

Synthese und Untersuchung lipophiler Platinverbindungen

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 Diplomchemiker Christian Paetz

geb. am 21.04.1972 in Halle/Saale

Gutachter:

1. Dr. habil. Reinhard Paschke
2. Professor Dr. René Csuk
3. Professor Dr. Peter Welzel

Halle/Saale, 15.04.2004

urn:nbn:de:gbv:3-000006983

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000006983>]

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Historische Entwicklung	1
1.2.	Platinkomplexe als Zytostatika	4
1.2.1.	Strategien zur Abschwächung der Nebenwirkungen	8
1.2.1.1.	Passive Konzepte	8
1.2.1.2.	Aktive Konzepte	9
1.2.1.3.	Drug-Targeting	10
2.	Problemstellung	12
3.	Materialien und Methoden	13
3.1.	Ausgangssynthese der spacerverknüpften Cholsäure-Cisplatin-Addukte	13
3.2.	Ansätze zur Optimierung der Synthese und Variation der Aminochelatstrukturen	15
3.2.1.	Synthese der aliphatischen Liganden (Spacer)	15
3.2.1.1.	2-substituierte 1,3-Diaminopropane	15
3.2.1.2.	N-alkylsubstituierte Ethylen- und Propandiamine	17
3.2.1.3.	ω -Amino-(ψ -ethylamino)carbonsäuren	18
3.2.1.4.	ω -Amino-(N-alkylamino)alkylcarbonsäuren	21
3.2.2.	Funktionalisierung der Cholsäure	22
3.3.	Synthese der Platinkomplexe	25
3.3.1.	Cisplatinderivate	25
3.3.2.	Carboplatinderivate	26
3.4.	Zellkulturarbeiten und Zytotoxizitätsbestimmung	27
3.4.1.	Allgemeines	27
3.4.2.	Kulturbedingungen und Kultivierung der Zellen in Kulturflaschen	28
3.4.3.	Zellkultivierung in 96-well Mikrotiterplatten zur Zytotoxizitätsbestimmung	29
3.4.4.	Herstellung der Konzentrationsreihen für die Zytotoxizitätsbestimmungen	30
3.4.5.	Der Sulforhodamin-B-Test (SRB-Assay)	31
4.	Ergebnisse und Diskussion	34
4.1.	Synthesen	34
4.1.1.	Synthese der THP-geschützten aliphatischen Komplexe	34
4.1.1.1.	Darstellung der symmetrischen 2-substituierten 1,3-Propandiamine	35
4.1.1.2.	Darstellung der asymmetrischen N-substituierten Ethylen- und Propandiamine	36
4.1.1.3.	Darstellung der Cisplatinderivate	37
4.1.1.4.	Darstellung der Carboplatinderivate	40
4.1.2.	Synthese der cis- und carboplatinanalogen ω -Hydroalkylkomplexe	41
4.1.2.1.	Darstellung der Cisplatinderivate	41

4.1.2.2. Synthese der symmetrischen carboplatinanalogen Komplexe	43
4.1.3. Synthese der Cholsäure-Platin-Komplexe	44
4.1.3.1. Darstellung der Cholsäureliganden	44
4.1.3.2. Darstellung der Cisplatinderivate	45
4.1.3.3. Darstellung der Carboplatinderivate	46
4.1.4. Versuche zur Syntheseoptimierung	48
4.1.4.1. Malonodinitrilsynthesen	48
4.1.4.2. Einführung der Z-Schutzgruppe durch BTAZ	51
4.1.5. Funktionalisierung der Cholsäure in der 3-Position	52
4.1.5.1. Synthese der Spacerstrukturen	52
4.1.5.1.1. Oxidation N,N'-Z-geschützter ω -Hydroxyalkyldiamine	52
4.1.5.1.2. Darstellung der Aminosäurespacer durch Malonodinitrilsynthese	53
4.1.5.2. Darstellung der asymmetrischen Spacerstrukturen	54
4.1.5.3. Darstellung von 3 β -Amino-Cholsäuremethylester	56
4.1.5.4. Darstellung eines Cholsäure-Platinkomplexes mit Spaceranbindung in der 3-Position	56
4.2. Zytotoxizitätsassays	59
4.2.1. Zytotoxizität lipophiler aliphatischer Verbindungen	60
4.2.2. Randbedingungen der Zytotoxizitätsuntersuchungen	61
4.2.3. Zytotoxizität der Platinverbindungen und ihrer Liganden	61
4.2.3.1. Zytotoxizität der Cholsäureverbindungen	61
4.2.3.1.1. Zytotoxizität der Cholsäureverbindungen in Suspension	61
4.2.3.1.2. Vergleich der Cholsäurekomplexe und Cisplatin bei 2 Stunden Exposition	64
4.2.3.1.3. Vergleich der gesättigten Lösungen der Cholsäureverbindungen bei 2 Stunden Exposition	65
4.2.3.2. Ermittlung der Zytotoxizität der aliphatischen Komplexe	66
4.2.3.2.1. Zytotoxizität der THP-geschützten aliphatischen Komplexe und deren Liganden	66
4.2.3.2.1.1. Zytotoxizität der symmetrischen Cisplatinkomplexe und deren Liganden	67
4.2.3.2.1.2. Zytotoxizität der asymmetrischen Ethylendiamin-Cisplatinkomplexe und deren Liganden	67
4.2.3.2.1.3. Zytotoxizität der asymmetrischen Propandiamin-Cisplatinkomplexe und deren Liganden	70
4.2.3.2.2. Zytotoxizität ω -hydroxyfunktionalisierter aliphatischer Komplexe und deren Liganden	70
4.2.4. Vergleichende Übersicht der ermittelten Werte	73
4.2.5. Interpretation der Ergebnisse der Zytotoxizitätstestungen	74
5. Zusammenfassung und Ausblick	76
6. Experimenteller Teil	79
6.1. Darstellung der Liganden	80
6.1.1. Darstellung der symmetrischen Propandiaminliganden	80
6.1.1.1. Darstellung von 8-Bromooctan-1-ol, (<i>HOCxBr</i>)	80
6.1.1.2. Darstellung der 2-(ω -Halogenalkyloxy)-tetrahydro-2H-pyran, (<i>THPCxCl</i> bzw. <i>THPCxBr</i>)	80
6.1.1.3. Darstellung der 2-[ω -(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-malonsäurediethylester, (<i>THPCxMal</i>) ..	81

6.1.1.4. Darstellung der 2-[ω -(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-propan-1,3-diole, (<i>THPCxDiole</i>)	82
6.1.1.5. Darstellung der 2-[ω -(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-1,3-propandiol-bis(4-methylbenzen-sulfonate), (<i>THPCxTos</i>)	82
6.1.1.6. Darstellung der 2-(ω -Azido- ψ -azidomethyl-alkyloxy)-tetrahydro-2H-pyrane, (<i>THPCxAzide</i>)	83
6.1.1.7. Darstellung der 2-[ω -(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-propan-1,3-diamine, (<i>THPCxAmine</i>)	84
6.1.1.8. Darstellung der ω -Amino- ψ -aminomethyl-alkan-1-ol-dihydrochloride, (<i>HOCxAmine</i>)	85
6.1.2. Darstellung der Cholsäureliganden unter Funktionalisierung der Position 24 der Cholsäure	86
6.1.2.1. Darstellung der [2-(Benzyloxycarbonylaminomethyl)- ω -(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-carbamidsäurebenzylester, (<i>THPCxNZ</i>)	86
6.1.2.2. Darstellung der [2-(Benzyloxycarbonylaminomethyl)-6-hydroxyalkyl]-carbamidsäurebenzylester, (<i>CxAZ</i>)	87
6.1.2.3. Darstellung der (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxy-cholan-24-säure- ω -benzyloxycarbonyl-amino- ψ -(benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-alkylester, (<i>ChCxNZ</i>)	87
6.1.2.4. Darstellung der (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxy-cholan-24-säure- ω -amino- ψ -aminomethyl-alkylester, (<i>ChCxAmine</i>)	89
6.1.3. Darstellung der asymmetrischen Diaminliganden	90
6.1.3.1. Darstellung der N ¹ -[ω -(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-ethan-1,2-diamine, (<i>THPCxEDA</i>)	90
6.1.3.2. Darstellung der ω -(2-Amino-ethylamino)-alkan-1-ol-dihydrochloride, (<i>HOCxEDA</i>)	91
6.1.3.3. Darstellung der N ¹ -[ω -(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-propan-1,3-diamine, (<i>THPCxPDA</i>)	92
6.1.3.4. Darstellung der ω -(3-Amino-propylamino)-alkan-1-ol-dihydrochloride, (<i>HOCxPDA</i>)	93
6.2. Versuche zur Syntheseoptimierung durch Malonodinitrilsynthesen	94
6.2.1. Darstellung von 4-Brombuttersäurebenzylester	94
6.2.2. Darstellung von 5,5-Dicyanopentansäurebenzylester	94
6.2.3. Darstellung von 2-[11-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-undecyl]-malononitril	95
6.2.4. Darstellung von 6-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-hexan-1-ol	95
6.3. Substitution der Position 3 der Cholsäure	95
6.3.1. Synthese der Spacerstrukturen	95
6.3.1.1. Darstellung von ω -Bromalkansäureethylester	95
6.3.1.2. Darstellung von Benzotriazol-1-carbonsäurebenzylester, (<i>BTAZ</i>)	96
6.3.1.3. Darstellung von (2-Aminoethyl)-carbamidsäurebenzylester-hydrochlorid, (<i>MZEDA</i>)	96
6.3.1.4. Darstellung der (2-Benzyloxycarbonylamino-ethyl)-(ω -ethoxycarbonyl-alkyl)-ammoniumchloride, (<i>MZEDACxSOEt</i>)	97
6.3.1.5. Darstellung von 11-[Benzyloxycarbonyl-(2-benzyloxycarbonylamino-ethyl)-amino]-undecansäure	98
6.3.2. Funktionalisierung der Cholsäure an Position 3	98
6.3.2.1. Darstellung von (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxycholan-24-säuremethylester, (<i>ChOMe</i>)	98

6.3.2.2. Darstellung von (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-3-Azido-7,12-dihydroxycholan-24-säuremethylester, (<i>ChOMeAzid</i>)	99
6.3.2.3. Darstellung von (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-3-Amino-7,12-dihydroxycholan-24-säuremethylester, (<i>ChOMeAmin</i>)	99
6.3.2.4. Darstellung von (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-3-[11-[Benzyloxycarbonyl-(2-benzyloxycarbonylaminoethyl)- amino]-undecanoylamino]-7,12-dihydroxycholan-24-säuremethylester, (<i>3AChC11EDANZ</i>)	100
6.3.2.5. Darstellung von (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-3-[11-(2-Amino-ethylamino)-undecanoylamino]-7,12-dihydroxy- cholan-24-säuremethylester, (<i>3AChC11EDAmin</i>)	100
6.4. Platinkomplexe	101
6.4.1. Synthese der Ausgangsverbindungen	101
6.4.1.1. Darstellung von (<i>SP-4-2</i>)-Dichlorobis[(sulfinyl- κ S)bis[methan]]platin, [(<i>DMSO</i>) ₂ <i>PtCl</i> ₂]	101
6.4.1.2. Darstellung von (<i>SP-4-2</i>)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato- κ O)(2-)]bis[(sulfinyl- κ S)bis[methan]]platin, [(<i>DMSO</i>) ₂ <i>PtCBDC</i>]	101
6.4.2. Cholsäure-Platin-Verbindungen	102
6.4.2.1. Synthese der Cholsäure-Cisplatin-Derivate unter Funktionalisierung der Position 24	102
6.4.2.1.1. Darstellung von (<i>SP-4-2</i>)-[ω -(Amino- κ N)- ψ -[(amino- κ N)]methyl]alkyl-(3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12- trihydroxy-5 β -cholan-24-olat]dichloroplatin, [<i>ChCxPtCl</i> ₂]	102
6.4.2.2. Synthese der Cholsäure-Cisplatin-Derivate unter Funktionalisierung der Position 3	103
6.4.2.2.1. Darstellung von (<i>SP-4-4</i>)-[(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-3-[11-[2-(Amino- κ N)ethyl(amino- κ N)]undecanoyl- amino]-7,12-dihydroxycholan-24-säuremethylester]chloro[(sulfinyl- κ S)bis(methan)]platin- chlorid, [<i>Ch3AC11EDAPtCl(DMSO)</i>]	103
6.4.2.3. Synthese der Cholsäure-Carboplatin-Derivate unter Funktionalisierung der Position 24	103
6.4.2.3.1. Darstellung von (<i>SP-4-2</i>)-[ω -(Amino- κ N)- ψ -[(amino- κ N)]methyl]alkyl-(3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12- trihydroxy-5 β -cholan-24-olat][1,1-cyclobutan(dicarboxylato- κ O)(2-)]platin, [<i>ChCxPtCBDC</i>]	103
6.4.3. Aliphatische Platin-Verbindungen	105
6.4.3.1. Symmetrische Cisplatinanaloga	105
6.4.3.1.1. THP-geschützte symmetrische Cisplatinderivate	105
6.4.3.1.1.1. Darstellung von (<i>SP-4-2</i>)-Dichloro[2-[[ω -(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkyl]-propan- 1,3-diamino- κ N, κ N]platin, [<i>THPCxPtCl</i> ₂]	105
6.4.3.1.2. ω -hydroxyfunktionalisierte symmetrische Cisplatinderivate	106
6.4.3.1.2.1. Darstellung von (<i>SP-4-2</i>)-Dichloro[2-(ω -hydroxyalkyl)-1,3-propandiamin- κ N, κ N]- platin, [<i>HOCxPtCl</i> ₂]	106
6.4.3.2. Symmetrische Carboplatinanaloga	107
6.4.3.2.1. THP-geschützte symmetrische Carboplatinderivate	107
6.4.3.2.1.1. Darstellung von (<i>SP-4-2</i>)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato- κ O)(2-)][2-[ω -(tetrahydro-2H- pyran-2-yl)oxy]alkyl]-1,3-propan-diamin- κ N, κ N]platin, [<i>THPCxPtCBDC</i>]	107
6.4.3.2.2. ω -hydroxyfunktionalisierte symmetrische Carboplatinderivate	108
6.4.3.2.2.1. Darstellung von (<i>SP-4-2</i>)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato- κ O)(2-)][2-(ω -hydroxyalkyl)- 1,3-propandiamin- κ N, κ N]platin, [<i>HOCxPtCBDC</i>]	108

6.4.3.3. Asymmetrische Cisplatinanaloga	109
6.4.3.3.1. THP-geschützte asymmetrische Cisplatinderivate	109
6.4.3.3.1.1. Ethylendiaminkomplexe	109
6.4.3.3.1.1.1. Darstellung von (SP-4-3)-Dichloro[N ¹ -[[ω-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkyl]-ethan-1,2-diamin-κN,κN]platin, [THPCxEDAPtCl ₂]	109
6.4.3.3.1.2. Propandiaminkomplexe	110
6.4.3.3.1.2.1. Darstellung von (SP-4-3)-Dichloro[N ¹ -[[ω-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkyl]-propan-1,3-diamin-κN,κN]platin, [THPCxPDAPtCl ₂]	110
6.4.3.3.2. ω-hydroxyfunktionalisierte asymmetrische Cisplatinderivate	111
6.4.3.3.2.1. Ethylendiaminkomplexe	111
6.4.3.3.2.1.1. Darstellung von (SP-4-3)-[ω-[[2-(Amino-κN)ethyl]amino-κN]alkan-1-ol]dichloroplatin, [HOCxPtEDAPtCl ₂]	111
6.4.3.3.2.2. Propandiaminkomplexe	112
6.4.3.3.2.2.1. Darstellung von (SP-4-3)-[ω-[[3-(Amino-κN)propyl]amino-κN]alkan-1-ol]dichloroplatin, [HOCxPDAPtCl ₂]	112
6.4.3.4. Asymmetrische Carboplatinverbindungen	113
6.4.3.4.1. THP-geschützte asymmetrische Carboplatinderivate	113
6.4.3.4.1.1. Ethylendiaminkomplexe	113
6.4.3.4.1.1.1. Darstellung von (SP-4-3)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [N ¹ -[[ω-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkyl]-ethan-1,2-diamin-κN,κN]platin, [THPCxEDAPtCBDC]	113
6.4.3.4.1.2. Propandiaminkomplexe	114
6.4.3.4.1.2.1. Darstellung von (SP-4-3)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [N ¹ -[[ω-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkyl]-propan-1,3-diamin-κN,κN]platin, [THPCxPDAPtCBDC]	114
7. Literaturverzeichnis	116

1. Einleitung

1.1. Historische Entwicklung

Krebs gehört zu den der menschlichen Zivilisation am längsten bekannten Krankheiten. Es ist bemerkenswert, daß in allen heutigen Hochsprachen die Bezeichnung sowohl des Krustentiers als auch der Erkrankung eine begriffliche Einheit bilden. Etymologisch geht dieses auf *Galen* (138-201) zurück, der im Rom der frühchristlichen Ära Venenlinienmuster um Geschwüre der weiblichen Brust beobachtete. Er benannte diese Muster nach der Form des Taschenkrebses (griechisch: *καρκινομα* (*karkinoma*): *Krebs, Krabbe*).^[1]

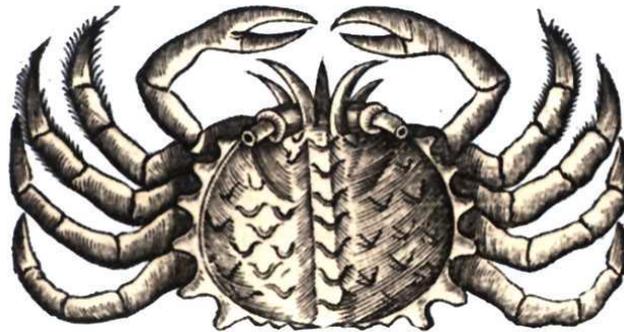


Abbildung 1: »Le chancre«. Stich aus Oeuvres d'Ambroise Paré, 10. Ausg., Lyon 1641. (Paris, Bibliothek der Alten Medizinischen Fakultät) Nach Ambroise Paré »nennt man Krebs einen Tumor von unregelmäßiger, runder Form, und die Venen, die darum herum liegen, sind wie die gebogenen Beine und Füße dieses Tieres, das Krebs genannt wird.«

Betrachtet man die Krebserkrankung im Zusammenhang mit dem durchschnittlichen Lebensalter innerhalb der Gesellschaft, stellt man fest, daß mit der Industrialisierung und dem damit steigenden Lebensstandard seit Mitte des vorigen Jahrhunderts Krebs in der Rangfolge der Todesursachen immer weiter voranrückt: Während um 1900 pro 100.000 Bewohner der USA 64 Todesfälle auf Krebserkrankungen zurückgingen- Unfalltode waren laut damaliger Statistik weitaus häufiger- waren es 1948 schon 137 Krebstote, und das Karzinom war an Nummer zwei der krankheitsbedingten Todesursachen gerückt.^[2] Zwar sind in der heutigen Zeit Herz- und Kreislauferkrankungen die häufigsten lebenslimitierenden Faktoren, doch in der Prognose wird der Krebs um das Jahr 2020 diese Vormachtstellung in den entwickelten Ländern übernommen haben. Heute sind in Deutschland bei der an Krebs erkrankten männlichen Bevölkerung vorwiegend Bronchialkarzinome (16,8%), Prostatakarzinome (12,8%) sowie Dickdarm- und Mastdarmkarzinome (8,6% bzw. 8,1%) am häufigsten; Frauen sind nach dem Brustkrebs (27,7%) am häufigsten von Dickdarmkarzinomen (9,0%), Gebärmutterkörper- (7,6%) und Eierstockkarzinomen (6,1%) betroffen (*Abbildung 2*).^[3] Es ist daher zwingend notwendig, weitere diagnostische und therapeutische Verfahren zur Behandlung zu entwickeln, und auf bessere präventive Maßnahmen hinzuarbeiten.

