

SYNTHESE POTENTIELLER MODULATOREN ZUR ÜBERWINDUNG  
DER MULTIDRUG RESISTANCE

**DISSERTATION**

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät  
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Herrn Johannes Ungvári  
geb. am 21.06.1975 in Altenburg

Gutachter:

1. Prof. Dr. habil. B. Dobner
2. Prof. Dr. habil. A. Langner
3. Prof. Dr. habil. M. Wiese

Halle (Saale), 10. 10. 2005

Verteidigungsdatum: 09.12.2005

**urn:nbn:de:gbv:3-000009580**

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000009580>]

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Theoretischer Teil</b>	<b>3</b>
2.1	Multidrug Resistance	3
2.2	Modulation der MDR	5
2.2.1	MDR-Modulatoren	6
2.2.2	Bindungsstellen des P-Glykoproteins	7
2.2.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen von MDR-Modulatoren	9
2.3	Darstellung der Verbindungen	12
2.3.1	Darstellung und Beschreibung der aromatischen Grundkörper	12
2.3.1.1	1,3-Dioxolane und 1,3-Dioxane	12
2.3.1.1.1	Acetale	13
2.3.1.1.2	Synthese der 2,2-Diphenyl-1,3-dioxolane und der 2,2-Diphenyl-1,3-dioxane über das Benzophenondimethylacetal ( <u>Methode A</u> )	14
2.3.1.1.3	Synthese der 2,2-Diphenyl-1,3-dioxolane und der 2,2-Diphenyl-1,3-dioxane unter Verwendung von 1-Dialkylamino-1-methoxy-carbenium-methylsulfaten ( <u>Methode B</u> )	16
2.3.1.1.4	2-[4-( $\omega$ -Halogenalkoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolane als Grundkörper	18
2.3.1.1.5	Darstellung der substituierten 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane	24
2.3.1.2	5,5-Diphenylhydantoin-, Carbazol, und Dibenzazepin-Derivate	26
2.3.1.3	Dibenzoanellierte Cycloalkylderivate als aromatische Grundkörper	28
2.3.2	Einführung des Linkers	29
2.3.2.1	Alkylierung des 4-Hydroxybenzaldehyds	29
2.3.2.2	Aktivierung des Linkers bei den 2,2-Diphenyl-4-(4-hydroxybutyl)-1,3-dioxolanen und den 2,2-Diphenyl-5-methyl-5-hydroxymethyl-1,3-dioxanen	31
2.3.2.3	N-Alkylierung der 5,5-Diphenylhydantoin-, Carbazol- und Dibenzazepin-Derivate	32
2.3.2.4	C-Alkylierung der dibenzoanellierten cyclischen Ketone	34
2.3.2.4.1	Darstellungsversuche durch Einführung der vollständigen basischen Seitenkette	35

2.3.2.4.2	Alkylierungsversuche der Grundkörper mit dem unsubstituierten Linker durch <i>Grignard</i> -Reaktion	38
2.3.2.4.3	Alkylierungsversuche der Grundkörper mit dem unsubstituierten Linker durch die <i>Wittig</i> -Reaktion	43
2.3.3	N-Alkylierungsreaktionen	44
2.3.3.1	Auswahl der basischen Reste	44
2.3.3.2	Alkylierung der N-Heterozyklen	46
2.3.3.2.1	N-Alkylierung der NH-aciden Grundgerüste	47
2.3.3.2.2	N-Alkylierung der basischen Reste	49
2.3.3.3	Darstellung der $\omega,\omega$ -Diphenylalkylpiperazin-Reste	50
2.3.3.3.1	Darstellung der $\omega,\omega$ -Diphenylalkyltosylate	51
2.3.4	Dargestellte Endverbindungen	53
2.4	Durchführung und Auswertung der biochemischen Untersuchungsmethoden	56
2.4.1	Verwendete Testsysteme	56
2.4.2	Ergebnisse der Testungen	58
2.4.3	Struktur-Wirkungs-Beziehungen und Diskussion	61
2.4.3.1	Struktur-Wirkungs-Beziehungen	61
2.4.3.2	Diskussion	65
<b>3</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>4</b>	<b>Experimenteller Teil</b>	<b>73</b>
4.1	Allgemeine Angaben	73
4.2	Synthese der Verbindungen	75
4.2.1	Synthese der Grundkörper	75
4.2.1.1	Synthese der 2,2-Diphenyl-1,3-dioxolane und der 2,2-Diphenyl-5-methyl-5-hydroxymethyl-1,3-dioxane	75
4.2.1.2	Synthese der 2-[4-( $\omega$ -Halogenalkoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolane	77
4.2.1.3	Synthese des 6,7-Dihydro-5H-dibenz[c,e]azepin	83
4.2.2	Einführung und Aktivierung des Linkers bei den 1,3-Dioxan- und 1,3-Dioxolan-Derivaten	84

4.2.2.1	Alkylierung des 4-Hydroxybenzaldehyds	84
4.2.2.2	Tosylierung des 4-(2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan-4-yl)-butanols <b>6</b> und des (5-Methyl-2,2-diphenyl-1,3-dioxolan-5-yl)-methanols <b>26</b>	85
4.2.3	N-Alkylierungen	86
4.2.3.1	Synthese der $\omega,\omega$ -Diphenylalkylpiperazine	86
4.2.3.2	Einführung des Linkers bei den N-heterozyklischen Grundgerüsten	90
4.2.3.3	Einführung der basischen Reste	93
4.2.4	Ausgangsstoffe und Produkte der <i>Grignard</i> - und <i>Wittig</i> -Umsetzungen	118
4.2.4.1	Ausgangsstoffe für nachfolgende <i>Grignard</i> -Reaktionen	118
4.2.4.2	Darstellung der Spiro-Verbindung	120
4.2.4.3	Produkt der <i>Grignard</i> -Reaktion	121
4.2.4.4	Ausgangsstoffe für die <i>Wittig</i> -Reaktionen	122
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>123</b>

## **Anhang**

## Übersicht der verwendeten Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
ABC	ATP-binding-casette
abs.	absolut
AG	Arbeitsgruppe
ATP	Adenosintriphosphat
CaCo	Kolonkarzinom
ClbH	4-[(4-Chlorphenyl)(phenyl)methyl]-piperazin
COSY	correlation spectroscopy
d	Dublett
DBP	1-(4,4-Diphenylbutyl)-piperazin
DC	Dünnschichtchromatographie
DEP	1-(2,2-Diphenylethyl)-piperazin
DFP	4-[Bis(fluorphenyl)methyl]-piperazin
DMP	1-(Diphenylmethyl)-piperazin
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPP	1-(5,5 Diphenylpentyl)-piperazin
DPrP	1-(3,3-Diphenylpropyl)-piperazin
EA	Elementaranalyse
Fp.	Schmelzpunkt
FR	Fold reversal
GC-MS	Gaschromatographie-Massenspektrometrie
gef.	gefunden
GSH	Glutathion
IC <sub>50tox</sub>	halbmaximale Hemmkonzentration der Zytotoxizität
IC <sub>50mod</sub>	halbmaximale Hemmkonzentration des modulatorischen Effektes
$\lambda$	Wellenlänge (Lambda)
Lit.	Literatur
LLC-PK1	Nierenepithelzellen/Schwein
LM	Laufmittel
LTC <sub>4</sub>	Leukotrien C <sub>4</sub>
m	Multipllett
MDR	Multidrug resistance

MP	1-Methylpiperazin
MRP	Multidrug-resistance-associated protein
MS	Massenspektrometrie
MTT	(3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazoliumbromid
NBD	Nukleotid-bindende Domäne
NMR	Kernresonanzspektroskopie (nuclear magnetic resonance)
P-gp	P-Glykoprotein
PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
PTC	Phasentransferkatalyse
q	Quartett
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TEA	Triethylamin
TEBA	Tetrabutylammoniumchlorid
theoret.	Theoretisch
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyran
TM	transmembranäre $\alpha$ -Helix
TMD	transmembranäre Domäne
US	Ultraschall
UV	ultraviolett

---

## 1 Einleitung

Die Chemotherapie stellt neben der Behandlung durch operativen Eingriff oder durch Bestrahlung die am häufigsten eingesetzte Behandlungsmethode bei malignen Tumoren dar. Die dabei eingesetzten Zytostatika zerstören die Zellstruktur oder hemmen das Wachstum bzw. die Teilung der entarteten Tumorzellen. Wegen der unspezifischen Wirkung dieser Verbindungen treten durch die zusätzlich auftretende Schädigung von gesundem Gewebe erhebliche Nebenwirkungen auf. Ein weiterer Nachteil der medikamentösen Behandlung ist häufig die Resistenzentwicklung der Tumorzellen gegenüber den zytotoxischen Substanzen. Diese Resistenz von malignen Tumorzellen stellt eines der Hauptprobleme der erfolgreichen Krebstherapie dar<sup>1</sup>. Wenn sich während dieser Therapie eine Resistenz einstellt, die auch zur Behandlung noch nicht eingesetzte und strukturell heterogene Zytostatika betrifft, spricht man von einer Multidrug Resistance (MDR). Dieses Phänomen gilt als der wichtigste Mechanismus unter den Resistenzbildungen<sup>2</sup> und beschränkt sich nicht nur auf Krebstherapeutika<sup>3</sup>.

Die Multidrug Resistance ist hauptsächlich an das Vorhandensein von transmembranären Transportproteinen gebunden, deren Überexpression in der Tumorzelle einen verstärkten Ausstrom des Zytostatikums bewirkt, so dass die notwendige Wirkkonzentration unterschritten wird und der zytostatische Prozess zum Erliegen kommt. Unter diesen Transportproteinen nimmt das P-Glykoprotein (P-gp) eine herausragende Rolle ein und stellt den am besten untersuchten Transporter dar<sup>4</sup>.

Das Ziel der Forschung auf diesem Gebiet ist, Möglichkeiten zu finden, diese Resistenzprozesse einzudämmen und somit die Multidrug Resistance zu überwinden. Eine Vielzahl von bekannten Arzneistoffen zeigen in *in-vitro*-Testungen gute MDR-Modulationseigenschaften. Bei diesen Substanzen handelt es sich in struktureller und pharmakologischer Hinsicht um sehr unterschiedliche Verbindungen. Der *in-vivo*-Einsatz dieser Wirkstoffe gestaltet sich dagegen als schwierig, da diese Substanzen zur Transporterinhibition hohe Plasmakonzentrationen benötigen, die über das toxisch tolerierbare Maß hinausgehen. Auch die ursprüngliche pharmakologische Hauptwirkung dieser Substanzen tritt bei einem Einsatz als Chemosensitizer als unerwünschte Nebenwirkung auf.

Durch strukturelle Modifikationen dieser Substanzen der so genannten I. Generation und Verwendung von völlig neuartigen Strukturen konnten Modulatoren der II. und III. Generation entwickelt werden, die in *in-vitro*-Testungen eine deutlich bessere Wirksamkeit

---

zeigen und bei denen die unerwünschten Nebenwirkungen reduziert werden konnten<sup>5</sup>. Dennoch befinden sich derzeit keine Arzneistoffe mit MDR-modulatorischer Indikation im Handel, was weitere Untersuchungen zur Entwicklung neuer MDR-Modulatoren notwendig macht.

Im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten wir, ausgehend von bekannten Struktur-Wirkungsbeziehungen und im Bereich der Arbeitsgruppe bereits untersuchten Phenothiazinen<sup>6</sup>, eine Reihe von neuartigen potentiellen MDR-Modulatoren und testeten diese auf ihre modulatorische Wirksamkeit.

Durch gezielte Variationen der einzelnen Moleküldomänen sollen im Hinblick auf die Synthese und Etablierung weiterer neuer MDR-Modulatoren Rückschlüsse über Struktur-Wirkungsbeziehungen erhalten werden.



## 2 Theoretischer Teil

### 2.1 Multidrug Resistance

Das Phänomen der Resistenz von malignen Tumorzellen gegen Zytostatika, die Multidrug Resistance, ist seit den sechziger Jahren bekannt. Charakteristisch dafür ist, dass sich aus der ursprünglichen Resistenz gegen ein Zytostatikum eine Kreuzresistenz gegen weitere, strukturell nicht verwandte Zytostatika entwickelt. Sie kann vom Anfang der Krebstherapie an bestehen (intrinsisch) oder durch die Behandlung mit Zytostatika erworben werden (extrinsisch). Der Ausbildung dieser Resistenz werden verschiedene zellspezifische Anomalien zu Grunde gelegt, wobei als bedeutendste die Überexpression von transmembranären Transportproteinen angenommen wird. Diese so genannten Effluxpumpen sind dazu befähigt, die zytotoxischen Substanzen gegen ein bestehendes Konzentrationsgefälle aus der Zelle herauszuschleusen. Da die für diesen aktiven Transportprozess notwendige Energie durch ATP-Hydrolyse bereitgestellt wird, für die diese Proteine ATP-Bindungsstellen besitzen, bezeichnet man diese Systeme auch als ATP-binding-cassette- (ABC) Transporter. Als Folge dieses Stofftransports sinkt die intrazelluläre Konzentration an Zytostatikum unter die für einen zytotoxischen Effekt notwendige Schwelle und der zytostatische Prozess kommt zum Erliegen.

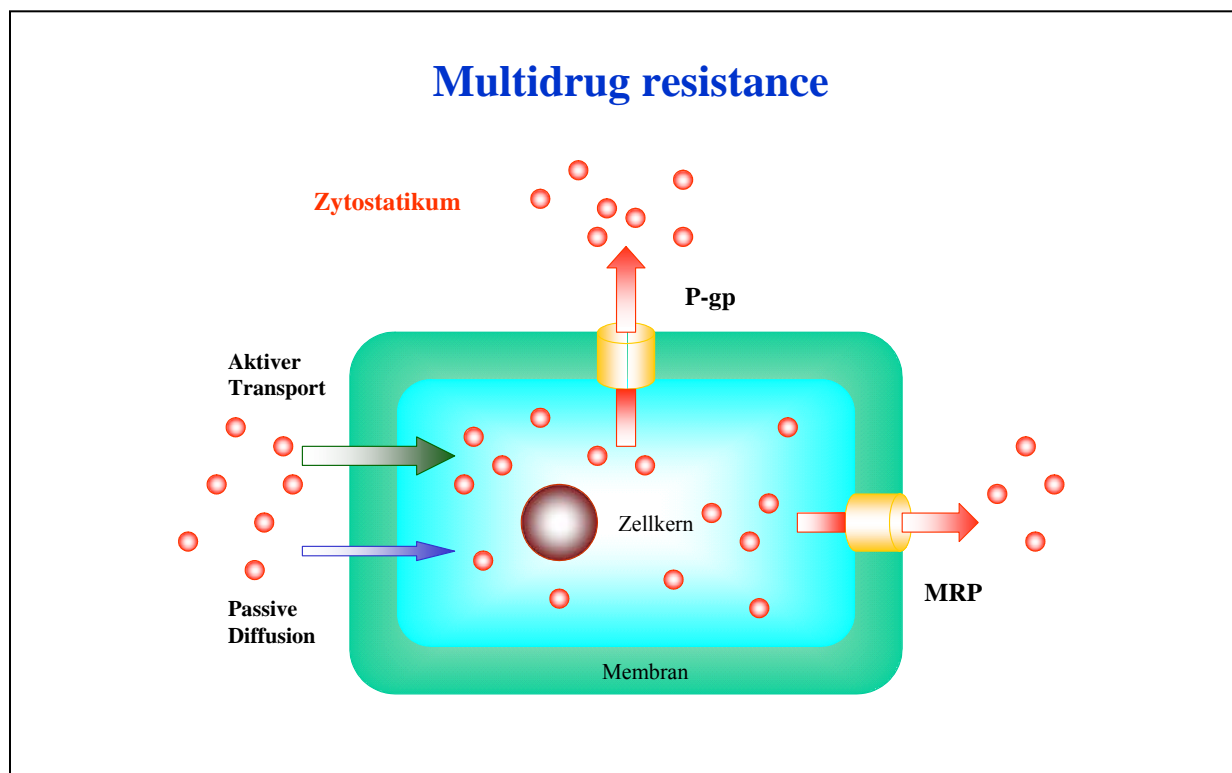


Abb. 1: Schematische Darstellung der Multidrug resistance

Die beiden bekanntesten Vertreter dieser Transporterfamilie im Zusammenhang mit der MDR sind das P-Glykoprotein (P-gp) und das Multidrug-resistance-associated protein (MRP 1), auf die im Folgenden näher eingegangen wird.

### **P-Glykoprotein (P-gp)**

Beim P-Glykoprotein, einem Transkriptionsprodukt des MDR 1-Gens, handelt es sich um ein membranständiges Protein aus 1280 Aminosäuren mit einem Molekulargewicht von 170 kDa. Es wurde erstmals 1976 von *Juliano* und *Ling* beschrieben<sup>7</sup>. Als integrales Membranprotein gestaltet sich die Aufklärung der räumlichen Struktur schwierig. Bekannt ist jedoch, dass sich P-gp strukturell aus zwei homologen Hälften zusammensetzt, wobei jede dieser Hälften aus sechs transmembranären  $\alpha$ -Helices (TM), die die transmembranäre Domäne (TMD) bilden, und einer im Zytoplasma lokalisierten Nukleotid-bindenden Domäne (NBD) besteht<sup>8</sup>. Diese beiden Hälften werden von einer Kette aus 60 Aminosäuren (C-Region) miteinander verknüpft<sup>9</sup>. P-gp durchdringt die Zellmembran somit an zwölf Stellen. Durch die Hydrolyse von ATP an den erwähnten ATP-Bindungsstellen und der damit verbundenen Energiegewinnung kommt es zu einer Konformationsänderung im Bereich der TMs. Dadurch bildet sich eine Art Pore, durch die aktiv Substanzen, wie in MDR-aktiven Zellen die Zytostatika, aus dem Zellinneren ausgeschleust werden können<sup>10</sup>.

P-gp tritt im gesunden Organismus in vielen metabolisch aktiven Geweben wie Leber, Niere, Darm<sup>4</sup>, aber auch an der Blut-Hirn-Schranke<sup>11</sup> auf und ist für die Entfernung von Xenobiotika und toxischen Substanzen aus dem Zellinneren für den Organismus essentiell.

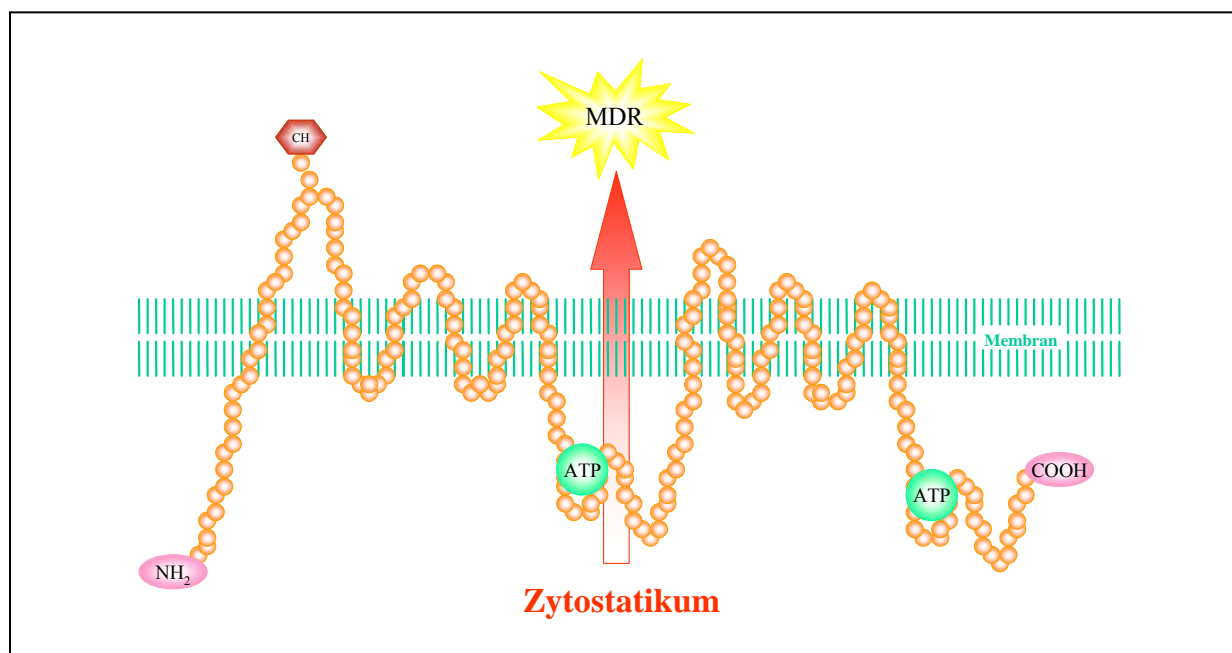


Abb. 2: P-Glykoprotein – Schematische Darstellung

### **Multidrug-resistance-associated-Protein (MRP 1)**

Das vom MRP1-Gen kodierte Multidrug-resistance-associated-Protein (MRP1), welches 1992 von *Cole et al.*<sup>12</sup> erstmals beschrieben wurde, ist der zweite bedeutsame ABC-Transporter, der für die Entstehung der MDR verantwortlich gemacht wird. Unter den derzeit bekannten acht MRP-Subtypen<sup>13-15</sup> ist MRP1 der bekannteste und am besten untersuchte Vertreter.

Dieses Protein mit einem Molgewicht von 190 kDa besteht ähnlich wie das P-gp aus zwei transmembranären Domänen (TMD). Im Gegensatz zu anderen ABC-Transportern besitzt MRP1 allerdings eine weitere transmembranäre Domäne (TMD<sub>0</sub>), die über eine Linkerregion (L<sub>0</sub>) an die ABC-Grundstruktur geknüpft ist<sup>16</sup>.

Ein weiterer Unterschied von MRP1 zu P-gp besteht in der Einbindung in den Schutz der Zellen vor Xenobiotika. Während, wie erwähnt, P-gp hierbei eine entscheidende Rolle spielt, scheint MRP1 deutlich weniger in diese Prozesse involviert zu sein<sup>17</sup>.

Auch in der Art der bevorzugten Substrate unterscheiden sich diese beiden Proteine. Anders als der von P-gp fast ausschließlich bevorzugte Transport von lipophilen Substanzen besitzt MRP1 die Fähigkeit, neben organischen Anionen und hydrophilen Molekülen vor allem mit Glutathion (GSH) konjugierte Substanzen, Glucuronide und Sulfate zu transportieren<sup>18</sup>. Da in verschiedenen Tumorzellen ein Anstieg der Konzentration an GSH und eine erhöhte Aktivität an Glutathion-S-Transferase festgestellt wurde<sup>19</sup>, scheint vor allem der MRP1-vermittelte Ausstrom von Zytostatika-GSH-Konjugaten, aber auch der Co-Transport von Zytostatika mit freiem GSH die Beteiligung von MRP1 am MDR-Prozess zu begründen<sup>20</sup>. Allerdings ist zu erwähnen, dass der Mechanismus der Entstehung und des Transports von GSH-Konjugaten in MDR-Tumorzellen noch nicht vollständig untersucht und aufgeklärt ist.

Neben der Rolle im Verlauf der MDR besteht die Funktion von MRP1 in normalen Zellen im Transport von endogenen Substanzen, u. a. der Leukotriene C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) und der 17-β-Glucuronide des Estradiols<sup>20</sup>.

## **2.2 Modulation der MDR**

Derzeit in klinischen Studien bevorzugte Möglichkeiten zur Überwindung bzw. Minimierung von Resistenzerscheinungen sind die systematische Kombination von Zytostatika untereinander bzw. von Zytostatikum und den Signalweg beeinflussenden Agentien (Monoklonale Antikörper für Wachstumsfaktoren z.B. CP-31398, Cetuximab; Tyrosinkinaseinhibitoren z. B. Gefitinib; Farnesyltransferaseinhibitoren z.B. FTI-277; Phosphoinositolkinaseinhibitoren z.B. LY294002)<sup>21</sup>. Das Auftreten von

---

Resistenzerscheinungen kann dadurch allerdings nicht verhindert werden und macht die Entwicklung von effektiven MDR-Modulatoren (Chemosensitizer) notwendig.

### 2.2.1 MDR-Modulatoren

Die Entwicklung von Strategien, die dem Mechanismus der Multidrug Resistance gezielt entgegenwirken, hat sich deshalb in den letzten Jahren zum Hauptziel der MDR-Forschung ausgebildet. Eine Reihe von Methoden, wie z.B. die Veränderung der physikochemischen Eigenschaften (Permeabilität und Fluidität) der Biomembranen durch Modulatoren, was unter anderem den Zytostatikazutritt in die Zelle verbessern soll<sup>22</sup>, der Einsatz von P-gp Antikörpern (UIC2)<sup>23</sup> und die Blockade der Biosynthese der Transportproteine über eine *antisense* Strategie durch Targeting der MDR1 m-RNA<sup>24</sup>, konnten trotz viel versprechender Ansätze bisher nicht etabliert werden.

Das Hauptaugenmerk der Forschung richtet sich deshalb auf die Entwicklung von neuen Substanzen (MDR-Modulatoren), die auf molekularer Ebene in der Lage sind, die Bindungsstellen der Transportproteine kompetitiv oder allosterisch zu besetzen und somit den aktiven Ausstrom der Zytostatika zu unterbinden. Ein optimaler Chemosensitizer dieser Art, der zur Überwindung der Multidrug Resistance eingesetzt werden soll, sollte das P-gp bzw. die anderen auftretenden Transportproteine hemmen, ohne einen nachteiligen Einfluss auf die normalen Gewebe auszuüben, die diese Membranpumpen ebenfalls exprimieren. Des Weiteren sollte dieser MDR-Modulator in wirksamen Konzentrationen eine möglichst geringe Zytotoxizität aufweisen, so dass eine effektive Begleittherapie zum Zytostatikaeinsatz erfolgen kann<sup>25</sup>. Bisher konnte allerdings keine Verbindung diese Anforderungen in ausreichendem Umfang erfüllen, so dass es eine klinische Anwendung von MDR-Modulatoren in Kombination mit Zytostatika derzeit nicht gibt<sup>25</sup>.

Dennoch wurde in den vergangenen Jahren eine Vielzahl von Substanzen untersucht und synthetisiert, die *in vitro* gute bis sehr gute Modulationseigenschaften bei geringer Zytotoxizität zeigen und somit als potentielle MDR-Modulatoren in Frage kommen.

Die ersten Verbindungen, die dahingehend untersucht wurden, waren Substanzen, deren ursprünglicher klinischer Einsatz unter einer anderen Indikationsstellung erfolgte. Sie werden auch als MDR-Modulatoren der ersten Generation bezeichnet. Zu diesen gehören zum Beispiel der Kalziumkanalblocker Verapamil oder das Immunsuppressivum Cyclosporin A. Allerdings besitzen diese Verbindungen bei einem Einsatz als Chemosensitizer in wirksamer Dosierung eine hohe intrinsische Toxizität, die in der ursprünglichen pharmakologischen

Hauptwirkung, welche nun als unerwünschte Nebenwirkung auftritt, begründet ist. Die direkte Verwendung dieser Verbindungen als MDR-Modulator schließt sich somit aus.

Bei der zweiten Generation von MDR-Modulatoren handelt es sich meist um Analoga der Substanzen aus der ersten Generation, die durch strukturelle Modifikationen nicht deren unerwünschte Nebenwirkungen besitzen. Ein bekannter Vertreter dieser Generation ist zum Beispiel das Dextroverapamil, eines der zwei Enantiomere des Verapamils. Es besitzt im Gegensatz zum Verapamil einen deutlich geringeren kardiovaskulären Effekt. Obwohl für in Phase-II-Studien der Nachweis für MDR-modulatorische Wirksamkeit erfolgte<sup>26</sup>, konnte diese Verbindung auf Grund ihrer unakzeptabel hohen Toxizität nicht als Chemosensitizer etabliert werden<sup>27</sup>. PSC-833 (Valspodar<sup>®</sup>), ein nicht immunsuppressives Analogon des Cyclosporin A, ist ein weiterer Vertreter der zweiten Generation von MDR-Modulatoren<sup>28</sup>. Die modulatorische Wirksamkeit dieser Verbindung konnte in klinischen Phase-III-Studien für Patienten, deren Zell-Efflux *in vitro* durch PSC-833 moduliert wird, nachgewiesen werden. Allerdings zeigten Zytostatika in Kombination mit PSC-833 eine überdurchschnittlich hohe Toxizität in normalen Geweben, da diese nicht länger durch das gehemmte P-gp geschützt werden konnten<sup>29</sup>. Für das Chinolinderivat MS-209 konnte *in vitro* modulatorische Wirksamkeit sowohl am P-gp als auch am MRP1 nachgewiesen werden<sup>30</sup>.

Die dritte Generation von MDR-Modulatoren beinhaltet Substanzen mit neuen Strukturen, die auf der Basis von bekannten Struktureigenschaften von MDR-Modulatoren synthetisiert wurden. Die Entwicklung dieser Substanzen erfolgt mit dem Ziel, wirksamere und dabei weniger toxische MDR-Modulatoren zu erhalten. Zu den bekannten Vertretern dieser relativ neuen Generation zählen zum Beispiel das Difluorcyclopropyldibenzosuberan-Derivat LY-335979 (Zosuquidar<sup>®</sup>) und das Anthranilsäurederivat XR9576 (Tariquidar<sup>®</sup>). Einige dieser Verbindungen zeigen *in vitro* sehr gute modulatorische Eigenschaften und werden derzeit in Phase-III-Studien hinsichtlich ihrer Wirksamkeit getestet.

Auf Grund immer noch zu hoher Toxizität bei zu geringer Wirksamkeit konnte, trotz der viel versprechenden Ergebnisse, bisher keine dieser Verbindungen eine positive Bewertung für den klinischen Einsatz erhalten.

### 2.2.2 Bindungsstellen des P-Glykoproteins

Das bei weitem am besten untersuchte MDR-spezifische Transportprotein ist das P-gp. Obwohl es Verbindungen gibt, die Affinität sowohl zum P-gp als auch zum MRP1 besitzen (z.B. MS-209), gibt es weit weniger Erkenntnisse über Modulatoren des MRP1 und der

anderen Transportproteine. Reine MRP1-Modulatoren sind bisher unbekannt. P-gp stellt somit die bevorzugte Target-Struktur sowohl für bekannte Chemosensitizer als auch für die Entwicklung neuer Chemosensitizer dar.

Da vom P-gp als integrales Membranprotein keine Kristallstruktur existiert<sup>31</sup>, sind die Kenntnisse über die 3D-Struktur sehr gering. Das strukturell weite Spektrum an Substraten und Modulatoren des P-gp lässt auch unterschiedliche Bindungsstellen vermuten. Allgemein wird dabei von einer Vielzahl von Substratbindungsstellen ausgegangen. Es ist dabei allerdings nicht klar, ob sich diese Bindungsstellen alle in einer großen Bindungstasche mit verschiedenen substanzspezifischen Domänen befinden oder ob die verschiedenen Bindungsstellen auf der gesamten Proteinoberfläche lokalisiert sind<sup>10</sup>. Auch wenn die bekannten MDR-Modulatoren mehr durch Interaktion mit den lipophilen Bindungsstellen des P-gp als mit der hydrophilen nukleotid-bindenden Domäne ihre Wirkung entfalten, würde sich ein modulatorischer Angriff an der ATP-bindenden Domäne ebenfalls anbieten, da ein erwiesener Zusammenhang zwischen Substanzbindung / -transport und ATP-Hydrolyse beim p-Glykoprotein besteht<sup>32</sup>. Obwohl Substanzen mit partieller ATPase-Aktivität beschrieben wurden<sup>33</sup>, sind die Erkenntnisse über diesen Angriffspunkt am P-gp im Gegensatz zum Angriff an den lipophilen Bindungsstellen gering.

Durch Photoaffinitätsstudien konnte gezeigt werden, dass die transmembranären Bereiche des P-gp eine entscheidende Rolle in der Bindung und im Transport der Substrate einnehmen<sup>34,35</sup>. *Loo* und *Clarke* untersuchten die Anordnungsmöglichkeiten der transmembranären Bereiche in Anwesenheit verschiedener Substrate. Sie schlugen dabei eine Reihe von Aminosäureresten am P-gp vor, die bei der Substratbindung eine entscheidende Rolle spielen<sup>36</sup>. Die Substrate können mit verschiedenen Stellen der transmembranären Bereiche interagieren und sollen durch die Beweglichkeit der TMs innerhalb der Membran eine substratinduzierte Konformationsänderung im P-gp-Molekül bewirken und somit die Bildung von substratspezifischen Bindungsstellen vermitteln<sup>37</sup>.

Trotz kontrovers diskutierter Annahmen gilt die Existenz von mindestens zwei Bindungsstellen am P-gp als gesichert. Diese wurden erstmals von *Shapiro* und *Ling*<sup>38</sup> beschrieben und nach ihren spezifischen Substraten benannt. Es handelt sich dabei um die Rhodamin 123 oder auch Verapamil- (R)-Bindungsstelle und die Hoechst 33342 (H)-Bindungsstelle. Es gibt Hinweise auf die Existenz einer dritten Bindungsstelle<sup>39</sup>. Die Bindungsstellen für die H-Seite werden an den transmembranären Bereichen TM5 und TM11, die für Rhodamin123 an TM6 und TM12 vermutet<sup>10</sup>.

Die Tatsache, dass durch die Bindung von kleinen Molekülen an der H-Seite die Substratspezifität des P-gp stark beeinflusst wird<sup>40</sup>, zeigt, dass die H-Seite neben Transportfunktionen auch regulatorische Aufgaben übernimmt<sup>41</sup>. Sie bindet unter anderem auch den stärksten MDR-Modulator der dritten Generation XR9576<sup>41</sup>.

Eine eindeutige Zuordnung von Substrat und Bindungsstelle kann allerdings nicht zwingend vorgenommen werden. So können große Moleküle mehrere Bindungsstellen gleichzeitig besetzen und konkurrieren so mit den anderen Substraten um diese Bereiche, während kleinere Moleküle gleichzeitig und unabhängig voneinander mit ihren jeweiligen Bindungsstellen koppeln können<sup>42</sup>. Ebenso kann der Substrattransport durch P-gp nicht eindeutig von der P-gp-Inhibition unterschieden werden. Es hat sich herausgestellt, dass die durch P-gp am besten transportierten Moleküle schlechte Modulatoren darstellen und umgekehrt<sup>43</sup>. Die Ursache dafür könnte sowohl in unterschiedlichen Bindungsstellen liegen als auch in der Stärke der Bindung an der gleichen Stelle<sup>25</sup>.

Die genaue Kenntnis über die Bindungsdomänen am P-gp kann somit einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Protein-Substrat-Bindung und damit zur Entwicklung neuer MDR-Modulatoren liefern. Allerdings sind die derzeitigen Kenntnisse über die Funktion und die Substratspezifität der verschiedenen Bindungsstellen am P-gp noch unvollständig, was nicht zuletzt an deren Vielzahl und am Fehlen einer Kristallstruktur liegt. Durch strukturelle Eigenschaften von Substraten können allerdings Rückschlüsse auf das Aussehen dieser Bindungsstellen gezogen werden. Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen können deshalb einen wichtigen Beitrag zum Wissen über die Struktur und Funktion von MDR-spezifischen Bindungsstellen an den Transportproteinen liefern.

### 2.2.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen von MDR-Modulatoren

Auch wenn für einige MDR-Modulatoren neben dem P-gp verschiedene andere Angriffspunkte vermutet werden, beschränken sich derzeit die Kenntnisse über Struktur-Wirkungsbeziehungen bekannter Chemosensitizer auf den Angriff am P-Glykoprotein. Trotz der Vielfalt dieser Moleküle konnten in den vergangenen Jahren strukturelle Voraussetzungen charakterisiert werden, die für eine Inhibierung des P-Glykoprotein notwendig sind.

Bekannt ist seit längerem, dass es sich bei P-gp-Modulatoren um sehr lipophile Moleküle mit zwei oder mehr aromatischen Ringen handelt. Ebenso besitzen sie alle eine positive Ladung bei physiologischen pH-Wert, das heißt, einen basischen Molekülteil, wodurch sich ein amphiphiler Charakter ergibt<sup>44</sup>. Dabei zeigen tertiäre Aminstrukturen in diesem basischen

Molekülteil Wirkungsvorteile gegenüber primären und sekundären. Auch der Einbau dieser tertiären Amine in zyklische Strukturen wie Piperazin- und Piperidin-Derivate erweist sich hinsichtlich der Wirksamkeit als vorteilhaft<sup>45,46</sup>. Diese Strukturvorgaben konnten in ersten Bindungsmodellen mit Reserpin- und Yohimbin-Analoga durch *Pearce et al.*<sup>47,48</sup> bestätigt werden. Zwei aromatische Domänen und ein basischer Stickstoff, verbunden durch einen aliphatischen Linker, werden hier als essentielles Strukturmerkmal von MDR-Modulatoren vorgeschlagen. *Hait* und *Aftab* publizierten eine Phenothiazinbindungsstelle am P-gp in resistenten MCF-7/DOX-Brustkrebszellen<sup>49</sup>. In ihrem Modell, das sich auf die bekannte Bindung der Phenothiazine an Calmodulin stützt, interagiert das lipophile, aromatische PhenothiazinGrundgerüst über  $\pi$ -Elektronenwechselwirkungen mit zwei Phenylalaninresten im Bereich der Bindungsstelle des P-gp, während der stickstoffhaltige, protonierbare Molekülteil mit einer hydrophilen Bindungsdomäne, dargestellt durch drei Glutaminsäurereste, Wechselwirkungen eingeht.

Neben der grundsätzlichen Präsenz von mehreren aromatischen Ringen als Bestandteil der lipophilen Molekülstruktur stellten *Suzuki et al.*<sup>50</sup> fest, dass die räumliche Anordnung dieser Aromaten einen entscheidenden Einfluss auf die modulatorischen Fähigkeiten ausübt. Bei ihren Untersuchungen von Modulatoren mit Chinolin-Grundkörper erwies sich ein Winkel von 90-105 °C als besonders geeignet. Auch für die Entfernung zwischen dem protonierbaren Stickstoff und dem Zentrum des hydrophoben Molekülteils wurde im Rahmen dieser Arbeit ein Abstand von mindestens 5 Å als ideal beschrieben.

Nach Analyse von Strukturgemeinsamkeiten unter der Vielzahl von Chemosensitizern schlug *Seelig*<sup>51</sup> die Anwesenheit von zwei oder drei Elektronen-Donor-Gruppen (H-Brückenbindungsakzeptor) mit einer definierten räumlichen Trennung von  $0,25 \pm 0,03$  nm (Typ I) und  $0,46 \pm 0,06$  nm (Typ II) als essentielles Strukturmerkmal von P-gp-Modulatoren vor. Die Stärke der Bindung an P-gp soll dabei mit der Anzahl und Stärke der Elektronen-Donor-Gruppen korrelieren. In diesem Zusammenhang konnte auch gezeigt werden, dass besonders die transmembranären Bereiche TM 4-6 und TM 11-12 verschiedene Aminosäuren mit Elektronen-Akzeptor-Gruppen (H-Brückenbindungsdonor) besitzen<sup>52</sup>. Es handelt sich dabei meist um die transmembranären Bereiche, die in Substratbindung und -transport involviert sind<sup>53,36,37</sup>.

Durch Auswertung von *in-vitro*-Daten durch die *Catalyst*-Software erstellten *Ekins et al.*<sup>54</sup> 3D-QSAR-Modelle, durch die Vorhersagen der IC<sub>50</sub>-Werte von P-gp Inhibitoren getroffen werden können. Für diese Modelle nutzten sie Daten aus verschiedenen Testsystemen (Hemmung des Digoxin-Transports in CaCo-Zellen, Calcein- und Vinblastin-Akkumulation,



Vinblastin-Bindung an Plasmamembranvesikel) und konnten so ein Pharmakophor erstellen, das folgende Strukturmerkmale beinhaltet: einen H-Brückenbindungsakzeptor, einen aromatischen Ring und zwei hydrophobe Molekülbereiche. Diese Modelle überlagern sich allerdings nur teilweise, was wiederum auf verschiedene Angriffspunkte der Substanzen am P-gp schließen lässt.

Die bisher erwähnten Struktur-Wirkungs-Modelle von MDR-Modulatoren basieren alle auf der Auswertung von Testergebnissen an verschiedenen resistenten Zelllinien, ohne zu berücksichtigen, an welcher Stelle der Chemosensitizer am Transportprotein angreift. Dadurch können nur geringe Informationen über den Wirkungsmechanismus der Substanzen, die molekulare Struktur der Bindungsstellen und die Art der Bindung erhalten werden. Für die Auswahl neuer MDR-Modulatoren sind diese Modelle allerdings von großer Bedeutung, da sie einen wertvollen Beitrag zur strukturellen Entwicklung dieser Substanzen liefern.

*Pajeva* und *Wiese*<sup>55</sup> erstellten ein allgemeines Pharmakophor-Modell, welches sich nur auf eine der Bindungsstellen am P-gp bezieht. Es basiert auf Affinitätsstudien einer Gruppe strukturell unterschiedlicher Substanzen, teilweise in enantiomerenreiner Form, an der Verapamil-Bindungsstelle des P-gp<sup>56</sup>. Das erstellte Pharmakophor-Modell widerspricht nicht den bis dahin bekannten Strukturvorschlägen, es ist jedoch als deutlich komplexer anzusehen und kann somit genauere Informationen für die Entwicklung neuer Modulatoren liefern. Das Pharmakophor beinhaltet zwei lipophile Bereiche, drei H-Brückenbindungsakzeptoren und einen H-Brückenbindungsdonor in einer definierten räumlichen Anordnung. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse untermauern und erweitern das Wissen über den Aufbau dieser Bindungsstelle und ihrer Wechselwirkung mit den strukturell vielfältigen Substraten. Die Bindungsstelle lässt sich in verschiedene Bindungsdomänen unterteilen, die H-Brücken-Wechselwirkungen und hydrophobe Wechselwirkungen eingehen. Die Kopplung der verschiedenen Substrate kann durch vielfältige Interaktion mit dieser Bindungsstelle erfolgen. Ein Pharmakophor-Modell für Hoechst 33342 wurde kürzlich im Zusammenhang von Struktur-Funktions-Untersuchungen am P-gp veröffentlicht<sup>10</sup>. Es beinhaltet fünf aromatische Zentren, vier H-Brückenbindungsakzeptorstellen und drei H-Brückenbindungsdonorstellen, wobei der Stickstoff sowohl Akzeptor als auch Donor darstellen kann, je nachdem, ob er als freie Base oder in protonierter Form vorliegt.

## 2.3 Darstellung der Verbindungen

In Anlehnung an die in *Kapitel 2.2.3* erläuterten Struktur-Wirkungs-Beziehungen und vor allem auf Grund der im Bereich der AG gesammelten Erfahrungen mit Phenothiazinen<sup>6</sup> wurden im Rahmen dieser Arbeit eine Reihe von Substanzen synthetisiert, die sich an diesen Strukturvorgaben orientieren. Sie lassen sich wie die Phenothiazine in drei Moleküldomänen unterteilen: eine lipophile, aromatische Grundstruktur, eine Kohlenstoffkette als Linker und einen basischen Molekülteil.

Unsere besondere Aufmerksamkeit galt hierbei der Darstellung und Untersuchung neuartiger lipophiler Grundkörper, die im Gegensatz zu den Phenothiazinen eine andere Anordnung (Abstand, Winkel, etc.) der aromatischen Grundstruktur aufweisen.

Die von uns eingesetzten teilweise neuartigen Grundkörper sind alle über einen Linker mit der basischen Moleküldomäne verbunden. Bei einigen Grundkörpern konnten diese Kohlenstoffketten in unterschiedlicher Länge eingesetzt und somit der Abstand zwischen lipophilen und basischen Molekülteil verändert werden. Als basische Reste wurde eine Vielzahl von cyclischen Aminkomponenten eingesetzt.

Durch systematische Variation jeder dieser Komponenten synthetisierten wir eine Vielzahl von neuartigen Substanzen. Die Synthesestrategie und die Art der entstandenen Verbindungen werden im Folgenden beschrieben.

### 2.3.1 Darstellung und Beschreibung der aromatischen Grundkörper

#### 2.3.1.1 1,3-Dioxolane und 1,3-Dioxane

Einen großen Teil der dargestellten Endverbindungen stellen 2,2-Diphenyl- und 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane dar. Dioxolane finden häufig Verwendung als im basischen stabile Schutzgruppen bei organischen Synthesen<sup>57,58</sup>. In pharmakologischer Hinsicht stellen sie eine wenig untersuchte und relativ neue Substanzklasse dar. Dennoch finden einige Substanzen mit Dioxolanstruktur als Arzneistoffe Verwendung und es gibt umfangreiche Arbeiten, in denen ein Einsatz von phenylsubstituierten Dioxolanen unter anderem als potentielle Spasmolytika<sup>59</sup>,  $\alpha_1$ -Adrenalinrezeptor-Antagonisten<sup>60</sup> und NMDA-Rezeptor-Agonisten<sup>61</sup> postuliert wird. Der Einsatz von 1,3-Dioxolanen als MDR-Modulatoren ist bisher noch nicht untersucht und beschrieben worden.

Chemisch betrachtet sind Dioxolane fünfgliedrige cyclische Acetale.

## 2.3.1.1.1 Acetale

Aldehyde und Ketone können Alkohole addieren, wobei der Mechanismus dem der Hydratisierung praktisch gleich ist. Die so erhaltenen Produkte werden Halbacetale (Hemiacetale) genannt. Diese Additionsreaktion wird von einem Gleichgewicht beherrscht, welches normalerweise auf der Seite der Carbonylverbindung liegt, weswegen Halbacetale meist nicht isolierbar sind.

In Gegenwart eines Überschusses an Alkohol und unter Säurekatalyse geht die Reaktion mit Aldehyden und Ketonen über die Halbacetalstufe hinaus. Unter diesen Bedingungen wird die im Halbacetal vorhandene Hydroxygruppe durch eine weitere vom Alkohol stammende Alkoxygruppe ersetzt. Die so gebildeten Verbindungen nennt man Acetale (eine ältere Bezeichnung für aus Ketonen gebildete Acetale ist Ketale).

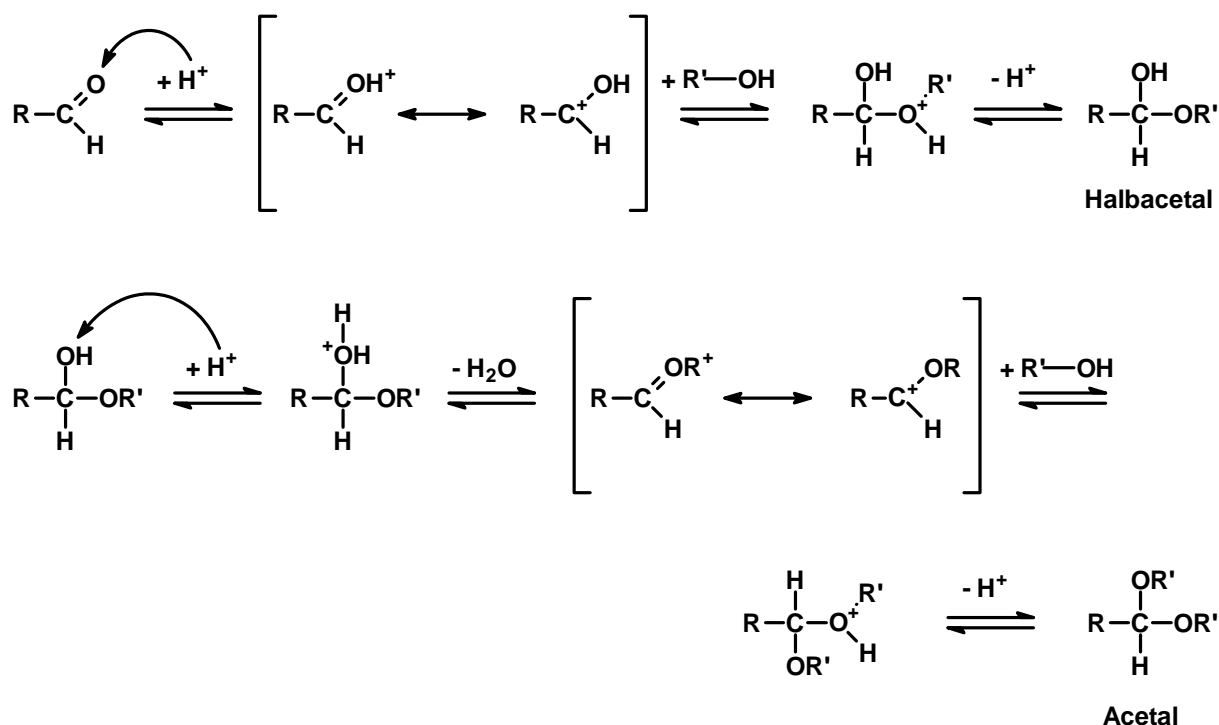


Abb. 3: Mechanismus der Acetalbildung

Der Mechanismus der Acetalbildung ist folgendermaßen zu erklären: Der erste Schritt ist eine säurekatalysierte Addition des ersten Moleküls Alkohol. Das so gebildete, bereits beschriebene Halbacetal wird an der Hydroxygruppe protoniert, woraufhin Wasser aus dem Molekül eliminiert wird. Das durch das freie Elektronenpaar am Sauerstoff resonanzstabilisierte Carbenium-Ion addiert nun ein zweites Molekül Alkohol, was zu einem protonierten Acetal führt. Dieses wird dann zum Endprodukt deprotoniert. Dabei ist jeder dieser einzelnen Schritte reversibel und somit die gesamte Reaktionsfolge von der

Carbonylverbindung bis zum Acetal ein Gleichgewichtsprozess. Das Gleichgewicht kann nun mehr auf der rechten Seite (besonders bei Aldehyden) oder auf der linken Seite (besonders bei Ketonen) liegen. Durch Variation der Reaktionsbedingungen kann dieses Gleichgewicht verschoben werden. Eine Verschiebung zu Gunsten des in unserem Falle erwünschten Reaktionsproduktes, dem Acetal, kann durch Einsatz eines Überschusses an Alkohol oder durch eine kontinuierliche Entfernung des entstehenden Wassers aus dem Reaktionsgemisch erfolgen<sup>62</sup>. Die Rückreaktion zum Aldehyd bzw. Keton erfolgt demnach durch Zusatz von Wasser unter sauren Bedingungen. [Abb. 3] Im alkalischen Medium sind Acetale dagegen sehr stabil.

#### *2.3.1.1.2 Synthese der 2,2-Diphenyl-1,3-dioxolane und der 2,2-Diphenyl-1,3-dioxane über das Benzophenondimethylacetal (Methode A)*

Die 2,2-Diphenyl-dioxolane und -dioxane sind formal als Acetale des Benzophenons mit Hexantriol bzw. 2-Hydroxymethyl-2-methyl-propan-1,2-diol aufzufassen. Die Untersuchungen zur Acetalisierung des Benzophenons stellen deshalb einen wichtigen Punkt in dieser Arbeit dar. Jedoch führt eine direkte Umsetzung von Benzophenon mit den genannten Triolen unter sauren Bedingungen nicht zu den gewünschten cyclischen Verbindungen. Die Ursache hierfür ist in der vergleichsweise niedrigen Carbonylaktivität der Ketogruppe zu suchen, die durch den –M-Effekt der beiden Phenylreste bedingt ist. Zur Durchführung dieser Reaktion ist entweder eine vorherige Aktivierung des Benzophenons nötig, oder man setzt, im Gegensatz zu Alkoholen, stärkere Acetalisierungsmittel ein. (Kapitel 2.3.1.1.3)

Die Möglichkeit der Aktivierung erfolgt durch die Überführung des aromatischen Ketons in sein entsprechendes Dimethylacetal. Die Darstellung dieses Benzophenondimethylacetals kann nun auf unterschiedlichen Wegen erfolgen.

#### **Darstellungsmöglichkeiten des Benzophenondimethylacetals**

Die konventionelle Methode zur Umsetzung von Aldehyden oder Ketonen in ihre entsprechenden Dimethylacetale wurde erstmals von *Claisen* et al.<sup>63</sup> beschrieben. Dabei wird die Carbonylverbindung unter Säurekatalyse mit Orthoameisensäuretrimethylester umgesetzt. Dieser Orthoester fungiert hier nicht nur als Acetalisierungsmittel, sondern dient gleichzeitig dazu, das bei der Reaktion entstehende Wasser zu binden und so das Gleichgewicht auf die Seite der Reaktionsprodukte zu verschieben. Durch den Einsatz verschiedener

Säurekatalysatoren (z.B. Schwefelsäure<sup>64,65</sup>, ethanolische HCl<sup>66,67</sup>, p-Toluolsulfonsäure<sup>67,68</sup>, Ammoniumnitrat<sup>69</sup> oder Ammoniumchlorid<sup>70</sup>) wurden in der darauf folgenden Zeit zur Darstellung dieser Verbindung eine Vielzahl von neuen Methoden entwickelt<sup>71</sup>. Die Durchführung der Acetalisierung von Benzophenon unter diesen Bedingungen führte bei uns leider nur zu sehr unbefriedigenden Ausbeuten.

Eine weitere mögliche Synthesemethode für das Benzophenondimethylacetal besteht in der Verwendung von Benzophenondichlorid als Ausgangsstoff<sup>72,73</sup>. Dieses wird mit einem Überschuss von Methanol, welches gleichzeitig als Lösungsmittel dient, versetzt. Wir modifizierten diese Methode dahingehend, dass wir die dabei entstehende Salzsäure durch äquimolare Mengen an Pyridin neutralisierten, um eine Hydrolyse des entstandenen säureinstabilen Produkts zu verhindern.

Diese problemlos zu beherrschenden Methode, die fast quantitative Ausbeuten ergab, entwickelte sich für uns zur Methode der Wahl für die Darstellung des Benzophenondimethylacetals **5**. [Abb. 4]

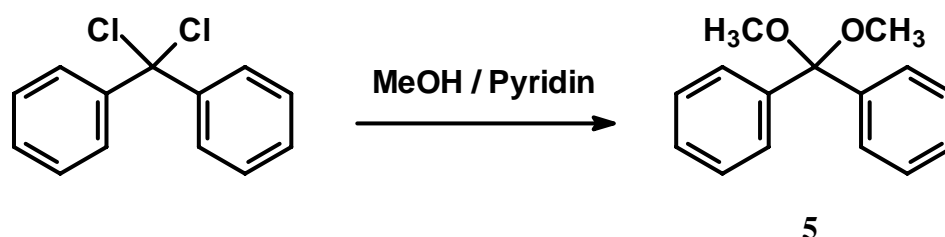


Abb. 4: Darstellung des Benzophenondimethylacetals

### Ringschlussreaktionen zum 1,3-Dioxolan bzw. zum 1,3-Dioxan

Dieses so aktivierte Keton lässt sich nun durch verschiedene Methoden mit den Triolen zur jeweiligen cyclischen Verbindung umsetzen. Man kann diesen Schritt als Umacetalisierungsreaktion betrachten, wobei die beiden Methoxygruppen gegen ein 1,2-Diol ausgetauscht werden und so das Benzophenondimethylacetal in ein cyclisches Acetal, ein 1,3-Dioxolan, umgewandelt wird.

Eine von uns untersuchte Methode dafür war eine modifizierte Synthese nach *Blicke* und *Schumann*<sup>59</sup>, bei der das Acetal ohne Lösungsmittel direkt mit dem Triol bei einer Temperatur von 250°C umgesetzt wird. Das entstehende Methanol wird dabei direkt aus dem Ansatz abdestilliert und so dem Reaktionsgleichgewicht entzogen. Diese Methode lieferte nach

säulenchromatografischer Aufarbeitung nur unbefriedigende Ausbeuten, was wir auf die für organische Synthesen sehr hohe Reaktionstemperatur zurückführten.

Ein weiterer von uns untersuchter Syntheseweg stellt ebenfalls eine modifizierte Variante nach *Blicke* und *Schumann*<sup>59</sup> dar. Wir setzten hier das Benzophenondimethylacetal in Toluol und unter Zusatz katalytischer Mengen  $\text{H}_2\text{SO}_4$  mit Hexantriol bzw. 2-(Hydroxymethyl)-2-methyl-1,3-propandiol um. Zusätzlich entfernten wir das entstehende Methanol über eine mit  $\text{CaCl}_2$  gefüllte Soxhlet-Apparatur. Diese Methode lieferte nach ebenfalls säulenchromatografischer Aufreinigung deutlich bessere Ausbeuten, weswegen wir dieser den Vorzug sowohl bei der Darstellung des 4-(2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan-4-yl)-butanols **6** als auch des (5-Methyl-2,2-diphenyl-1,3-dioxolan-5-yl)-methanols **26** vor der lösungsmittelfreien Umacetalisierungsreaktion gaben. [Abb. 5]

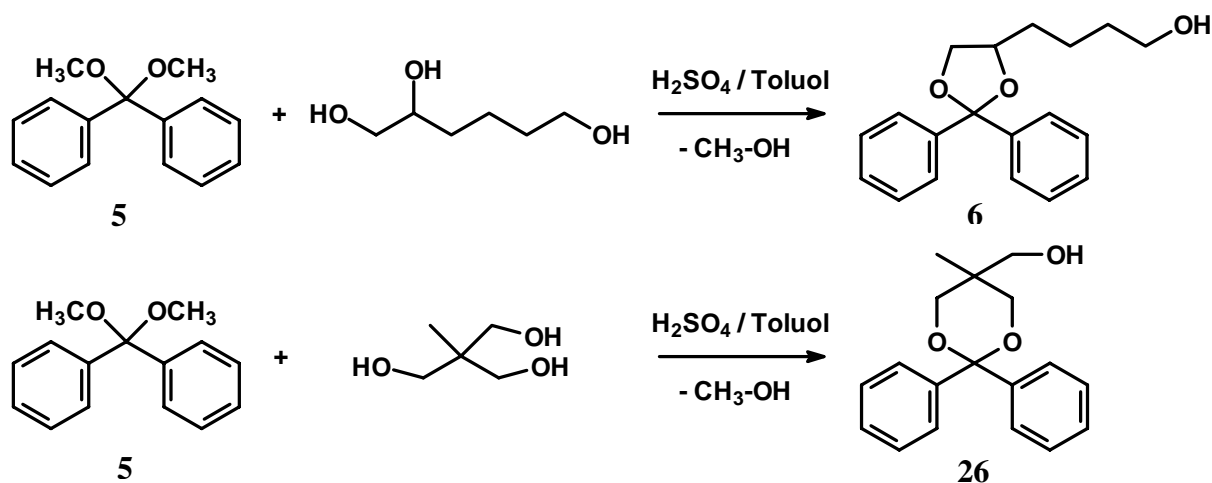


Abb. 5: Umacetalisierungsreaktion

### 2.3.1.1.3 Synthese der 2,2-Diphenyl-1,3-dioxolane und der 2,2-Diphenyl-1,3-dioxane unter Verwendung von 1-Dialkylamino-1-methoxycarbenium-methylsulfaten ( Methode B )

Wie bereits beschrieben, kann die Acetalisierung des Benzophenons nicht nur durch vorherige Aktivierung, sondern auch durch Einsatz von starken Acetalisierungsmitteln erfolgen.

