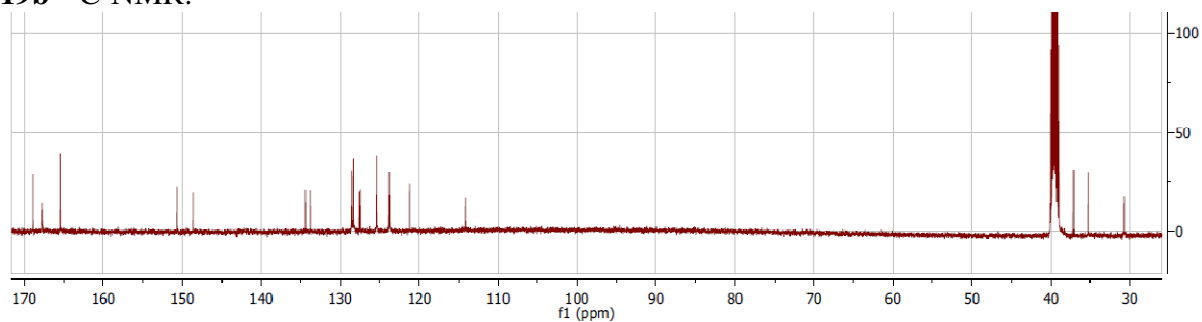
12b $^1\text{H-NMR}$:**12b** $^{13}\text{C-NMR}$:**12b** HPLC:

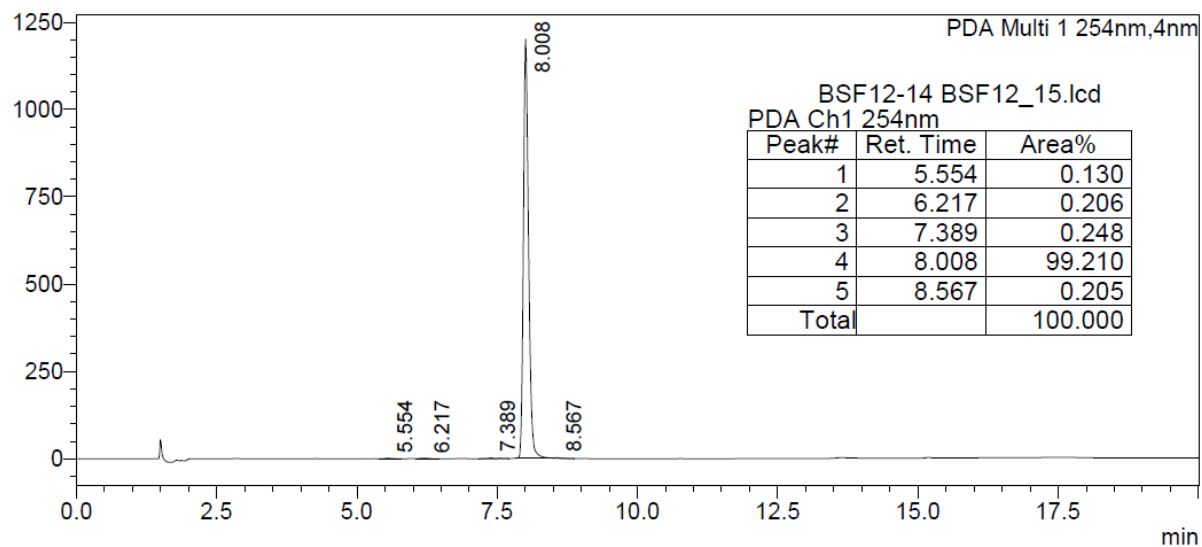
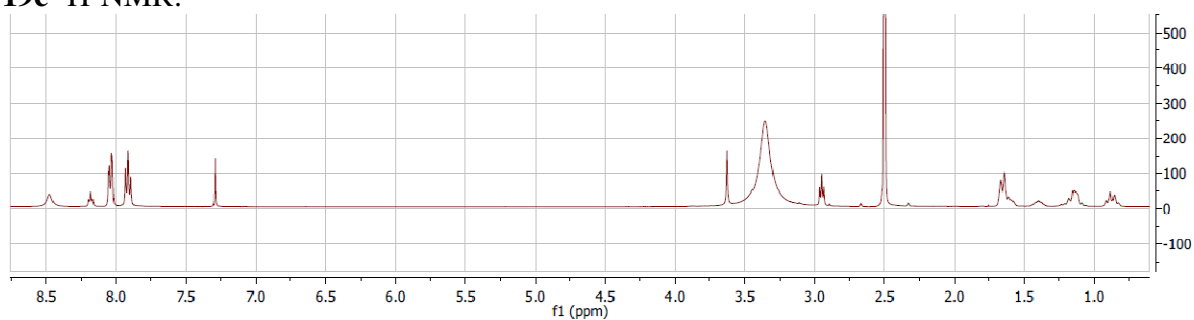
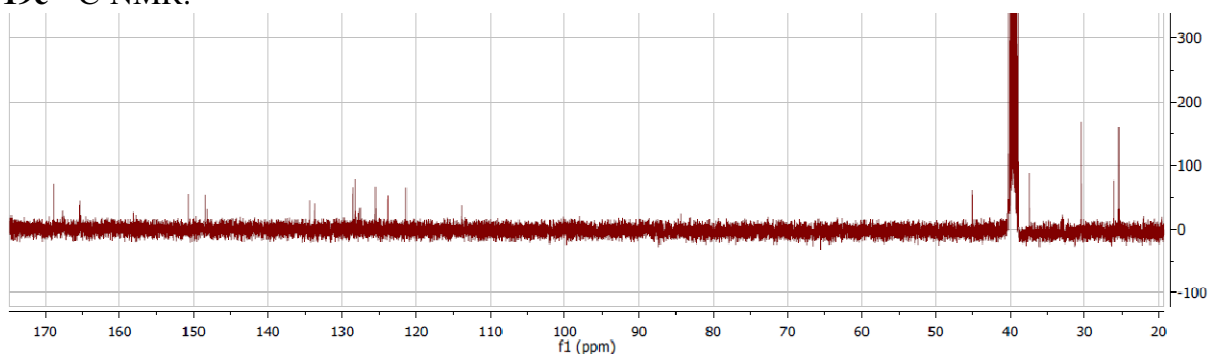
12c $^1\text{H-NMR}$:**12c** $^{13}\text{C-NMR}$:**12c** HPLC:

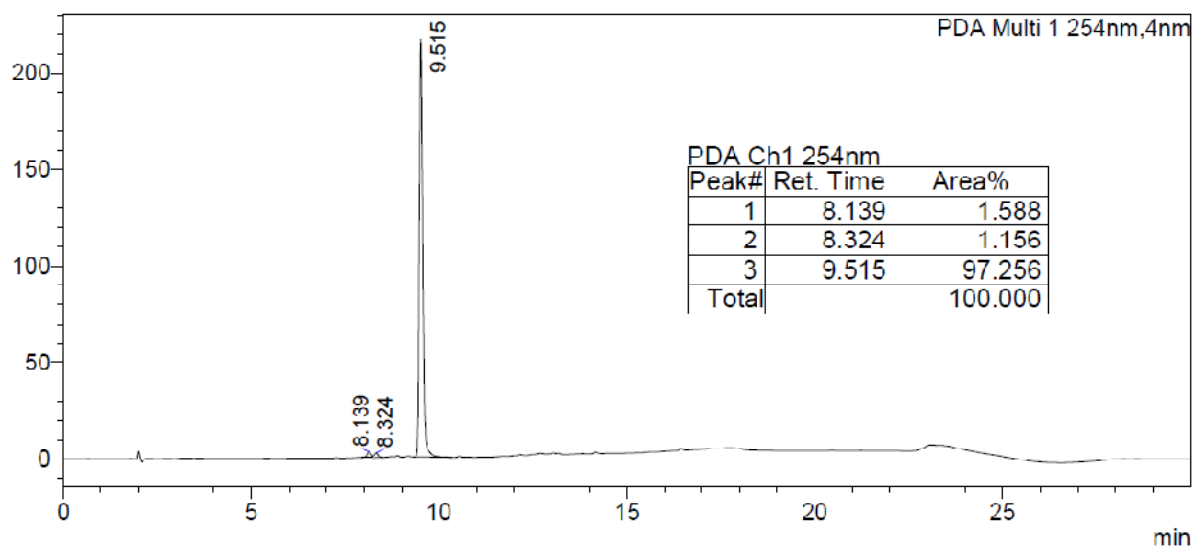
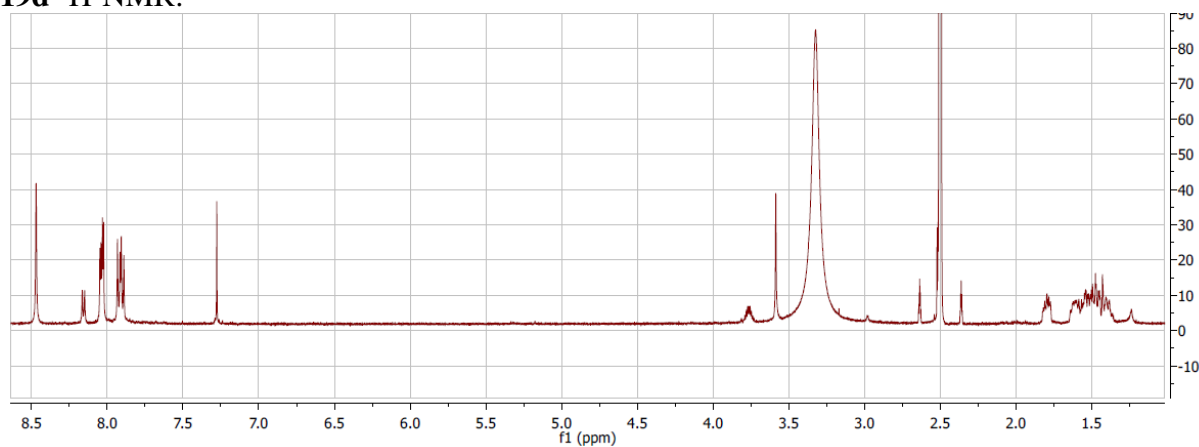
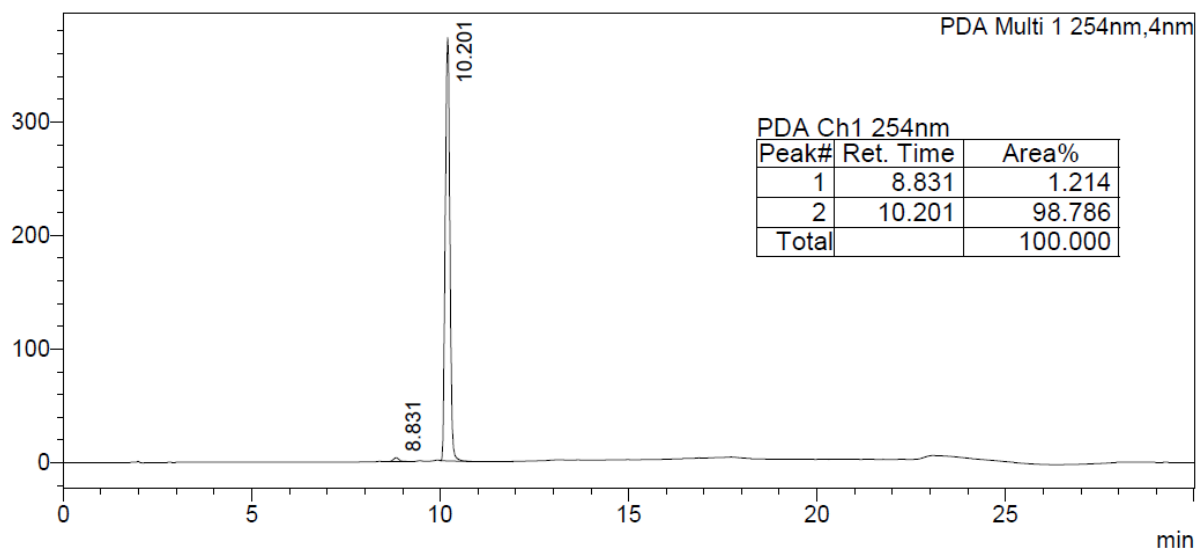
12d $^1\text{H-NMR}$:**12d** $^{13}\text{C-NMR}$:**12d** HPLC:**12e** $^1\text{H-NMR}$:

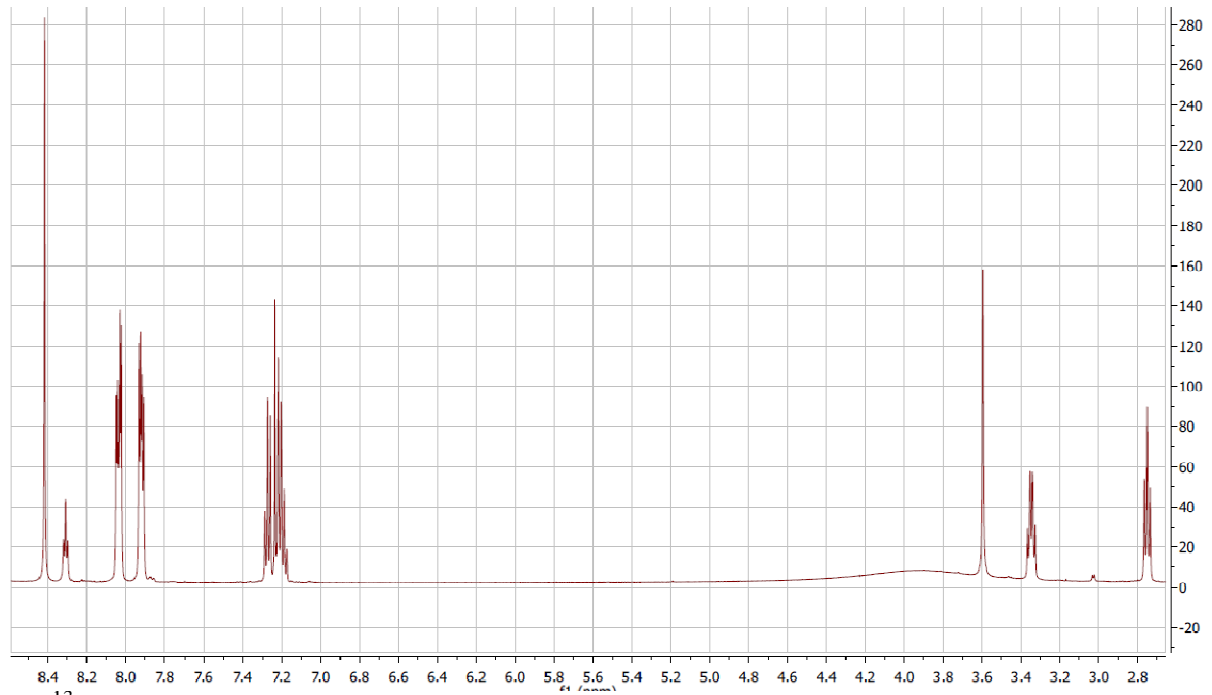
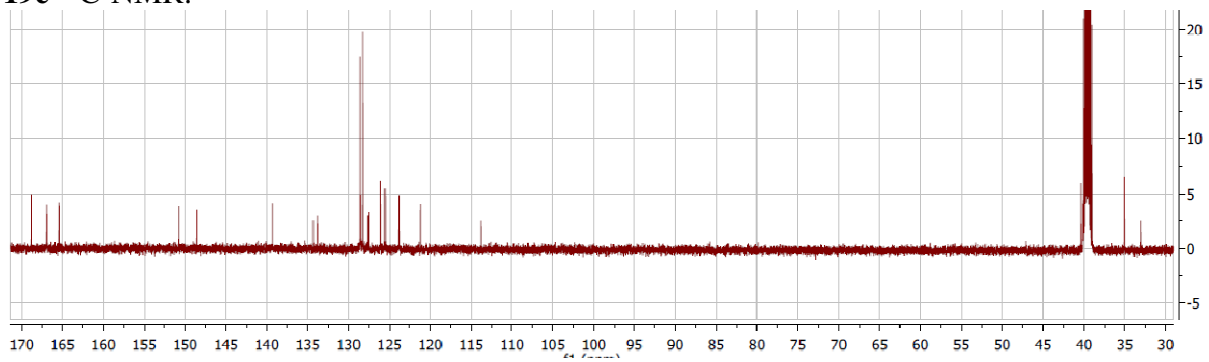
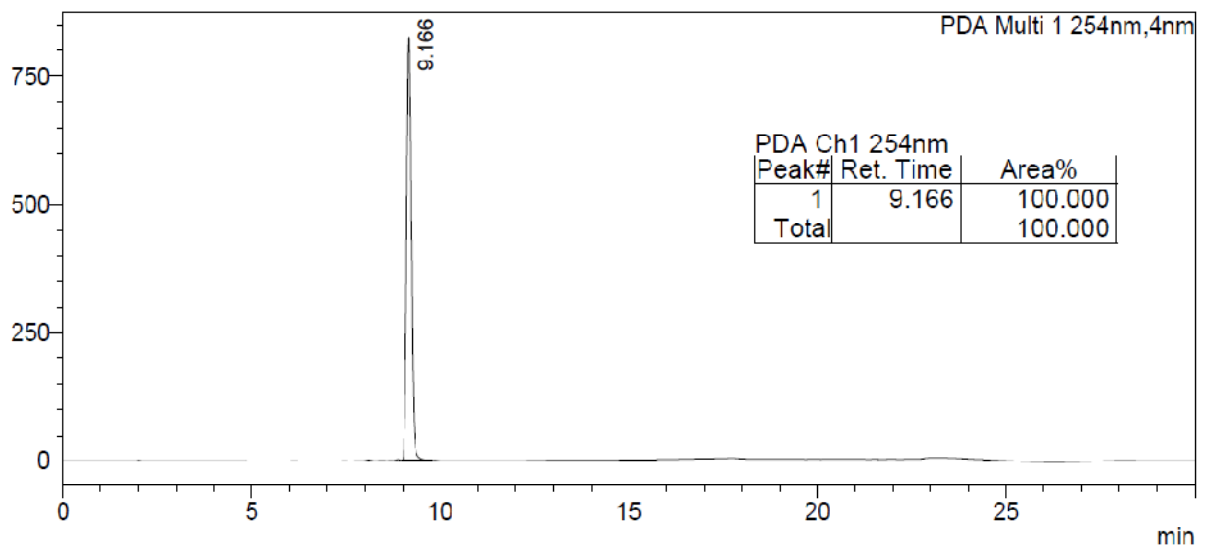
12e ^{13}C -NMR:**12e** HPLC:**17** ^1H -NMR:**17** ^{13}C -NMR:

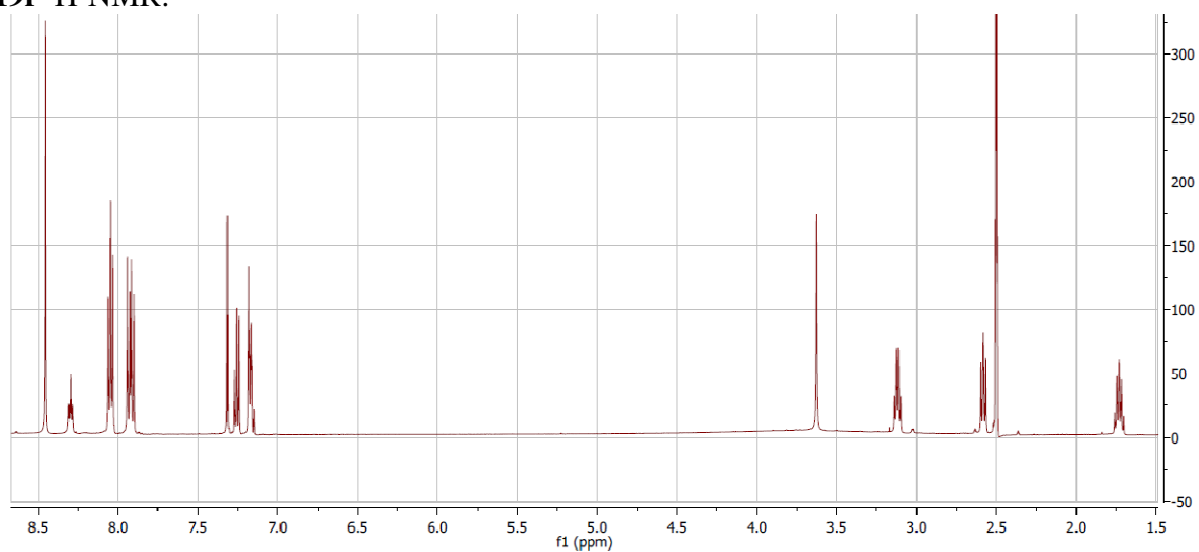
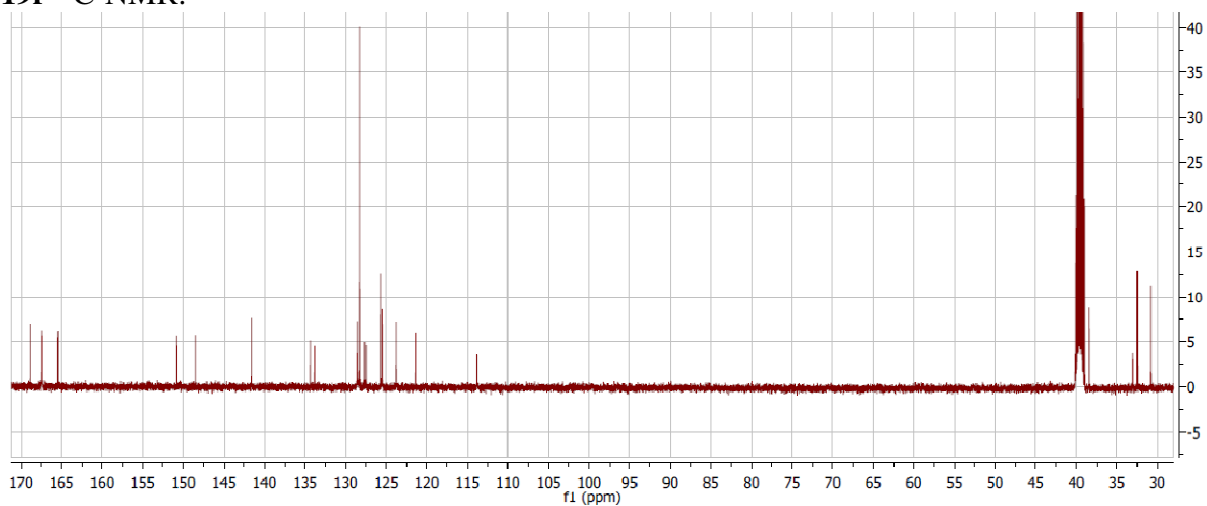
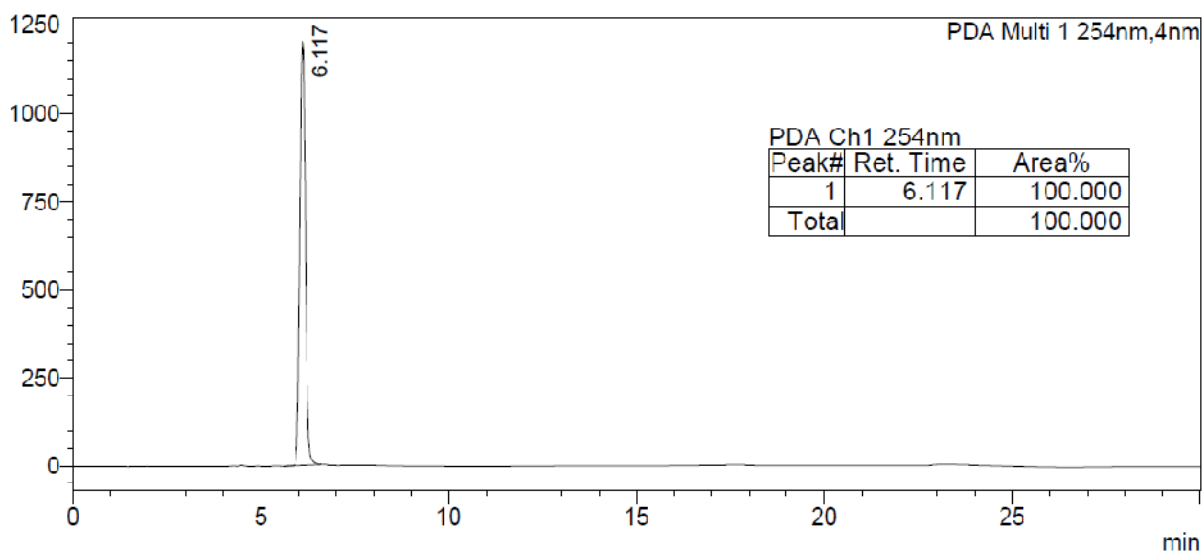
17 HPLC:**19a ¹H-NMR:****19a ¹³C-NMR:**

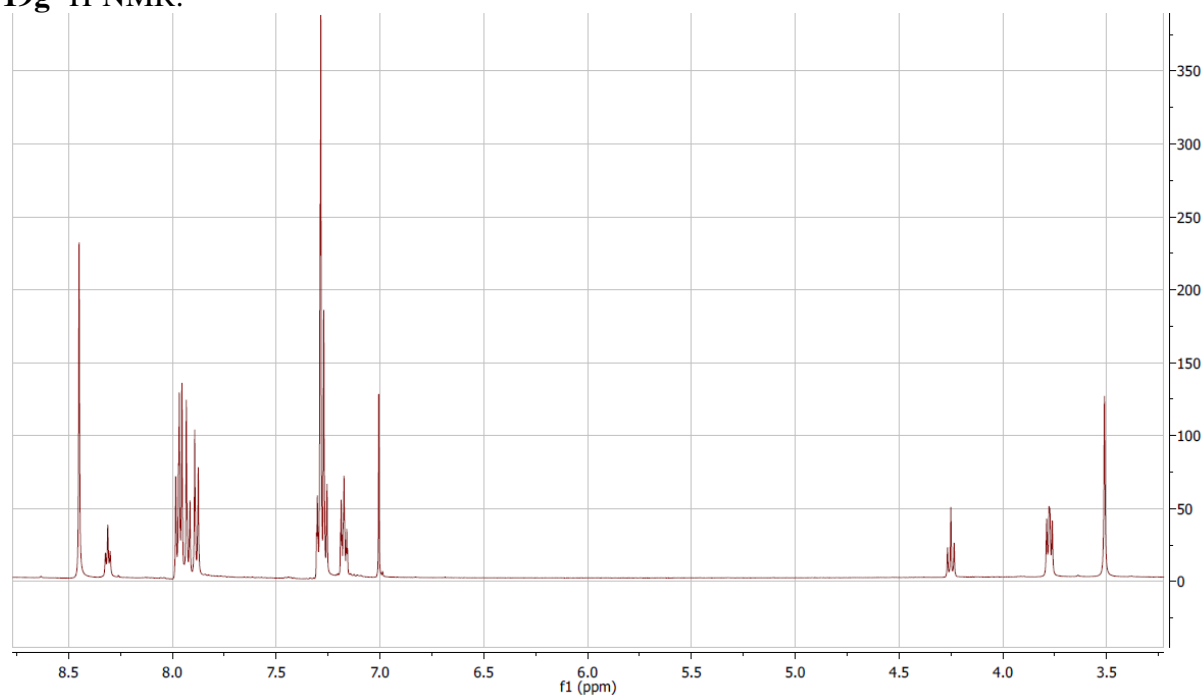
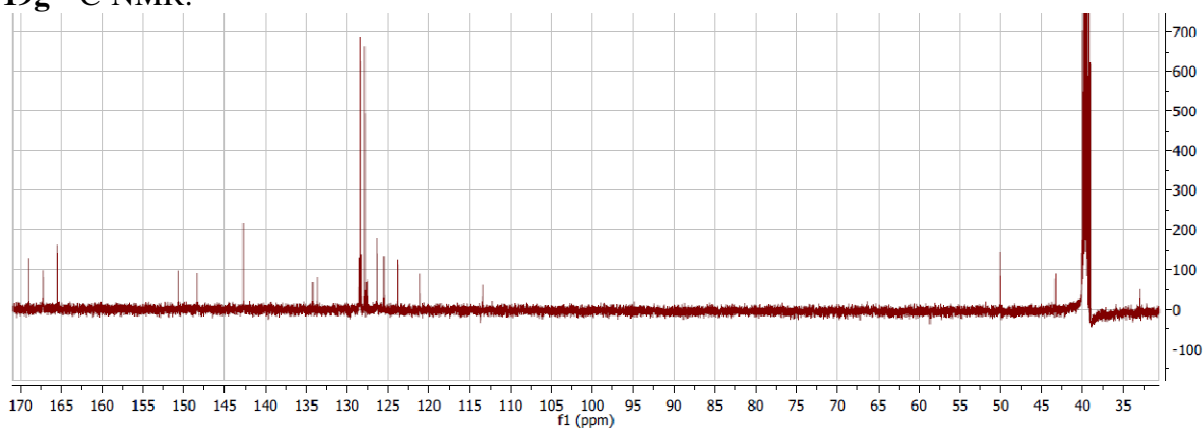
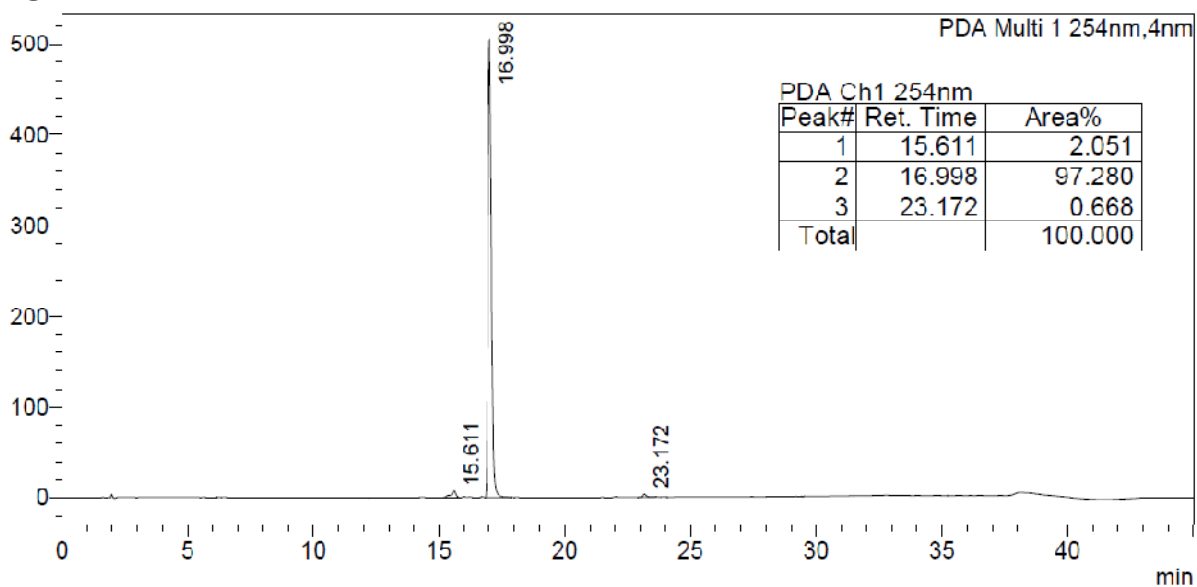
19a HPLC:**19b ¹H-NMR:****19b ¹³C-NMR:**

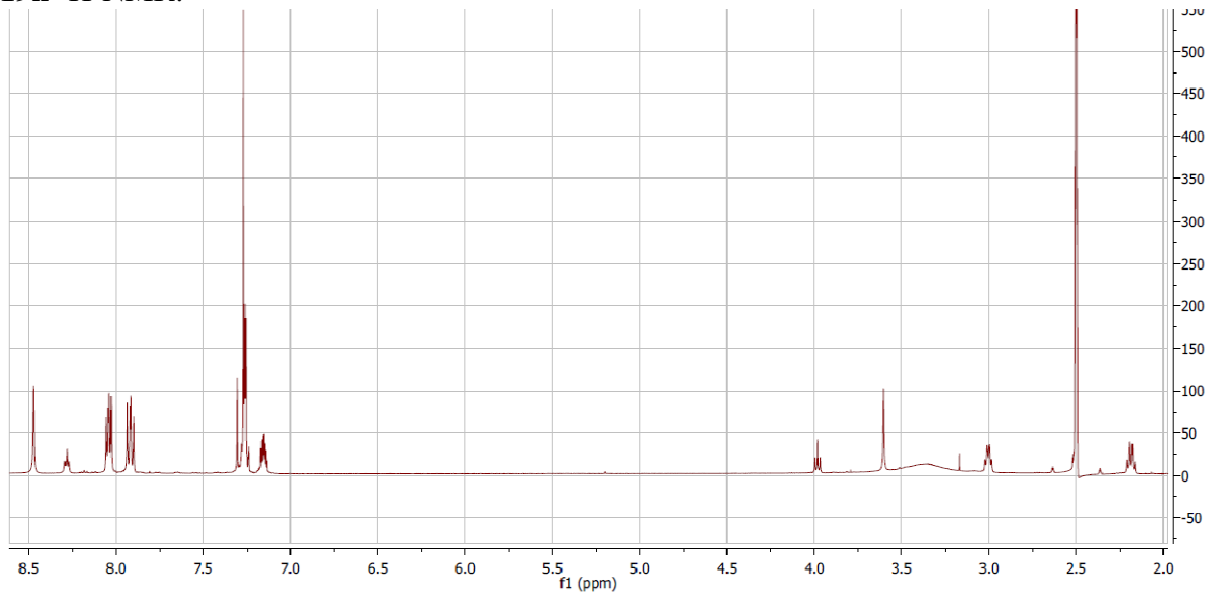
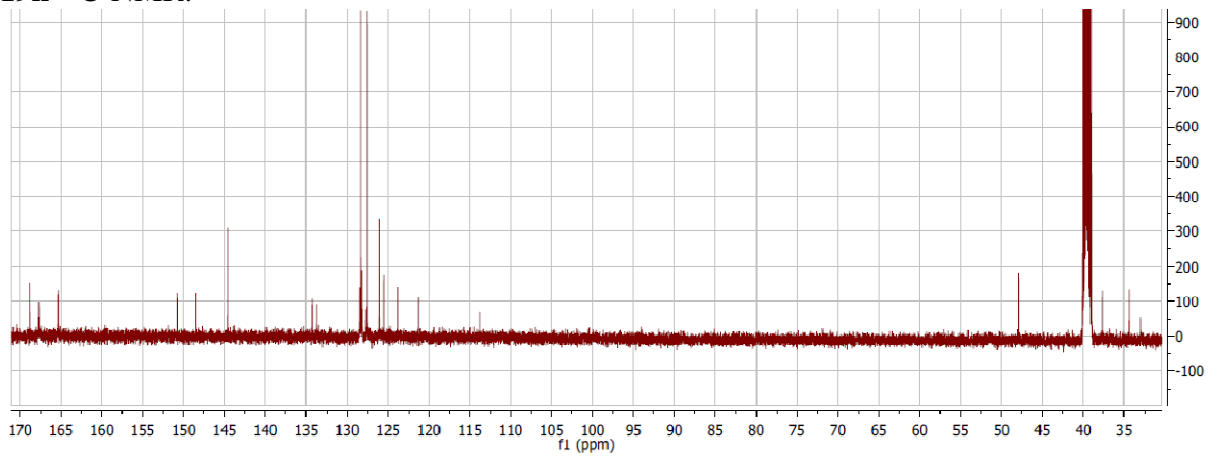
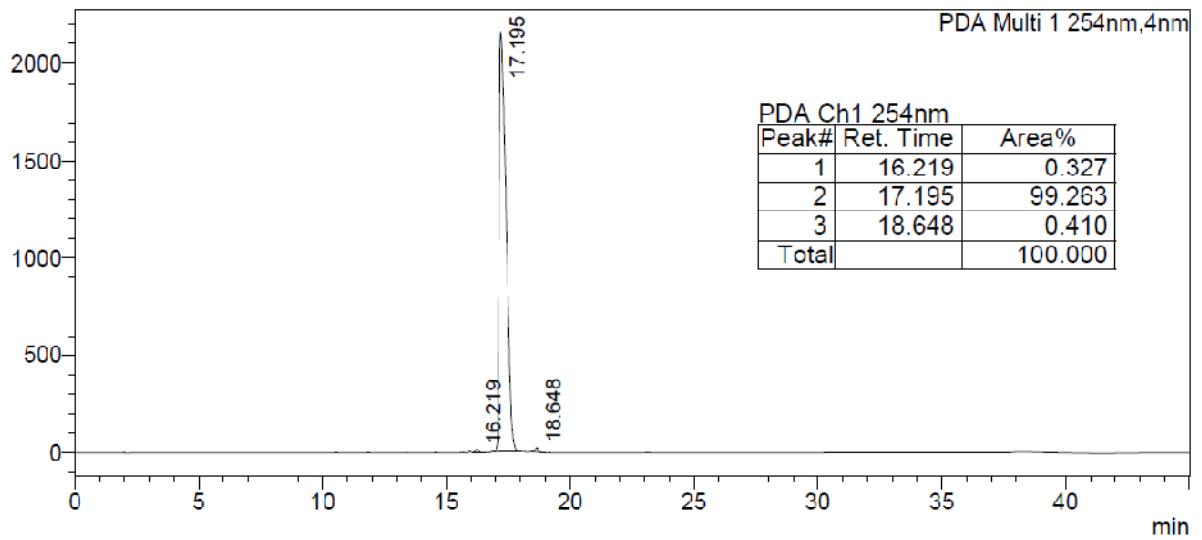
19b HPLC:**19c ¹H-NMR:****19c ¹³C-NMR:**