Noch vor 1900 war die Medizin Krebserkrankungen gegenüber fast völlig machtlos: Man wußte nicht, ob die Krankheit erblich oder ansteckend war; einzige Therapiemöglichkeit war die Entfernung des betroffenen Gewebes in einem möglichst frühen Stadium.^[5]



Abbildung 2: Plastinatpräparate der am häufigsten von Krebserkrankungen betroffenen menschlichen Organe. Übernommen aus dem Ausstellungskatalog »Körperwelten«^[4]

Neben verschiedenen traditionell angewandten Therapien und Versuchen, durch traditionelle Arznei die Krebserkrankungen zu kurieren, fehlte es vor allem an Grundlagenkenntnissen, die den Weg zu einer Therapie im heutigen Sinne eröffneten.^[6] Erste Impulse zur therapeutischen Behandlung gab die Entdeckung der Wirkung des Radiums; so wandte der Amerikaner *Robert Abbe* 1905 erstmalig erfolgreich eine Strahlentherapie gegen einen malignen Gebärmuttertumor an.^[7]

Die Heilung war zur damaligen Zeit sensationell und wurde bald darauf auch in Schweden und Frankreich angewandt.^[8] In Deutschland beginnt man ab 1912 mit Radium-Strahlentherapien zu arbeiten; aufgrund seltener Dauererfolge wird das Verfahren bald von der Röntgentherapie abgelöst, bis mit der Anwendung der Zyklotronstrahlung die Fundamente für die in unseren Tagen angewendete moderne Strahlentherapie gelegt wurden.

Die ersten Impulse zur medikamentösen Chemotherapie kamen jedoch paradoxerweise durch die chemische Kriegsführung während des Ersten Weltkriegs zustande: Die beiden deutschen Chemiker *Lommel* und *Steinkopf* synthetisierten in den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts verschiedene Derivate eines chlorierten Thioethers, welcher 1886 durch *Meyer*^[9] erstmals beschrieben wurde; diese Derivate sind als *S-Loste* oder *Yperite* bekannt - sie wurden als sogenannte Hautkampfstoffe im Ersten Weltkrieg eingesetzt; der Name Yperite geht auf den ersten Einsatz dieser Verbindungen 1917 bei Ypern zurück.^[10] *Krumbhaar* und *Krumbhaar* fanden 1919 bei der Untersuchung der durch die Loste vergifteten Opfer überraschend, daß Leukopenie (Verminderung der weißen Blutkörperchen), Knochenmarksaplasie (mangelhafte Entwicklung des Knochenmarks), Auflösung des lymphoiden Gewebes und Geschwüre im Gastrointestinaltrakt zu finden waren, also Schädigungen in Geweben, die sich durch schnell proliferierende Zellen auszeichnen.^[11] Somit sollten die sich ebenfalls schnell teilenden Tumorzellen auch auf die Loste ansprechen. Man injizierte daraufhin S-Lost direkt in Tumorgewebe; aufgrund der hohen Toxizität kam jedoch eine systemische Anwendung nicht in Frage.^[12]

Die Suche nach weniger toxischen Varianten führten *Gilman* und andere Wissenschaftler zu den stickstoffanalogen *N-Lost*-Verbindungen, die 1942 ersten klinischen Tests unterzogen wurden. Da jedoch alle Forschungen während des Krieges Geheimhaltungsklauseln unterlagen, wurden die Ergebnisse dieser Tests und der nachfolgenden Forschungen erst nach der Freigabe 1946 der Öffentlichkeit bekannt.^{[13]-[15]}

Diese Ergebnisse läuteten die Geburt einer modernen Chemotherapie gegen Krebs ein. Ausgehend von den *N-Lost*-Leitstrukturen wurden besser verträgliche Wirkstoffe entwickelt, welche derzeit bei der Therapie von leukämischen Erkrankungen breite Anwendung finden (*Abbildung 3*).

Im Laufe der folgenden Jahrzehnte wurden neben zahlreichen neuen *Lost*-Analoga auch andere antineoplastisch wirksame Verbindungen synthetisiert oder aus Naturstoffen isoliert und auf ihre zytostatische Wirksamkeit untersucht. Dabei ermöglichte das ständig zunehmende Verständnis der intrazellulären Vorgänge, die Ursachen der malignen Tumorerkrankungen zu verstehen und somit neue Wirkstoffe zu entwickeln, welche die derzeit bestehenden Probleme, wie zum Teil starke irreversible Nebenwirkungen und Resistenzerscheinungen, überwinden halfen.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Synthese und Untersuchung von Platinderivaten, einer Gruppe von Chemotherapeutika, die sich seit ihrer Entdeckung besonders im Einsatz gegen Krebserkrankungen des Kopfes und Halses, bei Blasen-, Hoden- und Eierstockkrebs sowie bei der Behandlung von Neuroblastomen und Knochensarkomen bewährt haben.

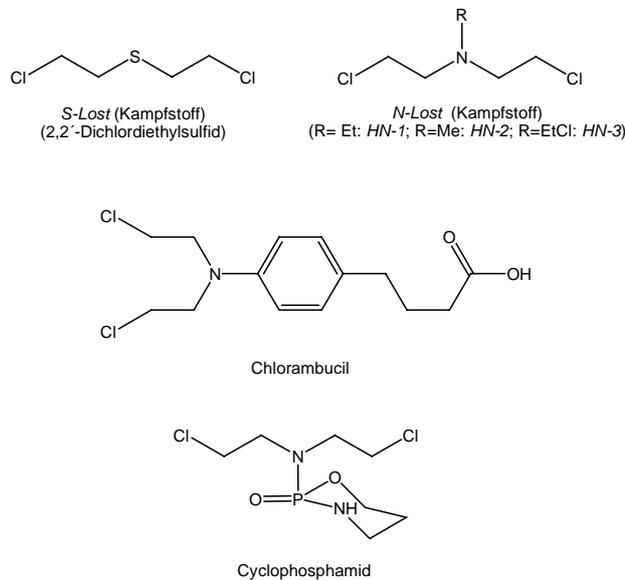


Abbildung 3: Lost-Kampfstoffe und Beispiele für daraus abgeleitete alkylierende Wirkstoffe

1.2. Platinkomplexe als Zytostatika

Im Jahre 1961 plante der Physiker *Barnett Rosenberg* die Untersuchung der Wirkung elektromagnetischer Felder auf Säugetierzellen. Angeregt durch die Beobachtung, daß bei der mitotischen Kernteilung eine gewisse Ähnlichkeit der sich ausbildenden Anordnung der Spindelfasern mit dem Bild von Eisenspänen im magnetischen Dipolfeld zu verzeichnen ist, gedachte er, die Teilung von Säugerzellen unter Feldwirkung zu beeinflussen.

Um den Versuchsaufbau vorab zu testen, wurden Bakterien (*Escherichia coli*) kultiviert und anschließend mit dem Versuchsapparat, einem durch einen Niederfrequenzgenerator gespeisten Platinplattenkondensator, ausgestattet. Überraschenderweise beobachtete er eine relative Abnahme der Zelldichte. Nachdem alle Randbedingungen überprüft wurden, und Kontaminationen ausgeschlossen werden konnten, untersuchte man das Nährmedium und stellte fest, daß während des Versuchs elektrolytisch erzeugte Platinverbindungen die Ursache darstellten (*Abbildung 4*).

Es stellte sich im weiteren Verlauf der Untersuchungen heraus, daß nur die *cis*-Isomere der untersuchten Komplexverbindungen und hier im Besonderen *cis*-Diaminodichloroplatin(II) (*Cisplatin*) die beobachtete Filamentierung hervorriefen- die Teilung der Bakterien wurde unterbunden, ihr Längenwachstum jedoch nicht- die getesteten Verbindungen hatten eindeutig starke zytostatische Eigenschaften.

Angeregt durch die Tatsache, daß die bei der Therapie von Krebs die bis dahin eingesetzten Stoffe die gleiche Wirkung auf Bakterien ausübten, wurde in den folgenden Experimenten das Verhalten von Tumorzellen gegenüber den Platinverbindungen untersucht.^[16]

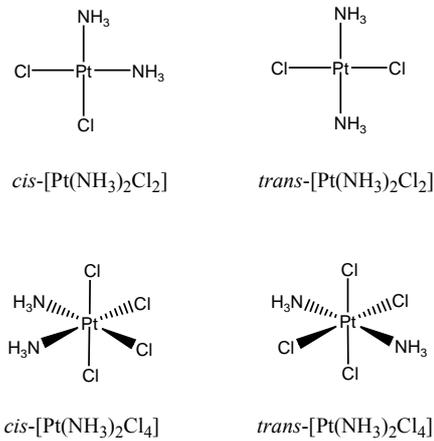


Abbildung 4: Die von Rosenberg et al. identifizierte Platinverbindungen wurden durch Einwirkung von Licht auf das NH₄Cl-haltige Kulturmedium gebildet

Die Ergebnisse aus Versuchen gegen in Mäuse implantierte humane Tumoren waren äußerst viel versprechend. Im Laufe der ersten klinischen Testreihen in den frühen siebziger Jahren erwies sich Cisplatin allerdings als stark toxisch auf Gastrointestinaltrakt und Nieren, was die Erwartungen stark dämpfte. Letzteres konnte durch Gabe einiger Liter Kochsalzlösung vor Beginn der Therapie gemildert werden. Da Hodentumoren sehr gut auf die Cisplatintherapie ansprachen, wurden die Versuchsreihen fortgesetzt.^[17]

Derzeit können 90% aller Hodentumoren durch die Gabe von Cisplatin geheilt werden. Auch Tumoren in Hals und Kopf, Blase, Eierstock und Gebärmutter sprechen gut auf Cisplatin an. Beschränkend ist die Ausbildung resistenter Tumoren beim Ovarialkarzinom bei rezidiven Erkrankungen- in der Überwindung und im Verständnis dieser Resistenzmechanismen liegt einer der Hauptschwerpunkte zukünftiger Forschung. Derzeit wird Cisplatin in isotonischer Lösung intravenös im Abstand von drei bis vier Wochen verabreicht. Man geht von 50 - 120 mg/m² Körperfläche bei der Dosisberechnung aus. Oft werden auch Kombinationen zusammen mit Vinblastin, Bleomycin oder Doxorubicin angewandt.^[18] Etwa 90 Prozent des infundierten Platinmedikamentes werden mit dem Urin ausgeschieden. Problematische Nebenwirkungen der Therapie sind Übelkeit und Erbrechen, Überempfindlichkeitsreaktionen, Azospermie, Neurotoxizität und Nierenversagen, welches durch verstärkte Hydratation im Allgemeinen beherrschbar ist. Periphere neurotoxische Erscheinungen äußern sich im Verlust des Tastsinnes in Händen und Füßen; Ototoxizität ist besonders bei Kindern zu beobachten und führt zu einer Schwächung des Hörempfindens für hochfrequente Signale. Dosislimitierend sind Appetitsverlust und Neuropathie. Für die Nebenwirkungen ist die Verbreitung des Medikamentes im Körpergewebe von Bedeutung, welche der Belastung nach in der Reihenfolge Nieren > Magen > Lungen > Muskeln > Keimdrüsen und Hirn verteilt ist.^[19]

Neben Cisplatin spielt *Carboplatin* in der klinischen Anwendung insbesondere bei der Therapie des Ovarialkarzinoms weltweit eine große Rolle. Aufgrund der verminderten Reaktivität kann dieser Wirkstoff sehr hoch dosiert (bis zu 2 g pro Infusion) bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit gegeben werden.

Bemerkenswert ist, daß gegenüber Cisplatin resistente Tumoren ebenfalls nicht auf Carboplatin ansprechen- die Erklärung hierfür lautet, daß Carboplatin dieselben DNA-Addukte erzeugt und damit ebenfalls gleiche Wirkungen auf molekularer Ebene auslöst.^[20]

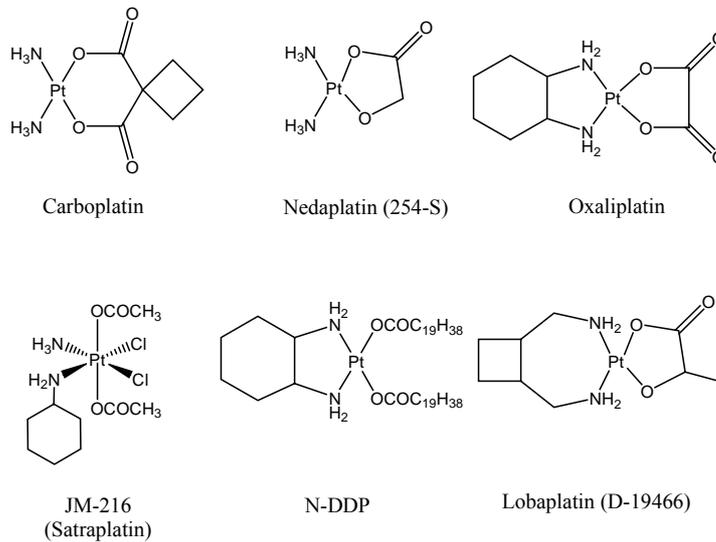


Abbildung 5: Neuere Entwicklungen therapeutisch wirksamer Platinverbindungen

Auf den wahrscheinlichen Mechanismus wird weiter unten eingegangen. Weitere derzeit in der klinischen Testung befindliche Verbindungen sind in *Abbildung 5* übersichtswise dargestellt. Hierbei weisen die neueren Entwicklungen chelatisierende Cycloalkylaminstrukturen auf, die ermöglichen, auch bisher nicht mit Cisplatin behandelbare Tumoren zu therapieren. Man führt diesen Umstand auf eine andere räumliche Anordnung der sich ausbildenden Verformung der DNA nach der Insertion der Platin-Amin-Struktur zurück.

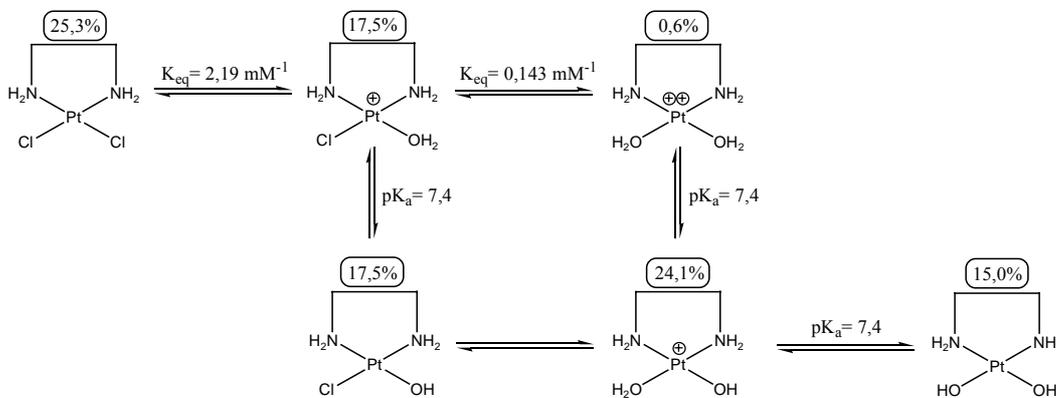


Abbildung 6: Hydrolyseprodukte von $[Pt(en)Cl_2]$

Die Wirkungsweise von Platinverbindungen beruht prinzipiell auf ihrer Fähigkeit, mit Nukleobasen der DNA stabile Addukte zu bilden.^[21] Hierbei stellt nicht Cisplatin selbst das aktive Reagenz dar, sondern hydrolysierte Formen, die bei geringer Chloridionenkonzentration gebildet werden. Am Beispiel der cisplatinanalogen Verbindung $[Pt(en)Cl_2]$ wurden die Hydrolysevorgänge näher untersucht (*Abbildung 6*).^{[22][23]}

Nach erfolgter Infusion zirkuliert Cisplatin im Blutkreislauf, um nach Durchtritt durch die Zellmembran mit Proteinen oder Peptiden zu reagieren; wahrscheinlich erfolgt daraufhin der Transport zu den Nukleinsäuren (*Abbildung 7*).^{[24] - [26]} Als intrazelluläre Transportmoleküle wurden Thioetherstrukturen vorgeschlagen, etwa Methionin oder oxidierte Formen von Glutathion.