Eine Möglichkeit hierfür ist der Einsatz von verschiedenen 1-Dialkylamino-1-methoxycarbenium-methylsulfaten. Diese Dialkylsulfat-Komplexe wurden von uns nach *Bredereck* durch direkte lösungsmittelfreie Umsetzung von N,N-disubstituierten Carbonsäureamiden mit Dimethylsulfat dargestellt<sup>74,75</sup>. Die entstehenden Addukte können zur Synthese von Acetalen aliphatischer und aromatischer Aldehyde und Ketone dienen<sup>76,77</sup>, was

somit auch eine mögliche Darstellung für das Benzophenondimethylacetal wäre, welche aber keine Vorteile gegenüber der in *Kapitel 3.2.1.1.2* beschriebenen Methode hat.

Interessanter ist diese Methode dahingehend, dass hierbei auch 1,3-Dioxolane und 1,3-Dioxane direkt aus den Aldehyden bzw. Ketonen synthetisiert werden können<sup>78</sup> und somit das Benzophenon ohne vorherige Aktivierung (Dimethylacetalbildung) umgesetzt werden kann.

Für diese Acetalisierung wird folgender Mechanismus vorgeschlagen<sup>76-78</sup>: Die Carbonylverbindung und der Alkohol bilden in einer Gleichgewichtsreaktion ein Halbacetal, welches dann vom Dimethylsulfat-Addukt **I** zum Acetal **II** alkyliert wird. [Abb. 6]

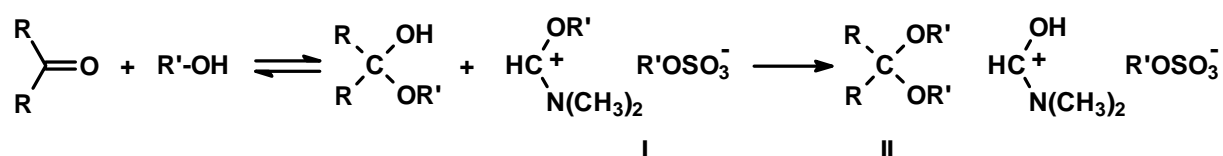


Abb. 6

Beim Einsatz mehrwertiger Alkohole, hier am Beispiel des Hexantriols dargestellt, wird im Anschluss an die intermediäre Bildung des gemischten Acetals durch Umacetalisierung das cyclische Acetal **IV** gebildet. [Abb. 7]

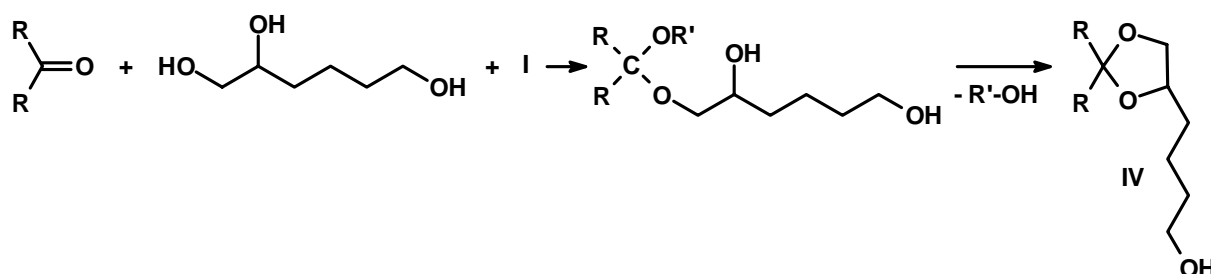


Abb. 7

Für unseren Fall, die Darstellung von 1,3-Dioxolanen aus Benzophenon und Hexan-1,2,6-triol, entschieden wir uns zur Alkylierung des N-Formylmorpholin/Methylsulfat-Addukt **3** [Abb. 8] zu nutzen, welches zur Darstellung von 1,3-Dioxolanen Ausbeuteverbesserungen verspricht<sup>79</sup>.

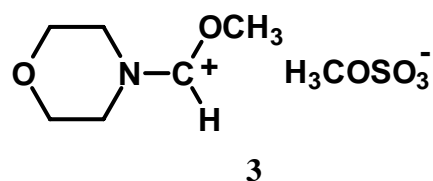


Abb. 8: N-Formylmorpholin/Methylsulfat-Addukt

Leider konnte diese Reaktion keine Alternative zu dem unter *Methode A* beschriebenen Syntheseweg darstellen. Das lag zum einen an den aufwändigeren Reaktionsbedingungen, unter anderem bedingt durch die hohe Toxizität des Dimethylsulfats, und zum zweiten an den zu geringen Ausbeuten (23% Ausbeute), die denen der Literatur<sup>79</sup> (80% Ausbeute) nicht entsprachen.

Allerdings kann in weiterführenden Arbeiten diese Methode zur Darstellung von an den Aromaten substituierten 2,2-Diphenyl-1,3-dioxolanen Verwendung finden, da hier direkt von substituierten Benzophenonderivaten ausgegangen werden kann, die im Gegensatz zu substituierten Benzophenondichloridderivaten (nach in *Kapitel 2.3.1.1.2* beschriebener Darstellungsmethode) kommerziell erhältlich sind.

#### 2.3.1.1.4 2-[4-( $\omega$ -Halogenalkoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolane als Grundkörper

Die von uns dargestellten 4,5-Diphenyl-dioxolane sind Acetale eines Benzaldehydderivates mit Hydrobenzoin. Diese lipophile Grundstruktur besteht somit aus den beiden Aromaten des Hydrobenzoins und dem Aromaten des 4-Hydroxybenzaldehyds.

#### **Darstellung des unsubstituierten Hydrobenzoins**

Hydrobenzoin stellt chemisch betrachtet ein 1,2-Diphenyl-ethan-1,2-diol dar. Dieses hat in 1- und 2-Position je ein asymmetrisch substituiertes Kohlenstoffatom. Für Hydrobenzoin-Derivate mit gleichem Substitutionsmuster an den beiden Phenylresten können somit zwei optisch aktive Formen mit (*1R,2R*)-Konfiguration und (*1S,2S*)-Konfiguration und eine optisch inaktive *meso*-Form formuliert werden.

Die Darstellung des unsubstituierten Hydrobenzoins erfolgte nach einer modifizierten Vorschrift von *Ceita et al.*<sup>80</sup>. Dabei reduzierten wir Benzoin durch NaBH<sub>4</sub>, und es entstand *meso*-Hydrobenzoin **130**.

(*1R,2R*)-Hydrobenzoin und (*1S,2S*)-Hydrobenzoin waren kommerziell erhältlich.

#### **Darstellung und Beschreibung der 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane**

Da Aldehyde im Allgemeinen eine höhere Carbonylaktivität als Ketone aufweisen, konnte hier im Gegensatz zur Acetalbildung des Benzophenons eine direkte Umsetzung des aktiveren Benzaldehydderivates mit Hydrobenzoin erfolgen. Als Benzaldehydderivate setzten wir 4-( $\omega$ -Halogenalkoxy)-benzaldehyd-Derivate ein, auf deren Darstellung in *Kapitel 2.3.2.1* näher eingegangen wird. Diese wurden nach einer modifizierten Arbeitsvorschrift zur Darstellung



von cyclischen Acetalen<sup>57</sup> mit Hydrobenzoin zu den 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolanen umgesetzt. Als Lösungsmittel bzw. Schlepper verwendeten wir Chloroform, zur Säurekatalyse leiteten wir Chlorwasserstoff ein, und das gebildete Reaktionswasser wurde durch azeotrope Destillation am Wasserabscheider entfernt. Nach basischer Aufarbeitung und säulenchromatografischer Aufreinigung erhielten wir die gewünschten Verbindungen.

[Abb. 9]

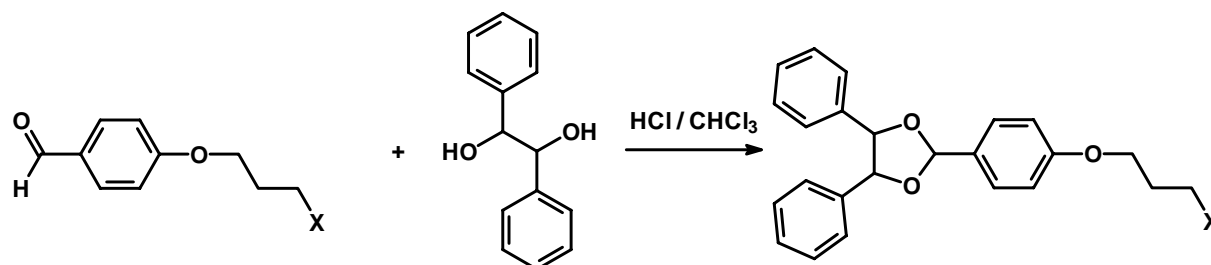


Abb. 9 Darstellung der 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane

Diese Verbindungsklasse stellt nun in stereochemischer Hinsicht einen sehr interessanten Substanztyp dar. Durch die an das 1,3-Dioxolan substituierten Phenylreste besitzt die Verbindung in 4- und 5-Position zwei Chiralitätszentren und in 2-Position im Falle der (4*R*,5*S*)-Konfiguration ein pseudochirales Zentrum, wodurch insgesamt vier Konfigurationsisomere formuliert werden können<sup>81,82</sup>. [Abb.10]

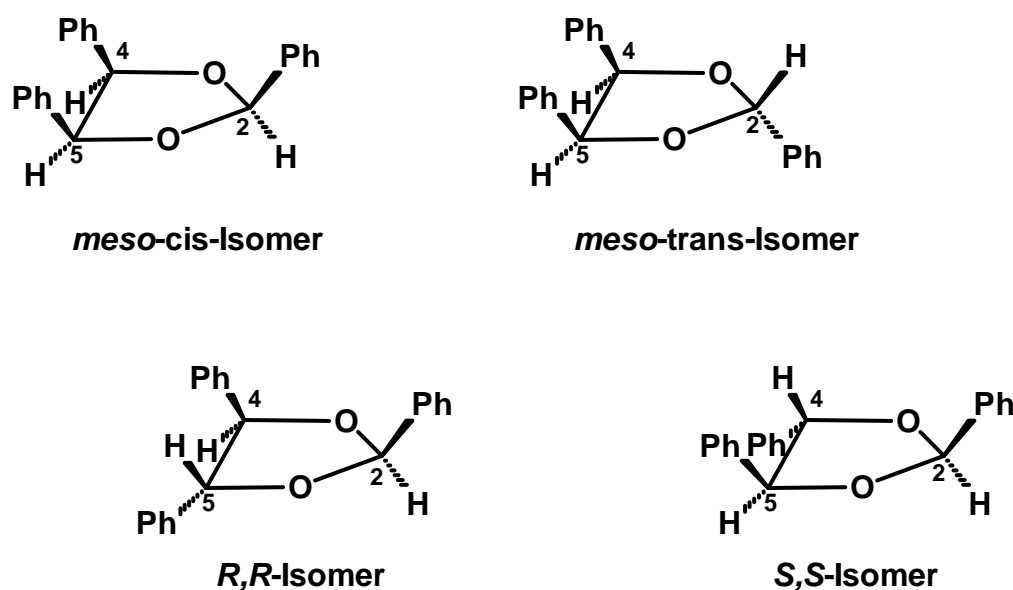


Abb. 10: mögliche Konfigurationsisomere des 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolans

Zwei dieser Isomere weisen eine optische Aktivität auf, die zwei anderen stellen *meso*-Formen dar.

Bei den *meso*-Formen, die sich aus dem *meso*-Hydrobenzoin ableiten, haben die Kohlenstoffatome in 4- und 5-Position *R*- bzw. *S*-Konfiguration, das heißt die beiden dort substituierten Phenylreste sind *cis*-ständig am Dioxolanring positioniert. Bei dieser Konfiguration weist das Kohlenstoffatom in 2-Position eine Pseudochiralität auf, was zur Folge hat, dass zwei unterschiedliche Isomere dieser *meso*-Form existieren. Diese entstehen durch die zwei möglichen Stellungen des Phenylrestes in 2-Position, welcher entweder *cis*-ständig oder *trans*-ständig über den Dioxolanring zu den beiden 4,5-Aromaten positioniert sein kann. Die Darstellung dieser beiden *meso-cis/trans*-Derivate erfolgte nach der oben beschriebenen Methode durch Acetalisierung des 4-(3-Chlorpropoxy)-benzaldehyds, unter Einsatz der *meso*-Form des Hydrobenzoins. Es entstanden die zwei erwarteten isomeren Zwischenprodukte, welche durch säulenchromatografische Aufreinigung voneinander getrennt werden konnten. Dabei erhielten wir die *trans*-Form zu etwa einem Drittel und die *cis*-Form zu etwa zwei Dritteln, berechnet auf die Gesamtmasse an Produkt. Eine mögliche Erklärung für diese Verteilung ist, dass sich während der Dioxolanbildung die Aromaten des Hydrobenzoins und des 4-Hydroxybenzaldehyd-Derivates durch  $\pi$ -Elektronen-Wechselwirkungen aneinander annähern und somit die Entstehung des *cis*-Produktes begünstigt ist. Interessant hierbei ist allerdings die Tatsache, dass bei der Umsetzung von *meso*-4,4'-Dibromhydrobenzoin mit dem Benzaldehyd-Derivat ausschließlich das *trans*-Produkt entstand, was sicherlich auf eine sterische Hinderung durch die voluminösen Brom-Substituenten zurückzuführen ist.

Die beiden optisch aktiven Isomere sind Dioxolanderivate, die sich aus den beiden optisch aktiven Hydrobenzoinderivaten ableiten und bei denen demzufolge die Kohlenstoffatome in 4- und 5-Position *R,R*- bzw. *S,S*-konfiguriert sind, das heißt, die beiden Phenylreste an diesen Positionen sind *trans*-ständig am Dioxolanring substituiert. Das Kohlenstoffatom in 2-Position weist hierbei keine Chiralität auf. Die Synthese dieser beiden Derivate erfolgte ebenfalls nach gleicher Methode mit dem Unterschied, dass wir zur Acetalbildung des 4-(3-Chlorpropoxy)-benzaldehyds die (*1R,2R*)- bzw. (*1S,2S*)-Derivate des Hydrobenzoins einsetzen, und so jeweils ein stereoisomerenreines Zwischenprodukt nach der Säulenchromatographie erhielten.

Es gelang uns auf diese Weise, die vier möglichen Konfigurationsisomere des 2-[4-(3-Chlorpropoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolans, **50/trans**, **50/cis**, **50/RR** und **50/SS**, zu trennen bzw. gezielt zu synthetisieren. Vom 2-[4-(4-Brombutoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-

dioxolan und vom 2-[4-(2-Bromethoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan synthetisierten wir jeweils die *meso-cis*- **68/cis**, **72/cis** bzw. die *meso-trans*-Derivate **68/trans**, **72/trans**.

[Abb. 11]

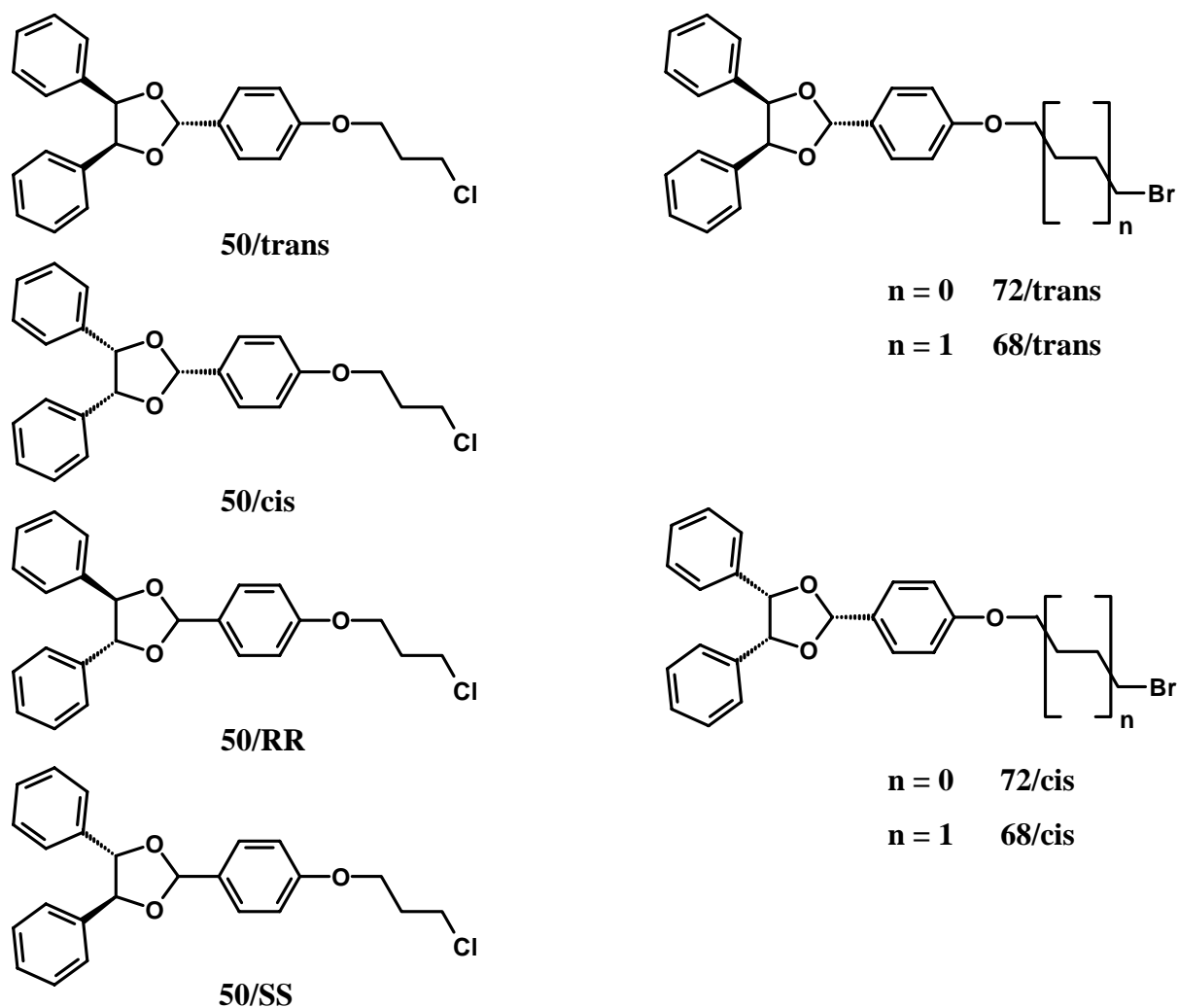


Abb. 11: Dargestellte 2-( $\omega$ -Halogenalkoxy)-4,5-diphenyl-1,3-dioxolane

Die physikalisch-chemische Strukturaufklärung der vier Konfigurationsisomere erfolgte nun durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, durch Röntgenstrukturanalyse und durch Polarimetrie.

Die beiden *meso*-Formen untereinander stellen Diastereomere dar und verhalten sich gleichzeitig diastereomer zu den (*4R,5R*)- bzw. (*4S,5S*)-Formen. Diese sind wiederum zueinander enantiomer.

### **<sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen**

Da sich Diastereomere bekanntlich in ihren physikalischen Eigenschaften unterscheiden zeigen diese im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum auch anisochrome Signale. Enantiomere weisen im achiralen Medium identische Spektren auf<sup>83</sup>.

Die Unterscheidung der verschiedenen Diastereomere erfolgte anhand der Signale der Protonen am Dioxolanring in 2-, 4- und 5- Position. Die beiden *meso*-Formen weisen durch die Protonen in 4- und 5-Position ein Signal und in 2-Position ein Signal jeweils als Singulett auf. Die Unterscheidung dieser beiden Derivate kann durch die unterschiedliche Verschiebung der beiden Signale erfolgen, wobei besonders das Proton in 2-Position bei der *meso-trans*-Form im Gegensatz zur *meso-cis*-Form eine deutliche Tieffeldverschiebung aufweist. Bei den optisch aktiven (*4R,5R*)-Formen und (*4S,5S*)-Formen des Dioxolanringes zeigt das Proton in 2-Position ebenfalls ein Signal als Singulett in vergleichbarer Lage wie bei der *meso-cis*-Form, im Unterschied dazu kommt es bei den beiden Protonen in 4- und 5-Position zur Signalaufspaltung, und sie ergeben ein hochfeldverschobenes Multiplett. Eine Unterscheidung der beiden Enantiomere untereinander konnte erwartungsgemäß nicht durch die <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie erfolgen. Eine zusammenfassende Darstellung der <sup>1</sup>H-NMR-Signale der Protonen in 2-, 4- und 5-Position für die jeweiligen Konfigurationsisomere des 2-[4-(3-Chlorpropoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolans sind in *Abb. 12* aufgeführt.

	H <sub>1</sub>	H <sub>4,5</sub>
<i>meso-trans</i> -Isomer	δ = 6.76 (s)	δ = 5.40 (s)
<i>meso-cis</i> -Isomer	δ = 6.15 (s)	δ = 5.51 (s)
( <i>4R,5R</i> )-Isomer	δ = 6.34 (s)	δ = 4.91-4.95 (m)
( <i>4S,5S</i> )-Isomer	δ = 6.34 (s)	δ = 4.91-4.95 (m)

*Abb. 12: δ-Werte (in ppm) der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Isomere des 2-[4-(3-Chlorpropoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolans, Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>*

### **Strukturnachweis der R,R- und S,S-Isomere durch Polarimetrie**

Da wir zur Synthese der Enantiomere des 1,3-Dioxolans die jeweils reinen *R,R*- bzw. *S,S*-Formen des Hydrobenzoin einsetzen und somit gezielt versuchten, die gewünschten Produkte darzustellen, musste nach routinemäßiger Strukturaufklärung die Bestätigung der

Enantiomerenreinheit, also der optischen Aktivität erfolgen. Wie beschrieben, ist hierbei die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nicht als ausreichendes analytisches Medium zu betrachten.

Durch polarimetrische Untersuchungen der *R,R*- bzw. *S,S*-konfigurierten Endverbindungen **54** und **64** konnten wir spezifische Drehungen von  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +40$  (**54/RR**) und von  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -40$  (**54/SS**) bzw.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26$  (**64/RR**)  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -26$  (**64/SS**) erkennen und somit zeigen, dass die jeweiligen Stereoisomere der Verbindungen entstanden sind.

### **Konfigurationsaufklärung der *meso*-Formen durch Röntgenstrukturanalyse**

Durch die oben beschriebenen Methoden konnte eine Unterscheidung der auftretenden Konfigurationsisomere erfolgen. Allerdings war nicht in jedem Fall eine eindeutige Zuordnung der angefallenen Substanzen zur jeweiligen Konfiguration möglich.

Die Strukturaufklärung der optisch aktiven Isomere stellte hierbei kein Problem dar, da durch die gezielte Umsetzung mit den enantiomerenreinen Hydrobenzoinen jeweils nur ein mögliches Produkt entstehen konnte, welche durch oben beschriebene klassische Methoden eindeutig identifiziert werden konnten.

Schwieriger gestaltete sich die Strukturaufklärung der zwei auftretenden *meso*-Formen. Beide entstehen durch Umsetzung mit *meso*-Hydrobenzoin und zeigen somit keine optische Aktivität, bei beiden führen die Protonen in 2-,4-, und 5-Position zu gleichen Signalen mit lediglich unterschiedlicher Verschiebung, und beide weisen selbstverständlich gleiche Werte für das Massenspektrum und die Elementaranalyse auf.

Durch Umkristallisation entstanden bei einer der beiden *meso*-Formen Kristalle, die den Anforderungen der Röntgenstrukturanalyse gerecht werden. Dadurch konnte für diese Form eindeutig die *trans*-Konfiguration nachgewiesen werden. Für die zweite Form ergibt sich damit zwangsläufig die *cis*-Konfiguration. [Abb.13]

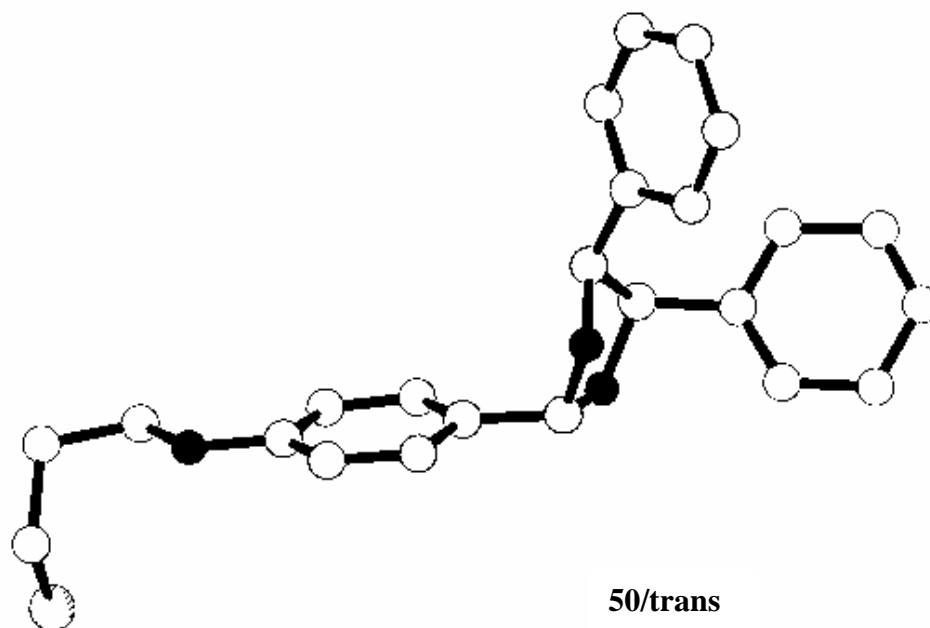


Abb. 13: *trans*-Konfiguration des 2-[4-(3-Chlorpropoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolans

Für die weitere Umsetzung dieser Zwischenprodukte nach in Kapitel 2.3.1.4 beschriebener Methode entschieden wir uns allerdings dafür, nur eines dieser vier Isomere weiter zu verwenden, um den nachfolgenden Syntheseaufwand einzuschränken. Wir wählten dabei das *meso-cis*-Isomer, da wir die *meso*-Form des Hydrobenzoin selbst darstellen konnten und das *cis*-Isomer im Gegensatz zum *trans*-Isomer in höheren Mengen anfiel. Lediglich zur Darstellung der vom Wirkungsspektrum interessanten Methylpiperazin- und 4-(5,5-Diphenylpentyl)-piperazin-Derivate setzten wir jeweils die vier Konfigurationsisomere für den weiteren Syntheseweg ein. (Kapitel 2.3.3.2.2)

#### 2.3.1.1.5 Darstellung der substituierten 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane

Um weitere Erkenntnisse über Strukturanforderungen an den lipophilen, aromatischen Molekülteil zu erhalten und hierbei besonders den Einfluss von Substituenten zu untersuchen, synthetisierten wir 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane, bei denen die vicinalen Phenylreste Substituenten enthalten.

Die Darstellung der dafür notwendigen substituierten Hydrobenzoin erfolgte prinzipiell auf zwei verschiedenen Wegen. Für das 4,4'-Difluorhydrobenzoin konnte das entsprechende

Benzil-Derivate kommerziell erworben werden, welches unter verschiedenen Bedingungen zu den jeweiligen Hydrobenzoinen reduziert werden kann. Neben in stereochemischer Hinsicht interessanten Reduktionsmethoden z.B. durch Titan(III)salze<sup>84</sup> werden dafür auch häufig klassische Reduktionsmethoden z.B. mit NaBH<sub>4</sub><sup>85</sup> eingesetzt. Wir verwendeten eine modifizierte Methode nach *Nakatsuji et al.*<sup>86</sup>, bei der wir das 4,4'-Difluorbenzil in 2-Propanol durch NaBH<sub>4</sub> zu den entsprechenden 4,4'-Difluorhydrobenzoin **159** umsetzten [Abb. 14].

Waren die für uns interessanten Substitutionsmuster nicht als Benzilderivate erhältlich, war eine vorhergehende C-C-Knüpfung zweier Benzaldehyd-Derivate unumgänglich. Diese Reaktion kann durch eine reduktive Kupplung unter Metallkatalyse durchgeführt werden<sup>87,88</sup>, oder durch Acyloin-Kondensation zum Benzoinderivat<sup>57</sup>. Diese Acyloin-Kondensation entwickelte sich für uns zur Methode der Wahl für die C-C-Knüpfung. Wir setzten dafür 4-Brombenzaldehyd und 2-Chlorbenzaldehyd als Ausgangsstoffe ein und führten sie nach einer modifizierten Vorschrift von *Popielarz et al.*<sup>89</sup> durch. Im Anschluss daran reduzierten wir die entstandenen Benzoinderivate analog der in *Kapitel 2.3.1.1.4* beschriebenen Umsetzung und erhielten das 2,2'-Dichlorhydrobenzoin **158** und das 4,4'-Dibromhydrobenzoin **157**. [Abb. 14] Sowohl bei der Darstellung über die Benzil-Derivate als auch über die Benzoinkondensation mit anschließender Reduktion entstanden Gemische aus *meso*-Form und racemischer Form der jeweiligen Hydrobenzoin-Derivate, die ohne weitere Trennung für die Dioxolandarstellung analog den unsubstituierten 4,5-Diphenyl-1,3-Dioxolanen [Kapitel 2.3.1.1.4] eingesetzt wurden.

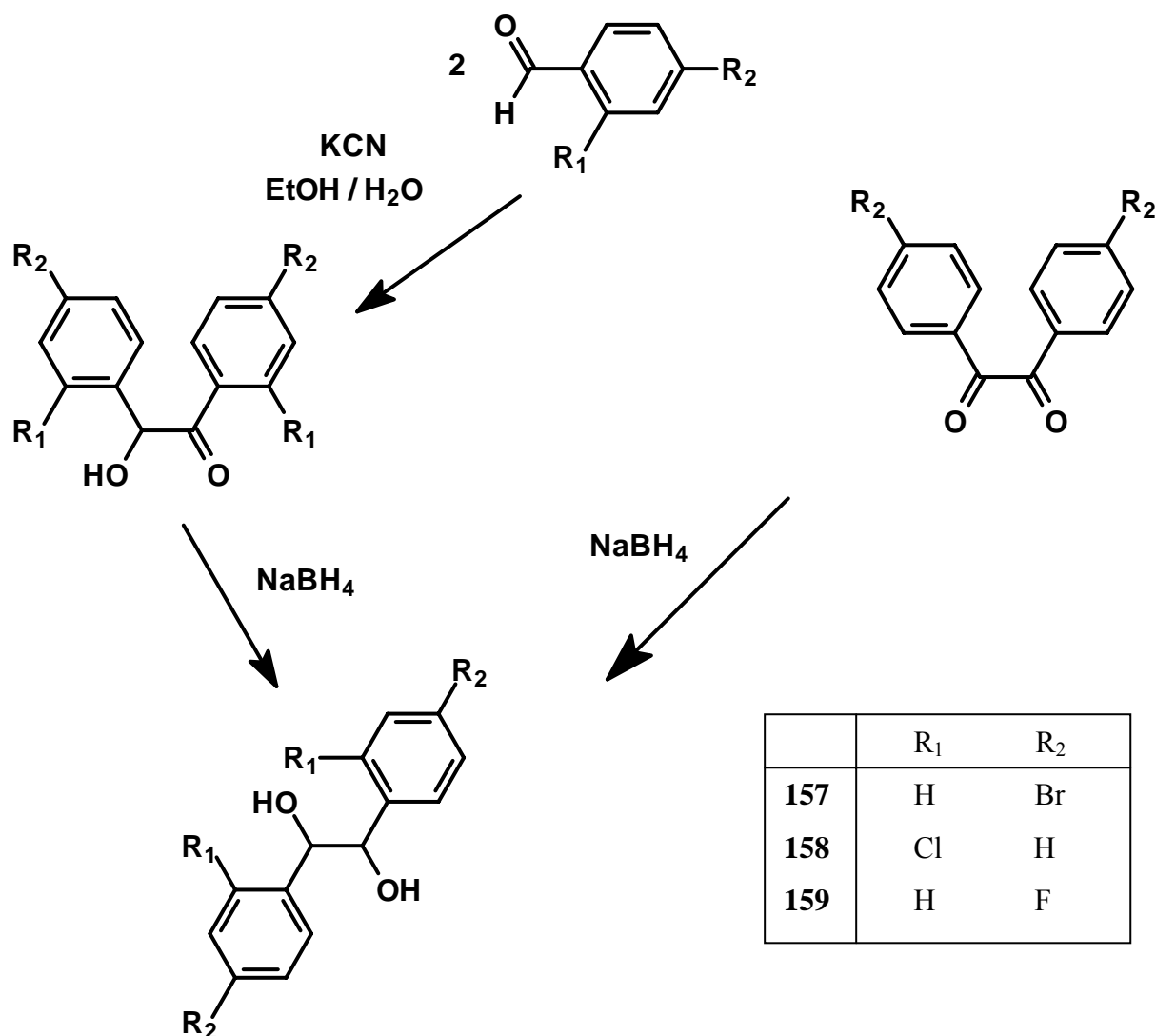


Abb. 14: Synthese der substituierten Hydrobenzoin-Derivate

Diese Gemische wurden nach Aufreinigung ohne weitere Trennung analog dem unsubstituierten Hydrobenzoin nach in Kapitel 2.3.1.1.4 beschriebener Methode mit dem 4-(3-Chlorpropoxy-)benzaldehyd umgesetzt. Die dabei entstandenen substituierten 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane wurden im Anschluss nach dem allgemeinen Syntheschema (Kapitel 2.3.3) weiterverarbeitet.

### 2.3.1.2 5,5-Diphenylhydantoin-, Carbazol-, und Dibenzazepin-Derivate

Diese Grundkörper sind als Bestandteile von Arzneistoffen unterschiedlicher Indikationen bekannt und zugelassen, wurden aber im Hinblick auf ihre Wirksamkeit als Chemosensitizer noch nicht untersucht<sup>90</sup>. Ihre strukturelle Ähnlichkeit zu den Phentiazinen lässt allerdings



eine MDR-modulatorische Wirkung vermuten und machte sie als Grundkörper für uns interessant.

Mit Ausnahme der Ausgangsverbindungen zu **Sub5** und **Sub6** konnten alle diese Verbindungen kommerziell erworben werden.

Die Grundstruktur zu **Sub6** wurde uns freundlicherweise von der AG Prof. Seitz in Marburg zur Verfügung gestellt. Die Grundgerüste sind in [Abb. 15] dargestellt.

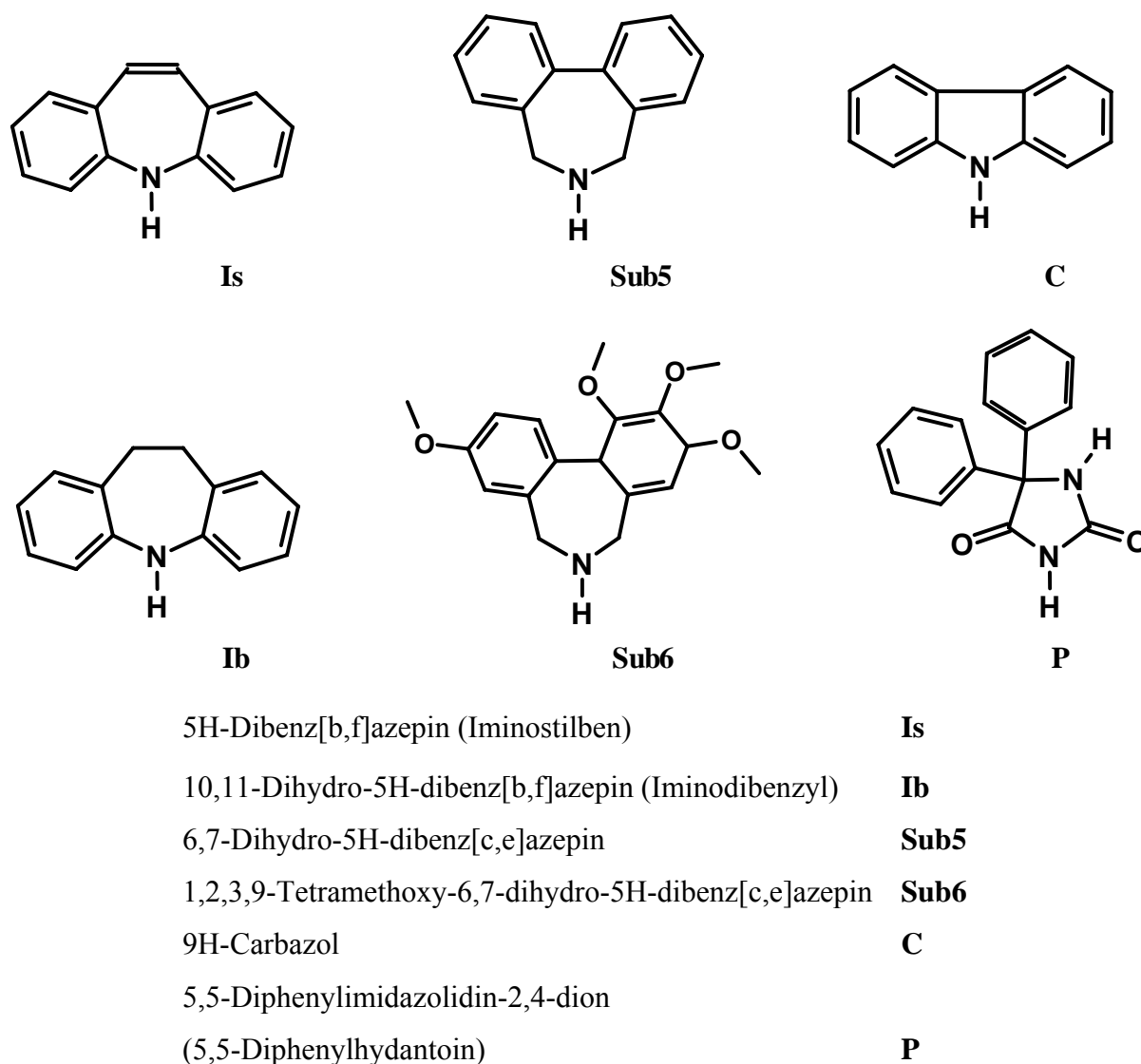


Abb. 15: Struktur der 5,5-Diphenylhydantoin-, Carbazol- und Dibenzazepin-Grundgerüste

### Darstellung von 6,7-Dihydro-5H-dibenz[c,e]azepin 25

Die Darstellung von **Sub5** gelang synthetisch nach einer modifizierten Vorschrift von *Hawkins* und *Fu*<sup>91</sup>. Diese stellten fest, dass die direkte Reaktion von 2,2-Bis(bromomethyl)-1,1'-biphenyl **VII** mit Ammoniak nicht gelingt und tauschten daher die Stickstoffkomponente gegen das Trifluoracetamid **VI** aus. Da trotz der elektronenziehenden Gruppen dessen

Nucleophilie nicht ausreichend für den Angriff am Dibromid ist, wurde zunächst durch Zusatz von NaH das Salz des Trifluoracetamids gebildet. Nach dem Ringschluss erfolgte die alkalische Hydrolyse des Säureamids zum Erhalt des Grundkörpers **25**. [Abb. 16]

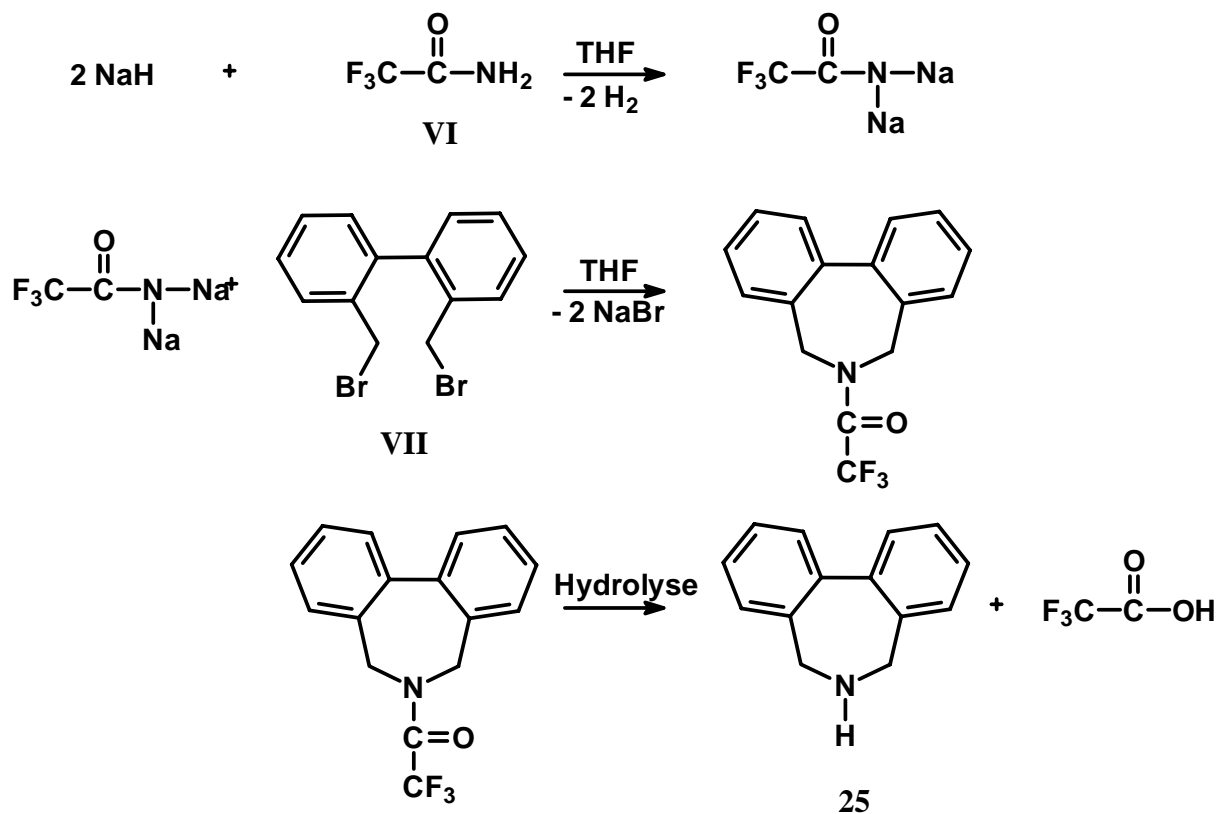


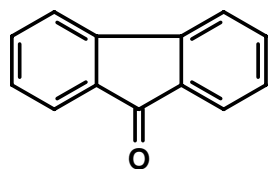
Abb. 16: Syntheseweg von 6,7-Dihydro-5H-dibenz[*c,e*]azepin **25**

### 2.3.1.3 Dibenzoanellierte Cycloalkylderivate als aromatische Grundkörper

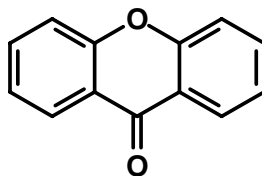
Die Grundkörper dieser Stoffklasse kommen ebenfalls in einigen bekannten Arzneistoffen vor<sup>92</sup>. Am bekanntesten darunter sind sicherlich die Thioxanthenderivate (z.B. Flupentixol) und die 10,11-Dihydro-dibenzo[*a,d*]cycloheptadiene (z.B. Amitriptylin) welche durch ihren Dopaminantagonismus als Neuroleptika Anwendung finden<sup>93</sup>. Ein Vertreter, das Flupentixol, ist bereits auf seine MDR-modulatorischen Fähigkeiten untersucht worden und gilt da als eine der Standardsubstanzen unter den Neuroleptika<sup>45,94</sup>. Da es sich hier um den unmodifizierten Arzneistoff handelt, war es unser Ziel, neue Substanzen zu synthetisieren, die diesen und strukturähnliche, ebenfalls tricyclische Grundkörper enthalten aber durch Variationen der Kettenlänge und des basischen Restes weniger neuroleptische aber dafür mehr modulatorische Eigenschaften zeigen. Zur Darstellung dieser Stoffe setzten wir dibenzoanellierte cyclische

Ketone als Ausgangsstoffe ein, welche nach in *Kapitel 2.4* beschriebenen Methoden umgesetzt wurden um die gewünschten Endverbindungen zu erhalten.

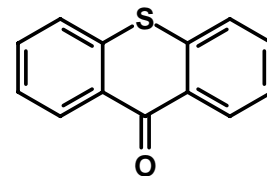
Als Ketone wählten wir 9-Fluorenon, Anthron, Xanthen-9-on, Thioxanthen-9-on, Dibenzosuberone und Dibenzosuberone, die alle kommerziell erhältlich waren. [Abb. 17]



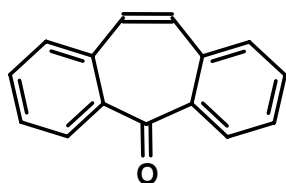
**Fluoren-9-on**



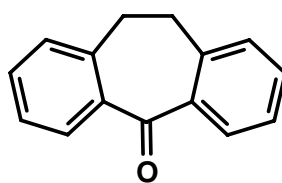
**Xanthen-9-on**



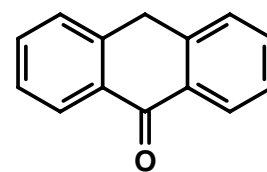
**Thioxanthen-9-on**



**Dibenzosuberone**



**Dibenzosuberone**



**Anthron**

*Abb. 17: verwendete dibenzoanellierte cyclische Ketone*

### 2.3.2 Einführung des Linkers

Wie unter *Kapitel 2.3* bereits erwähnt, sind alle Grundkörper über einen Linker mit dem basischen Molekülteil verbunden. Dieser bestimmt die Entfernung zwischen diesen beiden Molekül domänen und hat somit einen entscheidenden Einfluss auf die angestrebte pharmakologische Wirkung<sup>95</sup>. Die Wahl der Länge des Linkers und die Art der Einführung unterscheiden sich nun für die jeweils eingesetzten lipophilen Grundkörper und werden deshalb im Folgenden einzeln beschrieben.

#### 2.3.2.1 Alkylierung des 4-Hydroxybenzaldehyds

Wie unter *Kapitel 1.1.3* beschrieben, diente uns der O-alkylierte Benzaldehyd zur Darstellung der 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane. Da es sich hierbei, besonders in pharmakologischer Hinsicht, um eine unbekannte Stoffklasse handelt, lagen somit auch noch keinerlei Erfahrungen hinsichtlich der optimalen Länge der Seitenkette vor. Aus diesem Grund entschieden wir uns für eine Alkylkette aus drei Kohlenstoffatomen. Diese bildet in Verbindung mit dem

Ethersauerstoff einen vierzähligen Linker, der der Länge bekannter Modulatoren entspricht und somit für uns eine Standardentfernung zum basischen Molekülteil definierte. Wie erwähnt wird der Aromat des ehemaligen 4-Hydroxybenzaldehyds als Teil der lipophilen Grundstruktur betrachtet. Im Verlauf unserer Arbeiten alkylierten wir dieses Grundgerüst auch mit Ketten einer Länge von zwei bzw. vier Kohlenstoffatomen. Bei dieser systematischen Variation der einzelnen Molekülteile entschieden wir uns, ähnlich wie bei den verschiedenen Konfigurationsisomeren des 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolans, diese Kettenlängen nur für die am besten wirksamen basischen Reste einzusetzen, um auch hier den Syntheseaufwand in Grenzen zu halten und einen besseren Überblick über die erzielten Testergebnisse zu erreichen.

Die ungewöhnliche Synthesestrategie, zuerst die Alkylierung des Aldehyds und dann den Ringschluss zum 1,3-Dioxolan durchzuführen, ergab sich aus der Tatsache, dass wir den bei der Alkylierung entstehenden 4-(3-Chlorpropoxy)-benzaldehyd im Gegensatz zum sonst entstehenden 4-(4,5-Diphenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-phenol ohne säulenchromatografische Aufreinigung erhalten konnten. Die Darstellung des 4-(3-Chlorpropoxy)-benzaldehyds wurde erstmals von *Nesunts et al.*<sup>96</sup> beschrieben. Wir synthetisierten diese Substanz nach einer abgewandelten Vorschrift, indem wir den 4-Hydroxybenzaldehyd erst mit Natriumethanolat in Ethanol deprotonierten und anschließend mit 1,3-Bromchlorpropan umsetzten. Hierbei konnte keine Zweitsubstitution am eingesetzten Dihalogenid beobachtet werden. Diese Umsetzung entspricht der klassischen Ethersynthese nach *Williamson*<sup>57</sup>. Die Darstellung dieses Aldehyds wurde mehrfach in der Literatur beschrieben<sup>97,98</sup>, im Gegensatz dazu konnten wir allerdings zeigen, dass es sich bei diesem Aldehyd nicht um ein gelbliches Öl, sondern um eine weiße kristalline Substanz handelt. Die Einführung der 2-er- bzw. 4-er-Kette erfolgte nach der gleichen Vorschrift unter Einsatz von 1,2-Dibromethan bzw. 1,4-Dibrombutan und wir erhielten die ebenfalls kristallinen Substanzen 4-(2-Bromethoxy)-benzaldehyd **73** bzw. 4-(4-Brombutoxy)-benzaldehyd **67**, welche nach unter 1.1.3 beschriebener Methode weiter zum 1,3-Dioxolan umgesetzt wurden. *Abb. 18* zeigt die durchgeführten Alkylierungen des 4-Hydroxybenzaldehyds.

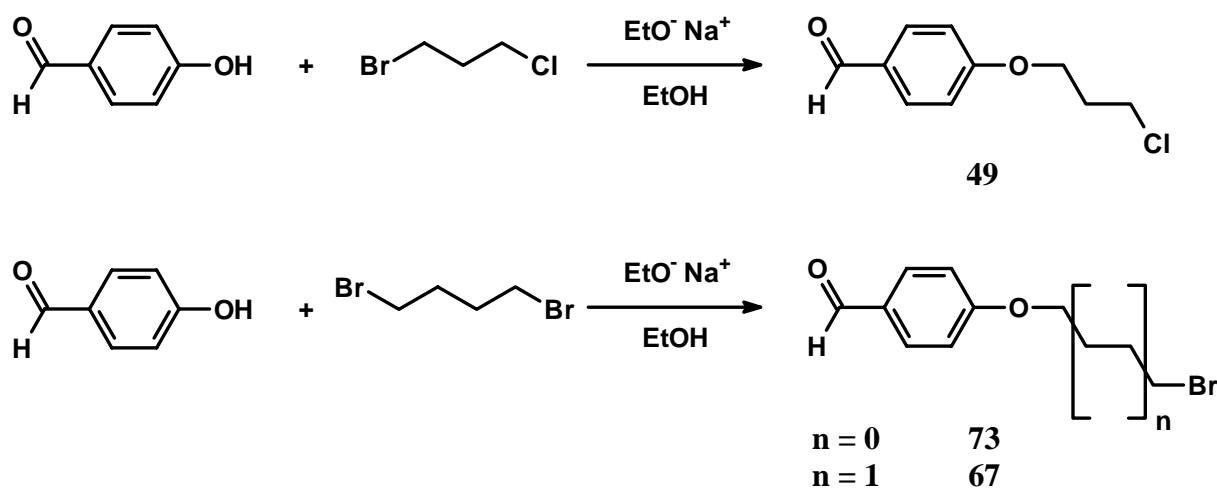


Abb. 18: Alkylierung des 4-Hydroxybenzaldehyds

### 2.3.2.2 Aktivierung des Linkers bei den 2,2-Diphenyl-4-(4-hydroxybutyl)-1,3-dioxolanen und den 2,2-Diphenyl-5-methyl-5-hydroxymethyl-1,3-dioxanen

Werden Ketone mit Polyolen unter thermodynamischer Kontrolle acetalisiert, entsteht hauptsächlich das fünfgliedrige zyklische Produkt<sup>99,100</sup>. Bei der Umacetalisierung von Benzophenondimethylacetal mit Alkantriolen entstanden unsere Grundkörper mit einer Alkylkette in 4- bzw. 5-Position, und eine nachträgliche Einführung eines Linkers war somit nicht notwendig. So synthetisierten wir durch den Einsatz von 1,2,6-Hexantriol ausschließlich ein 1,3-Dioxolan mit einem Linker von vier Kohlenstoffatomen und einer endständigen Hydroxygruppe.

Bei der Darstellung des 1,3-Dioxans entstand durch den Einsatz von 2-(Hydroxymethyl)-2-methyl-1,3-propandiol ebenfalls nur das eine mögliche Produkt mit einer endständigen Alkoholfunktion.

Zur Umsetzung mit den basischen Resten muss zum Schutz der zyklischen Acetalstruktur ausschließlich im alkalischen bis neutralen Milieu gearbeitet werden und unter diesen Bedingungen stellt diese Hydroxygruppe keine Abgangsgruppe dar. Eine vorherige Aktivierung ist daher unumgänglich. Eine brauchbare Methode dafür ist die Überführung des Alkohols in das entsprechend 4-Methylbenzolsulfonat. Dieses so genannte Tosylat stellt nun im Vergleich zur Hydroxygruppe eine deutlich bessere Abgangsgruppe für eine  $S_N2$ -Reaktion dar<sup>57,62</sup> und ermöglichte uns einen direkten Einsatz dieser Derivate für die N-Alkylierung zur Einführung der basischen Reste.

Die Darstellung erfolgte nach herkömmlicher Methode<sup>101,102</sup> indem der entsprechende Alkohol mit einem Überschuss an Base (Pyridin) mit 4-Methylbenzolsulfochlorid umgesetzt

wurde. Als Lösungsmittel diente Chloroform bzw. das im Überschuss eingesetzte Pyridin. [Abb. 19] Die Methode wurde von uns dahingehend modifiziert, dass die Aufarbeitung ausschließlich unter basischen Bedingungen erfolgte, um die im Säuren instabile Dioxolan- und Dioxan-Struktur zu erhalten. Nach säulenchromatografischer Aufreinigung bzw. Umkristallisation erhielten wir die entsprechenden Tosylate des 4-(2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan-4-yl)-butanols **6** und des (5-Methyl-2,2-diphenyl-1,3-dioxolan-5-yl)-methanols **26**.

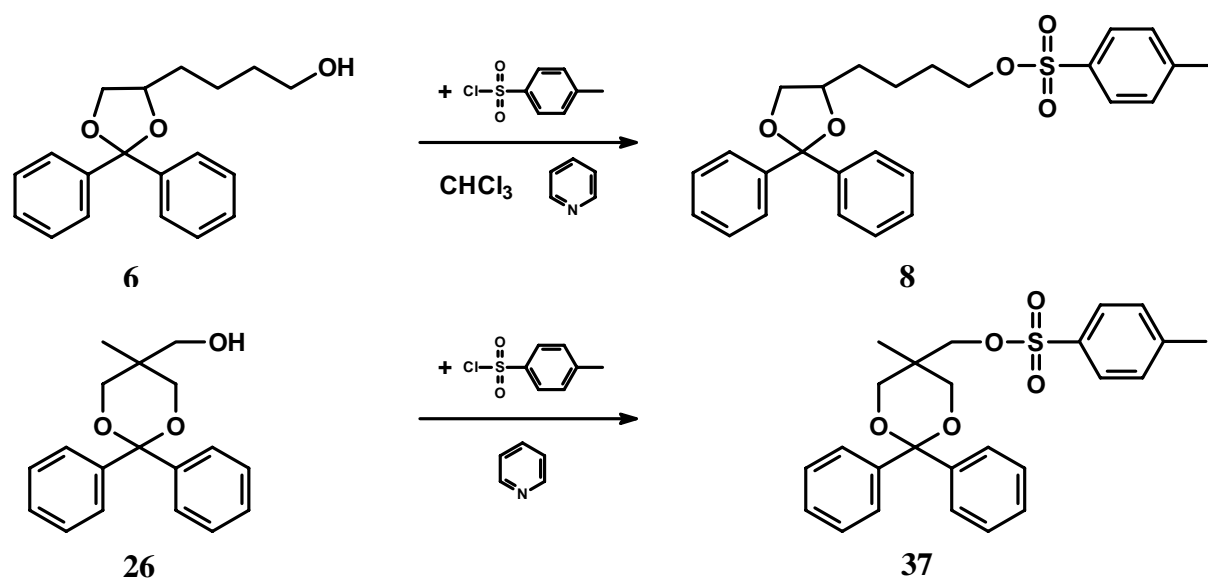


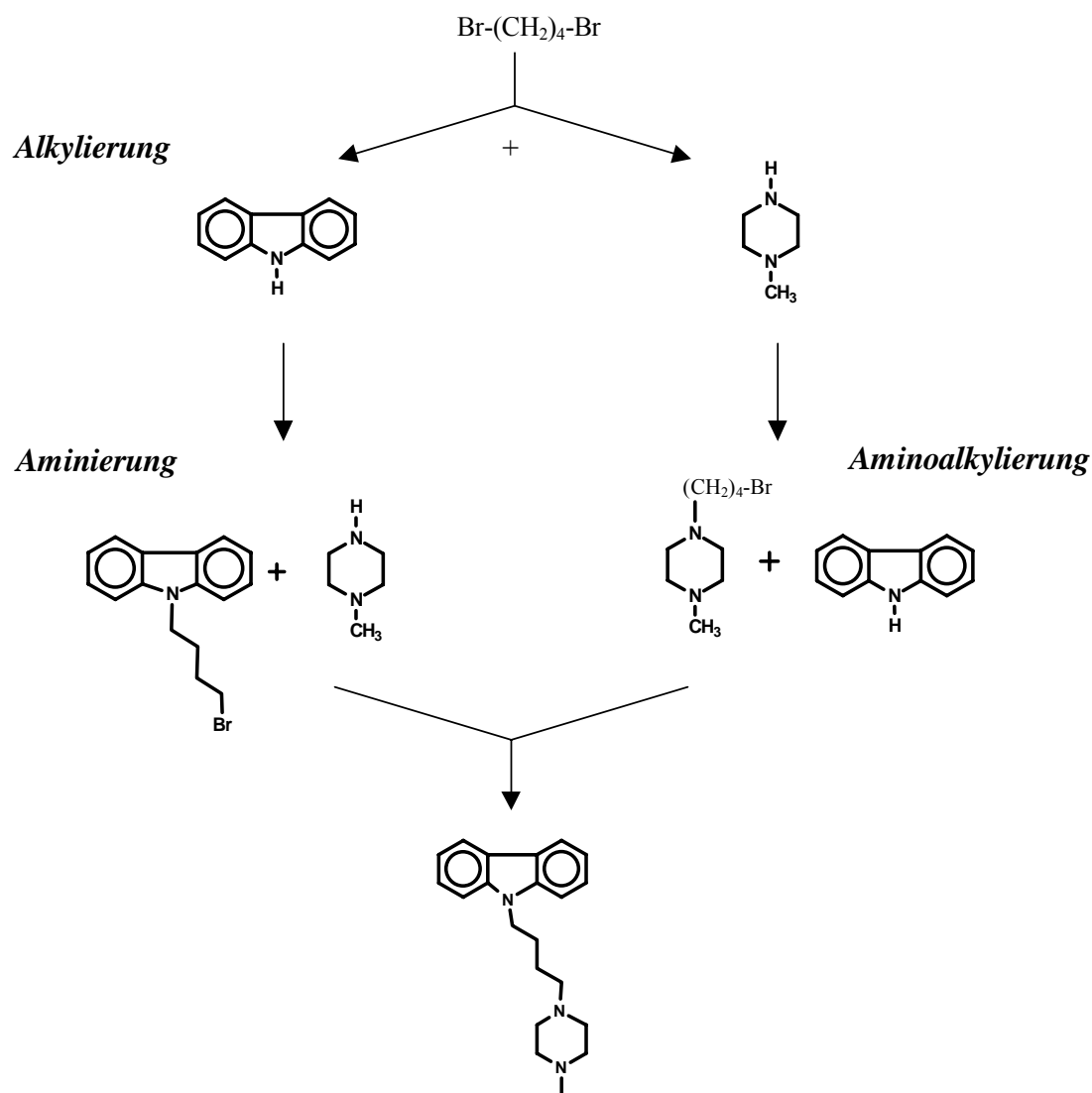
Abb. 19: Darstellung der 4-Methylbenzolsulfonate

### 2.3.2.3 N-Alkylierung der 5,5-Diphenylhydantoin-, Carbazol- und Dibenzazepin-Derivate

Die Wahl der Kettenlänge für diese Grundstrukturen erfolgte auf Grund zahlreicher veröffentlichter Studien<sup>45,95</sup>. Verbindungen mit zwei Kohlenstoffatomen zeigen antihistaminische, mit drei Kohlenstoffatomen antipsychotische Aktivität. Um diese Nebenwirkungen auszuschalten, entschieden wir uns für eine Kettenlänge von vier Kohlenstoffatomen, die auch schon von Guan et al.<sup>95</sup> hinsichtlich ihrer Wirkung als optimal beschrieben wurde. In der Arbeitsgruppe wurden in der vergangenen Zeit von der Grundstruktur vergleichbare Phenothiazine mit verschiedenen Kettenlängen von 2-12 Kohlenstoffatomen und verschiedenen Ether- und Acylstrukturen untersucht<sup>6,46</sup>. Dennoch zeigen derzeit Linker mit vier Kohlenstoffatomen die größte modulatorische Aktivität.