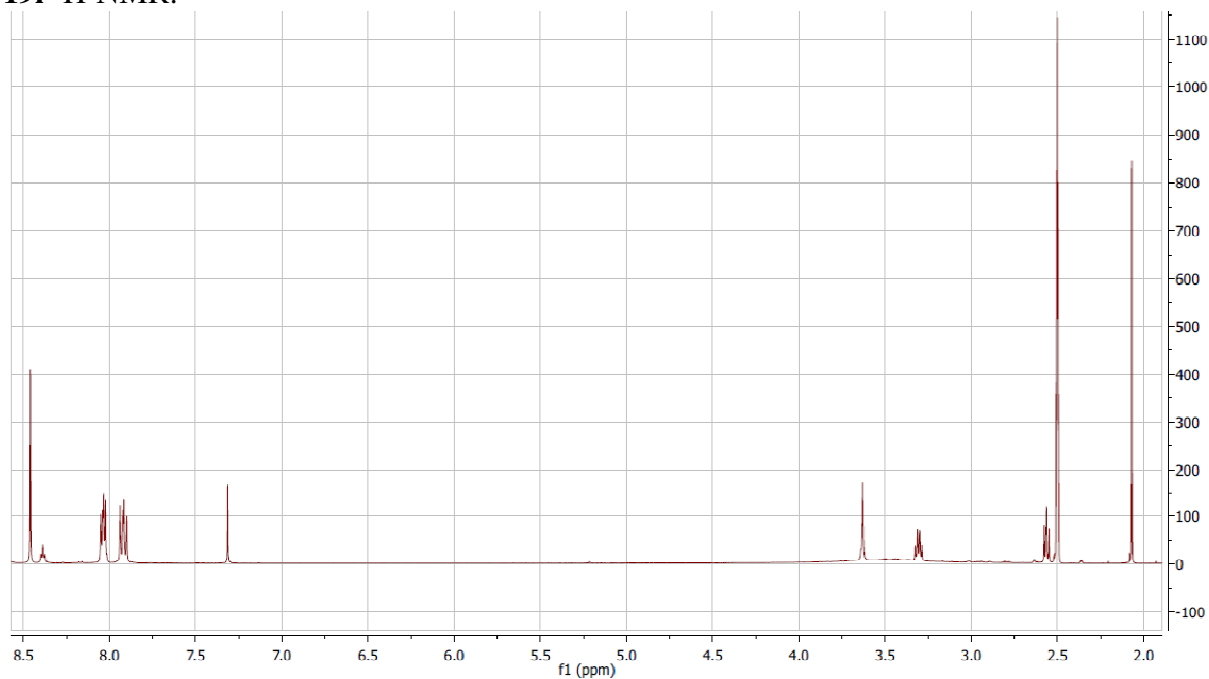
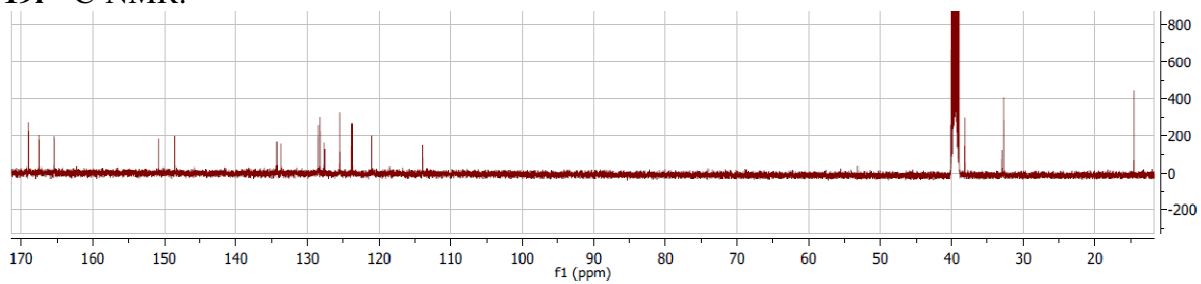
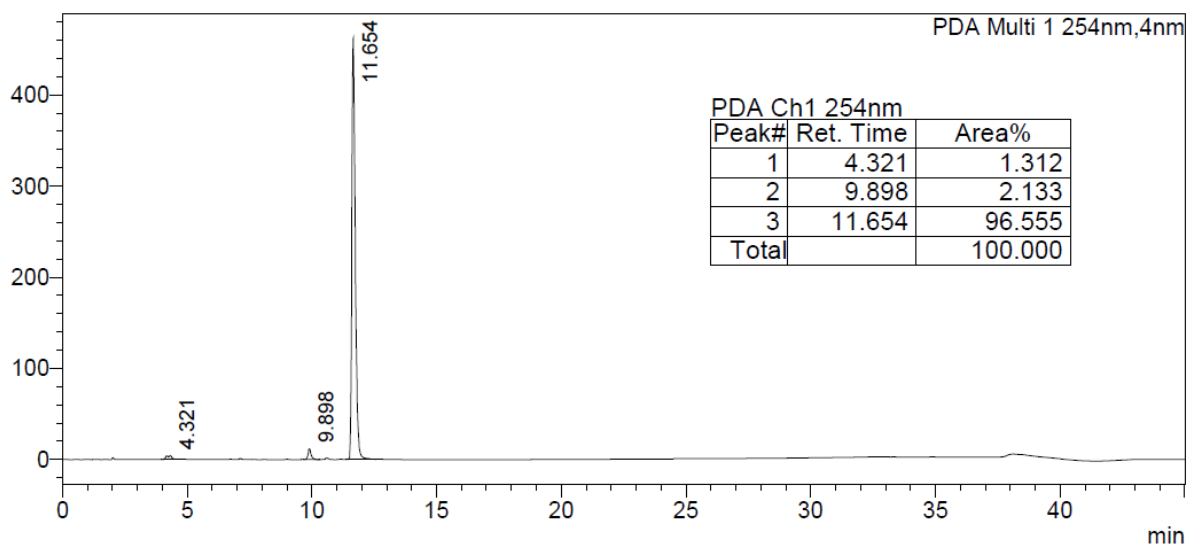
19c HPLC:**19d ¹H-NMR:****19d HPLC:**

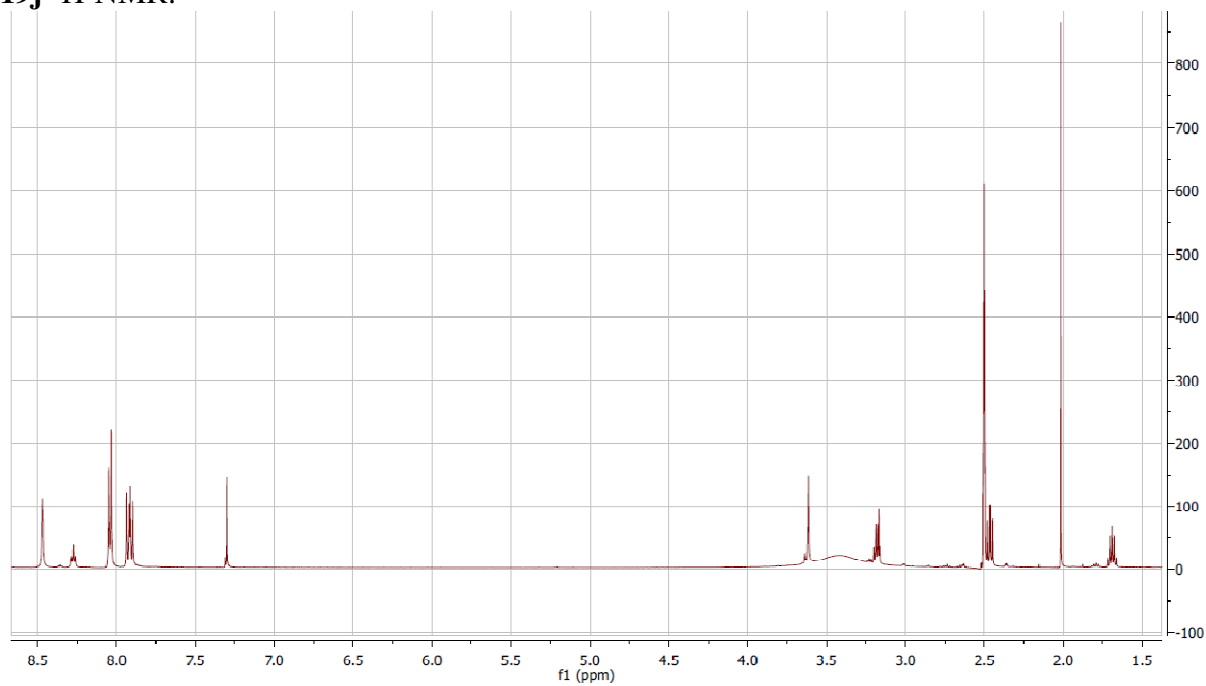
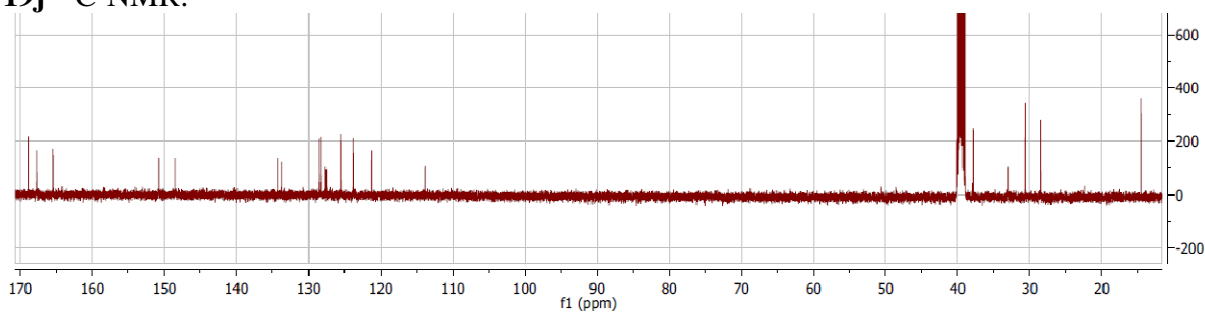
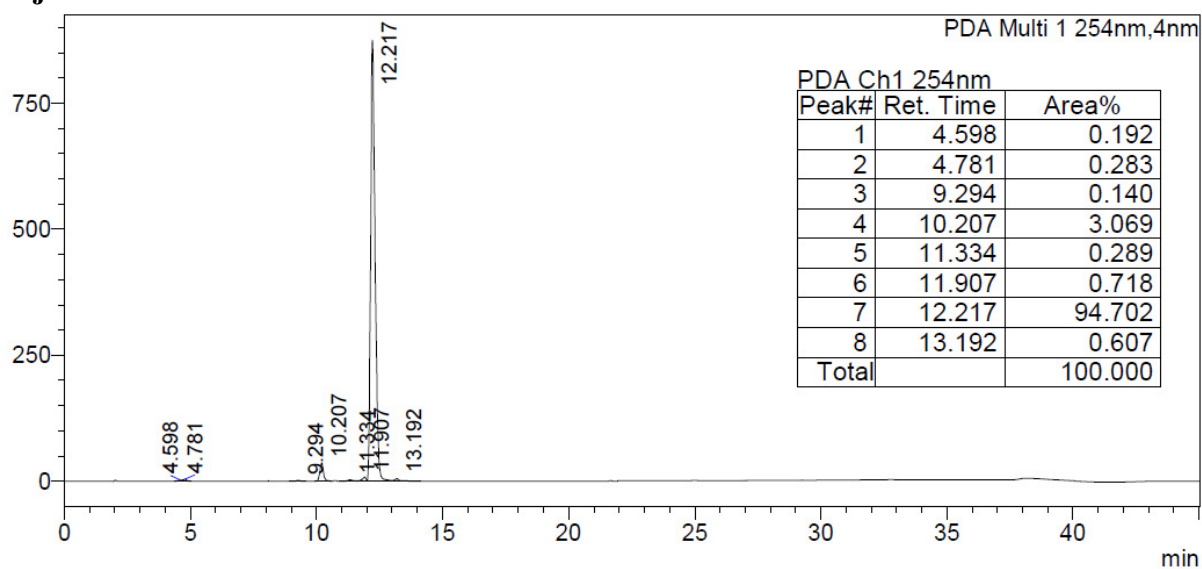
19e $^1\text{H-NMR}$:**19e** $^{13}\text{C-NMR}$:**19e** HPLC:

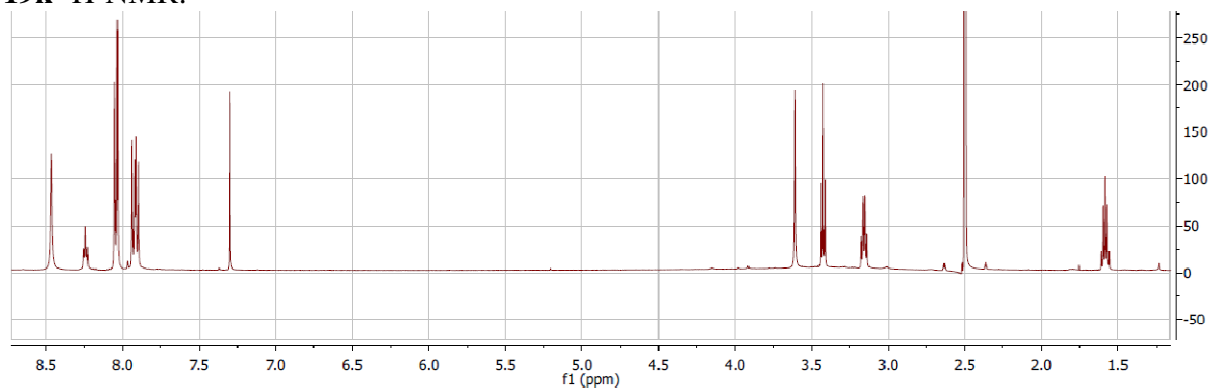
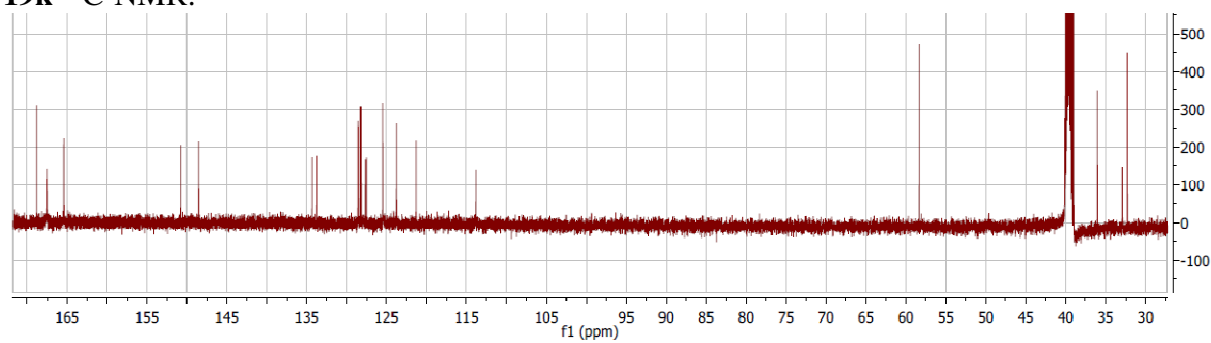
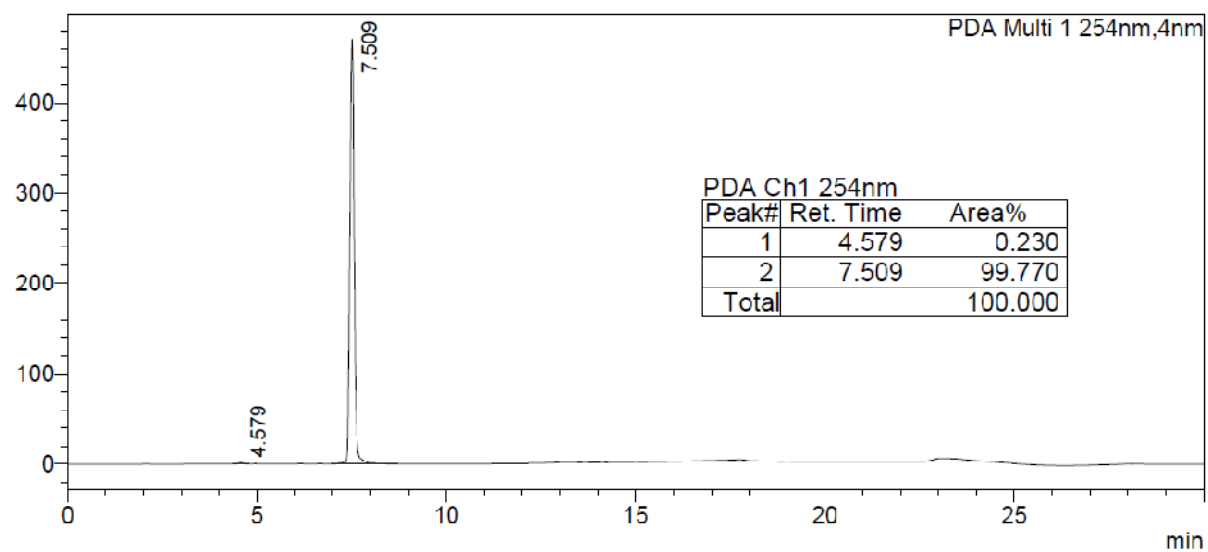
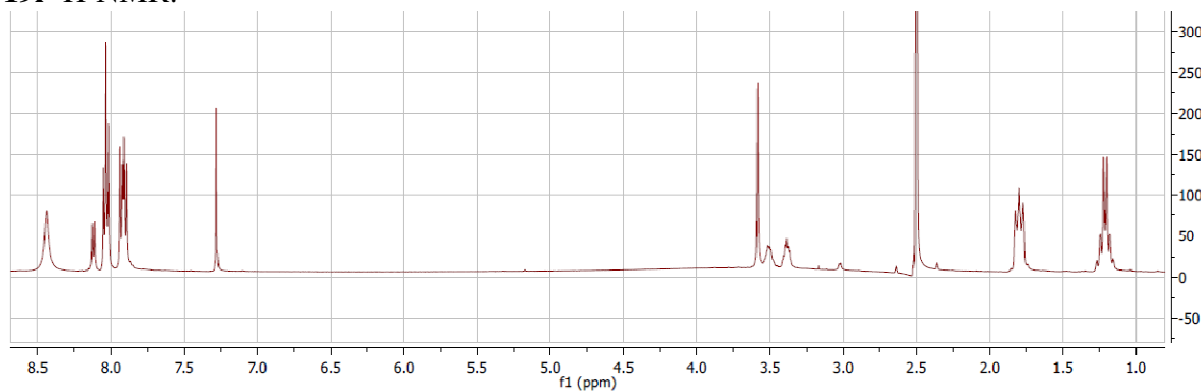
19f $^1\text{H-NMR}$:**19f** $^{13}\text{C-NMR}$:**19f** HPLC:

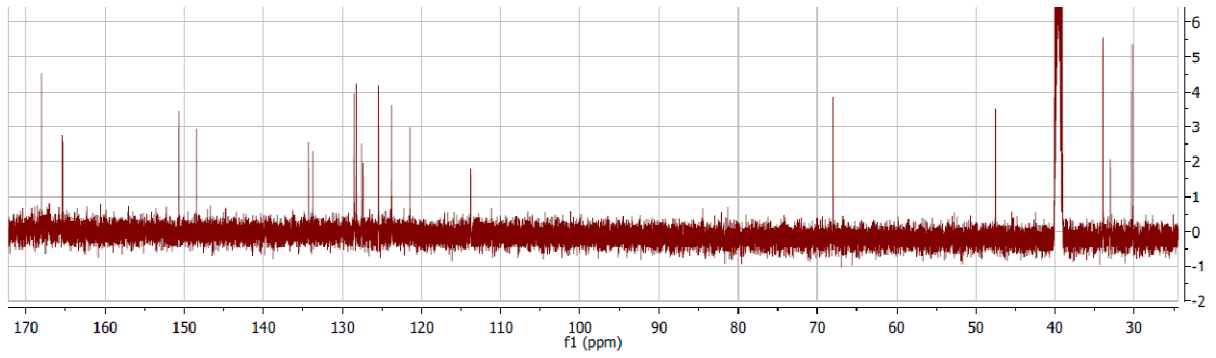
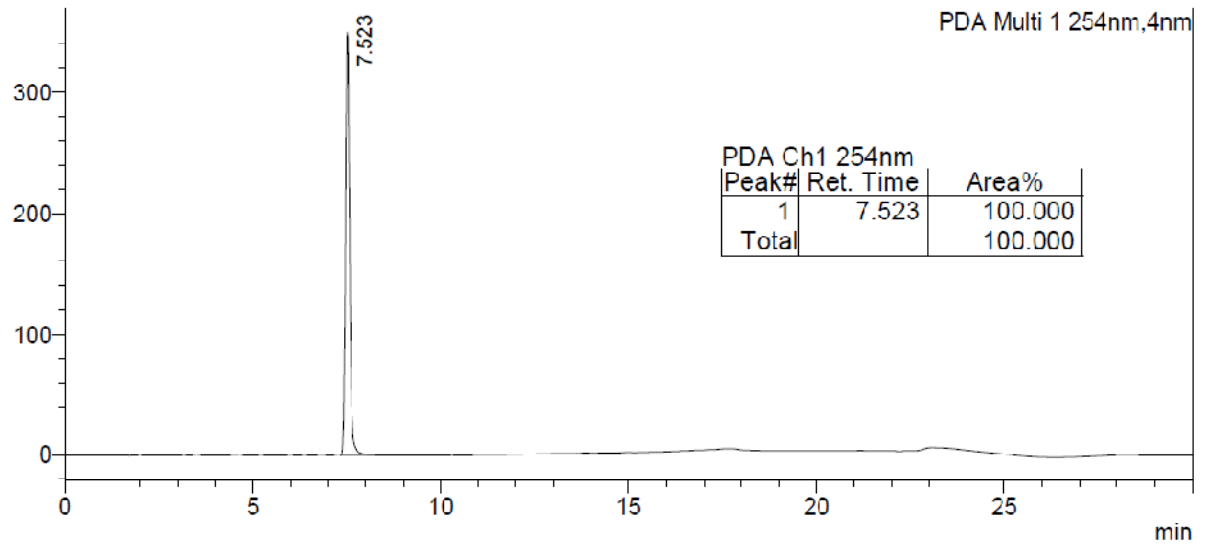
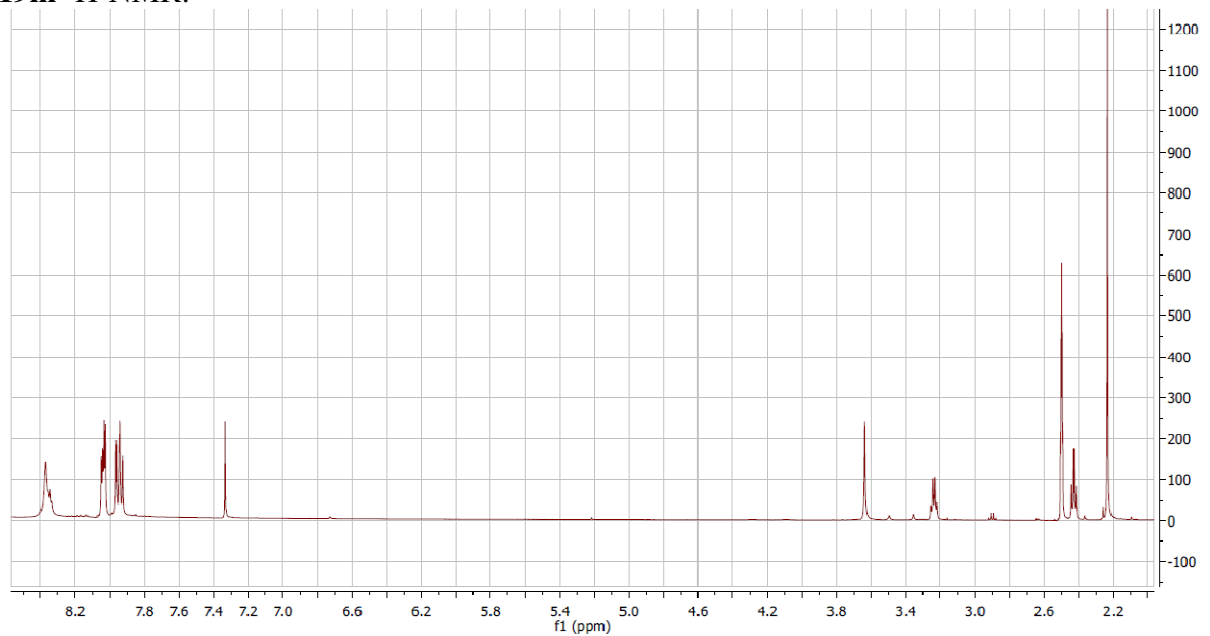
19g $^1\text{H-NMR}$:**19g** $^{13}\text{C-NMR}$:**19g** HPLC:

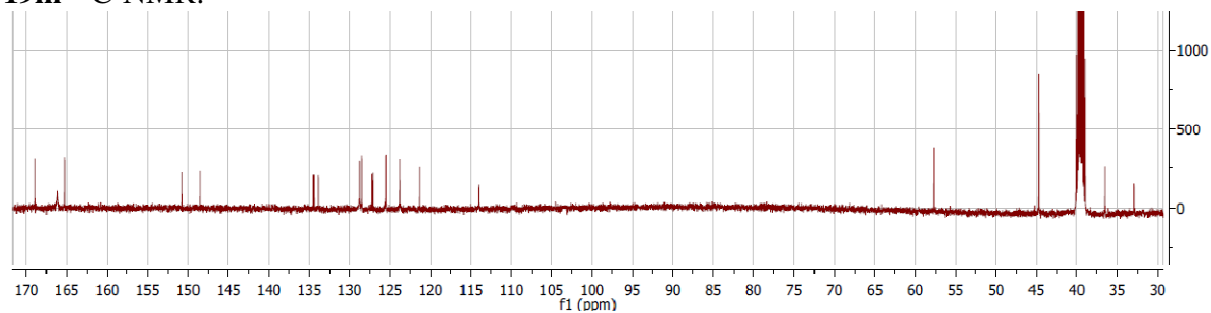
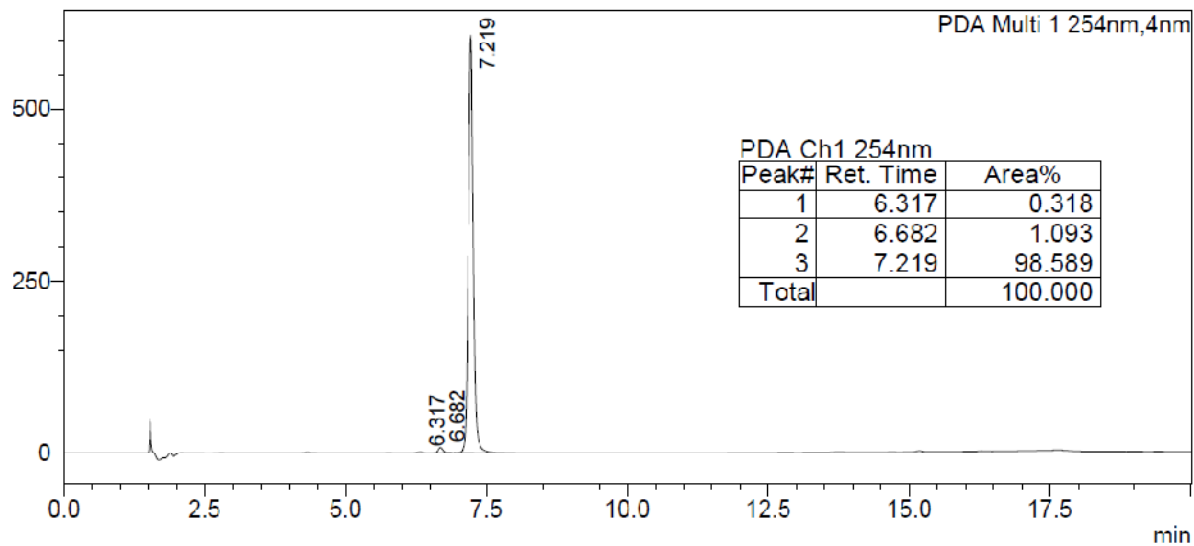
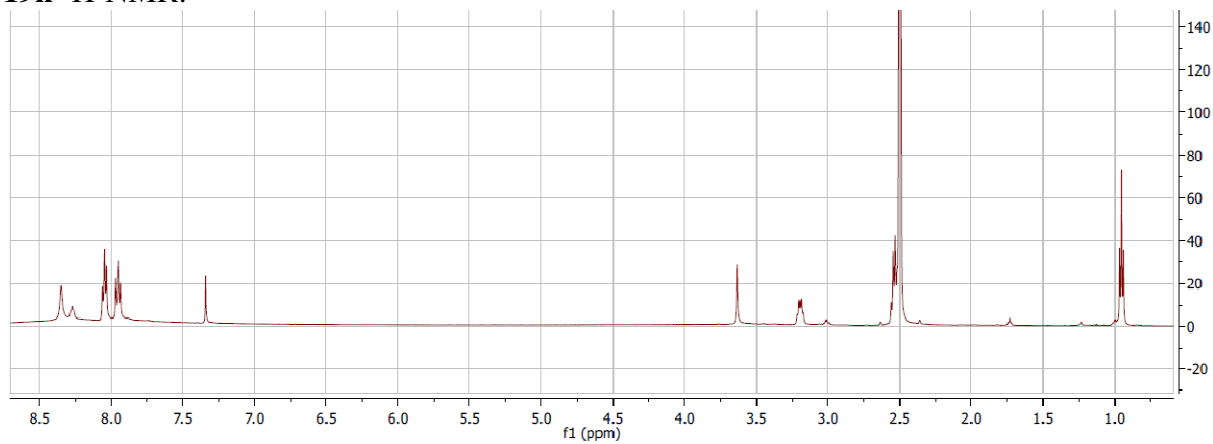
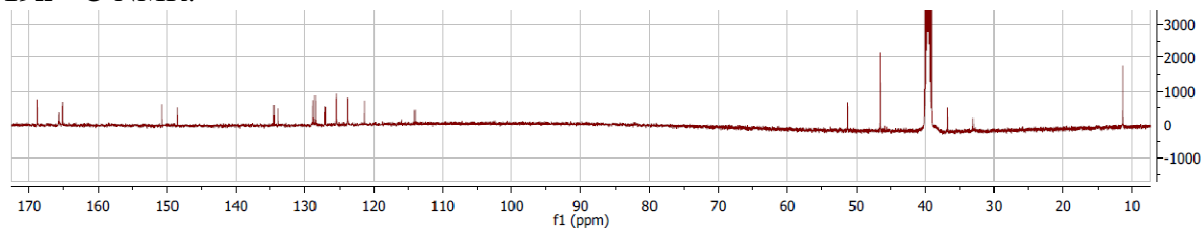
19h ^1H -NMR:**19h ^{13}C -NMR:****19h HPLC:**

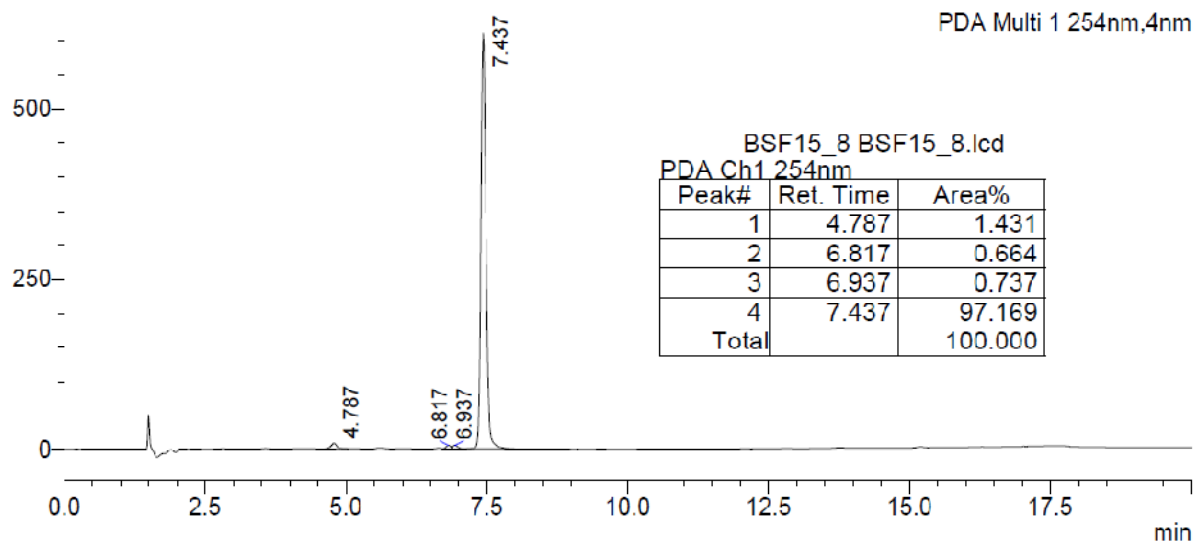
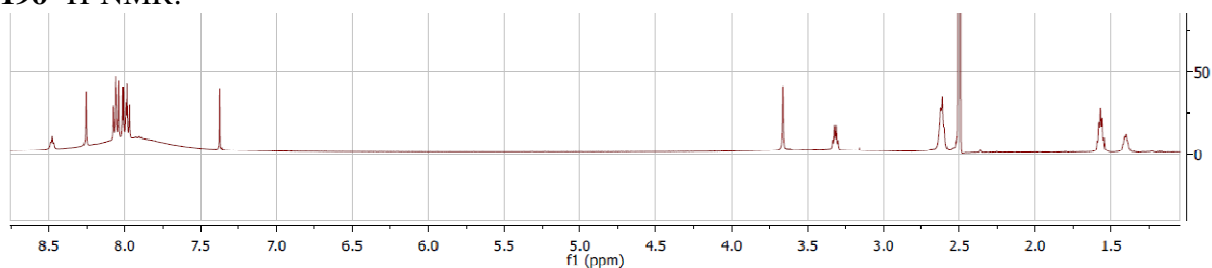
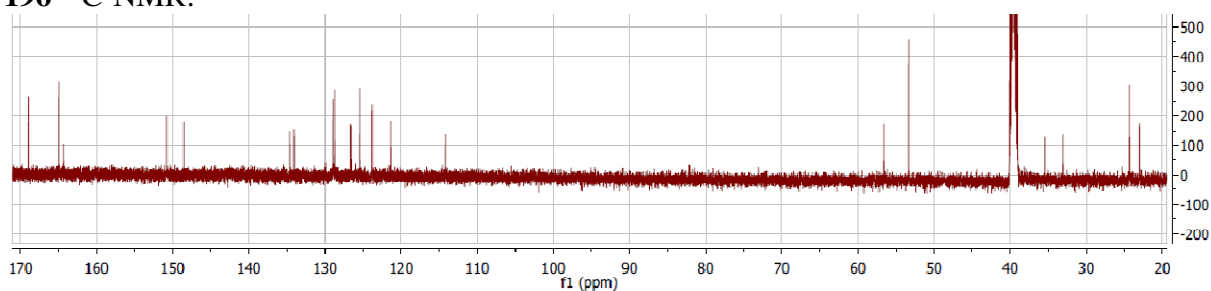
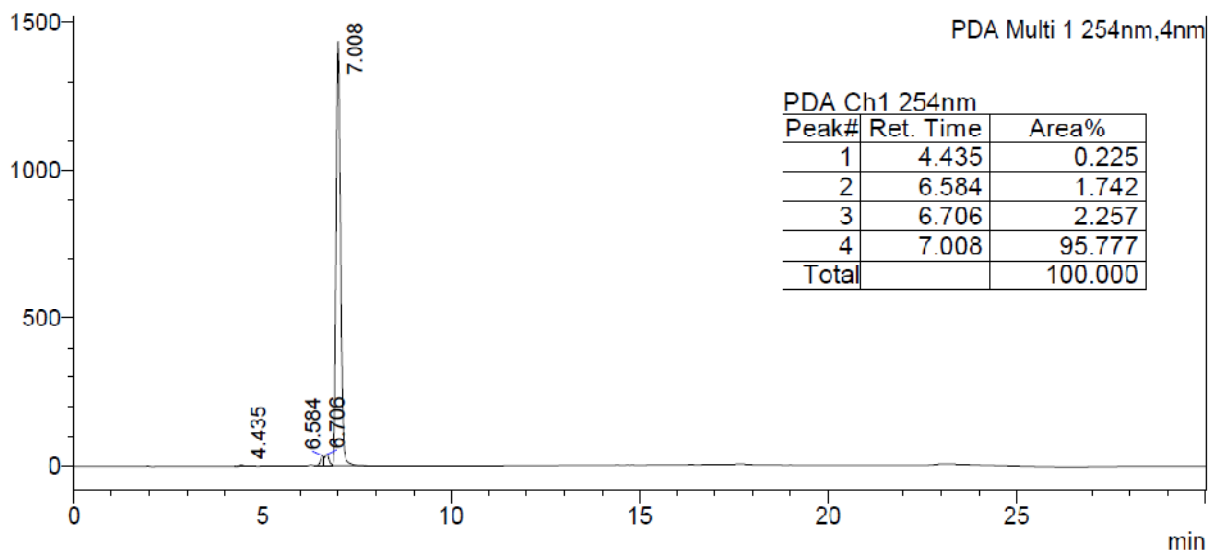
19i $^1\text{H-NMR}$:**19i** $^{13}\text{C-NMR}$:**19i** HPLC:

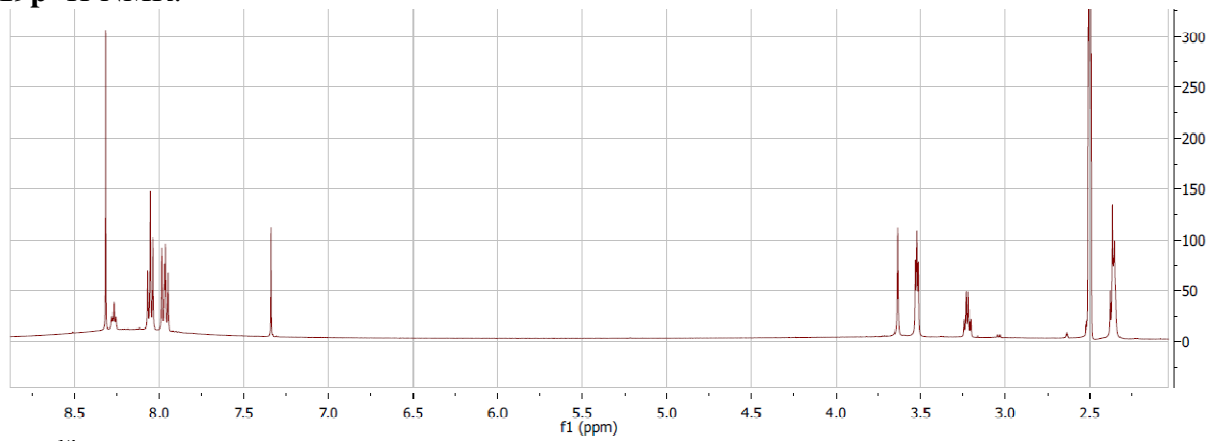
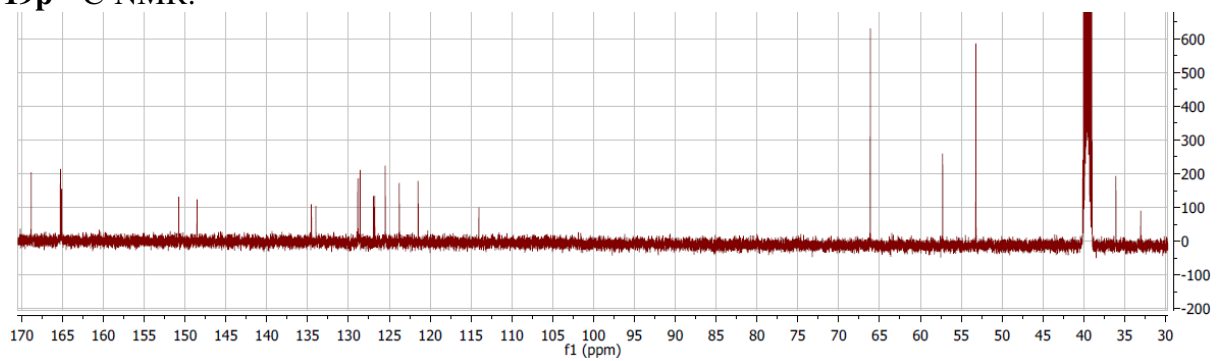
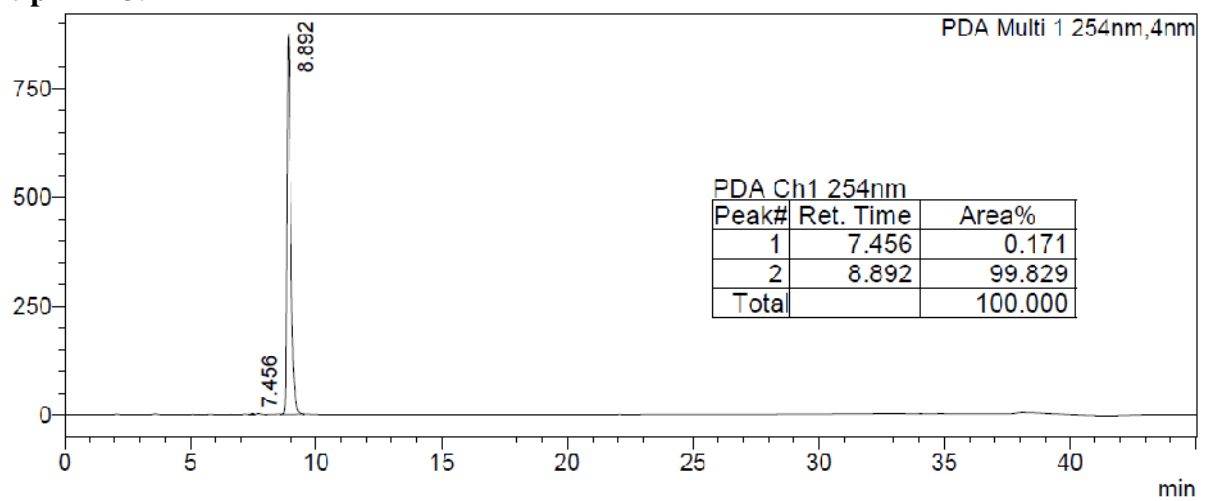
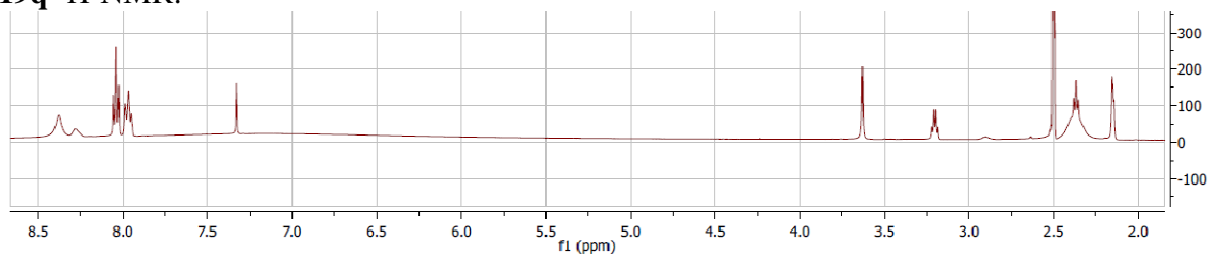
19j $^1\text{H-NMR}$:**19j** $^{13}\text{C-NMR}$:**19j** HPLC:

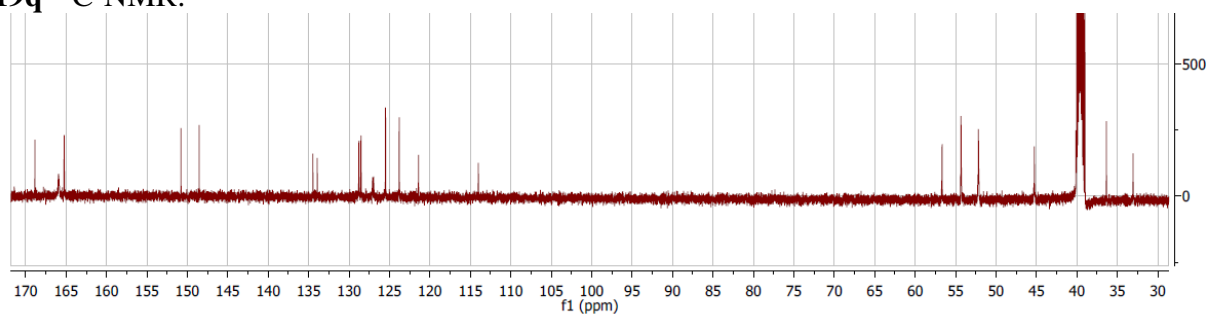
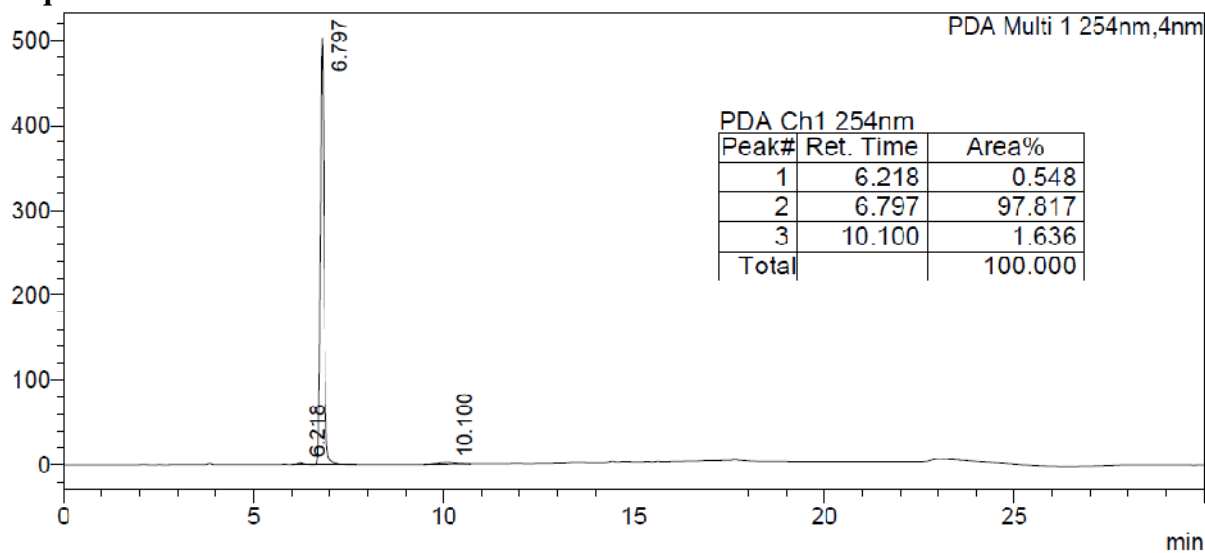
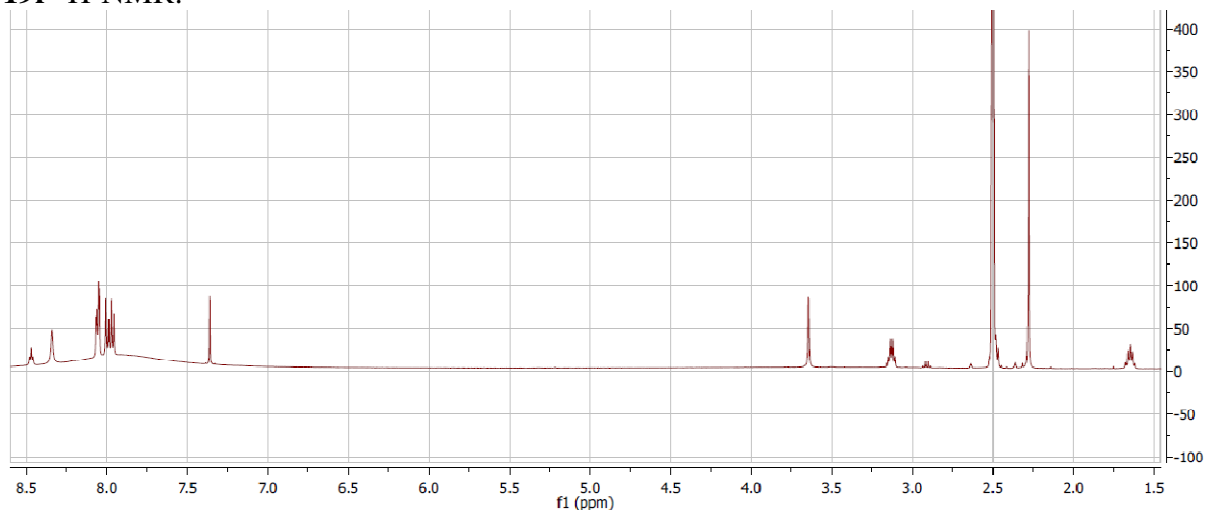
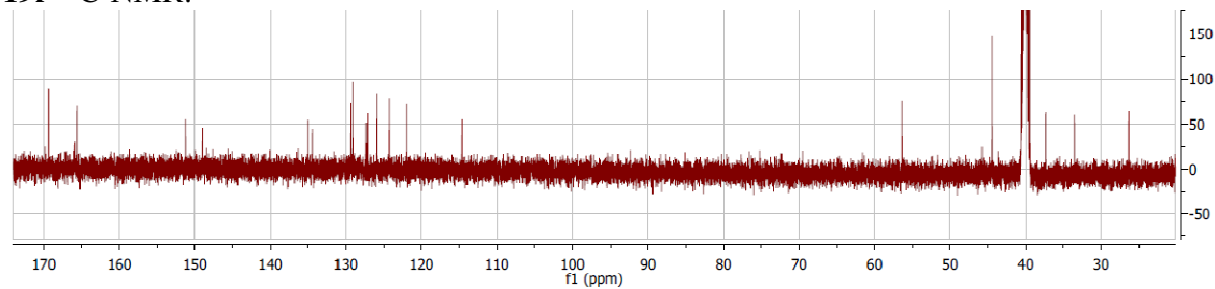
19k $^1\text{H-NMR}$:**19k** $^{13}\text{C-NMR}$:**19k** HPLC:**19l** $^1\text{H-NMR}$:

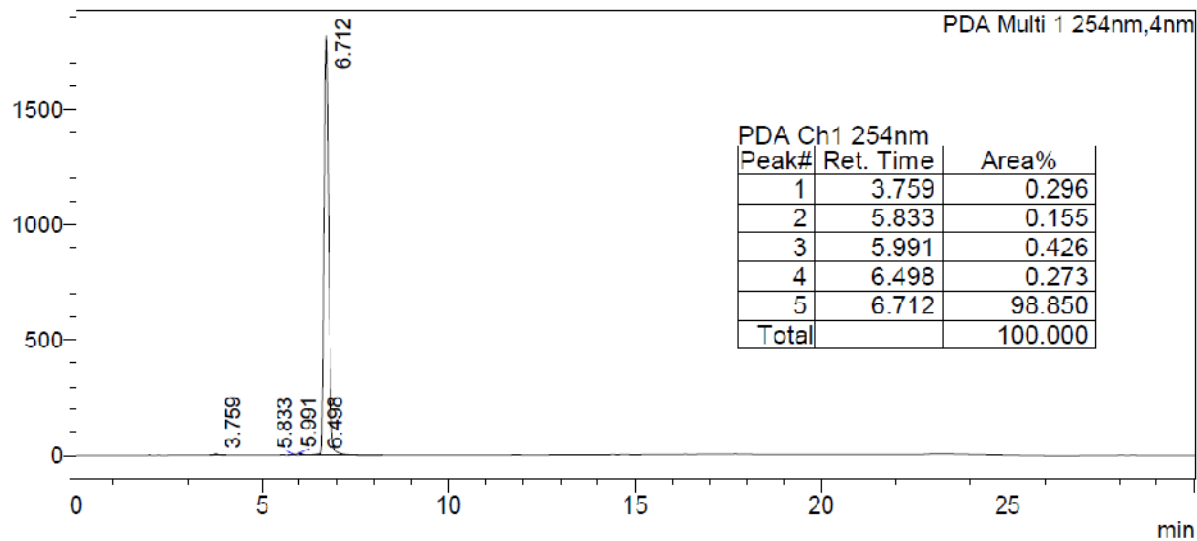
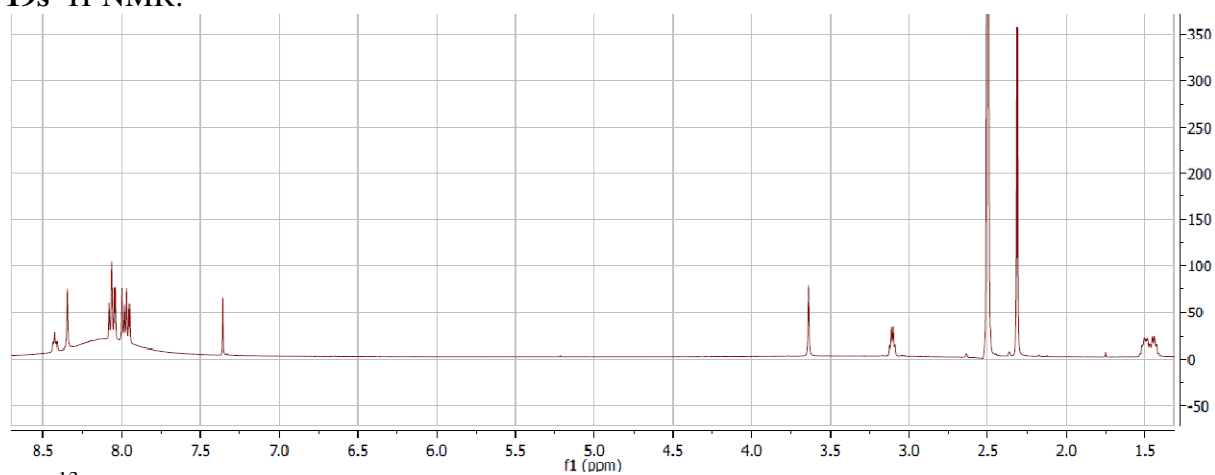
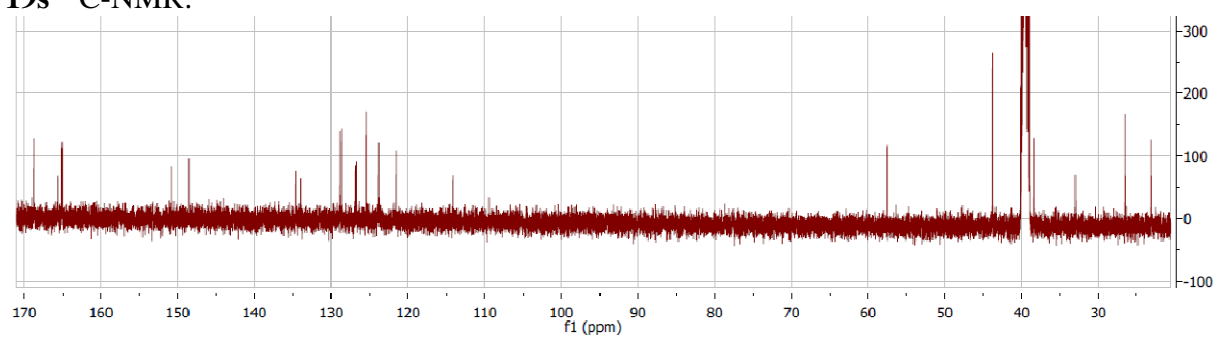
19l ^{13}C -NMR:**19l** HPLC:**19m** ^1H -NMR:

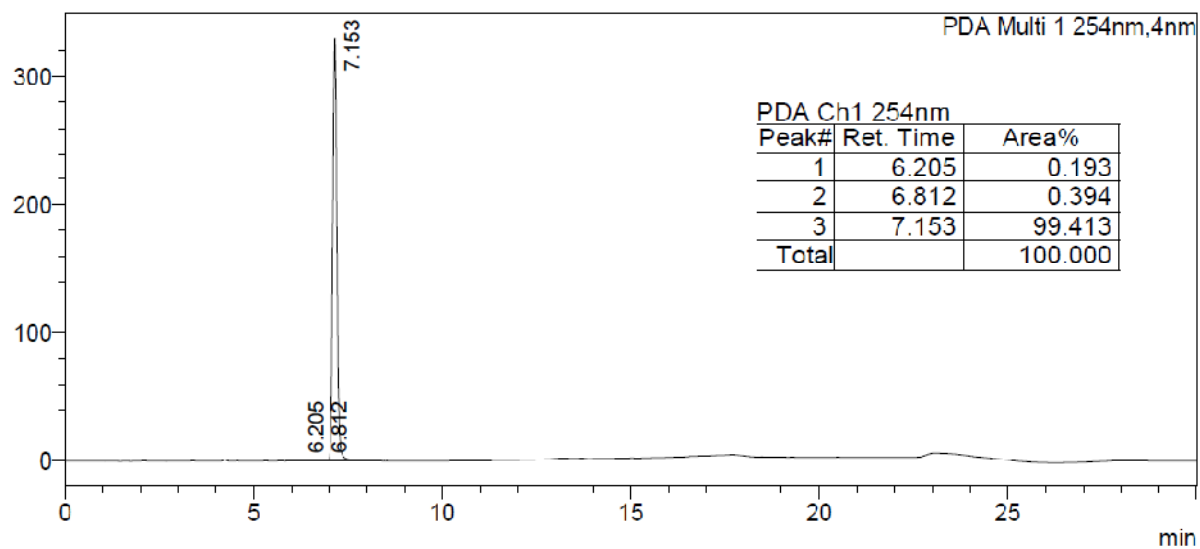
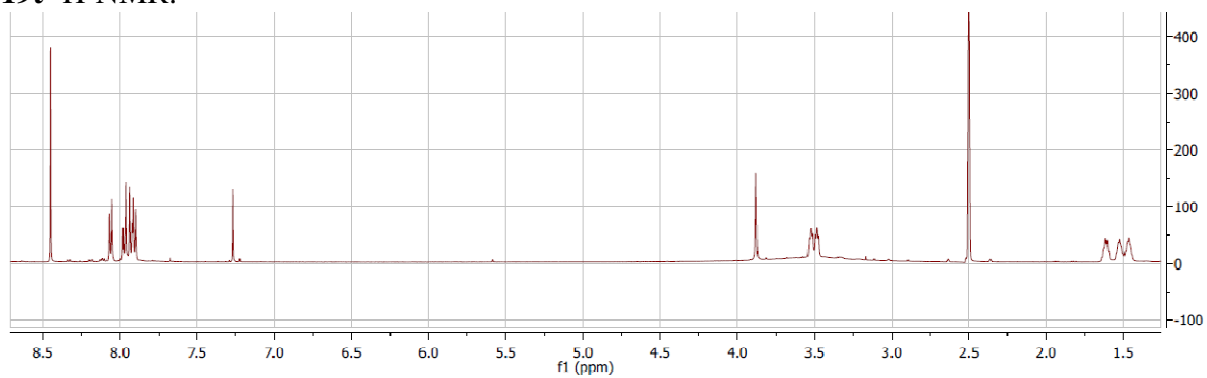
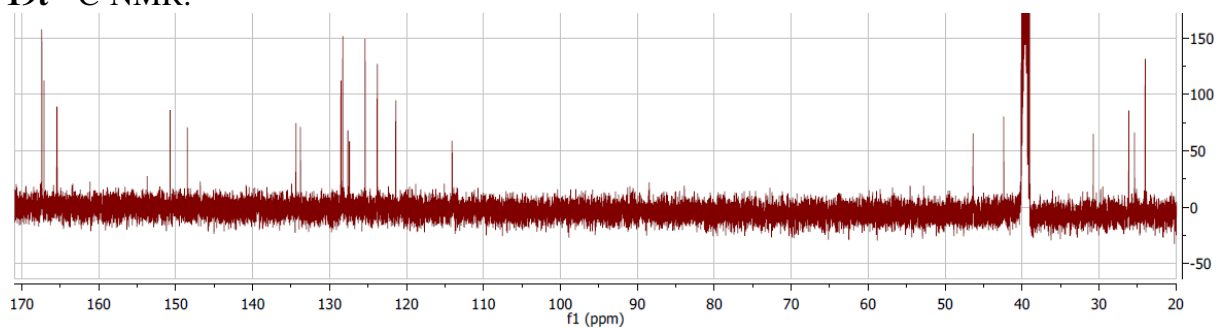
19m ^{13}C -NMR:**19m** HPLC:**19n** ^1H -NMR:**19n** ^{13}C -NMR:

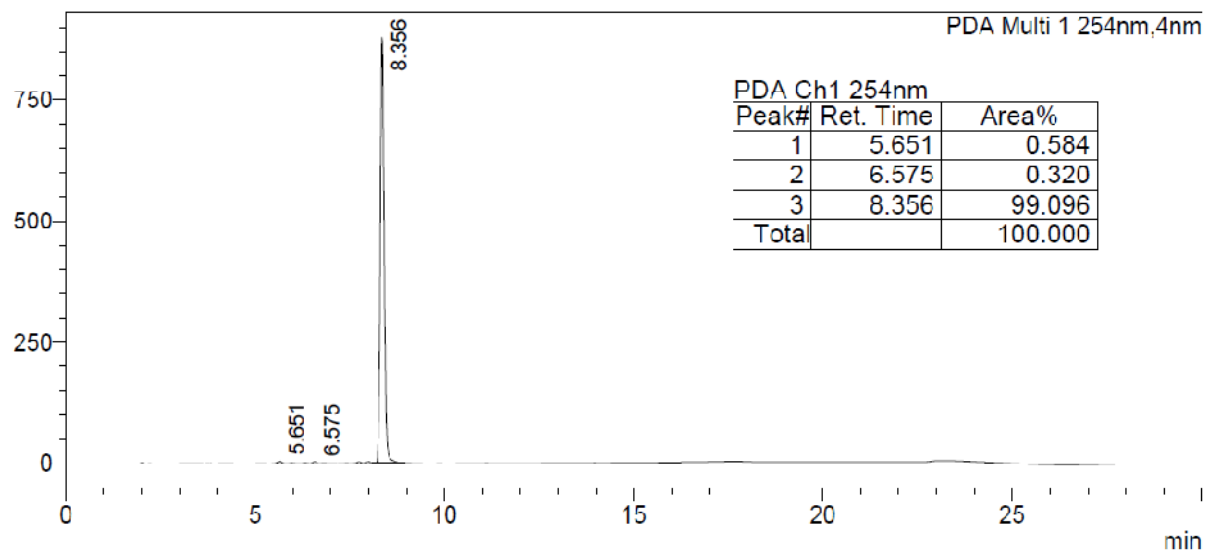
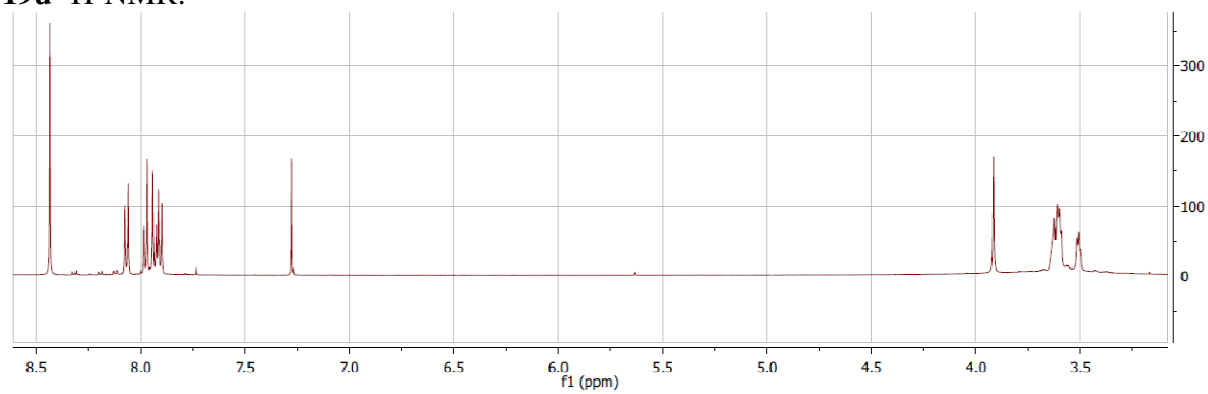
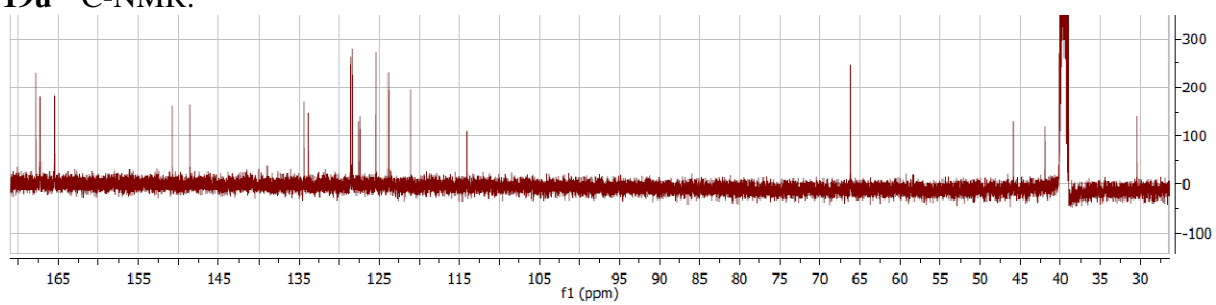
19n HPLC:**19o ¹H-NMR:****19o ¹³C-NMR:****19o HPLC:**

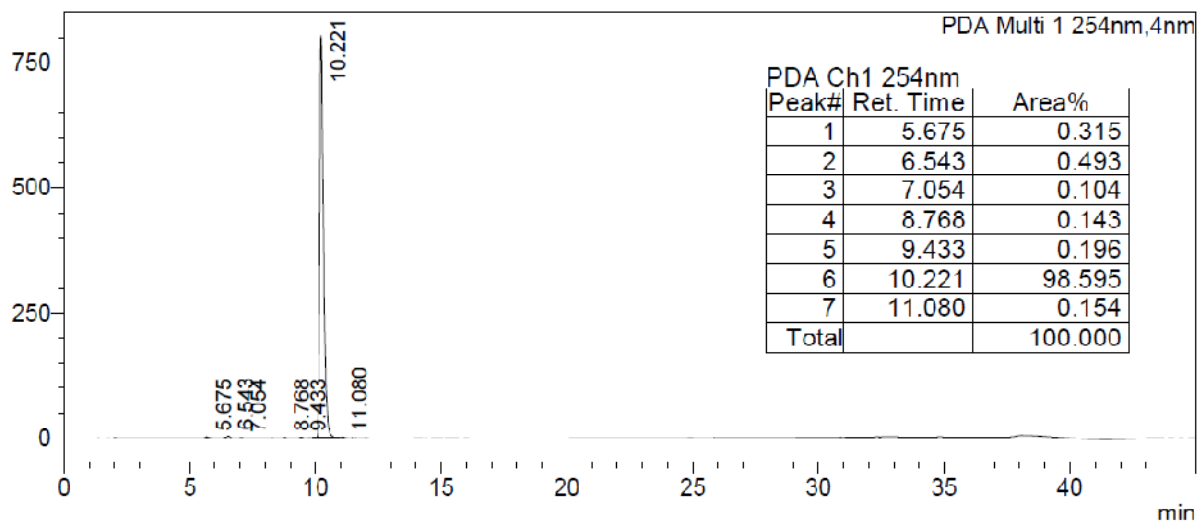
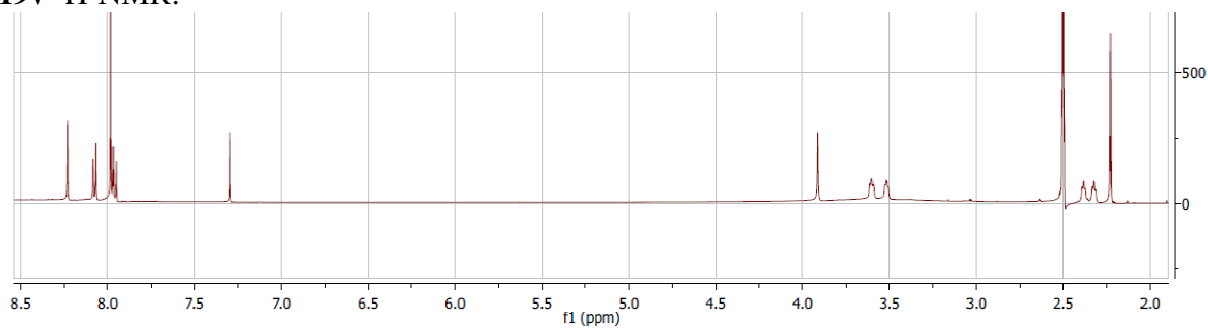
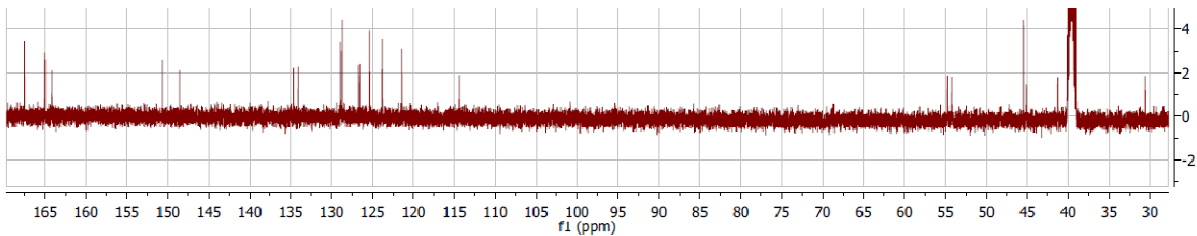
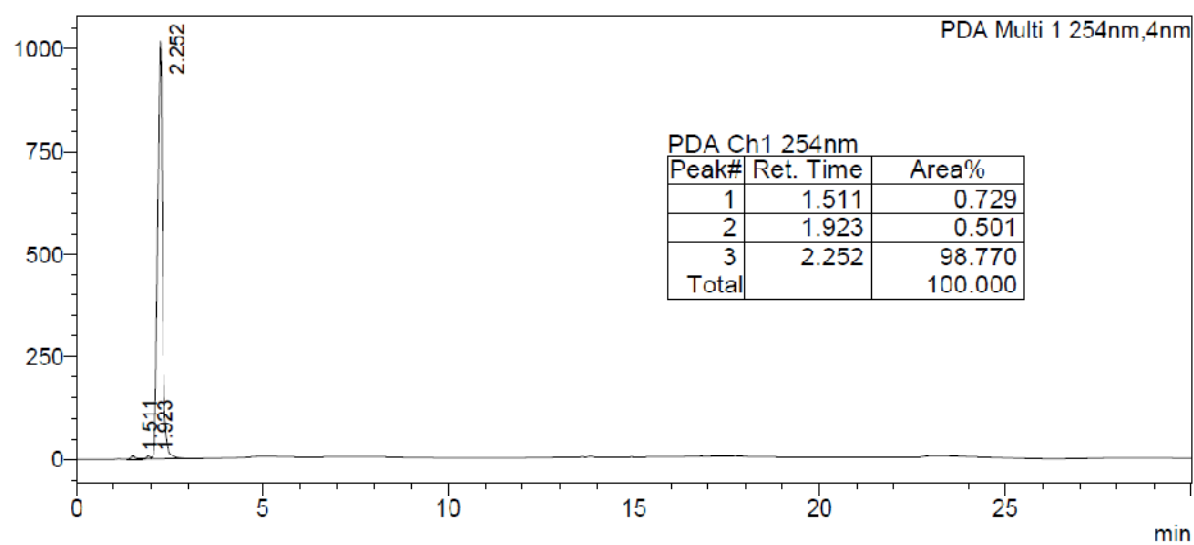
19p $^1\text{H-NMR}$:**19p** $^{13}\text{C-NMR}$:**19p** HPLC:**19q** $^1\text{H-NMR}$:

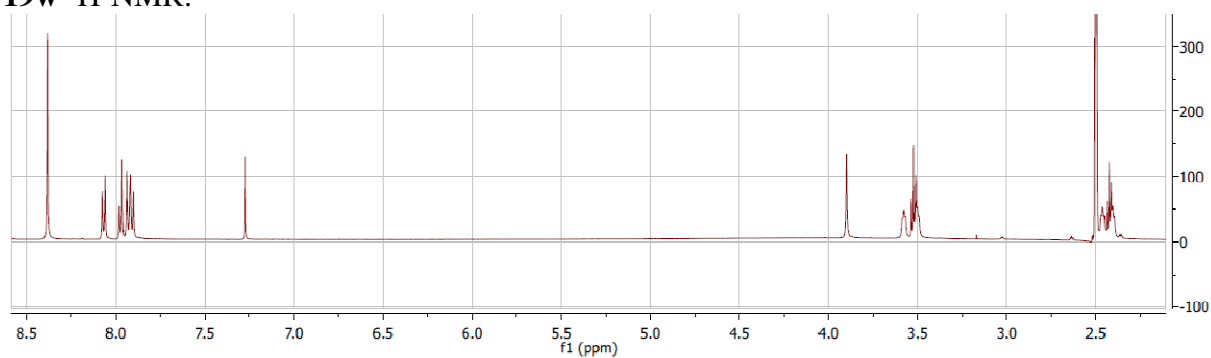
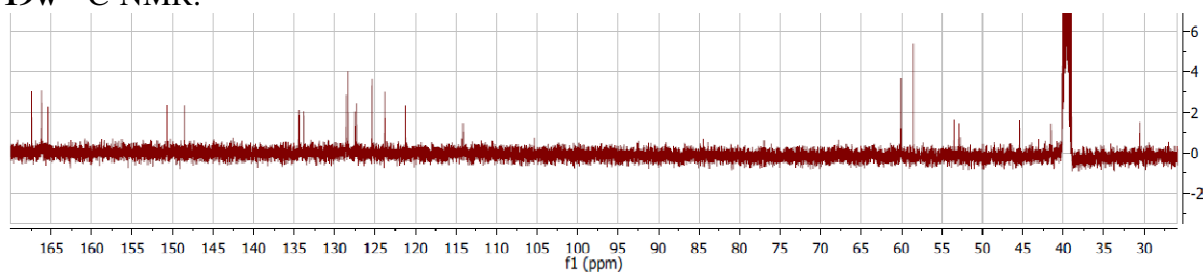
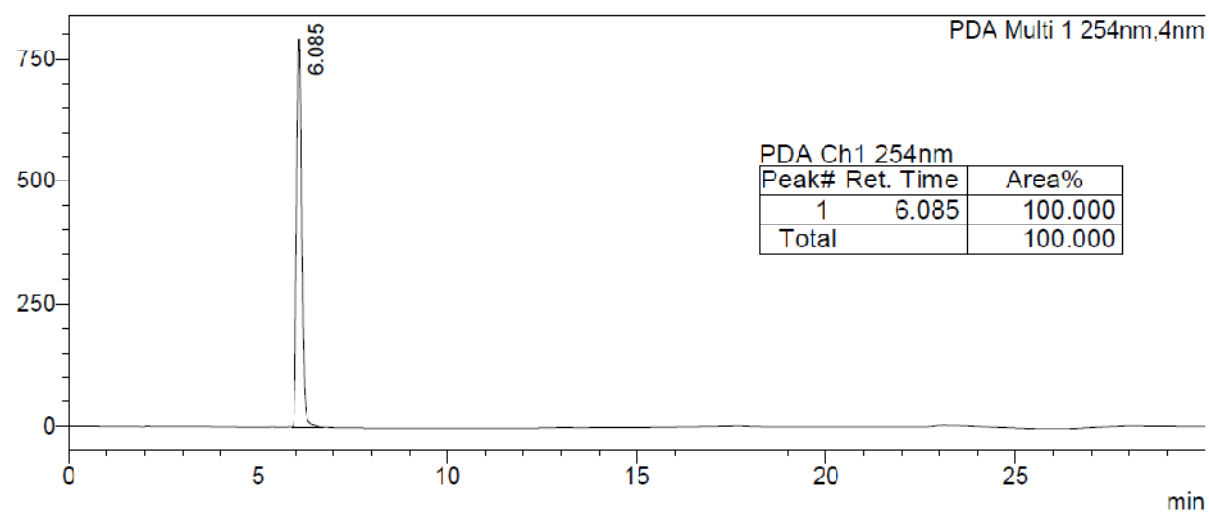
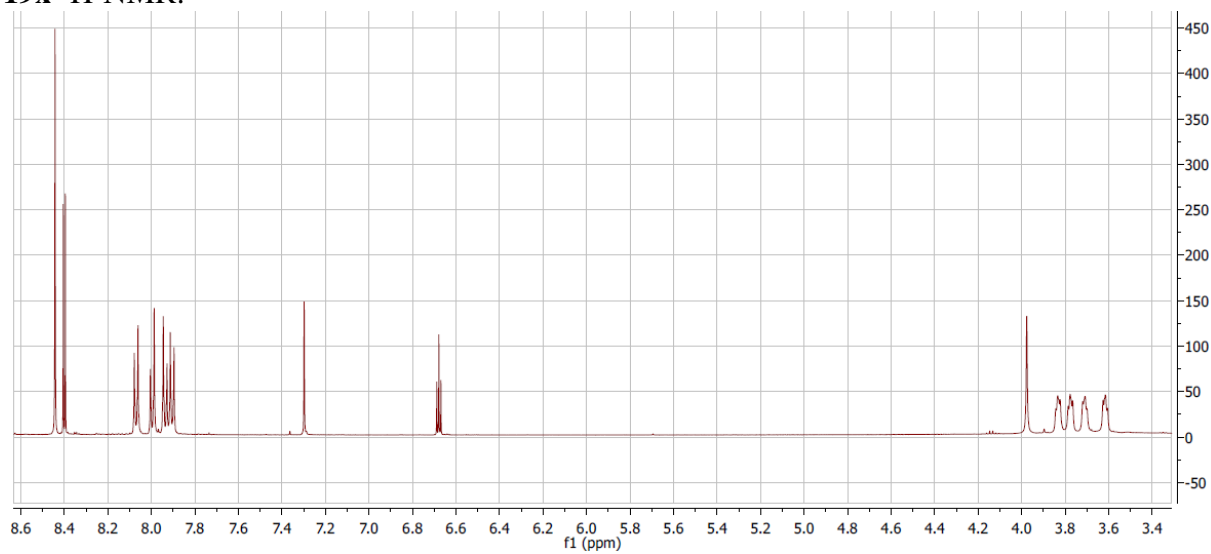
19q ^{13}C -NMR:**19q** HPLC:**19r** ^1H -NMR:**19r** ^{13}C -NMR:

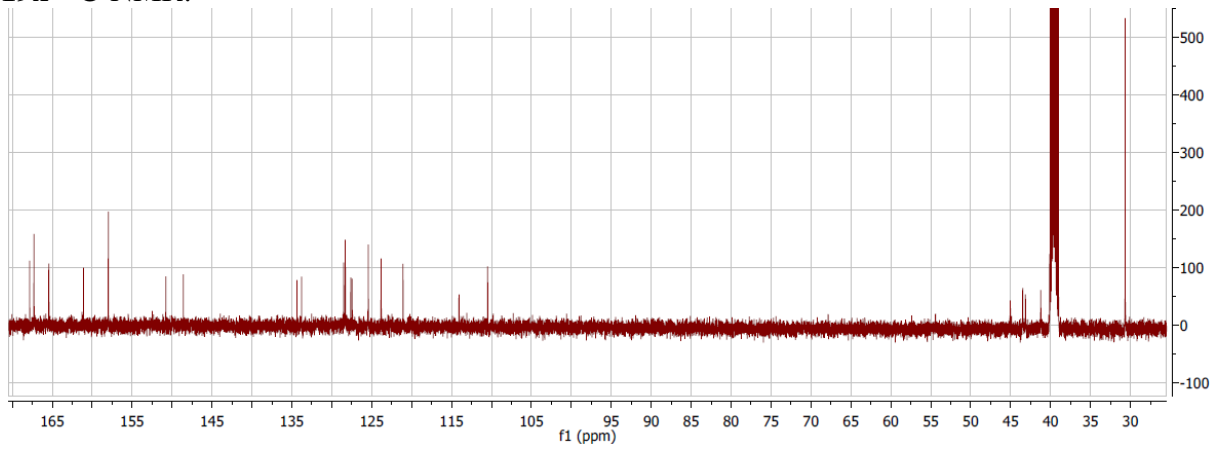
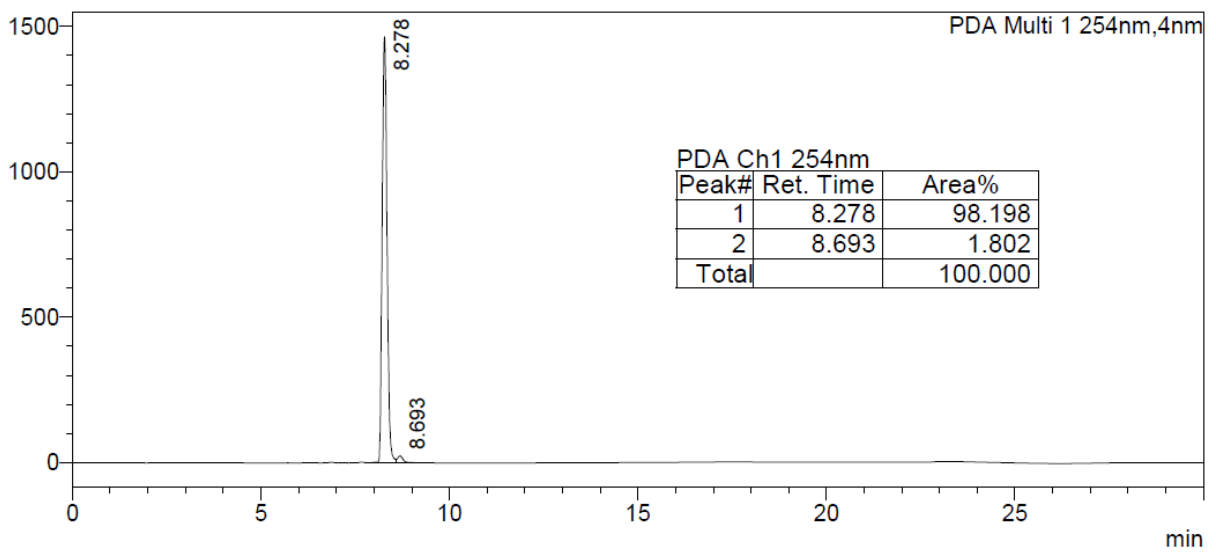
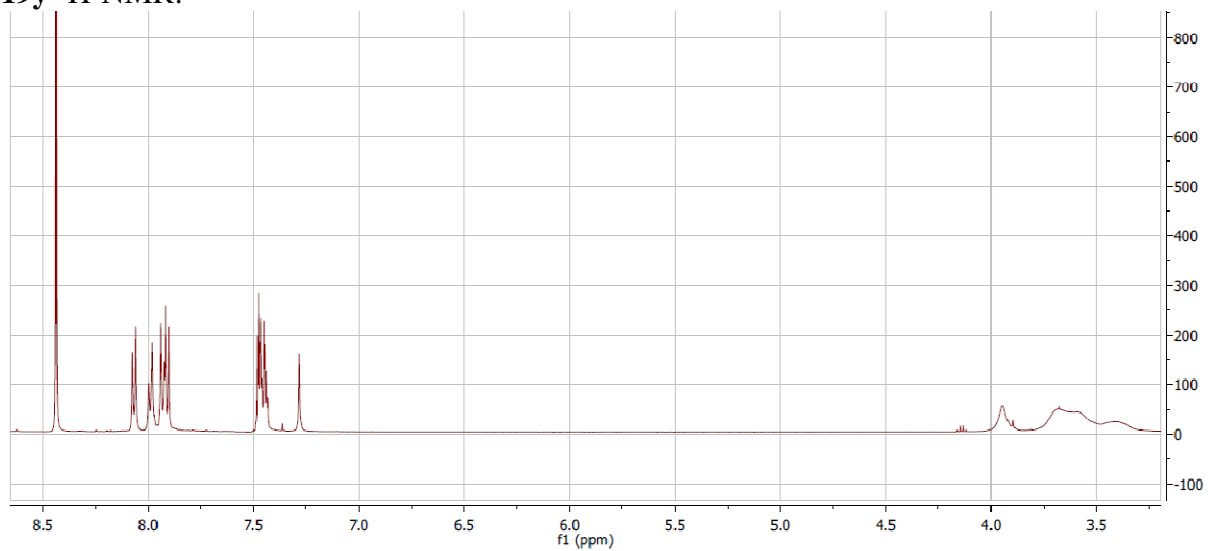
19r HPLC:**19s ¹H-NMR:****19s ¹³C-NMR:**

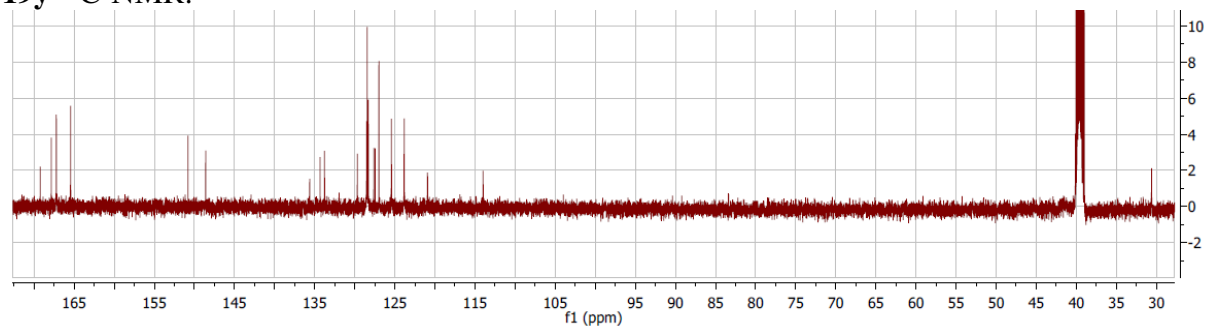
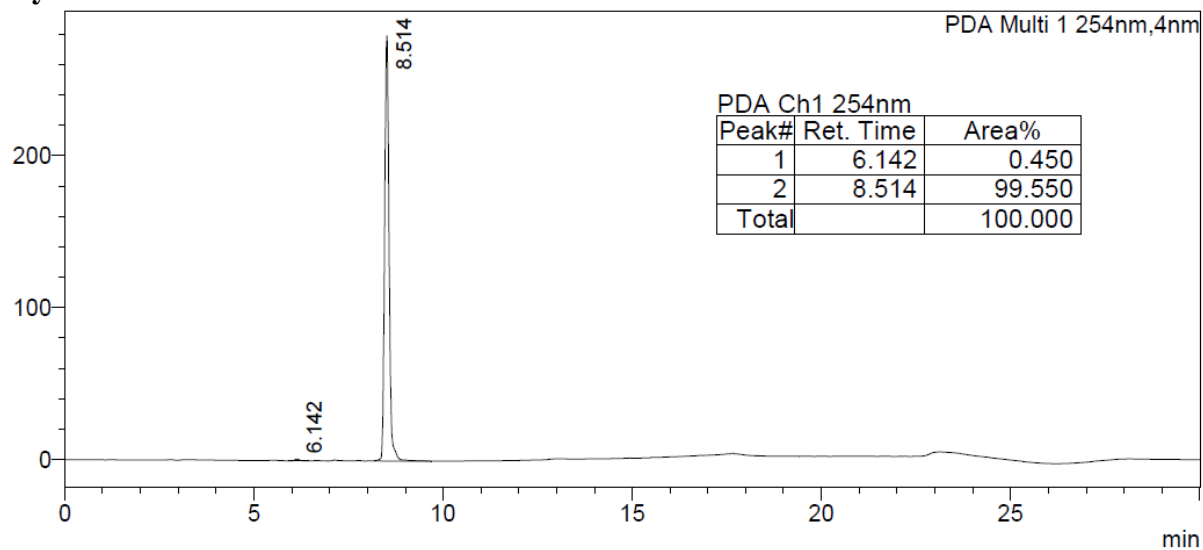
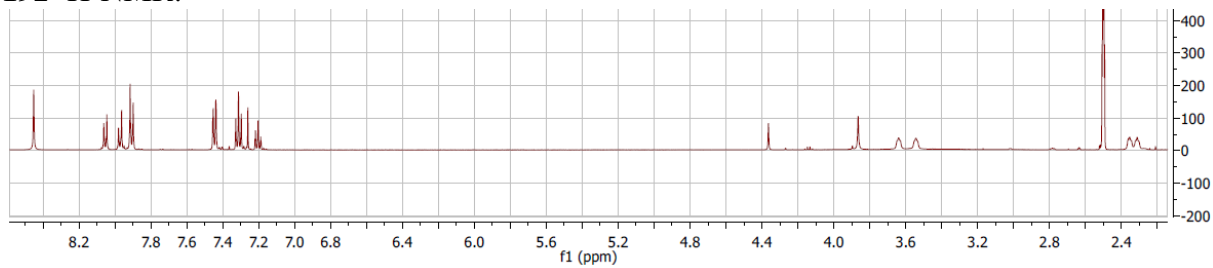
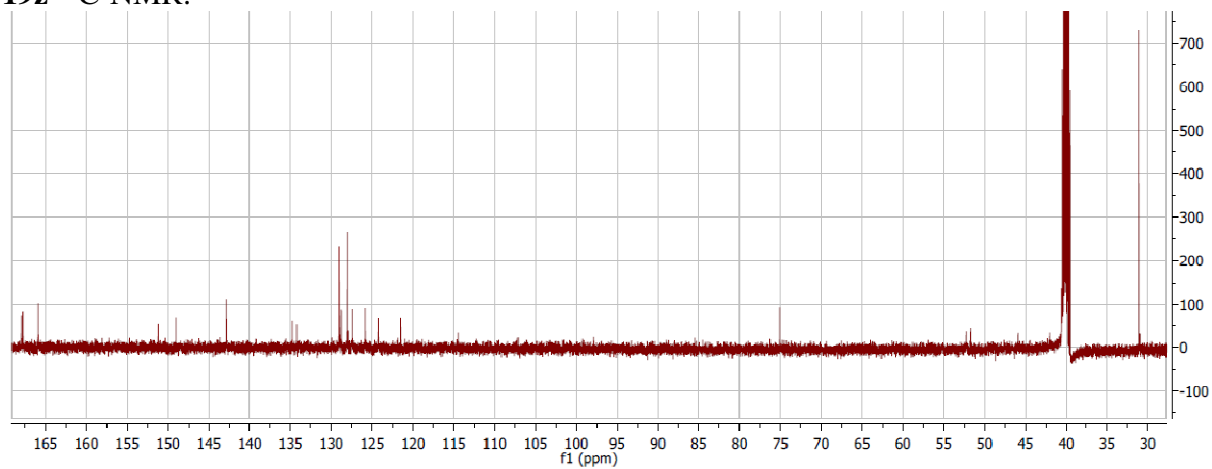
19s HPLC:**19t ¹H-NMR:****19t ¹³C-NMR:**

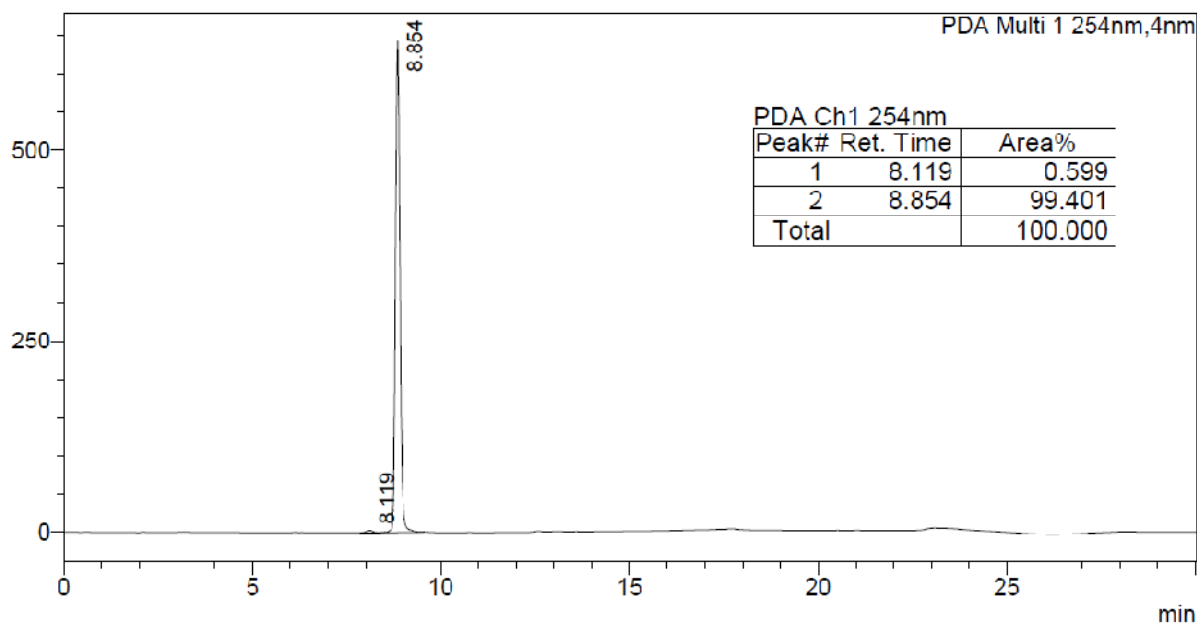
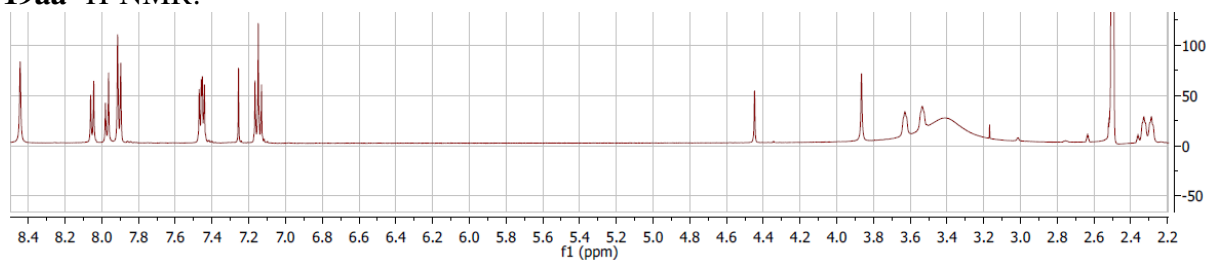
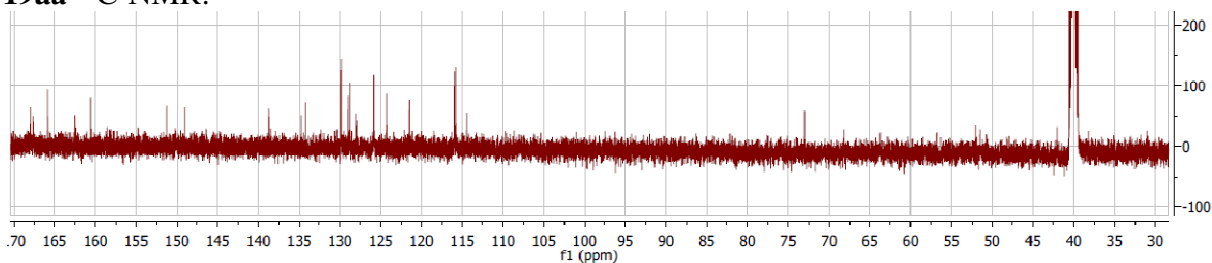
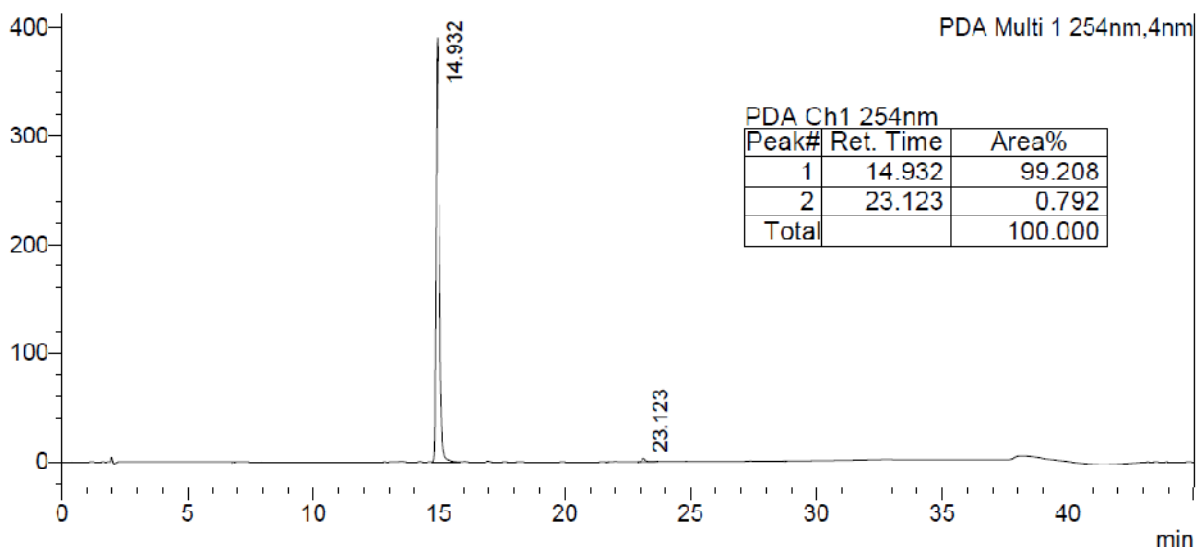
19t HPLC:**19u ¹H-NMR:****19u ¹³C-NMR:**

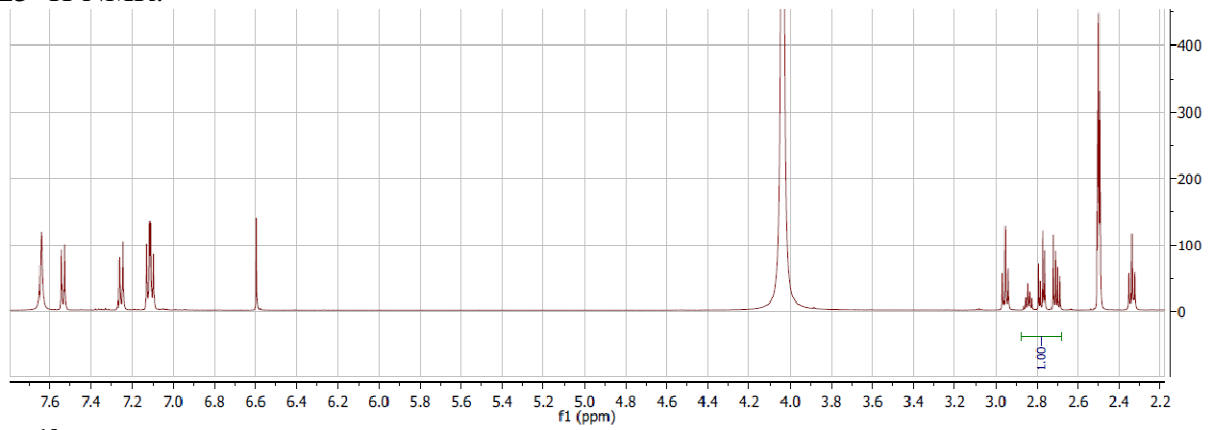
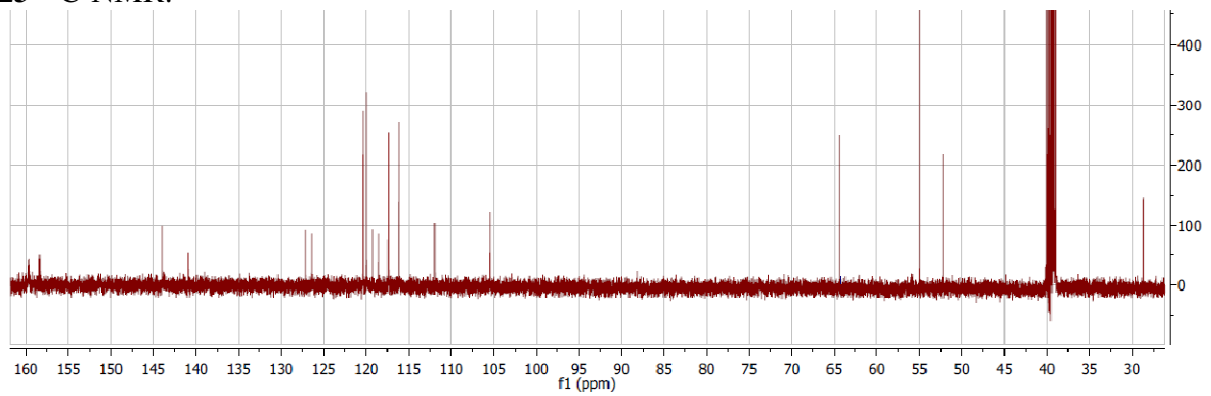
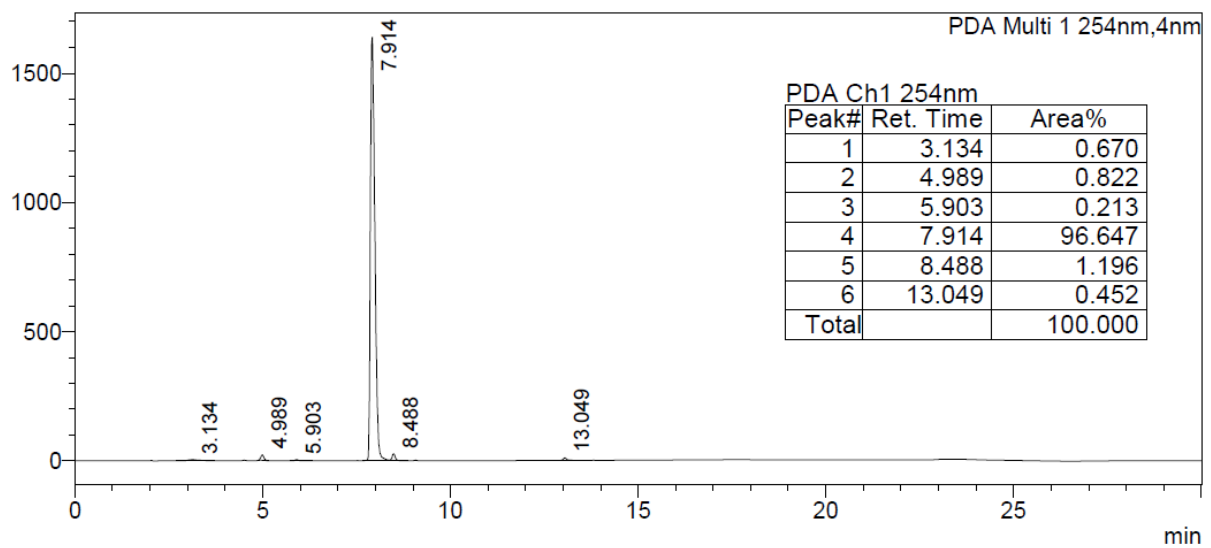
19u HPLC:**19v ¹H-NMR:****19v ¹³C-NMR:****19v HPLC:**

19w $^1\text{H-NMR}$:**19w** $^{13}\text{C-NMR}$:**19w** HPLC:**19x** $^1\text{H-NMR}$:

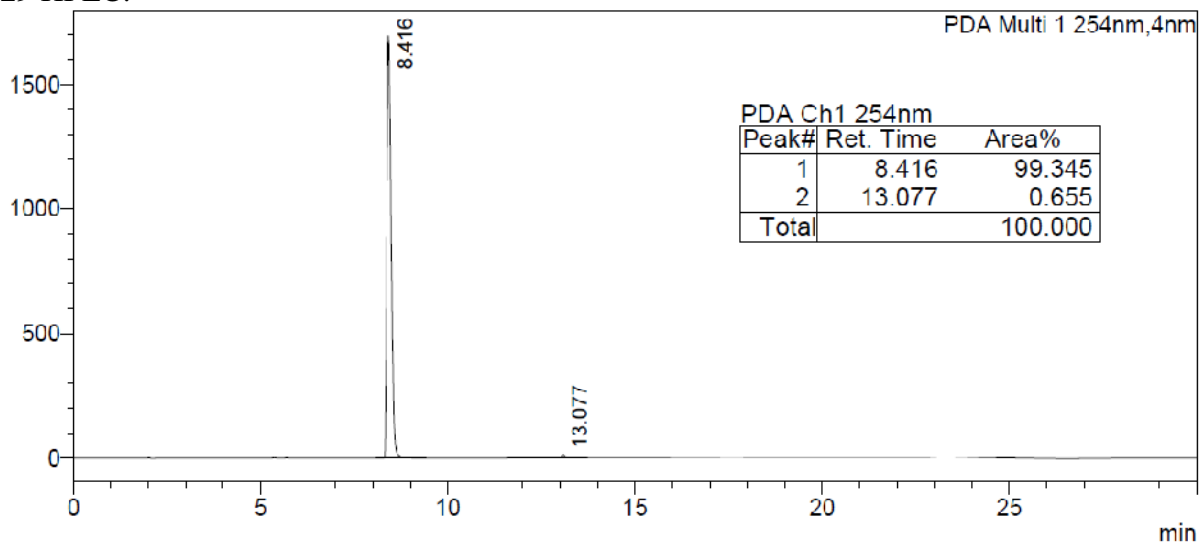
19x ^{13}C -NMR:**19x** HPLC:**19y** ^1H -NMR:

19y ^{13}C -NMR:**19y** HPLC:**19z** ^1H -NMR:**19z** ^{13}C -NMR:

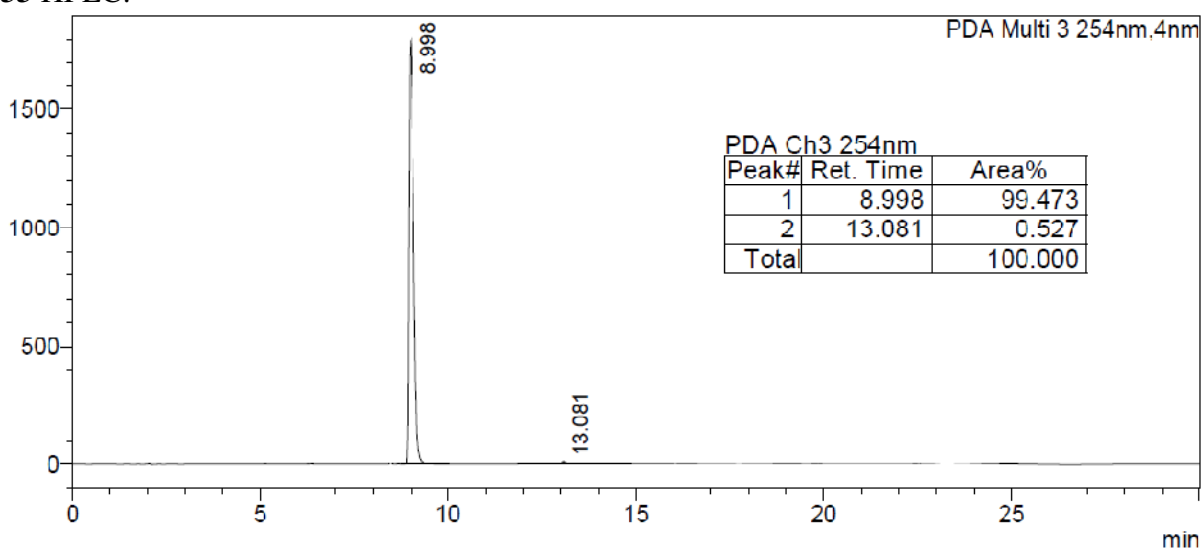
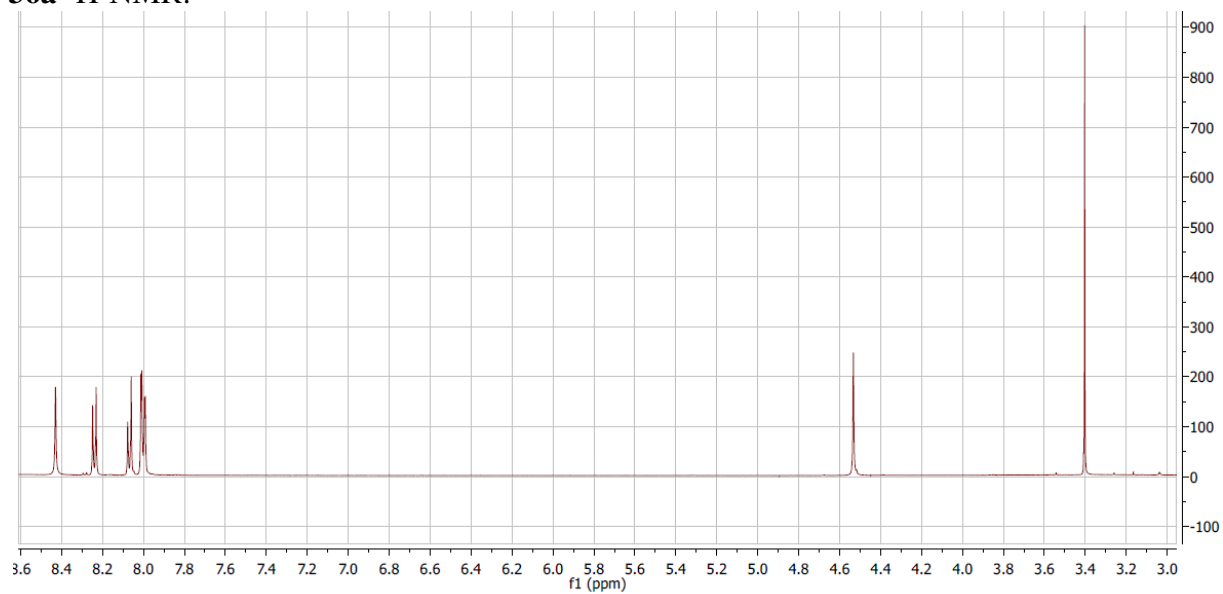
19z HPLC:**19aa ¹H-NMR:****19aa ¹³C-NMR:****19aa HPLC:**

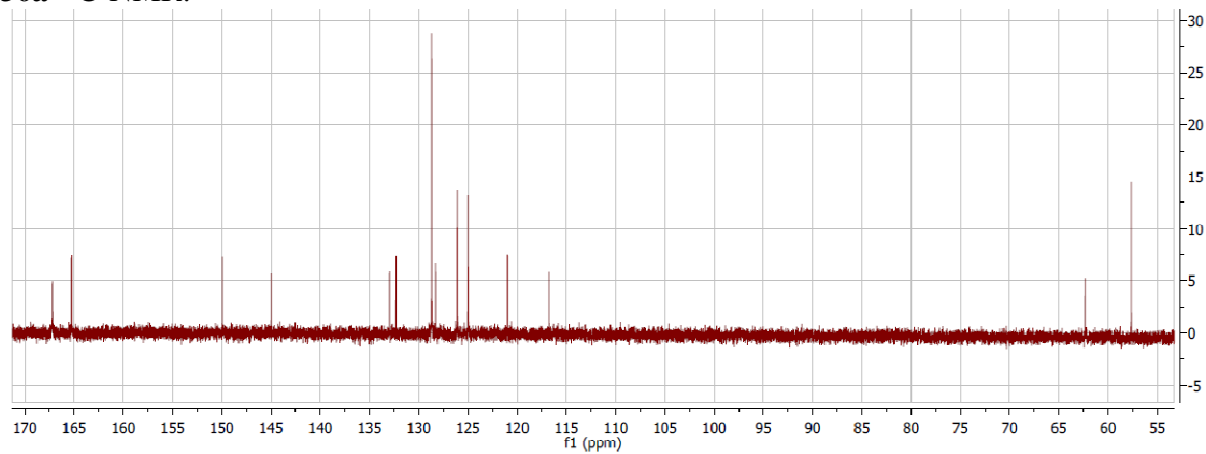
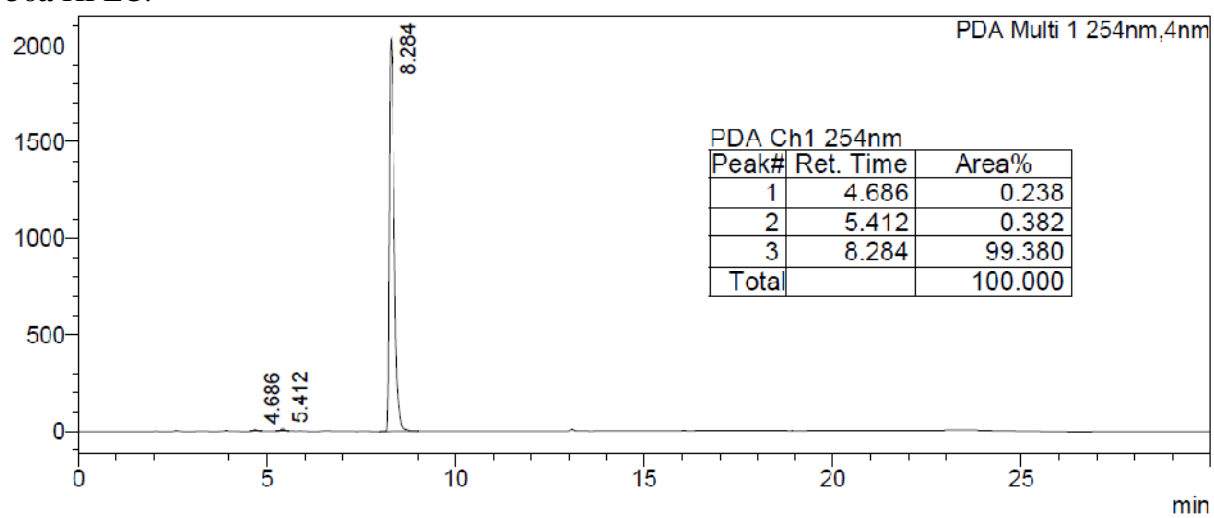
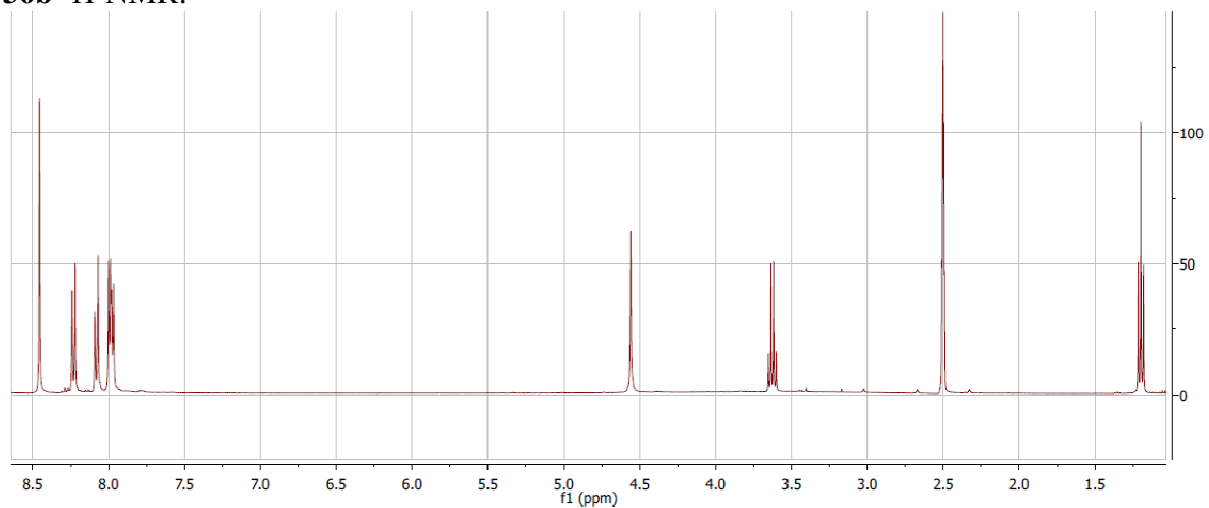
23 $^1\text{H-NMR}$:**23** $^{13}\text{C-NMR}$:**23** HPLC:

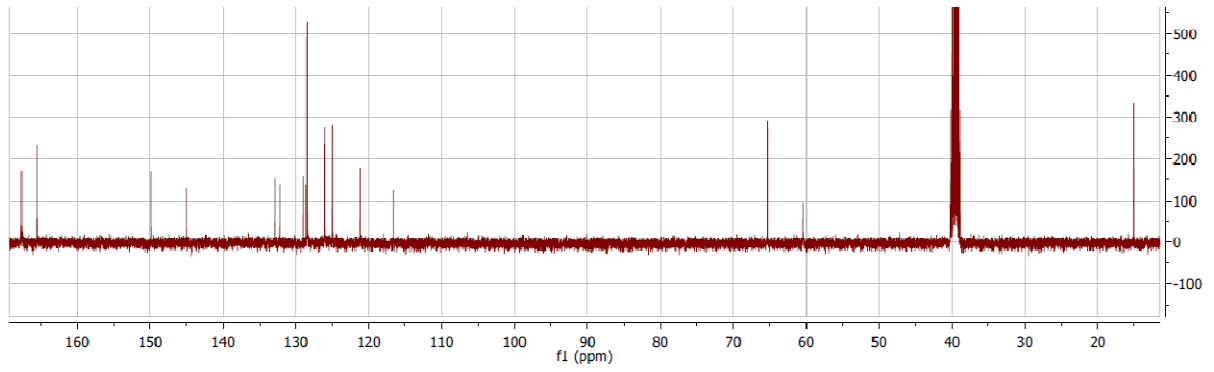
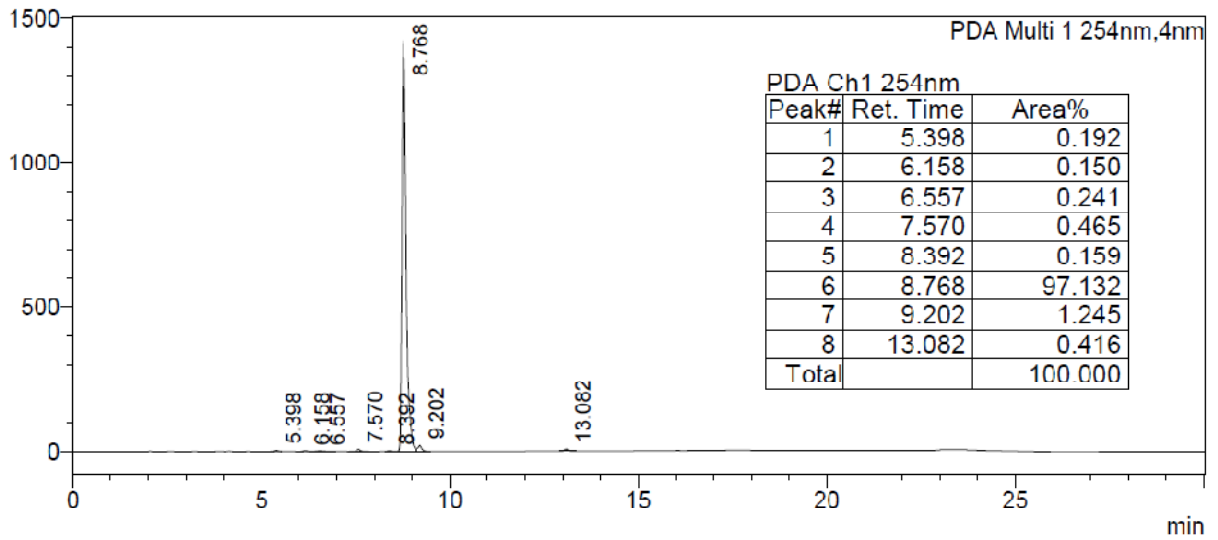
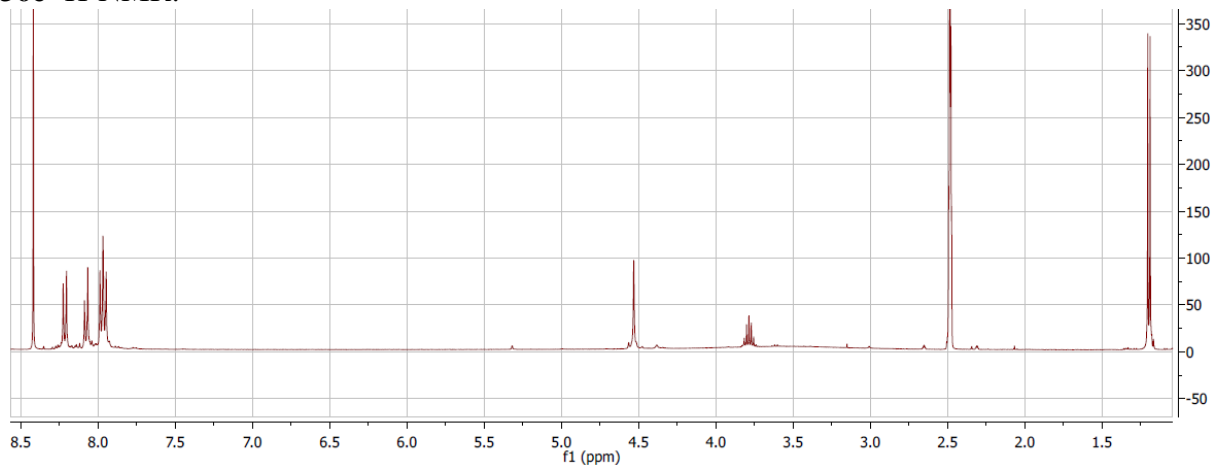
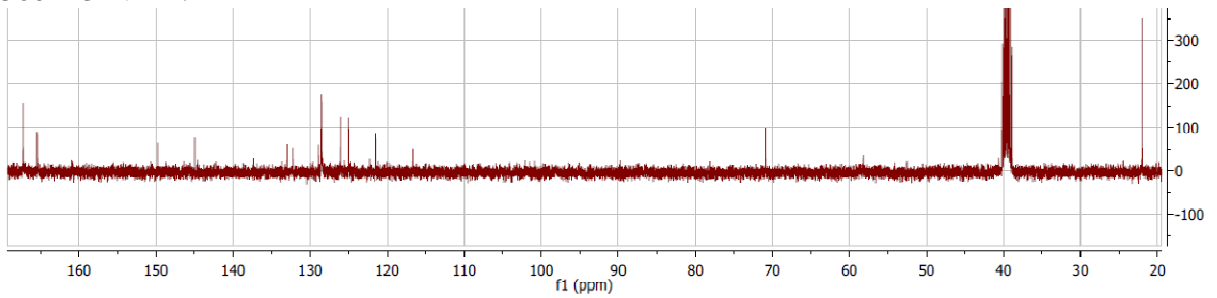
29 HPLC:

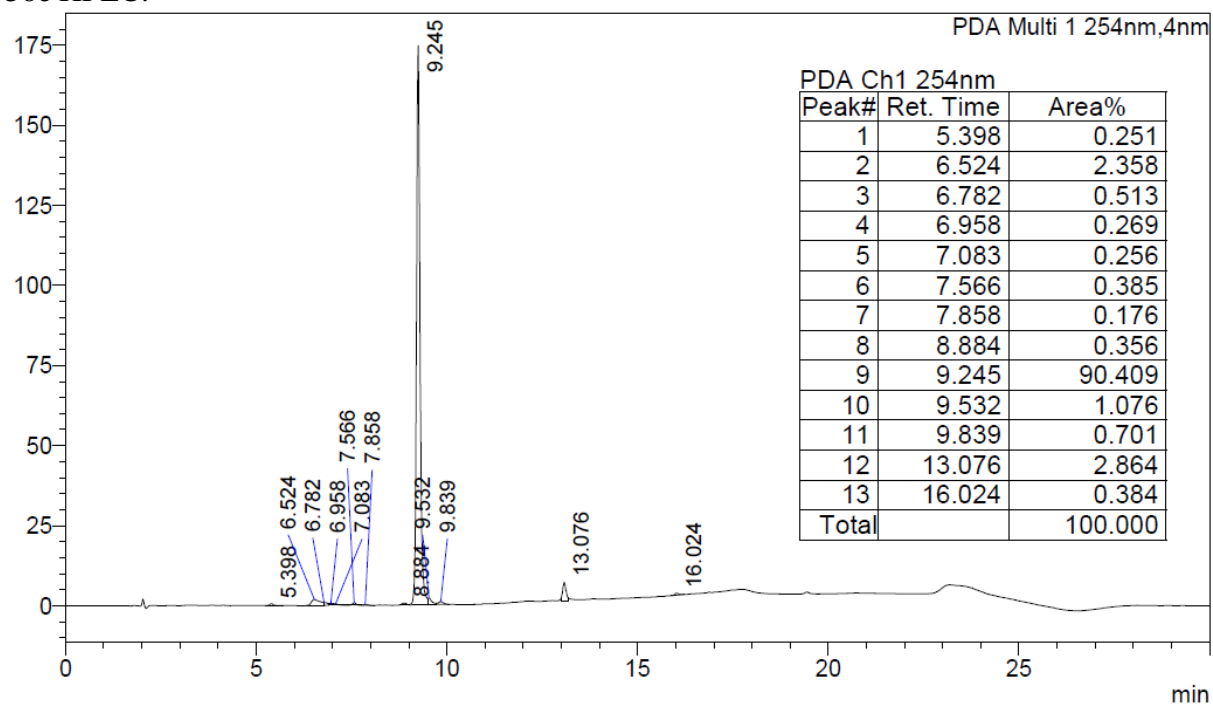
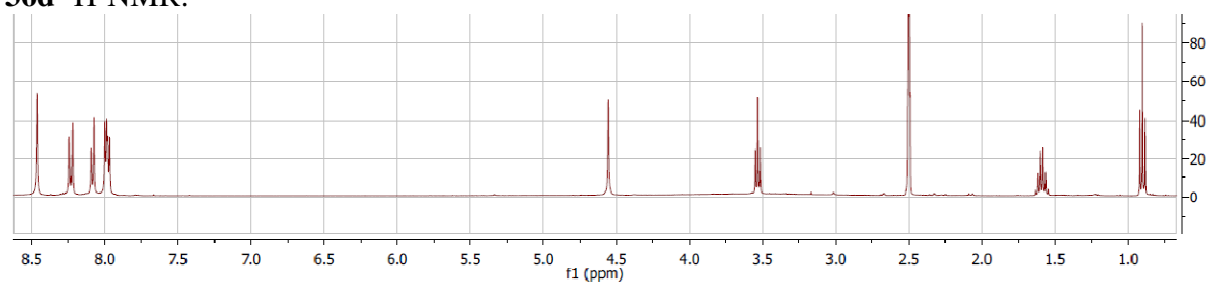
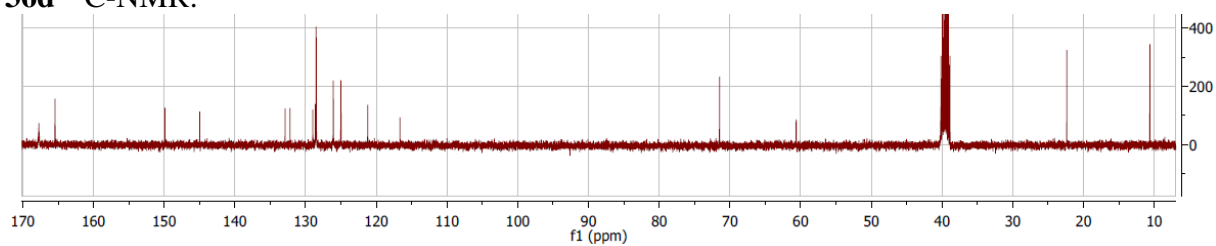


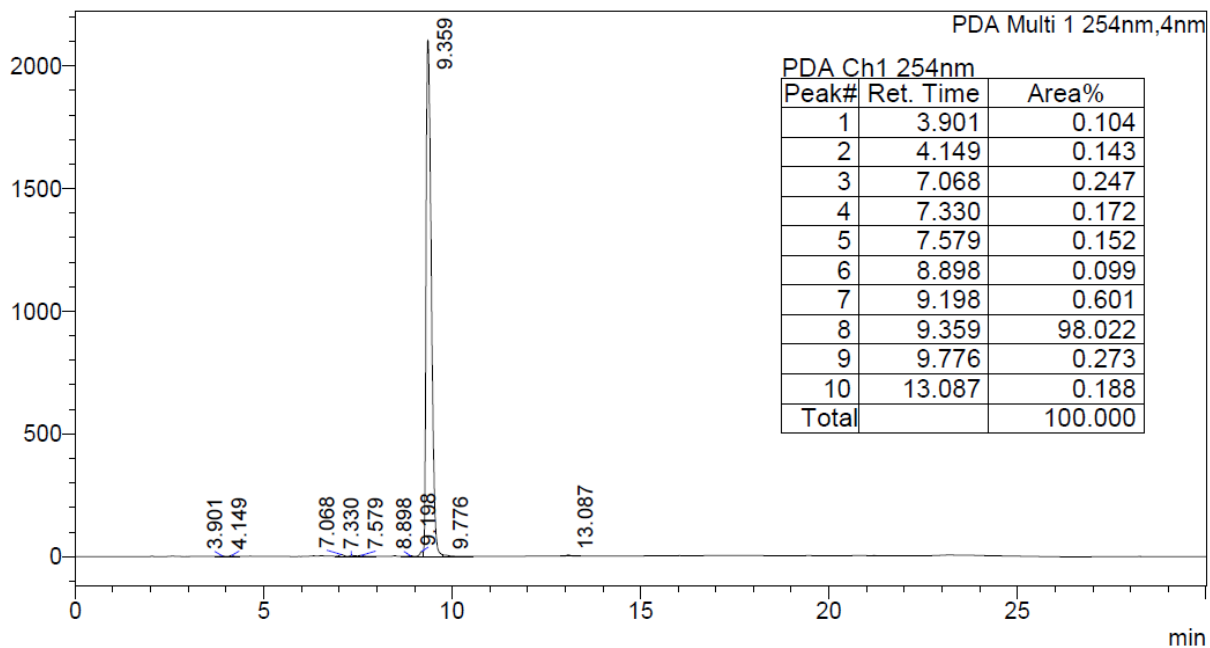
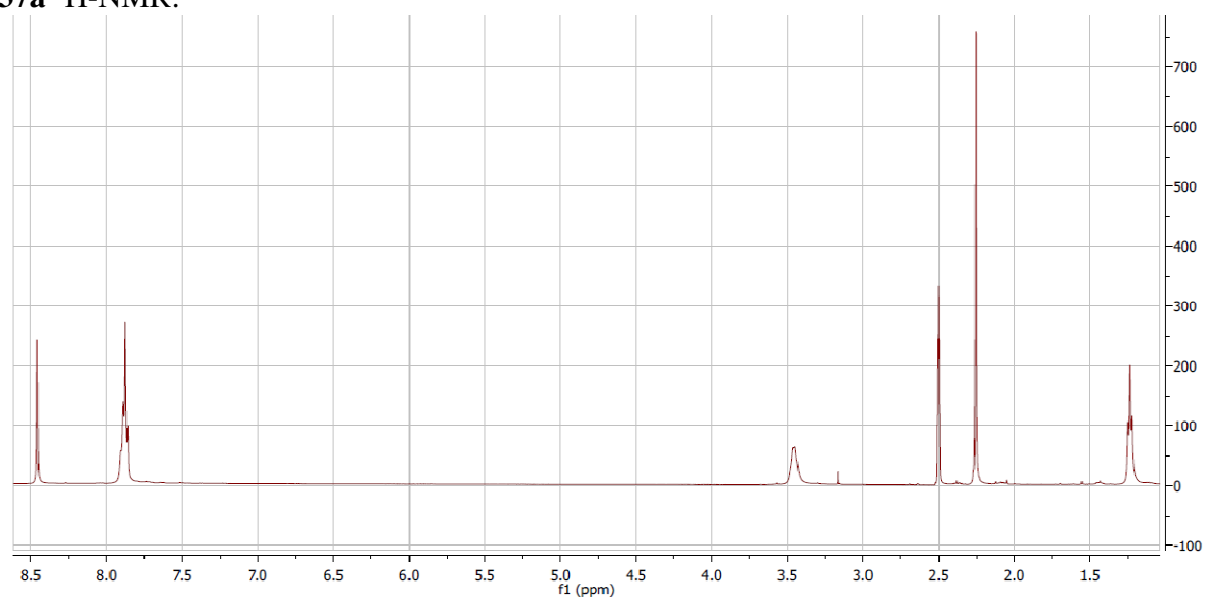
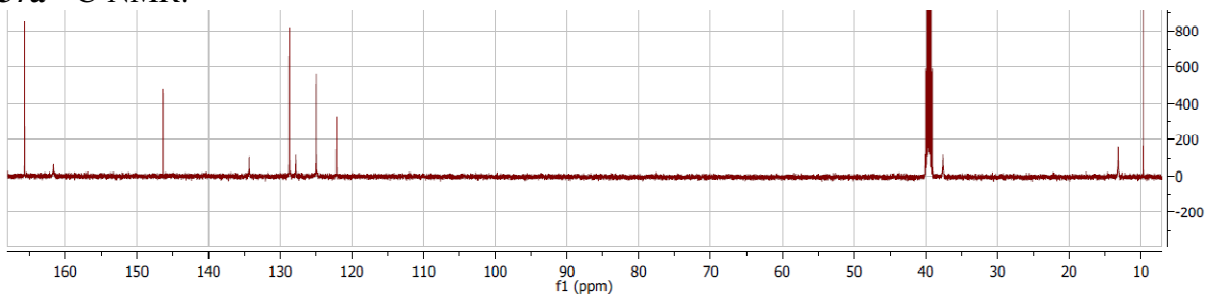
33 HPLC:

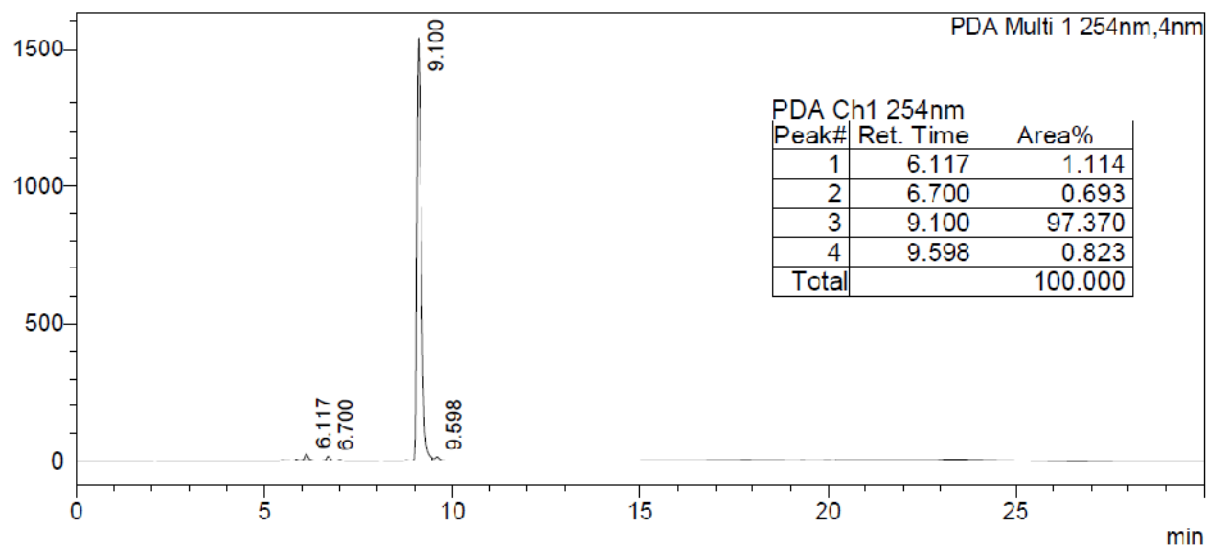
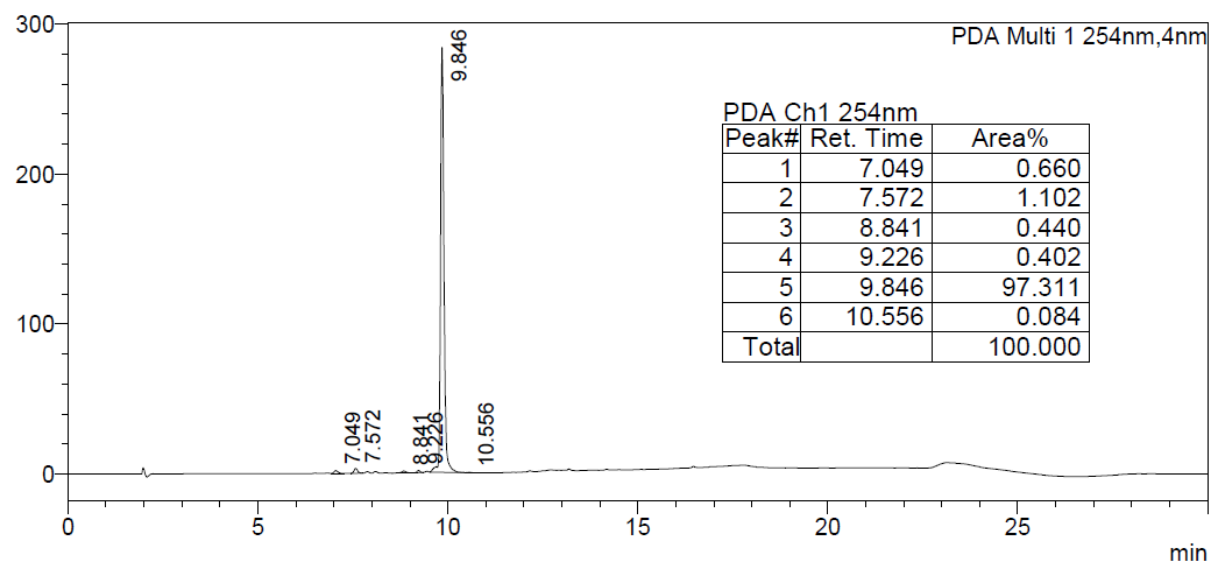
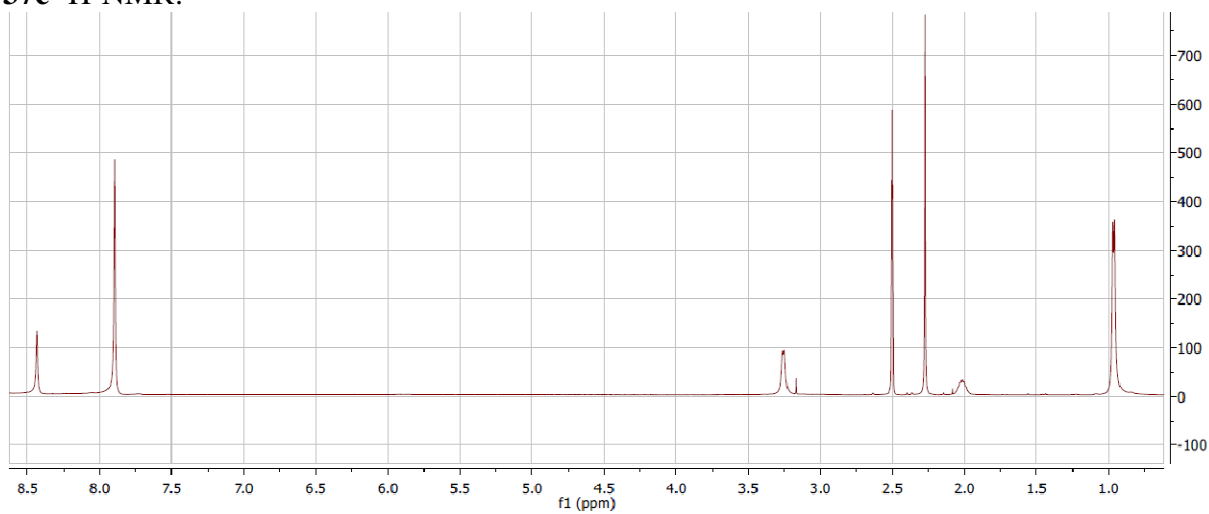
36a $^1\text{H-NMR}$:

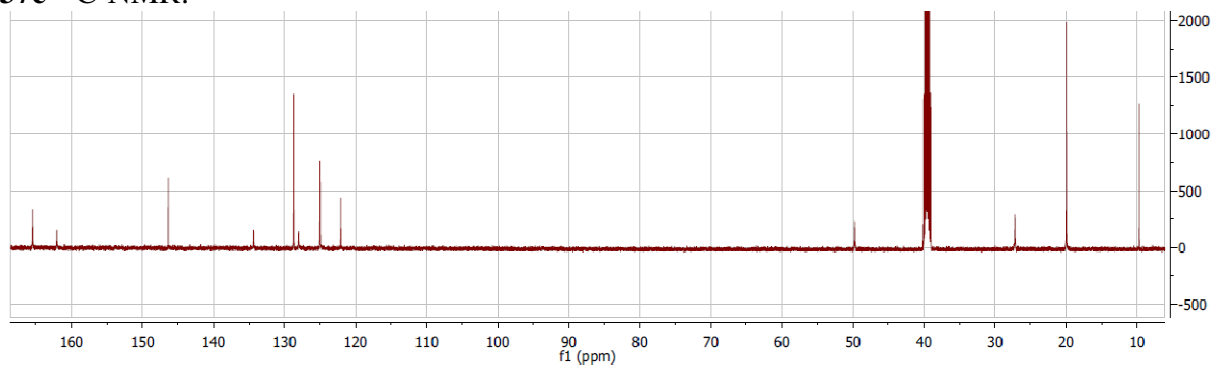
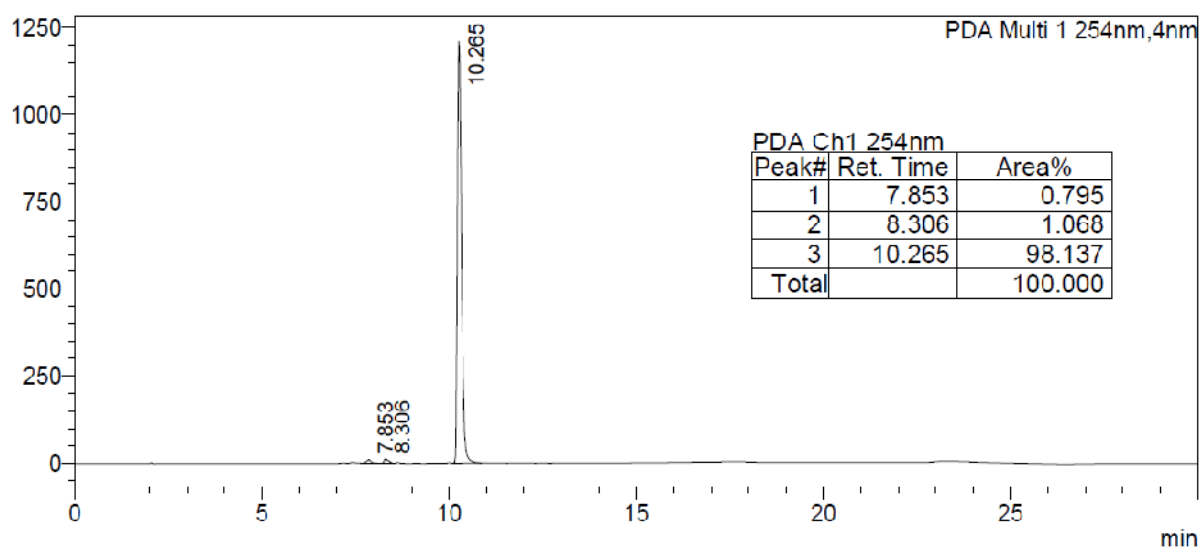
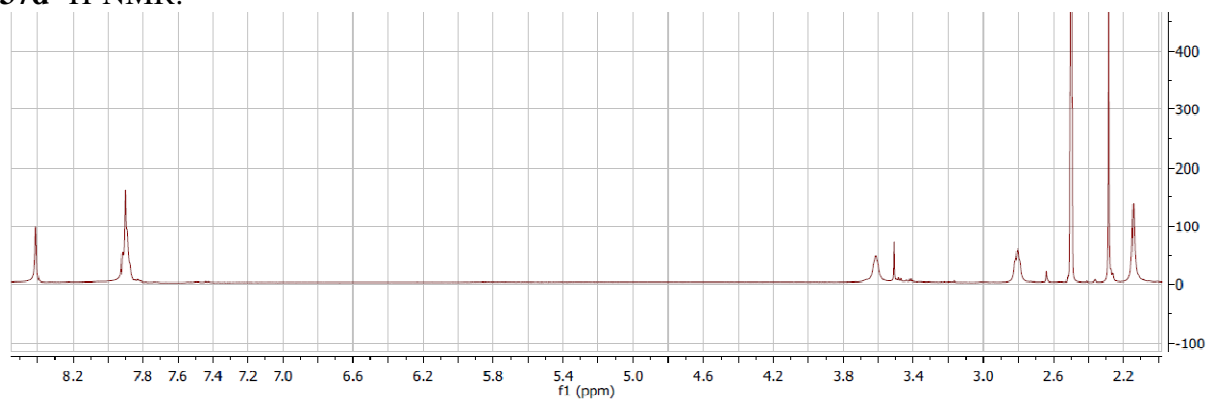
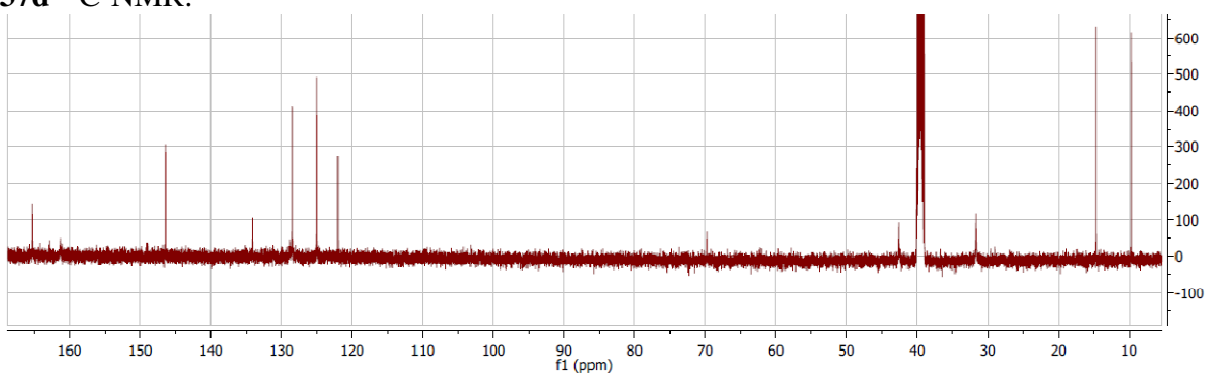
36a ^{13}C -NMR:**36a** HPLC:**36b** ^1H -NMR:

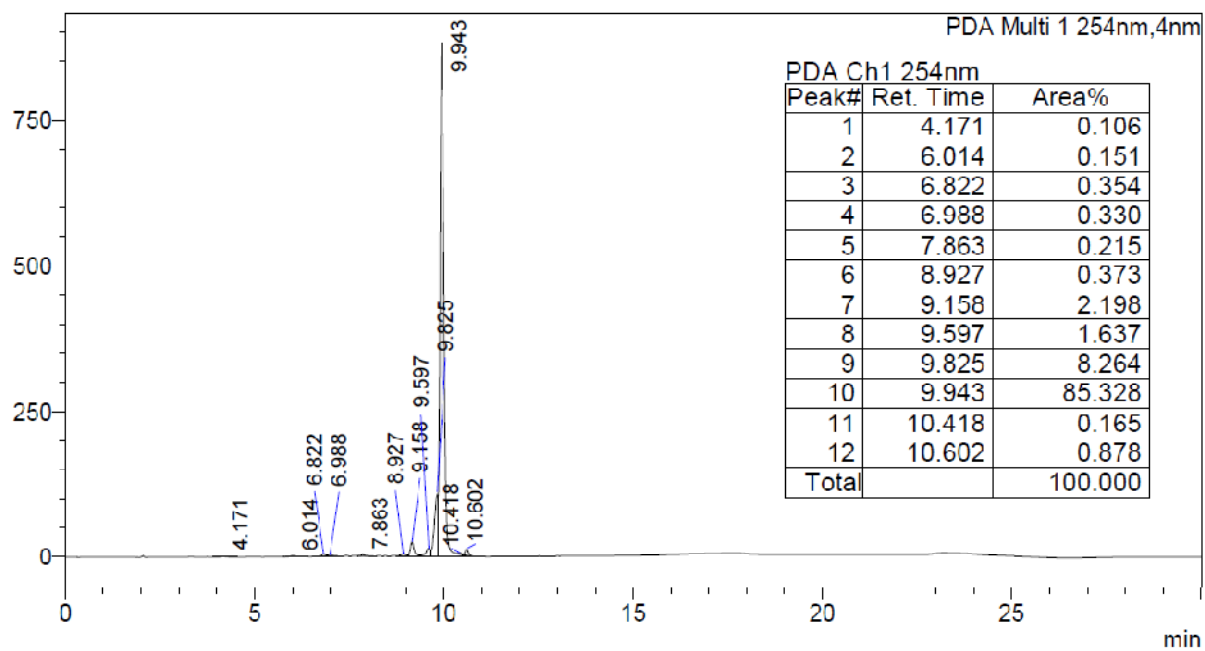
36b ^{13}C -NMR:**36b** HPLC:**36c** ^1H -NMR:**36c** ^{13}C -NMR:

36c HPLC:**36d ¹H-NMR:****36d ¹³C-NMR:**

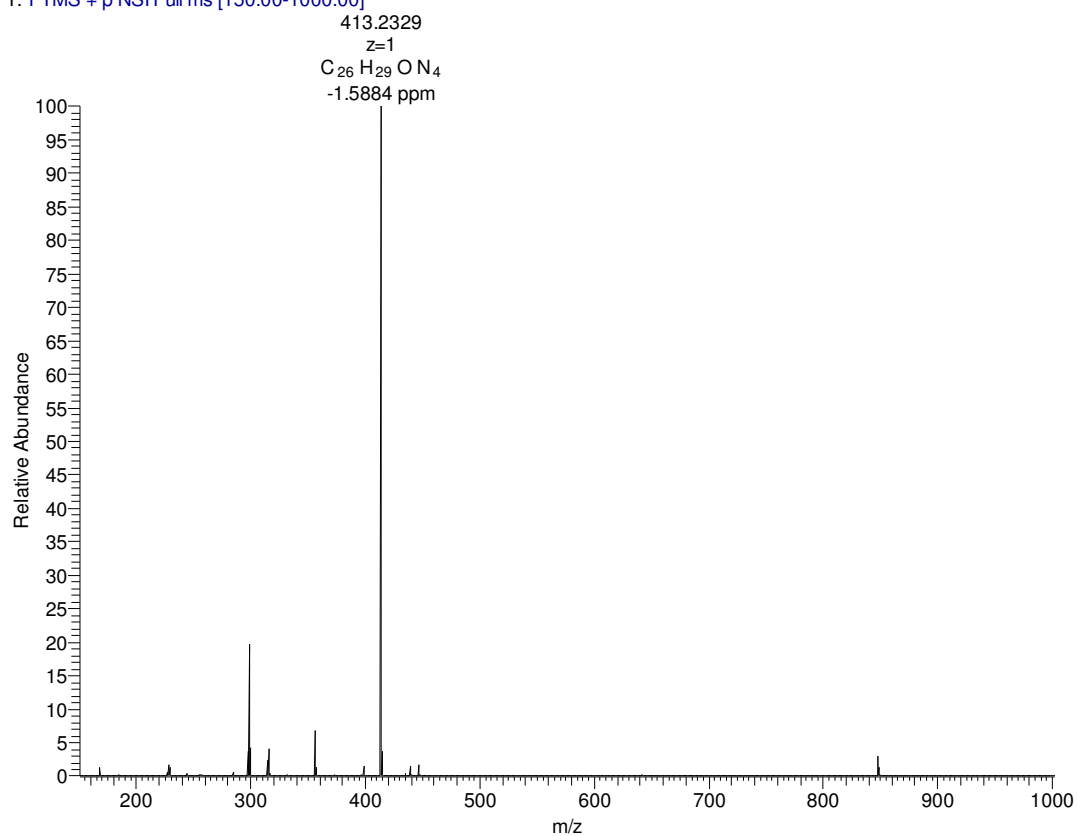
36d HPLC:**37a ¹H-NMR:****37a ¹³C-NMR:**