Ausgehend von diesen Intermediaten kann eine Bindungsmigration zu den Nukleobasen erfolgen – hier vorwiegend zum *N7*-Atom des Guanins.^{[27][28]} Untersuchungen haben gezeigt, daß Guanin-*N7* die am stärksten elektronegative Region innerhalb der Doppelstrang-DNA ist, was auch den Befund erklärt, daß bei *Intrastrand*-Bindung in 65% aller Fälle *GG*-Platin-Addukte vorliegen, gefolgt von *AG*- (25%) und *GNG*-Addukten (etwa 10%). Bei *Interstrand*-Addukten dominieren 5′-*CG* und 3′-*GC*-Paarungen (Abbildung 8).^[29] Die Bildung aller Platin-DNA-Addukte bewirkt eine starke Verbiegung des regelmäßig gewundenen Doppelstranges, was durch zahlreiche RKSA belegt wurde.^{[30] - [33]}

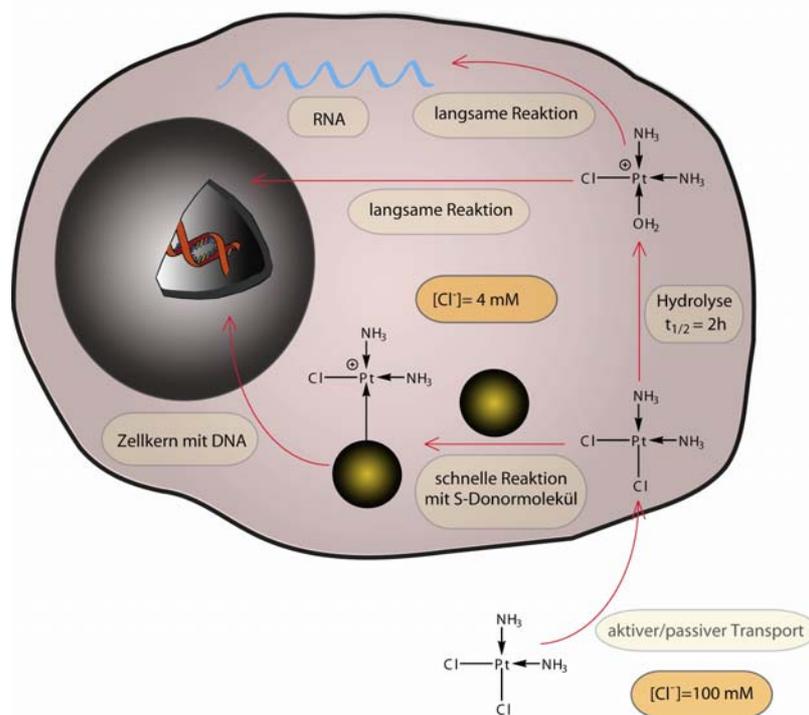


Abbildung 7: Stark schematisierte Darstellung der Wirkung von Cisplatin innerhalb der Zelle

Frühere Erklärungen für die Wirkung der Platinmedikamente legten nahe, daß ein Einfluss auf die korrekte Funktion der DNA-Polymerase grundlegend ist. Da auch die RNA-Polymerase in *Escherichia coli* durch Platinaddukte gehemmt wurde, schien der Effekt in der *primär* inhibierenden Wirkung auf Replikation und Translation zu gründen.

Neuere Ergebnisse legen jedoch den Schluß nahe, daß das zelleigene DNA-Reparatursystem eine bedeutende Rolle bei der Wirkung von Cisplatin spielt.^{[34] - [38]} Kommt es zu natürlichen Defekten in der Struktur der Doppelstrang-DNA, beispielsweise thermisch oder durch UV-Licht ausgelöst, werden diese durch sogenannte *damage-recognition*-Proteine (oder *HMG*-, *high-mobility-group*-Proteine) gekennzeichnet. Diese heften sich an den fehlerhaften Bereich und bewirken so eine Verbiegung der DNA, welche eine Klasse von Reparatur-Enzymen (*Excinucleasen*) veranlassen können, die durch diese strukturelle Kennzeichnung manifesten Bereiche auszuschneiden und zu ersetzen, bzw. die Transkription der gekennzeichneten Bereiche zu unterbinden. Die *HMG*-Proteine haben somit entscheidenden Einfluß auf die Regulation der Transkription bestimmter Gene.

Setzt man eine relativ geringe Konzentration an möglichen natürlichen Bindungspositionen für die *HMG*-Proteine voraus und zieht weiterhin in Betracht, daß bestimmte *HMG*-Proteine eine besonders hohe Affinität zu den DNA-Platin-Addukten haben ^[39], kann angenommen werden, daß bei einer lethalen Dosis an Platin-Addukten in der DNA diese Strukturdefekte mit den herkömmlichen *HMG*-Bindungsdomänen in Konkurrenz treten, und im *sekundären* Effekt die behinderte oder fehlgeleitete Transkription der nicht mehr regulierten Gene die Grundlage für die zytostatische Wirkung der Platinverbindungen darstellt.

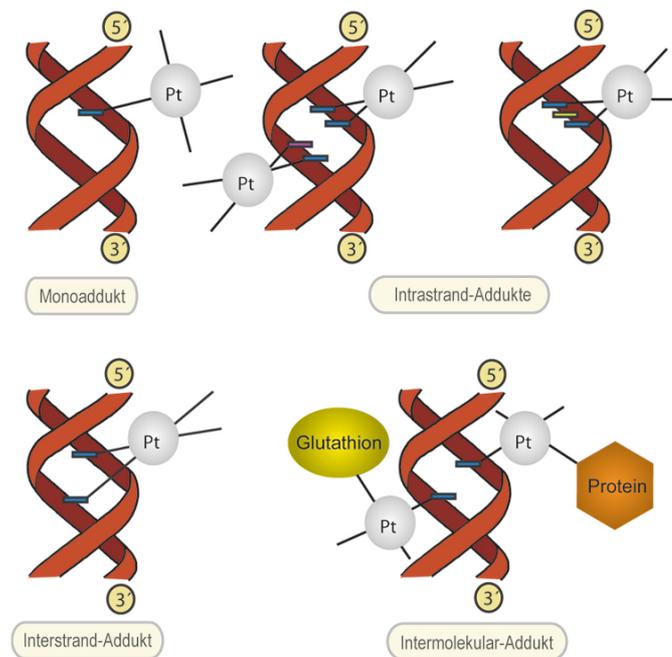


Abbildung 8: Prinzipdarstellung der häufigsten DNA-Platin-Addukte

Weiterhin wurde gezeigt, daß die Bindung von *HMG*-Proteinen an Platin-DNA-Addukten zu strukturellen Veränderungen führt, was die ohnehin stark verwundene DNA zusätzlich deformiert.^[40] Es wurde vorgeschlagen, daß auch das Unvermögen der Reparaturenzyme, diese Verformungen zu beseitigen, eine Signalkaskade induziert, die für die lethale Wirkung verantwortlich ist.^[41] Als weitere in den Prozess involvierte Faktoren wurden Kernproteine (Histon *H1*)^[42] identifiziert, die eine Rolle bei der Regulation der RNA-Synthese spielen.

Auch das bei der Einleitung der Transkription beteiligte *TATA*-Protein *TBP* bindet stärker an eine Platin-Addukt-Position, als an die für die korrekte Funktion herkömmlichen Bereiche.^[43] Ein genaues Verständnis der Zusammenhänge ist jedoch noch nicht gegeben.

Die Rolle von *p53* im Mechanismus der cisplatininduzierten Tumorbehandlung ist nicht eindeutig.^{[44] - [47]} Es gibt jedoch Hinweise, daß eine korrekte Funktion der *p53*-modulierten Tumorsuppressormechanismen die erfolgreiche Behandlung von Tumoren unterstützt.^[48] Auch sind Zusammenhänge von Resistenz gegenüber Cisplatin und Carboplatin und Überexpression von *p53* beschrieben worden.^{[49][50]} Darüberhinaus besteht ein gewebespezifischer Zusammenhang, was die Aktivität von *p53* und finaler Apoptoseeinleitung durch Cisplatin betrifft.^{[51] - [54]}

Ebenso komplex wie unvollständig aufgeklärt sind die Vorgänge, die zur Resistenzausbildung bei cisplatinbehandelten Tumoren führen.^[55] *Multidrug*-Resistenz und damit verbundene *Pgp*-Aktivität scheint bei Cisplatinresistenz nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.^{[56][57]} Es gibt jedoch starke Hinweise darauf, daß eine erhöhte Konzentration an praktisch irreversibel komplexierendem *Glutathion* (*GSH*, γ -L-Glutamyl-L-cysteinylglycin) involviert ist, was eine stark verminderte aktive Platinkonzentration im Cytosol zur Folge hat. Es erfolgt die Bildung eines polymeren Adduktes der Zusammensetzung $GSH/Pt = 2:1$.^[58] Der Transport erfolgt wahrscheinlich durch eine ATP-abhängige *GS-X*-Pumpe, welche die Glutathion-Platin-Addukte aus der Zelle befördert.^[59] Ein weiteres mit Resistenzausbildung in Zusammenhang gebrachtes Protein ist *Metallothionein*, *MT*, ein cysteinreiches Molekül, welches mit Cisplatin zur Bildung von Verbindungen der Zusammensetzung $Pt_{7-10}MT$ befähigt ist.^[60]

1.2.1. Strategien zur Abschwächung der Nebenwirkungen

Wie weiter oben angeführt, ist die Reaktion des Medikamentes mit biologisch relevanten Verbindungen oder gesundem Gewebe die Ursache für Nebenwirkungen. Im Folgenden sind Beispiele für Strategien angeführt, welche die Minimierung der unerwünschten Wirkungen auf den Organismus zum Ziel haben. Dabei seien die Konzepte, die ohne eine Veränderung der Struktur der pharmakologisch wirksamen Komponente auskommen, als *passive Konzepte* bezeichnet; Verfahren, die Strukturveränderung beinhalten, werden im Weiteren *aktive Konzepte* genannt. Darüberhinaus sind Mischkonzepte viel versprechend (*drug-targeting*), die sowohl Veränderungen der Leitstruktur, als auch passive Maßnahmen nutzen, um eine Verbesserung der Wirksamkeit bei gleichzeitiger Erhöhung der Verträglichkeit zu erzielen.

1.2.1.1. Passive Konzepte

Die höhere Anreicherung im Blut bei gleichzeitiger Absenkung der Dosisgabe erscheint widersprüchlich. Tatsächlich wird der größte Teil der infundierten Cisplatinmenge, wie bereits erwähnt, über die Niere ausgeschieden. Um die wirksame Konzentration im Blut zu steigern, wäre eine Erhöhung der Dosis notwendig, was aufgrund der sich einstellenden unerwünschten Wirkungen nicht möglich ist.

Das Grundkonzept aller passiven Strategien ist die Verkapselung von Cisplatin. Verschiedene hydrophile Polymere wurden genutzt, um Strukturen zu erzeugen, die länger im Körper zirkulieren, und das Medikament langsam freisetzen. Beispiele hierfür sind Polyethylenglykol, Polymilchsäure, Polyvinylalkohole oder Polyglykolsäuren; auch Chitosan wurde verwendet, um mit Cisplatin geladene Strukturen zu erzeugen. Die auf diese Weisen verkapselten Verbindungen sind über mehrere Tage in Kreislauf stabil und im Tierversuch erfolgreich bei der Tumorbehandlung.^{[61]–[70]} Auch die Implantation eines porösen Trägermaterials, welches den Wirkstoff kontinuierlich freisetzt, wurde dokumentiert.^[71]

Interessante Varianten des passiven Konzeptes basieren auf der gezielten Freisetzung der Antitumorkomponente durch lokale Überhitzung^[72] oder aufgrund einer Magnetfeldstimulation.^[73] Im Falle des thermischen Verfahrens konnte eine fünffach höhere Anreicherung von Cisplatin im bestrahlten Gewebe nachgewiesen werden.^[74]

1.2.1.2. Aktive Konzepte

Eine Strategie, unerwünschte Effekte zu minimieren, ist die Absenkung der Reaktionsfähigkeit: Bei der zur Aktivierung von Cisplatin notwendigen Hydrolyse fungieren die *cis*-ständigen Chloro-Liganden als Abgangsgruppen. Die Einführung von chelatisierenden Anionen bewirkt, daß die Substitution am Platinzentrum erschwert wird. Dadurch werden Nebenwirkungen minimiert- Beispiele für diese modifizierten Derivate sind Carboplatin, Nedaplatin und Oxaliplatin (*Abbildung 6*); man nennt sie auch Cisplatin-Derivate der 2. Generation. Ersetzt man die NH₃-Liganden durch Ethylendiamin oder andere aliphatische Amin-Chelate, nimmt die toxische Wirkung der Verbindung ebenfalls ab.^{[75]–[77]}

Mehrkernige Platinkomplexe spielen insbesondere bei der möglichen Behandlung von cisplatinresistenten Tumoren eine große Rolle. Durch ihre Fähigkeit, die DNA-Stränge an mehreren Stellen zu binden, werden andere Strukturen erzeugt, als es durch die Cisplatingabe der Fall ist. Erste klinische Testergebnisse sind viel versprechend.^{[78][79]}

Eine weitere Strategie ist der Einsatz von *prodrug*-Strukturen. Zu diesem Konzept gehören die weniger reaktiven Platin(IV)-Verbindungen (*Abbildung 5, JM 216*), die im Organismus zu aktiven Platin(II)-Spezies reduziert werden. Anfängliche hohe Erwartungen an diese Derivate der 3. Generation haben sich nicht erfüllt. Aufgrund toxischer Nebenwirkungen bzw. uneinheitlichen Ergebnissen bei der Behandlung wurden die klinischen Testreihen eingestellt oder zurückgefahren.^[80] Lediglich *JM 216* wurde unter dem Namen *Satraplatin*[®] zur Behandlung von Prostatakrebs zugelassen.

1.2.1.3. Drug-Targeting

Beim *drug-targeting* werden spezifische Moleküle funktionalisiert, um Gewebsschranken wie Organgrenzen und Zellmembranen unter Nutzung körpereigener Transportwege zu überwinden und eine Anreicherung im befallenen Gewebe zu erreichen. Es gibt inzwischen zahlreiche Beispiele für die Verwendung dieses Konzeptes. So wird versucht, bestimmte Eigenschaften der Tumorzellen zu nutzen, um das Medikament zum befallenen Gewebe zu leiten. Hierzu zählen Antikörper und Proteine, die entweder direkt mit der aktiven Struktur verbunden werden oder als hochmolekulare Konstrukte die Erkennungsregionen von liposomal verpackten Wirkstoffen darstellen.^{[81]–[88]}

Verschiedene Ansätze beinhalteten die Behandlung hormonrezeptorpositiver Tumorzellen. So wurden befallene Gewebe der Brust und der Eierstöcke *in vitro* und *in vivo* mit Cisplatinanalogen behandelt, die an Antiöstrogene gebunden waren (*Abbildung 9*).

Obwohl in Zellkultur viel versprechend, hat jedoch keine der Verbindungen das Stadium der klinischen Testung erreicht: Vielfach war die antiproliferative Wirkung auf die modifizierte Antiöstrogenstruktur zurückzuführen, oder es war eine unzureichende Affinität durch starke strukturelle Beeinflussung zu verzeichnen.^{[89]–[97]}

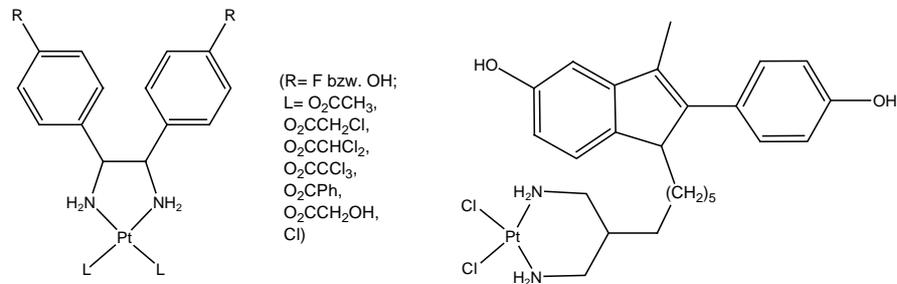


Abbildung 9: Antiöstrogen-Cisplatin-Derivate als Beispiel für drug-targeting-Konzepte zur Behandlung östrogenrezeptorpositiver Tumoren

Ein anderer Ansatz ist die Verwendung von funktionalisierten Gallensäuren. Sie dienen im Organismus als Detergenzien, welche Nahrungsfette für die Verdauung durch Lipasen zugänglich machen und zirkulieren innerhalb des menschlichen Körpers im enterohepatischen Kreislauf. Die Gallensäuren werden in der Leber aus Cholesterin synthetisiert, in die Gallenblase sezerniert, um von dort aus in konzentrierter Form in den Zwölffingerdarm zum Nahrungsaufschluß ausgeschieden zu werden. Anschließend werden sie längs des Ileums zu etwa 95% resorbiert und gelangen so über das Pfortaderblut zurück in die Leber, wo der Kreislauf von neuem beginnt. Diese Eigenschaft der Gallensäuren prädestiniert sie, um Konzepte zur oralen Verfügbarmachung von sonst ausschließlich per Injektion applizierbaren Pharmaka zu erproben. So wurde durch *Kramer* und *Wess* gezeigt, daß sowohl Peptide als auch alkylierende Zytostatika, wenn sie an Gallensäuren gebunden waren, durch die Bürstensaummembran des Ileums transportiert werden.^{[98]–[102]} *Criado et. al.*^[103] konnten darüber hinaus in Tierversuchen zeigen, daß auch Platinkomplexe mit Gallensäuren als Transporteinheiten (*Abbildung 10*) befähigt sind, auf diese Weise in die Blutbahn zu gelangen und sich in der Leber anreichern.^{[103]–[110]} Diese Vorarbeiten stellten den Ansatzpunkt für die vorliegende Arbeit dar.

