

# Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung .....	1
2	Funktionalisierung von Anisolten und die Synthese von Gephyrotoxin <sup>[1]</sup> .....	5
2.1	Einleitung: Phenolderivate in Kreuzkupplungsreaktionen .....	5
2.2	Die Synthese von Gephyrotoxin als Ausgangspunkt der ersten Anisolfunktionalisierung .....	8
2.3	Anisolfunktionalisierung durch direkten Methoxyaustausch .....	10
2.4	Zusammenfassung der Anisolfunktionalisierung .....	16
3	Direkte Allylsilansynthese durch Funktionalisierung von Enolethern .....	17
3.1	Einleitung: Kreuzkupplung von Enolethern .....	17
3.2	Ziel.....	18
3.3	Enoletherspaltung <sup>[2]</sup> .....	19
3.4	Zusammenfassung der direkten Allylsilansynthese unter Enoletherspaltung.....	22
4	Funktionalisierung von Arylfluoriden .....	23
4.1	Einleitung .....	23
4.2	Ziel.....	24
4.3	Ar–F-Spaltung .....	24
4.4	Zusammenfassung der Arylfluorid-Funktionalisierung .....	27
5	Funktionalisierung von Aryl- und Benzylmethylsulfiden .....	29
5.1	Einleitung .....	29
5.2	Ziel.....	29
5.3	Entwicklung einer Arylmethylsulfid-Funktionalisierung .....	30
5.4	Entwicklung einer Benzylmethylsulfid-Funktionalisierung .....	32
5.5	Zusammenfassung der Funktionalisierung von Aryl- und Benzylmethylsulfiden .....	34
6	Übergangsmetallfreie Heck-Kupplungsreaktionen <sup>[4]</sup> .....	35

6.1	Einleitung .....	35
6.2	Ziel.....	38
6.3	Die Entwicklung einer KOtBu-vermittelten Heck-Cyclisierung.....	39
6.4	Zusammenfassung der übergangsmetallfreien Heck-Cyclisierung .....	44
7	Die Entwicklung von BRD5667: Ein Inhibitor der in Hirntumoren mutierten Isocitrat-Dehydrogenase IDH1-R132H.....	45
7.1	Einleitung: Mutationen von Isocitrat-Dehydrogenasen in Glioblastoma Multiforme .....	45
7.2	Ziel.....	47
7.3	High-Throughput-Screening <sup>[a]</sup> .....	47
7.4	Die Entwicklung des Inhibitors BRD5667 <sup>[a]</sup> .....	49
7.4.1	Entwicklung einer BRD5667-Synthese zur Analyse der SAR .....	51
7.4.2	Struktur-Aktivitätsbeziehungen (SAR) .....	58
7.4.3	Allel-Selektivität von BRD5667 .....	63
7.4.4	BRD5667 in IDH1-R132H-exprimierenden Zellen <sup>[a]</sup> .....	63
7.5	Zusammenfassung der Entwicklung von BRD5667 .....	65
8	Ausblick .....	66
9	Experimentalteil.....	68
9.1	Materialien und Methoden .....	68
9.2	Synthese und Charakterisierung .....	70
9.2.1	Funktioneller Austausch aromatischer Methoxygruppe .....	70
9.2.2	Funktionalisierung von Enolethern .....	84
9.2.2.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Enoletherfunktionalisierung .....	84
9.2.2.1	Eduktsynthese.....	96
9.2.3	Funktionalisierung von Arylfluoriden .....	99

9.2.3.2	Eintopfsynthesen .....	110
9.2.3.3	Eduktsynthese .....	111
9.2.4	Funktionalisierung von Aryl- und Benzylmethylsulfiden .....	113
9.2.4.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Funktionalisierung von Methylsulfinyl-Arylethern und -Benzylethern .....	113
9.2.4.2	Eduktsynthese <sup>[a]</sup> .....	126
9.2.5	Übergangsmetallfreie Heck-artige Kupplungsreaktionen .....	138
9.2.5.1	Allgemeine Arbeitsvorschrift für die KOtBu-vermittelte Cyclisierung von (3-(2-Iodphenoxy)prop-1-en-1,1-diyldibenzol .....	138
9.2.5.2	Eduktsynthese .....	143
9.2.6	Die Entwicklung von BRD5667 .....	152
9.2.6.1	Synthese von BRD5667 .....	152
9.2.6.2	Enzymassay zur Evaluation der Inhibition gegen IDH1-R132H .....	156
9.2.6.3	Vergleichsassay mit direkter NADPH-Bestimmung .....	156
9.2.6.4	Zellbasiertes Assay zur Bestimmung von 2-HG im Nährmedium .....	156
9.2.6.5	Zellbasiertes Assay zur Bestimmung von intrazellulärem 2-HG .....	157
10	Abkürzungsverzeichnis .....	159
11	Literaturverzeichnis .....	163