Die Einführung dieser basischen Seitenkette kann nun prinzipiell auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen. Zum einen besteht die Möglichkeit zunächst das Grundgerüst am

Ringstickstoff zu alkylieren und im Anschluss daran mit dem basischen Rest zu aminieren (Aminierung). Oder aber man wählt die Möglichkeit der Aminoalkylierung, bei der die Umsetzung des Grundkörpers mit der bereits basisch substituierten Seitenkette erfolgt. In *Abb. 20* sind diese beiden Reaktionsmöglichkeiten am Beispiel der Synthese des MTC-MP dargestellt.



*Abb. 20: Prinzipiell mögliche Reaktionswege*

Es wurden verschiedene Versuche zur Aminoalkylierung durchgeführt. Diese scheiterten aber bereits an der Darstellung der 4-Halogen-Butylpiperazin-Derivate, worauf in *Kapitel 2.3.2.4* noch einmal näher eingegangen wird.

Aus diesem Grunde entschieden wir uns für die Aminierung als Methode der Wahl. Bei dieser Aminierung handelt es sich um eine N-Alkylierung, weswegen die durchgeführten und

untersuchten Methoden zusammengefasst im Abschnitt über die Einführung des basischen Molekülteils näher erläutert werden. [Kapitel 2.3.3.2.1]

### 2.3.2.4 C-Alkylierung der dibenzoanellierten cyclischen Ketone

Wie in Kapitel 2.3.1.3 erläutert, sollten durch Alkylierung der cyclischen Ketone Endverbindungen entstehen, die in ihrer Grundstruktur den tricyclischen Antidepressiva vom Flupentixol- und Amitriptylin-Typ ähneln bzw. entsprechen. Um die erwünschte modulatorische Wirkung zu verstärken und gleichzeitig die neuroleptische Wirkung zu unterdrücken, standen für die verwendeten Grundkörper Variationen an basischem Rest [Kapitel 2.3.3] und Kettenlänge im Vordergrund. Basierend auf veröffentlichten Studien<sup>45,95</sup> und auf Erkenntnissen der Arbeitsgruppe<sup>6,46</sup> entschieden wir uns, wie auch bei den 5,5-Diphenylhydantoin-, Carbazol- und Dibenzazepin-Derivaten, für eine Kette mit einer Länge von vier Kohlenstoffatomen. Zur Darstellung unserer Zielstrukturen sollte dieser Linker nun, analog zu den anderen Endverbindungen die lipophile Grundstruktur, mit einem basischen Molekülteil verbinden. Die dadurch entstehenden Substanzen entsprechen so ebenfalls unseren angestrebten Strukturvorgaben. [Abb. 21]

Für die Darstellung dieser Strukturen untersuchten wir eine Vielzahl literaturbekannter Methoden, die im Folgenden beschrieben werden.

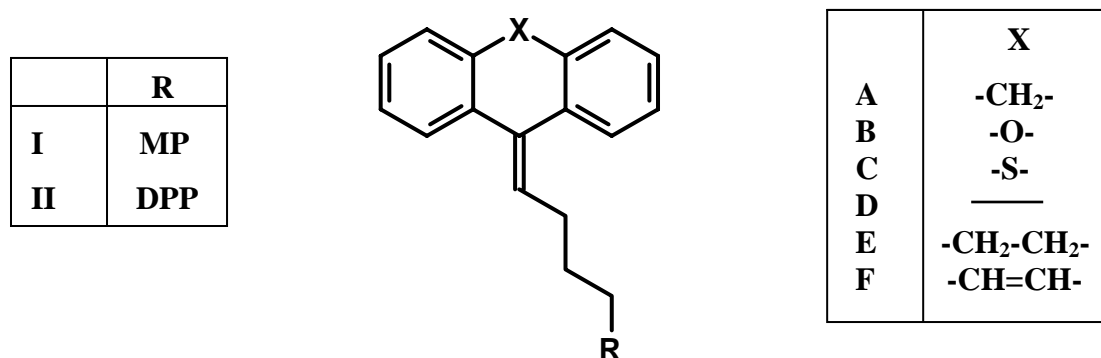


Abb. 21: Zielstruktur für die Alkylierung der cyclischen Ketone



### 2.3.2.4.1 Darstellungsversuche durch Einführung der vollständigen basischen Seitenkette

Die Darstellung der basischen Seitenkette erfolgte mit dem Ziel, die gewünschte Zielstruktur nach dem Vorbild klassischer Neuroleptikasyntesen durch *Grignard*-Umsetzung zu erhalten. Bei diesem Reaktionstyp werden *Grignard*-Reagenzien eingesetzt, welche durch Umsetzung von Magnesium mit einem Alkylhalogenid gebildet werden und die Fähigkeit haben, sich an polare Zweifachbindungen anzulagern. Im Falle der C=O-Bindung lagert sich der Magnesiumhalogenrest an den elektronegativeren Sauerstoff und der Alkylrest an den Carbonylkohlenstoff an und es kommt unter Ausbildung einer C-C-Bindung zur Bildung von sekundären (Aldehyde) bzw. tertiären Alkoholen (Ketone)<sup>58</sup>.

Bei den Neuroleptikasyntesen, z. B. bei der Darstellung des Amitriptylins, werden die cyclischen Ketone durch diese *Grignard*-Reaktion mit der vollständigen basischen Seitenkette alkyliert und im Anschluss zu den Produkten dehydratisiert<sup>92,103,104</sup>. [Abb. 22]

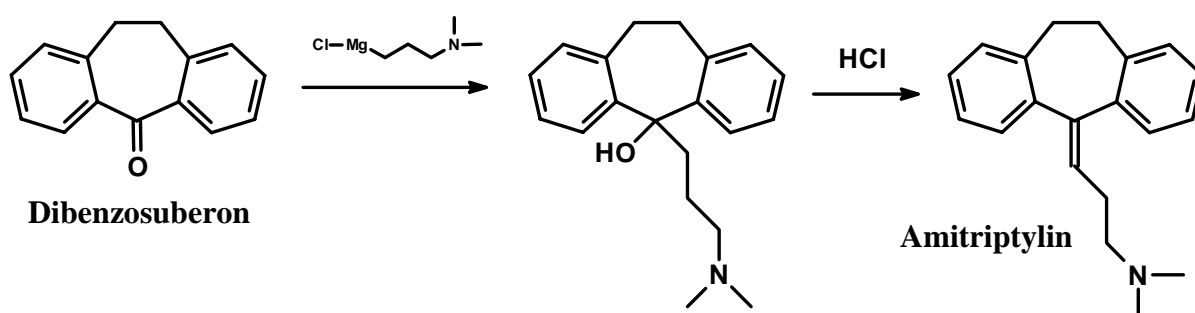


Abb. 22: Neuroleptikasyntese am Beispiel des Amitriptylins

Um diesen Syntheseweg auf die Darstellung unserer gewünschten Endverbindungen zu übertragen untersuchten wir als erste Methode die Einführung der endständig halogenierten Seitenkette mit 4-Methylpiperazin-Rest. Im Unterschied zu den oben erwähnten Synthesen setzten wir allerdings einen C-4 Linker ein.

#### Syntheseuntersuchungen für die Darstellung des 1-(4-Halogenbutyl)-1-methyl-piperazin

Ausgangsstoff für unsere *Grignard*-Umsetzung sollte ein 1-(4-Halogenbutyl)-4-methyl-piperazin sein. Für die Darstellung dieses Methylpiperazin-Derivates setzten wir das zur Monoalkylierung der NH-aciden Grundkörper (Kapitel 2.3.3.2.1) verwendete 1,4-Dibrombutan mit 4-Methylpiperazin nach gleicher Methode um. Im Gegensatz zu diesen Umsetzungen konnten wir hier allerdings nicht das gewünschte Produkt erhalten. Auch die alternative Darstellung von 4-(4-Chlorbutyl)-1-methyl-piperazin unter Einsatz von 1-Brom-4-

chlorbutan führte nicht zum Erfolg, obwohl die Darstellung<sup>105</sup> und die Verwendung<sup>106</sup> dieser Verbindung beschrieben sind. Da wir für das Misslingen der Umsetzung die Substitution der beiden Halogenabgangsgruppen verantwortlich machten, entschieden wir uns, die  $\omega$ -ständige Halogenabgangsgruppe erst nach der Alkylierung des 4-Methylpiperazins einzuführen.

Um diese Strukturvoraussetzung zu schaffen setzten wir das 4-Methylpiperazin mit 4-Chlorbutan-1-ol nach einer Vorschrift von *Hromatka et al.*<sup>105</sup> um und erhielten Verbindung **105**, das 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)butan-1-ol. Dieses sollte nun im Anschluss zum erwünschten 1-(4-Chlorbutyl)-4-methyl-piperazin umgesetzt werden.

Wir führten die Reaktion zuerst unter Einsatz von Thionylchlorid durch, und obwohl die Synthese solcher 1-( $\omega$ -Hydroxyalkyl)-4-methyl-piperazine zum entsprechenden Alkylchlorid mit anderer Kettenlänge literaturbekannt ist<sup>107,108,109</sup>, entstand bei unserer Umsetzung ebenfalls nicht das erwartete Produkt. Auch die vorherige Aktivierung der Hydroxygruppe des 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)butan-1-ols durch Umsetzung mit 4-Toluolsulfonsäurechlorid bzw. Methansulfonsäurechlorid und anschließender Austausch dieser Gruppe zum Alkylhalogenid scheiterte bereits an der Darstellung des Tosylats bzw. Mesylats.

Eine weitere untersuchte Darstellungsmöglichkeit für das 1-(4-Halogenbutyl)-4-methyl-piperazin war der Weg über eine THP-Schutzgruppe. Dabei wird dieser Tetrahydropyranyl-Ether mit Dibromtriphenylphosphoran<sup>110</sup> umgesetzt und man erhält unter Verlust der Schutzgruppe das entsprechende Alkylhalogenid<sup>111</sup>. Wir setzten dafür das 4-Chlorbutan-1-ol mit Dihydropyran nach einer Vorschrift von *Hester et al.*<sup>112</sup> zum entsprechenden THP-geschützten Chlorbutanol **106** um. Durch Alkylierung von 4-Methylpiperazin mit dieser Verbindung erhielten wir das 1-Methyl-4-[4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butyl]-piperazin **107**, aus welchem wir durch oben erläuterte Umsetzung über das Dibromtriphenylphosphoran das 1-(4-Brombutyl)-1-methyl-piperazin darstellen wollten. Leider führte auch diese Darstellungsmethode nicht zu dem gewünschten Produkt.

Als Ursache des Scheiterns sämtlicher von uns untersuchter Synthesewege stellten wir fest, dass sich bei all diesen Darstellungsversuchen das 8-Methyl-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decan-Kation **100** gebildet hat. Der Nachweis der Substanz erfolgte durch Massenspektroskopie, <sup>13</sup>C-NMR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie. Durch ein zusätzlich aufgenommenes HETCOR-Spektrum konnte die Struktur dieser Verbindung eindeutig belegt werden. [*Abb. 23*]

Die gezielte Darstellung von Spiro-Verbindungen dieses Typs ist für die Umsetzung von 1,4-Dibrombutan mit 1-N-Alkylpiperazin-Derivaten, allerdings nicht für das unsubstituierte 1-Methylpiperazin, bekannt<sup>113</sup>. Im Unterschied zu diesen gezielten Darstellungen mussten wir allerdings feststellen, dass es beim 4-Methylpiperazin mit 1-Butylrest durch intramolekulare

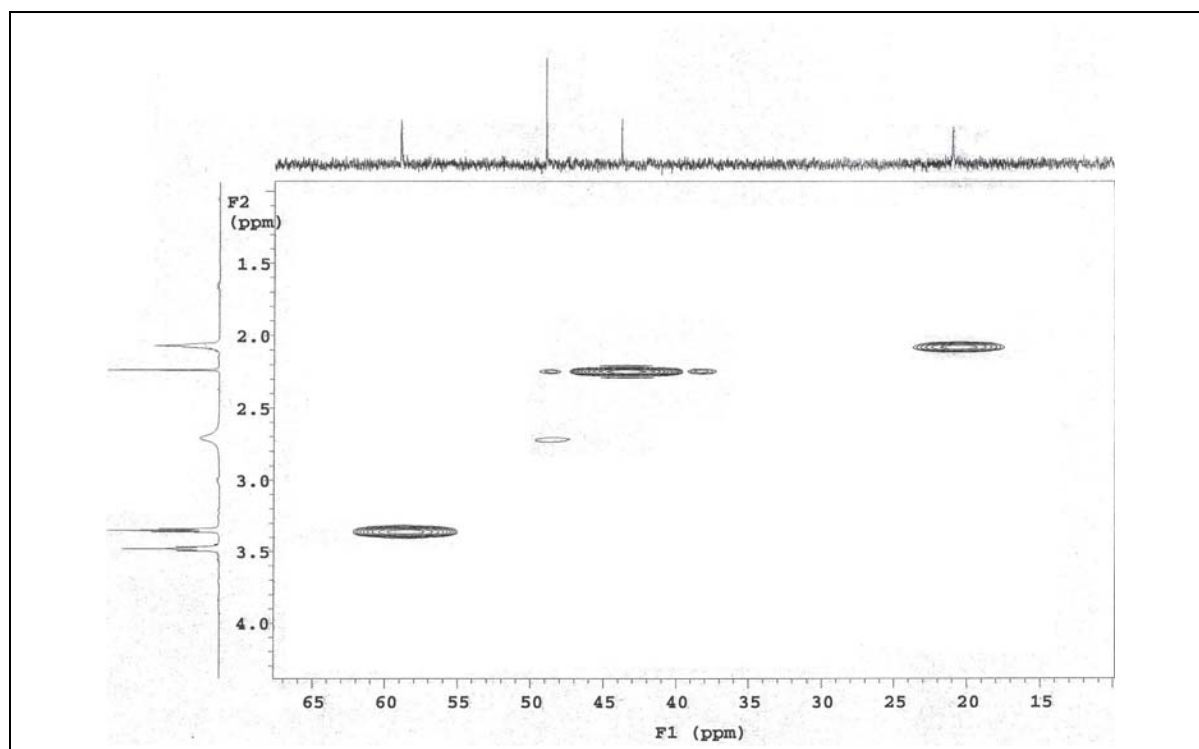


Abb. 23: HETCOR-Spektrum des 8-Methyl-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decan-carbonats

Quarternisierung des Stickstoffs zur Bildung dieser Spiro-Verbindung kommt, wenn sich in 4-Position des Butylrestes ein abgangsfähiger Substituent befindet. Der Grund dafür ist wahrscheinlich in der hohen Basizität des zweifach alkylierten Piperazins zu suchen, wodurch diese Cyclisierung bzw. Quarternisierung in jedem Fall stattfindet. Die Darstellungsversuche des 1-(4-Halogenbutyl)-1-methyl-piperazins und das Scheitern durch Bildung der Spiro-Verbindung **100** sind zusammenfassend in Abb. 24 dargestellt.

Diese 8-Alkyl-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decan-Kationen können für weiterführende nukleophile Substitutionsreaktionen verwendet werden<sup>114,115</sup>. Für die von uns geplante Umsetzung unter *Grignard*-Bedingungen sind sie dahingegen ungeeignet, weswegen die Darstellung unserer gewünschten Zielstruktur nicht über den Syntheseweg der Einführung der kompletten basischen Seitenkette erfolgen konnte.

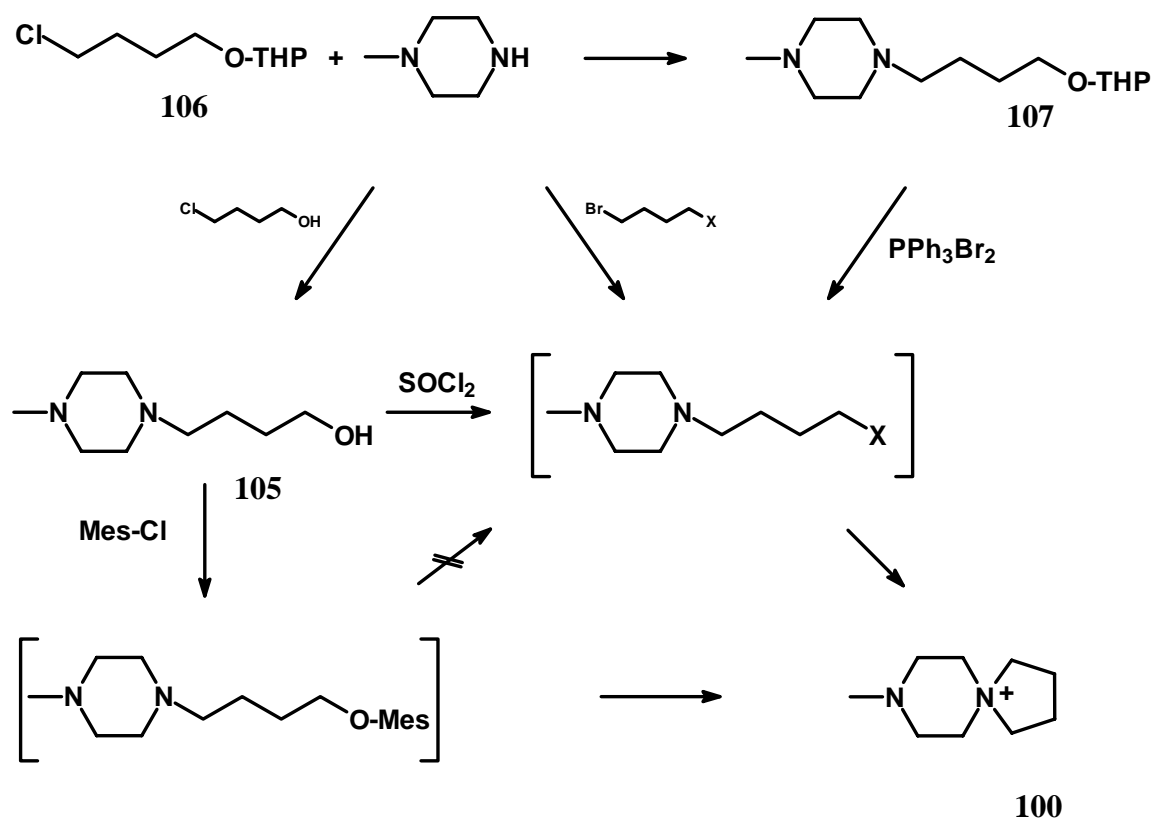


Abb. 24: Darstellungsversuche für das 1-(4-Halogenbutyl)-4-methyl-piperazin, X = Br, Cl

### 2.3.2.4.2 Alkylierungsversuche der Grundkörper mit dem unsubstituierten Linker durch Grignard-Reaktion

Als Alternative zur gescheiterten Darstellung über die komplette basische Seitenkette, entschieden wir uns für einen Weg, der ebenfalls zur Darstellung von tricyclischen Neuroleptika, z.B. zur Synthese von Flupentixol, eingesetzt wird. Dabei werden in einem ersten Schritt durch eine *Grignard*-Reaktion die Grundkörper mit dem Linker alkyliert, der entstandene tertiäre Alkohol zur Doppelbindung eliminiert und erst im Anschluss die Einführung des basischen Restes vorgenommen<sup>92,116</sup>. [Abb. 25]

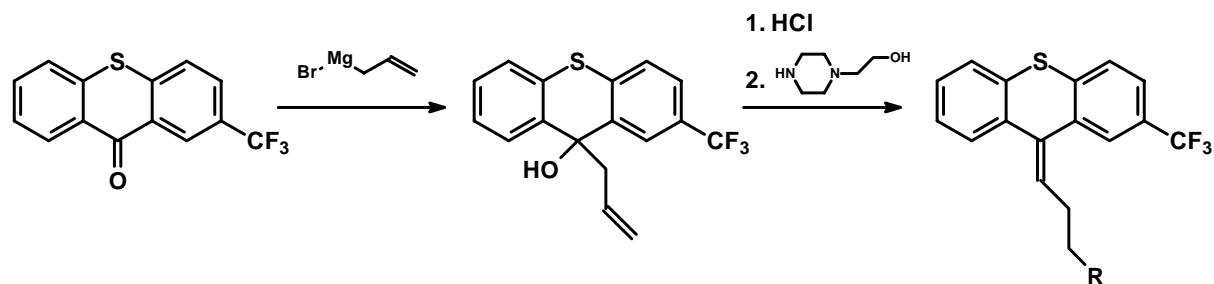


Abb. 25: Neuroleptikasynthese am Beispiel des Flupentixols

Als Ausgangsstoffe für die Grundkörper standen wieder die in *Kapitel 2.3.1.3 [Abb. 17]* aufgeführten dibenzoanellierten cyclischen Ketone zur Verfügung. Analog zur Synthese des Flupentixols und auf Grund der vorgegebenen Länge des Linkers von vier Kohlenstoffatomen setzten wir als weiteren Ausgangsstoff 4-Brombuten ein. Dieses Alkylhalogenid hat die endständige Doppelbindung als funktionelle Gruppe, die z.B. durch Hydroborierung und anschließende Mesylierung mit den basischen Resten substituiert werden kann.

4-Brombuten wurde in etherischer Lösung mit Magnesium umgesetzt und sollte so zur Alkylierung der Ketone durch *Grignard*-Reaktion nach Standardmethode<sup>57</sup> dienen. Bei der anschließenden Umsetzung mit Fluorenon erhielten wir das erwartete Produkt **120** in befriedigenden Ausbeuten. [Abb. 26]

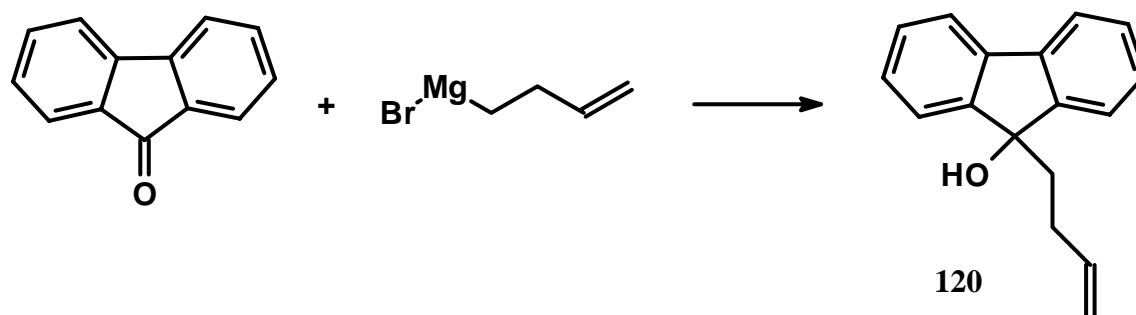


Abb. 26: *Grignard*-Umsetzung von Fluorenon mit 4-Brombuten

Dieser Mechanismus und das daraus folgende Reaktionsprodukt ließen sich leider nicht auf die Alkylierung der weiteren cyclischen Ketone übertragen. Während beim Anthron durch dessen Keto-Enol-Tautomerie erwartungsgemäß keinerlei Reaktion stattfand, trat bei den anderen Grundkörpern besonders eine Nebenreaktion, die Reduktion der Keto-Gruppe, in den Vordergrund. Das Entstehen solcher Nebenprodukte bei der Umsetzung von *Grignard*-Reagenzien mit Ketonen oder Aldehyden ist literaturbekannt und tritt besonders bei sterisch gehinderten *Grignard*-Reagenzien bzw. sterisch gehinderten Carbonylkomponenten auf<sup>117,118</sup>. Für die von uns eingesetzten cyclischen Ketone ist sie bisher nicht beschrieben. Dennoch beobachteten wir bei der *Grignard*-Umsetzung von 4-Brombuten mit Dibenzosuberone, Dibenzosuberone und Xanthon, dass die Keto-Gruppe annähernd quantitativ zum jeweiligen Alkohol reduziert wurde.

Abb. 27 zeigt beispielhaft für diese Nebenreaktion das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Dibenzosuberols als Produkt der Umsetzung von Dibenzosuberone unter diesen Bedingungen. Charakteristisch sind die beiden Signale in 5-Position des Dibenzosuberols: das der Hydroxygruppe bei 2.18ppm und vor allem das Signal der C-H-Gruppe bei 5.96ppm, womit

eindeutig die nicht erfolgte C-Alkylierung an dieser Position gezeigt werden kann. Der Nachweis der Strukturen erfolgte zusätzlich durch Massenspektrum und Elementaranalyse.

Bei der Umsetzung des Thioxanthons erfolgte die Reduktion der C-O-Funktion sogar bis zur Methylengruppe. Diese vollständige Reduktion von Ketonen zur Methylengruppe ist für die *Clemmensen-Reduktion*<sup>119</sup> und für die *Wolff-Kishner-Reduktion*<sup>120</sup> bekannt, für Umsetzung unter *Grignard*-Bedingungen ist sie dahingegen nicht beschrieben.

*Abb. 28* zeigt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des 9H-Thioxanthens als Produkt der *Grignard*-Umsetzung von 4-Brombuten mit Thioxanthon. Neben den Signalen für die Aromaten-Protonen, ist hier lediglich ein Signal für die zwei Protonen der Methylengruppe bei 3.84ppm zu erkennen. Das Signal der OH-Funktion fehlt vollständig und es konnte dadurch sowohl die vollständige Reduktion zur Methylengruppe, als auch die fehlende Alkylierung belegt werden. Auch hier erfolgte durch Elementaranalyse und durch Massenspektroskopie ein zusätzlicher Nachweis für diese Struktur.

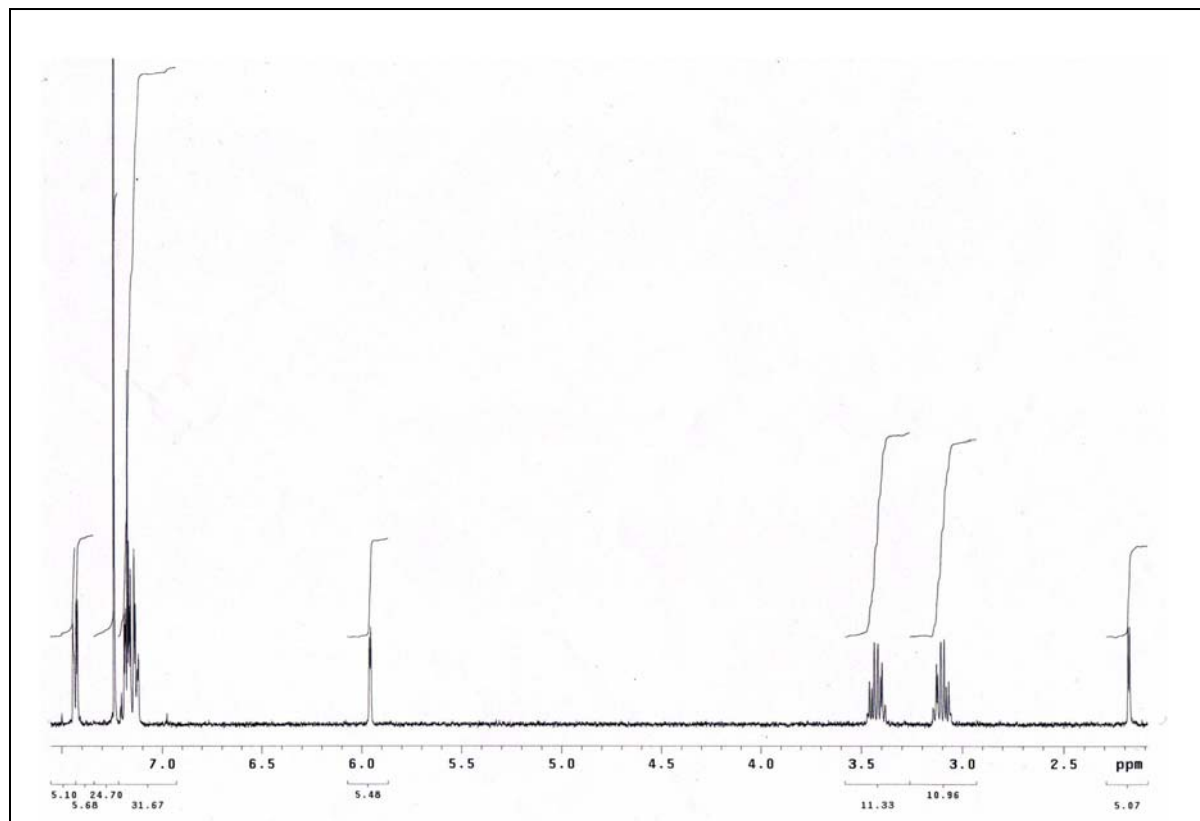


Abb. 27:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Dibenzosuberols

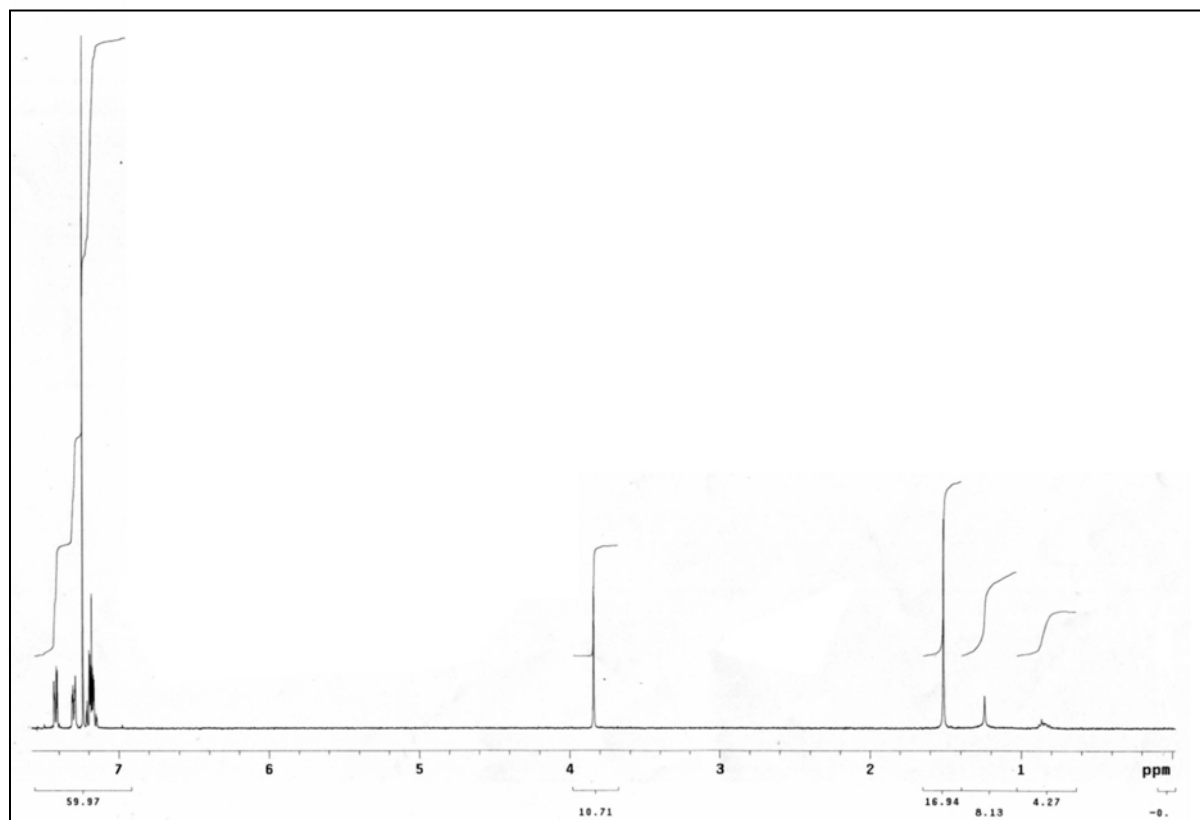


Abb. 28:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des 9-H-Thioxanthens

Um das Entstehen dieser Nebenprodukte zu verhindern, führten wir die *Grignard*-Umsetzung der cyclischen Ketone mit 4-Brombuten unter einer Reihe alternativer Reaktionsbedingungen durch. So führten wir die Synthese sowohl durch Zugabe des Ketons zur Grignard-Verbindung, als auch umgekehrt durch, außerdem wurde die Reaktion bei verschiedenen Temperaturen (RT, 0°C, -18°C) durchgeführt und wir verwendeten für die jeweiligen Temperaturen THF statt Diethylether als Lösungsmittel. Trotz dieser unterschiedlichen Bedingungen entstanden unverändert die beschriebenen Nebenprodukte und wir erhielten nicht die gewünschten Verbindungen.

Als weitere Alternativmethode versuchten wir andere 4-Halogenbutyl-Derivate mit Schutzgruppe in 1-Position als *Grignard*-Reagenzien einzusetzen. Wir untersuchten dafür das THP-geschützte 4-Chlorbutanol **106**, dessen Darstellung in *Kapitel 2.3.2.4.1* beschrieben wurde und das PMB-geschützte 4-Brombutanol **147**. Zur Synthese dieser Verbindung gingen wir vom 1,4-Butandiol aus, welches mit 4-Methoxybenzylchlorid nach einer Vorschrift von Choy et al.<sup>121</sup> zum 4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]butan-1-ol **145** umgesetzt wurde. Die freie OH-Gruppe setzten wir mit Methansulfonsäurechlorid um und erhielten nach anschließender *Finkelstein*-Reaktion des entsprechenden Mesylats mit LiBr das PMB-geschützte 4-Brombutanol **147**.

Leider zeigten diese Verbindungen im Vergleich zu 4-Brombuten eine noch geringere Reaktivität. Lediglich bei der Umsetzung von Fluorenon mit dem THP-geschützten 4-Chlorbutanol erhielten wir das erwartete Produkt, allerdings im Vergleich zum 4-Brombuten unter Erhalt deutlich geringerer Ausbeuten. Die weiteren eingesetzten cyclischen Ketone zeigten bei der Umsetzung mit diesem *Grignard*-Reagens keinerlei Reaktion. Noch enttäuschender verliefen die Reaktionsversuche mit dem PMB-geschützten 4-Brombutanol als *Grignard*-Reagens, da sich hierbei keines der cyclischen Ketone zum entsprechenden Produkt umsetzen ließ.

Obwohl in der Literatur neben den Neuroleptikasyntesen eine Vielzahl von Umsetzungen von *Grignard*-Reagenzien mit solchen tricyclischen Ketone beschrieben sind<sup>122,123,124</sup>, gelang uns unter diesen Bedingungen lediglich eine erfolgreiche C-C-Knüpfung mit befriedigenden Ausbeuten bei der Umsetzung von 4-Brombuten mit Fluorenon. Untermauert wird dieses allgemeine Scheitern durch die Tatsache, dass diese literaturbekannten *Grignard*-Reaktionen fast ausschließlich mit Alkylhalogeniden bis Kettenlänge C-3 durchgeführt wurden. Mit Alkylhalogeniden ab Kettenlänge C-4 sind für unsere eingesetzten Grundkörper keine *Grignard*-Umsetzungen und für strukturähnliche dibenzoanellierte cyclische Ketone lediglich eine Umsetzung<sup>125</sup> beschrieben.



#### 2.3.2.4.3 Alkylierungsversuche der Grundkörper mit dem unsubstituierten Linker durch die Wittig-Reaktion

Da die C-Alkylierungen der cyclischen Ketone durch *Grignard*-Reaktion sowohl mit der vollständigen Seitenkette als auch mit dem unsubstituierten Linker zu keinem befriedigendem Ergebnis führten, nutzten wir die *Wittig*-Reaktion als eine weitere Möglichkeit zur Alkylierung von Carbonylverbindungen durch Alkylhalogenide. Bei dieser Reaktion werden aus Alkylhalogeniden und Triphenylphosphin gebildete Alkyltriphenylphosphoniumsalze eingesetzt, deren Deprotonierung die so genannten Phosphoniumylide liefert. Diese Ylide besitzen einen ausgeprägt nukleophilen Kohlenstoff, welcher durch Kupplung mit einem Carbonyl-Kohlenstoff unter Eliminierung von Triphenylphosphinoxid und Ausbildung einer Doppelbindung reagiert. Die Doppelbindung entsteht dabei am Ort der ursprünglichen Carbonylfunktion.

Wir untersuchten die Alkylierung der cyclischen Ketone durch *Wittig*-Reaktion jeweils mit 4-Chlorbutanol und 4-Brombuten. Die dabei entstehenden Verbindungen enthalten bereits die gewünschte Doppelbindung und können durch anschließende Substitution mit den basischen Resten zu der gewünschten Zielstruktur umgesetzt werden.

Durch lösungsmittelfreies Erhitzen von 4-Chlorbutanol bzw. 4-Brombuten mit Triphenylphosphin erhielten wir nach einer Vorschrift von *Dufresne* et al.<sup>126</sup> die Alkyltriphenylphosphoniumsalze (4-Hydroxybutyl)phosphoniumchlorid **158** bzw. (But-3-enyl)phosphoniumbromid **157**. Die nachfolgende *Wittig*-Reaktion führten wir unter Standardbedingungen durch<sup>57</sup>. Hierbei setzten wir DMSO als Lösungsmittel und NaH als Base zur Deprotonierung der jeweiligen Phosphoniumsalze und somit zur Ylid-Bildung ein. Durch eine tieforange Färbung des Reaktionsansatzes konnten wir in beiden Fällen die Entstehung des Ylids beobachten. Bei der anschließenden Umsetzung der cyclischen Ketone mit diesem Ylid konnte, wie auch schon bei den *Grignard*-Umsetzungen, keine C-C-Knüpfung beobachtet werden. Es entstand, vermutlich auch durch die Reaktion der Ketone mit dem Methylsulfinylcarbanion, eine Vielzahl von dünnschichtchromatografisch detektierbaren Nebenprodukten, die allerdings nicht genauer untersucht und analysiert wurden. Für keines der cyclischen Ketone konnte das erwünschte Produkt nachgewiesen bzw. isoliert werden.

Von der Vielzahl der untersuchten C-Alkylierungsmethoden ergab lediglich eine dieser Methoden für einen der Grundkörper das gewünschte Alkylierungsprodukt. Eine allgemeine

Vorschrift für die C-Alkylierung der eingesetzten Grundkörper konnte nicht etabliert werden, wofür die stark verminderte Carbonylaktivität und die sterische Hinderung der aromatischen Ketone als Hauptursache zu vermuten sind.

Trotz großer Bemühungen konnten in dieser Arbeit die gewünschten Zielstrukturen nicht in dem Umfang dargestellt werden, der für einen Vergleich der Wirksamkeit der Grundgerüste untereinander und somit für Aussagen zur Struktur-Wirkungs-Beziehung notwendig ist. Aus diesem Grund entschieden wir uns, auf weitere Syntheseuntersuchungen zur Darstellung dieser Stoffklasse zu verzichten.

Da sich Verbindungen mit strukturähnlichen Dibenzazepin-Grundgerüsten allerdings als potente MDR-Modulatoren erwiesen haben, stellen Substanzen mit der gewünschten Zielstruktur eine interessante Verbindungsklasse dar, deren erfolgreiche Darstellung in nachfolgenden Arbeiten untersucht werden sollte.

### 2.3.3 N-Alkylierungsreaktionen

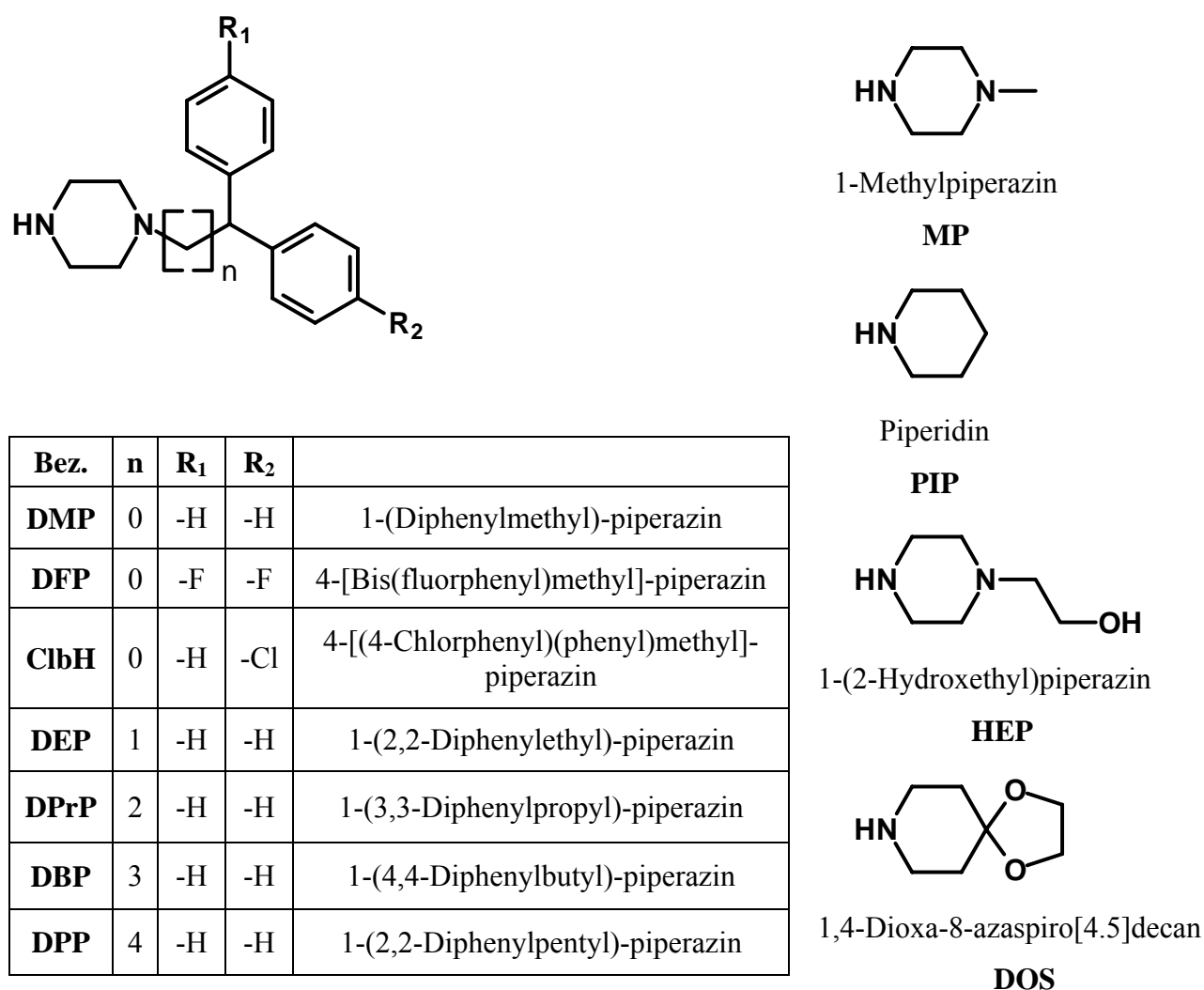
#### 2.3.3.1 Auswahl der basischen Reste

Die Auswahl der basischen Reste erfolgte auf der Grundlage der bereits erwähnten Untersuchungen<sup>45,46,95</sup>. Diese zeigten, dass sich ein protonierbares, also ein basisches, stickstoffhaltiges Zentrum, positiv auf den modulatorischen Effekt auswirkt, dabei aber tertiäre Amine einen deutlichen Wirkungsvorteil gegenüber primären und sekundären Aminen haben. Eine weitere Aktivitätsverbesserung kann durch den Einbau dieser tertiären Amine in zyklische Strukturen erfolgen. Um diese Aussagen zu bestätigen und um neue Erkenntnisse über die Strukturanforderungen an die basische Moleküldomäne zu erhalten, entschieden wir uns, als Aminkomponenten verschiedene Piperidin- und Piperazin-Derivate einzusetzen, die alle diesen Strukturanforderungen gerecht werden und teilweise als Bestandteil von MDR-Modulatoren bekannt sind<sup>127,128</sup>. Als neuartige und bisher noch nicht untersuchte basische Reste setzten wir eine Reihe von Diphenylalkylpiperazin-Derivaten ein. Wir substituierten unser Standardgrundgerüst, das 2-[4-(3-Chlorpropoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan mit allen aufgeführten basischen Resten und durch anschließende Testungen der dabei entstandenen Verbindungen konnten wir erste Erkenntnisse über die unterschiedliche Wirksamkeit dieser einzelnen basischen Substituenten erhalten<sup>129</sup>. Auf Grund dieser Ergebnisse entschieden wir uns, im Folgenden zur Aminierung der weiteren 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane und der anderen alkylierten Grundkörper lediglich eine Auswahl an basischen Substituenten einzusetzen. Dafür wählten wir basische Reste, die sich in diesen Testungen als

besonders wirksam erwiesen und substituierten alle erhaltenen Grundkörper mit dem am besten wirksamen 5,5-Diphenylpentylpiperazin und mit dem ebenfalls wirksamen N-Methylpiperazin als literaturbekanntem Standard<sup>45,127,128</sup>. Durch diese systematische Substitution stellten wir besonders wirksame Verbindungen dar, und wir konnten bei der nachfolgenden Auswertung der Testergebnisse die Wirksamkeit unserer Grundkörper untereinander und im Verhältnis zu Grundkörpern anderer MDR-Modulatoren vergleichen.

Die von uns verwendeten basischen Reste sind in *Abb. 29* dargestellt und waren alle - mit Ausnahme der Diphenylalkylpiperazin-Derivate ab Kettenlänge C2 - kommerziell erhältlich.

Die Darstellung dieser von uns synthetisierten Diphenylalkylpiperazin-Derivate wird in *Kapitel 2.3.3.3* beschrieben.



*Abb. 29: verwendete Piperidin- und Piperazin-Derivate als basische Reste*

### 2.3.3.2 Alkylierung der N-Heterozyklen

Die Alkylierung stickstoffhaltiger Heterozyklen kann auf unterschiedlichen Wegen erfolgen. Als Alkylierungsmittel werden häufig Alkyltosylate, -mesylate und verschiedene Alkylhalogenide eingesetzt. Im Verlaufe unserer Arbeiten kamen Alkyltosylate und Alkylhalogenide zum Einsatz.

Wie bereits erwähnt, handelt es sich sowohl bei der Alkylierung der 5,5-Diphenylhydantoin-, Carbazol- und Dibenzazepin-Grundkörper als auch bei der Alkylierung der basischen Reste um N-Alkylierungen. Allerdings übertrifft die Nukleophilie der Piperazinderivate bei weitem die der Grundgerüste, bei denen durch den –M-Effekt der Benzolringe im Falle der Carbazol- und Iminodibenzyl-Derivaten, die als aromatische sekundäre Amine betrachtet werden können, bzw. durch den –I- und –M-Effekt der Carbonylfunktionen im Falle des 5,5-Diphenylhydantoin die Elektronendichte am Ringstickstoff der Grundkörper sinkt. Ausnahmen stellen die Grundgerüste **Sub5** und **Sub6** dar, welche durch die Methylengruppen sekundäre aliphatische Amine darstellen

Aus diesem Grund war es nicht verwunderlich, dass die N-Alkylierung dieser NH-aciden Grundkörper besondere Schwierigkeiten bereitete und deren Umsetzungen somit andere Reaktionsbedingungen erforderlich machte. In unserer Arbeit nutzten wir ausschließlich 1,4-Dibrombutan zur Alkylierung dieser Grundgerüste. Die zunächst befürchteten Bisprodukte konnten in keinem Fall festgestellt werden, so dass in Erwägung gezogene Schutzgruppenstrategien außer acht gelassen werden konnten. Die Verwendung der Bishalogenverbindung zur Alkylierung der Grundgerüste erwies sich als vorteilhaft, da es sich bei den jeweiligen Produkten um Monohalogenide handelte, welche im nächsten Reaktionsschritt direkt zur Umsetzung mit den basischen Resten genutzt werden konnten.

Um ein Spektrum unterschiedlicher Reaktionsbedingungen zu schaffen, untersuchten wir für besonders für die Alkylierung dieser Grundstrukturen, durch den Einsatz verschiedener Lösungsmittel und Katalysatoren, eine Vielzahl von Methoden und konnten so diese Reaktionen optimieren. In jedem Fall bot es sich an, durch Basenzusatz das N-Anion des jeweiligen Grundgerüsts zu bilden um dessen Nukleophilie am Ringstickstoff zu erhöhen. Grundsätzlich kamen die in *Abb. 30* dargestellten und im Folgenden beschriebenen Alkylierungsmechanismen zur Anwendung:

## 2.3.3.2.1 N-Alkylierung der NH-aciden Grundgerüste

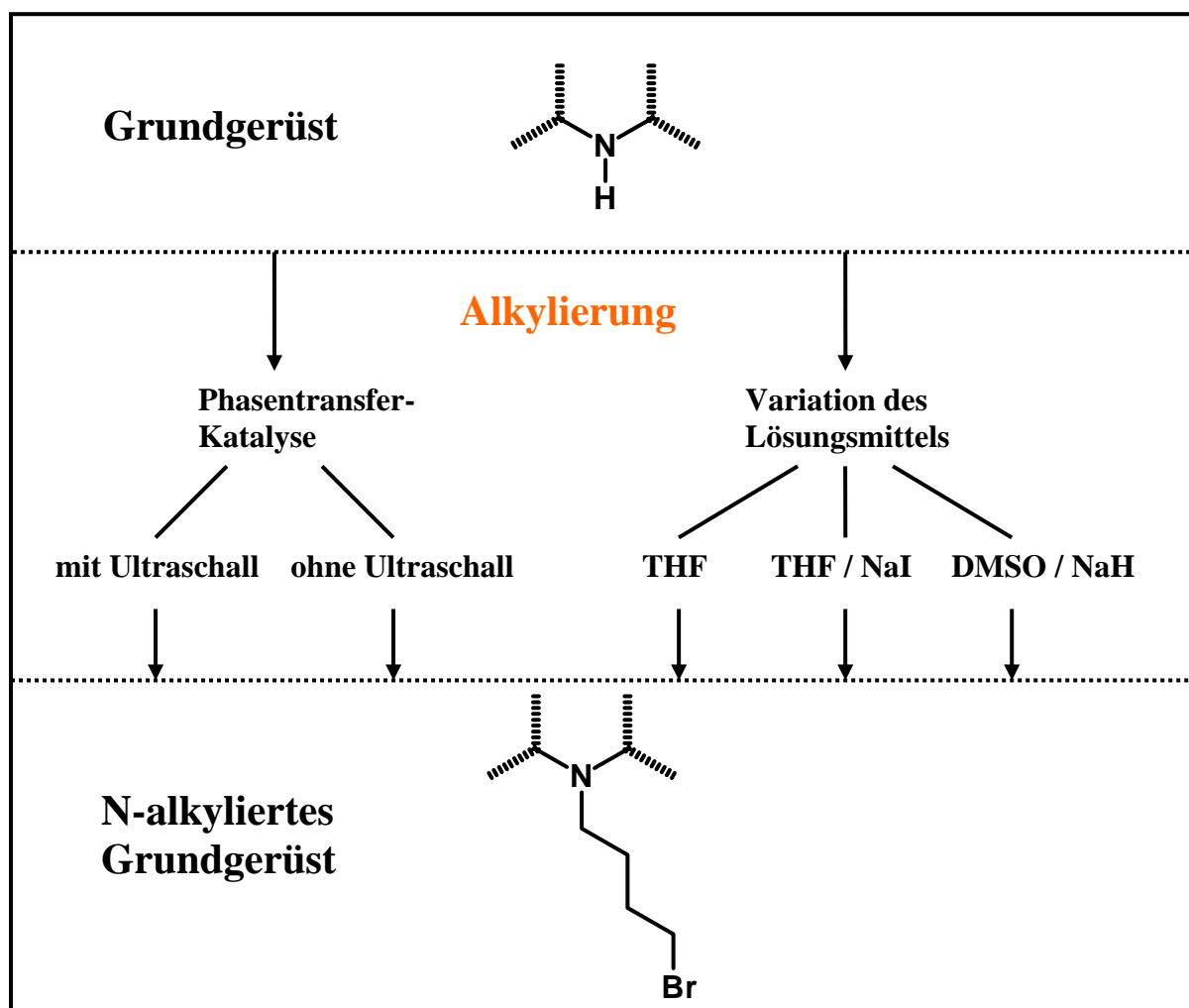


Abb. 30: Untersuchte Möglichkeiten zur N-Alkylierung der Grundgerüste

**Umsetzung durch Phasentransferkatalyse**

Ein besonders schonendes Verfahren stellt nach *Gozlan et al.*<sup>130</sup> die Phasentransferkatalyse dar, darunter versteht man die Beschleunigung der Reaktion im Zweiphasensystem. Das Prinzip besteht in der Bildung spezieller Ionenpaare, die durch so genannte Phasentransferkatalysatoren gebildet werden und in der Lage sind, die Phasengrenzfläche zu passieren. So wurden das jeweilige Grundgerüst und 1,4-Dibrombutan im Verhältnis 1:6, der Phasentransferkatalysator Tetrabutylammoniumiodid (TEBA) oder alternativ Benzyltributylammoniumiodid in einer Mischung aus NaOH-Lösung und Toluol zur Reaktion gebracht.

Auf Grund seiner Lipophilie befindet sich das Alkylhalogenid in der organischen Phase. Die untersuchten Grundgerüste besitzen durch die oben beschriebenen Strukturmerkmale NH-acide Eigenschaften und können so durch den Zusatz der Base NaOH ein Proton abgeben.

Diese eigentlich in der wässrigen Phase vorliegenden Salze bilden jetzt mit dem Kation des Phasentransferkatalysators Ionenpaare und werden durch die relativ große Lipophilie der Ammoniumsalze in die organische Phase transportiert, wo sie mit dem 1,4-Dibrombutan reagieren können. Eine vollständige Umsetzung wird durch eine große Phasenfläche begünstigt, weswegen ständiges Rühren unerlässlich ist.

Einen Nachteil der Phasentransferkatalyse stellt die Elimination als Konkurrenzreaktion zur nukleophilen Substitution dar. *Li et al.*<sup>131</sup> fanden heraus, dass die zusätzlich Einwirkung von Ultraschall im Rahmen einer Phasentransferkatalyse die nukleophile Substitution begünstigt, während die Eliminierungsreaktion zurückgedrängt wird. Ein weiterer positiver Aspekt ist die durch die Ultraschallwellen vergrößerte Oberfläche zwischen den Phasen, welche eine Erhöhung der Ausbeuten erwarten läßt.

Auch diese Methode wurde im Rahmen unserer Arbeit hinsichtlich ihrer Effizienz untersucht. Die Alkylierung unter Phasentransferkatalyse in Kombination mit Ultraschall wurde bei der N-Alkylierung am Carbazol durchgeführt, ergab jedoch im Vergleich zur ultraschallfreien Phasentransferkatalyse geringere Ausbeuten, so dass bei den folgenden Alkylierungen der anderen Grundgerüste darauf verzichtet wurde.

### Umsetzung in THF

Eine häufig eingesetzte Alkylierungsmethode ist die Umsetzung in THF unter basischen Bedingungen<sup>132,133,134</sup>. Für die Alkylierung unserer NH-aciden Grundgerüste arbeiteten wir nach einer Vorschrift von *Heller et al.*<sup>135</sup>, welche in zwei Reaktionsschritte gegliedert werden kann. Zur möglichst vollständigen Deprotonierung des Ring-Stickstoffs werden zunächst Kalium-*tert.*butylat als Base und das zu alkylierende Grundgerüst in THF gelöst und für etwa eine Stunde gerührt. Erst im Anschluss erfolgt die Zugabe des 1,4-Dibrombutans als alkylierendes Agens.

*Kosolapoff et al.*<sup>136</sup> beobachteten, dass der Zusatz katalytischer Mengen Natriumiodid eine weitere Möglichkeit bietet, die Ausbeuten zu erhöhen. Hierbei erfolgt am Alkylhalogenid *in situ* ein Austausch von Bromid gegen Iodid im Sinne einer vorgelagerten *Finkelstein*-Reaktion. Verglichen mit dem Bromid-Ion ist das Iodid-Ion schwächer basisch und fungiert deshalb als deutlich bessere Abgangsgruppe. Folgerichtig konnten auch wir durch den Einsatz von Natriumiodid als Katalysator bessere Ausbeuten erzielen.

### Umsetzung in DMSO/NaH

Eine weitere Alkylierungsmöglichkeit ist die Reaktion in stark alkalischem Medium, welches durch die Zugabe von NaH geschaffen wird<sup>137,138</sup>. Unter diesen aggressiven Bedingungen gelingt auch die Umsetzung von schwach NH-aciden Verbindungen, wie sie z.B. die Grundgerüste **Sub5** und **Sub6** darstellen, da hierbei auch die Deprotonierung dieses Stickstoffs gelingt.

Für die Umsetzung nach dieser Methode diente uns eine Vorschrift von *Kimura et al.*<sup>139</sup>, bei der als Lösungsmittel DMSO zum Einsatz kommt. Beim Zusammengeben von NaH und DMSO unter Argon-Schutzatmosphäre entsteht zuerst ein Na-DMSO-Komplex. Es handelt sich dabei um das Methylsulfinylcarbanion, welches eine starke Base darstellt. Erst nach dessen Bildung erfolgt die Zugabe des sekundären Amins, welches durch diese Base am Stickstoff deprotoniert und durch anschließende Zugabe des Alkylhalogenids gut alkyliert werden kann.