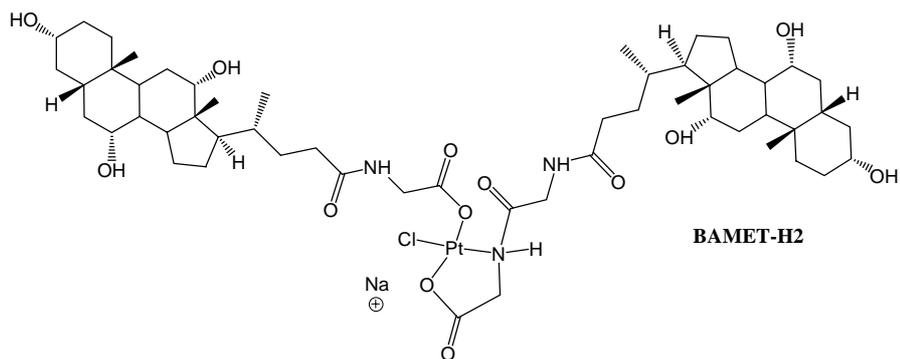
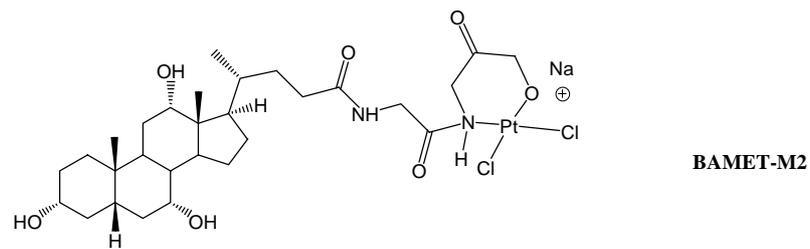
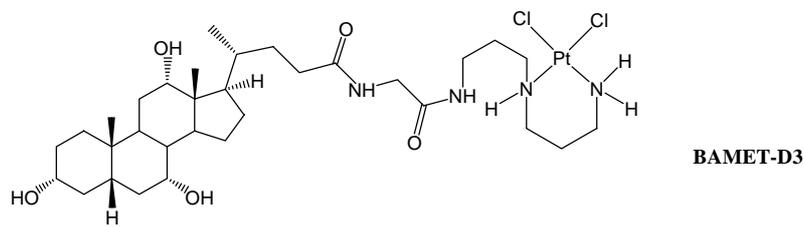
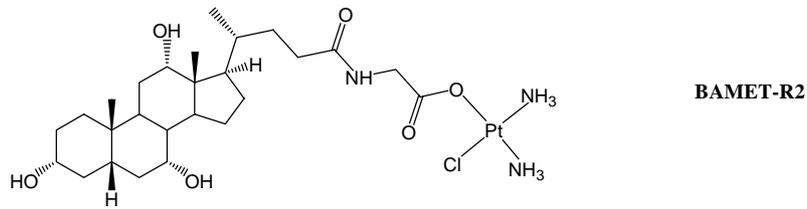
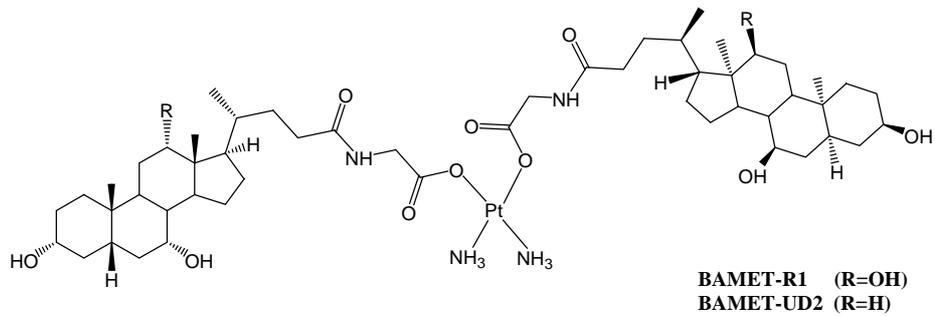


Abbildung 10: Gallensäure-Platin-Komplexe nach Criado et al.^{[103]–[110]}

2. Problemstellung

Aufbauend auf den Arbeiten von *Kramer* [98], *Criado* [103] und von *Angerer* [89] wurde durch *Paschke et al.* [111] das Konzept der spacerverknüpften Cholsäure-Cisplatin-Konjugate bearbeitet. Hierbei dient ein Alkylspacer variabler Länge der Entkopplung von Transport- und Wirkstoffdomäne (*Abbildung 11*):

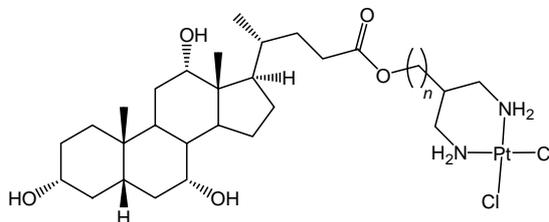


Abbildung 11: Struktur der Cholsäure-Cisplatin-Konjugate (n=4, 6, 8, 11)

Die Synthese der Verbindungen ist in *Abbildung 12* dargestellt. Es fällt auf, daß der Hauptteil des Syntheseweges die Darstellung der Spacerstrukturen betrifft; die Komplexierung der Cholsäureliganden erfolgt am Schluß und erlaubt, das Produkt ohne weitere Aufreinigung zu isolieren.

Weiterhin stellen die als Zwischenprodukte der Synthese anfallenden THP-geschützten aliphatischen Amine ein interessantes Konzept dar: Die entsprechenden Platinkomplexe sind ebenfalls potentielle Zytostatika mit variablen lipophilen Eigenschaften. Für die weitere Untersuchung dieser Verbindungsklassen wurden folgende Schwerpunkte zur Bearbeitung definiert:

1. Darstellung von zwei Vertretern der Cholsäure-Spacer-Cisplatinaddukte ($n=4$ und 11) und die Synthese der entsprechenden Carboplatinderivate ($n=4, 6, 8, 11$) in für *in vitro* und *in vivo*-Testungen ausreichenden Mengen;
2. Darstellung der Spacerkomplexe (cis- und carboplatinanalog) in entsprechenden Mengen;
3. Erprobung von Konzepten zur Verkürzung des Syntheseweges, insbesondere die Variation der Amin-Chelatstruktur und die Darstellung der entsprechenden Cis- und Carboplatinderivate;
4. Synthese der homologen ω -hydroxyfunktionalisierten Spacer-Platinkomplexe (cis- und carboplatinanalog) in für die Testung ausreichenden Mengen;
5. Erprobung von Möglichkeiten zur Funktionalisierung der 3-Position der Cholsäure;
6. Etablierung einer Methode zur Bestimmung der zytotoxischen Eigenschaften der synthetisierten Komplexe und deren Bewertung im Vergleich zu Cisplatin.

Im Ergebnis soll die Variation des Syntheseweges auf eine möglichst einfache Darstellungsweise führen, die es gestattet, den Bedarf an Substanz für nachfolgende biologische Untersuchungen schnell zu decken. Durch die parallele vergleichende Betrachtung der zytostatischen Eigenschaften der dargestellten Komplexe kann darüber hinaus das günstigste strukturelle Konzept ermittelt werden und wertvolle Hinweise zur Optimierung geben.

3. Materialien und Methoden

3.1. Ausgangssynthese der spacerverknüpften Cholsäure-Cisplatin-Addukte

Die der vorliegenden Dissertation vorangegangene Diplomarbeit hatte die Synthese eines Vertreters dieser Verbindungsklasse zum Inhalt (Alkylspacer mit $n=8$). Die Nachsynthese der Homologen mit $n=4$ bzw. $n=11$ war demzufolge ohne Erprobung der einzelnen Syntheseschritte möglich.

Die Reaktionssequenz zur Darstellung der Verbindungen ist in *Abbildung 12* dargestellt: Aus einem 1, n -Diol wird das analoge Bromohydrin (1) durch Umsetzung mit Bromwasserstoffsäure in einem *Dean-Stark*-Extraktor erzeugt.^[112] Die folgenden Reaktionsschritte (1 bis 7) wurden für $n=4$ durch *van Arkel* et al.^[113] beschrieben: Das Bromohydrin (1) wird durch Einführung einer THP-Gruppe geschützt (2), und mittels NaH/Malonsäurediethylester in den symmetrisch alkylsubstituierten Diester (3) überführt. Reduktion mit LiAlH₄ liefert das korrespondierende Diol (4), welches nach Tosylierung (5) durch Substitution in das symmetrische Diazid (6) überführt wird. In Abweichung der Originalvorschrift wird wiederum mit LiAlH₄ zum 2-substituierten 1,3-Diamin (7) reduziert.

Zur Vorbereitung der Anbindung an die Cholsäure werden die Aminogruppen durch Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester geschützt (8).^[114] Die THP-Schutzgruppe wird danach durch Behandlung mit HCl/Ethanol abgespalten. Die auf diese Weise erzeugte Verbindung (9) wird durch Veresterung mittels CME-CDI/DMAP^{[115][116]} an die Carboxylfunktion der Cholsäure gebunden (10). Die anschließende katalytische Hydrierung liefert das freie Diamin (11), welches durch Umsetzung mit (SP-4-1)-Dichlorobis[(sulfinyl- κ S)bis[methan]]platin^[117], [(DMSO)₂PtCl₂], in den cisplatinanalogen Komplex (12) überführt wird. Diese Reaktion führt über eine isolierbare ionische Zwischenstufe, bei welcher das Platinatom asymmetrisch von einem DMSO- und einem Chloroliganden substituiert ist; durch Behandlung mit überschüssigem LiCl in Wasser geht diese Verbindung bei erhöhter Temperatur unter DMSO-Abspaltung in das Cisplatinanalogon über. Auf die Isolierung der Zwischenstufe wird hier verzichtet.

Für eine Synthese in größerem Maßstab birgt die chromatographische Reinigung mangels entsprechend dimensionierter Geräte Probleme- aus diesem Grunde werden die Produkte (4, 5, 6) ohne weitere Reinigung umgesetzt; die abschließende Feinvakuumdestillation des Diamins (7) ist ausreichend.

Als optimierungswürdig erweist sich die Methode zur Darstellung des Z-geschützten Produktes (8), da der im Überschuß eingesetzte Chlorameisensäurebenzylester stark reizend auf die Atemwege wirkt und so die notwendige chromatographische Trennung erschwert. Als Lösung bietet sich der Einsatz anderer Reagenzien zur Einführung der Z-Schutzgruppe an, etwa Dibenzylcarbonat oder Benzotriazol-1-carbonsäurebenzylester^{[118][119]}; auf die Darstellung wird weiter unten eingegangen.

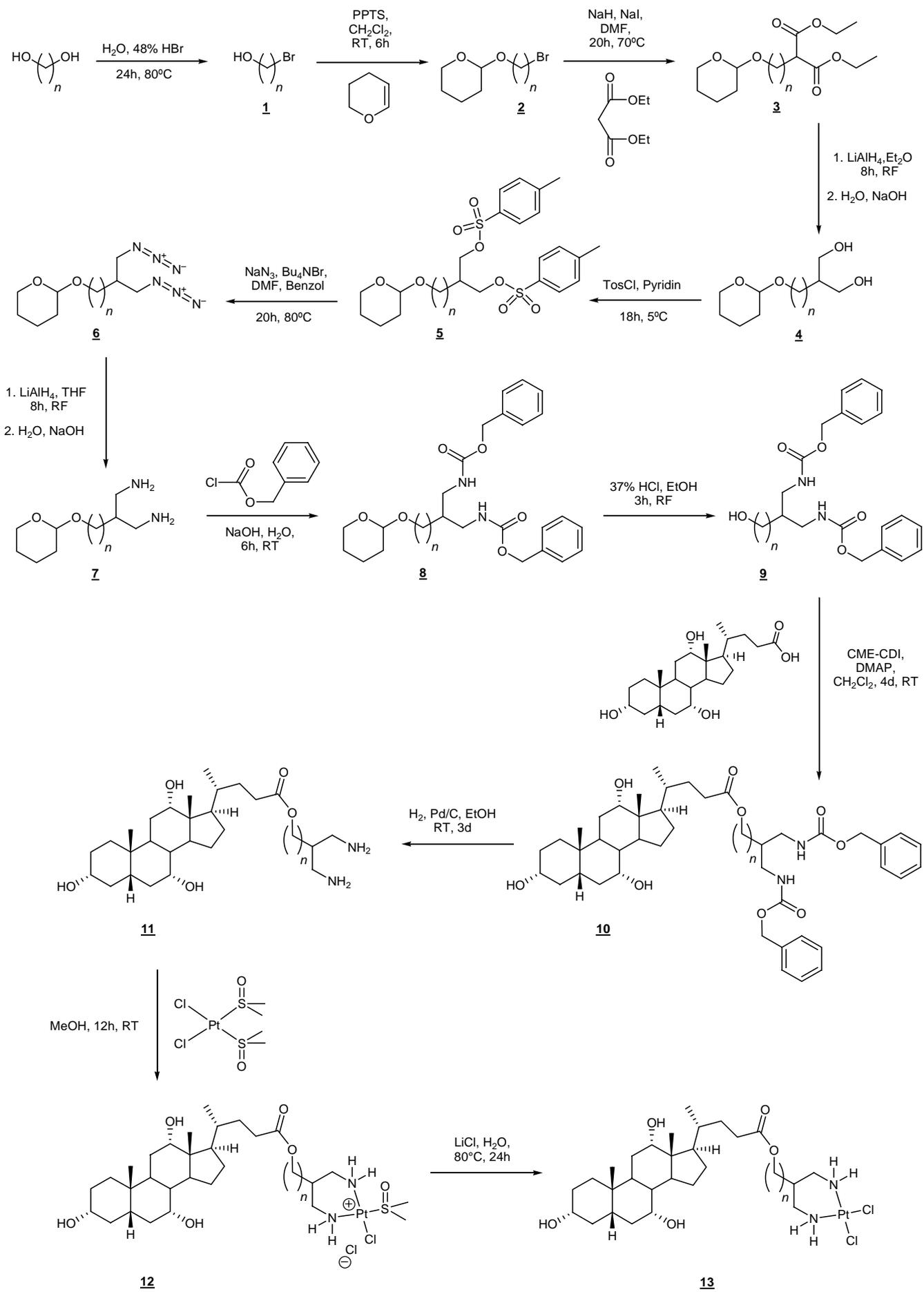


Abbildung 12: Synthese von spacerverknüpften Cholsäure-Platinverbindungen nach Paschke ($n=4,6,8,11$)

3.2. Ansätze zur Optimierung der Synthese und Variation der Amino-chelatstrukturen

3.2.1. Synthese der aliphatischen Liganden (Spacer)

3.2.1.1. 2-substituierte 1,3-Diaminopropane

Wie bereits erwähnt, sollte ein Aspekt der vorliegenden Arbeit die Variation der Synthese der verschiedenen langen Spacer ($n= 4, 4, 8$ und 11) betreffen, die das Transportmolekül Cholsäure an der Carboxylgruppe funktionalisieren. Es galt eine einfache Synthese zu finden, welche die Herstellung der Liganden in ähnlich hohen Ausbeuten wie in der Ausgangssynthese erlaubt. Um den langen Weg zur Erzeugung der 2-substituierten Propandiamine zu verkürzen, wurden Malonodinitrilsynthesen geplant, um so effizienter eventuelle Nachsynthesen bewerkstelligen zu können:

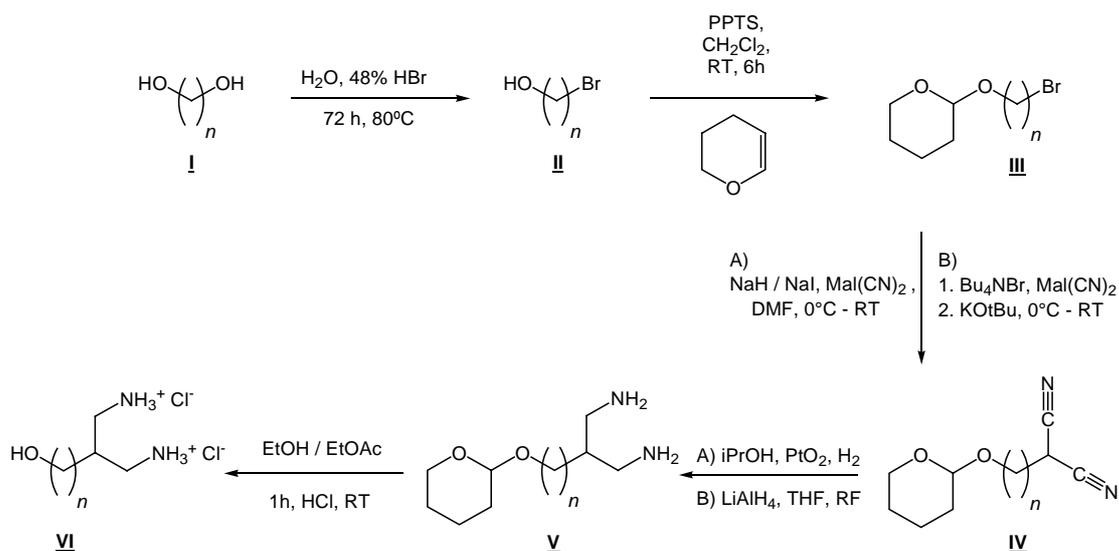


Abbildung 13: Darstellung der symmetrischen Diaminoalkylliganden (Route 1)

Route 1 (Abbildung 13) könnte den in Abbildung 12 dargestellten Syntheseweg von **2** nach **7** durch Einführung von Malonodinitril in den THP-geschützten ω -Bromalkohol verkürzen. Die Synthese geht im Falle der langkettigen Homologen ($n > 6$) von den kommerziell erhältlichen 1, n -Diolen **I** bzw. von den ω -Chloralkoholen ($n \leq 6$) aus.

Bei der Bromalkoholroute wurde bisher das Diol unter kontinuierlicher Extraktion in einer *Dean-Stark*-Apparatur mit Bromwasserstoffsäure in Toluol zum gewünschten Produkt **II** umgesetzt. Eine Optimierung dieses Verfahrens ist laut *Chong* durch einfaches Erhitzen am Rückfluß möglich.^[120] Die nach THP-Schutz^[121] der Hydroxyfunktion **III** folgende Einführung des Malonodinitrils könnte (A) in DMF oder DMSO mit NaH/NaI erreicht werden.^[122] Ein anderes Verfahren (B) ermöglicht die Umsetzung ohne Lösungsmittel: Unter Phasentransferkatalyse wird von *Diez-Barra et al.*^[123] die Kondensation mittels KOtBu oder K_2CO_3 an unsubstituierte Alkylhalogenide in guten Ausbeuten beschrieben. Das entstandene 2-substituierte Malonodinitril **IV** kann dann mittels LiAlH_4 (A)^[124] oder durch Hydrierung über PtO_2 (B)^[125] in das entsprechende Diamin **V** überführt werden. Die Abspaltung der Alkoholschutzgruppe durch konz. HCl in Ethanol/Ethylacetat ergibt die freien Aminoalkohole als Dihydrochloride **VI**.

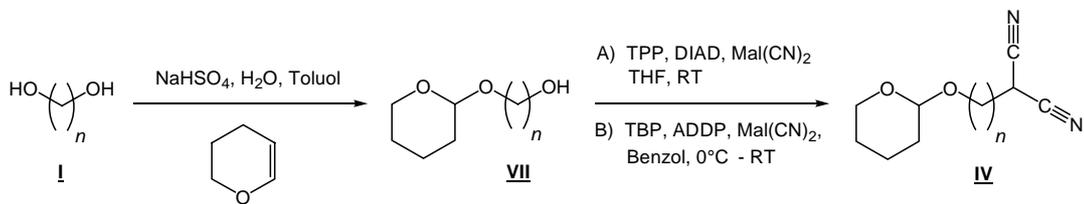


Abbildung 14: Monoalkylierte Malonodinitrile durch Mitsunobu-Reaktion (Route 2)

Eine weitere Variante der Synthese von **IV** wird durch *Route 2* (Abbildung 14) beschrieben: Ausgehend von einem einseitig THP-geschützten α,ω -Diol ^[126] **VII** kann durch *Mitsunobu-Reaktion* die gewünschte Funktionalisierung erreicht werden.