37a HPLC:**37b HPLC:****37c ¹H-NMR:**

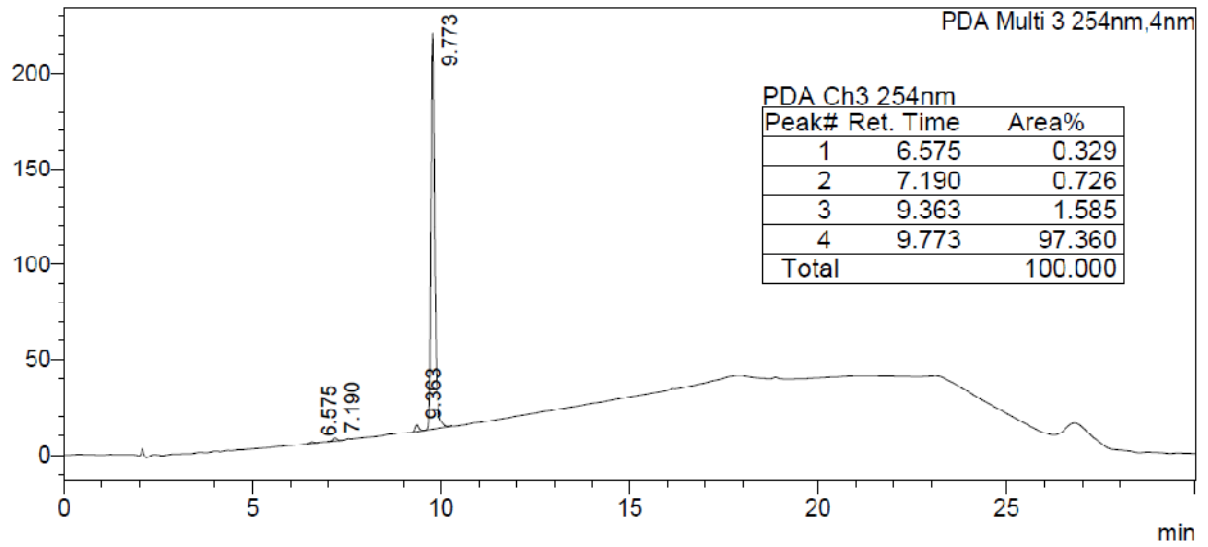
37c ^{13}C -NMR:**37c** HPLC:**37d** ^1H -NMR:**37d** ^{13}C -NMR:

37d HPLC:**37e HR-MS:**

DC6 #2-11 RT: 0.04-0.30 AV: 10 NL: 1.08E7
 T: FTMS + p NSI Full ms [150.00-1000.00]

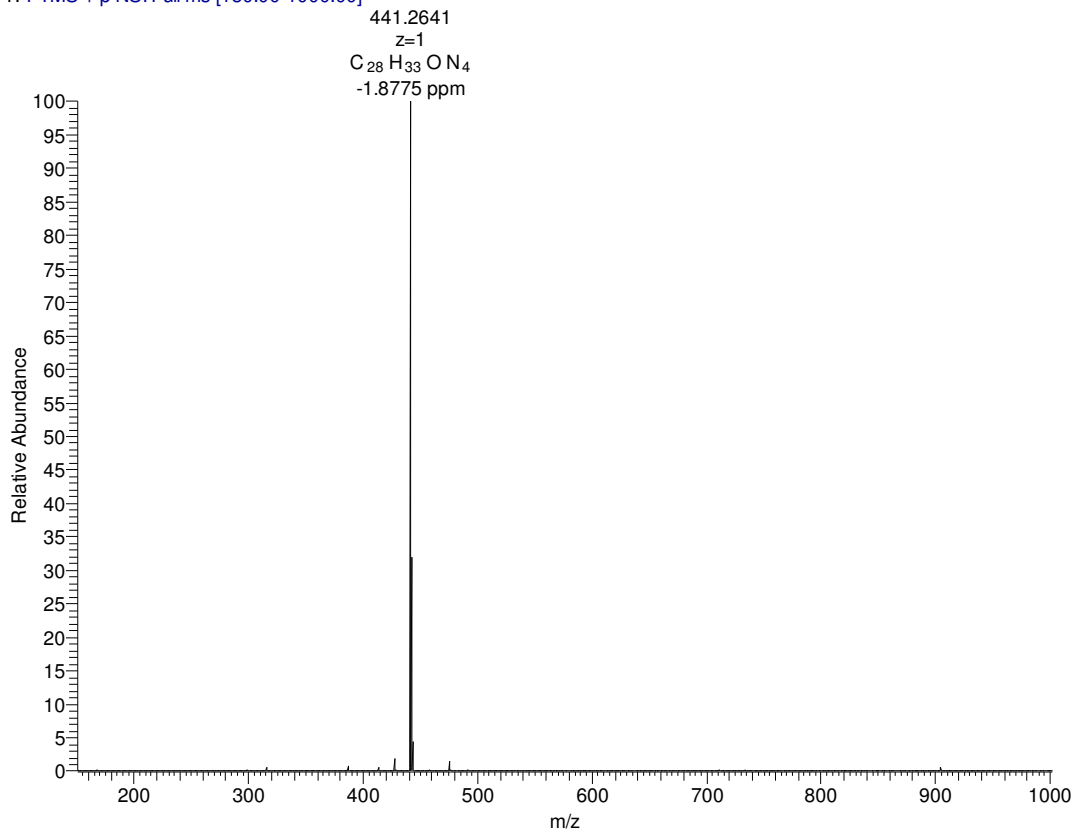


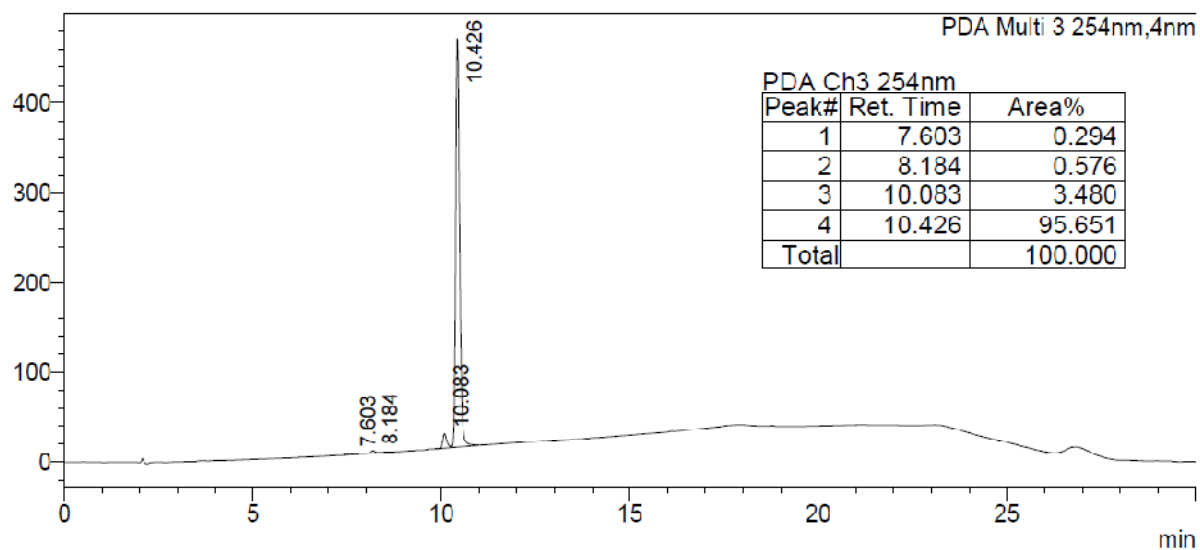
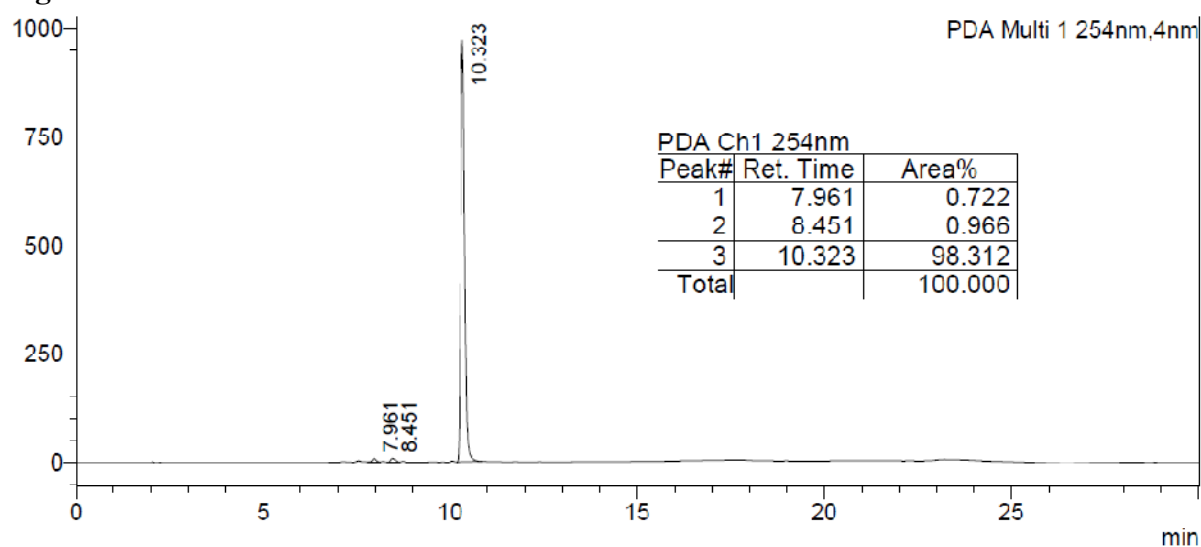
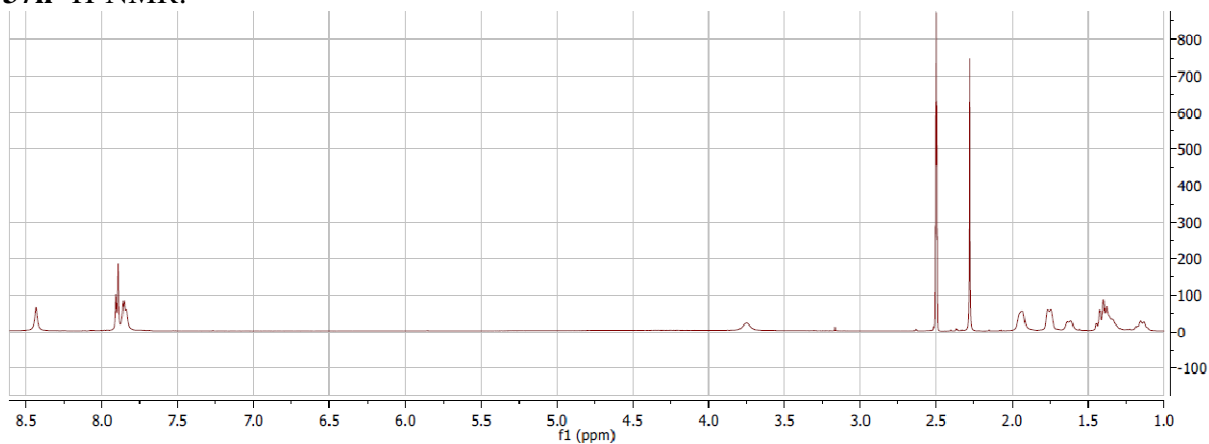
37e HPLC:



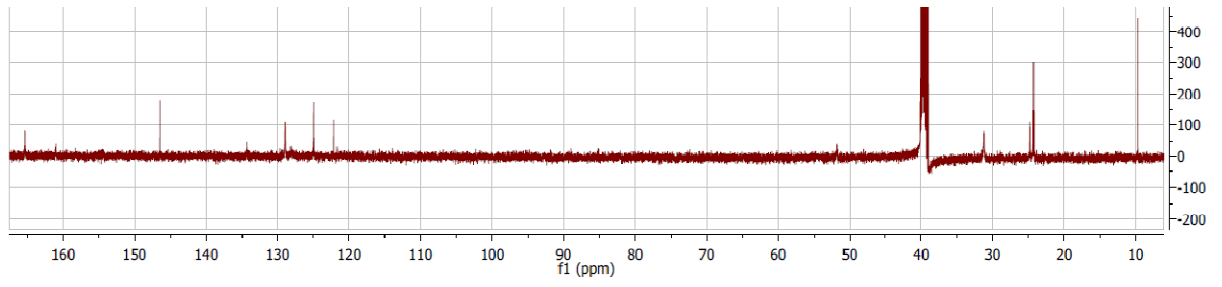
37f HR-MS:

DC7 #2-11 RT: 0.05-0.32 AV: 10 NL: 4.49E6
T: FTMS + p NSI Full ms [150.00-1000.00]

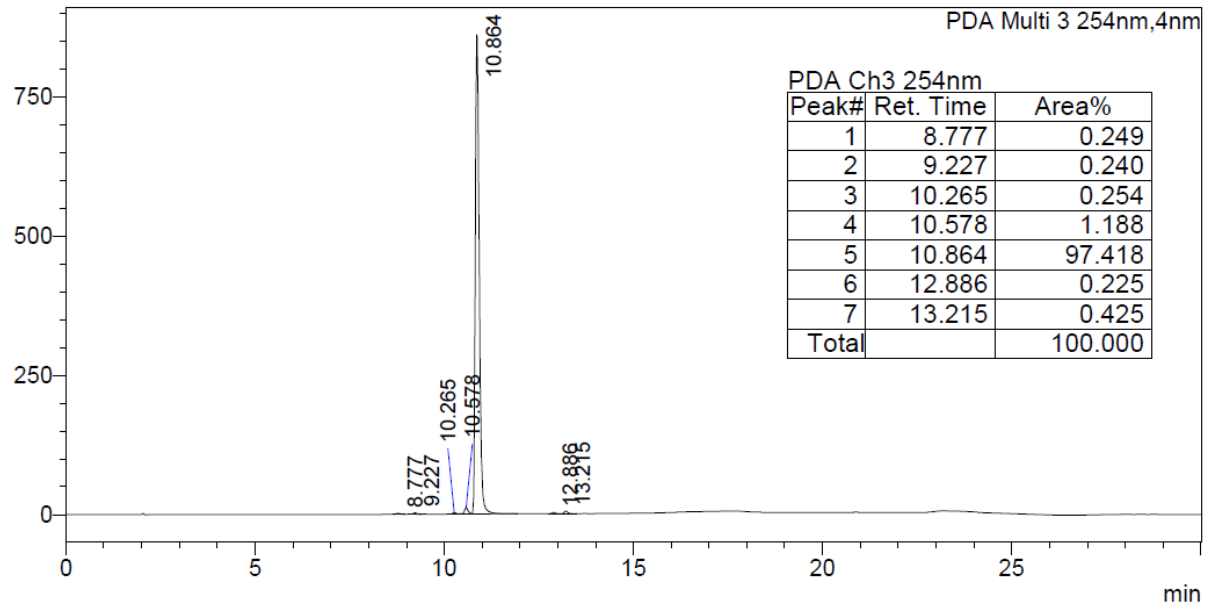


37f HPLC:**37g HPLC:****37h ¹H-NMR:**

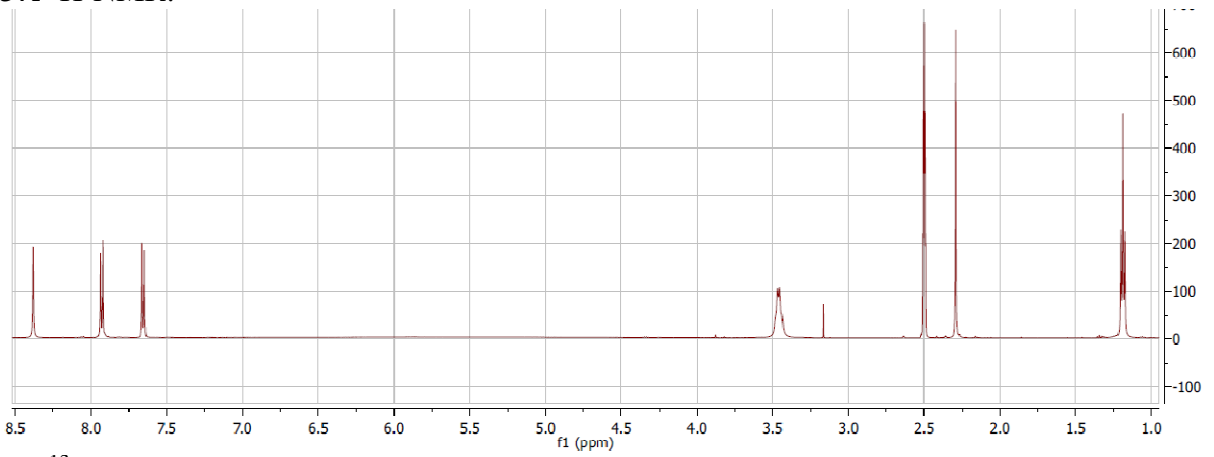
37h ¹³C-NMR:



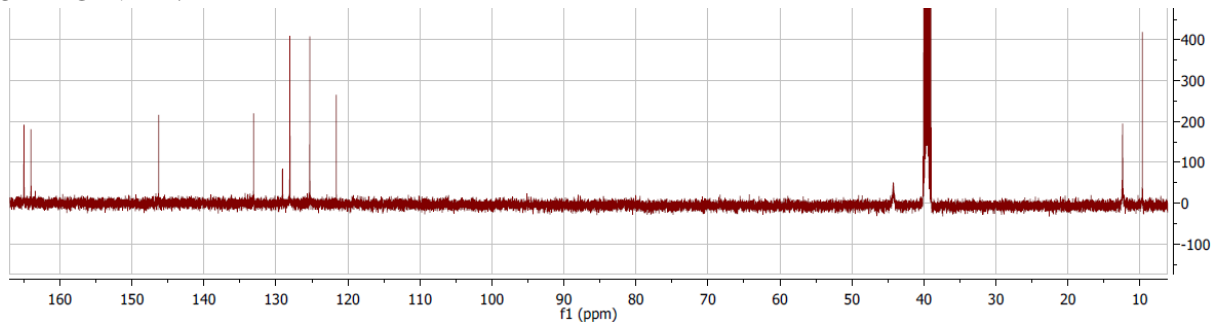
37h HPLC:

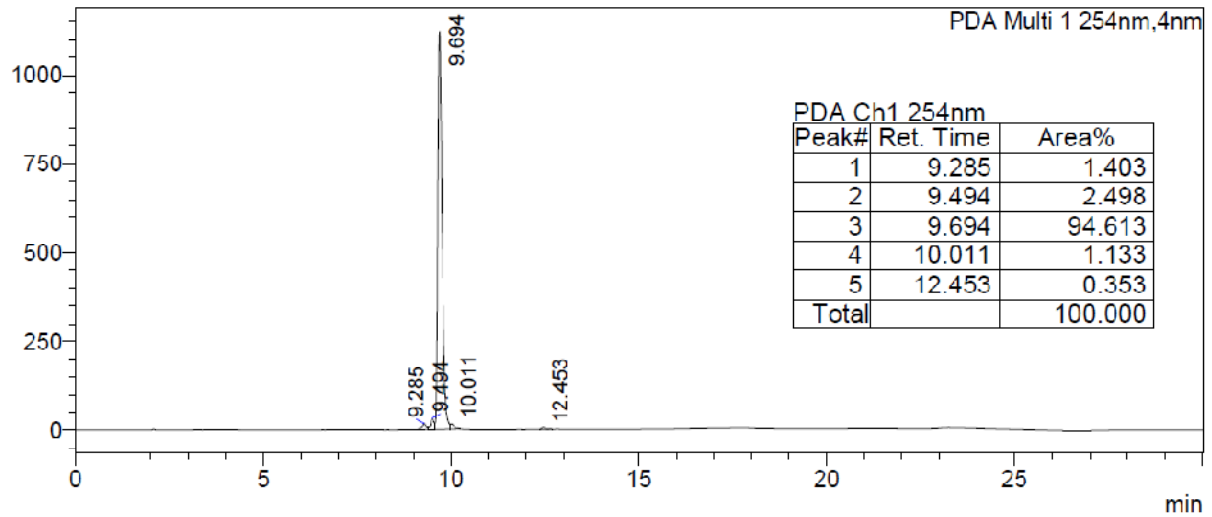
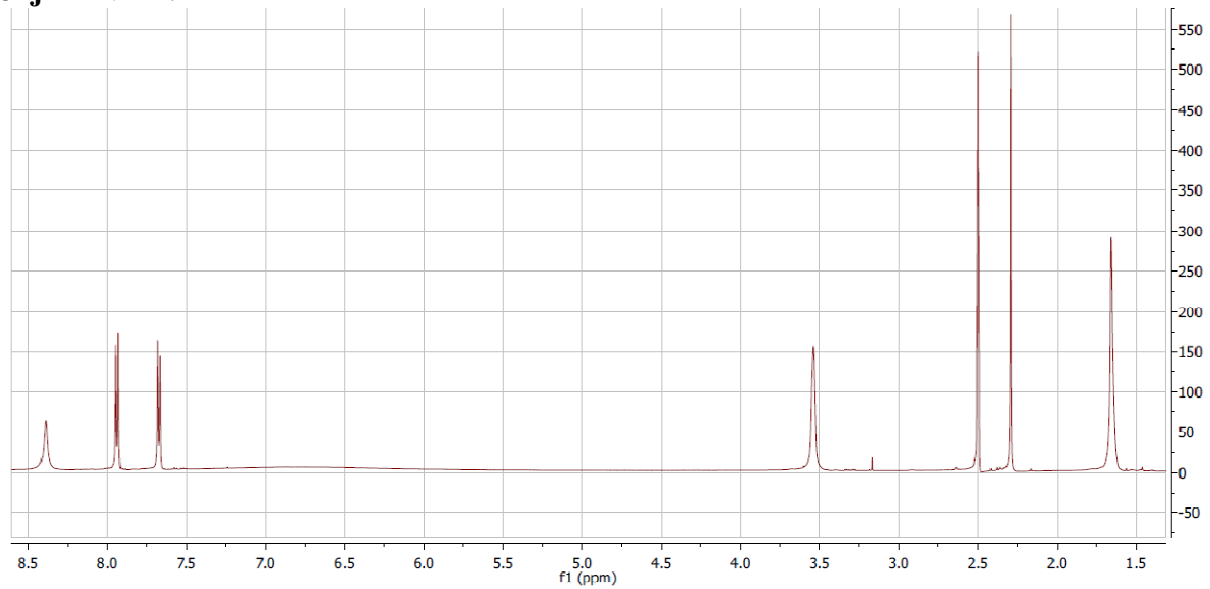
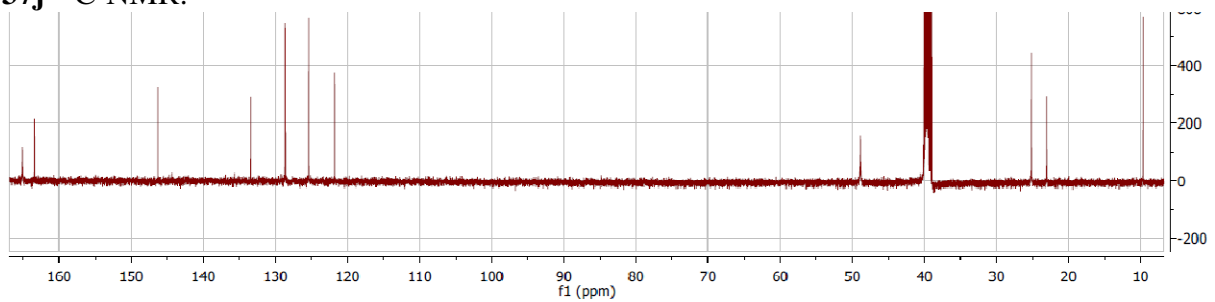


37i ¹H-NMR:

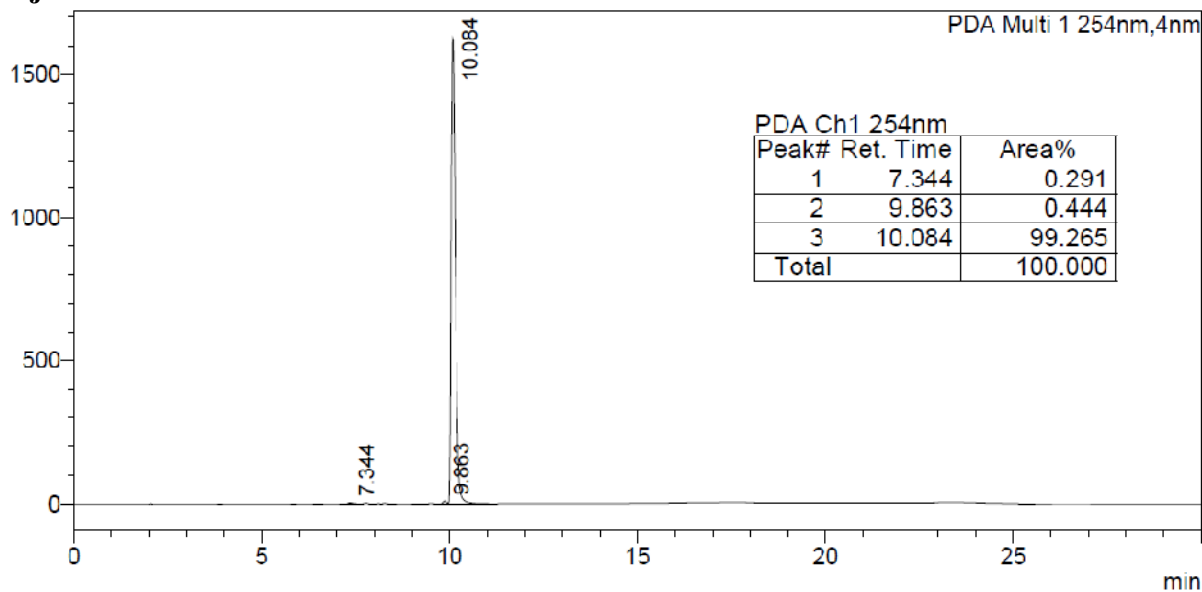
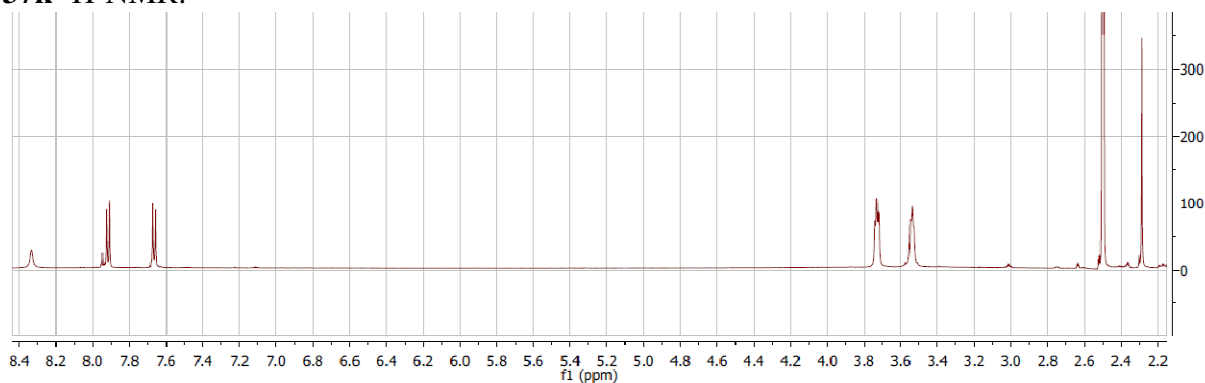


37i ¹³C-NMR:

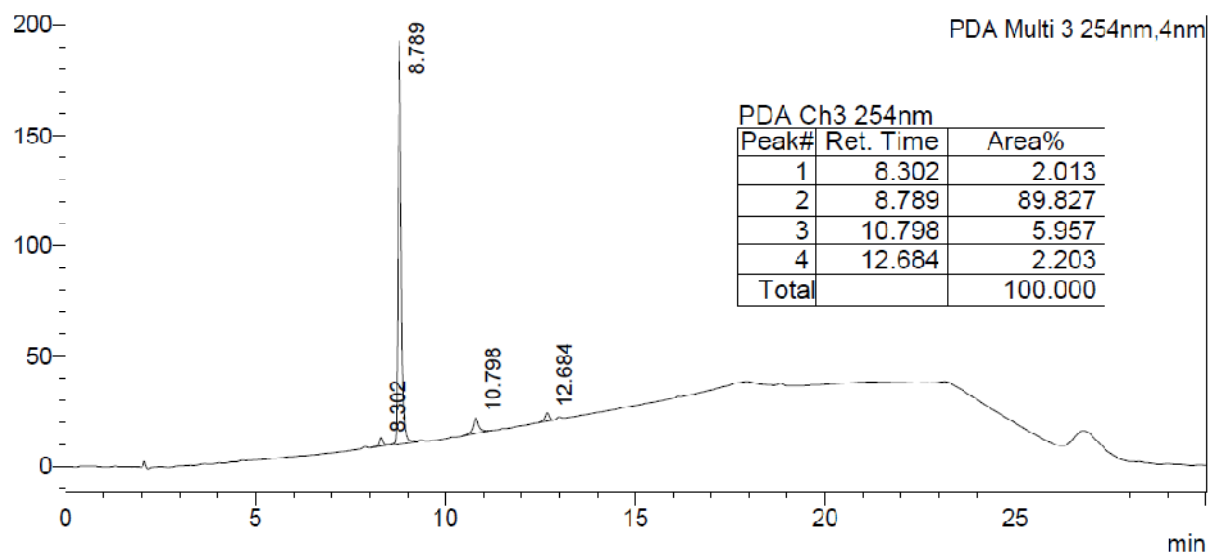


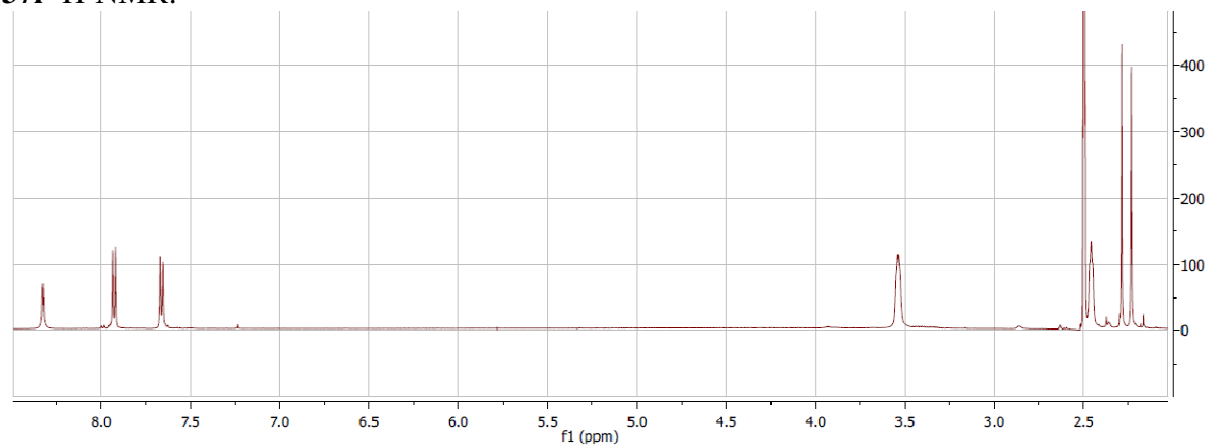
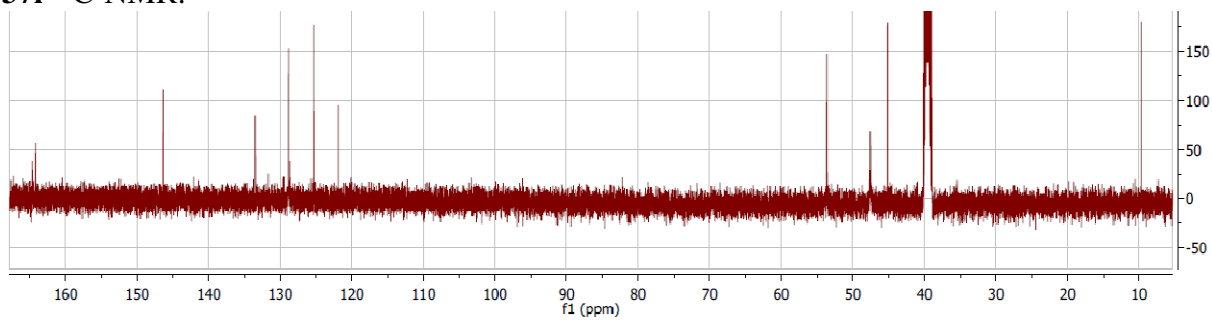
37i HPLC:**37j $^1\text{H-NMR}$:****37j $^{13}\text{C-NMR}$:**

37j HPLC:

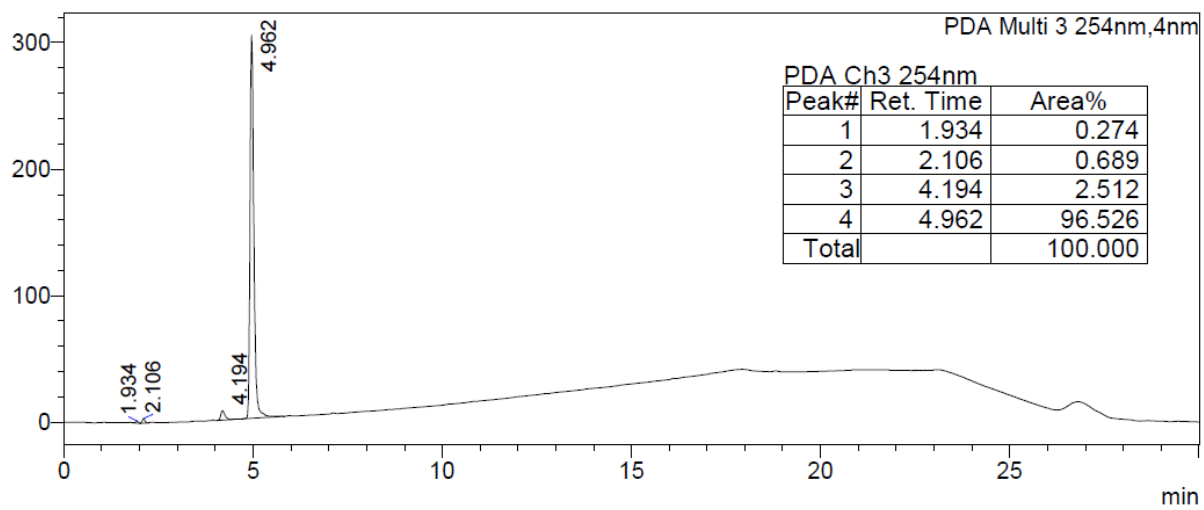
37k ¹H-NMR:

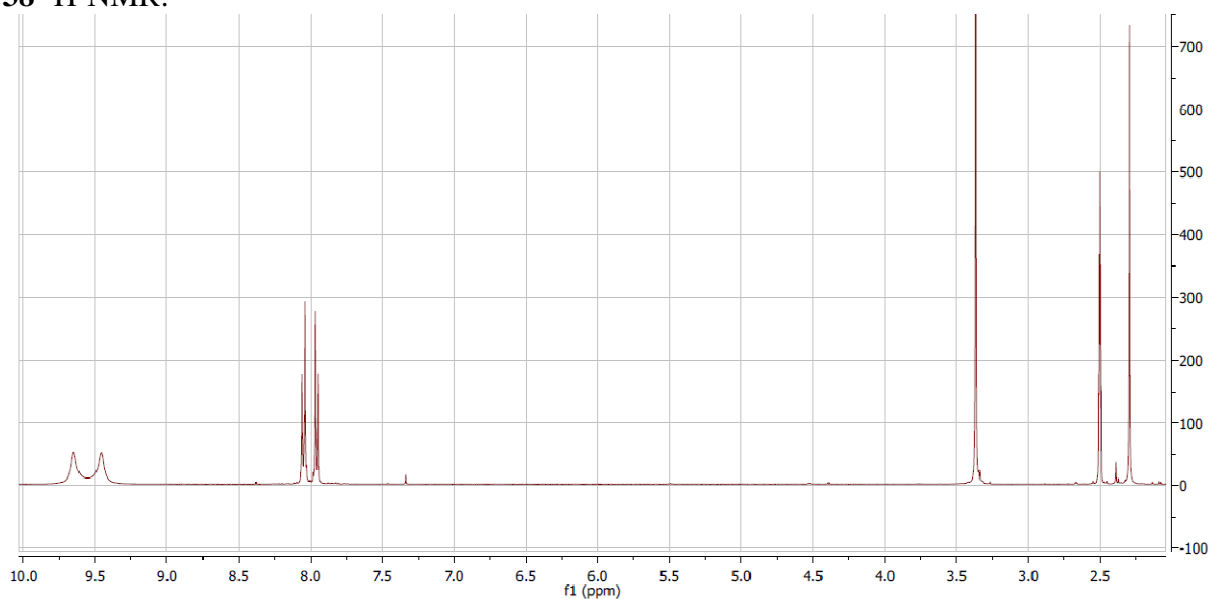
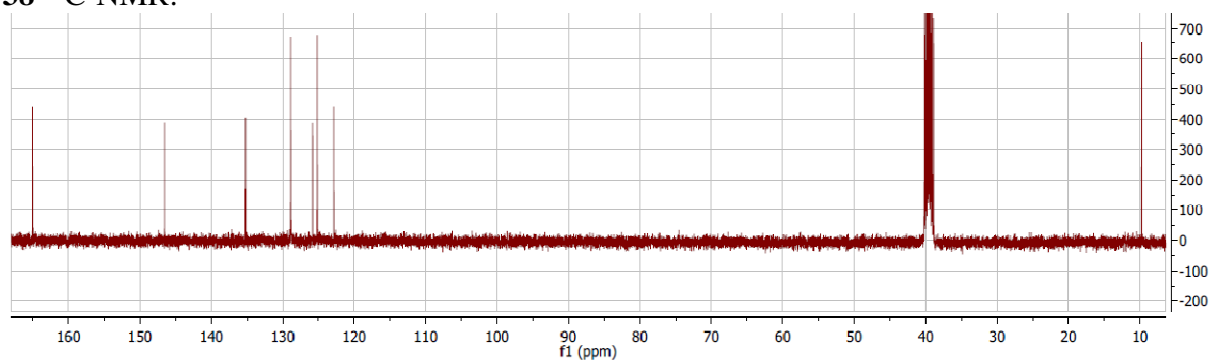
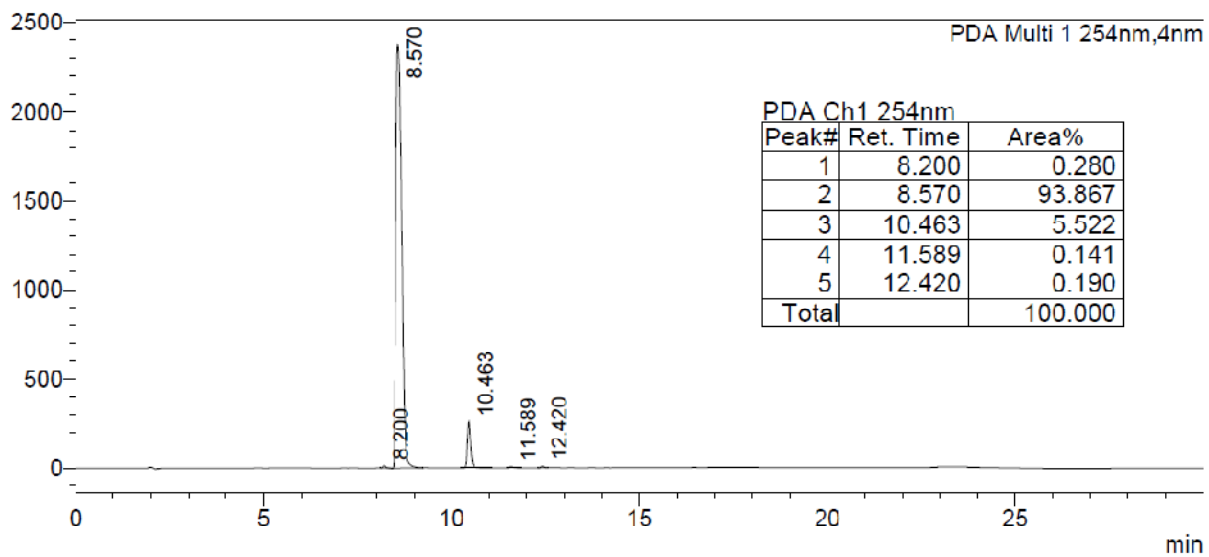
37k HPLC:

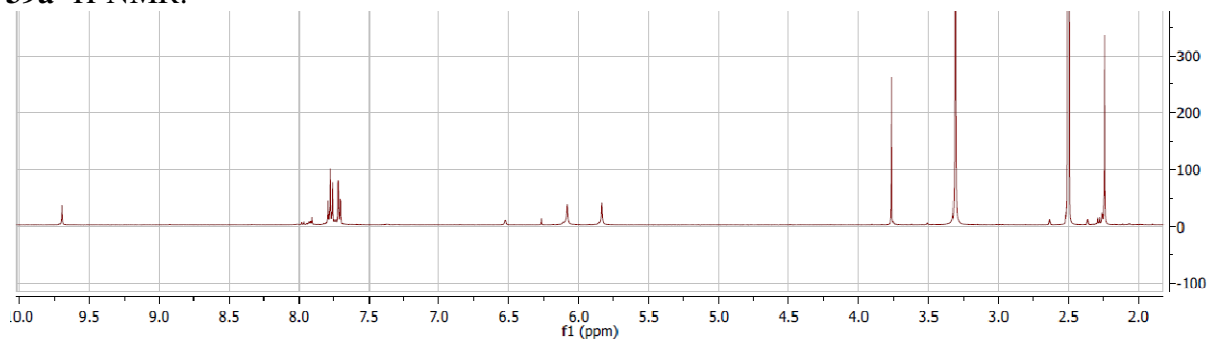
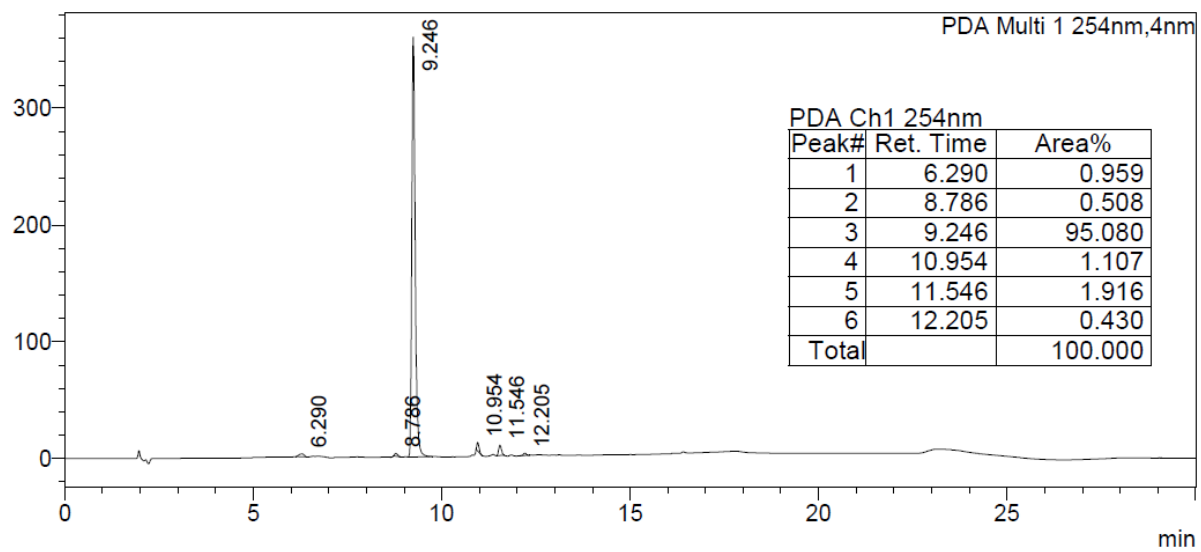
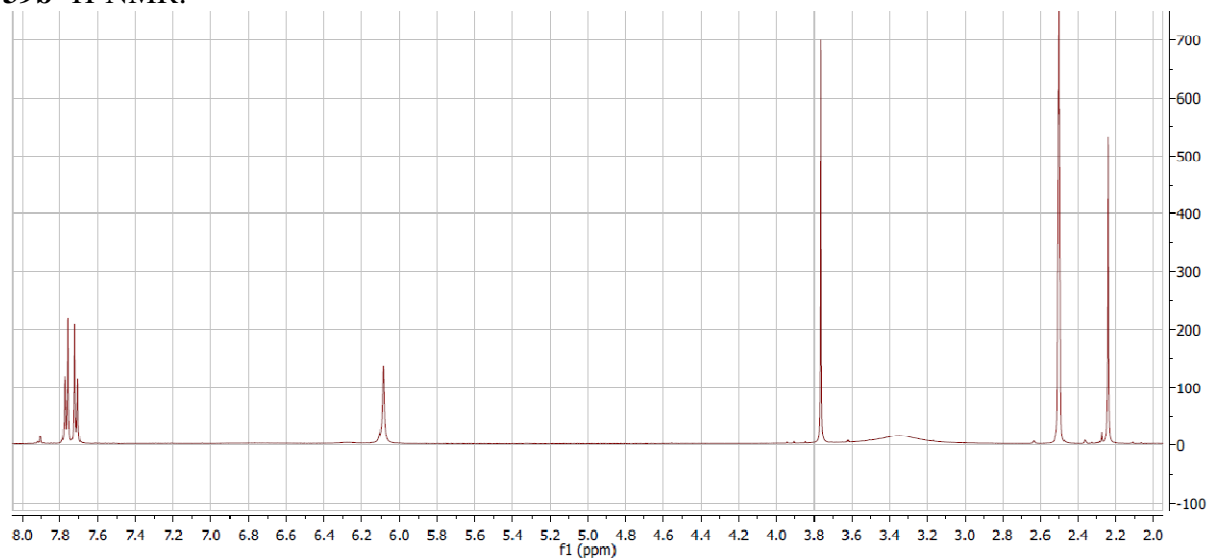


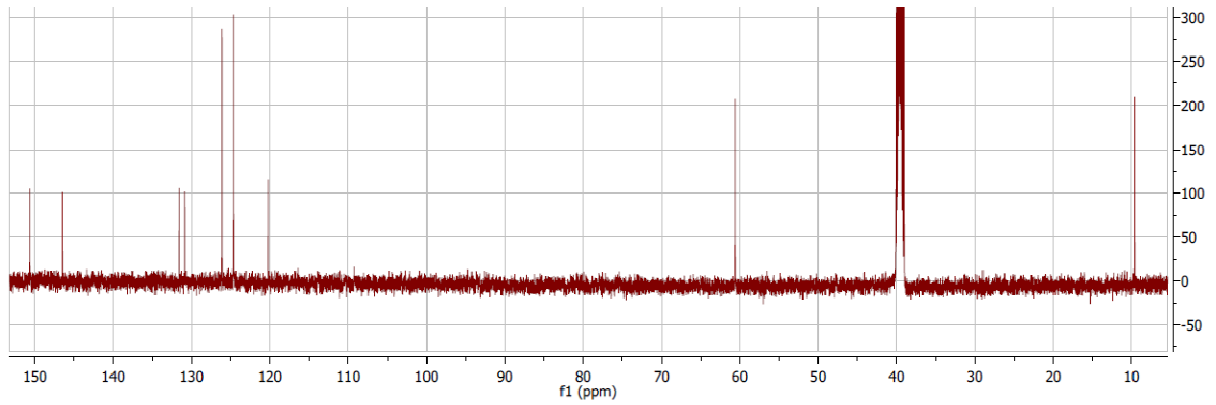
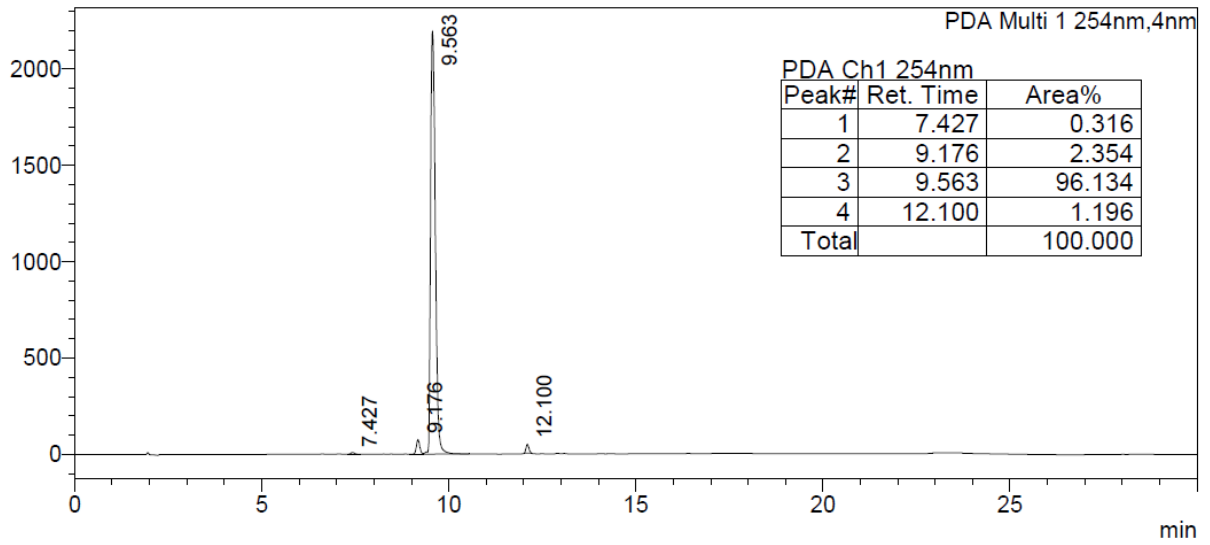
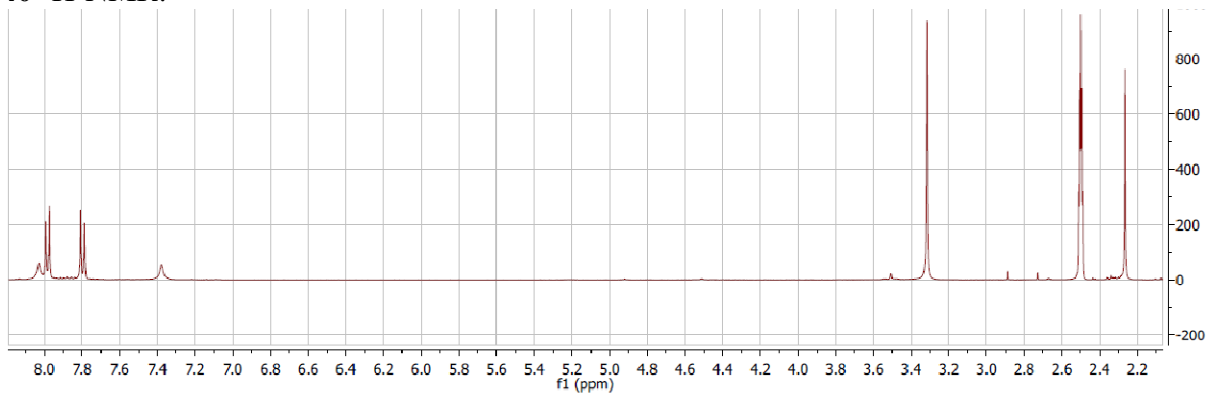
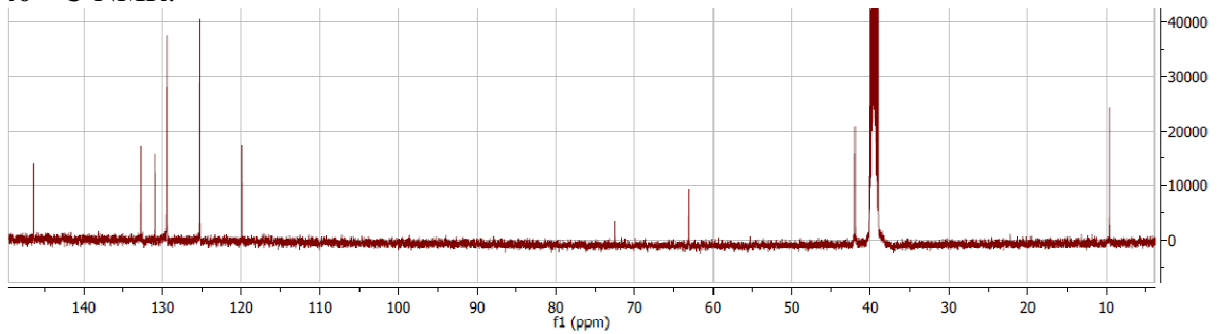
371 $^1\text{H-NMR}$:371 $^{13}\text{C-NMR}$:

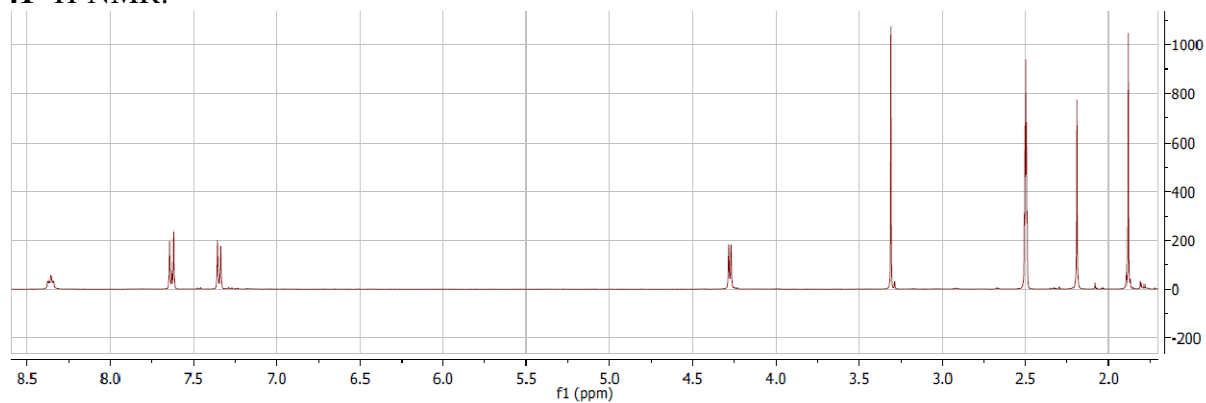
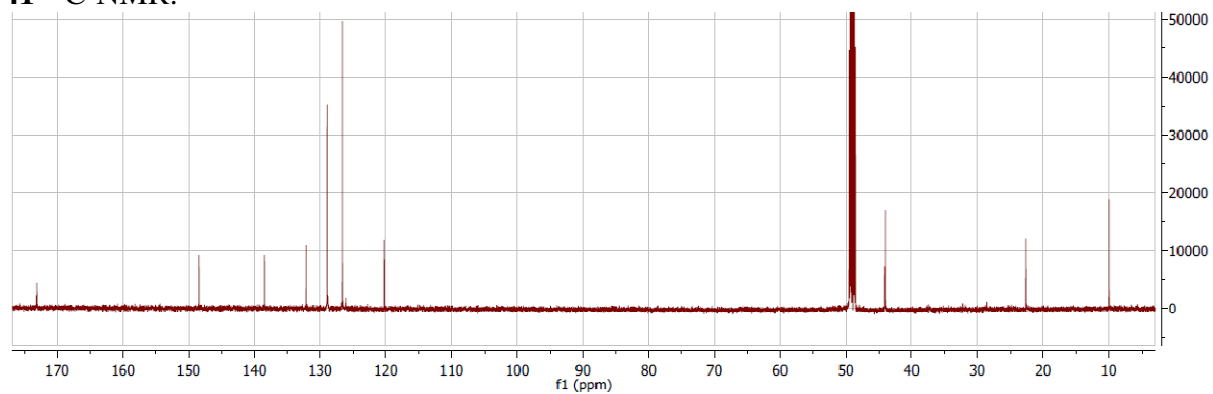
371 HPLC:



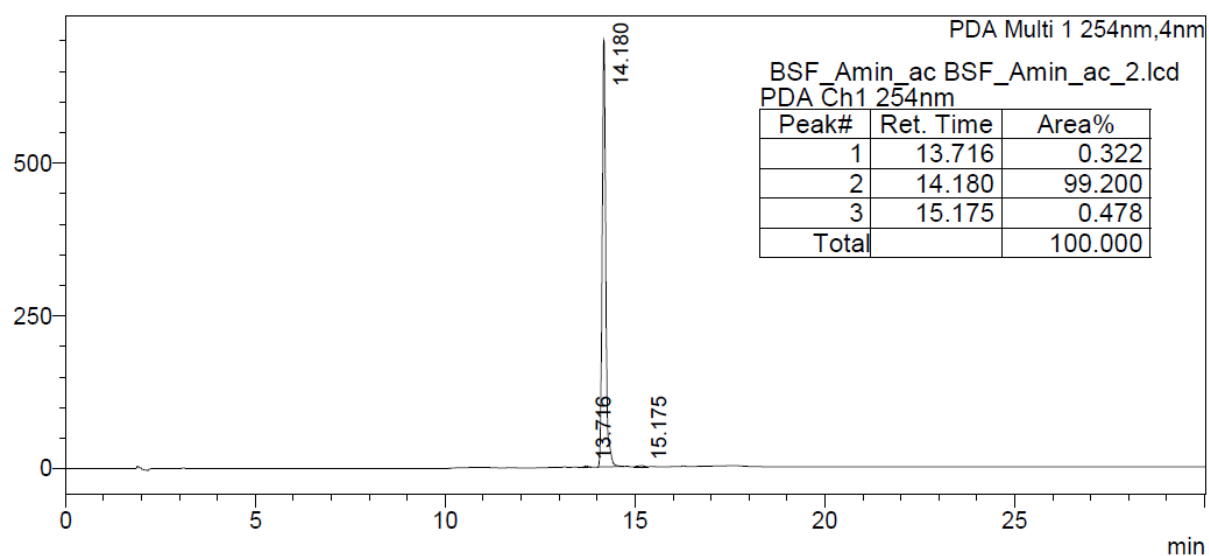
38 $^1\text{H-NMR}$:**38 $^{13}\text{C-NMR}$:****38 HPLC:**

39a $^1\text{H-NMR}$:**39a** HPLC:**39b** $^1\text{H-NMR}$:

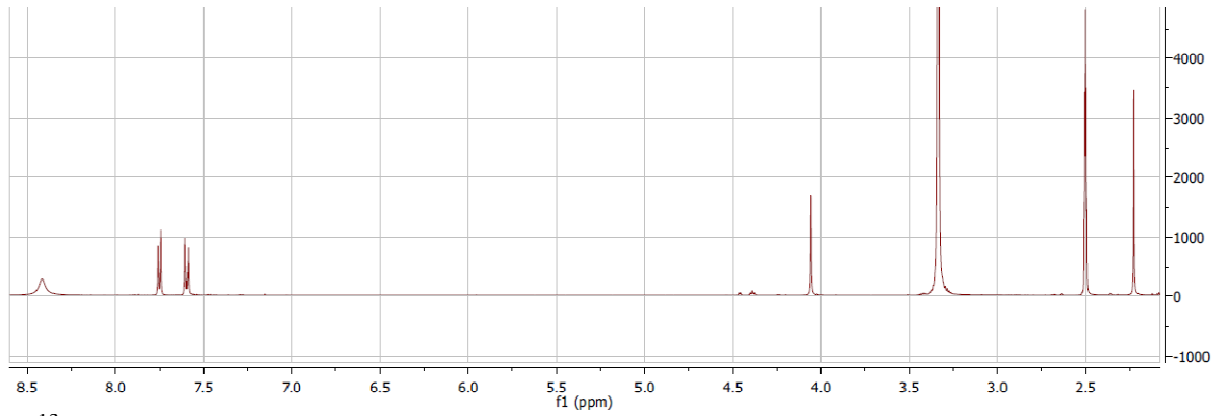
39b ^{13}C -NMR:**39b** HPLC:**40** ^1H -NMR:**40** ^{13}C -NMR:

41 $^1\text{H-NMR}$:41 $^{13}\text{C-NMR}$:

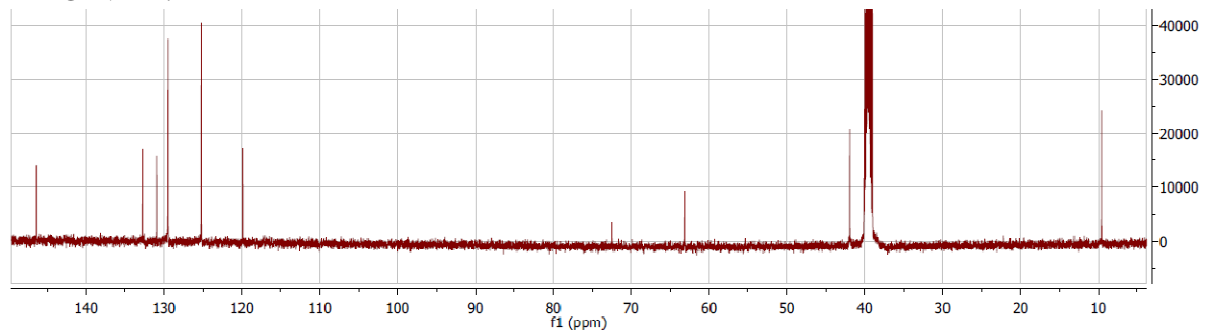
41 HPLC:



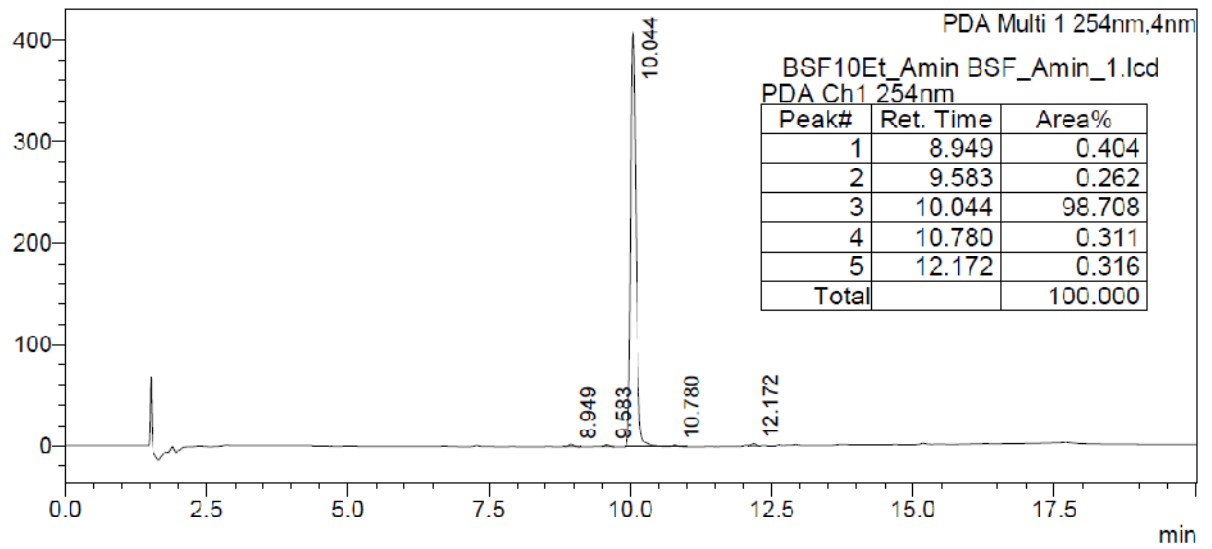
42 ¹H-NMR:



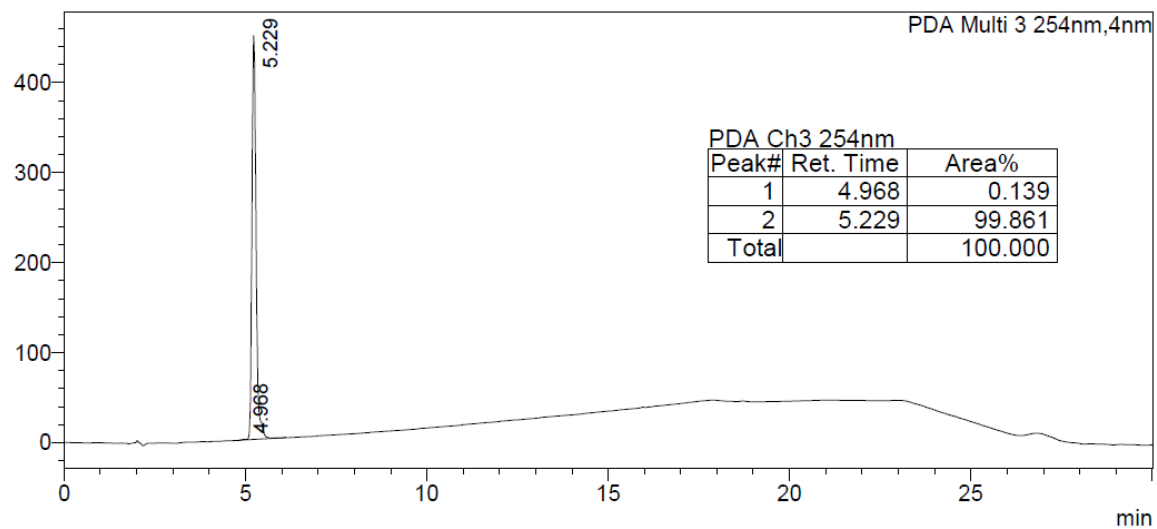
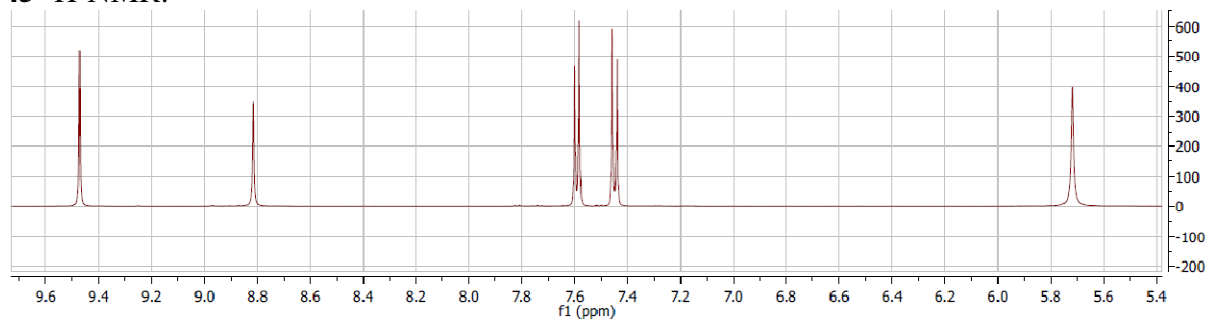
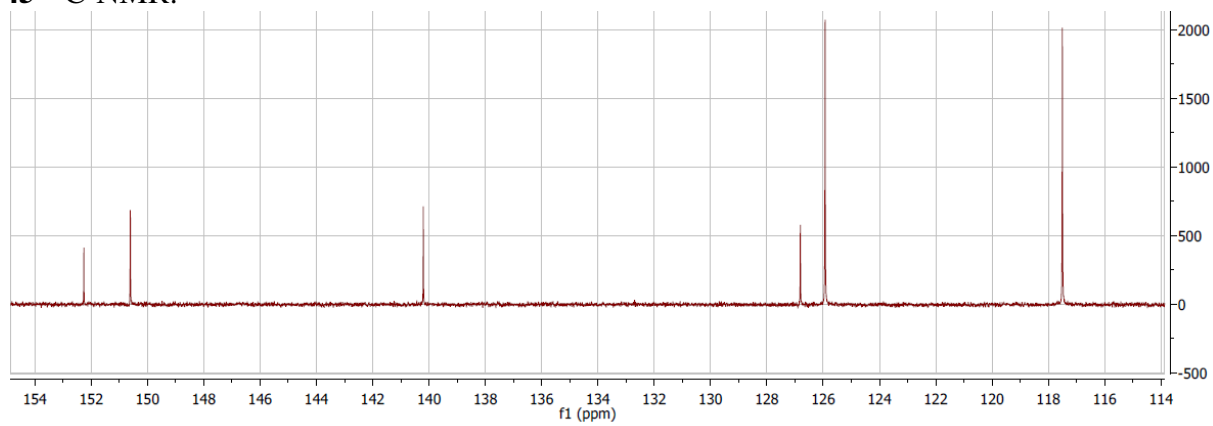
42 ¹³C-NMR:



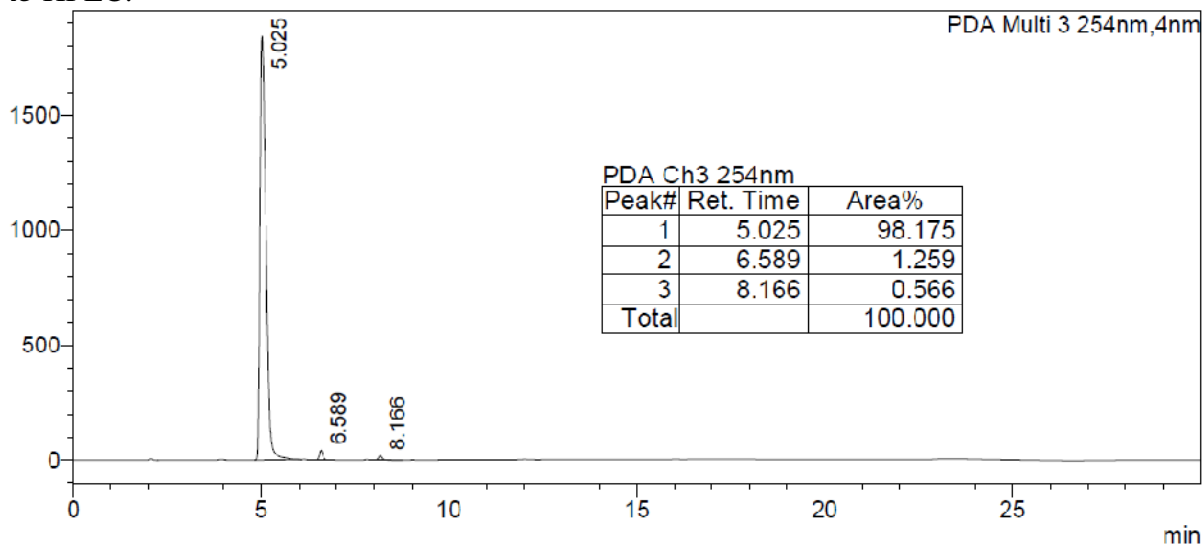
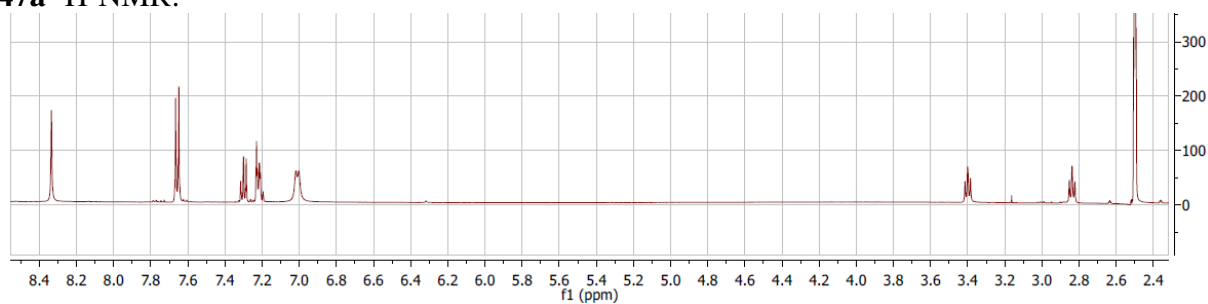
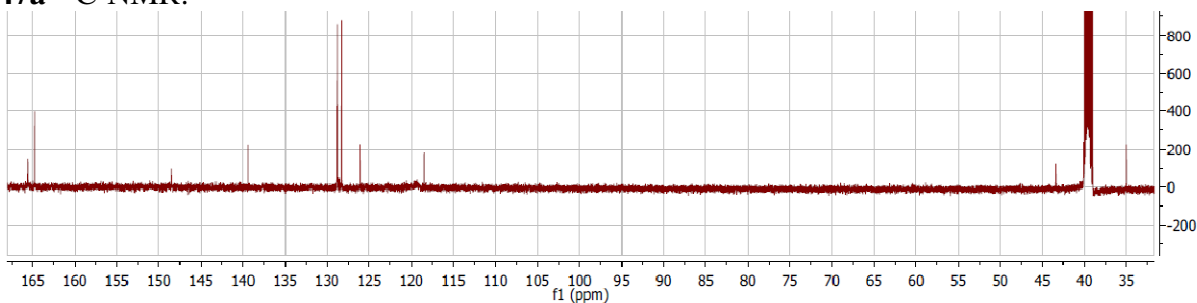
42 HPLC:



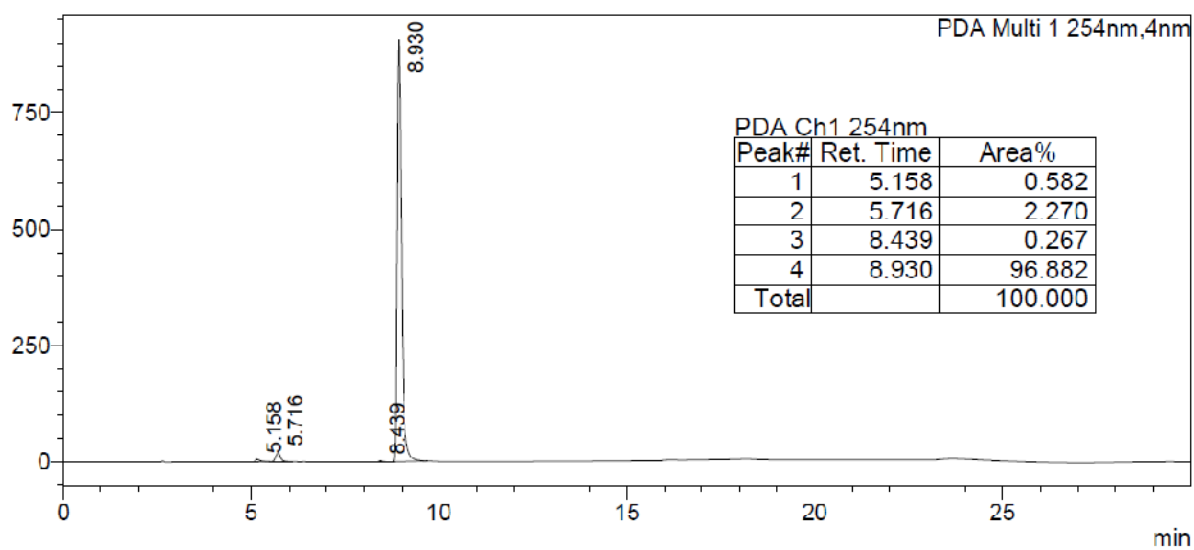
44 HPLC:

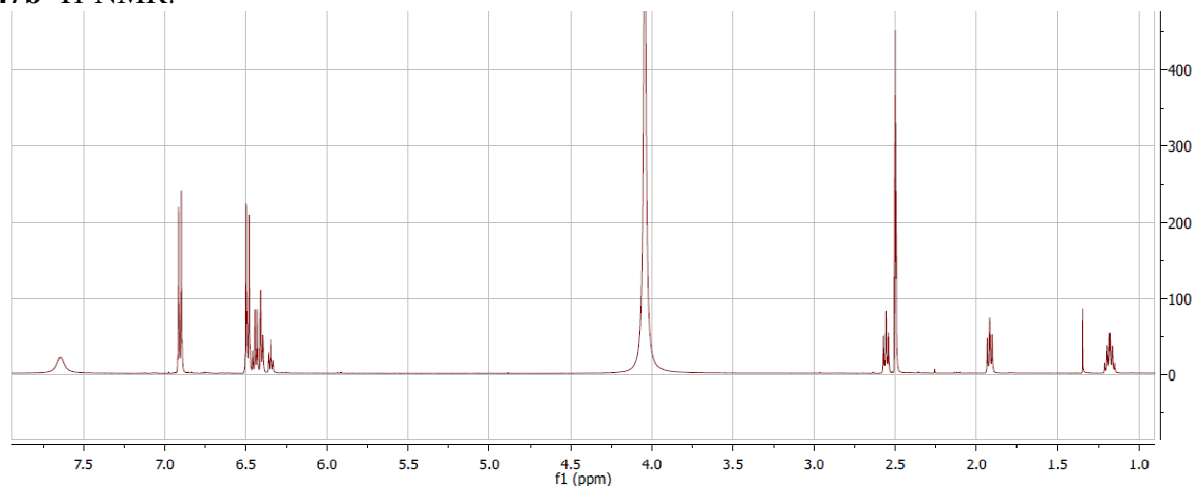
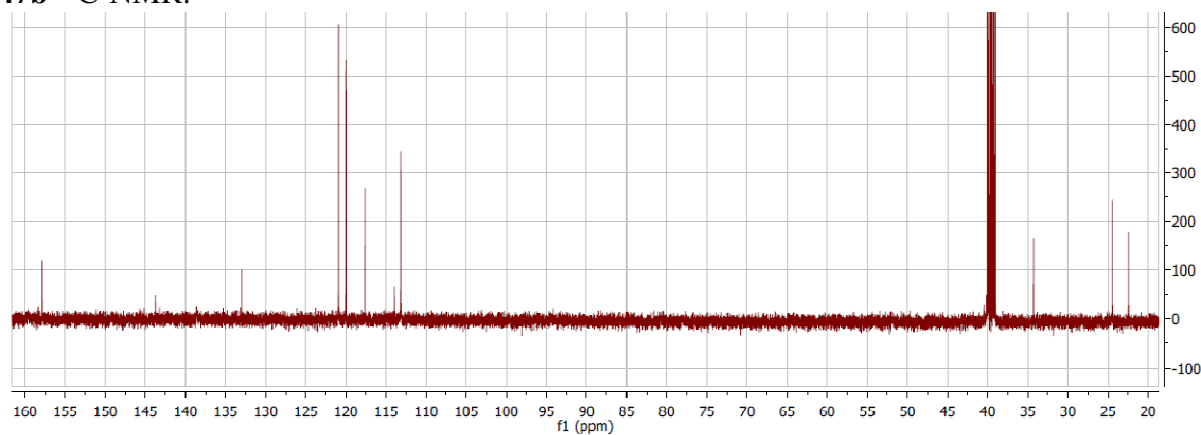
45 $^1\text{H-NMR}$:45 $^{13}\text{C-NMR}$:

45 HPLC:

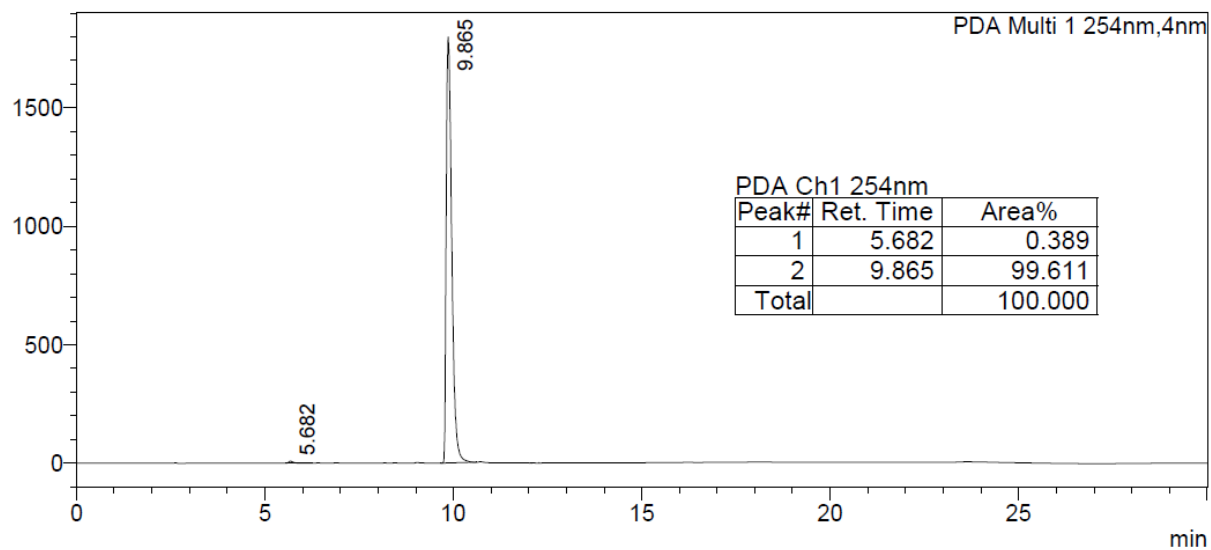
47a $^1\text{H-NMR}$:47a $^{13}\text{C-NMR}$:

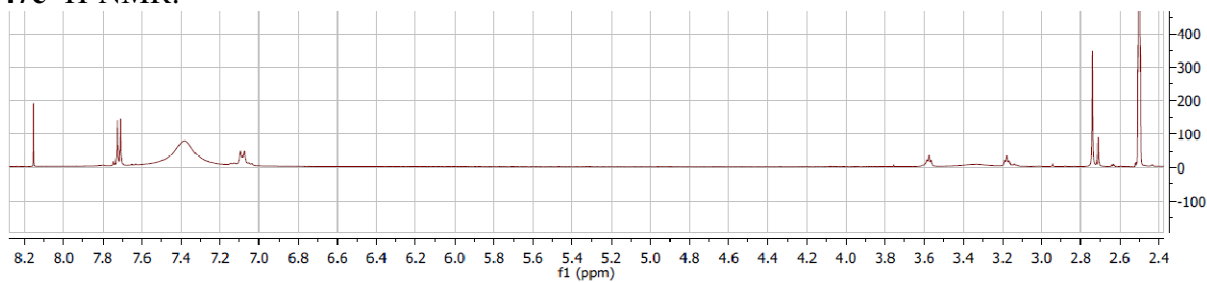
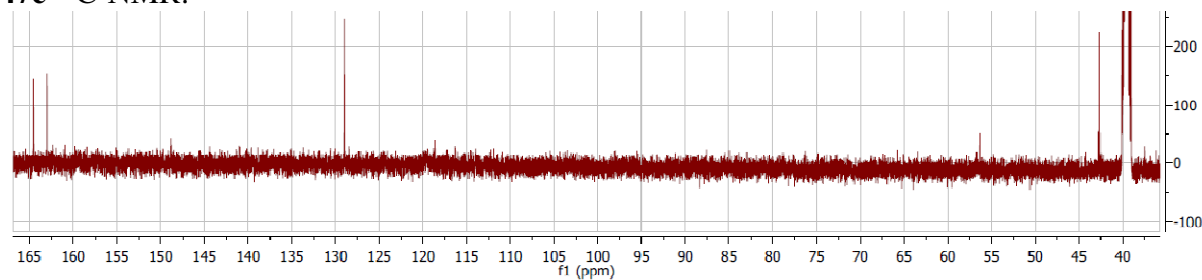
47a HPLC:



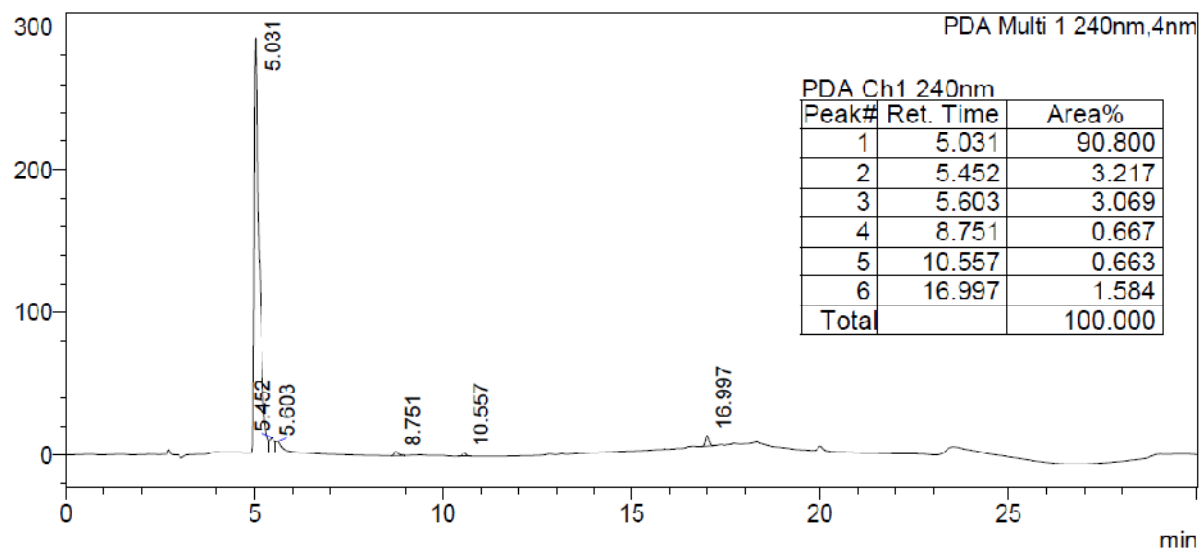
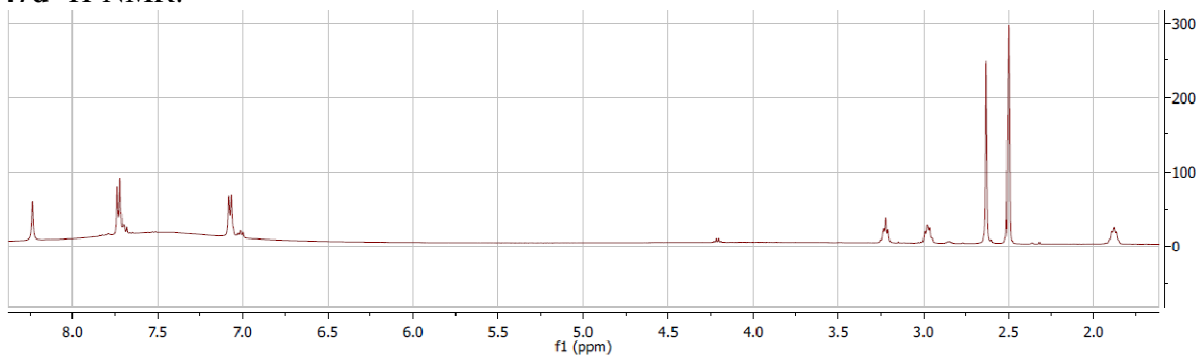
47b $^1\text{H-NMR}$:47b $^{13}\text{C-NMR}$:

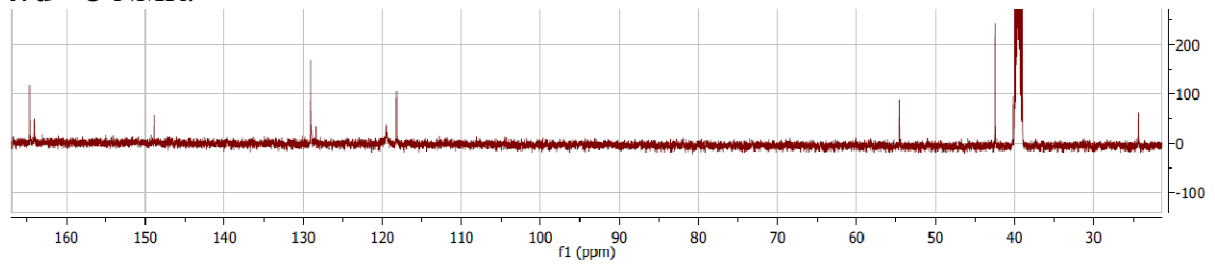
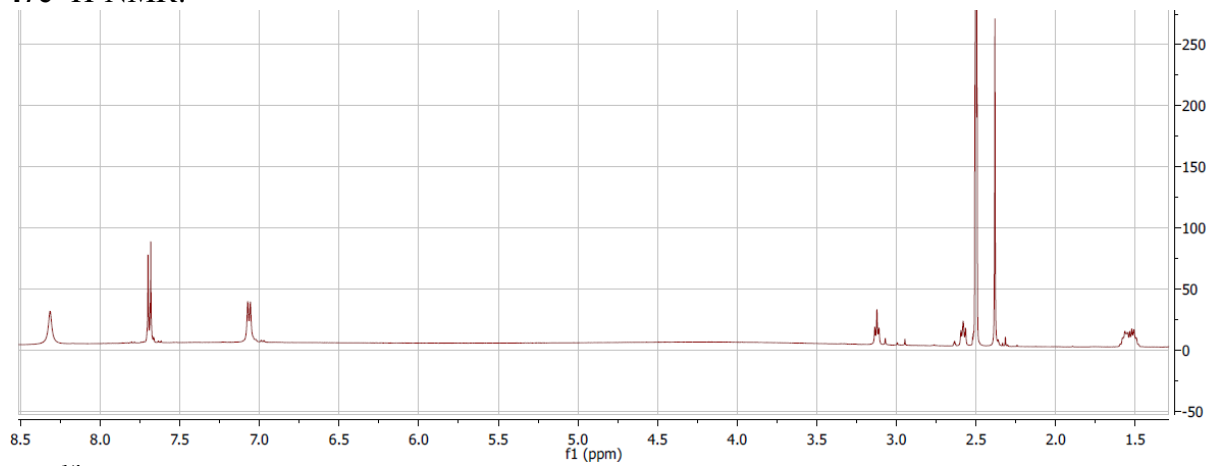
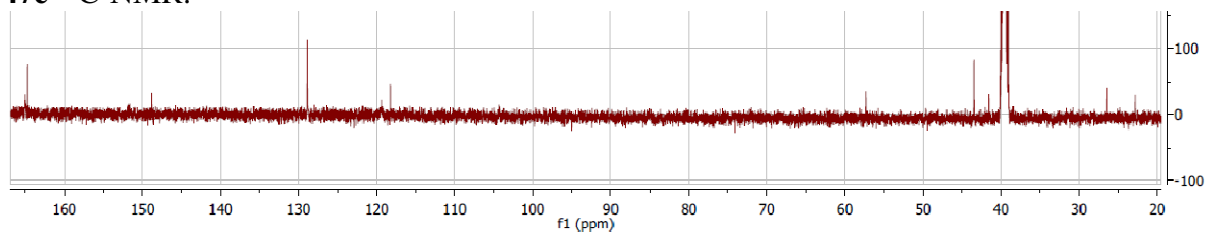
47b HPLC:



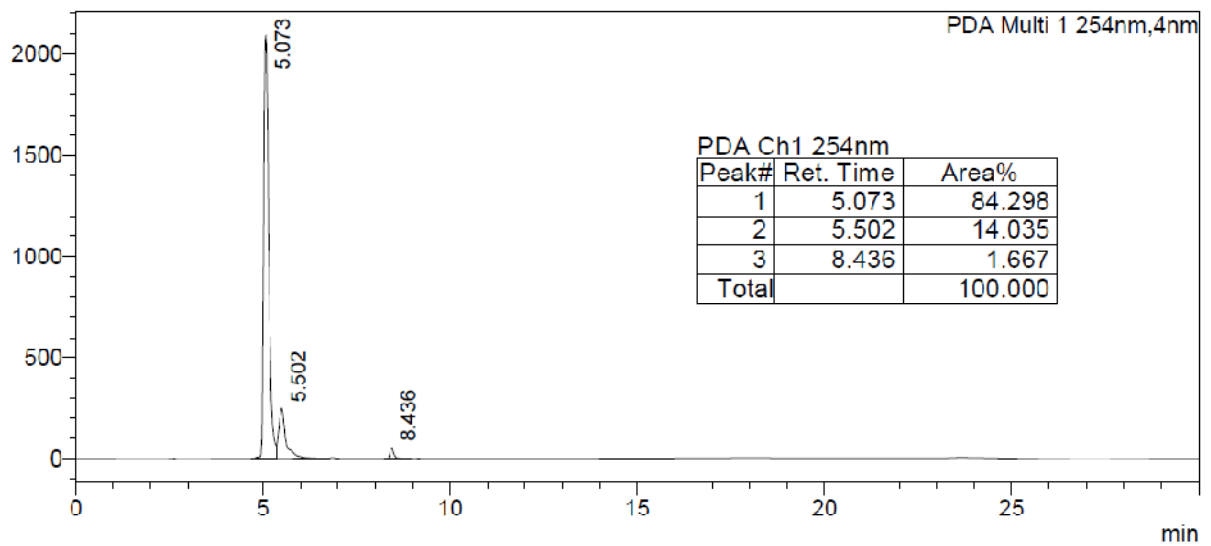
47c $^1\text{H-NMR}$:47c $^{13}\text{C-NMR}$:

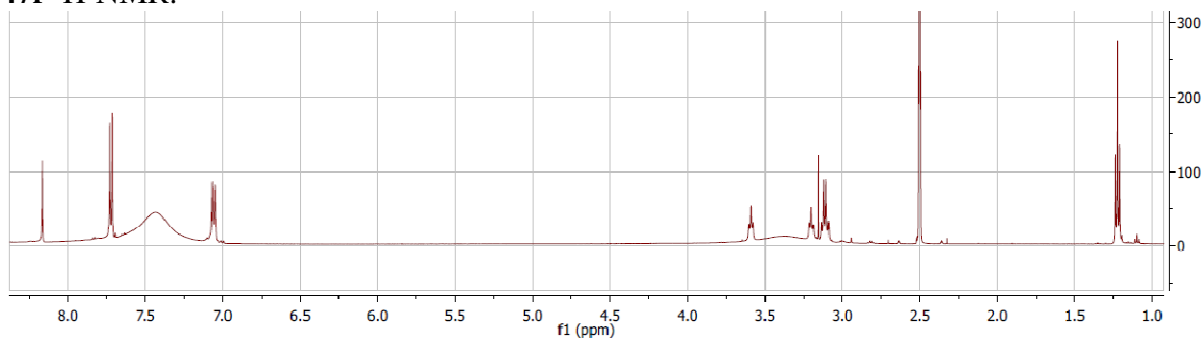
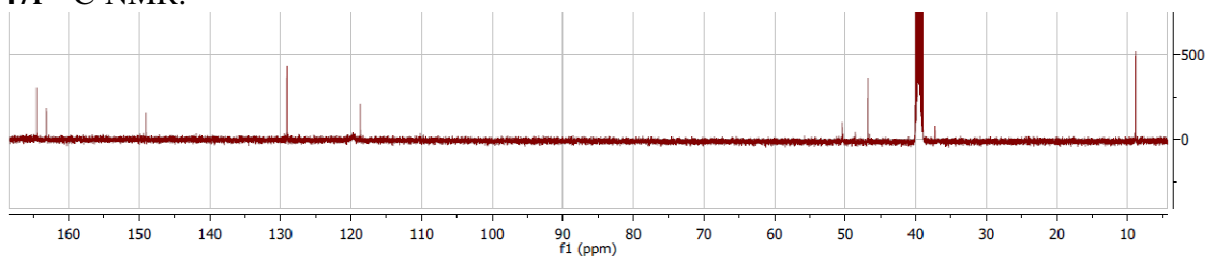
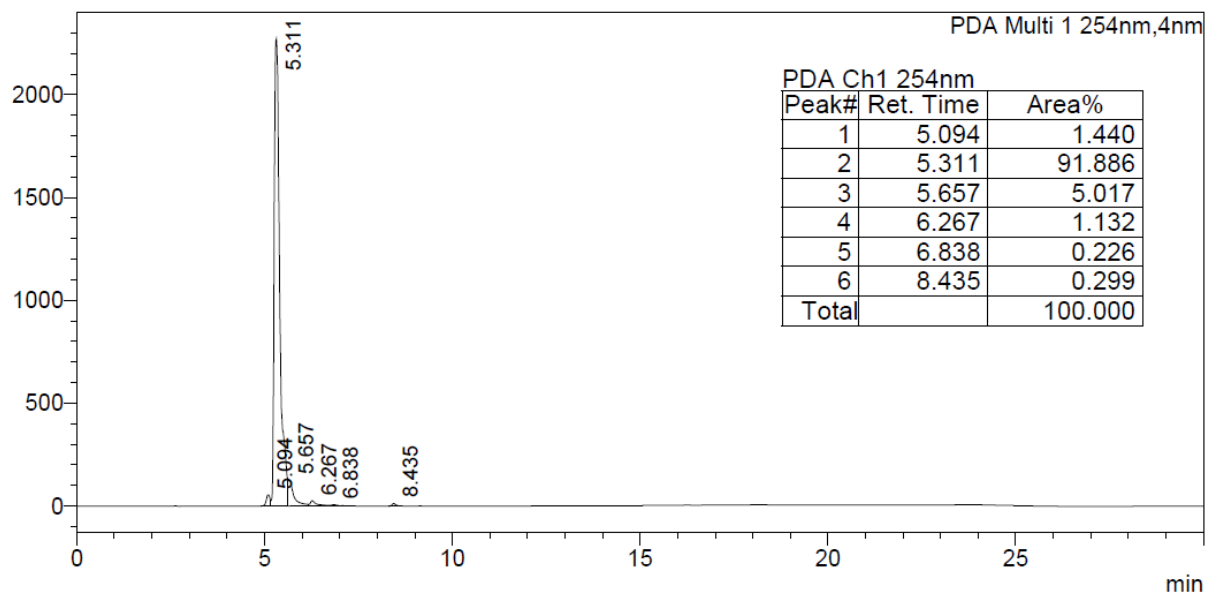
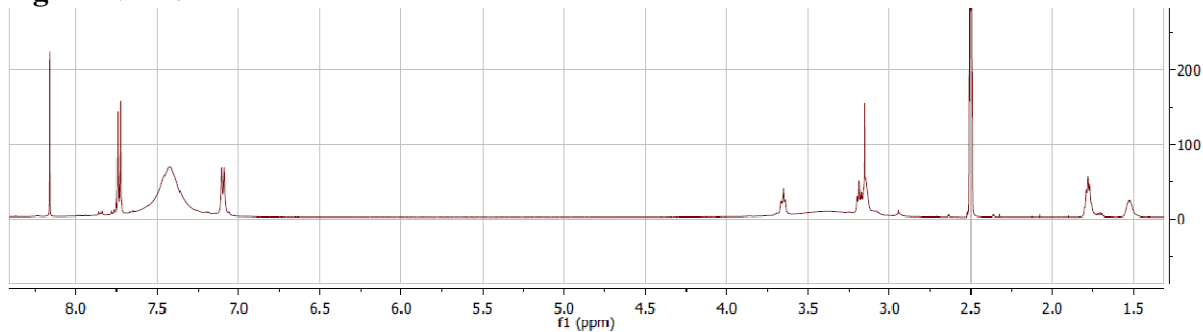
47c HPLC:

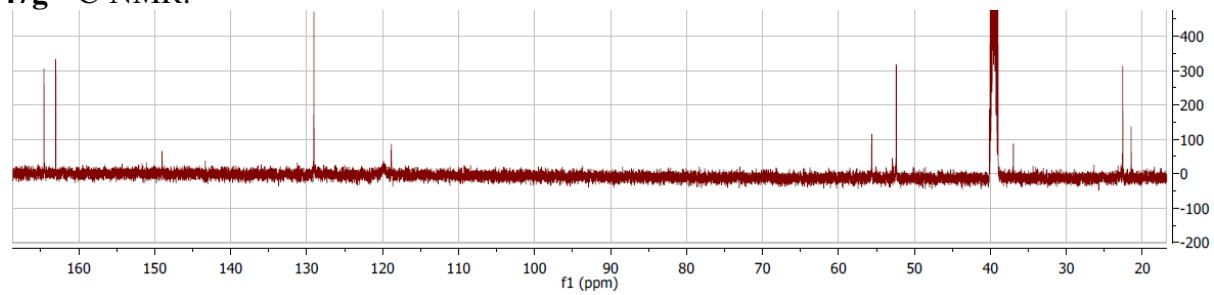
47d $^1\text{H-NMR}$:

47d ^{13}C -NMR:47e ^1H -NMR:47e ^{13}C -NMR:

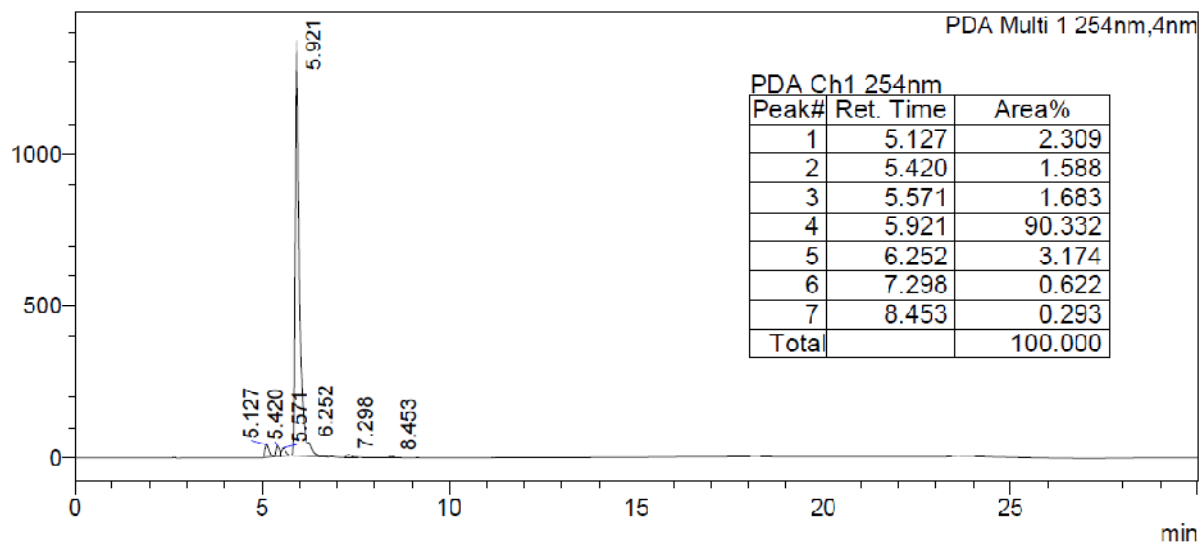
47e HPLC:



47f $^1\text{H-NMR}$:**47f** $^{13}\text{C-NMR}$:**47f** HPLC:**47g** $^1\text{H-NMR}$:

47g ^{13}C -NMR:

47g HPLC:



Biologische Daten zur Hemmung von *P. falciparum*:

Name	logP ¹	<i>P.falciparum</i> Dd2		<i>P.falciparum</i> 3D7	
		Inhibition [%] bei 10 µM	IC ₅₀ [µM]	Inhibition [%] bei 10 µM	IC ₅₀ [µM]
5	2,8	101,4±5,8	0,05±0,02	95,1±5,4	0,011±0,006
9	3,4	101,7±4,7	0,06±0,01	99,7±1,2	0,033±0,015
12a	2,9	100,0±0,0	0,90±0,27	101,2±1,3	k.T.
12b	3,6	100,0±0,0	0,85±0,22	99,8±0,8	k.T.
12c	4,6	100,0±0,0	1,20±0,20	101,8±0,6	1,08±0,06
12d	4,9	98,7±4,6	0,31±0,09	112,2±11,7	0,39±0,04
12e	4,3	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
17	3,2	98,8±2,0	0,86±0,27	98,7±1,7	0,22±0,001
19a	2,2	100,0±0,0	3,07±1,17	78,1±6,4	k.T.
19b	2,4	99,4±1,1	3,83±0,65	79,6±2,8	k.T.
19c	4,3	66,2±13,8	2,42±0,97	k.T.	k.T.
19d	4,6	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
19e	4,1	81,5±6,3	1,19±0,36	93,7±2,0	1,18±0,07
19f	4,5	75,7±5,6	1,67±0,31	80,8±15,3	0,77±0,06
19g	5,9	83,4±3,9	1,43±0,25	71,0±6,3	1,39±0,22
19h	6,3	76,3±0,9	1,47±0,15	76,7±15,6	1,40±0,86
19i	2,7	95,7±7,5	k.T.	77,2±2,1	k.T.
19j	3,2	95,0±8,6	5,43±2,50	61,6±0,6	k.T.
19k	1,9	75,6±27,9	22,25±11,24	17,0±4,2	k.T.
19l	3,2	19,8±11,1	k.T.	3,7±0,9	k.T.
19m	2,1	16,0±14,4	k.T.	10,0±12,3	k.T.
19n	2,8	-14,9±1,6	k.T.	8,3±7,4	k.T.
19o	3,0	-22,8±1,1	k.T.	10,8±12,9	k.T.
19p	1,6	20,7±7,3	k.T.	-2,8±7,2	k.T.
19q	1,6	k.T.	k.T.	12,4±17,6	k.T.
19r	2,5	20,3±18,0	k.T.	4,2±9,8	k.T.
19s	3,0	39,9±21,3	k.T.	12,7±22,6	k.T.
19t	3,4	k.T.	k.T.	81,8±10,2	k.T.
19u	2,0	35,3±6,3	k.T.	15,6±9,8	k.T.
19v	1,9	35,0±18,5	k.T.	2,0±2,9	k.T.
19w	1,2	51,8±26,5	k.T.	2,2±4,5	k.T.
19x	1,6	20,3±20,4	17,37±7,05	64,8±12,2	7,54±0,71
19y	3,2	76,1±38,5	k.T.	13,3±4,0	k.T.
19z	5,6	67,5±2,6	5,33±0,70	83,6±18,0	1,43±0,59
19aa	6,1	39,8±11,1	6,63±2,25	85,0±19,1	1,70±0,10
23	2,7	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
29	3,4	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
33	3,7	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
36a	3,4	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
36b	3,8	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
36c	4,2	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
36d	4,4	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
37a	4,7	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
37b	5,6	100,0±0,0	0,09±0,03	102,6±1,4	0,038±0,006
37c	6,7	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
37d	5,1	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
37e	5,7	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
37f	6,6	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.

Name	logP ¹	<i>P.falciparum</i> Dd2		<i>P.falciparum</i> 3D7	
		Inhibition [%] bei 10 µM	IC ₅₀ [µM]	Inhibition [%] bei 10 µM	IC ₅₀ [µM]
37g	7,1	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
37h	8,0	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
37i	5,9	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
37j	6,9	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
37k	4,1	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
37l	4,0	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
38	4,1	95,5±4,0	7,15±1,48	77,8±3,3	k.T.
39a	4,6	47,3±3,8	k.T.	57,5±6,3	k.T.
39b	5,0	94,4±5,0	10,60±0,99	52,1±1,5	k.T.
44	0,8	92,4±3,7	k.T.	100,9±0,5	0,046±0,003
45	1,6	15,6±2,9	k.T.	2,0±0,8	k.T.
47a	4,1	45,7±6,8	k.T.	2,3±11,4	k.T.
47b	4,0	k.T.	k.T.	k.T.	k.T.
47c	2,1	47,2±4,8	k.T.	41,9±3,4	k.T.
47d	2,5	41,2±3,3	k.T.	0,0±3,7	k.T.
47e	3,0	47,1±6,8	k.T.	13,8±2,0	k.T.
47f	2,8	37,7±2,5	k.T.	14,9±6,8	k.T.
47g	3,1	44,4±0,4	k.T.	36,9±9,8	k.T.

¹berechnet

Posterbeiträge

Sauer, B., Robaa, D., Schmidt, M., Pierrot, C., Bochut, A., Andrews, K., Khalife, J., Sippl, W.: *Synthesis and Antiparasitic Activity of Aromatic Bisamidines*, DPhG-Tagung, Düsseldorf **2015**

Robaa, D., Sauer, B., Wagner, T., Jung, M., Sippl, W.: *Computer-based studies of Bisamidines as PRMT1 and PRMT6 Inhibitors*, DPhG-Tagung, Düsseldorf **2015**

Sauer, B., Robaa, D., Wagner, T., Jung, M., Schmidt, M., Sippl, W.: *Synthesis of Bisamidines as PRMT Inhibitors*, DPhG-Tagung, Freiburg **2013**

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Wolfgang Sippl bedanken, der mir die Anstellung als wissenschaftlicher Mitarbeiter in seiner Arbeitsgruppe ermöglichte und mir das interessante Thema der Bisamidine zur Verfügung gestellt hat.

An zweiter Stelle gilt mein Dank der Arbeitsgruppe um Dr. Matthias Schmidt, zu der ich mich seit meinem Wahlpflichtfach im Jahr 2009 zählen kann. Daran hat sich eine Tätigkeit als Hilfwissenschaftler, die Anfertigung einer Diplomarbeit und schließlich die Promotionszeit angeschlossen. Dr. Matthias Schmidt stand mir während der gesamten Zeit stets mit Rat und Tat zur Seite, im beruflichen aber auch im privaten Bereich.

In diesem Zusammenhang möchte ich mich auch bei allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern der Arbeitsgruppe bedanken. Besonders bei Dr. Christiane Göllner, die mich in die Geheimnisse der organischen Synthese eingeweiht hat. Desweiteren danke ich Dr. Alexander Rohe für unermüdliches Lesen meiner verfassten Schriftstücke, aber auch die schöne Zeit ausserhalb des beruflichen Rahmens, wie beispielsweise den alljährlichen Skiurlaub. Schließlich möchte ich noch Dr. Tino Heimburg und Dipl.-Pharm. Theresa Bayer einzeln erwähnen. Die Zusammenarbeit mit beiden, aber auch die unzähligen Besuche von Badeseen und Festivals werden mir sehr fehlen. Nicht vergessen möchte ich an dieser Stelle auch Simone Kniesa. Sie unterstützte mich bei unzähligen Friedel-Crafts-Ansätzen und chromatographischen Untersuchungen. Abschließend danke ich auch allen nicht explizit aufgeführten Mitgliedern der AG Schmidt für eine fruchtbare Atmosphäre und die schöne Zeit.

Einen wichtigen Beitrag zu dieser Arbeit hat auch Dr. Frank Erdmann geleistet. Ich möchte ihm zum Einen für die Bestimmung einer Reihe von biologischen Daten danken. Zum Anderen danke ich ihm für das stets offene Ohr, die konstruktiven Ideen und die angenehme Zusammenarbeit.

Auch den anderen Kooperationspartnern gilt mein besonderer Dank, da die vielen biologischen Daten die vorliegende Arbeit erst vervollständigt haben. In diesem Zusammenhang danke ich der Arbeitsgruppe um Prof. Manfred Jung für LSD1 und PRMT6 Daten. Der Arbeitsgruppe um Prof. Kathy Andrews und Prof. C. Pierrot danke ich für Daten zur biologischen Wirksamkeit der Verbindungen an *P. falciparum*.

Dr. Dina Robaa danke ich für die Unterstützung bezüglich computergestützter Methoden und Berechnungen. Sie half dabei, die Interaktion zwischen Bisamidinen und den PRMTs besser zu verstehen.

Im Rahmen dieser Danksagung möchte ich auch die Arbeitsgruppe um Prof. Andreas Langner erwähnen. Insbesondere der große Erfahrungsschatz von Prof. Bodo Dobner hat mich vor so manchem synthetischen Fehlversuch bewahrt. Desweiteren gilt mein Dank Dr. Christian Wölk, der mir synthetisch oft mit Rat und Tat zur Seite stand und gemeinsam mit mir den Anspruch im Praktikum „Ionenlotto“ hoch gehalten hat.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dmitry Chernaykov, der seine Bachelorarbeit dem Thema der Bisamidine gewidmet hat. Trotz vieler Fehlschläge und der außerordentlich schwierigen Synthese der *N*-alkylierten Bisamidine hat er sich nicht entmutigen lassen und mich tatkräftig unterstützt.

Desweiteren bedanke ich mich für die Vermessung meiner zahlreichen Zwischen- und Endverbindungen bei Dr. Christian Ihling (HR-MS), Manuela Woigk (ESI-MS) und den Mitarbeitern des NMR-Labors und bei den leitenden Personen der jeweiligen Geräte (Prof. Andrea Sinz (HR-MS), Prof. Reinhardt Neubert (ESI-MS) und Dr. Dieter Ströhl (NMR)).

Schließlich danke ich auch meiner Familie, die mich während meiner gesamten, sehr langen Ausbildungszeit immer unterstützt hat.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich gemäß der Promotionsordnung der Naturwissenschaftlichen Fakultät I (Biowissenschaften) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift selbstständig und ohne fremde Hilfe angefertigt habe. Weiterhin habe ich keine anderen als die gegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet und die daraus wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht.

Die Dissertation wurde ausschließlich der Naturwissenschaftlichen-Fakultät I der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg vorgelegt und an keiner anderen universitären Einrichtung weder im In- noch im Ausland zur Erlangung des Doktorgrades eingereicht.

Halle (Saale),

Benjamin Sauer

Lebenslauf

Trainee „Qualified Person“

seit 09/2015 Salutas Pharma GmbH

Promotion

11/2011-08/2015 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Inst. f. Pharmazie
Thema: Bisamidine als potenzielle Modulatoren epigenetischer
Zielstrukturen

Praktisches Jahr

04/2011-10/2011 Neue Apotheke (Halle), Inh: Giesela Metzner
Approbation zum Apotheker (Gesamtnote: 1,15)

10/2010-03/2011 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Inst. f. Pharmazie
Anfertigung einer Diplomarbeit
Thema: Etablierung einer neuen Klasse ATP-kompetitiver
Hemmstoffe der PKMYT1
Erlangung des Grades Dipl.-Pharm. (Gesamtnote: 1,0)

Studium

10/2006-09/2010 Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Studiengang: Pharmazie
Abschluss als Pharmazeut (Gesamtnote 1,2)

Zivildienst

08/2005-04/2006 Krankenhaus Martha-Maria (Halle)

Schulbildung

09/1996-06/2005 Giebichenstein Gymnasium „Thomas Müntzer“
Allgemeine Hochschulreife (Gesamtnote 2,0)