Unter diesen untersuchten Reaktionsbedingungen erwiesen sich die Umsetzungen in THF/NaI und in DMSO/NaH hinsichtlich ihrer Ausbeuten und Nebenprodukte als besonders vorteilhaft und entwickelten sich für uns zu den Methoden der Wahl.

#### 2.3.3.2.2 N-Alkylierung der basischen Reste

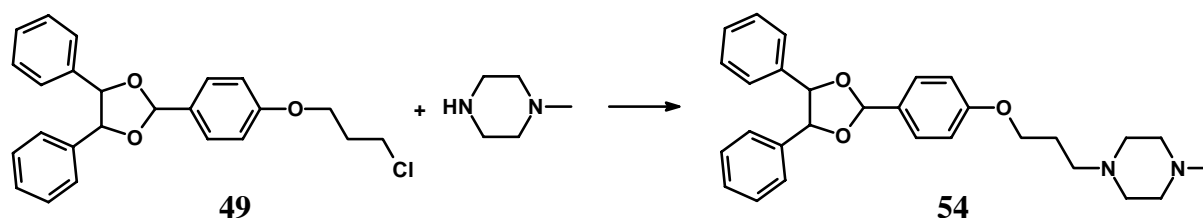
Die in *Kapitel 2.3.3.2.1* beschriebenen verschiedenen Reaktionsmethoden wurden teilweise auch zur Alkylierung der basischen Reste mit den bereits alkylierten Grundkörpern getestet. Da aber die Umsetzung dieser und auch die Alkylierung von **Sub5** und **Sub6** auf Grund der höheren Basizität erwartungsgemäß keine größeren Probleme bereitete, konnte hier auf weiterreichende Untersuchung der Alkylierungsbedingungen verzichtet werden. Zur Reaktion der Grundkörper mit Halogenabgangsgruppe als Alkylantien haben sich dabei zwei Methoden bewährt. In erster Linie führten wir die Reaktion mit einem großen Überschuss an Base ohne Solventienzusatz durch. Die Base dient hier gleichzeitig als Protonenakzeptor und als Lösungsmittel<sup>6</sup>. Durch die Reaktionstemperatur von 120°C konnten so auch bei Raumtemperatur feste Piperazinderivate alkyliert werden. Bei basischen Resten, bei denen sich ein überschüssiger Einsatz aus Kostengründen nicht anbot, war für uns die weiter oben beschriebene Umsetzung mit NaH in DMSO Methode der Wahl.

Wurden, wie z.B. bei den 2,2-Diphenyl-1,3-dioxolanen, Tosylate zur Alkylierung verwendet, erwiesen sich diese beiden Methoden auf Grund schlechterer Ausbeuten nicht in jedem Fall

als optimal. Hier entschieden wir uns für eine modifizierte Methode nach *Valenta et al.*<sup>140</sup>, bei der wir das bei der Umsetzung verwendete Dioxan durch Toluol ersetzten. Wir arbeiteten dabei entweder mit einem doppelt molarem Überschuss an Piperazinderivat oder bei den teureren basischen Resten mit Triethylamin bzw. Kaliumcarbonat<sup>141</sup> jeweils als Protonenakzeptor.

Die Aufreinigung der nach N-Alkylierung entstandenen Endverbindungen erfolgte in jedem Fall säulenchromatografisch. Bei der Aufarbeitung der Umsetzung aus basischem Rest und Dioxan- bzw. Dioxolan-Derivaten, musste wegen der Säureinstabilität der Acetalstruktur darauf geachtet werden bei sämtlichen Aufarbeitungsschritten ausschließlich unter basischen Bedingungen zu arbeiten.

In *Abb. 31* ist die Einführung des basischen Restes am Beispiel der Synthese von Verbindung **54** dargestellt.



*Abb. 31: Einführung des basischen Molekülteils*

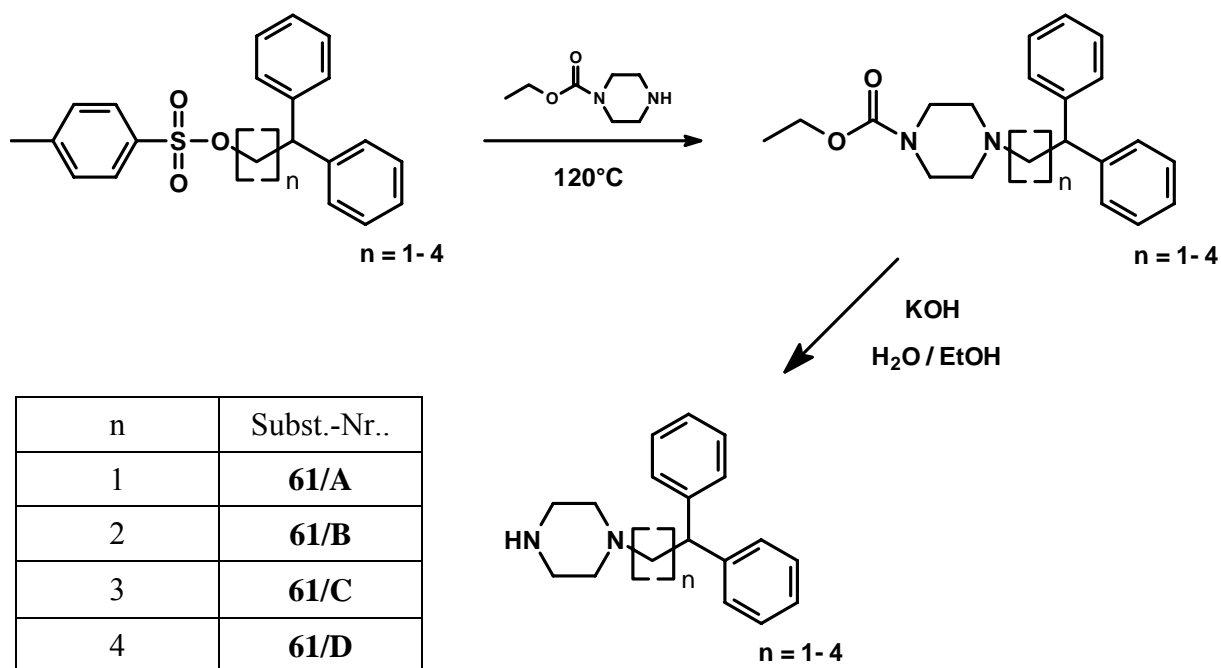
### 2.3.3.3 Darstellung der $\omega,\omega$ -Diphenylalkylpiperazin-Reste

Die Modulatoren mit Diphenylalkylpiperazin-Resten stellen asymmetrisch substituierte Piperazin-Derivate dar. Eine Möglichkeit zur Darstellung von basischen Resten für diese Verbindungsklasse ist die Umsetzung von Diphenylalkyl-p-toluolsulfonat mit Piperazin-Derivaten. Unsubstituiertes Piperazin reagiert hier allerdings unter Bildung der Bisverbindung<sup>142</sup>. Für die Herstellung unserer Diphenylalkylpiperazin-Reste ist es daher notwendig, zuerst Piperazine, die eine N-Schutzgruppe enthalten, mit den entsprechenden Diphenylalkyl-p-toluolsulfonaten zu alkylieren und anschließend durch Abspalten dieser Gruppe das Piperazin für eine zweite N-Alkylierung zugänglich zu machen. Es existieren nun mehrere Schutzgruppenstrategien, z.B.: N-Nitrosogruppen und N-Acetylreste<sup>143</sup>, wobei die gängigste Methode die Verwendung des Piperazin-1-carbonsäureethylesters darstellt. Dieser wird durch die Umsetzung von Chlorameisensäureethylester mit Piperazin gewonnen, wurde erstmals von *Moore et al.*<sup>144</sup> beschrieben und stellt chemisch betrachtet einen Carbamidsäureester dar. Wird dieser Ester unter sauren oder alkalischen Bedingungen gespalten<sup>144,145</sup>, entsteht bei der sauren Hydrolyse die freie Carbamidsäure, die in diesem



Zustand sofort unter  $\text{CO}_2$ -Abspaltung zerfällt. Bei der basischen Hydrolyse entsteht das Salz der Carbaminsäure, welches durch Erwärmen in wässriger Lösung auf über  $60^\circ\text{C}$  ebenfalls unter  $\text{CO}_2$ -Abspaltung zerfällt<sup>58</sup>.

Die Synthese der Diphenylalkylpiperazin-Reste ist in *Abb. 18* beispielhaft dargestellt. Wir setzten zuerst die entsprechenden Diphenylalkyltosylate, deren Darstellung in *Kapitel 2.3.3.3.1* beschrieben wird, mit dem Piperazin-1-carbonsäureethylester um. Die beiden Komponenten wurden dabei ohne Lösungsmittelzusatz und einer doppelt molaren Menge an Piperazin-Derivat umgesetzt<sup>6</sup>. Im Anschluss daran entfernten wir die Schutzgruppe durch basische Hydrolyse des Carbaminsäureesters in wasserhaltigem Ethanol<sup>6</sup> und erhielten so die Diphenylalkylpiperazin-Reste **61/A-D** [*Abb. 32*], die im Anschluss durch die in *Kapitel 2.3.3.2.2* beschriebenen Methoden als basische Reste mit den Grundkörpern alkyliert werden konnten.



*Abb. 32: Syntheseweg für die basischen Diphenylalkylpiperazin-Reste*

### 2.3.3.3.1 Darstellung der $\omega,\omega$ -Diphenylalkyltosylate\*

Die Synthese der zur Darstellung von **61/A-D** eingesetzten Diphenylalkyltosylate erfolgte über mehrere Stufen unter Verwendung von Standardmethoden für die einzelnen Umsetzungen.

Als Ausgangsstoffe dienten uns die 2,2-Diphenylessigsäure und die 3,3-Diphenylpropansäure, die in einem ersten Schritt zu den Methylestern umgesetzt wurden, welche anschließend mit

Lithiumalanat zu den jeweiligen Alkoholen reduziert werden konnten. Durch eine daran folgende Umsetzung mit 4-Toluolsulfonsäurechlorid erhielten wir die Tosylate mit Kettenlänge C-2 **59/A** und C-3 **59/B**. Diese beiden Produkte dienten uns nun gleichzeitig als Ausgangsstoffe für die Darstellung der Tosylate mit Kettenlänge C-4 und C-5. Die dafür nötige Kettenverlängerung erreichten wir durch eine Umsetzung mit Malonsäuredimethylester, der durch seine Struktur eine C-Alkylierung unter basischen Bedingungen am C-2-Kohlenstoffatom ermöglicht. Für Kettenlänge C-4 wurde der Malonester mit **59/A** und für Kettenlänge C-5 mit **59/B** umgesetzt. Diese alkylierten Ester wurden unter basischen Bedingungen jeweils zur freien Malonsäure gespalten und im Anschluss durch Decarboxylierung zur Monocarbonsäure umgesetzt. Nach anschließender Veresterung erhielten wir wiederum unter Einsatz von Lithiumalanat die freien Alkohole und durch deren Umsetzung mit 4-Toluolsulfonsäurechlorid die Tosylate mit Kettenlänge C-4 **59/C** und C-5 **59/D**. [Abb. 33]

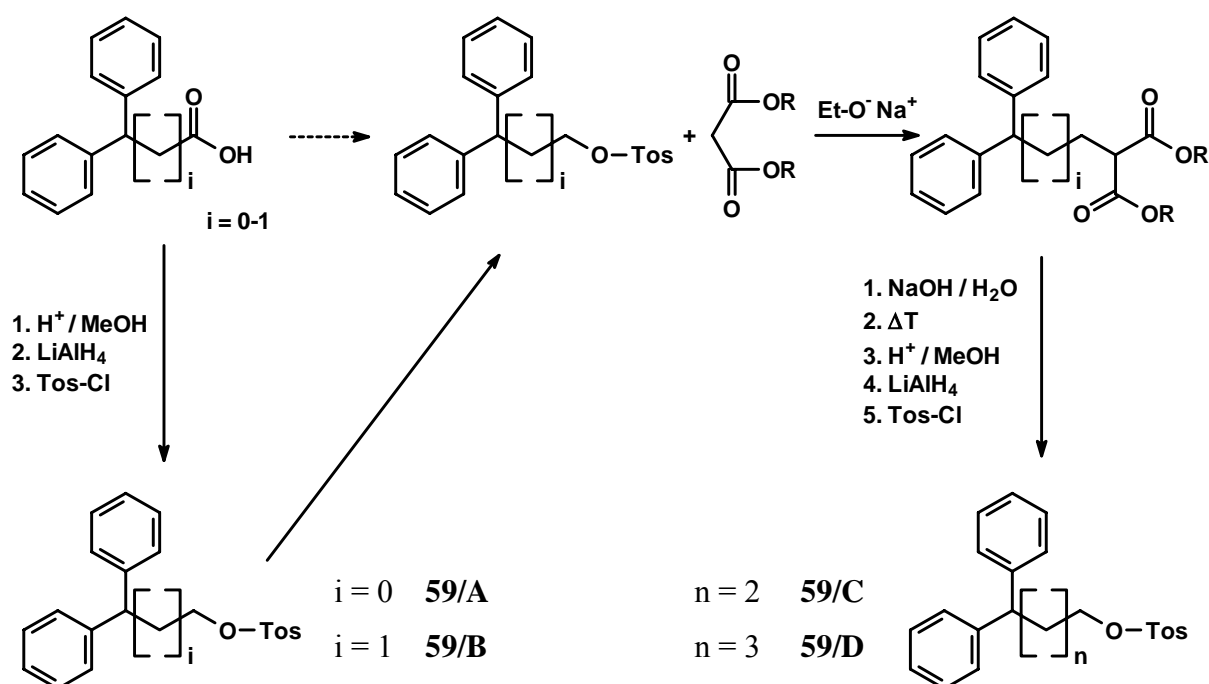


Abb. 33: Syntheschema für die  $\omega,\omega$ -Diphenylalkyltosylate

\* die Darstellung der  $\omega,\omega$ -Diphenylalkyltosylate erfolgte durch die AG Dr. H. Altmann

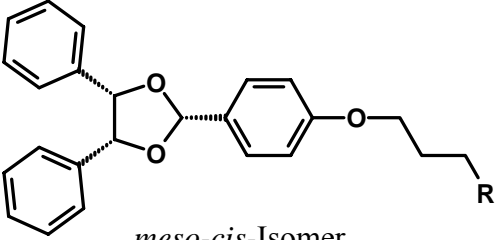
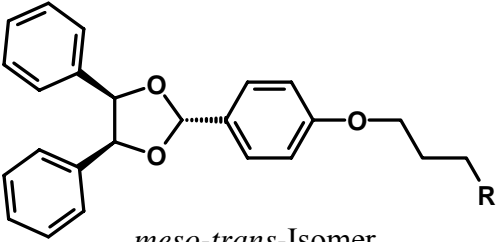
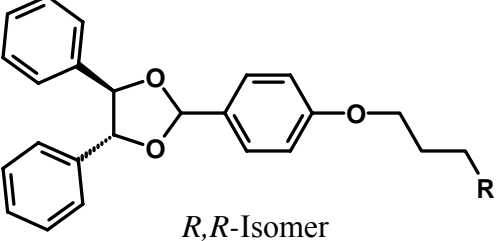
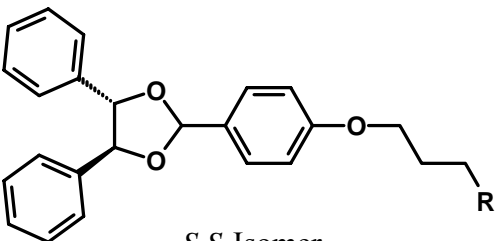
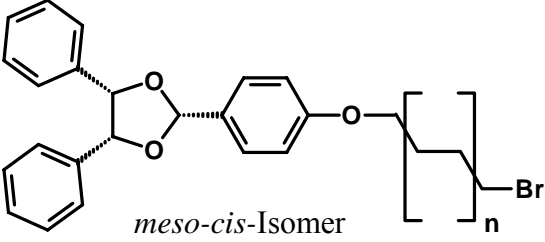
### 2.3.4 Dargestellte Endverbindungen

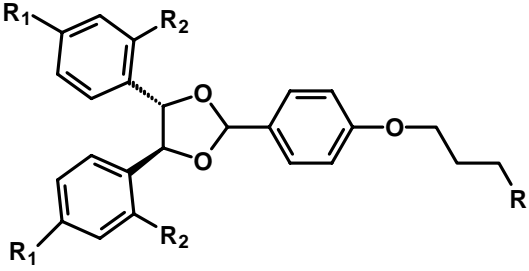
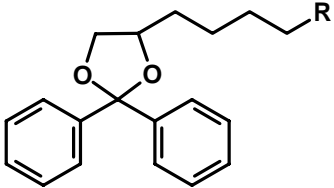
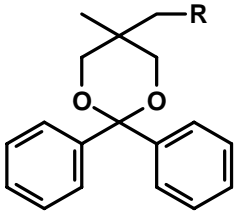
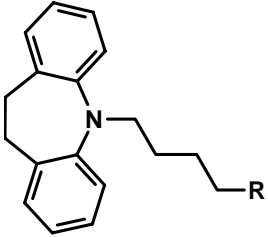
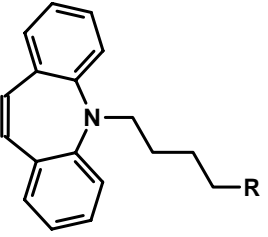
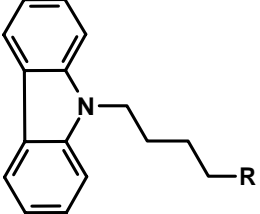
Die N-Alkylierung der basischen Reste stellte den letzten Reaktionsschritt unseres Syntheschemas dar und führte folgerichtig zu unseren gewünschten Endverbindungen. Diese besitzen alle den angestrebten Molekülaufbau aus der lipophilen, aromatischen Grundstruktur, dem Linker und dem basischen Molekülteil.

Um diese lipophilen Substanzen für die anstehenden Testungen in eine wasserlösliche Form zu überführen, wurden alle Endverbindungen nach säulenchromatografischer Trennung durch Zugabe von Säuren als Salz gefällt. Als bewährte Säuren<sup>6</sup> verwendeten wir hierbei Maleinsäure bzw. Oxalsäure. Durch diesen Schritt erreichten wir häufig auch eine zusätzliche Aufreinigung der Endverbindungen.

Auffällig war, dass alle im jeweiligen basischen Molekülteil vorhandenen N-Atome bei der Fällung protoniert wurden, während die zweiwertigen Säuren jeweils nur ein Proton zur Salzbildung zu Verfügung stellten. So fielen die Piperidinderivate als Monohydroxy-Oxalate bzw. Maleinate und die Piperazinderivate als Dihydroxy-Oxalate bzw. Maleinate.

Die synthetisierten Endverbindungen sind auf den folgenden Seiten schematisch dargestellt. [Abb. 34] Die Gruppe **R** stellt den basischen Molekülteil dar, welcher durch Alkylierung der basischen Reste eingeführt wurde.

Grundkörper mit Linker	Basischer Rest R	Substanz-Nr.
 <p><i>meso-cis-Isomer</i></p>	<p>PIP 53  MP 54/cis  HEP 55  DMP 58  DEP 62  DPrP 60  DBP 63  DPP 64/cis  DFP 65*  DOS 75  Clbh 76</p>	
 <p><i>meso-trans-Isomer</i></p>	<p>MP 54/trans  DPP 64/trans</p>	
 <p><i>R,R-Isomer</i></p>	<p>MP 54/RR  DPP 64/RR</p>	
 <p><i>S,S-Isomer</i></p>	<p>MP 54/SS  DPP 64/SS</p>	
 <p><i>meso-cis-Isomer</i></p>	<p>MP n = 0 81  DPP n = 0 79  MP n = 2 80  DPP n = 2 78</p>	

Grundkörper mit Linker	Basischer Rest R	Substanz-Nr.
	<p>MP <math>R_1 = \text{Br}</math></p> <p>MP <math>R_2 = \text{Cl}</math></p> <p>DPP <math>R_2 = \text{Cl}</math></p>	<p>163</p> <p>165</p> <p>166</p>
	<p>MP</p> <p>PIP</p> <p>HEP</p> <p>DPP</p>	<p>12</p> <p>18</p> <p>19</p> <p>84</p>
	<p>MP</p> <p>DPP</p>	<p>82</p> <p>83</p>
	<p>MP</p> <p>DPP</p>	<p>92</p> <p>93*</p>
	<p>DPP</p> <p>MP</p>	<p>94*</p> <p>95</p>
	<p>MP</p> <p>Clbh</p> <p>DPP</p>	<p>96*</p> <p>97*</p> <p>98*</p>

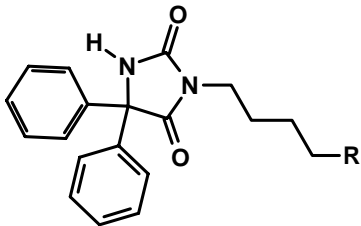
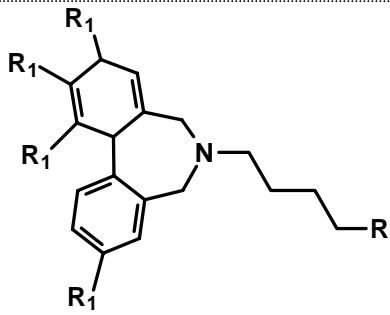
Grundkörper mit Linker	Basischer Rest R	Substanz-Nr.
	MP	99
	Clbh	101*
	DPP	102
	DPP	103*
	DBP R <sub>1</sub> = MeO-	104

Abb. 34: synthetisierte Endverbindungen

-Die Substanzen liegen als Mono- bzw. Dihydroxymaleinate vor, mit \* gekennzeichnete Substanzen liegen als Dihydroxyoxalate vor.

- wenn nicht anders angegeben gilt:  $R_n = H$

-Der Substituentenschlüssel für die unter **R** aufgeführten basischen Reste kann Abb. 29 entnommen werden.

## 2.4 Durchführung und Auswertung der biochemischen Untersuchungsmethoden

### 2.4.1 Verwendete Testsysteme

Die *in vitro* Testungen der synthetisierten Substanzen, welche im Bereich der AG Prof. Langner durchgeführt wurden, erfolgten durch zwei verschiedene Testsysteme, einem MTT-Assay und einem Kristallviolett-Assay. Beide Assays sind Methoden, die die Lebensfähigkeit von Zellen ermitteln. Man kann darüber den antiproliferativen Effekt des einzelnen Zytostatikums und des Zytostatikums in Kombination mit der Testsubstanz bestimmen und somit eine Aussage über die modulatorische Potenz der jeweiligen Testsubstanz treffen.

Gleichzeitig kann die Zytotoxizität der Testsubstanzen in einem zusätzlichen Test ermittelt werden, indem man die Zellen mit unterschiedlichen Konzentrationen der Testsubstanzen inkubiert und dort ebenfalls die Anzahl der überlebenden Zellen bestimmt. Als untoxisch gilt

eine Verbindung in der jeweiligen Konzentration, wenn mehr als 95% der ursprünglich eingesetzten Zellen nach der Inkubation Lebensfähigkeit zeigen.

### ***Kristallviolett-Assay***

Bei diesem Test handelt es sich um eine Methode, bei der die Überlebensrate der Zellen dadurch ermittelt werden kann, dass sich die Zellwände der lebenden Zellen im Gegensatz zu denen der abgestorbenen Zellen mit Kristallviolett anfärben lassen. Die Menge an Kristallviolett kann durch die Absorption bei 640 nm vermessen werden und korreliert mit der Anzahl der lebenden Zellen.

Der Test wurde an einer L-MDR-Zelllinie durchgeführt. Bei diesen L-MDR-Zellen handelt es sich um Zellen vom LLC-PK1-Typ (Nierenepithelzellen/Schwein), die mit humanem P-gp-Gen transfektiert sind. Diese Zelllinie weist eine Resistenz gegen das Zytostatikum Vincristin auf. Um mehrere Messungen gleichzeitig und unter identischen Bedingungen durchführen zu können, wurden diese Tests in 96' well Mikrotiterplatten durchgeführt. Dafür wurden die L-MDR-Zellen ( $0,5 \times 10^4$  Zellen/ml) ausgesät und für 5 h bei einer Temperatur von 37 °C und 5% CO<sub>2</sub> vorinkubiert. Neben einem Teil unbehandelter Zellen, die als Blindprobe dienten, wurden die Zellen in den well-plates jeweils mit Vincristin (640 nM), Vincristin (640 nM) + Verapamil (0,1 – 400 µM) und schließlich Vincristin (640 nM) + Testsubstanz (0,1 – 400 µM) versetzt und für weitere 68 h bei 37 °C inkubiert. Parallel erfolgte der Test auf Zytotoxizität durch ausschließlich mit Testsubstanz behandelte Zellen. Im Anschluss wurde der Kristallviolett-Test durchgeführt und die Anzahl der überlebenden Zellen in den unterschiedlich behandelten wells bestimmt.

### ***MTT-Assay***

Der MTT-Proliferationstest basiert darauf, dass MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazoliumbromid) von mitochondrialen Dehydrogenasen lebender Zellen in ein blaugefärbtes Formazanderivat umgewandelt wird. Die Absorption des gelösten Formazans, dessen Konzentration bei einer Wellenlänge von 570 nm bestimmt werden kann, korreliert dadurch mit der Anzahl der lebenden Zellen.

Dieser Test wurde an einer humanen CaCo-Zelllinie, welche eine Resistenz gegen das Zytostatikum Vinblastin aufweist, durchgeführt. Hierzu wurden humane CaCo-Zellen ( $0,5 \times 10^4$  Zellen/ml) ebenfalls in 96' well Mikrotiterplatten ausgesät und für 90min bei einer Temperatur von 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> vorinkubiert. Danach wurden die Zellen mit Zytostatikum, Standardsubstanz und Testsubstanz analog zum Kristallviolett-Test versetzt

und für weitere 48 h inkubiert. Als Zytostatikum diente Vinblastin (1  $\mu\text{M}$ ) und als Standardsubstanz wurde Trifluperazin, als Standardchemosensitizer unter den Neuroleptika vermessen. Auch hier erfolgte Zusätzlich die Behandlung der Zellen ausschließlich mit Testsubstanz zur Bestimmung der Zytotoxizität. Im Anschluss wurde der MTT-Test durchgeführt und die Anzahl der überlebenden Zellen in den unterschiedlich behandelten wells bestimmt.

#### 2.4.2 Ergebnisse der Testungen

Zur Auswertung dieser beiden Tests wurden die  $\text{IC}_{50}$ -Werte anhand der bestimmten Messwerte der unterschiedlich behandelten Zellen über das *GraphPadPrism*-Programm ermittelt.

Bei den nur mit den Testsubstanzen inkubierten Zellen konnte eine Aussage über die Zytotoxizität getroffen werden ( $\text{IC}_{50\text{tox}}$ ). Die Messwerte der mit Zytostatikum und Testsubstanz behandelten Zellen geben im Vergleich zu den ausschließlich mit Zytostatikum behandelten Zellen Aufschluss über das Ausmaß des modulatorischen Effektes der untersuchten Substanzen ( $\text{IC}_{50\text{mod}}$ ).

Weiterhin ermittelten wir die effektive Wirksamkeit durch den Quotienten aus  $\text{IC}_{50\text{tox}}/\text{IC}_{50\text{mod}}$  (Fold reversal), durch welchen eine Aussage über die modulatorische Wirksamkeit der Testsubstanzen unter Berücksichtigung der Zytotoxizität getroffen werden kann. Die Ergebnisse sind für den Krisatllviolett-Assay in *Abb. 35* und für den MTT-Test in *Abb. 36* zusammenfassend dargestellt



Nr:	Fold reversal	pIC50 mod	pIC50 tox	IC50 mod		IC50 tox	
12	2,95	4,88	4,56	9,65	+/- 0,097	28,48	+/- 2,760
18	7,03	5,04	4,56	9,18	+/- 0,613	64,55	+/- 1,325
19	0,97	4,56	4,38	27,85	+/- 5,167	26,96	+/- 0,485
53	4,64	5,38	4,72	4,16	+/- 0,568	19,29	+/- 1,725
54/RR	3,09	5,31	4,93	4,95	+/- 0,156	15,33	+/- 0,365
54/SS	3,83	5,38	4,90	4,33	+/- 1,209	16,6	+/- 4,845
54/cis	2,49	5,25	4,74	5,70	+/- 0,650	14,18	+/- 2,460
54/trans	2,13	5,34	5,02	4,55	+/- 0,004	9,67	+/- 1,398
55	2,02	4,86	4,54	14,30	+/- 3,823	28,9	+/- 3,495
58	1,55	4,24	4,05	58,70	+/- 8,193	91,13	+/- 19,475
60	4,88	5,33	5,01	2,05	+/- 0,737	10,01	+/- 1,990
62	1,06	5,47	5,44	3,40	+/- 0,501	3,62	+/- 0,632
63	2,95	5,35	4,88	4,44	+/- 0,106	13,1	+/- 0,856
64/RR	7,65	5,66	4,77	2,29	+/- 0,600	17,52	+/- 4,556
64/SS	7,25	5,69	4,83	2,04	+/- 0,238	14,79	+/- 1,332
64/cis	5,25	5,69	4,97	2,04	+/- 0,217	10,7	+/- 1,040
64/trans	4,73	5,61	4,92	2,53	+/- 0,569	11,96	+/- 0,215
65	3,67	5,65	5,03	2,52	+/- 0,223	9,26	+/- 0,050
78	2,75	4,78	4,32	17,60	+/- 5,720	48,37	+/- 9,915
79	5,11	5,44	4,73	3,68	+/- 0,727	18,8	+/- 0,755
80	2,12	5,64	5,04	4,31	+/- 0,247	9,12	+/- 0,612
81	1,85	5,03	4,75	9,62	+/- 1,901	17,84	+/- 1,190
82	5,09	5,20	4,49	6,43	+/- 1,306	32,76	+/- 2,720
84	4,99	5,58	5,07	1,72	+/- 0,025	8,58	+/- 0,339
92	8,72	4,38	3,44	41,44	+/- 2,730	361,47	+/- 31,77
93	13,88	5,96	4,82	1,09	+/- 0,096	15,13	+/- 1,099
94	9,03	5,23	4,27	5,96	+/- 1,077	53,83	+/- 8,492
95	13,95	5,96	4,807	1,12	+/- 0,227	15,65	+/- 1,285
96	3,27	5,35	4,83	4,53	+/- 0,437	14,81	+/- 0,443
97	7,10	5,61	4,77	2,44	+/- 0,093	17,28	+/- 1,788
98	21,70	6,20	4,87	0,63	+/- 0,056	13,64	+/- 0,469
99	2,88	4,34	3,88	45,48	+/- 2,796	130,93	+/- 2,288
101	6,41	5,78	4,98	1,67	+/- 0,336	10,71	+/- 2,246
102	3,32	5,70	5,18	1,99	+/- 0,159	6,61	+/- 0,513
103	2,95	5,55	5,08	2,85	+/- 0,346	8,38	+/- 0,282
104	3,27	5,34	4,83	4,59	+/- 0,475	15,03	+/- 1,662
165	3,07	5,87	5,384	1,35	+/- 0,056	4,13	+/- 0,019
166	6,98	5,41	4,591	3,88	+/- 0,201	27,06	+/- 8,097
P-4-MP	2,43	5,21	4,83	6,25	+/- 1,104	15,21	+/- 3,255
TFP	2,89	5,50	4,85	5,37	+/- 3,304	15,54	+/- 2,804
Ver	49,51	5,87	5,38	1,34	+/- 0,036	66,21	+/- 4,746

Abb. 35: Testergebnisse aller Verbindungen für den Kristallviolett-Assay

Nr:	Fold reversal	pIC50 mod	pIC50 tox	IC50 mod		IC50 tox	
12	2,28	4,73	4,37	18,79	+/- 4,744	42,84	+/- 3,642
18	2,28	4,45	4,09	35,79	+/- 3,922	81,69	+/- 4,985
19	1,52	3,82	3,63	152,32	+/- 3,189	232,15	+/- 5,623
53	4,82	4,86	4,18	13,76	+/- 4,782	66,39	+/- 4,567
54	2,48	4,48	4,09	32,89	+/- 3,842	81,69	+/- 4,966
54/cis	6,00	4,84	4,06	14,38	+/- 3,896	86,23	+/- 5,125
54/RR	8,89	5,03	4,08	9,39	+/- 3,136	83,45	+/- 4,803
54/SS	11,49	5,15	4,09	7,03	+/- 3,422	80,79	+/- 5,233
54/trans	5,81	4,87	4,10	13,51	+/- 3,641	78,56	+/- 4,802
55	1,39	3,68	3,54	207,81	+/- 6,123	289,31	+/- 7,124
58	1,15	4,19	4,13	64,32	+/- 5,122	73,67	+/- 4,633
60	1,14	4,16	4,10	69,62	+/- 4,988	79,38	+/- 4,208
62	2,01	5,04	4,74	9,12	+/- 5,021	18,32	+/- 3,944
63	1,28	4,47	4,36	34,27	+/- 4,165	43,73	+/- 3,406
64/cis	7,22	5,04	4,18	9,21	+/- 3,139	66,51	+/- 3,644
64/RR	3,57	4,73	4,18	18,51	+/- 3,618	66,12	+/- 3,561
64/SS	3,86	4,77	4,18	17,06	+/- 3,723	65,84	+/- 3,844
64/trans	5,22	4,90	4,18	12,52	+/- 3,508	65,32	+/- 3,801
65	1,95	4,30	4,01	50,64	+/- 4,655	98,56	+/- 5,207
75	2,52	4,60	4,20	25,11	+/- 3,925	63,22	+/- 4,894
76	1,88	3,96	3,69	109,08	+/- 5,842	205,27	+/- 6,985
78	2,35	4,56	4,19	27,36	+/- 3,988	64,23	+/- 3,966
79	2,94	4,70	4,23	19,91	+/- 4,285	58,55	+/- 3,984
80	2,17	4,59	4,26	25,41	+/- 5,817	55,21	+/- 5,186
81	3,84	5,06	4,48	8,66	+/- 3,233	33,22	+/- 3,501
82	3,25	4,95	4,44	11,21	+/- 3,411	36,45	+/- 3,622
84	3,02	5,24	4,76	5,73	+/- 3,568	17,32	+/- 3,199
92	2,31	4,48	4,11	33,47	+/- 4,258	77,44	+/- 3,789
93	6,52	5,38	4,57	4,13	+/- 3,611	26,91	+/- 3,955
94	1,78	4,92	4,67	11,94	+/- 3,056	21,31	+/- 3,513
96	3,64	5,22	4,66	5,97	+/- 3,245	21,74	+/- 3,506
97	2,20	4,81	4,46	15,64	+/- 3,552	34,4	+/- 3,842
98	2,59	5,00	4,58	10,07	+/- 3,655	26,06	+/- 3,611
99	5,92	4,70	3,93	20,04	+/- 3,544	118,72	+/- 7,233
101	4,98	4,78	4,09	16,44	+/- 3,256	81,88	+/- 4,268
102	4,41	5,47	4,82	3,42	+/- 2,984	15,09	+/- 3,188
103	1,42	4,85	4,69	14,26	+/- 3,544	20,24	+/- 3,255
104	1,86	4,83	4,56	14,67	+/- 4,076	27,29	+/- 4,211
TFP	2,70	4,79	4,36	16,05	+/- 3,521	43,28	+/- 3,306

Abb. 36: Testergebnisse aller Verbindungen für den MTT-Test

## 2.4.3 Struktur-Wirkungs-Beziehungen und Diskussion

### 2.4.3.1 Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Durch die erhaltenen Testergebnisse an den beiden Zelllinien können nicht nur allgemeine Strukturanforderungen für die modulatorische Wirksamkeit dieser Substanzen und somit allgemeine Struktur-Wirkungs-Beziehungen für MDR-Modulatoren definiert werden, sondern besonders durch die systematische Variation und Kombination der einzelnen Moleküldomänen (lipophiles Grundgerüst, Linker, basischer Rest) ebenso ein gezielter Vergleich der Wirksamkeit dieser einzelnen Moleküldomänen untereinander erfolgen. Dafür werden in den folgenden Diagrammen die an beiden Zelllinien bestimmten effektiven Wirkwerte ausgewählter Endverbindungen mit jeweils zwei identischen Moleküldomänen und einer variablen Domäne dargestellt und miteinander verglichen. Dargestellt sind die für jede Zelllinie jeweils wirksamsten Verbindungen. Die Zahlen auf der Abszisse stehen für die jeweilige Endverbindung, die auf der Ordinate die für die effektive Wirksamkeit (Fold reversal).

#### Basischer Rest

Abb. 37 zeigt den modulatorischen Effekt von Verbindungen mit unterschiedlichen basischen Resten. Die dabei von uns eingesetzten basischen Reste sind bei den hier verglichenen Substanzen alle mit dem 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolanring (*cis*-Isomer) als konstanten Grundkörper mit einheitlicher Kettenlänge (C3) als Linker substituiert.

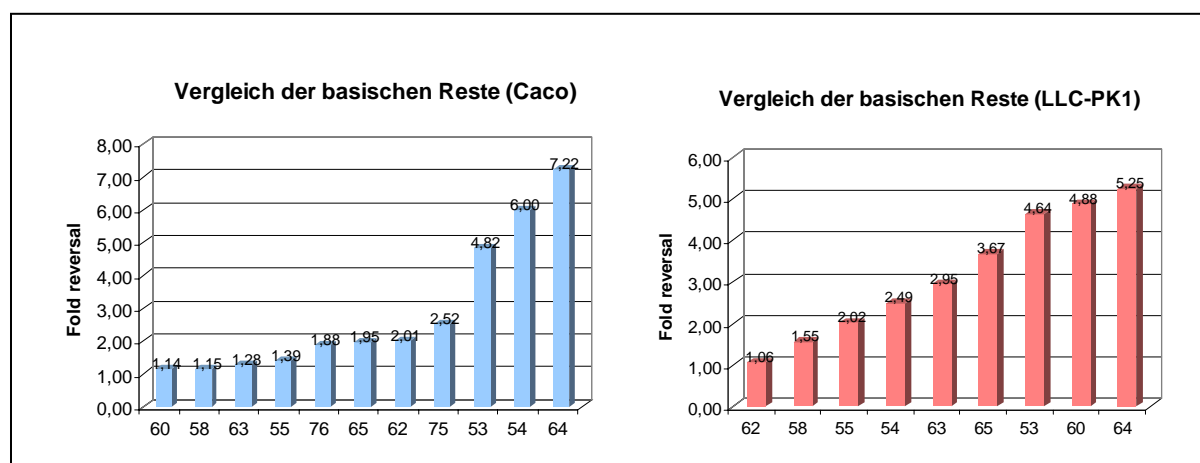


Abb. 37: Einfluss des basischen Restes auf die Wirksamkeit der 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane

Allgemein ist zu erkennen, dass die Basizität des Restes einen entscheidenden Einfluss auf die modulatorische Fähigkeit ausübt. So zeigen die Verbindungen mit Resten geringerer

Basizität, wie Diphenylmethylpiperazin (**58**) und (4-Chlorphenyl)(phenyl)-methylpiperazin (**76**) im Gegensatz zu Verbindungen mit basischeren Resten, wie 4-Methylpiperazin (**54**), deutlich schlechtere Wirksamkeit. Ebenso scheint sich ein hydrophiler Substituent am basischen Rest, wie beim 2-Hydroxyethylpiperazin (**55**), nicht positiv auf die Wirksamkeit auszuwirken.

Das Piperidin-Derivat dieses Grundkörpers (**53**) mit nur einem protonierbaren Zentrum zeigt eine gute Wirksamkeit auf beiden Zelllinien. Die wirksamsten Reste stellen allerdings Piperazinderivate mit zwei basischen Zentren dar.

Den in Verbindung mit diesem Grundkörper potentesten basischen Rest stellt das 1-(5,5-Diphenylpentyl)piperazin dar. Es besitzt ebenfalls zwei basische, protonierbare Zentren und im Vergleich zum Diphenylmethylpiperazin durch den größeren Abstand zu den beiden Phenylringen eine hohe Basizität. Es ist eindeutig der positive Einfluss des zusätzlichen lipophilen Substituenten am Piperazin erkennbar.

### Linker

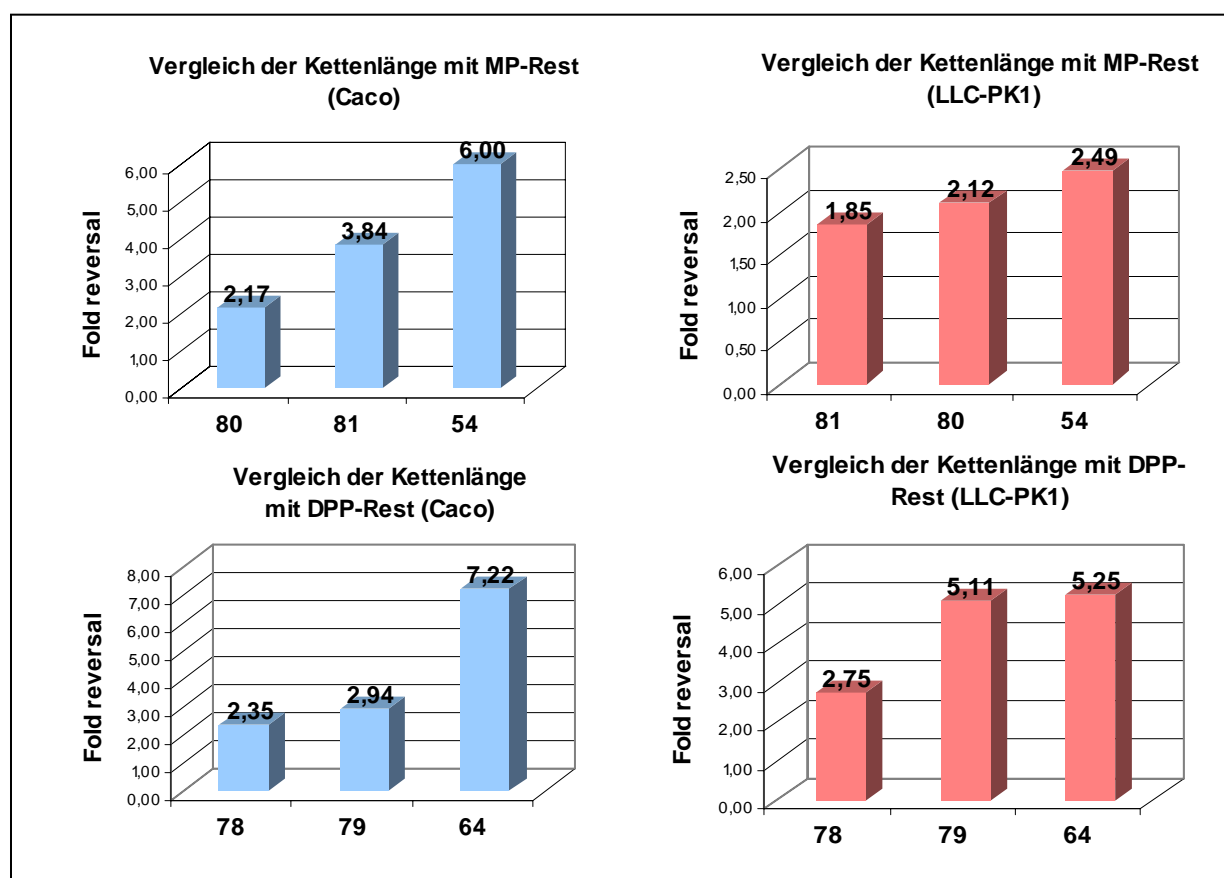
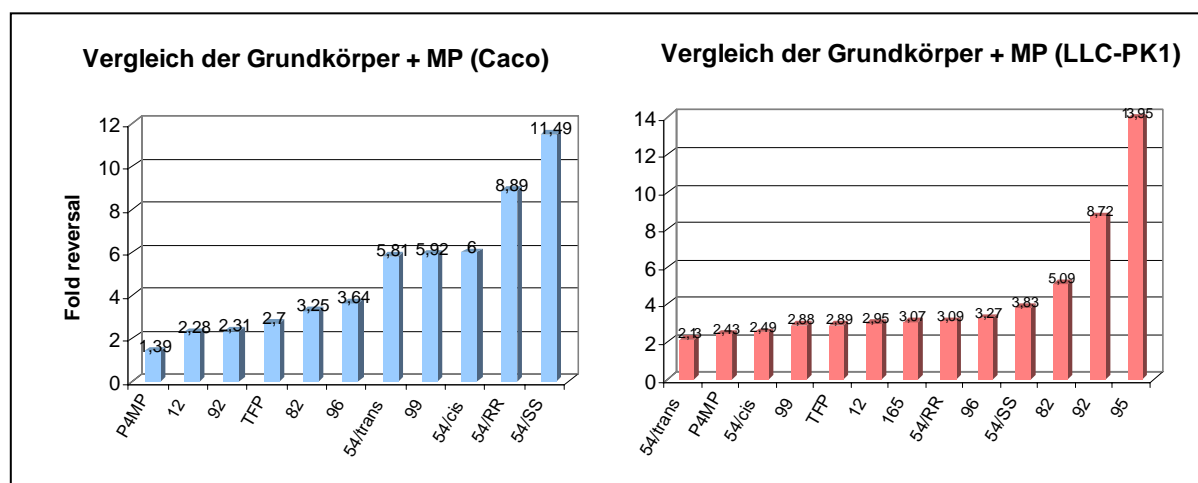


Abb. 38: Einfluss des Linkers auf die Wirksamkeit der 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane

Da es sich bei den 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolanen um bisher unbekannte Modulatoren handelt, existieren noch keine Erkenntnisse über die Länge des Linkers bei diesen Substanzen. Wie in *Kapitel 2.3.2.1* beschrieben, besteht der Linker aus den C-Atomen der Alkylkette und dem Ethersauerstoff des ursprünglichen 4-Hydroxybenzaldehyds. *Abb. 38* zeigt den Einfluss der Linker-Länge auf die Wirksamkeit der 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane. Dargestellt wird der modulatorische Effekt der Verbindungen mit den beiden wirksamsten basischen Resten (MP, DPP) mit dreizähligen Linker (C-2), vierzähligen Linker (C-3) und fünfzähligen Linker (C-4).

Es zeigt sich, dass für beide basische Reste der C-3 Linker die beste Wirksamkeit an beiden Zelllinien aufweist und somit die optimale Entfernung zwischen dem lipophilen Molekülteil und dem basischen Rest bei dieser Verbindungsklasse festlegt.

### Lipophile Grundstruktur – mit MP-Rest



*Abb. 39: Einfluss der lipophilen Grundstruktur auf die Wirksamkeit der Methylpiperazin-Derivate*

Der Wirkungsvergleich der lipophilen Grundstrukturen erfolgt durch Substanzen mit jeweils einheitlicher Linker-Länge und 4-Methylpiperazin-Rest, da dieser als basischer Standardrest mit allen von uns verwendeten Grundstrukturen substituiert wurde.

Zu erkennen ist die allgemein gute Wirksamkeit der Verbindungen, die allerdings für die beiden Zelllinien nicht einheitlich ist. Die beste Wirksamkeit auf der LLC-PK1-Zelllinie zeigen Substanzen mit einer trizyklischen Iminostilben- (**95**) bzw. Iminodibenzyl-Grundstruktur (**92**). Auf der CaCo-Zelllinie stellen die Isomere des 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolans die wirksamste Verbindungsklasse dar. Durch diese teilweise unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich Struktur-Wirkungs-Beziehungen nur eingeschränkt entwickeln.

So zeigen die auf LLC-PK1 am besten wirkenden Verbindungen mit trizyklischer Grundstruktur (**92**, **95**) eine vergleichsweise schlechte Wirkung auf der CaCo-Zelllinie. In dieser Testreihe ist sogar das planare Carbazol-Derivat diesen anderen Strukturen in seinem modulatorischen Effekt überlegen.

Bei den Grundstrukturen mit geminal gebundenen Aromaten zeigt sich das 2,2-Diphenyl-1,3-dioxan-Derivat (**82**) in beiden Testreihen besser wirksam als das 2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan-derivat (**12**). Die gute effektive Wirksamkeit des 5,5-Diphenylhydantoin-Derivates (**99**) ist hierbei kritisch zu betrachten, da sie weniger auf die modulatorische Fähigkeit, sondern auf die ausgesprochen geringe Zytotoxizität dieser Verbindung zurückzuführen ist.

Einen auf beiden Zelllinien guten bis sehr guten modulatorischen Effekt und eine eindeutige Korrelation der Struktur mit der Wirkstärke zeigen die 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane. Zwischen den einzelnen Strukturisomeren können in beiden Testsystemen Wirkungsunterschiede festgestellt werden, wobei die optisch aktiven Formen eine erkennbar bessere Wirksamkeit als die beiden *meso*-Formen aufweisen (**54/SS** > **54/RR** > **54/cis** > **54/trans**). [Abb. 39]

### Lipophile Grundstruktur – mit DPP-Rest

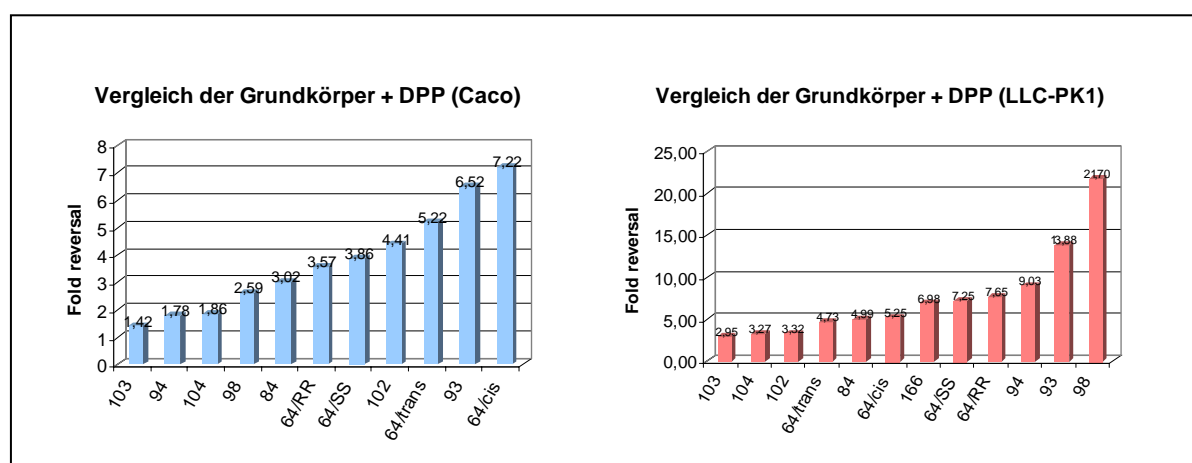


Abb. 40: Einfluss der lipophilen Grundstruktur auf die Wirksamkeit der 5,5-Diphenylpentylpiperazin-Derivate

Die in Abb. 40 dargestellten Testergebnisse ermöglichen analog zu den MP-Derivaten (Abb. 39) einen Vergleich der Wirksamkeit der verschiedenen mit DPP-Rest substituierten Grundgerüste.

Wie schon bei den MP-Derivaten besitzen die 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane (**64**) an der CaCo-Zelllinie eine sehr gute Wirksamkeit, wie auch die Dibenzosuberone- und Dibenzosuberonenon-Derivate (**93**, **94**) an der LLC-PK1-Zelllinie. Tendenziell können die Erkenntnisse aus den

Untersuchungen zu den basischen Resten dahingehend bestätigt werden, dass die Substanzen mit DPP-Rest insgesamt eine bessere effektive Wirksamkeit als die entsprechenden Grundgerüste mit MP-Rest zeigen. Es erweisen sich dabei auch Substanzen an beiden Zelllinien als potente Modulatoren, deren Grundgerüste mit MP-Rest keine oder nur sehr schlechte modulatorische Wirksamkeit erkennen lassen (**103**, **104**).

Allerdings ist eine einheitliche Korrelation der Wirkstärke mit der Struktur sowohl zwischen den beiden Zelllinien als auch im Vergleich zu den MP-Derivaten nicht zu erkennen.

So zeigen die verschiedenen Strukturisomere des 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolans zwar deutliche Wirkungsunterschiede, die Reihenfolge ist allerdings weder zwischen den beiden Zelllinien noch mit der Reihenfolge der MP-Derivate identisch. Auch der sehr gute Wert des Carbazol-Derivats (**98**) auf LLC-PK1 und der im Gegenzug schlechte Wert auf der CaCo-Zelllinie kann in diesem Zusammenhang als widersprüchlich gewertet werden.

Im Vergleich zu den Werten der 4-Methylpiperazin-Reihe gestaltet sich eine Ableitung von allgemeinen Struktur-Wirkungs-Beziehungen in Bezug auf die Grundgerüste aus diesen Ergebnissen als problematisch. Lediglich die allgemein gute bis sehr gute Wirksamkeit der Substanzen mit DPP-Rest kann bestätigt werden.

#### 2.4.3.2 Diskussion

Die erhaltenen Messergebnisse der von uns durchgeführten *in-vitro*-Testungen zeigen, dass für eine Vielzahl der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Substanzen ein MDR-modulatorisches Potential nachgewiesen werden kann. Einige dieser Substanzen weisen dabei sogar eine deutlich bessere Wirksamkeit als bekannte MDR-Modulatoren wie Trifluoperazin oder Verapamil auf. Die systematische Variation und Kombination der einzelnen Moleküldomänen ergab deutliche Wirkungsunterschiede der entsprechenden Substanzen, wobei sich die jeweiligen modulatorischen Effekte teilweise auf bekannte Struktur-Wirkungs-Beziehungen zurückführen lassen.

Bei den wirksamsten Substanzen handelt es sich ausnahmslos um lipophile Moleküle, wobei gezeigt werden konnte, dass durch Erniedrigung der Lipophile, z.B. durch den 2-Hydroxyethylpiperazin-Rest (**55**), eine deutliche Wirkungsabnahme zu erkennen ist.

Die Ergebnisse des Vergleiches der basischen Reste korrelieren mit den literaturbekannten Anforderungen an die basische Moleküldomäne von MDR-Modulatoren<sup>45,46,95</sup>, wobei sich mehrere protonierbare, tertiäre Amine, integriert in zyklische Strukturen, positiv auf die Gesamtwirkung des Moleküls auswirken. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die

Abnahme der Basizität, z. B. durch den Diphenylmethyl-Rest (**58**), den modulatorischen Effekt negativ beeinflusst. Im Gegensatz zu diesen Struktur-Wirkungs-Untersuchungen und zu bekannten Pharmakophor-Modellen<sup>55</sup>, die von mehreren H-Brückenbindungswechselwirkungen ausgehen, zeigt der Piperidin-Rest (**53**) mit nur einem protonierbaren Zentrum eine überraschend gute Wirksamkeit auf beiden Zelllinien. Die wirksamsten Reste stellen allerdings Piperazinderivate mit zwei basischen Zentren dar. Der positive Einfluss des 5,5-Diphenylpentyl-Restes wird an späterer Stelle diskutiert.

Die von uns für die 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane ermittelte optimale Länge des Linkers entspricht ebenfalls bekannten Literaturangaben, die einen vierzähligen Linker bzw. einen Abstand von mindestens 5 Å zwischen lipophiler Grundstruktur und basischem Rest favorisieren<sup>46,50,90</sup>.

Die literaturbekannten, allgemeinen Anforderungen an die lipophile Grundstruktur von MDR-Modulatoren<sup>47,48</sup> können durch unsere Testergebnisse ebenso bestätigt werden. Unsere lipophilen Grundstrukturen werden alle durch cyclische Systeme mit zwei oder mehreren Aromaten repräsentiert. Bei den am besten wirkenden Verbindungen sind diese Aromaten gewinkelt angeordnet und entsprechen somit den Angaben von *Suzuki et al.*<sup>50</sup>. Überhaupt scheint die räumliche Anordnung der Aromaten einen nicht unerheblichen Einfluss auf die Wirksamkeit der Verbindungen auszuüben, was durch die unterschiedlichen Ergebnisse der Isomere des 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolans bestätigt werden kann. Die sehr gute modulatorische Eigenschaft des planaren Carbazol-Derivats (**98**) widerspricht augenscheinlich den bisher gewonnenen Erkenntnissen. Der Grund für die Wirksamkeit dieser Verbindung ist in dem positiven Effekt des 5,5-Diphenylpentyl-Restes am Piperazin zu suchen. Dieser Rest könnte dabei selbst die lipophile Grundstruktur darstellen oder als zusätzlicher lipophiler Molekülbereich fungieren, wodurch der maßgebliche Einfluss dieser lipophilen, aromatischen Domäne auf den modulatorischen Effekt der Verbindungen erklärt werden kann. Diese Betrachtung des Restes als zweite lipophile Grundstruktur könnte auch die Wirksamkeit der Verbindungen erklären, deren eigentliche Grundstrukturen ohne diesen Rest eine deutlich schlechtere Wirksamkeit aufweisen.

Dieses Phänomen zeigt die grundsätzliche Schwierigkeit der Erstellung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen dahingehend, dass zwar allgemeine Strukturanforderungen erkannt und definiert werden können, diese sich aber nicht auf einen konkreten Angriffspunkt bzw. Bindungsmodus festlegen lassen. Das liegt vor allem, wie in *Kapitel 2.2.2* bereits beschrieben, an der fehlenden 3D-Struktur der möglichen Transportproteine, weswegen bisher nur hypothetische Modelle die Grundlage für derartige theoretische Auswertungen bilden.



Wie erwähnt, handelt es sich bei dem am besten untersuchten Transportprotein um das P-Glykoprotein, für dessen bisher zwei bekannte Bindungsstellen, die Verapamil-Bindungsstelle und die Hoechst 33342-Bindungsstelle, Pharmakophormodelle erstellt wurden. Eine mögliche Herangehensweise an diese Problematik besteht darin, mit Hilfe dieser Modelle zu untersuchen, ob diese Bindungsstellen als mögliche Angriffspunkte für unsere Verbindungen in Frage kommen. Dafür wurden mit Hilfe des Programms *SYBYL 7.1* (Tripos Inc.) energieminierte 3D-Strukturen ausgewählter Verbindungen erzeugt. Das Erstellen der Pharmakophor-Modelle erfolgte durch das Programm *MOE 2004.03* (Chemical Computing Inc.), durch das ebenso die Erstellung der Konformationsbibliothek unserer 3D-Verbindungen und auch die Pharmakophorsuche durchgeführt wurden.