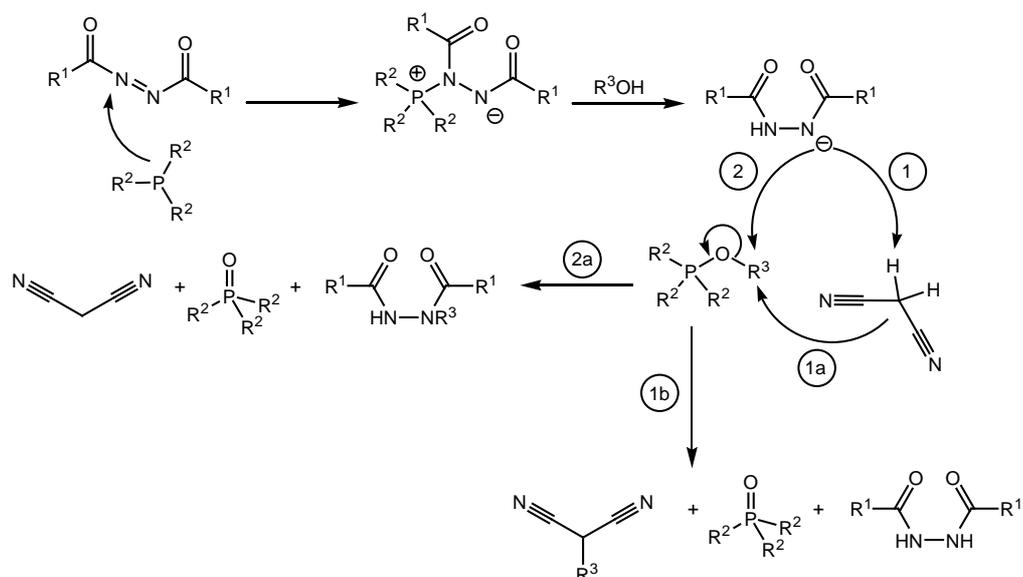


Abb. 15: Mechanismus der Mitsunobu-Reaktion

Hier ist zu bemerken, daß das Produkt der Reaktion von der Acidität des vom Malonodinitril ($pK_a = 11,7$) zu abstrahierenden Protons abhängig ist. Für die schwache Säure Malonodinitril ist sowohl Reaktion nach Weg 1 als auch nach Weg 2 zu erwarten (Abbildung 15). Daher soll neben dem klassischen System *A* (R^1 : Isopropyl-, R^2 : Phenyl-) ^[127] ein für schwache Säuren besser geeignetes System *B* (R^1 : Piperidinyll-, R^2 : Butyl-) ^[128] zum Einsatz kommen, um die Ausbeuten gegebenenfalls günstiger zu gestalten.

3.2.1.2. *N*-alkylsubstituierte Ethylen- und Propandiamine

Ein weiterer interessanter Aspekt ist die Variation der Struktur der Aminofunktionen: Neben den symmetrisch funktionalisierten Propan-1,3-diaminen soll die Synthese von *N*-substituierten Diaminen erfolgen, um eine eventuelle Beeinflussung der Wirksamkeit der daraus dargestellten Platin-Komplexe zu untersuchen. Neben der Länge des Spacers ($n = 4 - 11$; wie unter 3.2.1.1.), wird die Lipophilie der Liganden zusätzlich durch die Anzahl der Methylengruppen der *N*-verbrückenden Kette beeinflusst.

Die Synthese (Abbildung 16) erfolgt durch nucleophile Substitution an den THP-geschützten ω -Halogenalkoholen III in überschüssigem Ethylen- bzw. 1,3-Propandiamin.^[129] Nachfolgende Behandlung der Amine mit konz. HCl liefert auch hier die freien Aminoalkohole als Dihydrochloride.

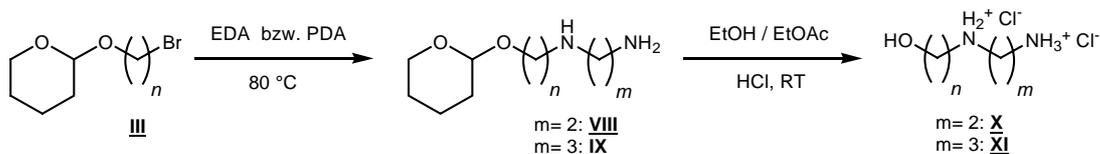


Abbildung 16: Synthese der N-Aminoalkyl-N'-Aminoalkohole (EDA= Ethylendiamin; PDA= 1,3-Diaminopropan)

3.2.1.3. ω -Amino-(ψ -ethylamino)carbonsäuren

Es soll weiterhin die Möglichkeit untersucht werden, einen Aminocarbonsäurespacer variabler Länge darzustellen. Ein Aufbau über eine Malonestersynthese wie nach Abbildung 12 ist nicht möglich- sowohl ω -Bromcarbonsäureester als auch freie ω -Bromcarbonsäuren sind gegenüber den eingesetzten Reduktionsschritten instabil. Daher soll auch hier eine Synthese über die Einführung von Malonodinitril erprobt werden. Nach Schof stall ($n=2$)^[130] bzw. Reddy ($n=1$)^[131] ist eine Synthese nach Abbildung 17 möglich: Ausgehend von einer ω -Bromcarbonsäure wird der Schutz der Carboxylatfunktion durch Überführung in den Benzylester vollzogen. Hierfür kann die Aktivierung mittels Überführung in das Säurechlorid durch Thionylchlorid (A1a) oder unter milderen Bedingungen durch Oxalylchlorid (A1b) erreicht werden.^[132] Die nachfolgende Reaktion des Säurechlorids mit Benzylalkohol in Pyridin (A2) liefert den Benzylester XII.^[133]

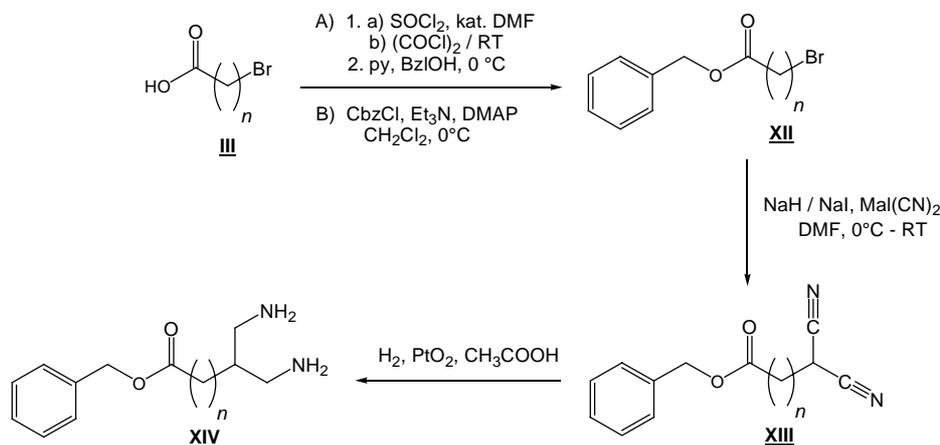


Abbildung 17: Darstellung der ω -Amino(ψ -ethylamino)-Carbonsäuren via Malonodinitrilsynthese

Alternativ dazu kann die Benzylestersynthese auch mit einer Methode nach Kim^{[134][135]} (B) erfolgen: Hierbei wird das aus einer Carbonsäure und Benzylchloroformat/Triethylamin gebildete gemischte Anhydrid durch DMAP-Katalyse unter sehr milden Bedingungen zum Ester umgesetzt (Abbildung 18):

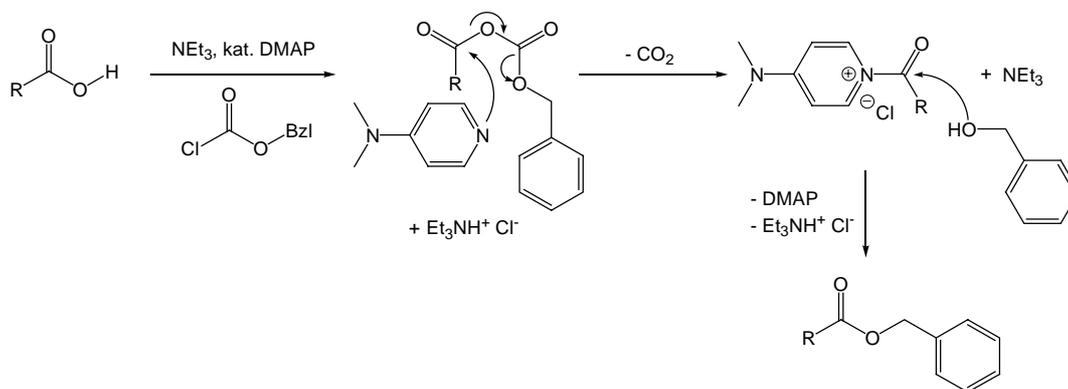


Abbildung 18: Mechanismus der Darstellung von Benzylestern aus den gemischten Anhydriden

Die Darstellung von XIII folgt dann nach Reaktion von NaH mit Malonodinitril und anschließender Zugabe von XII in DMF. Nachfolgende katalytische Hydrierung von XIII mittels PtO₂ in Eisessig ergibt in einem Schritt die Diaminocarbonsäure XIV. Die Hydrierung in Alkohol ist ebenfalls möglich; das dadurch eventuell entstehende Lactam wird durch Behandlung mit konz. HCl in die freie Aminosäure überführt.^[136]

Außerdem stand die Erprobung der Durchführung einer Synthese der N-geschützten Variante XVII durch Oxidation der homologen Alkohole XVI zur Erprobung an (Abbildung 19), welche nach Abspaltung der THP-Schutzgruppe und N,N'-Cbz-Schutz aus V entstehen.

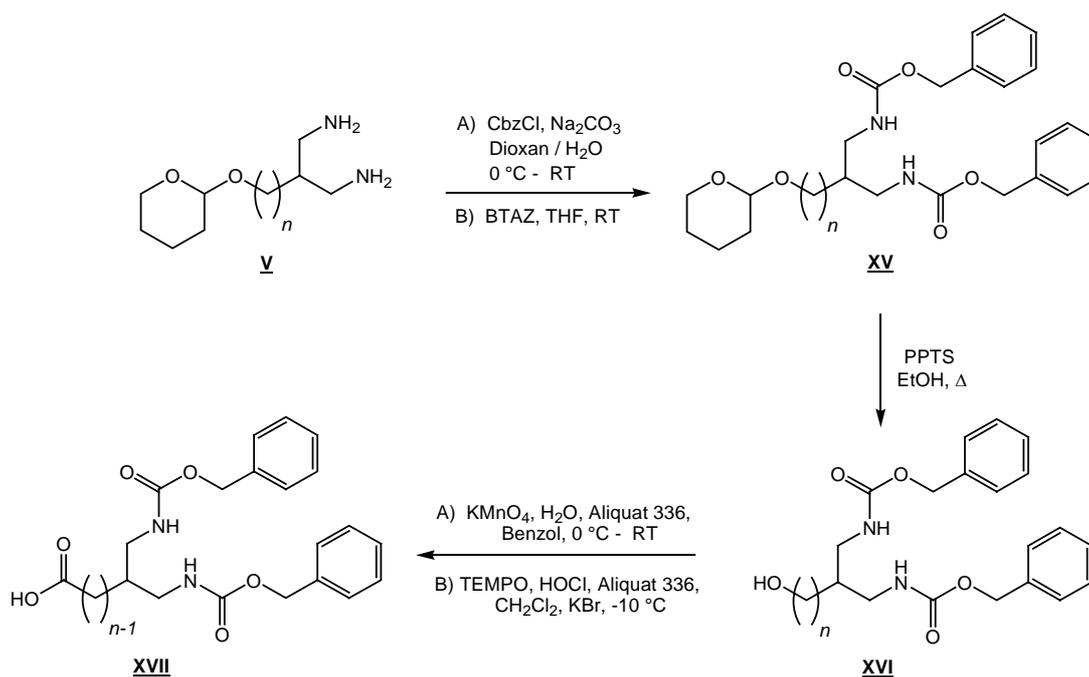


Abbildung 19: Darstellung von N-Cbz-geschützten ω-Amino(ψ-ethylamino)-carbonsäuren durch Oxidation

Neben dem Standardverfahren zur Einführung der Z-Schutzgruppe in Amine nach (A)^[114], soll auch die Möglichkeit des Einsatzes anderer Reagenzien versucht werden, um die Abtrennung unumgesetzten Benzylchloroformates zu umgehen, welches sich durch erhebliche Reizwirkung auf Augen und Atemwege auszeichnet.

Die Wahl fiel auf Benzotriazol-1-carbonsäurebenzylester (BTAZ), ein kristallines, gut handhabbares, im Gegensatz zu Dibenzylcarbonat auch bei Raumtemperatur über lange Zeit stabiles Reagenz, welches durch Reaktion von Benzylchloroformat mit Benzotriazol/Triethylamin zugänglich ist.^[118]

Die Umsetzung mit BTAZ ermöglicht laut Literatur die Anbindung der Schutzgruppe in guten Ausbeuten. Die Abspaltung der Alkoholschutzgruppe wird durch PPTS in Ethanol vorgenommen.^[121]

Die anschließende Oxidation nach (4) mit KMnO_4 erlaubt die einfache und effektive Darstellung von Carbonsäuren unter Phasentransferbedingungen.^{[137] - [139]} Eine weitere Variante der Oxidation sollte mit dem System TEMPO (2,2,6,6-Tetramethylpiperidinox-1-yl), NaOCl und KBr unter Phasentransferbedingungen erprobt werden. Mit dieser Verfahrensweise lassen sich Carbonsäuren unter milden Bedingungen in hohen Ausbeuten darstellen.^{[140][141]}

Eine schematische Darstellung des Mechanismus der katalysierten Hypochlorit-Oxidation ist in *Abbildung 20* gegeben: Die Zusammensetzung der Oxidationsmittel in der Hypochlorit-Lösung ist pH-Wert abhängig. Bei einem stark basischem pH-Wert oberhalb von 12 liegt eine positive Chlor-Spezies als Hypochlorit-Ion ^-OCl vor. Da diese ionische Form nicht in organischen Lösungsmitteln löslich ist, sollte unter Phasentransferkatalyse gearbeitet werden. Unterhalb von pH 11 liegt die unterchlorige Säure HOCl vor, welche in polaren organischen Lösungsmitteln wie CH_2Cl_2 löslich ist. Zur Reaktionsführung in einem pH-Bereich zwischen 10 und 11 ist daher kein Phasentransferkatalysator notwendig, vorausgesetzt, die zu oxidierende Verbindung befindet sich in der organischen Phase des Zweiphasengemisches. Unterhalb des pH-Wertes 10 ist die Oxidationswirkung hauptsächlich auf Cl_2 zurückzuführen.

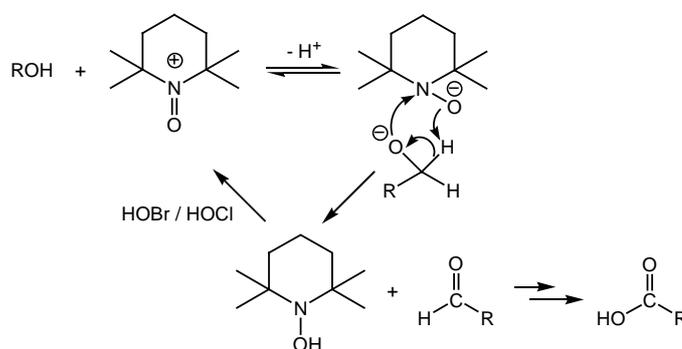


Abbildung 20: Mechanismus der TEMPO-katalysierten Hypochlorit-Oxidation

Für das verwendete Protokoll wird der pH-Wert mittels NaHCO_3 auf einen Wert von etwa 9,5 gepuffert. Der Zusatz von KBr zur Reaktionsmischung dient der Erzeugung der stärker oxidierenden unterbromigen Säure HOBr , welche eine Beschleunigung der Reaktion bewirkt. Im Verlauf der Umsetzung wird der stabile Radikal-Katalysator TEMPO durch HOBr/HOCl zum Oxammoniumion oxidiert, welches dann das Alkoholsubstrat zum Aldehyd und nachfolgend bis zur Carbonsäure oxidiert.

Um die Reaktion des Oxammoniumions in der organischen Phase zu gewährleisten, kommt der Phasentransferkatalysator Aliquat 336 (Methyltrioctylammoniumbromid) zum Einsatz. Aufgrund der geringen Stabilität der Oxammoniumverbindung und der Disproportionierungsneigung der Halogenit-Verbindungen wird bei niedrigen Temperaturen gearbeitet.

3.2.1.4. ω -Amino-(*N*-alkylamino)alkylcarbonsäuren

Analog zu den Strukturen der Aminoalkohole X und XI (Abbildung 16) sollte ein Weg zur Darstellung der analogen Carbonsäuren gefunden werden. Für $n \geq 4$ sind bisher nur zwei Beispiele dieser recht einfachen Strukturen in der Literatur beschrieben worden.^{[142][143]} Zur Synthese können ebenfalls die unter 3.2.1.3. beschriebene Oxidationsvarianten (Abbildung 21) zur Anwendung kommen.