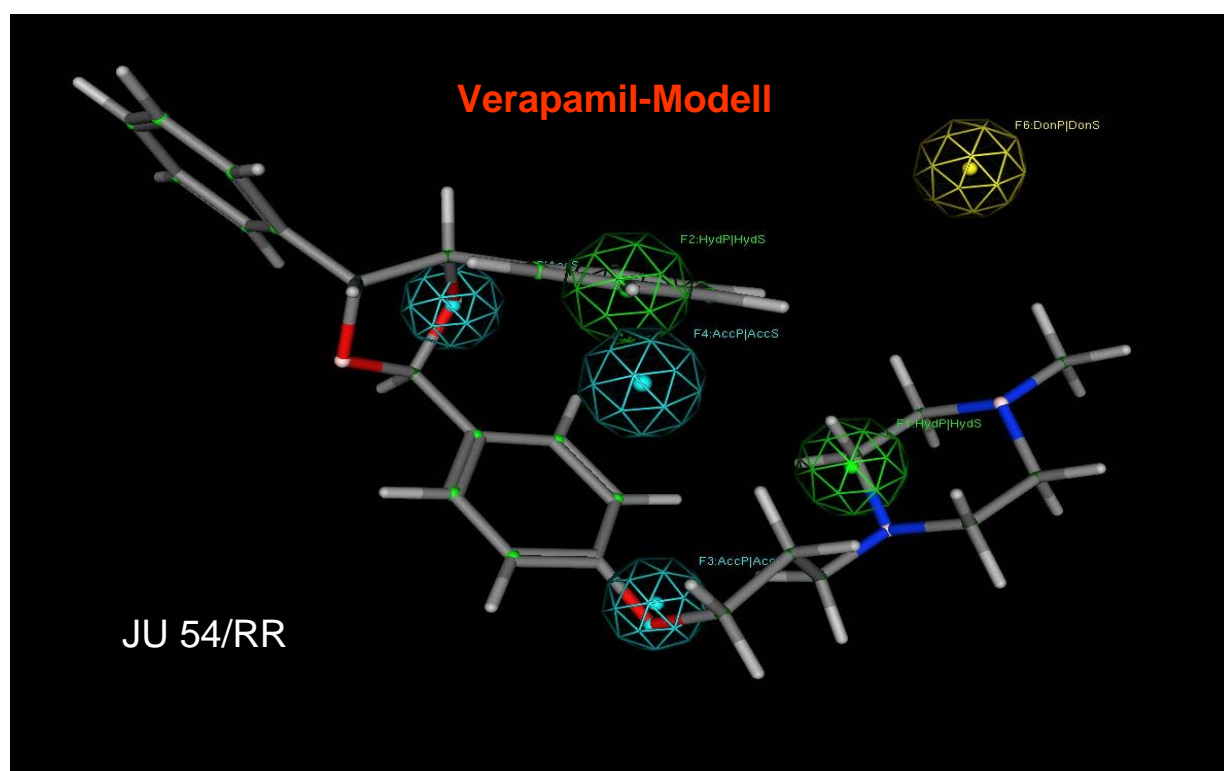


Abb. 41: Ergebnis der Pharmakophorsuche am Verapamil-Modell

Für einige unserer Substanzen konnte eine gute Übereinstimmung mit diesen Modellen gezeigt werden. So zeigte sich in ersten Untersuchungen bei den wirksamsten Isomeren des 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolans mit 4-Methylpiperazin-Rest im Falle von **JU 54/RR** eine gute Korrelation von 5 der 6 möglichen Bindungsfeatures der Verapamil-Bindungsstelle [Abb. 41]. Dagegen konnte beim SS-Isomer eine gute Übereinstimmung in 4 der möglichen 5 Features des Hoechst 33342-Modells festgestellt werden. [Abb. 42] Auffällig ist in beiden Modellen, dass der jeweilige Donator-Feature der Systeme auch von unseren bestwirksamsten

Verbindungen nicht besetzt werden kann. Hier würden sich z.B. Ansatzpunkte für zukünftige Syntheseplanungen ergeben.

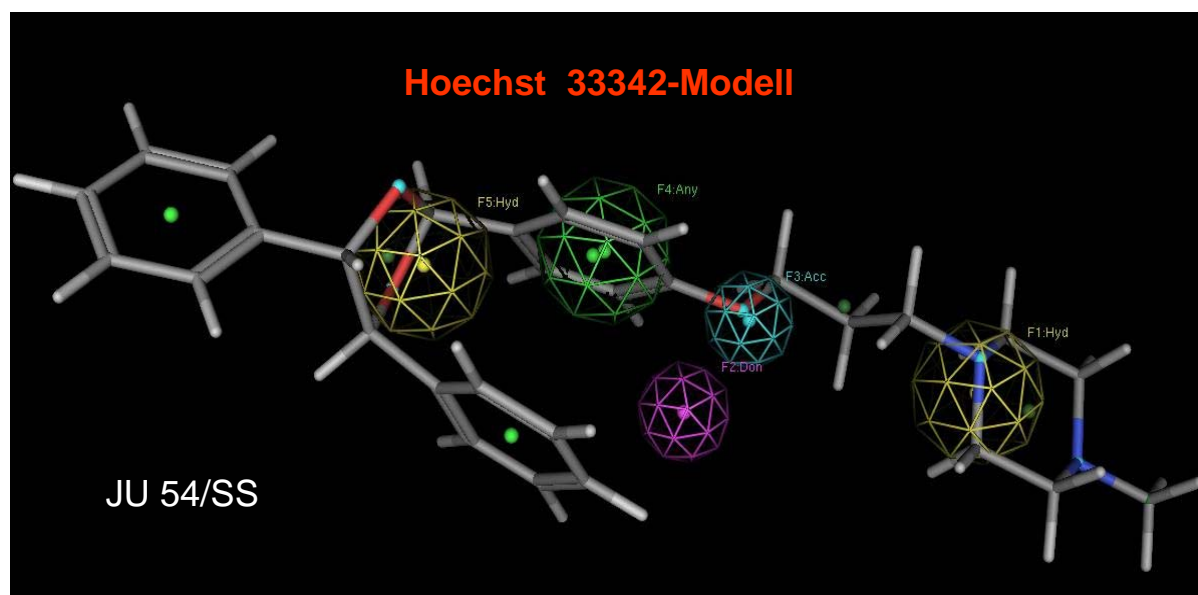


Abb. 42: Ergebnis der Pharmakophorsuche am Hoechst 33342-Modell

Im Rahmen dieser Arbeit konnten nur ausgewählte Verbindungen derartigen Berechnungen zugeführt werden. Weiterführende Untersuchungen auf diesem Gebiet im Sinne einer quantitativen Struktur-Wirkungs-Beziehung mit weiteren, zusätzlichen Datensätzen müssen nachfolgenden Arbeiten überlassen werden.

Allerdings können mit Hilfe dieser Modelle nicht die guten modulatorischen Eigenschaften aller unserer Verbindungen erklärt werden. So zeigen einige Verbindungen (**96**) trotz der geringen Übereinstimmung mit den Pharmakophor-Modellen in nur drei Features eine gute Wirksamkeit auf beiden Zelllinien, was nur durch einen anderen Angriffspunkt dieser Verbindungen im Prozess der MDR erklärt werden kann.

So nimmt man, wie in *Kapitel 2.2.2* bereits erläutert, neben der Hoechst 33342- und der Verapamil-Bindungsstelle weitere Bindungsstellen und somit weitere Angriffspunkte am P-gp für MDR-Modulatoren an. Außerdem werden neben dem P-gp andere Transportproteine für die Entstehung der MDR verantwortlich gemacht.

Für die von uns für die Testung eingesetzten Zelllinien werden analog dazu weitere alternative Transportsysteme angenommen. Bei LLC-PK1 handelt es sich um eine mit dem MDR1-Gen transfektierte Zelllinie, und somit stellt das P-Glykoprotein deren Haupttransporter dar. Neben diesem besitzt LLC-PK1 einen Transporter für organische Kationen als zusätzliches Transportsystem<sup>146</sup>. Die CaCo-Zelllinie exprimiert in geringem

Umfang neben dem P-gp mindestens noch zwei weitere Transporter, das MRP1 und das MRP2<sup>147</sup>.

Diese zusätzlichen, möglichen Angriffspunkte könnten also neben dem Einfluss auf die bekannten Bindungsstellen des P-gp eine weitere Ursache für den modulatorischen Effekt unserer Verbindungen darstellen und somit eine mögliche Erklärung für die teilweise Diskrepanz der Testergebnisse sein.

Die beiden genutzten Testsysteme erwiesen sich somit als gute Methode, um die Stärke des modulatorischen Potentials der von uns synthetisierten Verbindungen nachzuweisen und zu differenzieren und dadurch allgemeine Struktur-Wirkungsbeziehungen von MDR-Modulatoren zu erkennen. Die teilweise unterschiedlichen Ergebnisse auf beiden Zelllinien zeigen aber auch, dass die Angriffspunkte unserer Verbindungen nicht eindeutig zuzuordnen sind.

In mehreren Arbeiten konnte allerdings festgestellt werden, dass die Selektivität von Modulatoren einen entscheidenden Einfluss auf die Wirksamkeit besitzt. So wurde z. B. gezeigt, dass der hoch potente und selektive P-gp-Inhibitor LY335979 zwar P-gp-vermittelte Resistenzerscheinungen in Leukämie-Zellen fast vollständig verhindern kann, im Gegensatz dazu in ausschließlich MRP1-exprimierenden Zellen nahezu keinen Effekt auf die Resistenzerscheinung ausübt<sup>148</sup>.

Weiterführende Arbeiten sollten insofern zum Ziel haben, neben dem grundsätzlichen Nachweis des modulatorischen Potentials zusätzlich den Angriffspunkt und den Kopplungsmodus der Testsubstanzen am jeweiligen Transportprotein aufzuklären. Zu diesem Zwecke werden gegenwärtig bereits Selektivitätsuntersuchungen an MRP1, MRP2 und MRP3 Transportern durchgeführt, deren erste Ergebnisse jedoch noch nicht Gegenstand dieser Arbeit sein können. Neben der Möglichkeit, die Bindungsaffinität zu einer bestimmten Bindungsstelle, z.B. durch einen Radioligand-Bindungs-Assay, nachweisen und quantifizieren zu können<sup>56</sup>, wäre eine Alternative zu den bisher beschriebenen *in-vitro*-Methoden die bereits in der Literatur beschriebene Verwendung von *Knock-out*-Mäusen mit MDR1-Gendefekt und somit fehlender P-gp Expressierung<sup>148,149</sup>. Somit könnten konkretere Struktur-Wirkungs-Beziehungen und mit Hilfe computergestützter Methoden spezifischere Pharmakophormodelle für einzelne Bindungsstellen erstellt werden, die besonders im Hinblick auf die Entwicklung neuer, potenter und selektiver Chemosensitizer von großer Bedeutung sind.

### 3 Zusammenfassung

Das Phänomen der Multidrug Resistance ist seit den sechziger Jahren bekannt und stellt eine der Hauptursachen für das Scheitern einer erfolgreichen Krebstherapie dar. Die Ursache dieser Resistenz ist in einer Vielzahl von zellspezifischen Anomalien zu suchen, wobei als Hauptmechanismus die Überexpression von transmembranären Transportproteinen, wie z. B. das P-gp angenommen wird. Seit längerem sind Substanzen bekannt, die die Fähigkeit besitzen, eine Hemmwirkung auf die Multidrug Resistance auszuüben. Anfangs handelte es sich dabei um bereits bekannte Arzneistoffe, deren pharmakologische Eigenwirksamkeit allerdings einen direkten Einsatz als Chemosensitizer unmöglich machte. Auch die Weiterentwicklung dieser so genannten MDR-Modulatoren durch Variation der Substanzen bzw. Entwicklung neuer Strukturen, konnte trotz viel versprechender Ergebnisse bisher nicht zur Etablierung dieser Verbindungen als Chemosensitizer führen, was nicht zuletzt in der Zytotoxizität dieser Substanzen seine Ursache hat. Aus diesem Grund wächst das Interesse an Verbindungen, deren Wirkung sich auf die Aufhebung der Resistenz beschränkt und die somit keine oder nur geringe Nebenwirkungen zeigen.

Auf der Basis von bekannten Struktur-Wirkungs-Beziehungen wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit Verbindungen synthetisiert und hinsichtlich ihres modulatorischen Potentials getestet, mit dem Ziel neue MDR-Modulatoren zu etablieren und weitere Erkenntnisse über Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu erhalten. Als Basis dafür diente uns unter anderem die Struktur der modulatorisch wirksamen Phenothiazine, die aus einem lipophilen, aromatischen Grundgerüst bestehen, das über einen Alkyl-Linker mit einer basischen Moleküldomäne verbunden ist.

Als lipophile Grundstruktur dienten sechs verschiedene aromatische Tricyclen, die als Strukturbestandteile von Arzneistoffen bereits bekannt sind (Carbazol, 5,5-Diphenylhydantoin, vier verschiedene Dibenzazepin-Derivate) und eine Reihe von cyclischen Acetalen, eine als Arzneistoff bisher unbekannte Stoffklasse (2,2-Diphenyl-1,3-dioxan, 2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan, 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolan). Zusätzlich sollten Verbindungen mit tricyclischen, dibenzoanellierten Cycloalkyl-Grundstrukturen etabliert werden, für deren Darstellung dibenzoanellierte cyclische Ketone als Ausgangsstoffe eingesetzt wurden.

Während die aromatischen Tricyclen zum Großteil kommerziell erhältlich waren, mussten die 1,3-Dioxolane und 1,3-Dioxane dargestellt werden. Für die Synthese des 2,2-Diphenyl-1,3-dioxan-Grundgerüsts und des 2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan-Grundgerüsts diente das Benzophenondimethylacetal als Ausgangsstoff, welches unter sauren Bedingungen in einer

Umacetalisierungs-Reaktion mit 2-(Hydroxymethyl)-2-methyl-1,3-propandiol bzw. mit 1,2,6-Hexantriol umgesetzt wurde. Die Darstellung der 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane wurde durch die Umsetzung von verschiedenen Hydrobenzoin-Derivaten mit O-alkyliertem Benzaldehyd ebenfalls unter sauren Bedingungen erreicht. Im Rahmen dieser Umsetzungen gelang es, die vier möglichen Konfigurationsisomere des 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolan-Grundgerüsts zu trennen bzw. durch den Einsatz isomerenreiner Hydrobenzoine gezielt darzustellen, und sie somit den nachfolgenden Umsetzungen zugänglich zu machen.

Die Einführung des Linkers erfolgte für die einzelnen Grundgerüste unter verschiedenen Bedingungen. Bei den 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolanen substituierten wir den Linker noch vor der Ringschlussreaktion, d.h. vor der Darstellung des Grundgerüsts, indem der 4-Hydroxybenzaldehyd mit 1, $\omega$ -disubstituierten Alkylhalogeniden in einer Ethersynthese zum entsprechenden O-alkylierten Benzaldehyd-Derivat mit  $\omega$ -ständiger Halogenabgangsgruppe umgesetzt wurde. Es wurden dabei Kettenlängen von C-2 bis C-4 eingesetzt, die in Verbindung mit dem Ethersauerstoff zu zwei-, drei- und vierzähligen Linkern führten.

Die Dibenzazepin-Derivate, das 5,5-Diphenylhydantoin und das Carbazol wurden durch 1,4-Dibrombutan am Ringstickstoff alkyliert. Da diese tricyclischen, stickstoffhaltigen Grundgerüste nur eine geringe Basizität aufweisen und die Alkylierungsreaktion somit erschwert wird, untersuchten wir für diese Umsetzung ein breites Spektrum verschiedener Reaktionsbedingungen.

Für die 2,2-Diphenyl-1,3-dioxolane und die 2,2-Diphenyl-1,3-dioxane erfolgte die Darstellung der Grundgerüste bereits mit vollständiger Alkylkette und es konnte auf eine zusätzliche Einführung eines Linkers verzichtet werden.

Da die mit Linker substituierten Grundgerüste alle über eine endständige Abgangsgruppe verfügen und somit als Elektrophil fungieren, erfolgte die Einführung des basischen Restes für alle Verbindungen unter Bedingungen einer elektrophilen Substitution. Als Ausgangsstoffe für die verschiedenen basischen Reste verwendeten wir mehrere Piperidin- und Piperazinderivate, die als sekundäre, cyclische Amine gut mit Elektrophilen substituiert werden können. Neben bekannten basischen Resten setzten wir dabei auch neuartige  $\omega,\omega$ -Diphenylalkyl-Piperazin-Derivate ein und etablierten diese als basische Moleküldomäne.

Durch die systematische Kombination von Grundgerüsten, Linkern und basischen Resten entstand eine Vielzahl von neuartigen Verbindungen.

Die Untersuchungen zur modulatorischen Wirksamkeit und zur Zytotoxizität dieser Verbindungen erfolgten mit Hilfe zweier Testsysteme, einem MTT-Assay an einer CaCo-

Zelllinie, die eine Resistenz gegen das Zytostatikum Vinblastin aufweist und einem Kristallviolett-Assay an einer LLC-PK1-Zelllinie mit einer Resistenz gegen Vincristin.

Dabei zeigte eine Vielzahl der Verbindungen einen modulatorischen Effekt, der für einige dieser Substanzen sogar deutlich höher ausfiel als der Effekt bekannter MDR-Modulatoren wie Trifluoperazin und Verapamil. Mit Hilfe dieser Ergebnisse konnten zusätzlich sowohl bekannte Struktur-Wirkungs-Beziehungen für MDR-Modulatoren bestätigt als auch neue Erkenntnisse gewonnen werden. Unter den Verbindungen mit tricyclischem Grundgerüst erwiesen sich die Substanzen mit gewinkelt angeordneten Aromaten als besonders wirksam. Bei den Verbindungen mit neuartigen 1,3-Dioxolan- und 1,3-Dioxan-Grundgerüsten zeigten vor allem die 4,5-Diphenyl-1,3-dioxolane besonders hohes modulatorisches Potential, wobei zwischen den getrennten Konfigurationsisomeren deutliche Wirkungsunterschiede festgestellt wurden. Diese Ergebnisse konnten durch die Übereinstimmung mit einem modernen Pharmakophormodell bestätigt werden.

Beim Vergleich der Wirksamkeit der Verbindungen mit unterschiedlichen basischen Resten erwiesen sich vor allem die Piperazin-Derivate als besonders effektiv. Unter ihnen konnten die Piperazin-Derivate mit zusätzlicher lipophiler, aromatischer 5,5-Diphenyl-Struktur als hochpotente Chemosensitizer etabliert werden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Reihe neuartiger Verbindungen synthetisiert, bei denen systematische Variationen in drei unterschiedlichen Moleküldomänen den Schwerpunkt bildeten. Die sich anschließenden umfangreichen *in-vitro*-Testungen an zwei unterschiedlichen Testsystemen bzw. Zelllinien konnten grundsätzlich das MDR-modulatorische Potential dieser Verbindungsklassen aufzeigen. Die sich daraus ableitenden kausalen Beziehungen zwischen Struktur und Wirkung wurden an ersten ausgewählten Verbindungen mit aktuellen Literaturdaten über möglichen Bindungsarten an P-gp überprüft. Dabei konnten nur teilweise Konvergenzen festgestellt werden. Die festgestellten Ergebnisse widersprechen allerdings nicht aktuellen Pharmakophormodellen sondern lassen den ebenfalls bereits postulierten Schluss zu, welcher von der Existenz weiterer Bindungsstellen an P-gp ausgeht. Insofern wurde für nachfolgende Arbeiten die Bedeutung von Selektivitätsuntersuchungen an Transportern mit dieser Gesamtproblematik verdeutlicht. Geeignete computergestützte Methoden könnten somit in Auswertung detaillierterer Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu spezifischeren Pharmakophormodellen für einzelne Bindungsstellen führen und somit einen ambitionierten Beitrag für die Entwicklung neuer, potenter und selektiver Chemosensitizer der Multidrug Resistance leisten.

---

## 4 Experimenteller Teil

### 4.1 Allgemeine Angaben

#### *Schmelzpunktbestimmung*

Die angegebenen Schmelztemperaturen wurden an einem *Boetius*-Heiztischmikroskop bestimmt und stellen unkorrigierte Werte dar.

#### *Elementaranalyse*

Die C, H, N, S – Werte der Elementaranalysen wurden im automatischen Mikroverfahren an einem CHNS-932 Analysenautomaten der Firma *LECO-Corporation* durchgeführt.

Der Chlorgehalt wurde im Halbmikroverfahren titrimetrisch bestimmt. Der Fluorgehalt wurde potentiometrisch bestimmt.

#### *NMR-Spektroskopie*

Die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren wurden an einem *Gemini 2000* der Firma *Varian* mit Tetramethylsilan als inneren Standard bei 400MHz angefertigt. Zum Lösen der Substanzen wurde deuteriertes Chlorform, deuteriertes Methanol oder deuteriertes Wasser verwendet.

#### *Massenspektrometrie*

Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte an einem *Finninge MAT 710 C*. Zur Injektion diente eine Spritzenpumpe *Havard Apparatus 22*, die Ionisation wurde im Ionenspray bei 4,5kV positiv und negativ durchgeführt. Zum Lösen der Proben wurde ein Lösungsmittelgemisch von Methanol, Wasser und Chloroform unterschiedlicher Zusammensetzung verwendet.

#### *GC-MS*

Die Aufnahme der GC-MS-Spektren wurde durch Kombination der Geräte der Firma *Hewlett-Packard HP 5890 II* und Gerät *MS: 5971 A* durchgeführt. Das GC-Gerät besitzt eine Säule mit DB5 30m x 0,25mm (Innendurchmesser) x 0,25µm (Innenbeschichtung). Die Temperatur am Injektor beträgt 250°C, die am Detektor 280°C.

---

### ***Chromatographie***

Dünnschichtchromatographie:

Die dünnschichtchromatografischen Untersuchungen wurden unter Verwendung von *Merck*-DC-Alufolien (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>) durchgeführt. Zur Detektion dienten UV-Licht, Bromthymolblau und bei stickstoffhaltigen Verbindungen Iodplatinat-Sprühreagenz.

Als mobile Phasen wurden folgende Standardlaufmittel verwendet:

Laufmittel 1: Heptan/Diethylether 6:4

Laufmittel 2: Chloroform/Methanol 6:4

Laufmittel 3: Chloroform/Essigsäureethylester 6:4

Laufmittel 4: Chloroform

Laufmittel 5: Chloroform/Methanol 8:2

Säulenchromatographie:

Als Trennmittel wurde für die drucklose Chromatographie Kieselgel 60 der Firma *Merck* mit einer Korngröße von 0,063-0,200 mm und für die Flash-Chromatographie Kieselgel 60 mit einer Korngröße von 0,04-0,063 mm eingesetzt.

Als Elutionsmittel dienten Heptan/Diethylether-Mischungen, Chloroform/Methanol-Mischungen und Chloroform/Essigsäureethylester-Mischungen, wobei die Polarität diskontinuierlich erhöht wurde.

### ***Polarimetrie***

Die Polarimetrie-Messungen erfolgten an einem *Eloptron / Polartronic E* der *Fa. Schmidt + Haensch GmbH & Co.*

### ***Röntgenstrukturanalyse***

Die Röntgenstrukturanalysen erfolgten an einem *STOE-STADI 4* Diffraktometer (Mo K $\alpha$ , Graphitmonochromator,  $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$ )



## 4.2 Synthese der Verbindungen

### 4.2.1 Synthese der Grundkörper

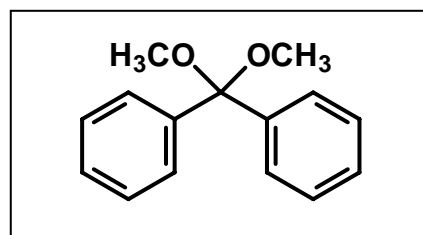
#### 4.2.1.1 Synthese der 2,2-Diphenyl-1,3-dioxolane und der 2,2-Diphenyl-5-methyl-5-hydroxymethyl-1,3-dioxane

*Synthese über das Benzophenondimethylacetal (Methode A)*

#### **Benzophenondimethylacetal (5)**

**5** Synthetisierten wir nach einer modifizierten Vorschrift<sup>72</sup>. Dazu wurden 0,12 mol wasserfreies Pyridin mit 100 ml Methanol versetzt. Im Anschluß wurde unter Kühlung auf 0 °C und ständigem Rühren 0,1 mol Benzophenondichlorid zugetropft. Der Reaktionsansatz wurde für 1 h unter Kühlung und für 1 h bei RT weitergerührt bis die Wärmeentwicklung abgeschlossen war. Blieb nach Abschluss der Reaktion die Kristallisation aus, wurde der Ansatz über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Das ausgefallene Produkt **5** wurde scharf abgesaugt und durch Umkristallisation aus Methanol aufgereinigt. Die experimentellen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>72</sup> überein.

Summenformel:	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>
Molgewicht:	228,28 g/mol
Ausbeute:	89 %, weiße Kristalle, Fp.: 106 °C
MS (ES+):	M+H



#### **4-(2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan-4-yl)-butanol (6)**

0,1 mol **5** und 0,12 mol 1,2,6-Hexantriol werden in 150 ml Toluol gelöst. Nach Zugabe eines Tropfens konzentrierter Schwefelsäure wird für 10 h unter Rückfluss erhitzt und dabei der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatografisch verfolgt. Nach Beendigung der Reaktion und Abkühlung des Ansatzes wäscht man den Ansatz mit 150 ml gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung. Die organische Phase wird danach noch zweimal mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Die Reinigung des Stoffgemischs erfolgt säulenchromatografisch über einen Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität. Dabei wird **6** als farblose, ölige Substanz isoliert.

**(5-Methyl-2,2-diphenyl-1,3-dioxolan-5-yl)-methanol (26)**

**26** wurde analog **6** aus **5** und 2-(Hydroxymethyl)-2-methyl-1,3-propanediol hergestellt.

Summenformel:  $C_{18}H_{20}O_3$

Molgewicht: 284,35 g/mol

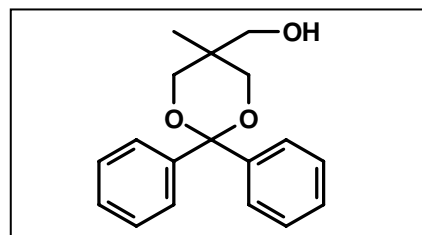
Ausbeute: 64 %, farbloses Öl

Elementaranalyse: theoret.: C 76.48% H 7.43%

gef.: C 76.45% H 7.44%

MS (ES+): M+H

Rf (LM1): 0,15



*Synthese über das N-Formylmorpholin/Methylsulfat-Addukt (Methode B):*

**N-Formylmorpholin/Methylsulfat-Addukt (3)**

**3** wurde aus Dimethylsulfat und N-Formylmorpholin nach einer Vorschrift von *Bredereck et al.*<sup>75</sup> synthetisiert. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur.

**4-(2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan-4-yl)-butanol (6)**

Zu 0,1 mol Benzophenon gelöst in 30 ml wasserfreiem Dichlormethan gibt man 0,1 mol 1,2,6-Hexantriol und 0,15 mol **3**. Das Gemisch wird für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt im Anschluss mit 50 ml wässriger gesättigter Natriumcarbonat-Lösung. Dadurch werden die bei der Reaktion gebildeten Morpholinium-methylsulfate gelöst. Danach wird die organische Phase noch zweimal mit je 30 ml der gesättigten Natriumbicarbonat-Lösung ausgeschüttelt und nach Trocknen über Natriumsulfat am Rotationsverdampfer eingengt. Nach säulenchromatografischer Aufreinigung des erhaltenen Rohprodukts über einen Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität erhält man Verbindung **6**.

Summenformel:  $C_{19}H_{22}O_3$

Molgewicht: 298,38 g/mol

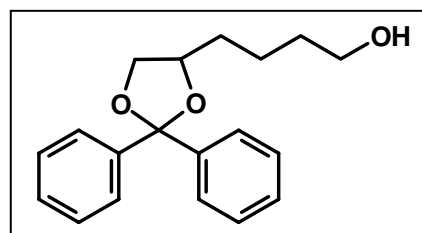
Ausbeute: Methode A: 62 % Methode B: 34 %, farbloses Öl

Elementaranalyse: theoret.: C 76.48% H 7.43%

gef.: C 76.49% H 7.47%

MS (ES+): M+H

Rf (LM1): 0,20



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.23-2.00 (m, 6H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.60-3.74 (m, 3H,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), 4.09-4.33 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), 7.23-7.86 (m, 10H,  $\text{CH}_{\text{aromat}}$ )

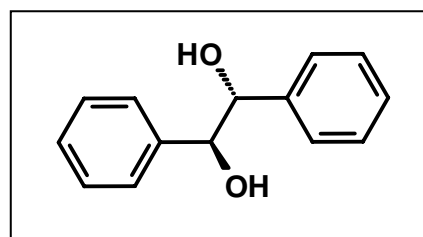
#### 4.2.1.2 Synthese der 2-[4-( $\omega$ -Halogenalkoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolane

##### Darstellung der Hydrobenzoine

##### **meso-1,2-Diphenylethan-1,2-diol (130)**

Die Synthese erfolgt nach einer modifizierten Vorschrift von *Ceita et al.*<sup>80</sup>. Zu einer Lösung von 0,04 mol Natriumborhydrid in 100 ml Isopropanol werden unter Rühren portionsweise 0,1 mol Benzoin zugegeben. Der Ansatz wird über Nacht bei RT weiter gerührt. Nach Abschluss der Umsetzung tropft man vorsichtig so viel verdünnte Salzsäure hinzu, bis sich kein Wasserstoff mehr entwickelt. Die erhaltene Lösung extrahiert man fünf Mal mit Diethylether, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Das erhaltene Rohprodukt wird anschließend aus Heptan umkristallisiert und man erhält **130** als weißen Feststoff. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur<sup>80</sup>.

Summenformel:  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$   
Molgewicht: 214,26 g/mol  
Ausbeute: 87 %, weiße Kristalle,  
Fp.: 134-135 °C (*Lit.*<sup>67</sup> 134-136 °C)  
MS (ES+): M+H

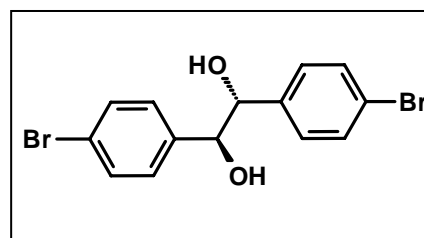


##### **1,2-Bis(4-bromphenyl)-ethan-1,2-diol (157)**

0,2 mol 4-Brombenzaldehyd und 4 g Kaliumcyanid werden in 60 ml 60 %-igem Ethanol für 15 min unter Rückfluss erhitzt. Man setzt erneut 1 g Kaliumcyanid zu und erhitzt für weitere 15 min. Die Reaktion wird dünnschichtchromatografisch verfolgt. Nach Abschluss der Umsetzung wird ein Großteil des Lösungsmittels entfernt und zum Rückstand 50 ml Essigester und 50 ml Wasser gegeben. Die wässrige Phase wird noch zwei Mal mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird ohne weitere Aufarbeitung dem nächsten Reaktionsschritt zugeführt. Dafür wird dieser in 200 ml Isopropanol gelöst und unter Rühren 0,1 mol Natriumborhydrid zugegeben. Man rührt den Ansatz für 12 h bei RT und gibt nach dem dünnschichtchromatografisch angezeigten Ende der Umsetzung so lange verdünnte Salzsäure

zu, bis kein Wasserstoff mehr entsteht. Die erhaltene Lösung extrahiert man fünf Mal mit Diethylether, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Den erhaltenen Rückstand kristallisiert man zwei Mal aus Heptan um und erhält **157** als Produkt.

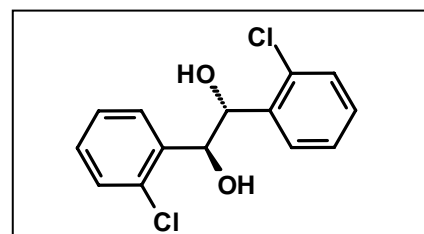
Summenformel:  $C_{14}H_{12}Br_2O_2$   
 Molgewicht: 372,05 g/mol  
 Ausbeute: 41 %, weiße Kristalle,  
 Fp.: 151-152 °C  
 MS (GC/MS): m/z 372



### 1,2-Bis(2-chlorphenyl)-ethan-1,2-diol (158)

**158** wird analog **157** durch Einsatz von 2-Chlorbenzaldehyd synthetisiert.

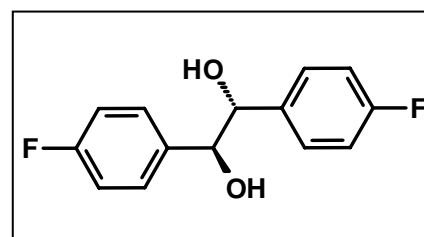
Summenformel:  $C_{14}H_{12}Cl_2O_2$   
 Molgewicht: 283,15 g/mol  
 Ausbeute: 38 %, weiße Kristalle,  
 Fp.: 145-146 °C  
 MS (GC/MS): m/z 283



### 1,2-Bis(4-fluorphenyl)-ethan-1,2-diol (159)

Zu in 150 ml Isopropanol gelösten 0,1 mol 4,4'-Difluorbenzil gibt man unter Rühren 0,1 mol Natriumborhydrid. Der Ansatz wird für 12 h bei RT gerührt und man verfolgt den Reaktionsfortschritt dünnschichtchromatografisch. Die Aufarbeitung erfolgt analog der Darstellung von **157** unter Erhalt von Verbindung **159**.

Summenformel:  $C_{14}H_{12}F_2O_2$   
 Molgewicht: 246,21 g/mol  
 Ausbeute: 83 %, weiße Kristalle,  
 Fp.: 143-144 °C  
 MS (GC/MS): m/z 246



### Darstellung der Dioxolane

#### (meso/trans)-2-[4-(3-Chlorpropoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan (50/trans)

#### (meso/cis)-2-[4-(3-Chlorpropoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan (50/cis)

0,1mol **49** und 0,1mol **130** werden in 200 ml Chloroform gelöst und am Wasserabscheider für 5 h unter Rückfluss gekocht. In den Reaktionsansatz wird im Abstand von 0,5 h HCl-Gas für jeweils 1 min eingeleitet, welches mittels Einleiten durch konzentrierte Schwefelsäure

getrocknet wird. Der Reaktionsfortschritt wird dünnstschichtchromatografisch verfolgt. Nach Abschluss der Umsetzung lässt man abkühlen und wäscht die organische Phase mit 150 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und zweimal mit jeweils 100 ml Wasser. Die organische Phase wird über einer Mischung aus Natriumcarbonat und Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Durch säulenchromatografische Aufreinigung über einen Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität können die Verbindungen **50/trans** und **50/cis** getrennt isoliert werden. Zur zusätzlichen Aufreinigung kristallisiert man aus Heptan um.

**50/trans**Summenformel:  $C_{24}H_{23}ClO_3$ 

Molgewicht: 394,89 g/ mol

Ausbeute: 23 %, weiße Kristalle, Fp.: 90-92 °C

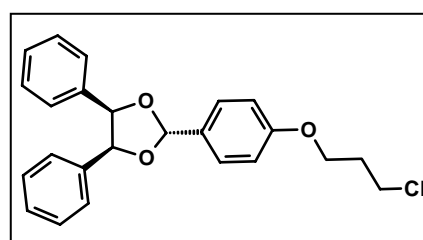
Elementaranalyse: theoret.: C 73.00% H 5.87% Cl 5.98%

gef.: C 73.36% H 5.98% Cl 5.68%

MS (GC/MS): m/z 395

Rf (LM1): 0,51

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.21-2.27 (m, 2H,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ), 3.75 (t, 2H,  $-CH_2-Cl$ ), 4.14 (t, 2H,  $O-CH_2-$ ), 5.40 (s, 2H,  $-O-CHPh-CHPh-O$ ), 6.76 (s, 1H,  $-CHO$ ), 6.93-7.55 (m, 14H,  $-CH_{aromat-}$ )

**50/cis**Summenformel:  $C_{24}H_{23}ClO_3$ 

Molgewicht: 394,89 g/ mol

Ausbeute: 35 %, weiße Kristalle, Fp.: 102-103 °C

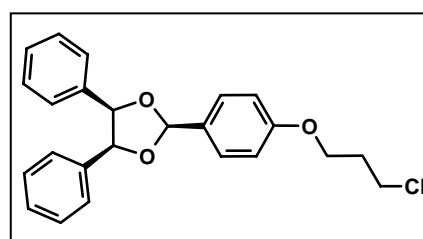
Elementaranalyse: theoret.: C 73.00% H 5.87% Cl 5.98%

gef.: C 73.36% H 5.64% Cl 6.08%

MS (GC/MS): m/z 394

Rf (LM3): 0,42

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.25-2.31 (m, 2H,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ), 3.78 (t, 2H,  $-CH_2-Cl$ ), 4.19 (t, 2H,  $O-CH_2-$ ), 5.51 (s, 2H,  $-O-CHPh-CHPh-O$ ), 6.15 (s, 1H,  $-CHO$ ), 6.99-7.70 (m, 14H,  $-CH_{aromat-}$ )



**(4*S*,5*S*)-2-[4-(3-Chlorpropoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan (50/SS)**

**50/SS** wird analog **50/trans** durch umsetzen von **49** mit *S,S*-Hydrobenzoin dargestellt.

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>3</sub>

Molgewicht: 394,89 g/ mol

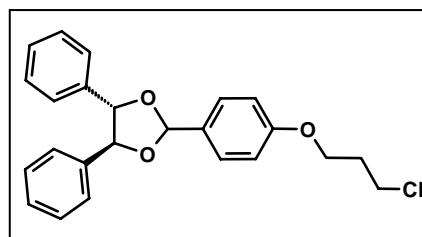
Ausbeute: 52 %, weiße Kristalle, Fp.: 96-98 °C

Elementaranalyse: theoret.: C 73,00% H 5,87% Cl 5,98%  
gef.: C 73,09% H 5,76% Cl 5,95%

MS (GC/MS): m/z 394

Rf (LM3): 0,51

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.21-2.27 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.74 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>-Cl), 4.15 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>-), 4.91-4.95 (m, 2H, -O-CHPh-CHPh-O) 6.34 (s, 1H, -CHOO), 6.94-7.60 (m, 14H, -CH<sub>aromat</sub>-)

**(4*R*,5*R*)-2-[4-(3-Chlorpropoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan (50/RR)**

**50/RR** wird analog **50/trans** durch umsetzen von **49** mit *R,R*-Hydrobenzoin dargestellt.

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>3</sub>

Molgewicht: 394,89 g/ mol

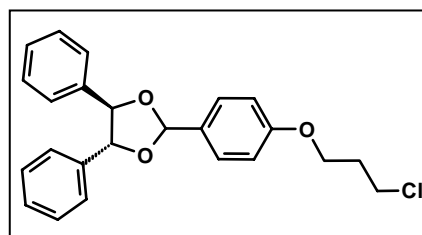
Ausbeute: 54 %, weiße Kristalle, Fp.: 96-98 °C

Elementaranalyse: theoret.: C 73,00% H 5,87% Cl 5,98%  
gef.: C 72,89% H 5,80% Cl 6,06%

MS (GC/MS): m/z 394

Rf (LM3): 0,51

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 2.21-2.27 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.74 (t, 2H, -CH<sub>2</sub>-Cl), 4.14 (t, 2H, O-CH<sub>2</sub>-), 4.90-4.95 (m, 2H, -O-CHPh-CHPh-O), 6.34 (s, 1H, -CHOO), 6.95-7.59 (m, 14H, -CH<sub>aromat</sub>-)

**(*meso/trans*)-2-[4-(4-Brombutoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan (68/trans)**

**68/trans** wird analog **50/trans** durch umsetzen von **67** mit **130** dargestellt

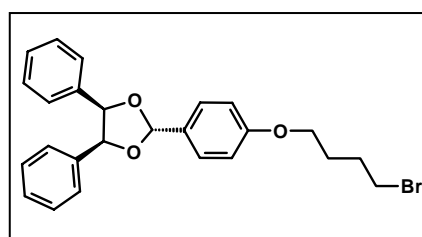
Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>BrO<sub>3</sub>

Molgewicht: 453,37 g/ mol

Ausbeute: 23 %, weiße Kristalle, Fp.: 105-107 °C

Elementaranalyse: theoret.: C 66,23% H 5,56% Br 17,62%  
gef.: C 66,13% H 5,48% Br 17,57%

MS (GC/MS): m/z 453



Rf (LM3): 0,51

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.92-2.14 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.48 (t, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{Br}$ ), 4.04 (t, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 5.40 (s, 2H,  $-\text{O}-\text{CHPh}-\text{CHPh}-\text{O}$ ), 6.75 (s, 1H,  $-\text{CHOO}$ ), 6.91-7.54 (m, 14H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )

**(*meso/cis*)-2-[4-(4-Brombutoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan (68/cis)**

**68/cis** wird analog **50/cis** durch umsetzen von **67** mit **130** dargestellt

Summenformel:  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrO}_3$

Molgewicht: 453,37 g/ mol

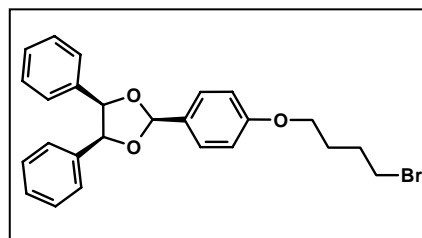
Ausbeute: 23 %, weiße Kristalle, Fp.: 112-113 °C

Elementaranalyse: theoret.: C 66.23% H 5.56% Br 17.62%  
gef.: C 66.15% H 5.63% Br 17.23%

MS (GC/MS): m/z 453

Rf (LM3): 0,40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.95-2.11 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.50 (t, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{Br}$ ), 4.05 (t, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 5.49 (s, 2H,  $-\text{O}-\text{CHPh}-\text{CHPh}-\text{O}$ ), 6.13 (s, 1H,  $-\text{CHOO}$ ), 6.97-7.67 (m, 14H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )



**(*meso/trans*)-2-[4-(4-Bromethoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan (72/trans)**

**72/trans** wird analog **50/trans** durch umsetzen von **71** mit **130** dargestellt

Summenformel:  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrO}_3$

Molgewicht: 425,32 g/ mol

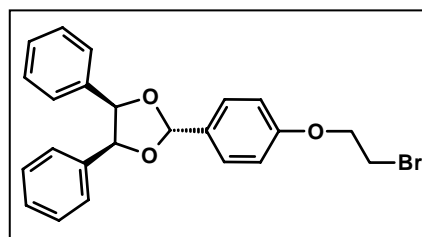
Ausbeute: 23 %, weiße Kristalle, Fp.: 102-103 °C

Elementaranalyse: theoret.: C 64.95% H 4.98% Br 18.79%  
gef.: C 65.05% H 4.89% Br 18.54%

MS (GC/MS): m/z 425

Rf (LM3): 0,55

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.64 (t, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{Br}$ ), 4.33 (t, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 5.39 (s, 2H,  $-\text{O}-\text{CHPh}-\text{CHPh}-\text{O}$ ), 6.75 (s, 1H,  $-\text{CHOO}$ ), 6.94-7.60 (m, 14H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )



**(*meso/cis*)-2-[4-(4-Bromethoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan (72/cis)**

**72/cis** wird analog **50/cis** durch umsetzen von **71** mit **130** dargestellt

Summenformel:  $C_{23}H_{21}BrO_3$

Molgewicht: 425,32 g/mol

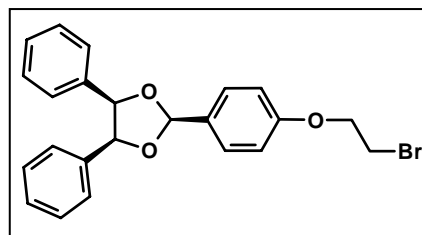
Ausbeute: 23 %, weiße Kristalle, Fp.: 100-101 °C

Elementaranalyse: theoret.: C 64.95% H 4.98% Br 18.79%  
gef.: C 64.87% H 4.76% Br 18.98%

MS (GC/MS): m/z 425

Rf (LM3): 0,40

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.66 (t, 2H,  $-CH_2-Br$ ), 4.34 (t, 2H,  $O-CH_2-$ ), 5.49 (s, 2H,  $-O-CHPh-CHPh-O$ ), 6.14 (s, 1H,  $-CHOO$ ), 6.98-7.70 (m, 14H,  $-CH_{aromat-}$ )

**4,5-Bis(4-bromophenyl)-2-[4-(3-chlorpropoxy)-phenyl]-1,3-dioxolan (160)**

**160** wird analog **50/trans** durch umsetzen von **49** mit **157** dargestellt.

Summenformel:  $C_{24}H_{21}Br_2ClO_3$

Molgewicht: 552,68 g/mol

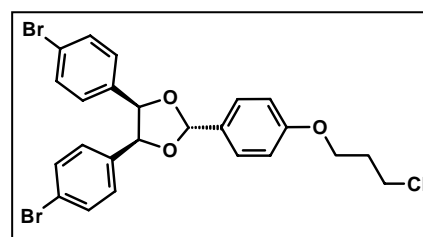
Ausbeute: 32 % weiße Kristalle, Fp.: 123-124 °C

MS (ES+): M+H

Rf (LM1): 0,46

Elementaranalyse: theoret.: C 52.16% H 3.83% Br 28.91% Cl 6.41%  
gef.: C 52.24% H 3.91% Br 28.53% Cl 6.56%

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.22-2.25 (m, 2H,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ), 3.74 (t, 2H,  $-CH_2-Cl$ ), 4.13 (t, 2H,  $O-CH_2-$ ), 5.32 (s, 2H,  $-O-CHPh-CHPh-O$ ), 6.70 (s, 1H,  $-CHOO$ ), 6.85-7.50 (m, 14H,  $-CH_{aromat-}$ )

**4,5-Bis(2-chlorophenyl)-2-[4-(3-chlorpropoxy)-phenyl]-1,3-dioxolan (161)**

**161** wird analog **50** durch umsetzen von **49** mit **158** dargestellt

Summenformel:  $C_{24}H_{21}Cl_3O_3$

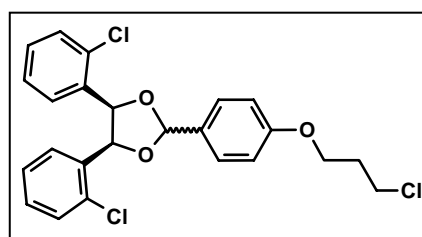
Molgewicht: 463,78 g/mol

Ausbeute: 33 % weiße Kristalle, Fp.: 118-123 °C

Elementaranalyse: theoret.: C 62.15% H 4.56% Cl 22.93%  
gef.: C 62.13% H 4.48% Cl 22.81%

MS (ES+): M+H

Rf (LM1): 0,45





$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.23-2.28 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.73-3.78 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{Cl}$ ), 4.13-4.19 (m, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 5.91 (s, 2H,  $-\text{O}-\text{CHPh}-\text{CHPh}-\text{O}_{\text{trans}}$ ), 6.02 (s, 2H,  $-\text{O}-\text{CHPh}-\text{CHPh}-\text{O}_{\text{cis}}$ ), 6.14 (s, 1H,  $-\text{CHOO}_{\text{cis}}$ ), 6.78 (s, 1H,  $-\text{CHOO}_{\text{trans}}$ ), 6.99-7.70 (m, 14H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )

#### 4,5-Bis(4-fluorphenyl)-2-[4-(3-chlorpropoxy)-phenyl]-1,3-dioxolan (162)

**160** wird analog **50** durch umsetzen von **49** mit **159** dargestellt.

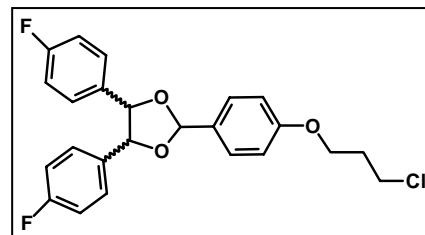
Summenformel:  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{ClO}_3$

Molgewicht: 430,87 g/mol

Ausbeute: 29 % weiße Kristalle, Fp.: 119-121 °C

MS (ES+): M+H

Rf (LM1): 0,42



Elementaranalyse: theoret.: C 66.90% H 4.91% Cl 8.23% F 8.82%

gef.: C 66.71% H 4.91% Cl 8.41% F 8.31%

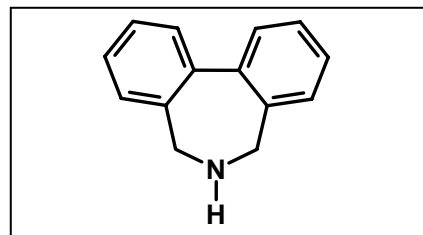
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.20-2.28 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 3.73-3.76 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{Cl}$ ), 4.13-4.16 (m, 2H,  $\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 4.82-4.86 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CHPh}-\text{CHPh}-\text{O}$ ), 6.33 (s, 1H,  $-\text{CHOO}$ ), 6.98-7.57 (m, 14H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )

#### 4.2.1.3 Synthese des 6,7-Dihydro-5H-dibenz[c,e]azepin

##### 5,7-Dihydro-6H-dibenz[c,e]azepin (25)

Die Synthese erfolgt nach einer modifizierten Vorschrift von *Hawkins* und *Fu*<sup>91</sup>. 8 mmol NaH und 8 mmol 2,2,2-Trifluoracetamid werden in 50 ml abs. THF gelöst und unter Argonatmosphäre solange gerührt, bis keine Gasentwicklung mehr zu erkennen ist. Anschließend gibt man 8 mmol 2,2'-Bis-(bromomethyl)-1,1'-biphenyl zum Ansatz. Danach wird für 36 h bei RT gerührt und für weitere 12 h unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsende wird dünnschichtchromatografisch angezeigt. Das entstandene Amid wird durch Zugabe von 50 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung hydrolysiert. Zur Aufarbeitung wird das THF am Rotationsverdampfer aus dem Reaktionsgemisch entfernt und die verbleibende wässrige Phase zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden danach noch zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält **85** als weißen Feststoff. Die experimentellen Daten stimmen mit denen der Literatur<sup>150</sup> überein.

Summenformel:	$C_{15}H_{16}O_2$
Molgewicht:	195,26 g/mol
Ausbeute:	51 %,
MS (ES+):	M+H
Rf (LM2):	0,49



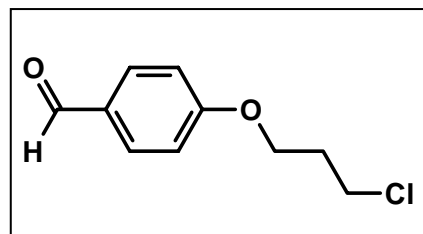
## 4.2.2 Einführung und Aktivierung des Linkers bei den 1,3-Dioxan- und 1,3-Dioxolan-Derivaten

### 4.2.2.1 Alkylierung des 4-Hydroxybenzaldehyds

#### 4-(3-Chlorpropoxy)-benzaldehyd (**49**)

Die Darstellung von **49** erfolgt nach einer modifizierten Vorschrift von *Nesunts et al.*<sup>96</sup>. Dabei werden 50 mmol Natrium in 150 ml abs. Ethanol gelöst bis die Gasentwicklung abgeschlossen ist. In diesem Ansatz werden 50 mmol 4-Hydroxybenzaldehyd gelöst und unter Rühren für 1 h unter Rückfluss gekocht. Danach werden 0,2 mol 1,3-Bromchlorpropan zugetropft und unter kräftigem Rühren für weitere 3 h gekocht. Nach Abschluss der Umsetzung wird der Ansatz am Rotationsverdampfer eingeengt, 150 ml wässrige Natriumcarbonat-Lösung zugegeben und diese zweimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer unter Erhalt eines öligen Rückstandes eingeengt. Dieses Rohprodukt wird mehrfach mit Heptan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Nacht in den Tiefkühlschrank gestellt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und man erhält Verbindung **49**. Die experimentell bestimmten Werte stimmen mit denen der Literatur<sup>97</sup> überein.

Summenformel:	$C_{10}H_{11}ClO_2$
Molgewicht:	198,64 g/mol
Ausbeute:	62 %, weiße Nadeln, Fp.: 29 °C
Elementaranalyse:	theoret.: C 60.46% H 5.58% Cl 17.85%
	gef.: C 60.53% H 5.62% Cl 17.98%
MS (GC/MS):	m/z 198
Rf (LM1):	0,28



**4-(4-Brombutoxy)-benzaldehyd (67)**

Synthese von **67** erfolgte analog **49** durch Umsetzung von 4-Hydroxybenzaldehyd mit 1,4-Dibrombutan. Die experimentellen Werte stimmen mit der Literatur<sup>96</sup> überein.

Summenformel:  $C_{11}H_{13}BrO_2$

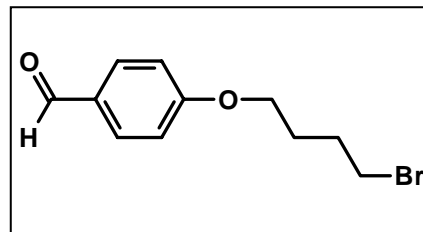
Molgewicht: 257,12 g/mol

Ausbeute: 62 %, weiße Nadeln, Fp.: 43 °C

Elementaranalyse: theoret.: C 51.38% H 5.10% Br 31.08%  
gef.: C 51.48% H 5.05% Br 30.97%

MS (GC/MS): m/z 257

Rf (LM1): 0,28

**4-(2-Bromethoxy)-benzaldehyd (71)**

Synthese von **67** erfolgte analog **49** durch Umsetzung von 4-Hydroxybenzaldehyd mit 1,2-Dibromethan. Die experimentellen Werte stimmen mit der Literatur<sup>96</sup> überein.

Summenformel:  $C_{11}H_{13}BrO_2$

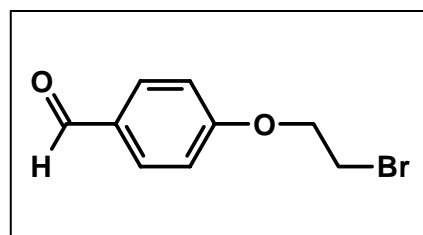
Molgewicht: 229,07 g/mol

Ausbeute: 62 %, weiße Nadeln, Fp.: 37 °C

Elementaranalyse: theoret.: C 47.19% H 3.96% Br 34.88%  
gef.: C 47.23% H 3.98% Br 34.92%

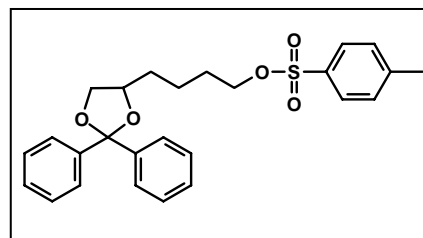
MS (GC/MS): m/z 229

Rf (LM1): 0,28

**4.2.2.2 Tosylierung des 4-(2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan-4-yl)-butanols (6) und des (5-Methyl-2,2-diphenyl-1,3-dioxolan-5-yl)-methanols (26)****4-(2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan-4-yl)butyl-4-benzensulfonsäureester (6)**

In eine Lösung von 0,1 mol **6** und 0,15 mol wasserfreiem Pyridin in 75 ml abs. Chloroform gibt man portionsweise 0,1 mol 4-Toluolsulfonsäurechlorid. Der Ansatz wird unter DC-Kontrolle für 24 h bei RT gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird mit 50 ml wässriger Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Man trennt die Chloroformschicht ab, wäscht diese mehrmals mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Im Anschluss wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt säulenchromatografisch über einen Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität unter Erhalt von **6** getrennt.

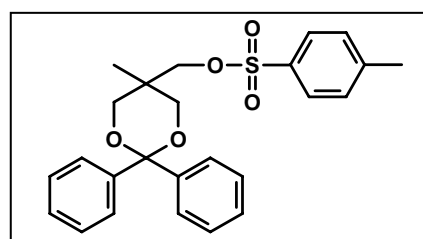
Summenformel:  $C_{26}H_{28}O_5S$   
 Molgewicht: 452,56 g/mol  
 Ausbeute: 62 %, weiße Kristalle, Fp.: 138 °C  
 Elementaranalyse: theoret.: C 69.00% H 6.24% S 7.08%  
 gef.: C 68.78% H 6.14% S 7.09%  
 MS (ES+): M+H  
 Rf (LM1): 0,27  
 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.34-1.71 (m, 6H,  $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ), 2.42 (s, 3H,  $-CH_3$ ),  
 3.57-3.62 (m, 1H,  $-CHO-$ ), 3.99-4.10 (m, 4H,  $-O-CH_2-COH$ ,  $-CH_2-O-$ )  
 7.22-7.78 (m, 14H,  $-CH_{aromat-}$ )



### (2,2-Diphenyl-5-methyl-1,3-dioxan-5-yl)methyl-4-methylbenzenesulfonsäureester (37)

Zu 0,1mol **26** gelöst in 75ml abs. Pyridin gibt man unter Rühren und Eiskühlung 0,09mol 4-Toluolsulfonsäurechlorid und rührt für 24h bei RT weiter. Danach werden zum Reaktionsansatz 200g Eis gegeben, dabei fällt Produkt **37** kristallin aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Heptan umkristallisiert.

Summenformel:  $C_{25}H_{26}O_5S$   
 Molgewicht: 438,53 g/mol  
 Ausbeute: 62 %, weiße Kristalle, Fp.: 125-127 °C  
 Elementaranalyse: theoret.: C 68.47% H 5.98% S 7.31%  
 gef.: C 68.32% H 5.95% S 7.25%  
 MS (ES+): M+H  
 Rf (LM1): 0,35  
 $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.74 (s, 3H,  $-CH_3$ ), 2.42 (s, 3H, Ar- $CH_3$ ), 3.59-3.74 (m, 2H,  $-O-CH_2-C-$ ,  $-O-CH_2-C-$ ), 4.22 (s, 2H,  $-C-CH_2-O-$ ), 7.17-7.79 (m, 14H,  $-CH_{aromat-}$ )



## 4.2.3 N-Alkylierungen

### 4.2.3.1 Synthese der $\omega,\omega$ -Diphenylalkylpiperazine

#### 2,2-Diphenylethyl-4-methylbenzenesulfonsäureester (59/A)

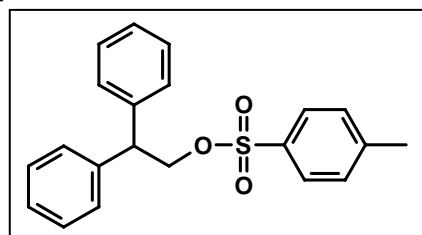
1mol 2,2-Diphenylethyl-4-methylbenzenesulfonsäure werden mit 1,5 mol Methanol, 5 g Schwefelsäure und 200 ml Chloroform versetzt und am Wasserabscheider unter Rückfluss gekocht, bis sich kein Wasser

mehr abscheidet. Nach Abkühlen wäscht man mit Wasser, wässriger Hydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt ein.

Den entstandenen Ester tropft man in eine Lösung von 0,8 mol Litiumaluminiumhydrid in abs. Diethylether, so dass der Ether mäßig siedet. Man rührt für 4 h bei RT und versetzt so lange mit Eiswasser, wie sich Wasserstoff entwickelt, und anschließend mit 10 %iger Schwefelsäure. Man trennt die organische Phase ab, extrahiert die wässrige Phase noch mehrfach mit Ether und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Man engt ein und führt den Rückstand ohne weitere Aufreinigung dem nächsten Reaktionsschritt zu.