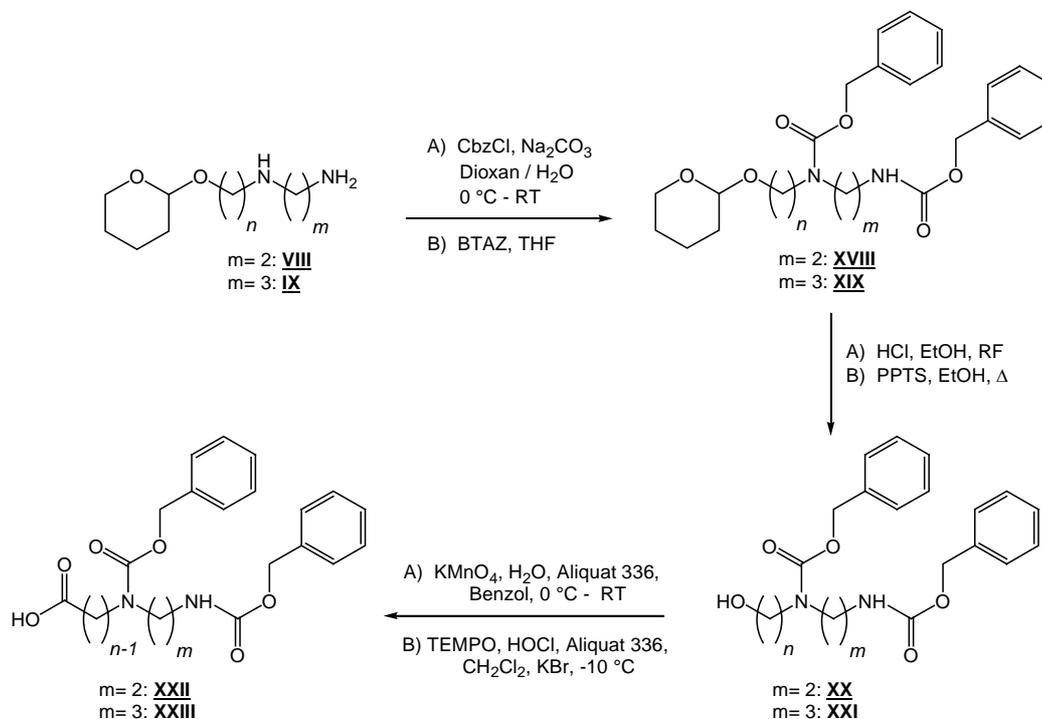


Abbildung 21: Darstellung von *N,N'*-Cbz geschützten ω -Amino-(*N*-alkylamino)alkylcarbonsäuren

Außer der Oxidation der Aminoalkohole bieten sich weitere Möglichkeiten der Synthese an (Abbildung 22): Daher soll die Umsetzung der ω -Bromcarbonsäure mit Ethylendiamin ($m=2$) bzw. mit 1,3-Propandiamin ($m=3$) versucht werden: Letztere in großem Überschuß eingesetzt, sollte (analog zur Darstellung von XXI bzw. IX, Abbildung 16) die Herstellung der monosubstituierten Aminstrukturen ermöglichen. Entsprechende Löslichkeit vorausgesetzt, sind die Hydrochloride XXIII bzw. XXIV durch Ausfällen in Ethylacetat isolierbar, welche interessante Liganden für die folgende Platinkomplexierung darstellen. Auch die Reaktion der Mono-*Z*-Diamine XXV bzw. XXVI mit dem ω -Bromcarbonsäureethylester XXVII ist eine Möglichkeit, die Zielstrukturen herzustellen. Huang *et. al.*^[143] erreichten so die Darstellung der Verbindung XXIV ($n=4$); gingen dabei allerdings vom Mono-Boc-geschütztem 1,3-Propandiamin aus. Laut Atwell^[144] ist der Mono-Cbz-Schutz von Diaminen durch pH-Kontrolle in guten Ausbeuten durchführbar. Die auf diese Weise synthetisierten Verbindungen XXVIII bzw. XXIX können dann mittels CbzCl oder BTAZ in die *N,N'*-*Z*-geschützten Ethylester XXX bzw. XXXI überführt werden; nach Hydrolyse erhält man die *N,N'*-*Z*-Aminosäuren XXI / XXII zur Anbindung an die Cholsäure.

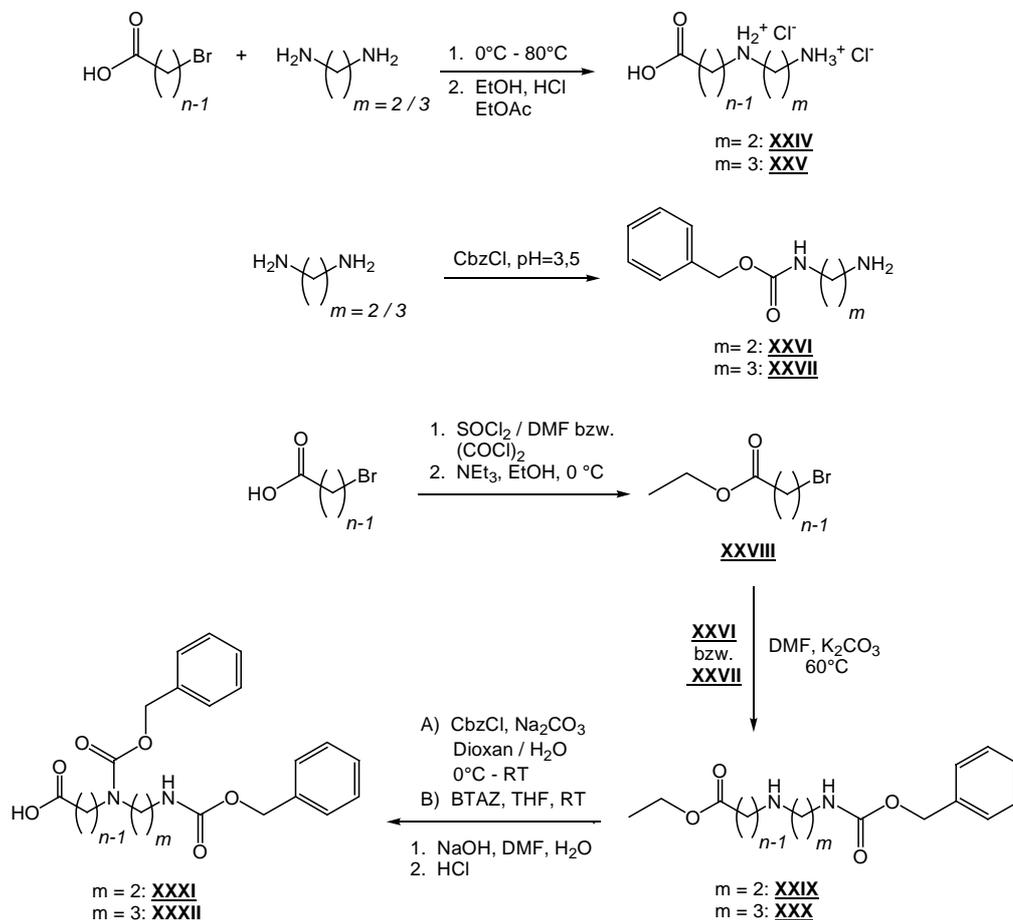


Abbildung 22: Darstellung der ω -Amino-(*N*-alkylamino)alkylcarbonsäuren durch Substitution der ω -Bromcarbonsäureester

3.2.2. Funktionalisierung der Cholsäure

Die Cholsäure soll an Position 24 durch Esterbindung mit den alkoholischen, *N,N'*-*Z*-funktionalisierten Strukturen (XXVI, XX, XXI) gekoppelt werden. Zur Kupplung wird die Reaktion mit *N*-Cyclohexyl-*N'*-ethylmethylmorpholinocarbodiimid-*p*-toluolsulfonat (*CME-CDI*) unter DMAP-Katalyse in Dichlormethan angewendet (Abbildung 23; Mechanismus siehe Abbildung 24).^{[115][116]}

Die *N,N'*-*Z*-geschützten Liganden (XXXII, XXXIII, XXXIV) werden dann durch katalytische Hydrierung mittels Pd/C in Ethanol in die freien Amine (XXXV, XXXVI, XXXVII, Abbildung 23) überführt.

Der Funktionalisierung der 3-Hydroxyposition der Cholsäure geht die Aktivierung der *Z*-Diaminocarbonsäuren (XVII, XXI, XXII) mit *N,N'*-Carbonyldiimidazol (*CDI*)^[145] (Mechanismus Abbildung 25) bzw. 1,1'-Carbonylbis(3-methylimidazoliumtriflat) (*CBMIT*)^[146] voraus; letzteres Aktivierungsreagenz wird *in situ* durch Addition einer zweifach äquimolaren Menge Methyltriflat zum *CDI* erzeugt, bevor die Carbonsäure zugesetzt wird.

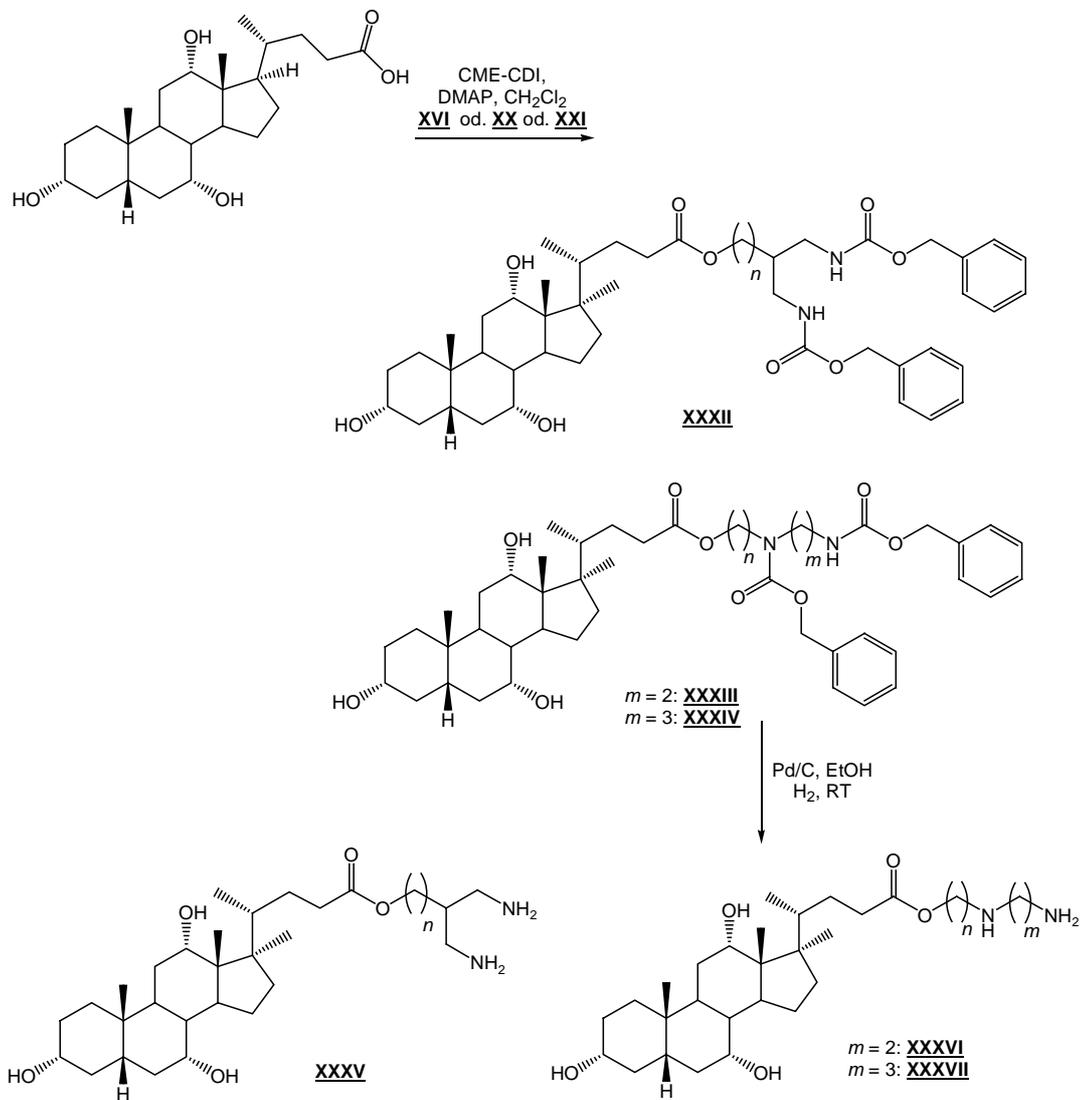


Abbildung 23: Synthese der Cholsäureester-verknüpften Liganden

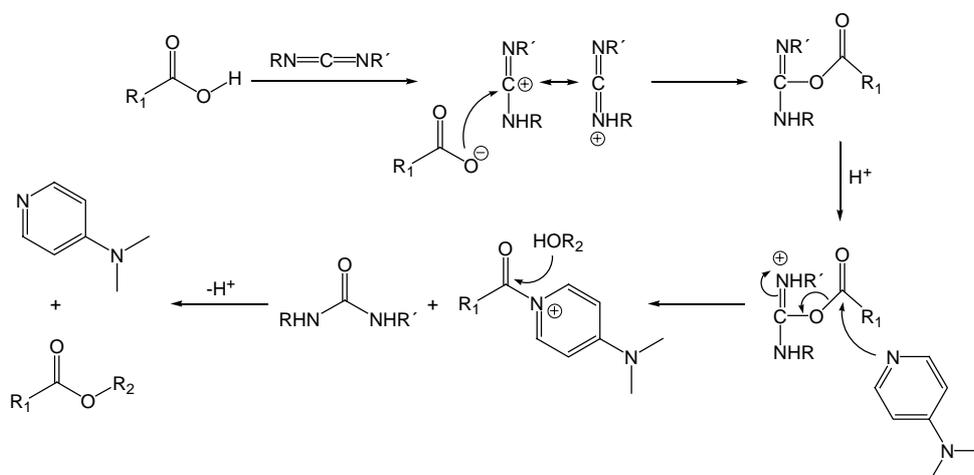


Abbildung 24: Mechanismus der DMAP-katalysierten Carbodiimid-Veresterung

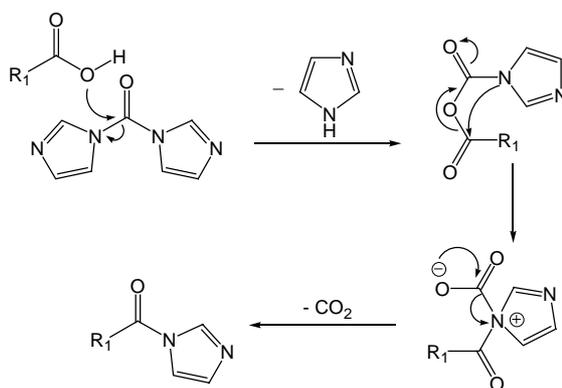


Abbildung 25: Mechanismus der Carbonsäureaktivierung durch Carbonyldiimidazol (CDI)

Zur Amidierung in 3-Position wird zunächst der Cholsäuremethylester XXXVIII durch Umsetzung der Cholsäure mit Dimethylsulfat erzeugt.^[147] In der anschließenden *Mitsunobu*-Reaktion wird die 3 α -Hydroxyposition durch das System Triphenylphosphin/Diphenylphosphorylazid/Diisopropylazodicarboxylat das 3 β -Azid XXXIX umgewandelt und in einer *Staudinger*-Reduktion mittels Triphenylphosphin/H₂O in das sekundäre 3 β -Amin XL überführt (Abbildung 26).^[148] Die Umsetzung mit der jeweiligen durch CDI aktivierten *N,N'*-geschützten Diaminoarbonsäure (XVII, XXI, XXII) liefert die Amide (XLII, XLV, XLVI), welche durch katalytische Hydrierung in die freien Liganden (XLVIII, L, LII) umgewandelt werden (Abbildung 27).

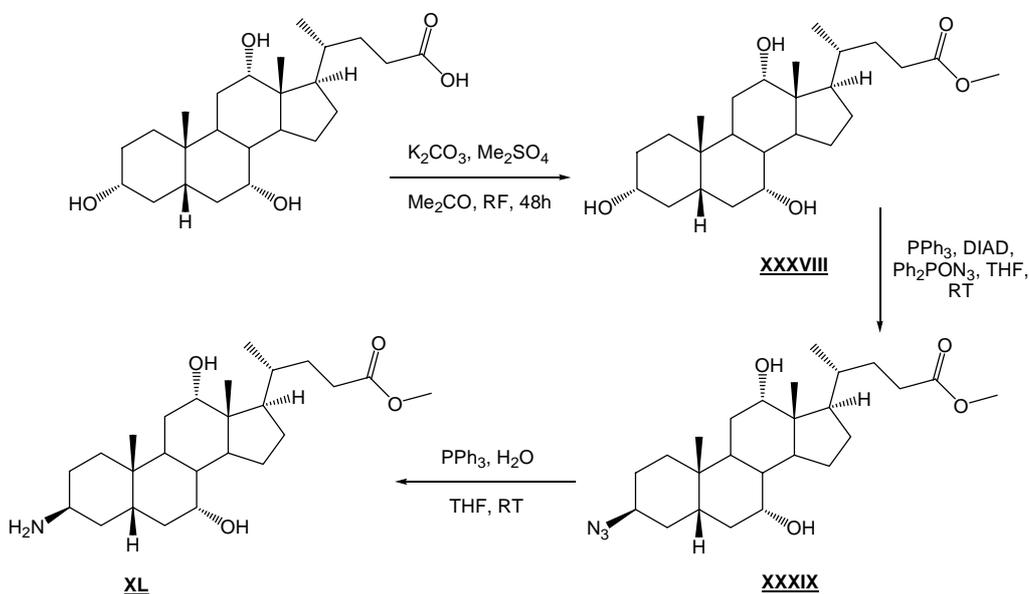


Abbildung 26: Synthese des 3 β -Aminocholsäuremethylesters

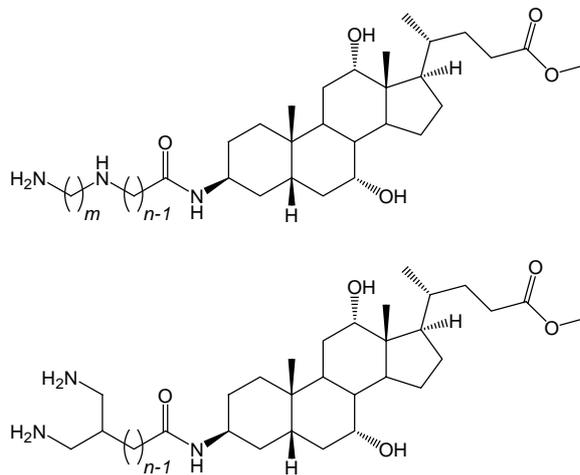


Abbildung 27: Cholsäure-Spacer-Liganden (Funktionalisierung 3 β -Amid)

3.3. Synthese der Platinkomplexe

3.3.1. Cisplatinderivate

Das Verfahren zur Erzeugung der Cisplatinderivate wurde schon unter 3.1. erwähnt: Die Umsetzung des jeweiligen Diamins mit $[(\text{DMSO})_2\text{PtCl}_2]$ führt im ersten Schritt zu einem ionischen Komplex, bei welchem das Chlorid-Gegenion zum positiv geladenen Platinzentrum *outer sphere* lokalisiert ist (Abbildung 28). Die in der Ausgangssynthese nachfolgende Umsetzung mit Lithiumchlorid in Wasser ^[117] legt nahe (A), daß eine erhöhte Konzentration an Chloridionen notwendig ist, um den am Platinzentrum befindlichen DMSO-Ligand zu substituieren. Untersuchungen von *Alibrandi et al.* ^[149] führten jedoch zu dem Ergebnis, daß die Substitution des verbliebenen DMSO-Liganden im Komplex einem Ionenpaar-Mechanismus unterliegt. Gleichzeitig wurde gezeigt, daß polare aprotische Medien die Reaktion beschleunigen, wohingegen die Rekombination in Wasser stark verlangsamt ist. Geeignete Lösungsmittel wie Dichlormethan oder 1,2-Dichlorethan sollten somit eine Rekombination unter milderen Bedingungen möglich machen (B).

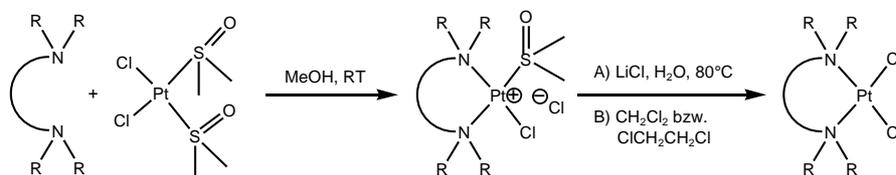


Abbildung 28: Schematische Darstellung der Synthese von Cisplatinderivaten

3.3.2. Carboplatinderivate

Bequeme Varianten zur Erzeugung von Carboplatinderivaten sind Substitutionskonzepte, in welchen zuerst entsprechende Cisplatin-derivate erzeugt bzw. eingesetzt werden, und beispielsweise nach Überführung in die korrespondierenden Diiodo-Komplexe mit Ag_2SO_4 zu den zweifach positiv geladenen, wasserlöslichen Diaqua-Komplexen reagieren.^{[150] - [153]} Nach Filtration des ausgeschiedenen Silberiodids wird mit Barium-1,1-cyclobutandicarboxylat umgesetzt (Abbildung 29). Voraussetzung ist jedoch, daß die Zielverbindungen gut wasserlöslich sind, was hier nur im Falle kurzkettiger Aliphatenliganden zu erwarten ist.

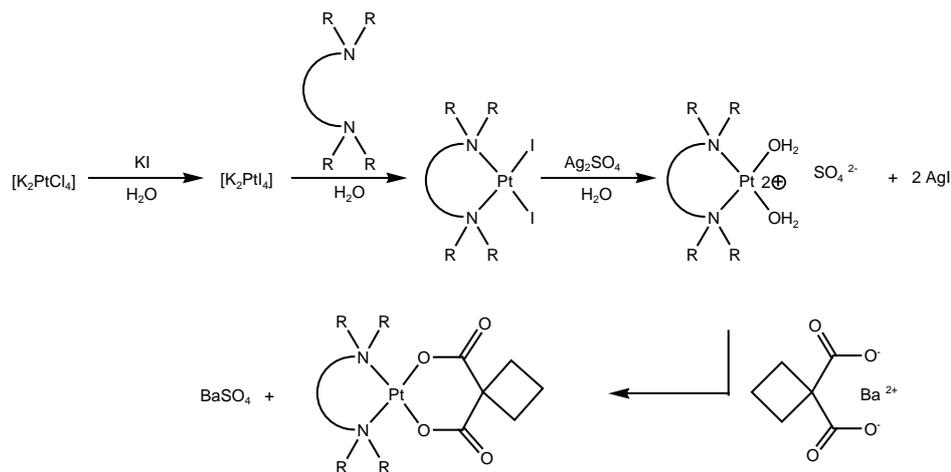


Abbildung 29: Schematische Darstellung der Synthese von Carboplatinderivaten durch Ligandensubstitution

Im Falle der Darstellung der Referenzverbindung Carboplatin kann in ebengenannter Weise verfahren werden: Aus dem kommerziell erhältlichen Cisplatin wird die Zielverbindung durch Umsetzung mit dem Silbersalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure in Wasser bei erhöhter Temperatur erzeugt (Abbildung 30).

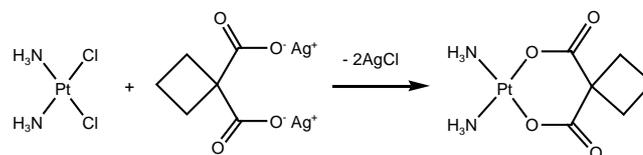


Abbildung 30: Darstellung von Carboplatin

Analog zur Methode, Cisplatin-derivate zu erzeugen (3.3.1.), besteht auch die Möglichkeit der Umsetzung eines chelatisierenden Diamins mit (SP-4-2)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato- κ O)(2-)]bis[(sulfinyl- κ S)]bis[methan]]platin, $[(\text{DMSO})_2\text{PtCBDC}]$, zu den korrespondierenden Carboplatinanalog.^[155] Die Platinausgangsverbindung wird aus dem in 3.1. eingesetzten $[(\text{DMSO})_2\text{PtCl}_2]$ durch Umsetzung mit dem Disilbersalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure dargestellt.^[122]

Auch diese Reaktion führt über eine ionische Zwischenverbindung, bei der die 1,1-Cyclobutandicarbonsäure nur mit einem Carboxylatrest am Platinzentrum koordiniert ist, während sich *cis*-ständig dazu ein Molekül DMSO S-gebunden am Platin befindet. Durch längeres Erhitzen in siedendem Wasser wird die ionische Verbindung in das Carboplatinanalogon überführt.

Dieser letzte Schritt ist insofern problematisch, da bei der Darstellung der Cisplatinanaloga ein Erhitzen in Wasser über 80°C oft zur Reduktion der Platinverbindung führt. Die Umsetzung der ionischen Zwischenstufe zum gewünschten Produkt verlangt daher einen anderen Weg. Auch hier könnten den bereits weiter oben erwähnten Untersuchungen von *Alibrandi et al.* ^[149] zufolge die Umsetzung in polaren aprotischen Medien zum Erfolg führen (*Abbildung 31*).

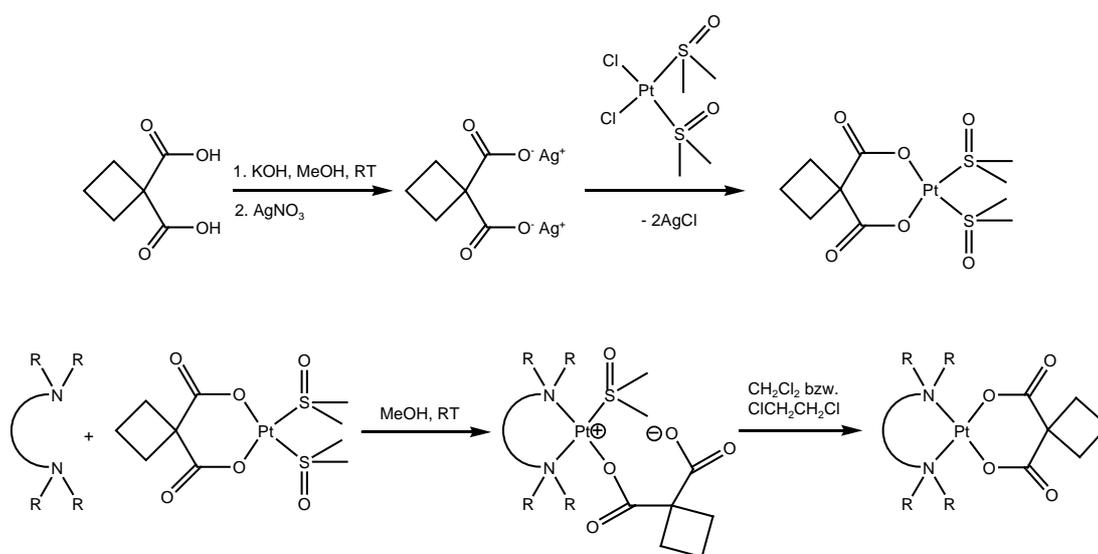


Abbildung 31: Schematische Synthese von Carboplatinderivaten nach Bitha et al. ^[155]

3.4. Zellkulturarbeiten und Zytotoxizitätsbestimmung

3.4.1. Allgemeines

Die Bewertung der Zytotoxizität durch *in vitro* screening stellt ein wertvolles Werkzeug zur Überprüfung von Wirkstoffmodellen dar. So ist es möglich, Verbindungsklassen einzugrenzen und gegebenenfalls strukturell so zu variieren, daß aus einer Fülle theoretischer Varianten nur die Wirksamsten gefiltert werden, um dann umfassenderen Untersuchungen zugeführt werden zu können. Es muß jedoch angemerkt werden, daß der *in vitro* Assay keineswegs mit einem *in vivo* Versuch hinsichtlich der Ergebnisse korreliert werden kann- in Zellkultur kann lediglich das Vorhandensein einer zytotoxischen Wirkung festgestellt werden, was nicht bedeutet, daß diese Wirkung auch in einem intakten Organismus auftreten muß. Das Fehlen einer Wirkung im *in vitro* Assay macht jedoch auch einen Effekt in der *in vivo* Untersuchung unwahrscheinlich, jeweils vorausgesetzt, daß die gleichen Zelllinien betrachtet werden.

Die Testungen der in der vorliegenden Arbeit synthetisierten Substanzen sollen Auskunft darüber geben, ob die Cholsäure-Platinkomplexe zytotoxische Eigenschaften besitzen, und wie diese im Vergleich zu den Referenzsubstanzen Cisplatin bzw. Carboplatin einzuordnen sind. Außerdem soll die vergleichende Untersuchung der verschiedenen Spacerkomplexe erfolgen, um auch deren Wirksamkeit gegenüber den Referenzen einzuschätzen.

Ausgehend vom Ergebnis dieser Untersuchungen soll dann geklärt werden, inwieweit eine Veränderung der Aminchelatstruktur eine Variation der Zytotoxizität hervorruft. Die Ergebnisse könnten dann in ein vereinfachtes Synthesekonzept münden. Zur Untersuchung wurde die Zelllinie UM-SCC-22B verwendet (SCC: *squamous cell carcinoma*, Plattenepithelkarzinom).

3.4.2. Kulturbedingungen und Kultivierung der Zellen in Kulturflaschen

Die Zellkultur erfolgt unter Sterilbedingungen.^[156] Alle Arbeitsschritte werden in einer Sicherheitswerkbank der Klasse 2 durchgeführt; die Kultivierung selbst erfolgt in einem Brutschrank mit automatischer Regelung der Temperatur und Gaszusammensetzung (HeraSafe, Firma *Heraeus*). Zur Handhabung der flüssigen Supplemente und des Mediums dienten serologische Kunststoffpipetten (*Greiner*), die mit einer automatischen Pipettierhilfe (PipetAid, Firma *Witeg*) bedient wurden. Das Absaugen von Flüssigkeiten aus den Kulturflaschen wird durch hitzesterilisierte Pasteurpipetten bewerkstelligt, die an ein Vakuumsystem mit sterilem Reservoir angeschlossen sind (*Vacuubrand*).

Als Kulturmedium diente RPMI-1640 (Firma *Invitrogen*), versetzt mit 10% (v/v) fötalem Rinderserum und 5 ml Penicillin/Streptomycin-Lösung. Die Inkubation erfolgte bei 37°C und 100% relativer Luftfeuchte bei einem CO₂-Partialdruck von 5%. Die Anfangszelldichte nach jeder Passage (350.000 Zellen/ml; 10 ml Medium) wurde so gewählt, daß nach vier Tagen Konfluenz zu verzeichnen war. Mit dem Erreichen von ca. 80% Konfluenz wurde jeweils passagiert. Zur Kultivierung kamen 175 cm² PS-Kulturflaschen mit kontaminationssicherem Verschuß zum Einsatz (Firma *Greiner*). Die Flüssigkeiten zum Gebrauch in der Zellkultur (Medium, PBS) werden im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt und vor ihrer Verwendung in einem Wasserbad auf 37°C temperiert; die Trypsinlösung und die Antibiotika werden, da längere Behandlung in der Wärme zu einem Aktivitätsverlust führen kann, nur im Wasserbad aufgetaut und unmittelbar nach Gebrauch wieder bei -20°C gelagert.

Für die Passage wurden die Zellen zuerst vom Medium befreit und anschließend mit 5 ml PBS-Pufferlösung gespült. Nach dem Absaugen der Pufferlösung wird mit 3 ml Trypsinlösung versetzt und solange vorsichtig bei verschlossener Flasche geschwenkt, bis die Trypsinlösung vollständig den Zellrasen bedeckt. Nachdem 90% der Zellen eine kugelige Form aufweisen (ca. 2 Minuten nach Aufbringen der Trypsinlösung; optische Kontrolle mittels Umkehrmikroskop), wird die Lösung vorsichtig abgesaugt, ohne den Zellrasen zu beschädigen. Durch den Zusatz von 20 ml Kulturmedium und vorsichtiges Schwenken werden die Zellen vollständig vom Gefäßboden gespült, und durch wiederholtes Aus- und Einsaugen mit der automatischen Pipette vereinzelt.

Ein Tropfen der Zellsuspension wird verwendet, um die Zelldichte durch Auszählen in der Neubauer-Kammer festzustellen. Ein 4×4 Quadrat der Neubauer-Kammer (*Abbildung 32*) enthält bei aufgelegtem Deckglas ein Volumen von 0,1 µl. Daraus folgende Berechnungen dienen zur Grundlage für die Kultivierung:

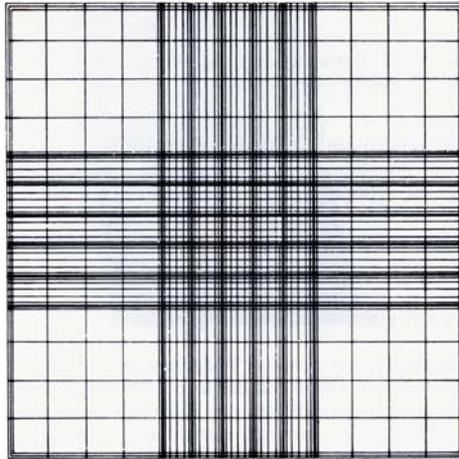


Abbildung 32: Raster der Neubauer-Kammer zur Zellzahlbestimmung. Mit aufgelegtem Deckglas entspricht das Volumen über dem gesamten Bereich 0,9 µl. Entnommen aus Lindl: Zell-und Gewebekultur^[156]

Sei 350.000 die Zellzahl pro Milliliter für die Kultivierung in einer neuen Flasche und a die Anzahl der Zellen aus dem gemittelten Wert aus der Zählung der vier äußeren Quadrate, dann ist V_{ZS} das Zellsuspensionsvolumen, welches der trypsinierten Flasche zu entnehmen ist:

$$(1) \quad V_{ZS} = \frac{350}{a}$$

Das Volumen V_{ZS} wird in die neue Flasche überführt und mit V_V ml Medium aufgefüllt:

$$(2) \quad V_V = 10 - V_{ZS}$$

3.4.3. Zellkultivierung in 96-well Mikrotiterplatten zur Zytotoxizitätsbestimmung

Zur Ermittlung der Zytotoxizität einer Substanz wird ein bestimmter Bereich meist exponentieller Konzentrationsabstufung betrachtet, in welchem eine signifikante Wirkung auf das Zellwachstum zu erwarten ist. Die Höhe der verwendeten Konzentrationen richtet sich vor allem nach der Löslichkeit der zu untersuchenden Verbindung. Wichtig ist weiterhin, daß sich die Zellen während der Untersuchung im Stadium der exponentiellen Proliferation befinden; ansonsten ist mit verminderter Aufnahme der zu untersuchenden Verbindung zu rechnen.

Für die parallele Betrachtung der Wirkung verschiedener Konzentrationen sind 96-well Mikrotiterplatten vorzüglich geeignet. Diese sind zumeist aus transparentem PS, enthalten eine Anordnung von acht mal zwölf ca. 350 µl fassenden Flachbodenkavitäten und sind mit einem Deckel gegen Kontamination geschützt. Die Einsaat der Zellen und die Einbringung der Wirkstofflösungen geschieht am besten durch automatische Achtkanalpipetten. Des weiteren ist die Verwendung von speziellen Reservoirgefäßen zu empfehlen (einfach für die Zellsuspension und Medium und achtfach für die Konzentrationsreihe), um bequem mit der Achtkanalpipette arbeiten zu können. Die Handhabung erfolgt ebenfalls unter sterilen Bedingungen.

Im Vorfeld der Untersuchungen war zu klären, wie hoch die Einsaatzahl der Zellen sein muß, damit exponentielles Wachstum während der Inkubationsdauer von drei Tagen gewährleistet ist. Es hat sich gezeigt, daß 3000 Zellen pro Kavität einen guten Wert darstellen. Folgende Berechnungen wurden für die Planung der Experimente zugrunde gelegt:

Sei a die Zellzahl, welche durch Auszählen und Mittelwertbildung aus den vier äußeren Quadraten der Neubauer-Zählkammer erhalten wurde und n die Anzahl der für den Versuch geplanten Platten, dann ist

$$(3) \quad V_{ZWP} = (n+1) \frac{24}{a}$$

das Volumen an Zellsuspension in ml, welches für die Vorbereitung von n 96-well-Platten benötigt wird. Dieses Volumen wird in ein steriles Einfachreservoir überführt und mit dem Volumen

$$(4) \quad V_{MWP} = (8n+8) \left(\frac{a-3}{a} \right)$$

in ml an Zellkulturmedium aufgefüllt. Je nach Fassungsvermögen des zur Aussaat benutzten Reservoirgefäßes (hier ca. 60 ml) muß die Zellsuspension bei größeren Ansätzen auf mehrere Gefäße verteilt werden. In diesem Falle ist es günstig, pro zusätzlichem Reservoir eine zusätzliche Platte in die Berechnungen einzubeziehen.

Vor dem Überführen in die 96-well-Platte muß die Zellsuspension durch wiederholtes Aufziehen der Pipette im Reservoir gut durchmischt werden, um eine gleichmäßige Verteilung der Zellen zu gewährleisten. Anschließend werden zügig jeweils 100µl Zellsuspension in die Kavitäten eingebracht; die 1. und 12. Achterreihe jeder Platte bleiben ohne Inhalt. Danach wird die Platte mit dem Deckel verschlossen und möglichst erschütterungsfrei in den Inkubator verbracht. Nach zwölf Stunden sind die Zellen adhärent und können mit der zu untersuchenden Substanzlösung versehen werden.