Dafür wird dieser mit äquimolaren Mengen Triethylamin und 4-Methylbensulfonsäurechlorid in 100 ml abs. Chloroform gelöst und für 24 h unter Feuchtigkeitsausschluss gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wird mit 100 ml wässriger Natriumcarbonatlösung ausgeschüttelt. Man trennt die Chloroformschicht ab, wäscht diese mehrmals mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Im Anschluss wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashsäulenchromatografisch über einen Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität unter Erhalt von **59/A** getrennt. Die Reinheit der Verbindung wurde durch GC/MS ermittelt.

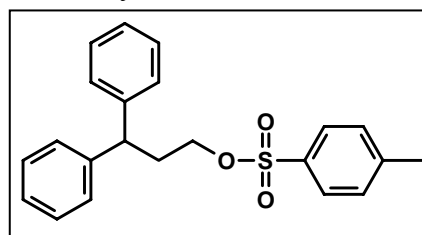
Summenformel:  $C_{21}H_{20}O_3S$   
 Molgewicht: 352,44 g/mol  
 Ausbeute: 54 %, weiße Kristalle, Fp.: 89-91 °C  
 MS (GC/MS): m/z 352



### 3,3-Diphenylpropyl-4-methylbensulfonsäureester (**59/B**)

**59/B** wird analog **59/A** durch Einsatz von 3,3-Diphenylpropansäure synthetisiert.

Summenformel:  $C_{22}H_{22}O_3S$   
 Molgewicht: 366,47 g/mol  
 Ausbeute: 51 %, weiße Kristalle, 94-95 °C  
 MS (GC/MS): m/z 366



### 4,4-Diphenylbutyl-4-methylbensulfonsäureester (**59/C**)

Aus 0,5 mol Natrium und 300 ml abs. Ethanol stellt man eine Natriumethanolatlösung her und gibt in diese Lösung 0,5 mol Malonsäurediethylester. Anschließend werden unter Rühren 0,5 mol **59/A**, gelöst in 100 ml abs. Ethanol, in diese Lösung tropfenweise zugegeben. Man kocht für 10 h unter Rückfluss, destilliert die Hauptmenge des Lösungsmittels ab und nimmt den

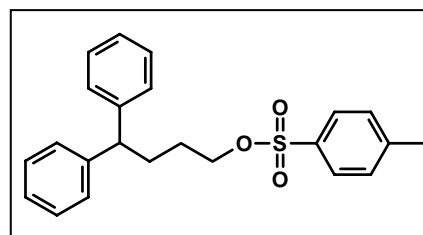
Rückstand in 200 ml Eiswasser auf. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Diethylether extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und engt ein.

Der erhaltene Diethylester wird anschließend in 300 ml ethanolischer KOH für 10 h unter Rückfluss erhitzt. Man engt ein, nimmt den Rückstand in 100 ml Wasser und 100 ml Diethylether auf. Nach Abtrennen der organischen Phase extrahiert man noch zwei Mal mit Diethylether, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und engt ein.

Der Rückstand wird im Ölbad unter Rühren auf 180 °C erhitzt bis kein CO<sub>2</sub> mehr entweicht.

Man erhält so die freie 4,4-Diphenylbutylcarbonsäure, die analog der Darstellung von **59/A** unter Erhalt von **59/C** umgesetzt wird.

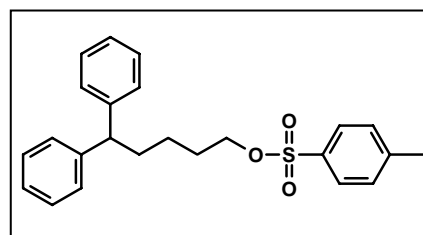
Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>S  
Molgewicht: 380,50 g/mol  
Ausbeute: 51 %, gelbes Öl  
MS (GC/MS): m/z 380



### 5,5-Diphenylpentyl-4-methylbenzensulfonsäureester (59/D)

**59/D** wird analog **59/C** durch Einsatz von **59/B** synthetisiert.

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>S  
Molgewicht: 394,52 g/mol  
Ausbeute: 51 %, gelbes Öl  
MS (GC/MS): m/z 394



### 1-(2,2-Diphenylethyl)piperazin (61/A)

0,2 mol **59/A** werden in 0,4 mol Piperazin-1-carbonsäureethylester gelöst und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss für 8 h auf 100 °C erhitzt. Anschließend gibt man zur Reaktionsmischung 100 ml Essigester und 100 ml Wasser. Man trennt die organische Phase ab, wäscht mehrmals mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Der nach dem Einengen erhaltene Rückstand wird ohne weitere Aufarbeitung dem nächsten Reaktionsschritt zugeführt.

Zu dem in 75 ml Ethanol gelösten Rückstand werden 50 ml 40 %ige wässrige KOH-Lösung gegeben und das Gemisch für 10 h unter Rückfluss gekocht. Der Reaktionsfortschritt wird dünnschichtchromatografisch verfolgt. Nach beendeter Reaktion destilliert man den Großteil des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer ab und extrahiert den Rückstand mit Diethylether. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der erhaltene Rückstand wird anschließend

säulenchromatografisch über einen Chloroform/Essigester-Gradienten unter Erhalt des öligen Produktes **59/A** aufgereinigt.

Summenformel:  $C_{18}H_{22}N_2$

Molgewicht: 266,38 g/mol

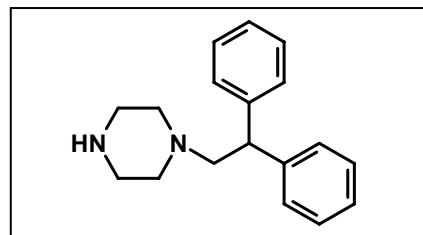
Ausbeute: 52 %

Elementaranalyse: theoret.: C 81.16% H 8.32% N 10.52%

gef.: C 81.09% H 8.28% N 10.64%

MS (ES+): M+H

Rf (LM2): 0,12



### 1-(3,3-Diphenylpropyl)piperazin (61/B)

Synthese von **61/B** erfolgt analog **61/A** durch Einsatz von **59/B**.

Summenformel:  $C_{19}H_{24}N_2$

Molgewicht: 280,41 g/mol

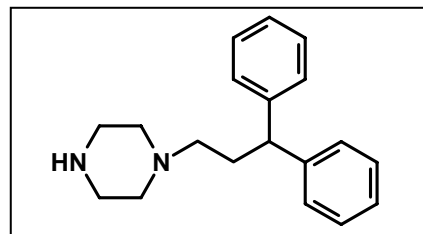
Ausbeute: 54 %

Elementaranalyse: theoret.: C 81.38% H 8.63% N 9.99%

gef.: C 81.45% H 8.65% N 10.06%

MS (ES+): M+H

Rf (LM2): 0,13



### 1-(4,4-Diphenylbutyl)piperazin (61/C)

Synthese von **61/C** erfolgt analog **61/A** durch Einsatz von **59/C**.

Summenformel:  $C_{20}H_{26}N_2$

Molgewicht: 294,43 g/mol

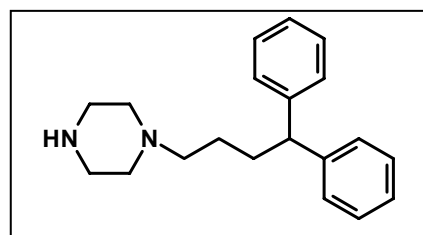
Ausbeute: 50 %

Elementaranalyse: theoret.: C 81.59% H 8.90% N 9.51%

gef.: C 81.53% H 8.92% N 9.47%

MS (ES+): M+H

Rf (LM2): 0,14



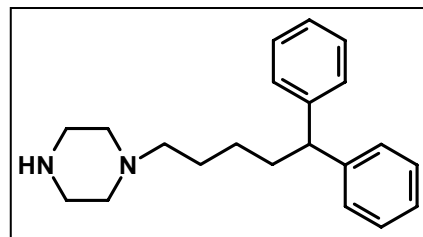
### 1-(5,5-Diphenylpentyl)piperazin (61/D)

Synthese von **61/D** erfolgt analog **61/A** durch Einsatz von **59/D**.

Summenformel:  $C_{21}H_{28}N_2$

Molgewicht: 308,46 g/mol

Ausbeute: 52 %  
 Elementaranalyse: theoret.: C 81.77% H 9.15% N 9.08%  
 gef.: C 81.81% H 9.21% N 9.03%  
 MS (ES+): M+H  
 Rf (LM3): 0,15



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.20-1.30 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 1.46-1.54 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) 2.01-2.07 (m, 2H,  $\text{Ph}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$ ), 2.15-2.37 (m, 8H,  $\text{N}_{\text{Pip}}-\text{CH}_2\text{Ring-}$ ) 2.86-2.89 (m, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_2\text{Kette, -NH}$ ), 3.87 (t, 1H,  $\text{Ph}_2-\text{CH-}$ ), 7.12-7.26 (m, 10H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )

#### 4.2.3.2 Einführung des Linkers bei den N-heterozyklischen Grundgerüsten

Die N-Alkylierung der N-heterozyklischen Grundgerüste wurde unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Die jeweils optimale Methode ist für die einzelnen Verbindungen angegeben. Die durchgeführten Methoden werden im Folgenden als allgemeine Arbeitsvorschrift beschrieben.

##### ***Methode A: Alkylierung in THF unter Energiezufuhr***

Die Umsetzung erfolgte in nach einer allgemeinen Arbeitsvorschrift von *Heller et al.*<sup>135</sup>. Dabei werden 0,01 mol der Stickstoffverbindung und 0,01 mol Kaliumtert.butylat in THF gelöst und für 1 h unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss werden 0,03 mol 1,4-Dibrombutan zugetropft, es wird für weitere 15 h gekocht und der Reaktionsverlauf dünnschichtchromatografisch verfolgt.

Zur Aufarbeitung wird nach Reaktionsende das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das Produktgemisch in Essigester aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach Abtrennen der organischen Phase trocknet man über Natriumsulfat und engt am Rotationsverdampfer ein. Neben der Entfernung des Extraktionsmittels kann dadurch gleichzeitig überschüssiges 1,4-Dibrombutan abgetrennt werden. Das so gewonnene Rohprodukt wird im Anschluss mittels Flash-Chromatographie über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität getrennt und man erhält als Produkt das alkylierte Grundgerüst.



**Method B: Alkylierung in THF mit vorgelagerter Finkelstein-Reaktion**

Die Darstellung erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift von Kosolapoff et al.<sup>136</sup>. Eine Mischung aus 0,1 mol 1,4-Dibrombutan, 0,05 mol N-Heterocyclus, 0,15 mol Triethylamin und katalytischer Mengen Natriumiodid wird in 50 ml THF gelöst und unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Die Umsetzung wird dünnschichtchromatografisch verfolgt und nach einer Reaktionszeit von 12 h erfolgt die Aufarbeitung des Ansatzes analog *Method A*.

**Method C: Alkylierung unter PTC-Bedingungen**

Als Vorlage für diese Methode diente die Vorschrift von Gozlan et al.<sup>130</sup>. 0,01 mol N-Heterocyclus, 0,03 mol 1,4-Dibrombutan und 0,01 mol Benzyltributylammoniumiodid löst man in 50ml Toluol. Dazu werden 50 ml 50 %ige Natronlauge gegeben und man erhitzt unter starkem Rühren das Gemisch unter Rückfluss. Die Reaktion wird dünnschichtchromatografisch verfolgt und ist nach 24 h abgeschlossen. Die Aufarbeitung des Produktgemisches erfolgte analog *Method A*.

**Method D: Alkylierung in DMSO**

0,01 mol Natriumhydrid werden unter Argonatmosphäre in 50 ml abs. DMSO gelöst und für 1 h bei RT gerührt. Im Anschluss gibt man 0,01 mol der Stickstoffverbindung zu und rührt weiterhin für 1 h bei RT. Danach werden zum Ansatz 0,01 mol 1,4-Dibrombutan getropft für 12 h bei RT gerührt und die Umsetzung dünnschichtchromatografisch verfolgt. Nach Reaktionsende wird das Gemisch durch Zugabe von Wasser hydrolysiert und analog *Method A* aufgearbeitet.

**9-(4-Brombutyl)-9H-carbazol (85)**

Wurde nach *Method A* aus 9H-Carbazol und 1,4-Dibrombutan synthetisiert. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur<sup>151</sup> überein.

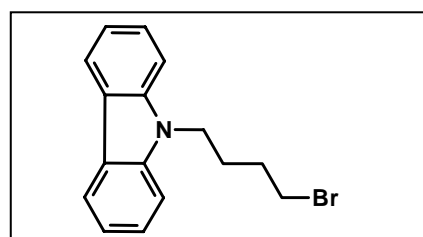
Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrN

Molgewicht: 302,21 g/mol

Ausbeute: 93 %

MS (ES<sup>+</sup>): M+H

Rf (LM4): 0,61



**3-(4'-Brombutyl)-5,5-diphenyl-imidazolidin-2,4-dion (86)**

Wurde nach *Methode B* aus 5,5-Diphenylimidazolidin-2,4-dion und 1,4-Dibrombutan synthetisiert. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur<sup>152</sup> überein.

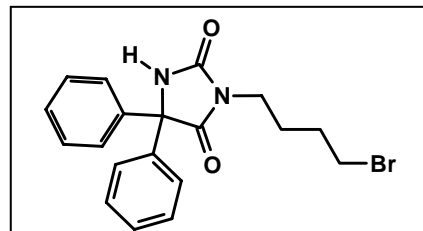
Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Molgewicht: 387,27 g/mol

Ausbeute: 81 %

MS (ES+): M+H

Rf (LM4): 0,58

**5-(4'-Brombutyl)-5H-dibenz[b,f]azepin (87)**

Wurde nach *Methode C* aus 5H-Dibenz[b,f]azepin und 1,4-Dibrombutan synthetisiert.

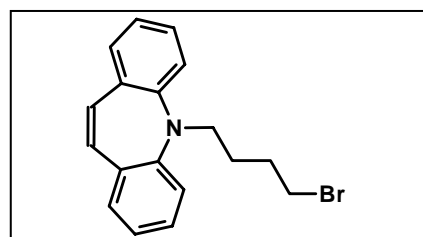
Summenformel: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrN

Molgewicht: 328,25 g/mol

Ausbeute: 54 %

MS (ES+): M+H

Rf (LM4): 0,59

**5-(4'-Brombutyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin (88)**

Wurde nach *Methode D* aus 10,11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin und 1,4-Dibrombutan synthetisiert

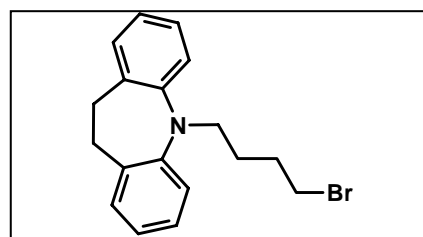
Summenformel: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrN

Molgewicht: 330,26 g/mol

Ausbeute: 72 %

MS (ES+): M+H

Rf (LM4): 0,59

**6-(4'-Brombutyl)-5,7-dihydro-6H-dibenz[c,e]azepin (89)**

Wurde nach *Methode D* aus **25** und 1,4-Dibrombutan synthetisiert

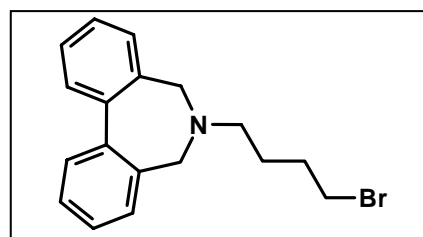
Summenformel: C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BrN

Molgewicht: 330,26 g/mol

Ausbeute: 53 %

MS (ES+): M+H

Rf (LM4): 0,79



**6-(4'-Brombutyl)-1,2,3,9-tetramethoxy-5,7-dihydro-6H-dibenz[c,e]azepin (90)**

Wurde nach *Methode D* aus 1,2,3,9-Tetramethoxy-5,7-dihydro-6H-dibenz[c,e]azepin und 1,4-Dibrombutan synthetisiert

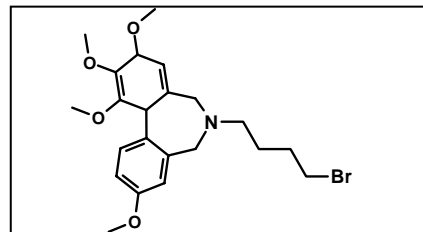
Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>4</sub>

Molgewicht: 452,38 g/mol

Ausbeute: 38 %

MS (ES<sup>+</sup>): M+H

R<sub>f</sub> (LM4): 0,78

**4.2.3.3 Einführung der basischen Reste**

Die Einführung der basischen Reste erfolgte prinzipiell über drei verschiedene Synthesewege, bei denen die Endverbindungen als freie Basen erhalten wurden. Sämtliche dieser Basen wurden anschließend durch Zusatz von Oxalsäure bzw. Maleinsäure in das entsprechende Salz überführt. Wenn nicht anders angegeben beziehen sich die experimentellen Angaben auf die freie Base. Die Darstellungsmethoden werden im Folgenden zusammengefasst beschrieben.

***Methode 1: Alkylierung in Toluol***

10 mmol des Tosylats und 25 mmol der Base werden in 30 ml Toluol gelöst und für 12 h unter Rückfluss gekocht. Der Verlauf der Umsetzung wird dünnschichtchromatografisch verfolgt. Nach Abschluss der Reaktion lässt man abkühlen, schüttelt mit 50 ml wässriger Natriumcarbonat-Lösung aus und wäscht anschließend noch zwei Mal mit Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatografisch getrennt und man isoliert die freie Base, die im Anschluss als Salz gefällt wird.

***Methode 2: Alkylierung in Überschuss an Base***

10 mmol des alkylierten Grundkörpers werden in mindestens doppelt molarem Überschuss an basischem Rest gelöst und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluss für 3 h auf 120 °C erhitzt. Nach Abkühlen werden 50 ml Wasser und 50 ml Essigester zum Ansatz gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und anschließend noch mehrmals mit Wasser gewaschen. Die wässrigen Phasen extrahiert man noch einmal mit Essigester und trocknet danach die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und engt ein. Das erhaltene Rohprodukt

wird säulenchromatografisch getrennt und man isoliert die freie Base, die im Anschluss als Salz gefällt wird.

### **Methode 3: Alkylierung in DMSO**

10 mmol Natriumhydrid werden unter Argonatmosphäre in 30 ml abs. DMSO gelöst und bei RT gerührt. Nach 1 h gibt man 10 mmol des basischen Restes zu und rührt weiterhin für 1 h bei RT. Im Anschluss gibt man zum Ansatz 10 mmol des alkylierten Grundkörpers und rührt für 12 h bei RT. Die Umsetzung wird dünnschichtchromatografisch verfolgt. Nach Reaktionsende wird das Gemisch durch Zugabe von Wasser hydrolysiert und mehrfach mit Essigester ausgeschüttelt. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und engt ein. Das erhaltene Rohprodukt wird säulenchromatografisch getrennt und man isoliert die freie Base, die im Anschluss als Salz gefällt wird.

### **Darstellung der Salze durch Fällung mit Oxal- bzw. Maleinsäure**

Zur in abs. Diethylether gelösten Base tropft man die gesättigte Säurelösung in absolutem Diethylether so lange zu, bis kein Salz mehr ausfällt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und aus Acetonitril umkristallisiert.

### **1-[4-(2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan-4-yl)butyl]-4-methylpiperazin (12)**

**12** wird nach *Methode 1* aus **8** und 1-Methylpiperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufarbeitung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

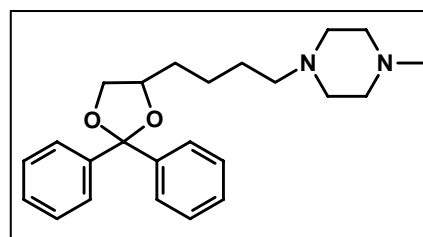
Summenformel: Base:  $C_{24}H_{32}N_2O_2$

Dihydroxymaleinat:  $C_{32}H_{40}N_2O_{10}$

Molgewicht: Base: 380,52 g/mol

Dihydroxymaleinat: 612,67 g/mol

Ausbeute: 79 %, berechnet als Salz



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 62.73% H 6.58% N 4.57%

gef. Dihydroxymaleinat: C 62.62% H 6.32% N 4.69%

MS (ES+): M+H

R<sub>f</sub> (LM2): 0,43

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.23-1.75 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.26 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.29-2.43 (m, 10H, N-CH<sub>2</sub>Kette/Ring-) 3.64 (t, 1H, J=6Hz, -CHO-), 4.06-4.16 (m, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-), 7.21-7.50 (m, 10H, -CH<sub>aromat</sub>-)

**N-[4-(2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan-4-yl)butyl]-piperidin (18)**

**18** wird nach *Methode 1* aus **8** und Piperidin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufarbeitung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Hydroxymaleinat gefällt.

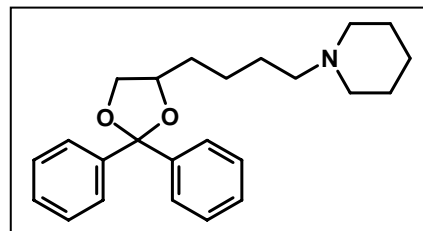
Summenformel: Base:  $C_{24}H_{31}NO_3$

Hydroxymaleinat:  $C_{28}H_{35}NO_6$

Molgewicht: Base: 365,51 g/mol

Hydroxymaleinat: 481,58 g/mol

Ausbeute: 78 %, berechnet als Salz



Elementaranalyse: theoret. Hydroxymaleinat: C 69.83% H 7.33% N 2.91%

gef. Hydroxymaleinat: C 69.87% H 7.45% N 2.86%

MS (ES+): M+H

Rf (LM2): 0,56

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24-1.78 (m, 12H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{pip}^-$ ),  
2.27-2.41 (m, 6H,  $-\text{N}-\text{CH}_2\text{kette/pip}^-$ ), 3.64 (t, 1H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{CHO}-$ ),  
4.06-4.16 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 7.12-7.51 (m, 10H,  $-\text{CH}_{\text{aromat}}-$ )

**1-[4-(2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan-4-yl)butyl]-4-(2-hydroxyethyl)-piperazin (19)**

**19** wird nach *Methode 1* aus **8** und 1-(2-Hydroxyethyl)-piperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufarbeitung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

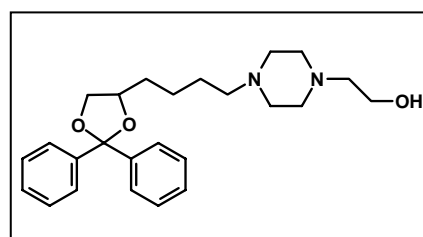
Summenformel: Base:  $C_{25}H_{34}N_2O_3$

Dihydroxymaleinat:  $C_{33}H_{42}N_2O_{11}$

Molgewicht: Base: 410,55 g/mol

Dihydroxymaleinat: 642,70 g/mol

Ausbeute: 75 %, berechnet als Salz



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 61.67% H 6.59% N 4.36%

gef. Dihydroxymaleinat: C 61.58% H 6.57% N 4.25%

MS (ES+): M+H

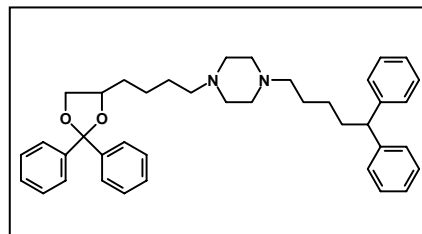
Rf (LM2): 0,39

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.18-1.78 (m, 6H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 2.29-2.53 (m, 12H,  
 $-\text{N}-\text{CH}_2\text{kette/pip}^-$ ), 3.57-3.66 (m, 3H,  $-\text{CHO}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ), 4.06-4.16  
(m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 7.21-7.50 (m, 10H,  $-\text{CH}_{\text{aromat}}-$ )

**1-[4(2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan-4-yl)-butyl]-4-(5,5-diphenylpentyl)-piperazin (84)**

**84** wird nach *Methode 1* aus **8** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{40}H_{48}N_2O_2$   
 Dihydroxymaleinat:  $C_{48}H_{56}N_2O_{10}$   
 Molgewicht: Base: 588,83 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 820,98 g/mol  
 Ausbeute: 43 %, berechnet als Salz



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 70.22% H 6.88% N 3.41%

gef. Base: C 70.25% H 6.73% N 3.36%

MS (ES+): M+H

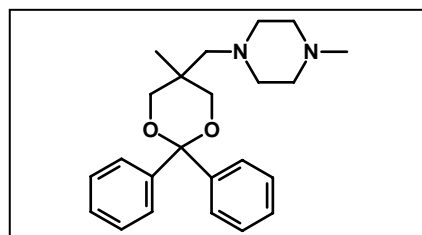
Rf (LM3): 0,45

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24-1.58 (m, 10H,  $-\text{CHO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{Ph}_2$ ), 2.01-2.05 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{Ph}_2$ ), 2.28-2.58 (m, 12H,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 3.64 (t, 1H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{CHO}-$ ), 3.86 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}-\text{Ph}_2$ ), 4.06-4.14 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 6.98-7.50 (m, 20H,  $-\text{CH}_{\text{aromat}}-$ )

**1-[(2,2-Diphenyl-4-methyl-1,3-dioxan-5-yl)-methyl]-4-methyl-piperazin (82)**

**82** wird nach *Methode 1* aus **37** und 1-Methylpiperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufarbeitung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{23}H_{30}N_2O_2$   
 Dihydroxymaleinat:  $C_{31}H_{38}N_2O_{10}$   
 Molgewicht: Base: 366,50 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 598,65 g/mol  
 Ausbeute: 65 %, berechnet als Salz



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 62.20% H 6.40% N 4.68%

gef. Dihydroxymaleinat: C 62.25% H 6.36% N 4.61%

MS (ES+): M+H

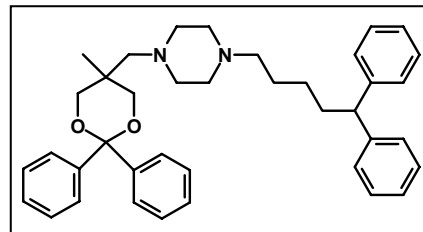
Rf (LM2): 0,46

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.74 (s, 3H,  $-\text{C}-\text{CH}_3-$ ), 2.25 (s, 3H,  $-\text{N}-\text{CH}_3$ ), 2.39-2.62 (m, 10H,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 3.56-3.77 (m, 4H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}-$ ), 7.19-7.51 (m, 10H,  $-\text{CH}_{\text{aromat}}-$ )

**1-[(2,2-Diphenyl-4-methyl-1,3-dioxan-5-yl)-methyl]-4-(5,5-diphenylpentyl)-piperazin (83)**

**83** wird nach *Methode 1* aus **37** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{39}H_{46}N_2O_2$   
 Dihydroxymaleinat:  $C_{47}H_{54}N_2O_{10}$   
 Molgewicht: Base: 574,80 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 806,95 g/mol



Ausbeute: 51 %, berechnet als Salz

Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 69.96% H 6.74% N 3.47%

gef. Dihydroxymaleinat: C 69.92% H 6.69% N 3.46%

MS (ES+): M+H

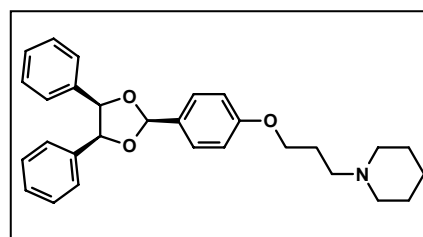
Rf (LM3): 0,40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.74 (s, 3H,  $-\text{C-CH}_3-$ ), 1.24-1.30 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$ ), 1.53-1.56 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$ ), 2.01-2.05 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH-Ph}_2$ ), 2.38-2.65 (m, 12H,  $-\text{N-CH}_2-$ ), 3.56-3.77 (m, 4H,  $-\text{O-CH}_2-\text{C-}$ ,  $-\text{O-CH}_2-\text{C-}$ ), 3.86 (t, 1H,  $-\text{CH-Ph}_2$ ), 7.01-7.58 (m, 10H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )

**1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-piperidin (53)**

**53** wird nach *Methode 2* aus **50/cis** und abs. Piperidin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Hydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{29}H_{33}NO_3$   
 Hydroxymaleinat:  $C_{33}H_{37}NO_7$   
 Molgewicht: Base: 443,58 g/mol  
 Hydroxymaleinat: 559,65 g/mol



Ausbeute: 79 %, berechnet als Salz

Elementaranalyse: theoret. Hydroxymaleinat: C 70.82% H 6.66% N 2.50%

gef. Hydroxymaleinat: C 70.93% H 6.58% N 2.56%

MS (ES+): M+H

Rf (LM2): 0,53

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.45-1.59 (m, 6H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{pip-}$ ), 2.01-2.08 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.41-2.49 (m, 6H,  $-\text{N-CH}_2\text{pip/kette-}$ ), 4.06 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ,

-O-CH<sub>2</sub>-), 5.48 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 6.13 (s, 1H, -CHOO-),  
6.98-7.66 (m, 14H, -CH<sub>aromat</sub>-)

**(meso/trans)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-methyl-piperazin (54/trans)**

**54/trans** wird nach *Methode 2* aus **50/trans** und abs. 1-Methylpiperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base: C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Dihydroxymaleinat: C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>

Molgewicht: Base: 458,60 g/mol

Dihydroxymaleinat: 690,74 g/mol

Ausbeute: 89 %

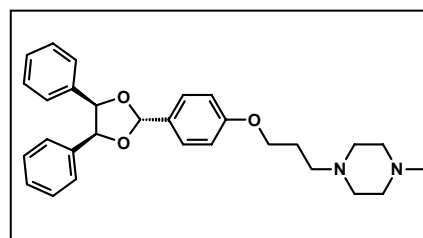
Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 64.34% H 6.13% N 4.06%

gef. Dihydroxymaleinat: C 64.45% H 6.08% N 4.16%

MS (ES+): M+H

Rf (LM2): 0,43

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.97-2.01 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.35 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.56-2.59 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>pip/kette-), 4.03 (t, 2H, J=6Hz, -O-CH<sub>2</sub>-), 5.39 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 6.75 (s, 1H, -CHOO-), 6.92-7.58 (m, 14H, -CH<sub>aromat</sub>-)



**(meso/cis)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-methyl-piperazin (54/cis)**

**54/cis** wird nach *Methode 2* aus **50/cis** und abs. 1-Methylpiperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base: C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Dihydroxymaleinat: C<sub>37</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>

Molgewicht: Base: 458,60 g/mol

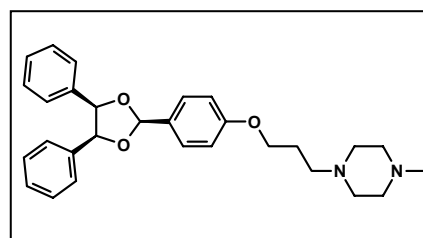
Dihydroxymaleinat: 690,74 g/mol

Ausbeute: 89 %

Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 64.34% H 6.13% N 4.06%

gef. Dihydroxymaleinat: C 64.15% H 6.11% N 4.04%

MS (ES+): M+H





Rf (LM2): 0,43

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.99-2.04 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.33 (s, 3H,  $-\text{N-CH}_3$ ), 2.56-2.60 (m, 10H,  $-\text{CH}_2\text{pip/kette-}$ ), 4.06 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{O-CH}_2-$ ), 5.48 (s, 2H,  $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ), 6.13 (s, 1H,  $-\text{CHOO-}$ ), 6.97-7.66 (m, 14H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )

**(4R,5R)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-methyl-piperazin (54/RR)**

**54/RR** wird nach *Methode 2* aus **50/RR** und abs. 1-Methylpiperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$

Dihydroxymaleinat:  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{11}$

Molgewicht: Base: 458,60 g/mol

Dihydroxymaleinat: 690,74 g/mol

Ausbeute: 88 %

Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 64.34% H 6.13% N 4.06%

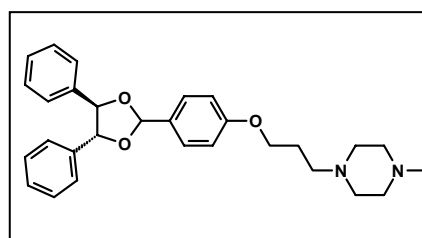
gef. Dihydroxymaleinat: C 64.42% H 6.06% N 4.13%

MS (ES+): M+H

Rf (LM2): 0,43

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  Salz: +40 (c = 1.0, DMSO)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.97-2.01 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.35 (s, 3H,  $-\text{N-CH}_3$ ), 2.55-2.59 (m, 10H,  $-\text{CH}_2\text{pip/kette-}$ ), 4.04 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{O-CH}_2-$ ), 4.91-4.95 (m, 2H,  $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ), 6.34 (s, 1H,  $-\text{CHOO-}$ ), 6.95-7.58 (m, 14H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )



**(4S,5S)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-methyl-piperazin (54/SS)**

**54/SS** wird nach *Methode 2* aus **50/SS** und abs. 1-Methylpiperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

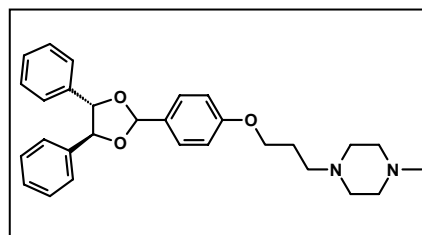
Summenformel: Base:  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$

Dihydroxymaleinat:  $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{11}$

Molgewicht: Base: 458,60 g/mol

Dihydroxymaleinat: 690,74 g/mol

Ausbeute: 89 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 64.34% H 6.13% N 4.06%

gef. Dihydroxymaleinat: C 64.37% H 6.19% N 4.05%

MS (ES+): M+H

Rf (LM2): 0,43

$[\alpha]_D^{20}$  Salz: -40 (c = 1.0, DMSO)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.98-2.01 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.38 (s, 3H,  $-\text{N-CH}_3$ ), 2.58-2.61 (m, 10H,  $-\text{CH}_2\text{pip/kette-}$ ), 4.04 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{O-CH}_2-$ ), 4.91-4.94 (m, 2H,  $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ), 6.34 (s, 1H,  $-\text{CHOO-}$ ), 6.93-7.58 (m, 14H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )

### 1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(2-hydroxyethyl)-piperazin (55)

**55** wird nach *Methode 2* aus **50/cis** und abs. 1-(2-Hydroxyethyl)-piperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

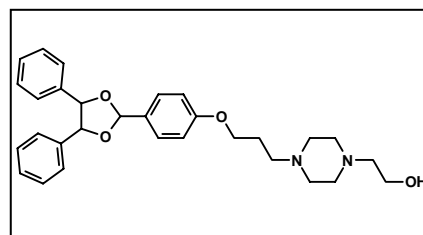
Summenformel: Base:  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$

Dihydroxymaleinat:  $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{12}$

Molgewicht: Base: 488,62 g/mol

Dihydroxymaleinat: 720,77 g/mol

Ausbeute: 68 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 63.32% H 6.15% N 3.89%

gef. Dihydroxymaleinat: C 63.42% H 6.21% N 3.86%

MS (ES+): M+H

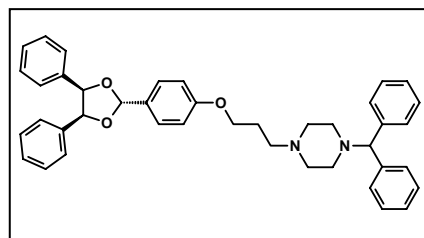
Rf (LM2): 0,38

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.19-2.32 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.53-2.57 (m, 12H,  $-\text{N-CH}_2-$ ), 3.76 (t, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 4.17 (t, 2H,  $-\text{O-CH}_2-$ ), 5.49 (s, 2H,  $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$ ), 6.14 (s, 1H,  $-\text{CHOO-}$ ), 6.98-7.96 (m, 14H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )

### 1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(diphenylmethyl)-piperazin (56)

**56** wird nach *Methode 2* aus **50/cis** und 1-(Diphenylmethyl)-piperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{41}H_{42}N_2O_3$   
 Dihydroxymaleinat:  $C_{49}H_{50}N_2O_{11}$   
 Molgewicht: Base: 610,79 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 842,94 g/mol  
 Ausbeute: 52 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 69.82% H 5.98% N 3.32%  
 gef. Dihydroxymaleinat: C 69.75% H 6.06% N 3.21%

MS (ES+): M+H

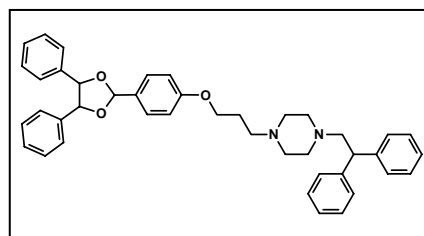
Rf (LM2): 0,68

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.94-2.00 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.43-2.55 (m, 10H,  $-\text{N-CH}_2-$ ),  
 4.04 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{O-CH}_2-$ ), 4.21 (s, 1H,  $-\text{N-CH-Ph}_2$ ), 5.48 (s, 2H,  
 $-\text{O-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O-}$ ), 6.13 (s, 1H,  $-\text{CHOO-}$ ), 6.96-7.65 (m, 20H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )

### 1-(3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl)-4-(2,2-diphenylethyl)-piperazin (62)

**62** wird nach *Methode 2* aus **50/cis** und **61/A** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{42}H_{44}N_2O_3$   
 Dihydroxymaleinat:  $C_{50}H_{52}N_2O_{11}$   
 Molgewicht: Base: 624,82 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 856,96 g/mol  
 Ausbeute: 68 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 70.08% H 6.12% N 3.27%  
 gef. Dihydroxymaleinat: C 70.15% H 6.11% N 3.30%

MS (ES+): M+H

Rf (LM3): 0,42

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.92-1.97 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.40-2.49 (m, 10H,  $-\text{N-CH}_2-$ ),  
 2.97 (d, 2H,  $-\text{N-CH}_2-\text{CH-}$ ), 4.04 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{O-CH}_2-$ ),  
 4.19 (t, 1H,  $-\text{CH-Ph}_2$ ), 5.48 (s, 2H,  $-\text{O-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O-}$ ),  
 6.13 (s, 1H,  $-\text{CHOO-}$ ), 6.90-7.65 (m, 20H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )

### 1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(3,3-diphenylpropyl)-piperazin (60)

**60** wird nach *Methode 2* aus **50/cis** und **61/B** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{43}H_{46}N_2O_3$

Dihydroxymaleinat:  $C_{51}H_{54}N_2O_{11}$

Molgewicht: Base: 638,84 g/mol

Dihydroxymaleinat: 870,99 g/mol

Ausbeute: 62 %

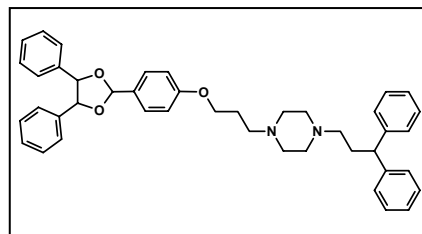
Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 70.33% H 6.25% N 3.22%

gef. Dihydroxymaleinat: C 70.36% H 6.19% N 3.24%

MS (ES+): M+H

Rf (LM3): 0,43

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.94-1.97 (m, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.22-2.26 (m, 2H, -N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.34-2.52 (m, 12H, -N-CH<sub>2</sub>-), 3.96 (t, 1H, -CH-Ph<sub>2</sub>), 4.05 (t, 2H, J=6Hz, -O-CH<sub>2</sub>-), 5.48 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 6.13 (s, 1H, -CHOO-), 6.96-7.66 (m, 20H, -CH<sub>aromat</sub>-)



### 1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(4,4-diphenylbutyl)-piperazin (63)

**63** wird nach *Methode 2* aus **50/cis** und **61/C** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{44}H_{48}N_2O_3$

Dihydroxymaleinat:  $C_{52}H_{56}N_2O_{11}$

Molgewicht: Base: 652,87 g/mol

Dihydroxymaleinat: 885,02 g/mol

Ausbeute: 69 %

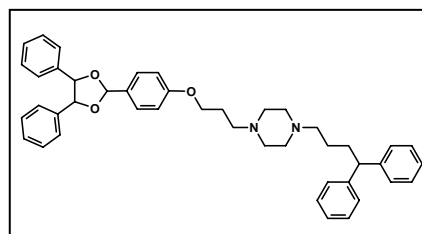
Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 70.57% H 6.38% N 3.17%

gef. Dihydroxymaleinat: C 70.63% H 6.36% N 3.23%

MS (ES+): M+H

Rf (LM3): 0,44

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.45-1.48 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 1.94-2.07 (m, 4H,



-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH-), 2.33-2.53 (m, 12H, -N-CH<sub>2</sub>-), 3.88 (t, 1H, J=7Hz, -CH-Ph<sub>2</sub>), 4.05 (t, 2H, J=6Hz, -O-CH<sub>2</sub>-), 5.48 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 6.13 (s, 1H, -CHOO-), 6.97-7.66 (m, 20H, -CH<sub>aromat</sub>-)

**(meso/trans)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(5,5-diphenylpentyl)-piperazin (64/trans)**

**64/trans** wird nach *Methode 2* aus **50/trans** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base: C<sub>45</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Dihydroxymaleinat: C<sub>53</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>

Molgewicht: Base: 666,90 g/mol

Dihydroxymaleinat: 899,05 g/mol

Ausbeute: 63 %

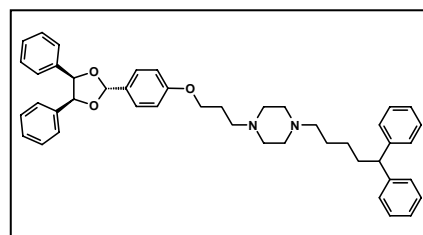
Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 70.81% H 6.50% N 3.12%

gef. Dihydroxymaleinat: C 70.76% H 6.53% N 3.14%

MS (ES+): M+H

Rf (LM3): 0,45

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.24-1.31 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 1.52-1.56 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 1.95-2.07 (m, 4H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH-), 2.28-2.53 (m, 12H, -N-CH<sub>2</sub>-), 3.87 (t, 1H, J=7Hz, -CH-Ph<sub>2</sub>), 4.02 (t, 2H, J=6Hz, -O-CH<sub>2</sub>-), 5.39 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 6.75 (s, 1H, -CHOO-), 6.92-7.52 (m, 20H, -CH<sub>aromat</sub>-)



**(meso/cis)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(5,5-diphenylpentyl)-piperazin (64/cis)**

**64/cis** wird nach *Methode 2* aus **50/cis** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

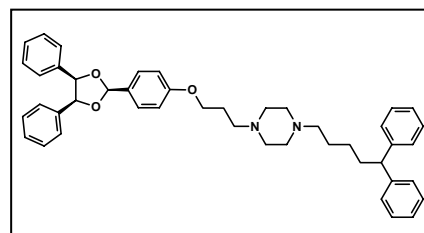
Summenformel: Base: C<sub>45</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Dihydroxymaleinat: C<sub>53</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>

Molgewicht: Base: 666,90 g/mol

Dihydroxymaleinat: 899,05 g/mol

Ausbeute: 65 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 70.81% H 6.50% N 3.12%

gef. Dihydroxymaleinat: C 70.89% H 6.56% N 3.20%

MS (ES+): M+H

Rf (LM3): 0,45

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.24-1.30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 1.53-1.56 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 1.97-2.07 (m, 4H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH-), 2.29-2.57 (m, 12H, -N-CH<sub>2</sub>-), 3.87 (t, 1H, J=7Hz, -CH-Ph<sub>2</sub>), 4.05 (t, 2H, J=6Hz, -O-CH<sub>2</sub>-), 5.48 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 6.13 (s, 1H, -CHOO-), 6.97-7.66 (m, 20H, -CH<sub>aromat</sub>-)

**(4R,5R)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(5,5-diphenylpentyl)-piperazin (64/RR)**

**64/RR** wird nach *Methode 2* aus **50/RR** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base: C<sub>45</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Dihydroxymaleinat: C<sub>53</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>

Molgewicht: Base: 666,90 g/mol

Dihydroxymaleinat: 899,05 g/mol

Ausbeute: 63 %

Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 70.81% H 6.50% N 3.12%

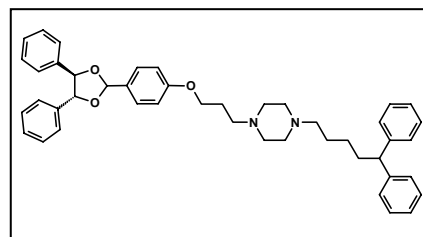
gef. Dihydroxymaleinat: C 70.83% H 6.52% N 3.08%

MS (ES+): M+H

Rf (LM3): 0,45

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> Salz: +26 (c = 1.0, DMSO)

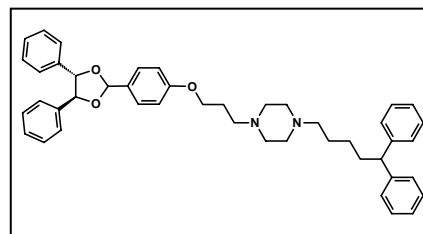
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.24-1.30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 1.53-1.58 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 1.95-2.07 (m, 4H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH-), 2.29-2.54 (m, 12H, -N-CH<sub>2</sub>-), 3.87 (t, 1H, J=8Hz, -CH-Ph<sub>2</sub>), 4.03 (t, 2H, J=6Hz, -O-CH<sub>2</sub>-), 4.91-4.95 (m, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 6.34 (s, 1H, -CHOO-), 6.93-7.57 (m, 20H, -CH<sub>aromat</sub>-)



**(4*S*,5*S*)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(5,5-diphenylpentyl)-piperazin (64/SS)**

**64/SS** wird nach *Methode 2* aus **50/SS** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base: C<sub>45</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
 Dihydroxymaleinat: C<sub>53</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>  
 Molgewicht: Base: 666,90 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 899,05 g/mol  
 Ausbeute: 62 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 70.81% H 6.50% N 3.12%

gef. Dihydroxymaleinat: C 70.75% H 6.46% N 3.20%

MS (ES<sup>+</sup>): M+H

R<sub>f</sub> (LM3): 0,45

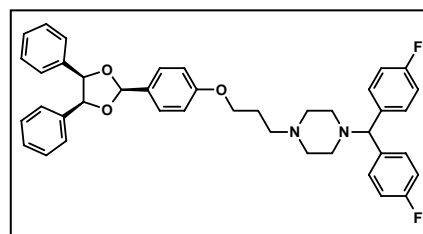
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> Salz: -26 (c = 1.0, DMSO)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.23-1.29 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 1.52-1.57 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 1.93-2.07 (m, 4H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH-), 2.26-2.53 (m, 12H, -N-CH<sub>2</sub>-), 3.87 (t, 1H, J=8Hz, -CH-Ph<sub>2</sub>), 4.03 (t, 2H, J=6Hz, -O-CH<sub>2</sub>-), 4.91-4.95 (m, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 6.34 (s, 1H, -CHOO-), 6.93-7.57 (m, 20H, -CH<sub>aromat</sub>-)

**1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-[(4,4'-bisfluorodiphenyl)methyl]-piperazin (65)**

**65** wird nach *Methode 3* aus **50/ cis** und 1-[Bis(4-fluorphenyl)-methyl]-piperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxyoxalat gefällt.

Summenformel: Base: C<sub>41</sub>H<sub>40</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>  
 Dihydroxyoxalat: C<sub>45</sub>H<sub>44</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>  
 Molgewicht: Base: 646,77 g/mol  
 Dihydroxyoxalat: 826,84 g/mol  
 Ausbeute: 42 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxyoxalat: C 65.37% H 5.36% F 4.60% N 3.39%

gef. Dihydroxyoxalat: C 65.42% H 5.29% F 4.65% N 3.29%

MS (ES<sup>+</sup>): M+H

Rf (LM2): 0,68

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.93-2.00 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.42-2.54 (m, 10H,  $-\text{N-CH}_2-$ ), 4.03 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{O-CH}_2-$ ), 4.21 (s, 1H,  $-\text{N-CH-Ph}_2$ ), 5.48 (s, 2H,  $-\text{O-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O-}$ ), 6.13 (s, 1H,  $-\text{CHOO-}$ ), 6.98-7.67 (m, 18H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )

### 8-(3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan (75)

**75** wird nach *Methode 3* aus **50/cis** und 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decan synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Hydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_5$

Hydroxymaleinat:  $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{NO}_9$

Molgewicht: Base: 501,62 g/mol

Hydroxymaleinat: 617,69 g/mol

Ausbeute: 45 %

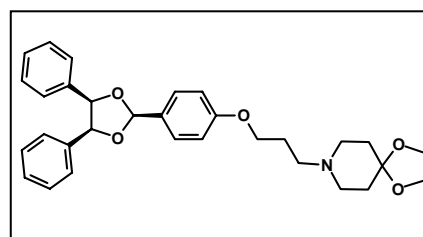
Elementaranalyse theoret. Hydroxymaleinat: C 68.06% H 6.36% N 2.27%

gef. Hydroxymaleinat: C 68.13% H 6.31% N 2.25%

MS (ES+): M+H

Rf (LM2): 0,56

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.75 (t, 4H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{\text{spiro}}-\text{CH}_2-$ ), 1.94-2.01 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.53-2.56 (m, 6H,  $-\text{N-CH}_2-$ ), 3.94 (s, 4H,  $-\text{O-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O-}$ ), 4.04 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{O-CH}_2-$ ), 4.21 (s, 1H,  $-\text{N-CH-Ph}_2$ ), 5.39 (s, 2H,  $-\text{O-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O-}$ ), 6.75 (s, 1H,  $-\text{CHOO-}$ ), 6.92-7.52 (m, 20H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )



### 1-(3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl)-4-[4-chlorophenyl](phenyl)methyl]-piperazin (76)

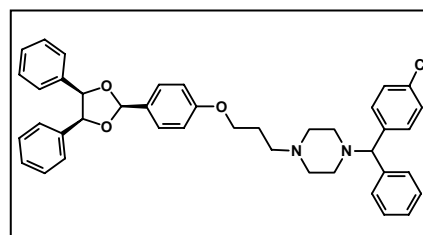
**76** wird nach *Methode 3* aus **50/cis** und 1-[(4-Chlorphenyl)(phenyl)-methyl]-piperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$

Dihydroxymaleinat:  $\text{C}_{49}\text{H}_{49}\text{ClN}_2\text{O}_{11}$

Molgewicht: Base: 645,24 g/mol

Dihydroxymaleinat: 877,38 g/mol





Ausbeute: 65 %

Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 67.08% H 5.63% Cl 4.04% N 3.19%

gef. Dihydroxymaleinat: C 67.00% H 5.57% Cl 4.10% N 3.24%

MS (ES+): M+H

Rf (LM2): 0,69

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.94-2.00 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.42-2.53 (m, 10H,  $-\text{N-CH}_2-$ ), 4.05 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{O-CH}_2-$ ), 4.20 (s, 1H,  $-\text{N-CH-Ph}_2$ ), 5.48 (s, 2H,  $-\text{O-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O-}$ ), 6.13 (s, 1H,  $-\text{CHOO-}$ ), 6.96-7.65 (m, 19H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )

### 1-{4-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-butyl}-4-(5,5-diphenylpentyl)-piperazin (78)

**78** wird nach *Methode 2* aus **68/cis** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

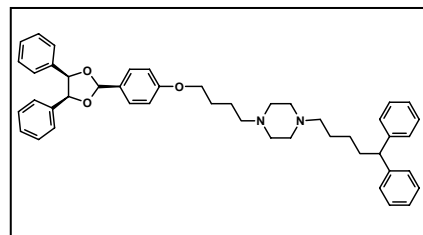
Summenformel: Base:  $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_3$

Dihydroxymaleinat:  $\text{C}_{54}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_{11}$

Molgewicht: Base: 680,93 g/mol

Dihydroxymaleinat: 913,07 g/mol

Ausbeute: 63 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 71.03% H 6.62% N 3.07%

gef. Dihydroxymaleinat: C 71.09% H 6.69% N 3.01%

MS (ES+): M+H

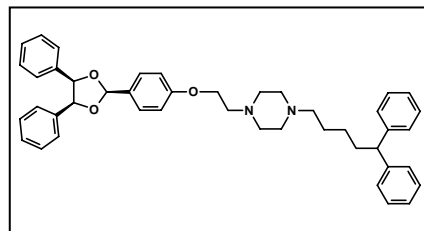
Rf (LM3): 0,45

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24-1.30 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH-}$ ), 1.53-1.58 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH-}$ ), 1.64-1.72 (m, 2H,  $-\text{O-CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 1.78-1.82 (m, 2H,  $-\text{O-CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 2.01-2.07 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH-}$ ), 2.29-2.61 (m, 12H,  $-\text{N-CH}_2-$ ), 3.87 (t, 1H,  $J=8\text{Hz}$ ,  $-\text{CH-Ph}_2$ ), 3.99 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{O-CH}_2-$ ), 5.39 (s, 2H,  $-\text{O-CH}_2-\text{CH}_2-\text{O-}$ ), 6.74 (s, 1H,  $-\text{CHOO-}$ ), 6.89-7.52 (m, 20H,  $-\text{CH}_{\text{aromat-}}$ )

### 1-{2-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-ethyl}-4-(5,5-diphenylpentyl)-piperazin (79)

**79** wird nach *Methode 2* aus **72/cis** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{44}H_{48}N_2O_3$   
 Dihydroxymaleinat:  $C_{52}H_{56}N_2O_{11}$   
 Molgewicht: Base: 652,87 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 885,02 g/mol  
 Ausbeute: 60 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 70.57% H 6.38% N 3.17%

gef. Dihydroxymaleinat: C 70.61% H 6.43% N 3.11%

MS (ES+): M+H

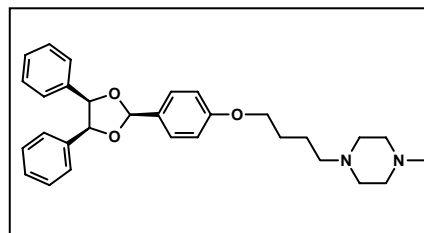
R<sub>f</sub> (LM3): 0,44

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.24-1.30 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 1.53-1.58 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 2.01-2.07 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH-), 2.29-2.61 (m, 12H, -N-CH<sub>2</sub>-), 3.87 (t, 1H, J=8Hz, -CH-Ph<sub>2</sub>), 4.16 (t, 2H, J=6Hz, -O-CH<sub>2</sub>-), 5.39 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 6.74 (s, 1H, -CHOO-), 6.89-7.52 (m, 20H, -CH<sub>aromat</sub>-)

### 1-[4-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-butyl]-4-methyl-piperazin (80)

**80** wird nach *Methode 2* aus **68/cis** und 1-Methylpiperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{30}H_{36}N_2O_3$   
 Dihydroxymaleinat:  $C_{38}H_{44}N_2O_{11}$   
 Molgewicht: Base: 472,62 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 704,77 g/mol  
 Ausbeute: 87 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 64.76% H 6.29% N 3.97%

gef. Dihydroxymaleinat: C 64.80% H 6.32% N 3.99%

MS (ES+): M+H

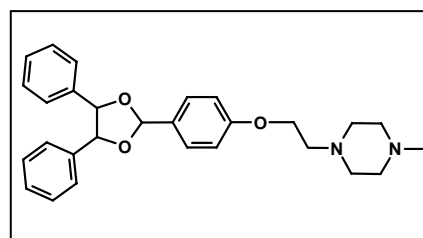
R<sub>f</sub> (LM2): 0,43

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.65-1.72 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 1.77-1.86 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 2.28 (s, 3H,  $-\text{N}-\text{CH}_3$ ), 2.29-2.46 (m, 10H,  $-\text{N}-\text{CH}_2$ <sub>kette/pip</sub>-), 4.03 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 5.48 (s, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 6.13 (s, 1H,  $-\text{CHOO}-$ ), 6.91-7.68 (m, 10H,  $-\text{CH}_{\text{aromat}}-$ )

### 1-{2-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-ethyl}-4-methyl-piperazin (81)

**81** wird nach *Methode 2* aus **72/cis** und 1-Methylpiperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$   
 Dihydroxymaleinat:  $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{11}$   
 Molgewicht: Base: 444,57 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 676,72 g/mol  
 Ausbeute: 85 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 63.90% H 5.96% N 4.14%

gef. Dihydroxymaleinat: C 63.82% H 6.01% N 4.08%

MS (ES+): M+H

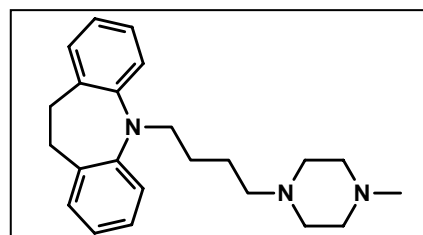
Rf (LM2): 0,42

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.29 (s, 3H,  $-\text{N}-\text{CH}_3$ ), 2.48 (s, 4H,  $-\text{N}-\text{CH}_2$ <sub>pip</sub>-), 2.63 (s, 4H,  $-\text{N}-\text{CH}_2$ <sub>pip</sub>-), 2.84 (t, 2H,  $-\text{N}-\text{CH}_2$ <sub>kette</sub>-), 4.16 (t, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 5.49 (s, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 6.13 (s, 1H,  $-\text{CHOO}-$ ), 6.92-7.67 (m, 10H,  $-\text{CH}_{\text{aromat}}-$ )

### 5-(4-[4-Methylpiperazinyl]-butyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin (92)

**92** wird nach *Methode 2* aus **88** und 1-Methylpiperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3$   
 Dihydroxymaleinat:  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_8$   
 Molgewicht: Base: 349,51 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 581,66 g/mol  
 Ausbeute: 83 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 64.01% H 6.76% N 7.22%

gef. Dihydroxymaleinat: C 64.35% H 7.03% N 7.53%

MS (ES+): M+H

Rf (LM5): 0,65

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

(Dihydroxymaleinat):  $\delta$  [ppm] = 1.61-1.66 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.62 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>-), 2.73-2.81 (m, 10H, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.11-3.12 (m, 2H, -N<sub>Ib</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.50-3.67 (m, 4H, -CH<sub>2Ib</sub>-), 6.27 (s, 4H, -CH<sub>maleinat</sub>-), 7.25-7.33 (m, 8H, -CH<sub>aromat</sub>-)

### 5-(4-[4-(5,5-Diphenylpentyl)-piperazinyl]-butyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepin (93)

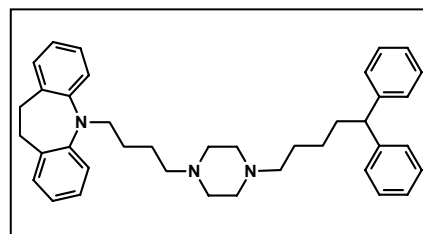
**93** wird nach *Methode 2* aus **88** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxyoxalat gefällt.

Summenformel: Base: C<sub>39</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>Dihydroxyoxalat: C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>

Molgewicht: Base: 557,82 g/mol

Dihydroxyoxalat: 737,89 g/mol

Ausbeute: 65 %

Elementaranalyse: theoret. Dihydroxyoxalat•3H<sub>2</sub>O: C 65.22% H 7.25% N 5.31%gef. Dihydroxyoxalat•3H<sub>2</sub>O: C 65.21% H 7.05% N 5.57%

MS (ES+): M+H

Rf (LM5): 0,25

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

(Dihydroxyoxalat):  $\delta$  [ppm] = 1.34-2.15 (m, 10H, 2[-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-], -CH<sub>2</sub>-CH-), 3.04-3.26 (m, 12H, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.64-3.70 (m, 4H, -CH<sub>2Ib</sub>-), 3.92 (t, 1H, -CH-), 4.13-4.18 (m, 2H, -N<sub>Ib</sub>-CH<sub>2</sub>-), 7.07-7.26 (m, 18H, -CH<sub>aromat</sub>-)

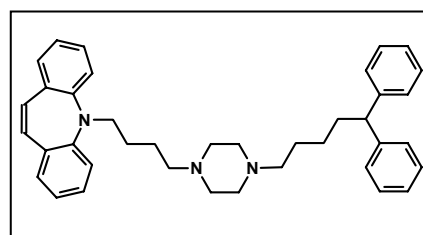
### 5-(4-[4-(5,5-Diphenylpentyl)-piperazinyl]-butyl)-5H-dibenz[b,f]azepin (94)

**94** wird nach *Methode 2* aus **87** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxyoxalat gefällt.

Summenformel: Base: C<sub>39</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>Dihydroxyoxalat: C<sub>43</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>

Molgewicht: Base: 555,80 g/mol

Dihydroxyoxalat: 735,87 g/mol



Ausbeute: 68 %

Elementaranalyse: theoret. Dihydroxyoxalat•2H<sub>2</sub>O: C 66.91% H 6.92% N 5.44%

gef. Dihydroxyoxalat•2H<sub>2</sub>O: C 66.78% H 6.89% N 5.40%

MS (ES+): M+H

Rf (LM5): 0,32

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

(Dihydroxyoxalat):  $\delta$  [ppm] = 1.24-2.15 (m, 10H, 2[-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-], -CH<sub>2</sub>-CH-),  
3.29-3.31 (m, 15H, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>2</sub>-, -N<sub>Is</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.92 (t, 1H, -CH-), 6.70  
(s, 2H, -C<sub>Is/aromat</sub>-CH-), 7.21-7.80 (m, 18H, -CH<sub>aromat</sub>-)

### 5-(4-[4-Methylpiperazinyl]-butyl)-5H-dibenz[b,f]azepin (95)

**95** wird nach *Methode 2* aus **87** und 1-Methylpiperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

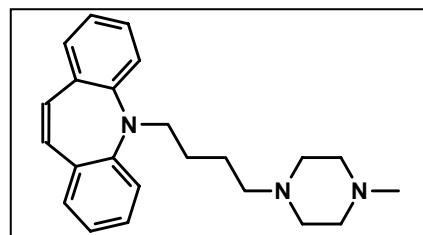
Summenformel: Base: C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>

Dihydroxymaleinat: C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>

Molgewicht: Base: 347,50 g/mol

Dihydroxymaleinat: 579,65 g/mol

Ausbeute: 92 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 64.24% H 6.43% N 7.25%

gef. Dihydroxymaleinat: C 64.89% H 6.12% N 7.01%

MS (ES+): M+H

Rf (LM5): 0,39

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

(Dihydroxyoxalat):  $\delta$  [ppm] = 1.54-1.57 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.17-2.69 (m, 13H, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>2</sub>-, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.71 (t, 2H, -N<sub>Is</sub>-CH<sub>2</sub>-), 6.70 (s, 2H, -C<sub>aromat</sub>-CH-), 6.98-7.78 (m, 8H, -CH<sub>aromat</sub>-)

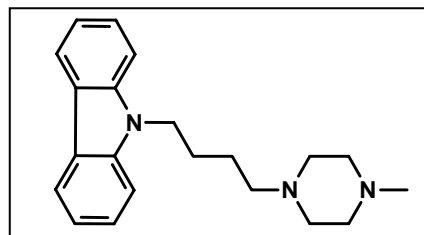
### 9-(4-[4-Methylpiperazinyl]-butyl)-9H-carbazol (96)

**96** wird nach *Methode 2* aus **85** und 1-Methylpiperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxyoxalat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{21}H_{27}N_3$   
 Dihydroxyoxalat:  $C_{25}H_{31}N_3O_8$

Molgewicht: Base: 321,46 g/mol  
 Dihydroxyoxalat: 501,53 g/mol

Ausbeute: 86 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxyoxalat•H<sub>2</sub>O: C 57.80% H 6.40% N 8.09%

gef. Dihydroxyoxalat•H<sub>2</sub>O: C 57.80% H 6.40% N 8.09%

MS (ES<sup>+</sup>): M+H

R<sub>f</sub> (LM5): 0,24

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.53-1.61 (m, 2H, -N<sub>carb</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.86-1.93 (m, 2H, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>/kette-), 2.27 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.33-2.43 (m, 10H, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>2</sub>-), 4.31 (t, 2H, -N<sub>carb</sub>-CH<sub>2</sub>-), 7.18-8.09 (m, 8H, -CH<sub>aromat</sub>)

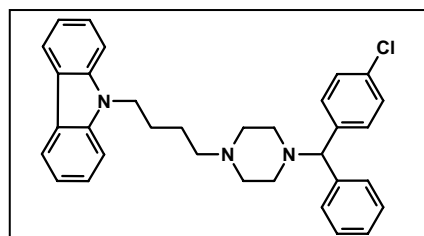
### 9-(4-[4-(4-Chlorbenzhydryl)-piperazinyl]-butyl)-9H-carbazol (97)

**97** wird nach *Methode 3* aus **85** und 1-[(4-Chlorphenyl)(phenyl)-methyl]-piperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxyoxalat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{33}H_{34}ClN_3$   
 Dihydroxyoxalat:  $C_{35}H_{36}ClN_3O_4$

Molgewicht: Base: 508,10 g/mol  
 Dihydroxyoxalat: 688,17 g/mol

Ausbeute: 71 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxyoxalat: C 64.58% H 5.57% Cl 5.15 N 6.11%

gef. Dihydroxyoxalat: C 65.08% H 5.73% Cl 5.14 N 6.23%

MS (ES<sup>+</sup>): M+H

R<sub>f</sub> (LM5): 0,74

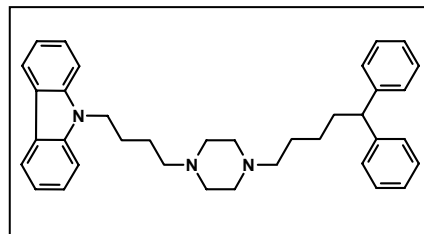
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

(Dihydroxyoxalat): δ [ppm] = 1.57-1.65 (m, 2H, -N<sub>carb</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.85-1.92 (m, 2H, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>/kette-), 2.38-2.47 (m, 10H, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>2</sub>ring-), 4.18 (s, 1H, -CH-), 4.29-4.32 (t, 2H, -N<sub>carb</sub>-CH<sub>2</sub>-), 7.17-8.08 (m, 17H, -CH<sub>aromat</sub>-)

**9-[4-(4-[5,5-Diphenylpentyl]-piperazinyl)-butyl]-9H-carbazol (98)**

**98** wird nach *Methode 2* aus **85** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxyoxalat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{37}H_{43}N_3$   
 Dihydroxyoxalat:  $C_{39}H_{45}N_3O_4$   
 Molgewicht: Base: 529,76 g/mol  
 Dihydroxyoxalat: 745,87 g/mol  
 Ausbeute: 78 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxyoxalat•2H<sub>2</sub>O: C 66.02% H 6.89% N 5.63%

gef. Dihydroxyoxalat•2H<sub>2</sub>O: C 66.42% H 6.79% N 5.58%

MS (ES<sup>+</sup>): M+H

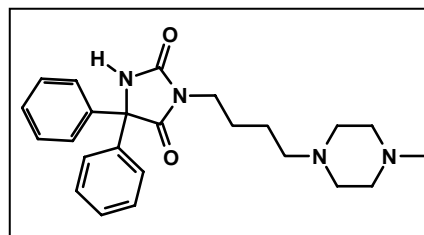
R<sub>f</sub> (LM5): 0,65

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.43-1.60 (m, 6H, 3[-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-]), 1.85-1.98 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH-), 2.19-2.56 (m, 12H, -CH<sub>2</sub><sub>pip</sub>-N-), 4.08-4.13 (m, 1H, -CH-), 4.29-4.33 (t, 2H, N<sub>carb</sub>-CH<sub>2</sub>-), 7.12-8.09 (m, 18H, -CH<sub>aromat</sub>-)

**3-[4-(4-Methylpiperazinyl)-butyl]-5,5-diphenylimidazolidin-2,4-dion (99)**

**99** wird nach *Methode 2* aus **86** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{24}H_{30}N_4O_2$   
 Dihydroxymaleinat:  $C_{32}H_{38}N_4O_{10}$   
 Molgewicht: Base: 406,52 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 638,67 g/mol  
 Ausbeute: 92 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 60.18% H 6.00% N 8.77%

gef. Dihydroxymaleinat: C 60.54% H 5.58% N 8.52%

MS (ES<sup>+</sup>): M+H

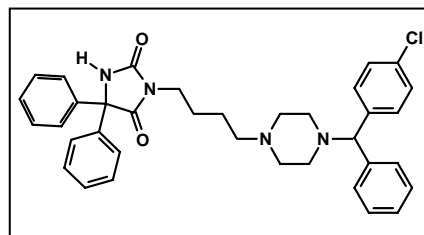
R<sub>f</sub> (LM3): 0,41

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1,38-1.68 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.23 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2.30-2.60 (m, 10H, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.56-3.60 (m, 2H, -N<sub>pheny</sub>-CH<sub>2</sub>-), 7.29-7.38 (m, 10H, -CH<sub>aromat</sub>-)

### 3-(4-[4-(4-Chlorphenyl)(phenyl)methyl-piperazinyl]-butyl)-5,5-diphenylimidazolidin-2,4-dion (101)

**101** wird nach *Methode 3* aus **86** und 1-[(4-Chlorphenyl)(phenyl)-methyl]-piperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxyoxalat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{36}H_{37}ClN_4O_2$   
 Dihydroxyoxalat:  $C_{40}H_{37}ClN_4O_2$   
 Molgewicht: Base: 593,16 g/mol  
 Dihydroxyoxalat: 773,23 g/mol  
 Ausbeute: 74 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxyoxalat•H<sub>2</sub>O: C 60.72% H 5.48% Cl 4.48% N 7.08%  
 gef. Dihydroxyoxalat•H<sub>2</sub>O: C 60.56% H 5.45% Cl 4.61% N 7.11%

MS (ES+): M+H

R<sub>f</sub> (LM5): 0,66

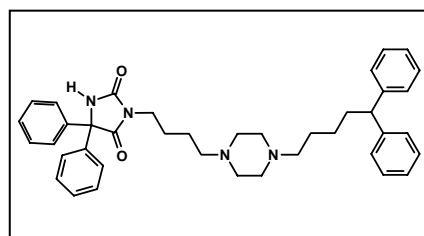
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

(Dihydroxyoxalat):  $\delta$  [ppm] = 1.57-1.63 (m, 2H, -N<sub>pheny</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 1.68-1.73 (m, 2H, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.10-3.14 (m, 10H, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.62 (t, 2H, -N<sub>pheny</sub>-CH<sub>2</sub>-), 4.39 (s, 1H, -CH-), 7.21-7.45 (m, 19H, -CH<sub>aromat</sub>-)

### 3-(4-(4-(5,5-Diphenylpentyl)-piperazinyl)-butyl)-5,5-diphenylimidazolidin-2,4-dion (102)

**102** wird nach *Methode 2* aus **86** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{40}H_{46}N_4O_2$   
 Dihydroxymaleinat:  $C_{48}H_{54}N_4O_{10}$   
 Molgewicht: Base: 614,83 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 846,97 g/mol  
 Ausbeute: 81 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 68.07% H 6.43% N 6.61%  
 gef. Dihydroxymaleinat: C 68.45% H 6.26% N 7.08%

MS (ES+): M+H

R<sub>f</sub> (LM5): 0,63



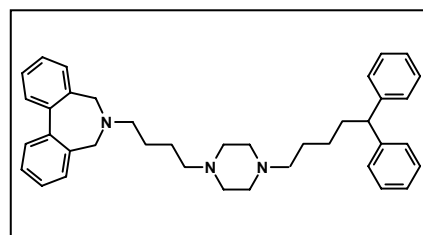
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

(Dihydroxymaleinat):  $\delta$  [ppm] = 1.33-2.14 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH-CH<sub>2</sub>-), 2.63-3.14 (m, 12H, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.60 (t, 2H, -N<sub>pheny</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.91 (t, 1H, -CH-), 6.27 (s, 4H, -HC=CH<sub>maleinat</sub>-), 7.12-7.43 (m, 20H, -CH<sub>aromat</sub>-)

**6-(4-[4-(5,5-Diphenylpentyl)-piperazinyl]-butyl)-6,7-dihydro-5H-dibenz[c,e]azepin (103)**

**103** wird nach *Methode 2* aus **88** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxyoxalat gefällt.

Summenformel: Base: C<sub>39</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>  
 Dihydroxyoxalat: C<sub>43</sub>H<sub>51</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>  
 Molgewicht: Base: 557,82 g/mol  
 Dihydroxyoxalat: 737,89 g/mol  
 Ausbeute: 58 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxyoxalat•2H<sub>2</sub>O: C 66.73% H 7.16% N 5.43%

gef. Dihydroxyoxalat•2H<sub>2</sub>O: C 66.42% H 6.79% N 5.58%

MS (ES<sup>+</sup>): M+H

R<sub>f</sub> (LM5): 0,65

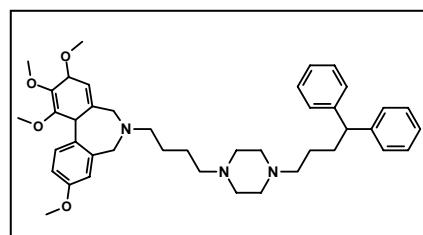
<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

(Dihydroxyoxalat):  $\delta$  [ppm] = 1.27-1.64 (m, 8H, 2[-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-]), 2.05-2.11 (q, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 2.56-2.60 (t, 2H, -N<sub>sub5</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.23-3.30 (m, 12H, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.32-3.51 (dd, 4H, -N<sub>sub5</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>aromat</sub>-), 3.89 (t, 1H, -CH-), 7.09-7.63 (m, 18H, -CH<sub>aromat</sub>-)

**6-(4-[4-(4,4-Diphenylbutyl)-piperazinyl]-butyl)-1,2,3,9-tetramethoxy-6,7-dihydro-5H-dibenz[c,e]azepin (104)**

**104** wird nach *Methode 2* aus **90** und **61/C** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base: C<sub>42</sub>H<sub>53</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
 Dihydroxymaleinat: C<sub>43</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>  
 Molgewicht: Base: 663,90 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 896,04 g/mol  
 Ausbeute: 46 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 67.02% H 6.86% N 4.69%

gef. Dihydroxymaleinat: C 66.72% H 6.99% N 4.58%

MS (ES+): M+H

Rf (LM5): 0,67

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)

(Dihydroxymaleinat):  $\delta$  [ppm] = 1.47-1.51 (m, 8H, 3[-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-], -CH<sub>2</sub>-CH-), 2.07-2.13 (m, 12H, -N<sub>pip</sub>-CH<sub>2</sub>-), 2.61-2.66 (m, 2H, -N<sub>sub6</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.18-3.20 (m, 3H, -O-CH<sub>3</sub>-), 3.73 (t, 1H, -CH-), 3.85-3.97 (m, 13H, 3[-O-CH<sub>3</sub>-], 2[-N<sub>sub6</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>aromat</sub>-]), 6.27 (s, 2H, -CH<sub>maleinat</sub>-), 7.10-7.27 (m, 14H, -CH<sub>aromat</sub>-)

### 1-{3-[4-(4,5-Bis[4-bromphenyl]-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-methyl-piperazin (163)

**163** wird nach *Methode 2* aus **160** und 1-Methylpiperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

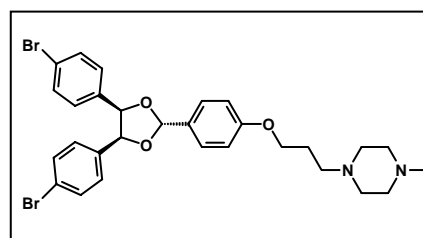
Summenformel: Base: C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Dihydroxymaleinat: C<sub>37</sub>H<sub>40</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>

Molgewicht: Base: 616,39 g/mol

Dihydroxymaleinat: 848,53 g/mol

Ausbeute: 86 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 52.37% H 4.75% Br 18.83% N 3.30%

gef. Dihydroxymaleinat: C 52.23% H 4.89% Br 19.06% N 3.16%

MS (ES+): M+H

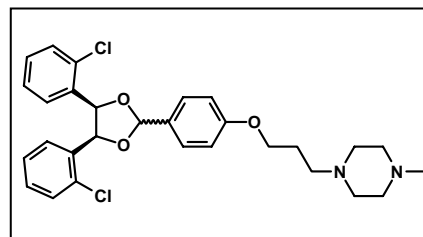
Rf (LM2): 0,39

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.93-2.00 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.28 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.50-2.54 (m, 10H, -CH<sub>2</sub><sub>pip/kette</sub>-), 4.03 (t, 2H, J=6Hz, -O-CH<sub>2</sub>-), 5.32 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 6.70 (s, 1H, -CHOO-), 6.85-7.48 (m, 14h, -CH<sub>aromat</sub>-)

### 1-{3-[4-(4,5-Bis[2-chlorphenyl]-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-methyl-piperazin (165)

**165** wird nach *Methode 2* aus **161** und 1-Methylpiperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{29}H_{32}Cl_2N_2O_3$   
 Dihydroxymaleinat:  $C_{37}H_{40}Cl_2N_2O_{11}$   
 Molgewicht: Base: 527,49 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 759,63 g/mol  
 Ausbeute: 82 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 58.50% H 5.31% Cl 9.33% N 3.69%  
 gef. Dihydroxymaleinat: C 58.41% H 5.25% Cl 9.28% N 3.76%

MS (ES+): M+H

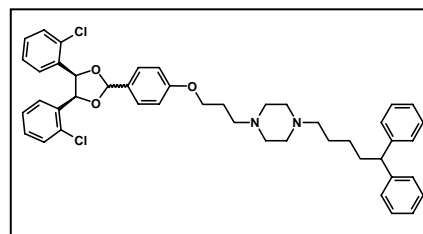
Rf (LM2): 0,38

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.93-2.00 (m, 2H,  $-CH_2-$ ), 2.28 (s, 3H,  $-N-CH_3$ ), 2.50-2.54 (m, 10H,  $-CH_2$ <sub>pip/kette</sub>-), 4.03 (t, 2H, J=6Hz,  $-O-CH_2-$ ), 5.91 (s, 2H,  $-O-CHPh-CHPh-O_{trans}$ ), 6.02 (s, 2H,  $-O-CHPh-CHPh-O_{cis}$ ), 6.13 (s, 1H,  $-CHOO_{cis}$ ), 6.77 (s, 1H,  $-CHOO_{trans}$ ), 6.92-7.69 (m, 14H,  $-CH_{aromat-}$ )

### 1-{3-[4-(4,5-Bis[2-chlorphenyl]-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(5,5-diphenylpent-1-yl)-piperazin (166)

**166** wird nach *Methode 2* aus **161** und **61/D** synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Essigester-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

Summenformel: Base:  $C_{45}H_{48}Cl_2N_2O_3$   
 Dihydroxymaleinat:  $C_{37}H_{40}Cl_2N_2O_{11}$   
 Molgewicht: Base: 735,79 g/mol  
 Dihydroxymaleinat: 967,94 g/mol  
 Ausbeute: 68 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 65.77% H 5.83% Cl 7.33% N 2.89%  
 gef. Dihydroxymaleinat: C 65.83% H 5.72% Cl 7.22% N 2.83%

MS (ES+): M+H

Rf (LM2): 0,38

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.24-1.33 (m, 2H,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH-$ ), 1.51-1.54 (m, 2H,  $-CH_2-CH_2-CH_2-CH-$ ), 1.95-2.07 (m, 4H,  $-O-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH-$ ), 2.28-2.53 (m, 12H,  $-N-CH_2-$ ), 3.87 (t, 1H,  $-CH-Ph_2$ ), 4.02-4.07 (m, 2H,  $-O-CH_2-$ ), 5.91 (s, 2H,  $-O-CHPh-CHPh-O_{trans}$ ), 6.01 (s, 2H,  $-O-CHPh-CHPh-O_{cis}$ ), 6.13 (s, 1H,  $-CHOO_{cis}$ ), 6.77 (s, 1H,  $-CHOO_{trans}$ ), 6.93-7.63 (m, 14H,  $-CH_{aromat-}$ )

### 1-{3-[4-(4,5-Bis[4-fluorphenyl]-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-methyl-piperazin (167)

**167** wird nach *Methode 2* aus **162** und 1-Methylpiperazin synthetisiert. Die säulenchromatografische Aufreinigung erfolgt über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität. Die entstandene Base wird als Dihydroxymaleinat gefällt.

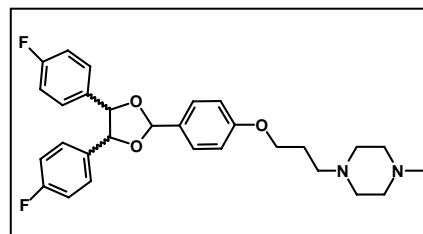
Summenformel: Base:  $C_{29}H_{32}F_2N_2O_3$

Dihydroxymaleinat:  $C_{37}H_{40}F_2N_2O_{11}$

Molgewicht: Base: 494,58 g/mol

Dihydroxymaleinat: 726,72 g/mol

Ausbeute: 89 %



Elementaranalyse: theoret. Dihydroxymaleinat: C 61.15% H 5.55% F 5.23% N 3.85%

gef. Dihydroxymaleinat: C 60.97% H 5.54% F 5.38% N 3.79%

MS (ES+): M+H

R<sub>f</sub> (LM2): 0,33

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.96-1.99 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 2.29 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>), 2.50-2.55 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>pip/kette-), 4.04 (t, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-), 4.81-4.86 (m, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-), 6.32 (s, 1H, -CHOO-), 6.91-7.54 (m, 14h, -CH<sub>aromat</sub>-)

## 4.2.4 Ausgangsstoffe und Produkte der *Grignard*- und *Wittig*-Umsetzungen

### 4.2.4.1 Ausgangsstoffe für nachfolgende *Grignard*-Reaktionen

#### 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)butan-1-ol (105)

**105** wurde aus 4-Chlorbutan-1-ol und 1-Methylpiperazin nach einer Vorschrift von *Hromatka* et al.<sup>105</sup> synthetisiert. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur<sup>105</sup>.

#### 2-(4-Chlorbutoxy)tetrahydro-2H-pyran (106)

**106** wurde aus 4-Chlorbutanol und 3,4-Dihydro-2H-pyran nach einer Vorschrift von *Hester* et al.<sup>112</sup> synthetisiert. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur<sup>112</sup>.

#### 1-Methyl-4-[4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)butyl]-piperazin (107)

10 mmol **106** werden in 10 ml 1-Methylpiperazin gelöst und wird für 3 h bei 120 °C gerührt. Nach Abschluss der Umsetzung gibt man 30 ml Essigester und 30 ml Wasser zum Ansatz und wäscht die organische Phase noch zweimal mit Wasser. Man trocknet über Natriumsulfat und engt am Rotationsverdampfer ein. Der Rückstand wird durch Flashsäulenchromatographie

über einen Chloroform/Methanol-Gradienten steigender Polarität unter Erhalt von **106** aufgereinigt.

Summenformel:  $C_{14}H_{28}N_2O_2$

Molgewicht: 256,38 g/mol

Ausbeute: 78 %

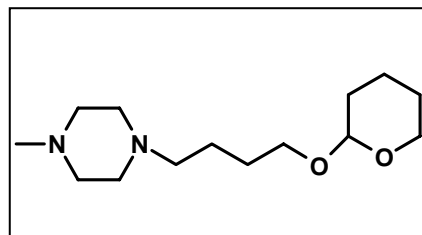
Elementaranalyse: theoret.: C 65.59% H 11.01% N 10.93%

gef.: C 64.14% H 12.21% N 11.32%

MS (ES+): M+H

Rf (LM2): 0,34

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.78-1.89 (m, 10H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2_{\text{kette-}}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2_{\text{THP-}}$ ), 2.28 (s, 3H,  $-\text{N}-\text{CH}_3$ ), 2.34-2.68 (m, 10H,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 3.27-3.48 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2_{\text{kette-}}$ ), 3.71-3.95 (m, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2_{\text{THP-}}$ ), 4.15-4.24 (m, 1H,  $-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$ )



#### 4-[(4-Methoxybenzyl)oxy]butan-1-ol (**145**)

wurde aus 1,4-Butandiol und 4-Methoxybenzylchlorid nach einer Vorschrift von *Choy et al.*<sup>121</sup> synthetisiert. Die experimentellen Daten entsprechen der Literatur.

#### 1-[(4-Brombutoxy)methyl]-4-methoxybenzen (**147**)

In eine Lösung von 10 mmol **145** und 15 mmol Triethylamin in 30 ml abs. Chloroform tropft man bei 0 °C unter Rühren und Argonatmosphäre 15 mmol Methansulfonsäurechlorid zu. Der Ansatz wird für 24 h bei RT gerührt und dünnschichtchromatografisch verfolgt. Danach extrahiert man mit 30 ml 1 N wässriger HCl, trennt die organische Phase ab und wäscht jeweils ein Mal mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser. Anschließend wird über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Das erhaltene Mesylat wird ohne weitere Aufarbeitung dem nächsten Reaktionsschritt zugeführt.

Dafür wird das Mesylat in 40 ml abs. Aceton mit einem Überschuss an Litiumbromid gelöst und bei RT für 24 h gerührt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer und gibt zum Rückstand jeweils 30 ml Wasser und Diethylether. Man trennt die organische Phase ab, wäscht noch zwei Mal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der Rückstand wird säulenchromatografisch über einen Heptan/Diethylether-Gradienten steigender Polarität unter Erhalt von **145** aufgereinigt.

Summenformel:  $C_{12}H_{17}BrO_2$

Molgewicht: 273,31 g/mol

Ausbeute: 62 %

Elementaranalyse: theoret.: C 52.76% H 6.27% Br 29.25%

gef.: C 53.43% H 6.36% Br 28.25%

MS (ES+): M+H

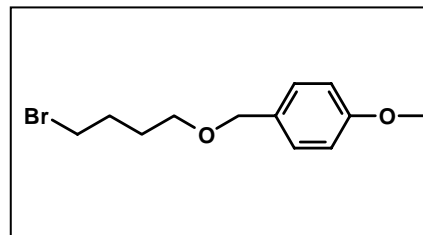
Rf (LM1): 0,53

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.69-1.76 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 1.93-1.98 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ),

3.39-3.47 (m, 4H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{Br}$ ), 3.79 (s, 3H,  $-\text{O}-\text{CH}_3$ ),

4.41 (s, 2H,  $\text{Ph}-\text{O}-\text{CH}_2-$ ), 6.84-6.88 (m, 2H,  $-\text{CH}_{\text{aromat}^*}$ ), 7.21-7.26

(m, 2H,  $-\text{CH}_{\text{aromat}^*}$ )



#### 4.2.4.2 Darstellung der Spiro-Verbindung

##### 8-Methyl-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decan-carbonat (**100**)

10 mmol 1,4-Dibrombutan werden in 20 ml Methylpiperazin gelöst und unter Rühren für 3 h auf 100 °C erhitzt. Danach lässt man abkühlen und gibt zum Ansatz 50 ml Chloroform und 50 ml wässrige Natriumbicarbonatlösung. Die wässrige Phase wird mehrfach mit Chloroform gewaschen, anschließend eingengt und man erhält **100** als farbloses Salz.

Summenformel: Spiro-Kation:  $C_{19}H_{38}N_4O_3$

Salz:  $C_9H_{19}N_2$

Molgewicht: Spiro-Kation: 155,26 g/mol

Salz: 370,53 g/mol

Ausbeute: 63 %

Elementaranalyse: theoret. Salz: C 61.59% H 10.34% N 15.12%

gef. Salz: C 61.42% H 10.02% N 14.89%

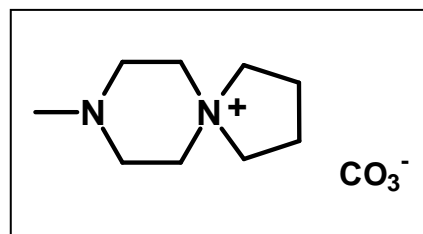
MS (ES+):  $M_{\text{Kation}}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.07-2.09 (m, 4H,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ), 2.24 (s, 3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ ), 2.69-2.72

(m, 4H,  $-\text{N}-\text{CH}_2-$ ), 3.34-3.36 (m, 4H,  $-\text{N}^+-\text{CH}_2/6\text{-Ring-}$ ), 3.46-3.49

(m, 4H,  $-\text{N}^+-\text{CH}_2/5\text{-Ring-}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 20.97, 43.79, 48.96, 58.95, 168.27



#### 4.2.4.3 Produkt der *Grignard*-Reaktion

##### 9-But-3-enyl-9H-fluoren-9-ol (120)

10mmol 4-Brombut-1-en löst man in 40 ml abs. Diethylether. Etwa 5 ml dieser Lösung werden unter Argonatmosphäre zu 10 mmol Magnesiumspänen unter Rühren getropft. Nach dem Anspringen der Reaktion, erkennbar am Auftreten einer leichten Trübung, kühlt man von außen mit Wasser und tropft den Rest der 4-Brombut-1-en-Lösung so zu, dass der Diethylether gelinde siedet. Danach rührt man noch für 1 h bei RT bis praktisch alles Magnesium gelöst ist.

In diese *Grignard*-Reagens-Lösung tropft man unter Rühren 8 mmol Fluoren-9-on gelöst in 40 ml Diethylether zu. Man rührt für 3 h bei RT und hydrolysiert danach durch Zugabe von 30 g zerstoßenen Eis und löst den entstandenen Niederschlag mit gesättigter Ammoniumchloridlösung. Die organische Schicht wird abgetrennt und die wässrige Phase noch zwei Mal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatografisch über einen Heptan/Diethylether-Gradient steigender Polarität unter Erhalt von **120** aufgereinigt.

Summenformel: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O

Molgewicht: 236,31 g/mol

Ausbeute: 52 %, weiße Kristalle Fp.: 84-86 °C

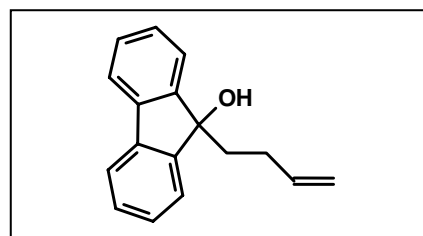
Elementaranalyse: theoret.: C 86.41% H 6.82%

gef.: C 86.19% H 6.76%

MS (GC/MS): m/z

R<sub>f</sub> (LM1): 0,31

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.64-1.69 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 2.01 (s, 1H, -OH), 2.23-2.26 (m, 2H, -C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH), 4.79-4.86 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>), 5.61-5.65 (m, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>), 7.24-7.61 (m, 8H, -CH<sub>aromat</sub>-)



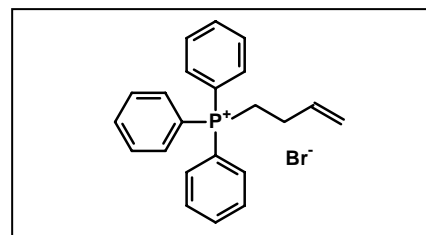
#### 4.2.4.4 Ausgangsstoffe für die Wittig-Reaktionen

##### (But-3-enyl)phosphoniumbromid (175)

0,1 mol 4-Brombut-1-en und 0,1 mol Triphenylphosphin werden zusammengegeben und für 10 h bei 90 °C kräftig gerührt. Danach lässt man abkühlen, gibt 100 ml Diethylether zum Ansatz und rührt für eine weitere Stunde. Das dabei ausfallende Produkt wird abgesaugt und aus wenig Acetonitril umkristallisiert.

Summenformel: Phosphonium-Ion:  $C_{22}H_{22}P$   
 Salz:  $C_{22}H_{22}BrP$

Molgewicht: Phosphonium-Ion: 317,39 g/mol  
 Salz: 397,29 g/mol



Ausbeute: 73 %

Elementaranalyse: theoret. Salz: C 66.51% H 5.58% Br 20.11% P 7.80%  
 gef. Salz: C 66.44% H 5.59% Br 20.13% P 6.95%

MS (ES+):  $M_{\text{Kation}}$

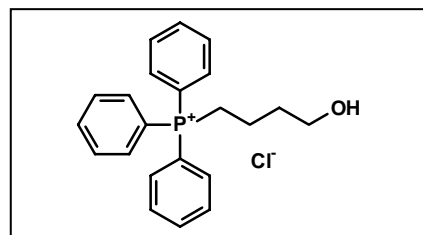
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.42-2.45 (m, 2H, =CH-CH<sub>2</sub>-), 3.48-3.55 (m, 2H, -P-CH<sub>2</sub>-),  
 5.08-5.18 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5.87-5.91 (m, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>),  
 7.73-7.91 (m, 15H, -CH<sub>aromat</sub>-)

##### (4-Hydroxybutyl)phosphoniumchlorid (176)

**158** synthetisiert man analog **157** unter Einsatz von 4-Chlorbutan-1-ol.

Summenformel: Phosphonium-Ion:  $C_{22}H_{14}OP$   
 Salz:  $C_{22}H_{14}ClOP$

Molgewicht: Phosphonium-Ion: 335,40 g/mol  
 Salz: 370,85 g/mol



Ausbeute: 78 %

Elementaranalyse: theoret. Salz: C 71.25% H 6.52% Cl 9.56% P 8.35%  
 gef. Salz: C 70.52% H 6.45% Cl 10.01% P 9.12%

MS (ES+):  $M_{\text{Kation}}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.74-2.03 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), 3.40-3.44 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-OH),  
 3.58-3.65 (m, 2H, P<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-), 7.72-7.90 (m, 15H, -CH<sub>aromat</sub>-)



## 5 Literaturverzeichnis

- 1 J. Ford, E. Bruggemann, I. Pastan, M. Gottesmann, W. Hait, *Cancer Research* **1990**, 50, 1748-1756
- 2 P. Nuhn, *DAZ* **2000**, 48, 5544-5556
- 3 M. Richter, *Dissertation* **2005**, Martin-Luther-Universität Halle
- 4 M. Gottesmann, I. Pastan, *Annu. Rev. Biochem.* **1993**, 62, 385
- 5 M. Liscovitch, Y. Lavie, *Idrugs* **2002**, 4, 349-355
- 6 M. Escobar Castillo, *Dissertation* **2000**, Martin-Luther-Universität Halle
- 7 R. Juliano, V. Ling, *Biochim. Biophys. Acta* **1976**, 455, 152-162
- 8 U. German, *Eur. J. Cancer* **1996**, 32A, 927-944
- 9 C. Avendano, J. Menéndez, *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 159-193
- 10 I. Pajeva, C. Globisch, M. Wiese, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2523-2533
- 11 J. Lin, M. Yamazaki, *Clinical Pharmacokinetics* **2003**, 42, 59-98
- 12 S. Cole, G. Bardwaj, J. Gerlach, J. Mackie, C. Grant, K. Almquist, *Science* **1992**, 258, 1650-1654
- 13 P. Borst, R. Evers, M. Kool, J. Wijnholds, *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, 92, 1295-1302
- 14 T. K. Bera, S. Lee, G. Salvatore, B. Lee, I. Pastan, *Mol. Med.* **2001**, 7, 509-516
- 15 T. K. Bera, C. Ivarone, V. Kumar, S. Lee, B. Lee, I. Pastan, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 6997-7002
- 16 G. Altenberg, *Curr. Med. Chem.* **2004**, 4, 53-62
- 17 R. Evers, G. Zaman, L. van Deemter, H. Jansen, J. Calafat, L. Oomen, R. Oude Elferink, P. Borst, A. Schinkel, *J. Clin. Invest.* **1996**, 97, 1211-1218
- 18 G. Jedlitschky, I. Leier, U. Buchholz, K. Barnouin, G. Kurz, D. Keppler, *Cancer Res.* **1996**, 56, 988-994
- 19 C. Meijer, N. Mulder, H. Timmer-Bosscha, W. Peters, E. DeVries, *Int. J. Canc.* **1991**, 49, 582-586
- 20 A. Boumendjel, H. Baubichon-Cortay, D. Trompier, T. Perrotton, A. Di Pietro, *Med. Res. Rev.* **2005**, 4, 453-472
- 21 R. Perona, I. Sánchez-Pérez, *British Journal of Cancer* **2004**, 90, 573-577
- 22 R. Wadkins, P. Houghton, *Biochim. Phys. Acta* **1993**, 225, 1153
- 23 A. Pierre, T. Dunn, L. Kraus-Berthier, S. Leonce, D. Saint-Dizier, G. Regnier, *Invest. New Drugs* **1992**, 10, 137-148

- 
- 24 S. Alahari, N. Dean, M. Fisher, R. Delong, M. Manoharan, K. Tivel, *Mol. Pharmacol.* **1996**, 50, 808-819
- 25 J. Robert, C. Jarry, *J. Med. Chem.* **2003**, 23, 4805-4817
- 26 W. Wilson, S. Bates, A. Fojo, G. Bryant, Z. Zhan, J. Regis, *J. Clin. Oncol.* **1995**, 13, 1995-2004
- 27 E. Warner, D. Hedley, I. Andrulis, R. Myers, M. Trudeau, D. Warr, *Clin. Cancer. Res.* **1998**, 4, 1451-1457
- 28 P. Twentyman, N. Bleehen, *Eur. J. Cancer* **1991**, 27, 1639-1642
- 29 M. Baer, S. George, R. Dodge, K. O'Loughlin, H. Minderman, M. Caligiuri, *Blood* **2002**, 100, 1224-1232
- 30 W. Sato, N. Fukazawa, O. Nakanishi, M. Baba, T. Suzuki, O. Yano, *Canc. Chemoth. Pharm.* **1995**, 35, 271-277
- 31 A. Hilgeroth, J. Molnár, E. De Clercq, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 3772-3775
- 32 A. Senior, *Acta Physiol. Scand.* **1998**, 163, 213-218
- 33 T. Litman, T. Zeuthen, T. Skovsgaard, W. Stein, *Biochim. Biophys. Acta* **1997**, 1361, 159-168
- 34 A. Safa, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, 85, 7187-7191
- 35 L. Greenberger, *J. Biol. Chem.* **1997**, 272, 20913-20919
- 36 T. Loo, D. Clarke, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 39272-39278
- 37 T. Loo, D. Clarke, *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 19435-19438
- 38 A. Shapiro, V. Ling, *Eur. J. Biochem.* **1997**, 250, 130-137
- 39 A. Shapiro, K. Fox, P. Lam, V. Ling, *Eur. J. Biochem.* **1999**, 259, 841-850
- 40 R. Kondratov, P. Komarov, Y. Becker, A. Ewenson, A. Gudkov, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2001**, 98, 14078-14083
- 41 C. Martin, G. Berridge, C. Higgins, P. Mistry, P. Charlton, R. Callaghan, *Mol. Pharmacol.* **2000**, 58, 624-632
- 42 A. Garrigues, N. Loiseau, M. Delaforge, J. Ferte, M. Garrigos, F. Andre, S. Orłowski, *Mol. Pharmacol.* **2002**, 62, 1288-1298
- 43 S. Scala, N. Akhmed, U. Rao, K. Paull, L. Lan, B. Dickstein, J. Lee, *Mol. Pharmacol.* **1997**, 51, 1024-1033
- 44 J. Zamora, H. Pearse, W. Beck, *Mol Pharmacol.* **1988**, 33, 454-462
- 45 M. Wiese, I.K. Pajewa, *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 685-713
- 46 M. Schmidt, A. Langner, A. Büge, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 335 **2002**, Suppl. 1, 98

- 
- 47 H. Pearce, A. Safa, N. Bach, M. Winter, M. Cirtain, W. Beck, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1989**, 86, 5128-5132
- 48 H. Pearce, M. Winter, W. Beck, *Adv. Enzyme. Regul.* **1990**, 357-373
- 49 W. Hait, D. Aftab, *Biochem. Pharmacol.* **1992**, 43, 103-107
- 50 T. Suzuki, N. Fukazawa, K. San-nohe, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2047-2052
- 51 A. Seelig, *Eur. J. Biochem.* **1998**, 13, 317-336
- 52 A. Seelig, E. Landwojtowicz, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2000**, 12, 31-40
- 53 W. Loo, D. Clarke, *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 44332-44338
- 54 S. Ekins, R. Kim, B. Leake, A. Dantzig, E. Schuetz, L. Lan, *Mol. Pharmacol.* **2002**, 61, 964-973
- 55 I. Pajeva, M. Wiese, *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5671-5686
- 56 S. Döppenschmitt, H. Spahn-Langguth, C. Regårdh, P. Langguth, *Pharm. Res.* **1998**, 15, 1001-1006
- 57 Organikum **2001**, Autorenkollektiv, Wiley VCH, 21. Auflage
- 58 H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag Stuttgart **1991**, 22. überarbeitete und aktualisierte Auflage
- 59 F.F. Blicke, E.L. Schumann, *J. of the Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2613-2615
- 60 L. Brasili, C. Sorbi, S. Franchini, M. Manicardi, P. Angeli, G. Marucci, A. Leonardi, E. Poggesi, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 1504-1511
- 61 M. Aepkers, B. Wünsch, *Arch. Pharm. (Weinheim Germany)* **2004**, 337, 67-75
- 62 K. Peter, C. Vollhardt, *Organische Chemie*, VCH Verlagsgesellschaft, 1. Auflage **1988**
- 63 L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, 26, 2729
- 64 R. G. Jones, *J. Am. Soc.* **1955**, 77, 4074
- 65 E. Schwenk, G. Fleischer, B. Whitman, *J. Am. Soc.* **1938**, 60, 1702
- 66 L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, 40, 3903
- 67 C. A. MacKinzie, J. H. Stocker, *J. Org. Chem.* **1955**, 20, 1695
- 68 C. D. Hurd, M. A. Pollack, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 1905
- 69 J. Klein, E. D. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 3452
- 70 L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, 47, 3171
- 71 Thuy, Maitte, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 2558
- 72 U. Goetze, E. Braun, *Chem. Ber.* **1906**, 39, 3003-3006
- 73 William E., *Journal of Organic Chemistry* **1973**, 38, 1361-1365
- 74 H. Bredereck, F. Effenberger, G. Simchen, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 1350-1355

- 
- 75 H. Brederick, G. Simchen, S. Rebsdatt, W. Kanthlehner, P. Horn, R. Wahl, H. Hoffmann, P. Grieshaber, *Chem. Ber.* **1968**, 101, 41-43
- 76 W. Kantlehner, H.-D. Gutbrod, P. Groß, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, 690
- 77 W. Kantlehner, H.-D. Gutbrod, P. Groß, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 522
- 78 W. Kantlehner, H.-D. Gutbrod, P. Groß, *Liebigs Ann. Chem.* **1979**, 1362
- 79 W. Kantlehner, H.-D. Gutbrod, P. Groß, *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, 246-252
- 80 L. Ceita, A. Maiti, R. Mestres, A. Tortajada, *J. Chem. Res. Synopses* **2001**, 10, 403-404, 1023-1055
- 81 M. Farinies, J. Soulier, R. Soulier, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 3, 1066-1071
- 82 G. Flad, R. Sabourin, P. Chovin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1975**, 5-6, 1347-1356
- 83 M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart – New York **1995**, 5. Auflage, 86-142
- 84 A. Clerici, O. Porta, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 76-81
- 85 D. Buisson, S. El Baba, R. Azerad, *Tetrahedron Letters* **1986**, 37, 4453-4454
- 86 M. Nakatsuji, Y. Hata, T. Fujihara, K. Yamamoto, M. Sasaki, H. Takekuma, M. Yoshihara, T. Minematsu, S. Takekuma, *Tetrahedron* **2004**, 28, 5983-6000
- 87 K. Tanaka, S. Kishigami, F. Toda, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2981-2983
- 88 R. Rieke, S. Kim, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5235-5239
- 89 R. Popielarz, D. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3068-3082
- 90 Marlen Teitge, *Diplomarbeit* **2004**, Martin-Luther-Universität Halle
- 91 J.M. Hawkins, G.C. Fu, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2820-2822
- 92 *Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe*, CD-ROM-Fachdatenbank, Springer-Verlag Heidelberg **2003**
- 93 E. Mutschler, G. Geisslinger, H. Kroemer, M. Schäfer-Korting, *Mutschler Arzneimittelwirkungen*, Wiss. Verlagsges. mbH **2001**, 8. Auflage
- 94 I. Tsakovska, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, 11, 2889-2899
- 95 J. Guan, D. Kyle, L. Gerena, Q. Zhang, W.K. Milhous, A.J. Lin, *J. Med. Chem.* **2002** 2741-2748
- 96 N. S. Nesunts, S. A. Avetisyan, I. A. Dzhagatspanyan, N. E. Akopyan, O. L. Mndzhoyan, *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal* **1983**, 17(7), 801-806
- 97 P. Sanfilippo, M. Urbanski, J. Press, Z. Hajos, D. Shriver, C. Scott, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 1778-1785
- 98 R. Apodaca, C. Dvorak, W. Xiao, A. Barbier, J. Boggs, S. Wilson, T. Lovenberg, N. Carruthers, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3938-3944

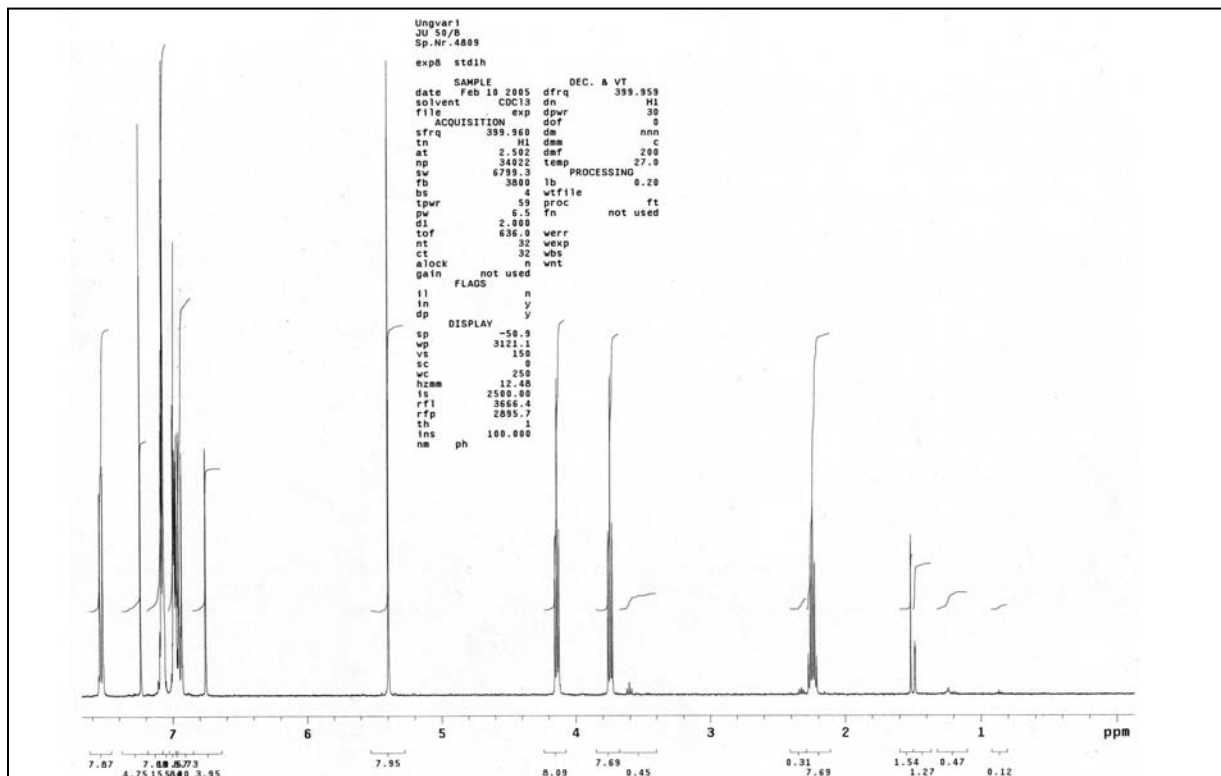
- 
- 99 A.I. Meyers, J.P. Lawson, D.G. Walker, R.J. Lindermann, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5111-5123
- 100 R. Brückner, *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg* **1996**, p 157f.
- 101 A. Raymond, E. Schroeder, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2785-2791
- 102 J. Williams, R. Ptak, J. Drach, L. Townsend, *J. Med.Chem.* **2004**, 47(23), 5773-5782
- 103 V. Bartl, V. Kmonicek, Z. Sedivy, E. Svatek, J. Protiva, M. Protiva, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1984**, 10, 2295-2308
- 104 G. Bonvicino, H. Arlt, K. Pearson, R. Hardy, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 2383-2392
- 105 O. Hromatka, I. Grass, F. Sauter, *Monatshefte für Chemie* **1956**, 87, 701-707
- 106 M. Weidner-Wels, T. Henninger, S. Fraga-Spano, C. Boggs, M. Matheis, D. Ritchie, D. Argentieri, M. Wachter, D. Hlasta, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2004**, 16, 4307-4311
- 107 J. Jilek, J. Pomykacek, Z. Prosek, J. Holubek, E. Svatek, J. Metysova, A. Dlabac, M. Protiva, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1983**, 49, 906-927
- 108 A. Orjales, R. Mosquera, A. Toledo, C. Pumar, L. Labeaga, *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 9, 721-730
- 109 K. Boegesoe, J. Arnt, V. Boeck, A. Christensen, J. Hyttel, K. Jensen, *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2247-2256
- 110 A. G. Anderson, F. J. Freenor, *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 626
- 111 M. Schwarz, J. Oliver, P. Sonnet, *J. Org. Chem.* **1975**, 16, 2410-2411
- 112 J. Hester, J. Gibson, L. Buchanan, M. Cimini, M. Clark, E. Emmert, M. Glavanovic, R. Imbordino, R. LeMay, M. McMillan, S. Perricone, D. Squires, R. Walters, *J. Med. Chem* **2001**, 44, 1099-1115
- 113 J. Yevich, J. New, D. Smith, W. Lobeck, J. Catt, J. Minielli, M. Eison, S. Michael, D. Taylor, L. Riblet, D. Temple, *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 359-369
- 114 Z. Chilmonczik, A. Scelejewska-Woznialowska, J. Cybulski, M. Cybulski, A. Koziol, M. Gdaniec, *Arch. Pharm. (Weinheim Germany)* **1997**, 330, 146-160
- 115 A. Hackling, R. Ghosh, S. Perachon, A. Mann, H. D. Hoeltje, C. Wermuth, J. Schwarz, W. Sippl, P. Sokoloff, H. Stark, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3833-3899
- 116 M. Rajsner, V. Bartl, K. Sindelar, E. Svatek, J. Holubek, J. Metys, M. Protiva, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1979**, 44, 2536-2549

- 
- 117 F. C. Whitmore, R. George, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 64, 1239-1242
- 118 M. Kharasch, S. Kleiger, J. Martin, F. Mayo, *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2305-2307
- 119 E. Vedejs, The *Clemmensen-Reduction* of Ketones in Anhydrous Organic Solvents, *Org. Reactions* **1975**, 22, 401
- 120 D. Todd, The *Wolff-Kishner-Reduction*, *Org. Reactions* **1948**, 4, 378
- 121 N. Choy, Y. Shin, P. Nguyen, D. Curran, R. Balachandran, C. Madiraju, B. Day, *J. Med. Chem.* **2003**, 14, 2846-2864
- 122 C. Fuente, D. Dominguez, *Tetrahedron* **2004**, 44, 10019-10028
- 123 P. Ting, D. Solomon, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 3, 1027-1032
- 124 B. Bowden, D. Cameron, *Tetrahedron Letters* **1977**, 4, 383-384
- 125 F. Pero, C. Cotell, A. Choe, S. Rosenfeld, *Synth. Comm.* **1982**, 4, 299-305
- 126 C. Dufresne, D. Cretney, C. Lau, V. Mascitti, N. Tsou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 18, 1965-1967
- 127 G. Krishnegowda, P. Thimmaiah, R. Hegde, C. Dass, P.J. Houghton, K.N. Thimmaiah, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2002**, 10, 2367-2380
- 128 P. Chiba, T. Erker, M. Galanski, M. Hitzler, G. Ecker, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2002**, 5, 223-228
- 129 J. Ungvári, A. Langner, A. Büge, M. Schmidt, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 335, **2002**, Suppl. 1, 102
- 130 I. Gozlan, D. Ladkani, H. Halpern, M. Rabinovitz, D. Avnir, *J. Heterocyclic. Chem.* **1984**, 21, 613
- 131 X. Li, J. Santos, X. R. Bu, *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 4057-4059
- 132 F. Zaragoza, H. Stephensen, S. Knudsen, M. Sanne, L. Pridal, B. Wulff, K. Rimvall, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 2833-2838
- 133 A. Gopalsamy, M. Shi, *Organic Letters* **2003**, 5, 3907-3909
- 134 J. Janetka, M. Furness, X. Zhang, A. Coop, J. Folk, M. Mattson, A. Jacobson, K. Rice, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3976-3980
- 135 J. Heller, D. J. Lyman, W. A. Hewett, *Makromol. Chem.* **1964**, 73, 48-59
- 136 G. M. Kosolapoff, K. H. Bloss, D. K. Myers, *Zh. Obshch. Khim.* **1968**, 38, 1517-1520
- 137 H. Ito, A. Nisuta, T. Tanaka, H. Kamio, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1986**, 7pp.
- 138 L. Adams, C. Gray, R. Williams, *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 4489-4493
- 139 O. Kimura, T. Osawa, K. Mochida, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1989**, 7pp.

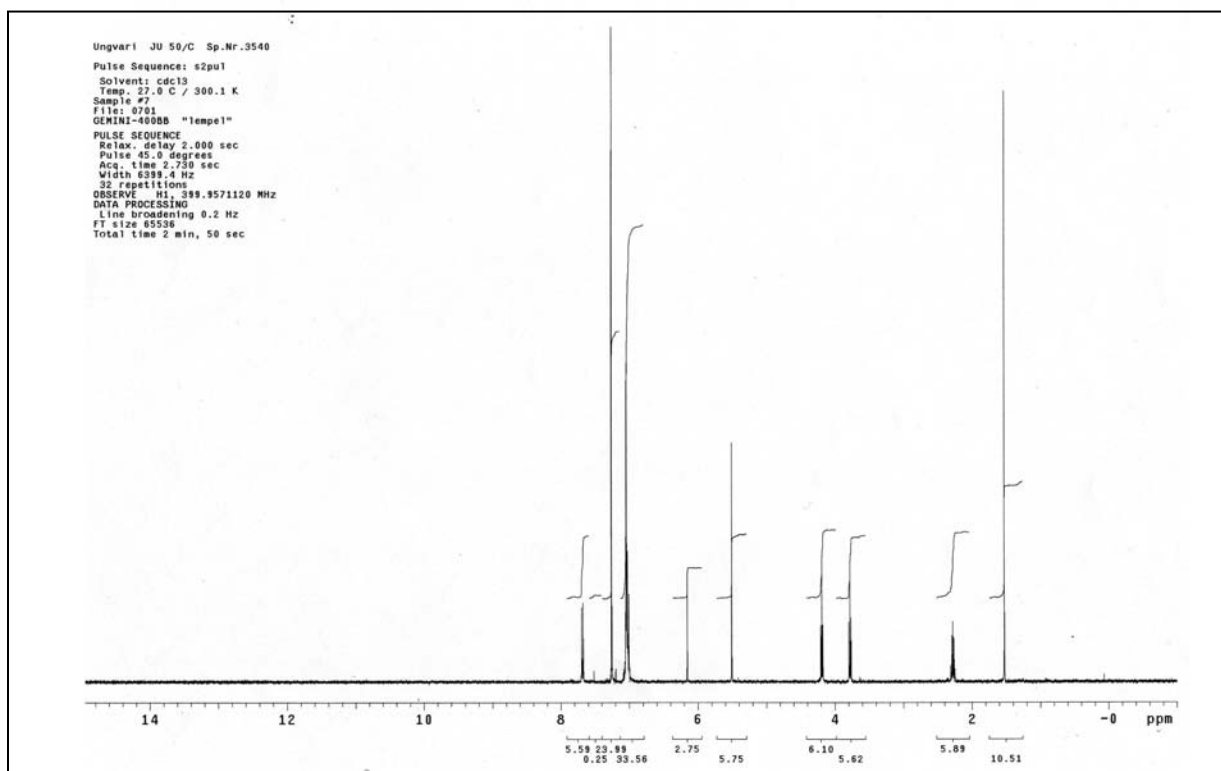
- 
- 140 V. Valenta, J. Holubek, E. Svatek, M. Protiva, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **1987**, 12, 3013-3023
- 141 S. Turner, T. Esbenshade, A. Timothy, Y. Bennani, A. Hancock, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2131-2135
- 142 Strömholm, D., *Ber. Dt. Chem. Ges.* **1903**, 36, 43
- 143 M. Harfenist, E. Magnien, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 2215-2216
- 144 T. Moore, M. Boyle, V. Thorne, *J. Chem. Soc.* **1929**, 39, 1156
- 145 M. Harfenist, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4991
- 146 I. van der Sandt, M. Blom-Rosemalen, A. de Boer, D. Breimer, *Pharm. Sciences* **2000**, 11, 207-214
- 147 T. Nakamura, T. Sakaeda, N. Ohmoto, Y. Moriya, C. Komoto, T. Shirakawa, A. Gotoh, M. Matsuo, K. Okumura, *Pharm. Res.* **2003**, 20, 324-327
- 148 R. Shepard, J. Cao, J. Starling, A. Dantzig, *Int. J. Canc.* **2003**, 103, 121-125
- 149 K. Kivisto, J. Zukunft, U. Hoffmann, M. Niemi, S. Rekersbrink, S. Schneider, G. Luippold, M. Schwab, M. Eichelbaum, M. Fromm, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2004**, 370, 124-130
- 150 P. Scafato, G. Cunsolo, S. Labano, C. Rosini, *Tetrahedron* **2004**, 40, 8801-8806
- 151 X. Li, J. Wang, R. Mason, X. Bu, J. Harrison, *Tetrahedron* **2002**, 19, 3747-3753
- 152 R. Hudkins, D. DeHaven-Hudkins, *Bioorg. & Med. Lett.* **1994**, 18, 2185-2188

## NMR-Spektren ausgewählter Verbindungen

(*meso/trans*)-2-[4-(3-Chlorpropoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan (**50/trans**) / <sup>1</sup>H NMR

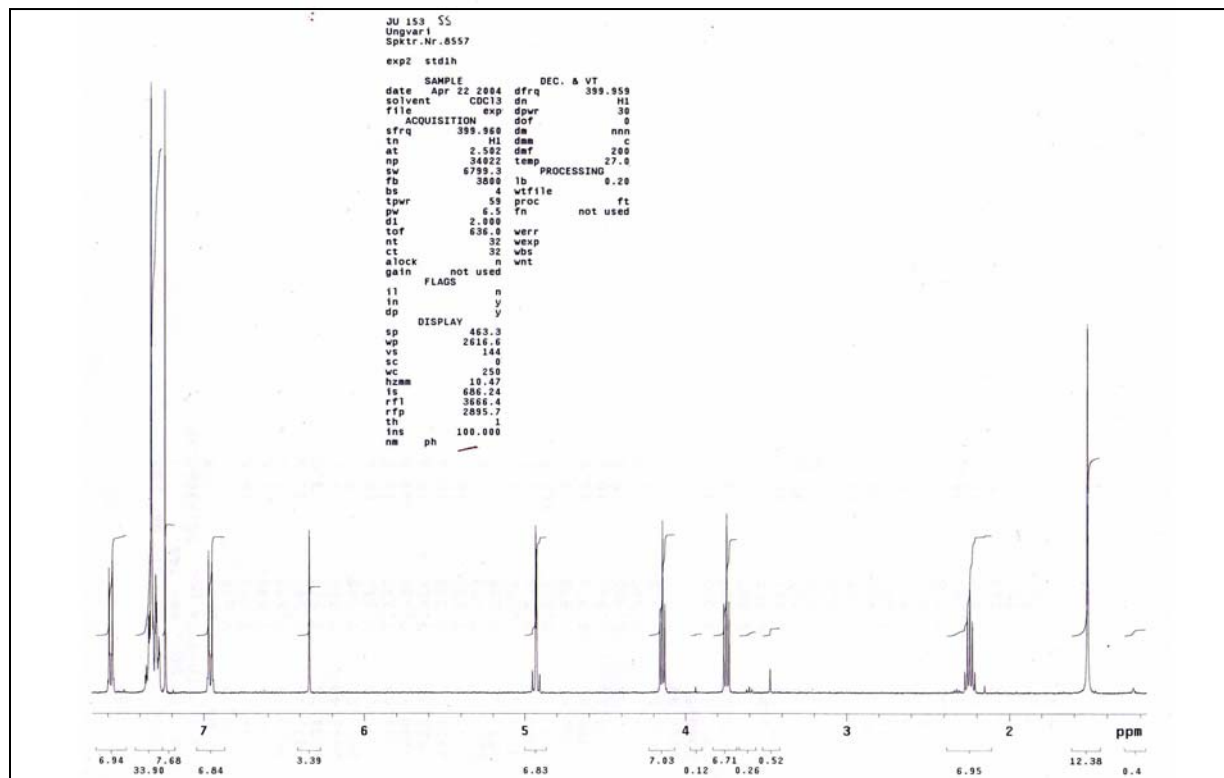


(*meso/cis*)-2-[4-(3-Chlorpropoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan (**50/cis**) / <sup>1</sup>H NMR

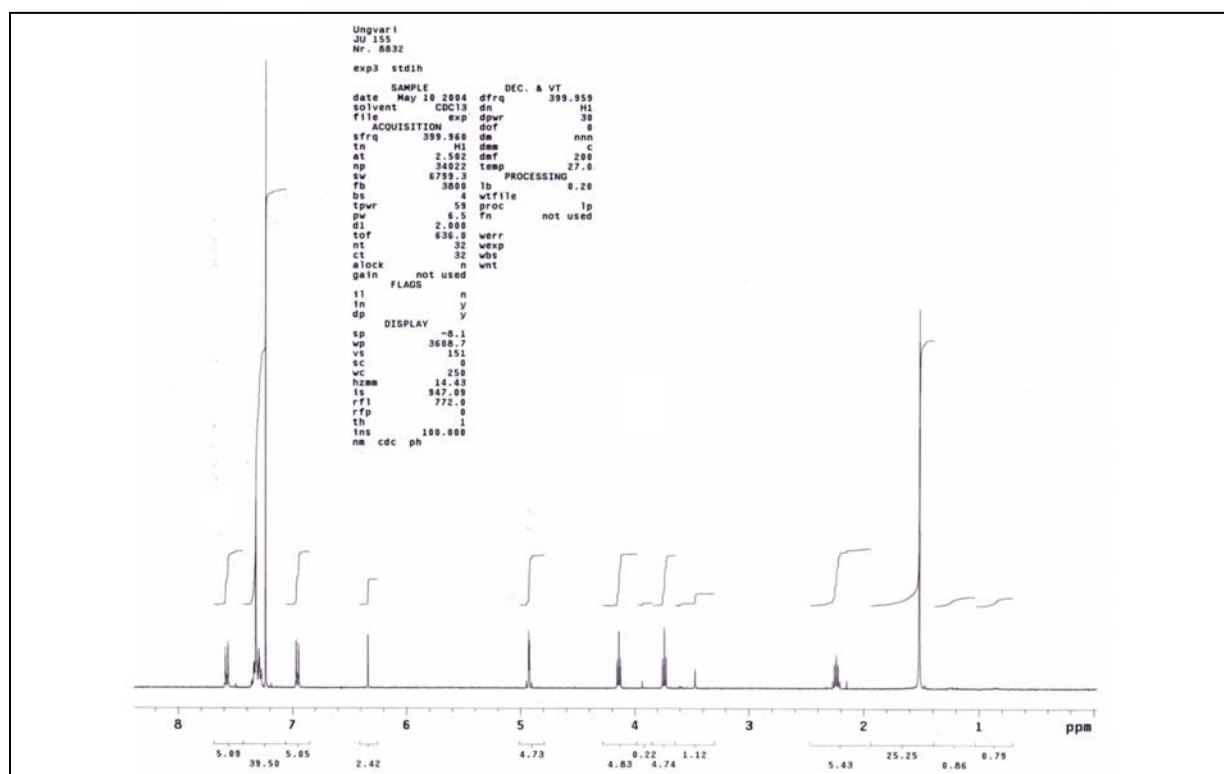


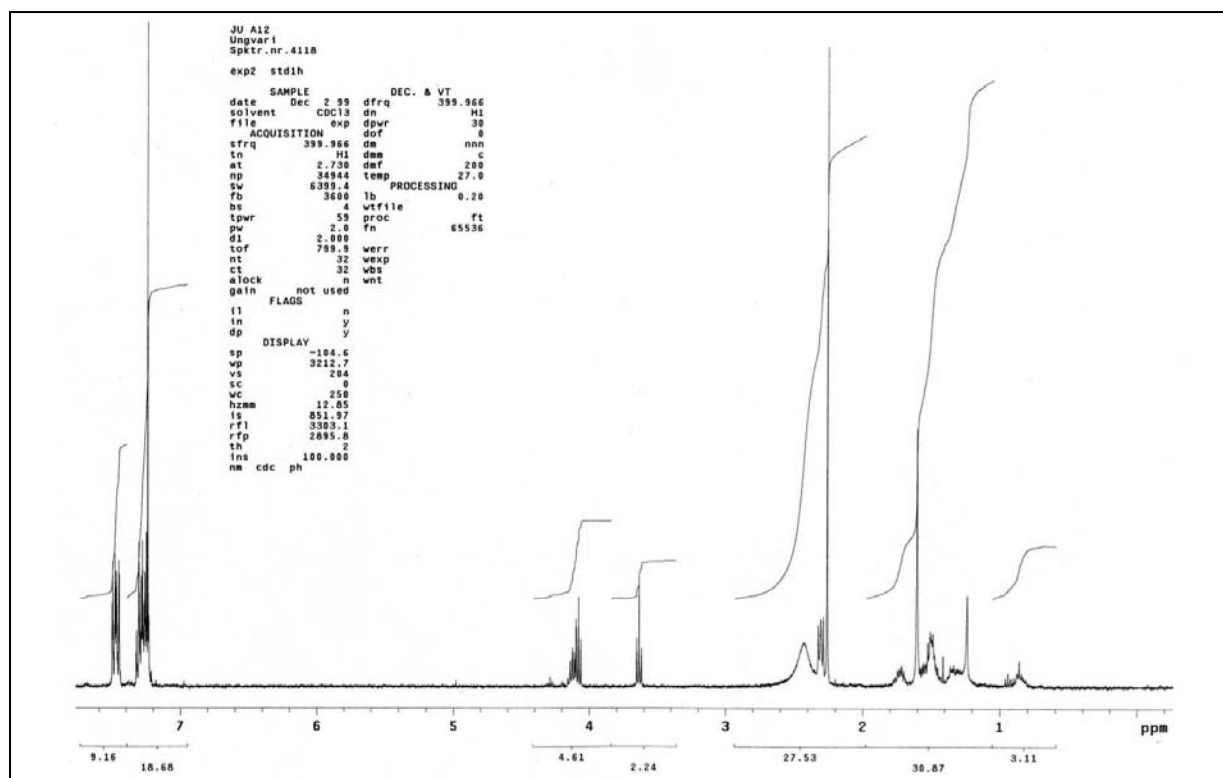
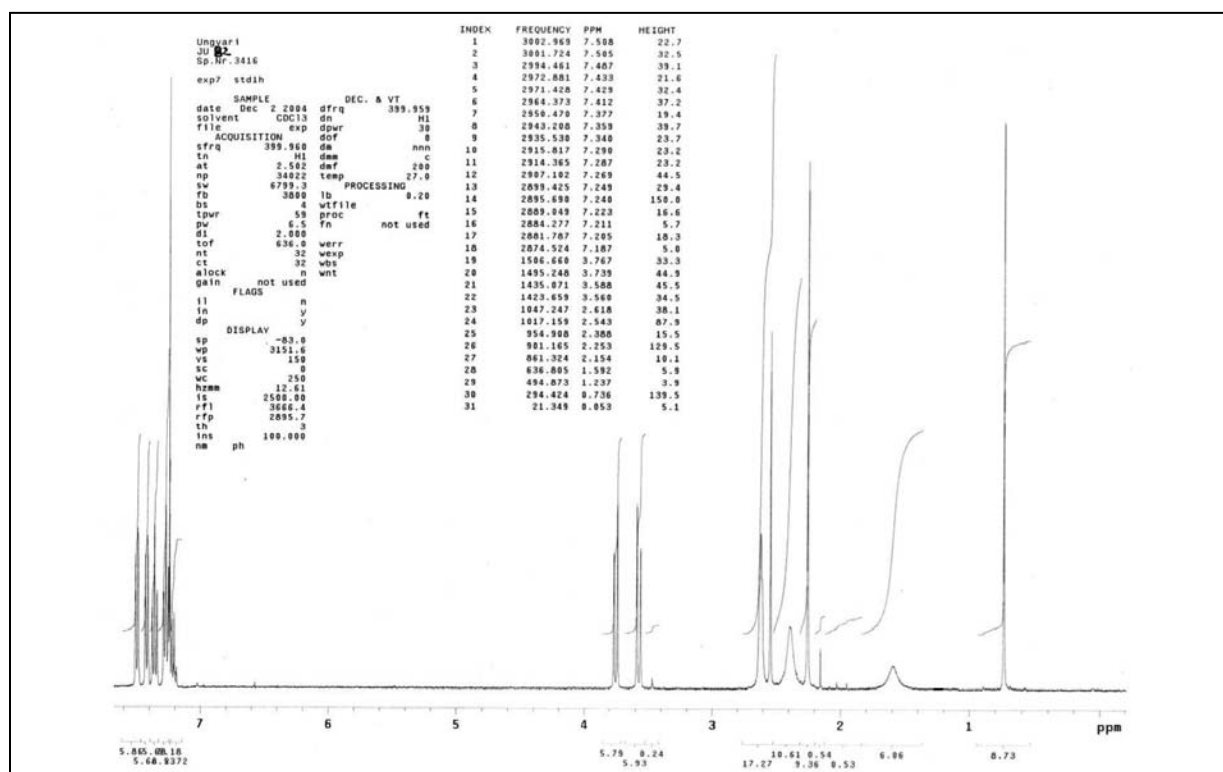


(4*S*,5*S*)-2-[4-(3-Chlorpropoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan (**50/SS**) / <sup>1</sup>H NMR

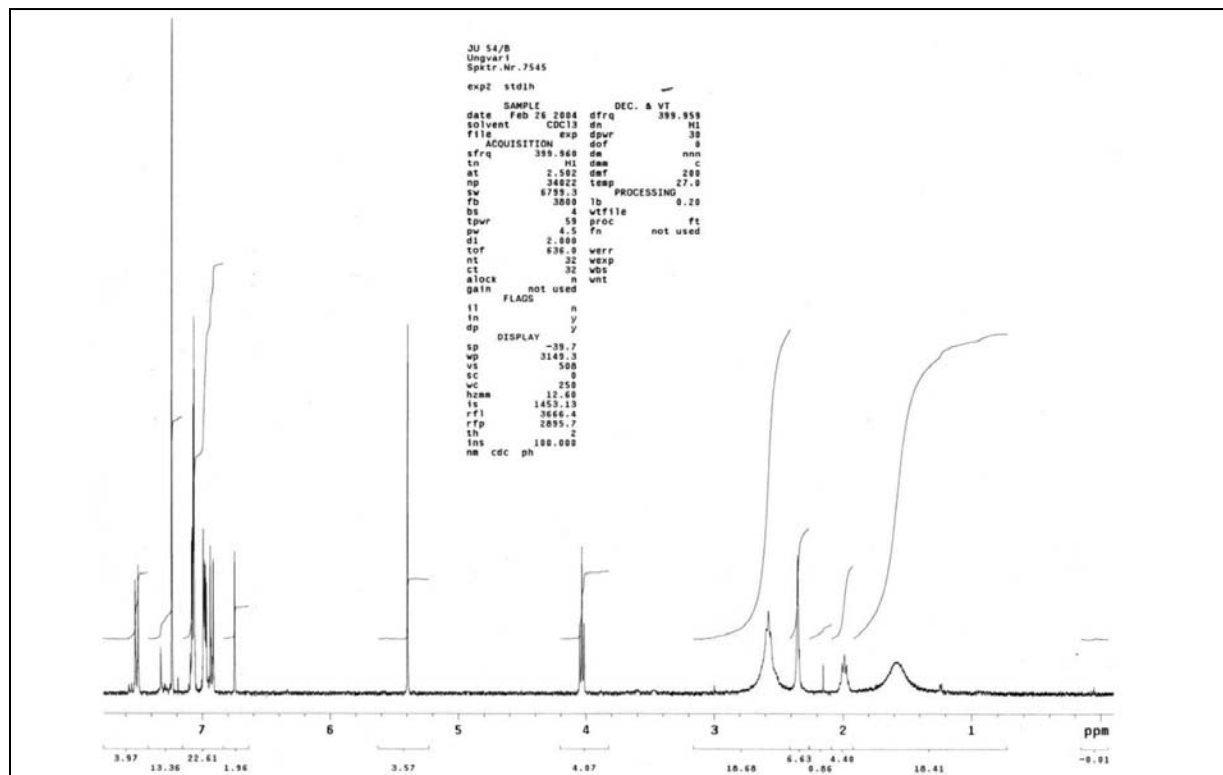


(4*R*,5*R*)-2-[4-(3-Chlorpropoxy)-phenyl]-4,5-diphenyl-1,3-dioxolan (**50/RR**) / <sup>1</sup>H NMR

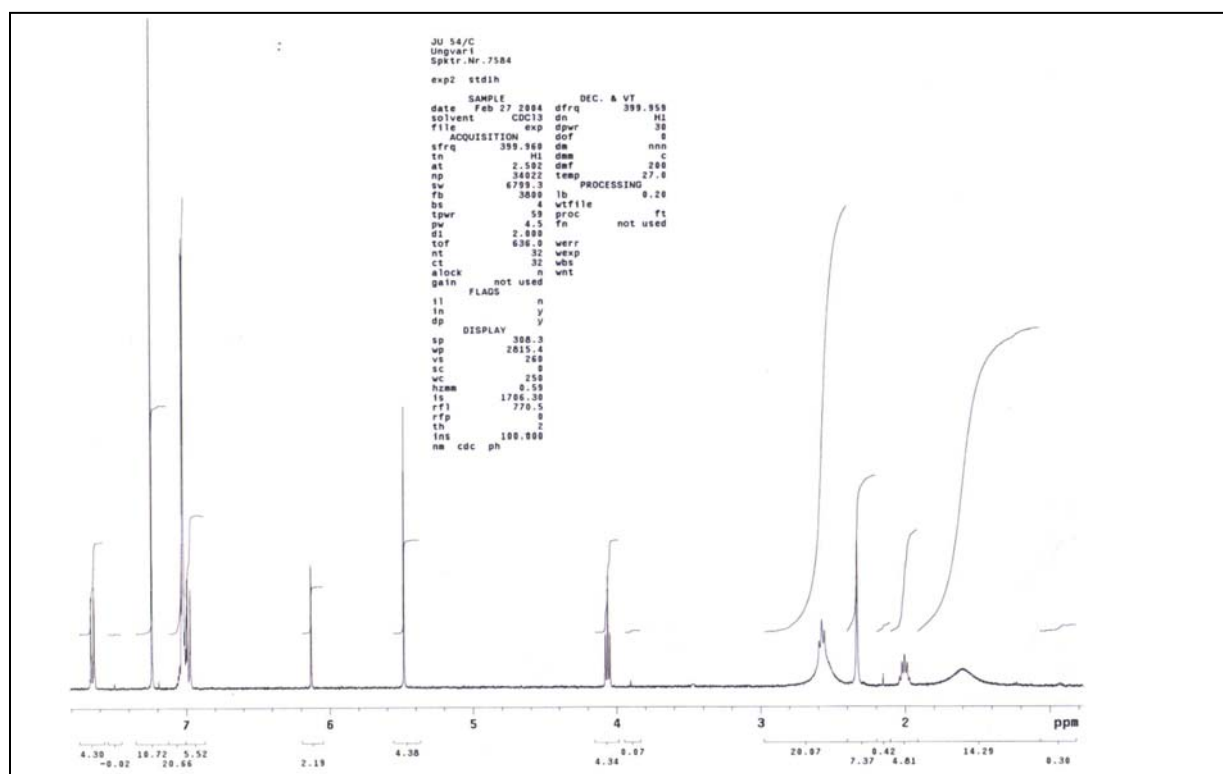


1-[4-(2,2-Diphenyl-1,3-dioxolan-4-yl)butyl]-4-methylpiperazin (**12**) /  $^1\text{H}$  NMR1-[(2,2-Diphenyl-4-methyl-1,3-dioxan-5-yl)-methyl]-4-methylpiperazin (**82**) /  $^1\text{H}$  NMR

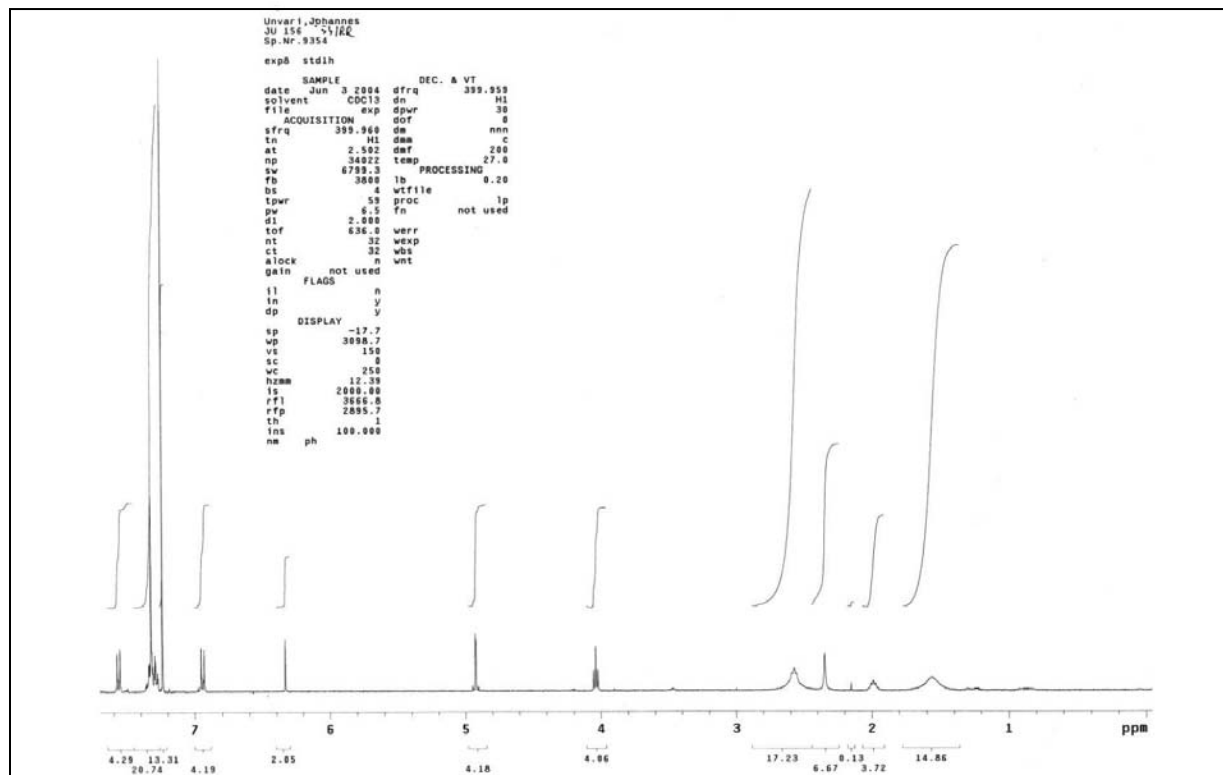
(*meso/trans*)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-methyl-piperazin  
(**54/trans**) /  $^1\text{H}$  NMR



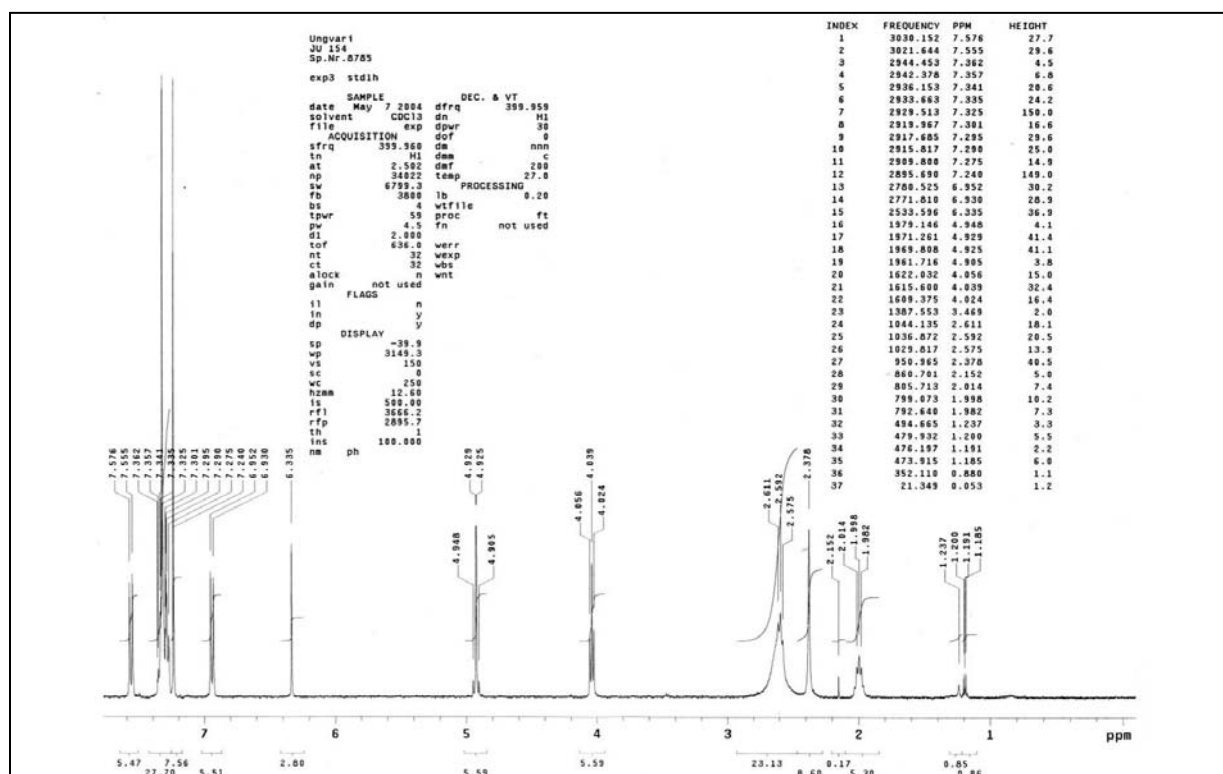
(*meso/cis*)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-methyl-piperazin  
(**54/cis**) /  $^1\text{H}$  NMR



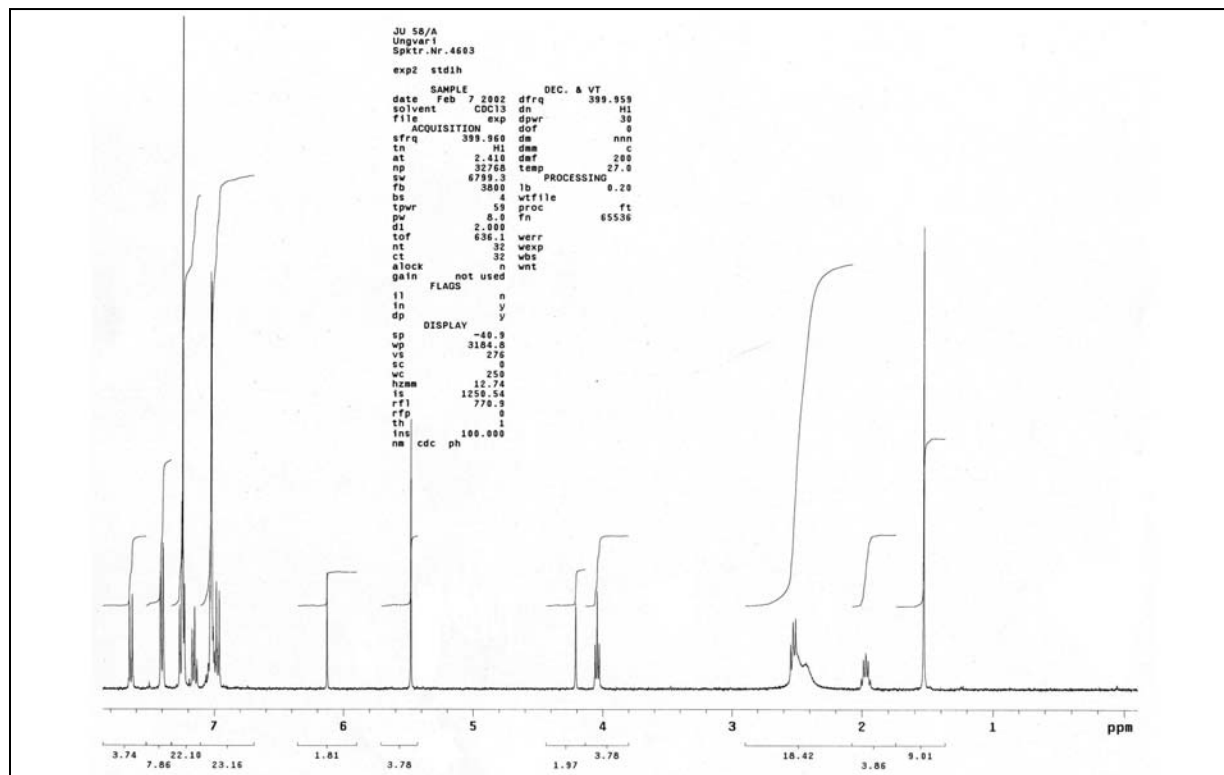
(4*R*,5*R*)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-methyl-piperazin  
(54/RR) / <sup>1</sup>H NMR



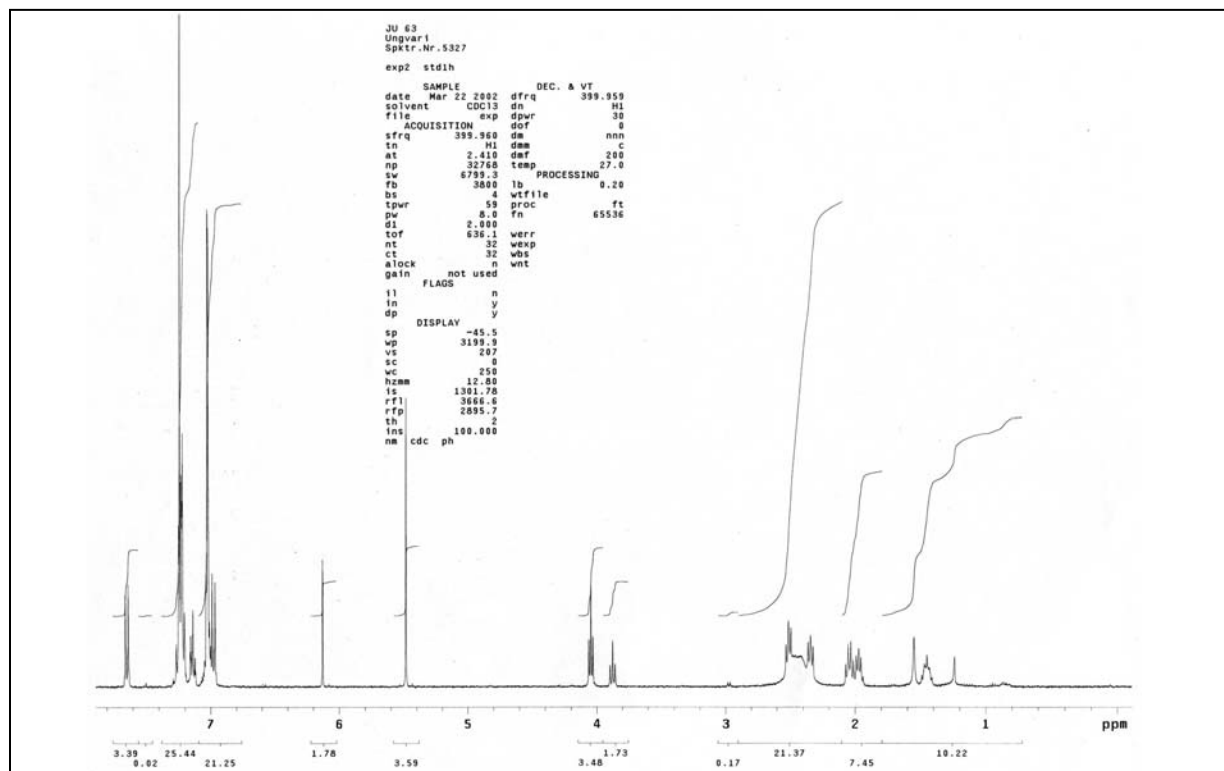
(4*S*,5*S*)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-methyl-piperazin  
(54/SS) / <sup>1</sup>H NMR



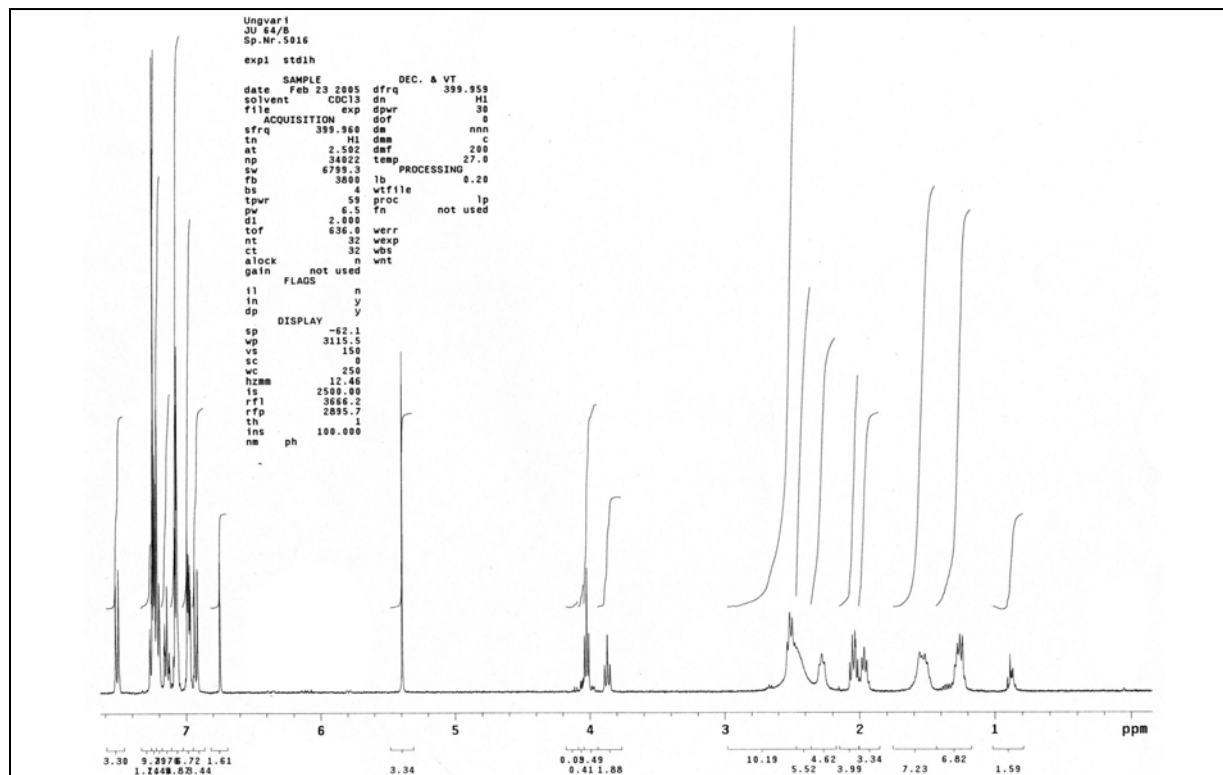
1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(diphenylmethyl)-piperazin  
(**56**) /  $^1\text{H}$  NMR



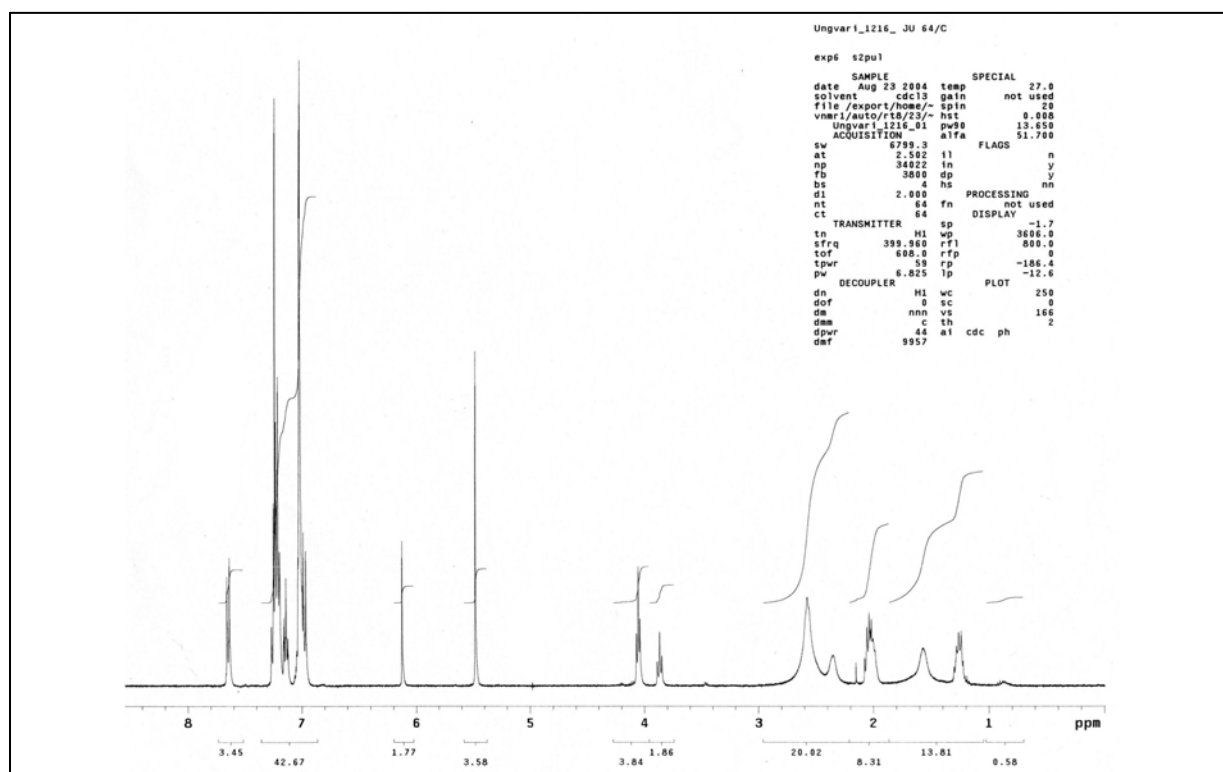
1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(4,4-diphenylbutyl)-piperazin  
(**63**) /  $^1\text{H}$  NMR



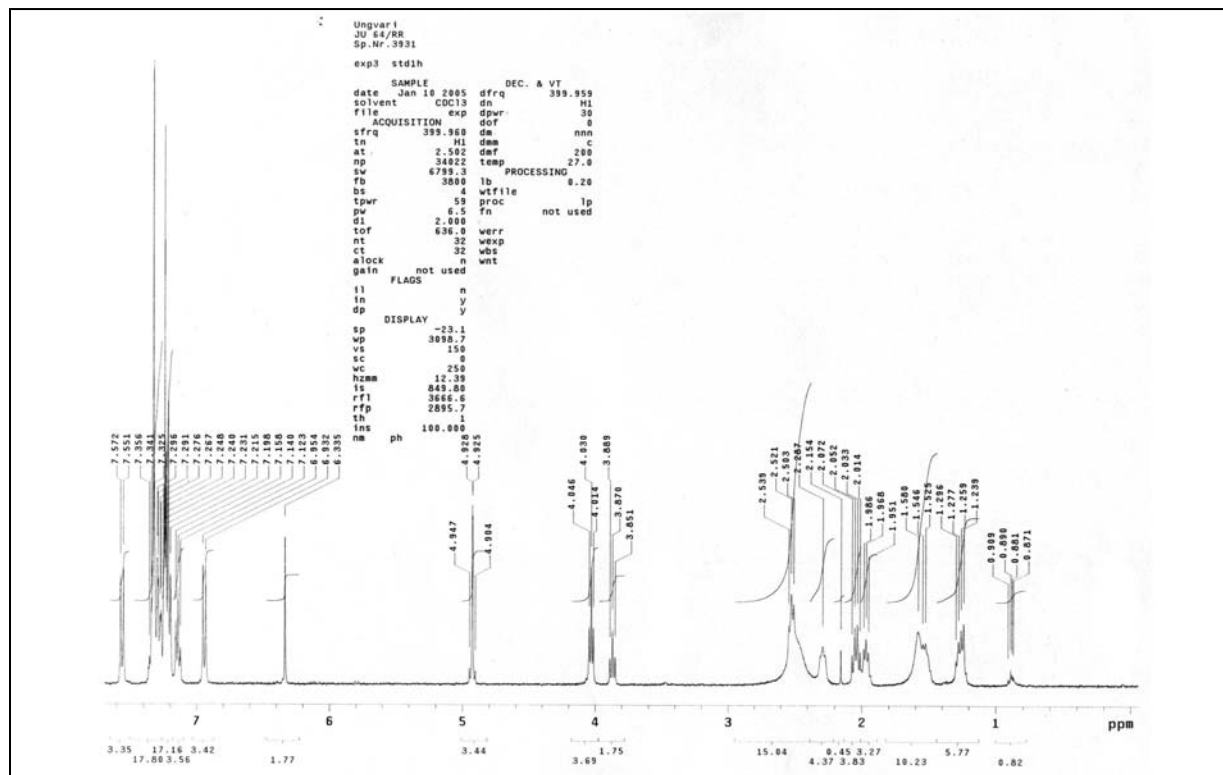
(*meso/trans*)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(5,5-diphenylpentyl)-piperazin (**64/trans**) /  $^1\text{H}$  NMR



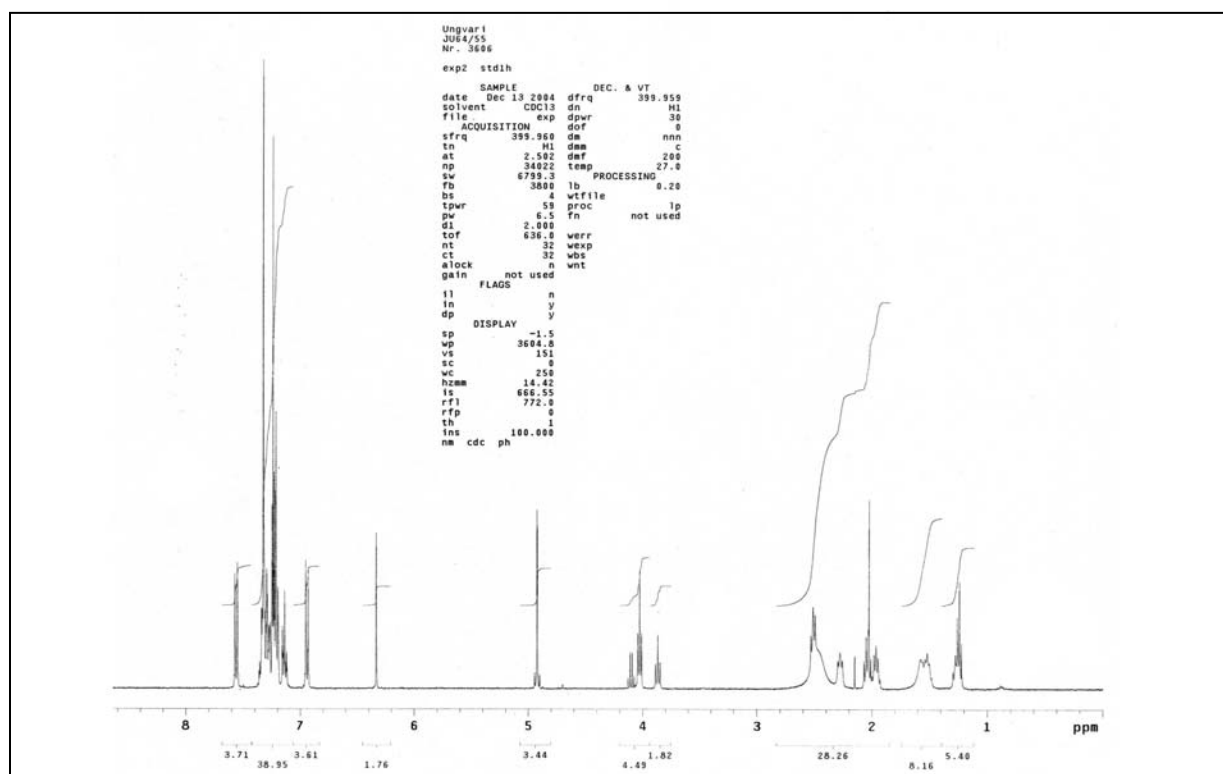
(*meso/cis*)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(5,5-diphenylpentyl)-piperazin (**64/cis**) /  $^1\text{H}$  NMR



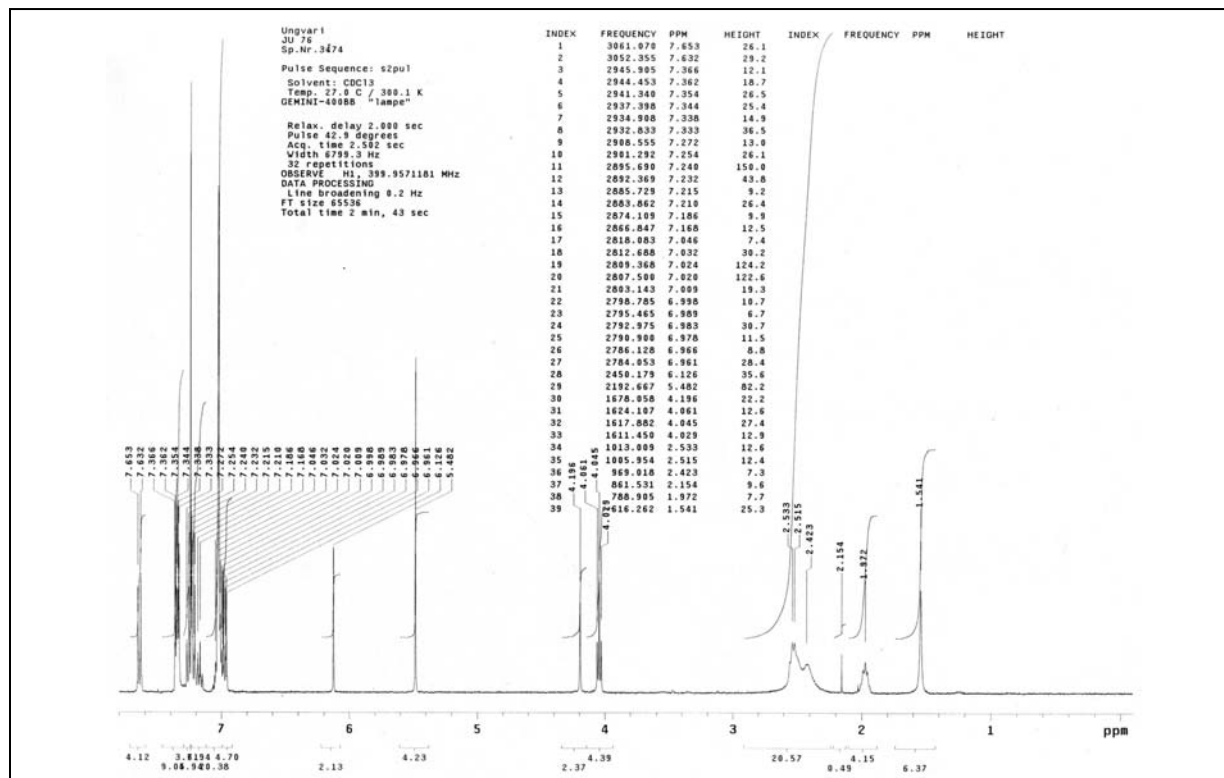
(4*R*,5*R*)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(5,5-diphenylpentyl)-piperazin (**64/RR**) / <sup>1</sup>H NMR



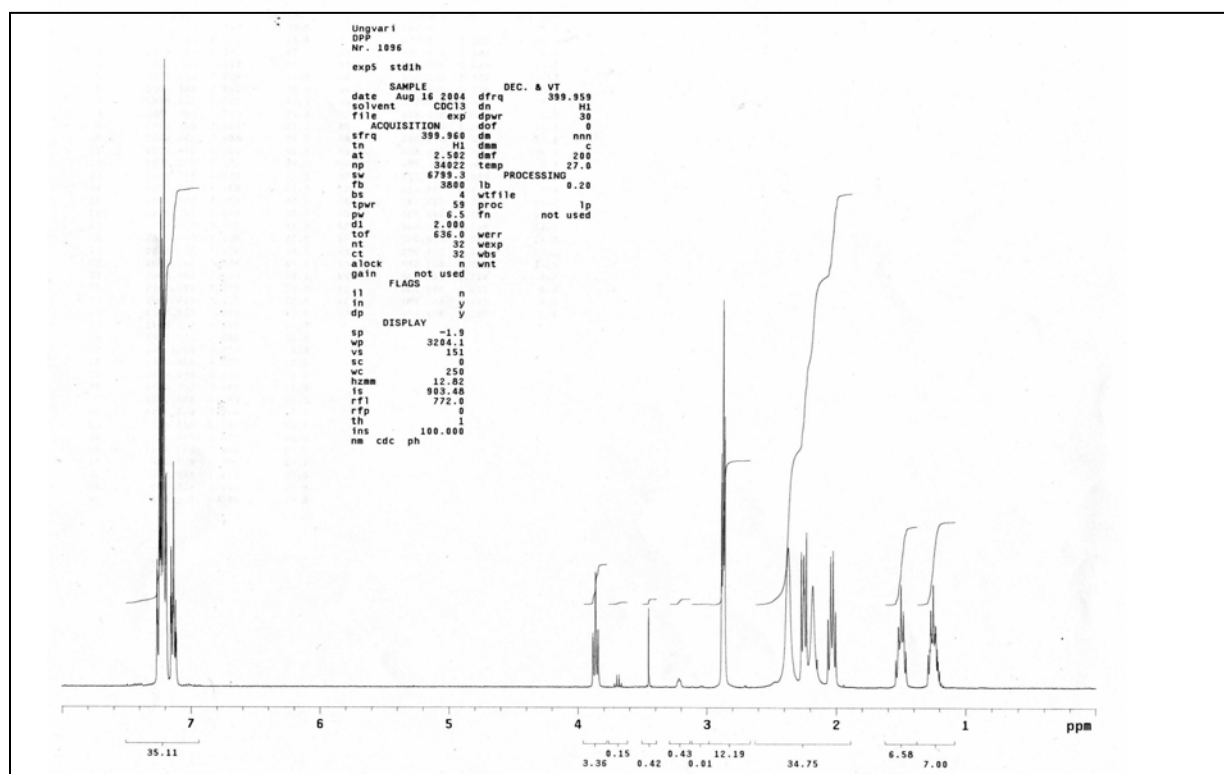
(4*S*,5*S*)-1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-(5,5-diphenylpentyl)-piperazin (**64/SS**) / <sup>1</sup>H NMR



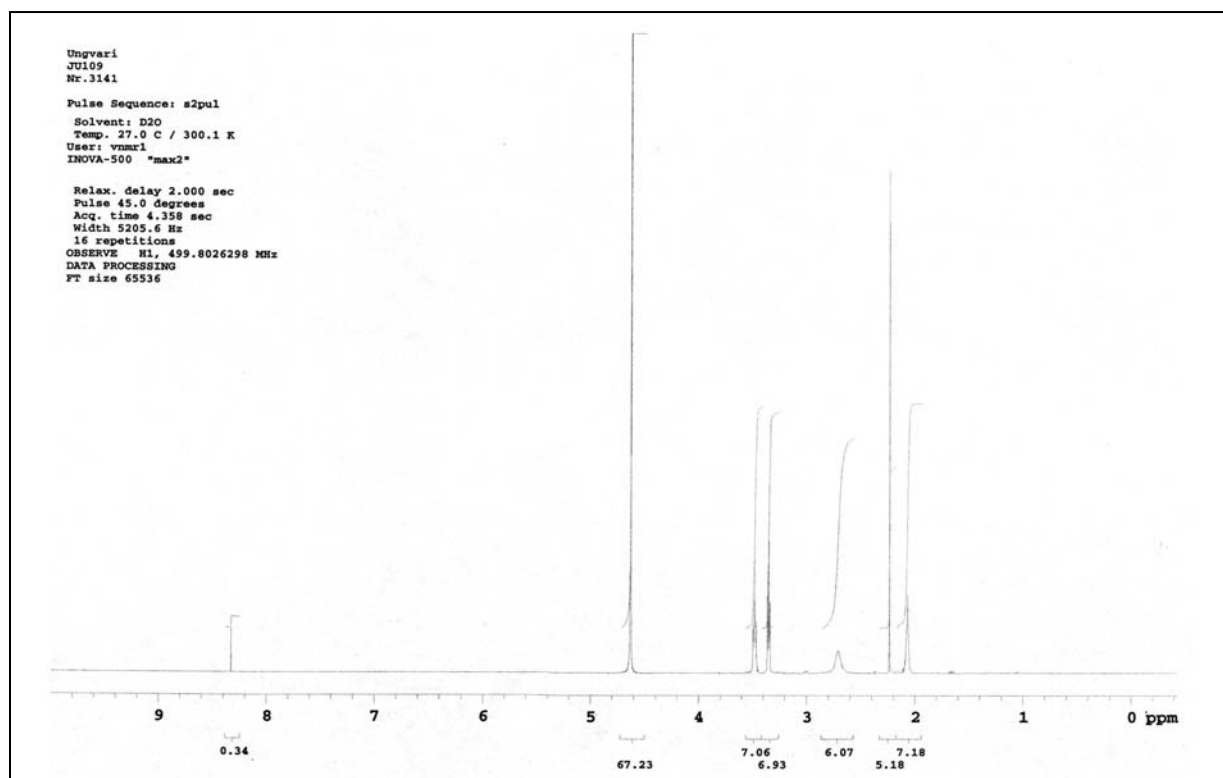
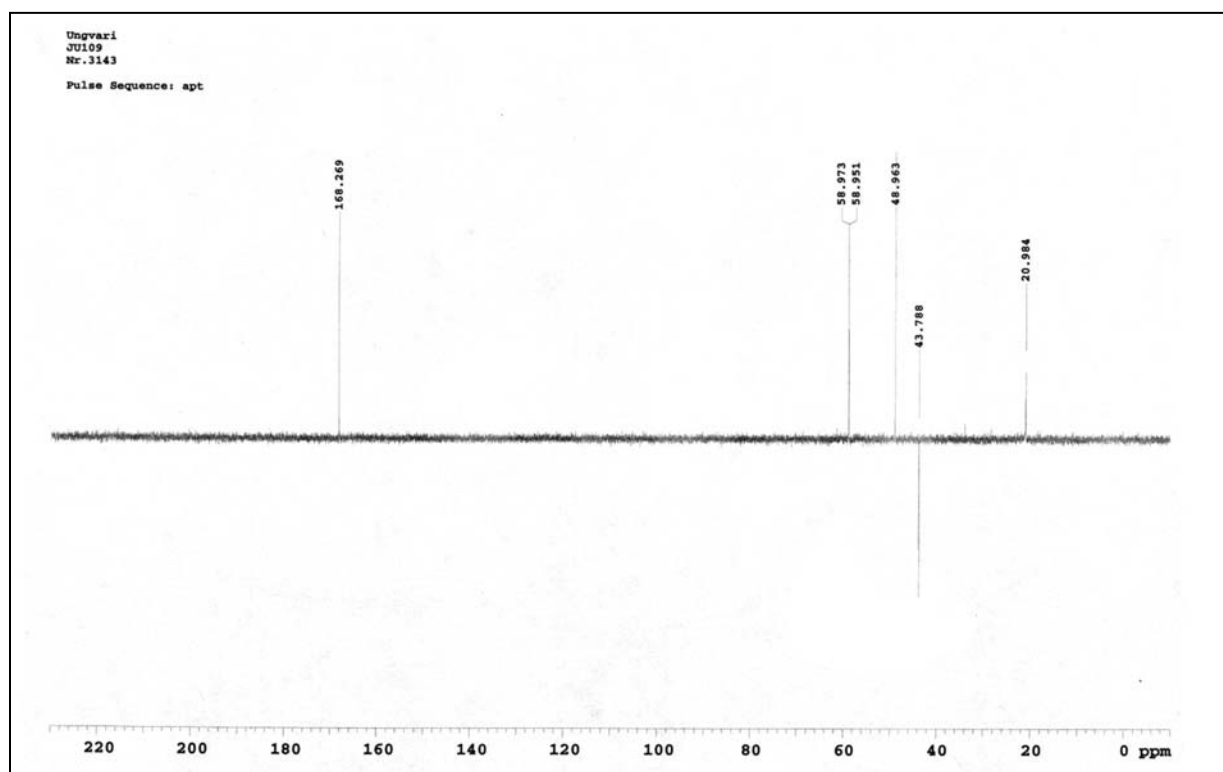
1-{3-[4-(4,5-Diphenyl-1,4-dioxolan-2-yl)phenoxy]-propyl}-4-[4-chlorophenyl](phenyl)methyl]-piperazin (**76**) / <sup>1</sup>H NMR



1-(5,5-Diphenylpentyl)-piperazin (**61/D**) / <sup>1</sup>H NMR





8-Methyl-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decan-carbonat (**100**) /  $^1\text{H}$  NMR8-Methyl-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decan-carbonat (**100**) /  $^{13}\text{C}$  NMR (APT)

## **Danksagung**

Die vorliegende Arbeit wurde von 10/2000 bis 07/2005 am Institut für Pharmazeutische Chemie des Fachbereiches Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg angefertigt.

Mein Dank gilt Prof. A. Büge für die Überlassung des interessanten Themas, die vielfältigen Anregungen und die ständige Diskussionsbereitschaft. Durch seinen tragischen Tod im September 2001 ist es ihm leider nicht vergönnt gewesen, die Umsetzung seiner Ideen im Abschluss dieser Arbeit mitzuerleben.

In diesem Zusammenhang schulde ich großen Dank Herrn Prof. B. Dobner, der durch die Übernahme meiner wissenschaftlichen Betreuung einen großen Anteil am Erhalt des Themas dieser Arbeit hat. Seine freundliche Betreuung und die ständige Bereitschaft zur inhaltlichen und praktischen Unterstützung haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn Dr. M. Schmidt für die konstruktive und freundschaftliche Zusammenarbeit und für seine nicht nachlassende Hilfsbereitschaft.

Ich bedanke mich bei der AG Prof. A. Langner, besonders bei Frau A. Munk und bei Herrn T. Brandt für die Durchführung der biologischen Testungen.

Herrn Dr. H. Altmann danke ich für die Unterstützung bei den synthetischen Arbeiten und für seine praktischen Ratschläge.

Zu herzlichem Dank bin ich Frau K. Relius für die Durchführung der GC-MS-Untersuchungen und für ihre unermüdliche Bereitschaft zur Hilfe und zur Diskussion verpflichtet.

Für die Anfertigung der Massenspektren danke ich Frau M. Woigk und für die Durchführung der Elementaranalysen Frau B. Brandt. Herrn Dr. D. Ströhl und Mitarbeitern danke ich für die Aufnahmen der NMR-Spektren.

Des Weiteren danke ich Frau Dipl. Pharm. M. Teitge und Frau J. Glöde für ihre synthetischen Arbeiten, die Eingang in diese Arbeit gefunden haben, Frau S. Schlimme für die 3-D-Berechnungen und die Durchführung der Pharmakophorsuche sowie allen Mitarbeitern des Fachbereiches Pharmazie, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Ungvári  
Vorname: Johannes  
Geburtsdatum: 21.06.1975  
Geburtsort: Altenburg  
Familienstand: ledig  
Eltern: Johannes Ungvári, *Diplom-Ingenieur für Bauwesen*  
Elisabeth Ungvári geb. Götze, *Apothekerin*

### Schulbildung / Ausbildung:

09/1982 - 07/1990 Besuch der POS „Martin-Luther“ in Altenburg

09/1990 – 07/1994 Besuch des „Friedrichgymnasium“ in Altenburg, Abitur

09/1994 – 09/1995 Zivildienst im Evangelischen Kinderhospital / Altenburg

10/1995 – 09/1999 Studium der Pharmazie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

10/1999 – 03/2000 Praktikum am Institut für Pharmazeutische Chemie im Fachbereich Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

04/2000 – 09/2000 Praktikum in der August-Bebel-Apotheke, Halle

10/2000 Approbation als Apotheker

10/2000 – 07/2005 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Chemie im Fachbereich Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

seit 08/2005 Apotheker in der August-Bebel-Apotheke, Halle

## **Erklärung**

Hiermit versichere ich an Eides statt durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

Halle (Saale), Oktober 2005