3.4.4. Herstellung der Konzentrationsreihen für die Zytotoxizitätsbestimmungen

Cisplatin und andere platinhaltige Zytostatika sind potentiell krebserzeugende Substanzen, die als Feststoffe nur unter strengen Sicherheitsvorkehrungen gehandhabt werden dürfen. Es ist daher bequemer und sicherer, mit Stammlösungen der zu untersuchenden Stoffe zu arbeiten. Dazu wird eine konzentrierte DMF-Lösung der Substanzen hergestellt und zur späteren Verwendung im Kühlschrank aufbewahrt.

Die Lösung des zu untersuchenden Stoffes wird in 100 µl Medium je Kavität appliziert. Da immer acht Kavitäten gleichzeitig befüllt werden, rechnet man gut mit 1,5 ml Volumen pro Konzentrationswert und Platte, um bequem mit der Multikanalpipette arbeiten zu können. Es ist zu beachten, das bei der Aussaat der Zellen bereits 100 µl in die Kavitäten gefüllt wurden- der berechnete Konzentrationswert halbiert sich dadurch jeweils. Die verschiedenen Lösungen der Konzentrationsreihe bereitet man am besten in sterilen PP-Röhrchen. In jedes Röhrchen wird zuerst das benötigte Volumen an Medium pipettiert (1,5 ml für eine Platte), dann gibt man mittels einer Präzisionspipette soviel von der Stammlösung in das erste Röhrchen, daß man genau den doppelten Wert der höchsten angestrebten Konzentration bei doppeltem Volumen erhält und füllt danach mit Medium auf das entsprechende Volumen (3 ml für eine Platte) auf. Das Röhrchen mit der höchsten Konzentration wird verschraubt und für eine Minute mit Vortex geschüttelt. Anschließend zieht man den Inhalt mit einer sterilen Spritze entsprechenden Volumens auf und filtiert durch einen sterilen 0,22 µm CA-Spritzenfilter in ein neues Röhrchen. Aus diesem werden dann 1,5 ml der Substanzlösung in das nächste, bereits Medium enthaltende Röhrchen überführt und durch wiederholtes Aufziehen mit der Pipette vermischt, um danach wieder 1,5 ml in das nächste Röhrchen zu verbringen und so fort; am Ende enthält das Röhrchen mit der geringsten Konzentration das doppelte Volumen. Die Inhalte der Röhrchen werden nun in das sterile Achtfachreservoir überführt und mittels der Mehrkanalpipette in die die adhärenen Zellen enthaltende Platte verbracht, wobei die äußeren, Zellen enthaltenden Achterreihen, mit 100 µl Medium je Kavität befüllt werden- sie stellen die unbehandelten Kontrollen dar. Für die spätere Auswertung sollte die Reihe mit der höchsten Konzentration auf dem Deckel markiert werden. Zur Bewertung der Zytotoxizität ist dieser Zellversuch dreimal zu wiederholen.

3.4.5. Der Sulforhodamin-B-Test (SRB-Assay)

Der Sulforhodamin-B-Test ^{[157] - [159]} ist ein Standardverfahren des *National Cancer Institute*, USA, welcher eine schnelle und unkomplizierte Beurteilung der Zytotoxizität erlaubt. Prinzipiell wird hierbei eine Proteinbestimmung vorgenommen, wonach durch Vergleich mit einer unbehandelten Referenz eine Aussage über eine Hemmung des Zellwachstums möglich ist. Der eingesetzte lipophile Farbstoff (*Abbildung 33*) wird in der protonierten Form vom fixierten Protein aufgenommen und kann anschließend nach Waschung und Trocknung durch Zusatz einer basischen Pufferlösung wieder extrahiert werden.

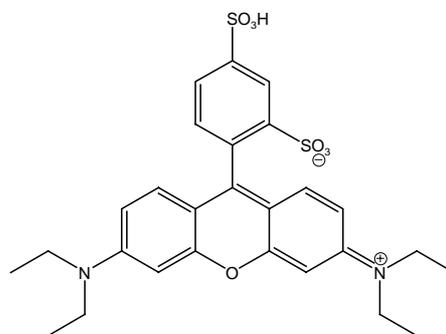


Abbildung 33: Sulforhodamin B

Da innerhalb einer Zelllinie eine konstante Korrelation zwischen Zellzahl und Proteingehalt besteht, liefert die abschließende fluoreszenzkolorimetrische Quantifizierung eine Aussage über die Zellzahl nach der festgelegten Inkubationsdauer. Diese wird prozentual gegenüber der unbehandelten Kontrolle ausgedrückt. Der um den gemittelten Untergrundwert verminderte Intensitätswert wird zur korrigierten unbehandelten Kontrolle (100%) ins Verhältnis gesetzt (y_s , prozentualer Intensitätswert bei Konzentration c ; y_0 , arithmetisches Mittel der um den Untergrundwert korrigierten Kontrollwerte bei $c=0$; y_c , korrigierter Intensitätswert bei Konzentration c). In der grafischen Darstellung trägt man y_s auf der Ordinate ab.

Auf der Abszisse erfolgt die logarithmische Auftragung der verwendeten Konzentrationen. Da es sich bei y_s um die prozentuale Anzahl der am Ende des Versuchs verbliebenen lebenden Zellen handelt, wird der Wert im Folgenden als *survival [%]* bezeichnet und ist, gemäß der statistischen Auswertung von 24 Messungen aus drei Experimenten, mit den jeweiligen Standardfehlern versehen. Die aus dieser Auftragung entstehenden Graphen^[160] entsprechen logistischen Funktionen, die in ihrem Kurvenmittelpunkt auf einen ED_{50} -Wert (*effective dose*) führen, der ein Maß für die Wahrscheinlichkeit ist, bei welcher bei Behandlung aller Zellen mit dieser Wirkstoffkonzentration bei 50% eine Wirkung induziert wird. Dieser Wert wird betrachtet, wenn Vergleiche hinsichtlich der Wirksamkeit verschiedener Substanzen vorgenommen werden (*Abbildung 34*).

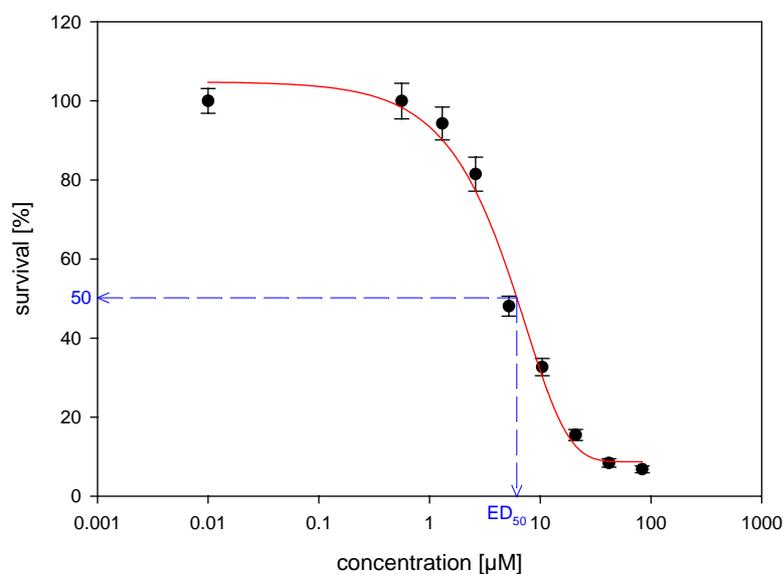


Abbildung 34: Typischer Dosis-Wirkungsverlauf: Der ED_{50} -Wert liegt hier bei 5,1 µM

Der erste Schritt in der Durchführung des *SRB*-Test beinhaltet das Absaugen des Kulturmediums aus den Kavitäten der Mikrotiterplatte. Dies geschieht am besten durch einen automatischen Mikrotiterplattenwascher, da das Absaugen von Hand oftmals zur Beschädigung der Zellschicht führt. Auch das „Stürzen“ auf eine saugfähige Unterlage ist praktikabel, bei größeren Versuchsreihen jedoch nicht zu empfehlen.

Die weiteren Schritte gelten für alle Kavitäten der Platte, unabhängig davon, ob sie Zellen enthalten oder nicht: Die Fixierung der Proteine erfolgt durch Zugabe von jeweils 50 µl kalter (4°C), 50%iger (500 g pro Liter Wasser) Trichloressigsäure pro well. Die auf diese Weise präparierten Platten werden danach für ca. 1 Stunde im Kühlschrank aufbewahrt. Die darauffolgende Absaugung und Spülung (viermal mit je 350 µl destilliertem Wasser) erfolgt wiederum am besten automatisiert.

Nach der Trocknung im Trockenschrank bei 40°C und maximaler Durchlüftung (die Deckel können dabei auf den Platten verbleiben) wird durch Zugabe von je 50 µl 0,4%iger *SRB*-Lösung (990 ml Wasser/10 ml Eisessig/4 g Sulforhodamin B) die Färbung der Proteine vorgenommen. Durch Schütteln muß hierbei gewährleistet werden, daß der gesamte Boden jeder Kavität mit Farbstoff bedeckt ist. Nach 15 Minuten wird die Farbstofflösung (automatisiert) abgesaugt und jede Kavität viermal mit 350 µl 1%iger Essigsäure gewaschen; eine Färbung über einen längeren Zeitraum (bis zu zwei Stunden) hat keinen Einfluß auf das Ergebnis. Nach der Trocknung im Trockenschrank können die Platten, versiegelt mit Parafilm und vor Licht geschützt, bis zu mehreren Wochen im Kühlschrank aufbewahrt werden. Alle Platten sollten nach der Trocknung mittels Umkehrmikroskop begutachtet werden; oft bedingt das Vorhandensein von Artefakten (ausgefallener Wirkstoff oder Proteine aus dem Medium) eine Färbung und verfälscht so das Ergebnis. Unmittelbar vor der Vermessung wird jede Kavität mit 200 µl 10 mM Tris-Pufferlösung (Trishydroxymethylamin) versetzt und solange vorsichtig geschüttelt, bis homogene Färbung zu verzeichnen ist. Die Vermessung erfolgte in diesem Falle mittels Fluoreszenzspektrometer (*Perkin-Elmer LS-50B*, ausgerüstet mit *well-plate reader device*) beim Absorptions- (565nm) bzw. Emissionsmaximum (586nm) des Farbstoffes.

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Synthesen

4.1.1. Synthese der THP-geschützten aliphatischen Komplexe

Die Synthese der aliphatischen Komplexe umfaßt die Darstellung der cis- und carboplatinanalogen Verbindungen mit symmetrischer (*A* und *B*) und asymmetrischer (*N*-verknüpfter) Substitution (*C* bis *F*) (Abbildung 35). Zur Darstellung der aliphatischen Liganden wird im Falle *A* bzw. *B* nach van Arkel et al.^[113] verfahren; die Darstellung der Liganden für die Verbindungsklassen *C* bis *F* erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von Miller et al.^[129] Alle geplanten Verbindungen konnten erfolgreich dargestellt werden. Die cisplatinanalogen Komplexe sind charakteristisch gelbfarbige Verbindungen, die im Falle der symmetrischen Derivate (*A*; $n=8, 11$) als wachsartige Substanzen vorliegen. Die Carboplatinanaloga sind farblose bis blaßbräunliche, pulverförmige Verbindungen. Beide Verbindungsklassen zeichnen sich durch hohe Zersetzungstemperaturen und Schwerlöslichkeit in Wasser aus. Eine Kristallisation der Komplexe zur Strukturaufklärung mittels RKSA war nicht erfolgreich. Die Ergebnisse der einzelnen Synthesestufen sind im Folgenden erläutert:

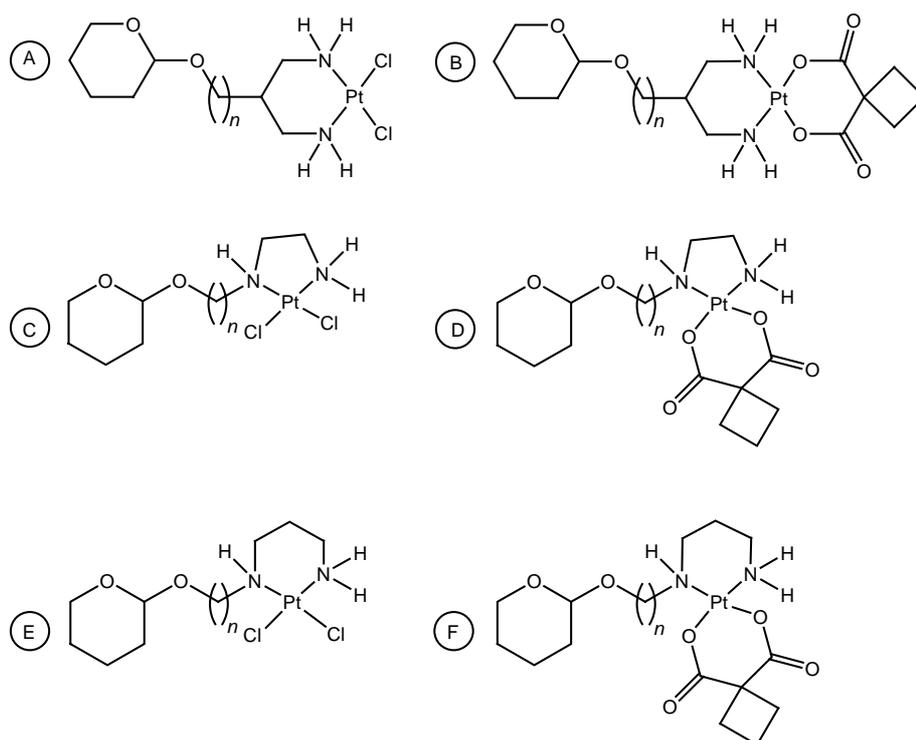


Abbildung 35: Aliphatische THP-Komplexe ($n=4, 6, 8, 11$)

(A: THPCxPtCl₂; B: THPCxPtCBDC;

C: THPCxEDAPtCl₂; D: THPCxPDAPtCBDC;

E: THPCxPDAPtCl₂; F: THPCxPDAPtCBDC)

4.1.1.1. Darstellung der symmetrischen 2-substituierten 1,3-Propandiamine

Als Ausgangsverbindungen dienen die jeweiligen ω -Halogenhydrine, wobei das Bromhydrin für $n=8$ aus Octan-1,8-diol synthetisiert werden mußte. Im Gegensatz zur Variante der kontinuierlichen Extraktion ist das Verfahren nach Chong^[120] eindeutig vorzuziehen.

Man erhält das 8-Bromoctan-1-ol in einer einfachen Umsetzung von konz. HBr mit dem Diol in Toluol durch mehrtägiges Erhitzen am Rückfluß in einer Ausbeute von 85%. Ein Triplettssignal bei 3,63 ppm ($J=6,8\text{Hz}$, Protonen in Nachbarschaft zur Hydroxyfunktion) sowie ein weiteres Triplett bei 3,38 ppm (Methylenprotonen in Nachbarschaft zum Brom, $J=6,8\text{Hz}$) sind charakteristisch für die Verbindung im ^1H -Spektrum. Die Signale bei 63,39 ppm (Methylengruppe in Nachbarschaft zur Hydroxyfunktion) bzw. 34,5 ppm (Methylengruppe in Nachbarschaft zum Brom) charakterisieren im ^{13}C -Spektrum die erfolgreiche Reaktion.

Die Einführung der THP-Schutzgruppe wird durch Umsetzung von 3,4-Dihydropyran unter saurer Katalyse durch PPTS in abs. Dichlormethan vorgenommen. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird bequem per Filtration durch Kieselgel 60 aufgearbeitet. Diese Methode ist auch für größere Ansätze gut geeignet. Charakteristische ^1H -NMR-Signale für die Produkte sind ein Multiplett um 4,5 ppm und eine Multiplettstruktur im Bereich von 3,9 – 3,3 ppm, welche von den Protonen in Nachbarschaft zu den Sauerstoffatomen herrühren. Im ^{13}C -NMR entsprechen die Signale bei 98,7 ppm bzw. zwei Signale bei 66,5 und 62,5 ppm den zu den Sauerstoffen α -ständigen Kohlenstoffatomen. Im Raman-Spektrum deutet ein Signal mittlerer Intensität bei 814 cm^{-1} auf den Tetrahydropyranyling.

Die nachfolgende Umsetzung mit NaH/NaI und Malonsäurediethylester in DMF führt auf symmetrisch alkylsubstituierte Malonsäurediester, welche nach hydrolytischer Aufarbeitung durch Flashchromatographie gereinigt wurden. Hier weist eine Multiplettstruktur von 4,2 – 4,1 ppm im Protonenspektrum auf die Methylengruppe des Ethylesters hin, und Signale um 169 ppm (Carbonylkohlenstoff) und 14 ppm (Methylkohlenstoff der Esterfunktion) weisen im Kohlenstoffspektrum die eingeführte Gruppierung nach. Ein weiteres ^{13}C -Signal um 51,9 ppm kann dem tertiären Kohlenstoff in der Verzweigung zum Diester zugeordnet werden.

Die Reduktion zum symmetrischen Diol wird durch Umsetzung mit Lithiumalanat in abs. Ethylether vorgenommen. Nach 6 Stunden Erhitzen am Rückfluß wird unumgesetztes Lithiumalanat durch vorsichtiges Zutropfen von Wasser hydrolysiert. Wenn keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist, erreicht man durch Zutropfen von 15%-NaOH-Lösung ein Koagulieren des ausgeschiedenen Aluminiumhydroxids, welches mittels Filtration durch Celitegel abgetrennt wird. Nach Trocknung über Na_2SO_4 und Abzug des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird ohne weitere Aufreinigung weiterverarbeitet. Die Abwesenheit der oben angeführten, für die Esterfunktionen charakteristischen Signale zeigen die erfolgreiche Reduktion an; die dadurch entstandenen Hydroxyfunktionen sind durch ein Signal um 65 ppm im ^{13}C -Spektrum gekennzeichnet

Die im anschließenden Schritt folgende Tosylierung wird durch Umsetzung der Diole mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin vorgenommen. Hierfür wurde die erforderliche niedrige Temperatur durch Kühlung mit einer Umlaufapparatur (3°C , Metallkühler im Eiswasserbad) über 18 Stunden gewährleistet. Nach Hydrolyse, Extraktion und Abzug des Lösungsmittels erhält man die Ditosylate als gelbe Öle, die ohne weitere Reinigung verarbeitet werden.

Im Protonenspektrum sind die eingeführten Gruppen durch zwei Duplett-Strukturen bei 7,7 bzw. 7,3 ppm ($J=8,3\text{Hz}$) gekennzeichnet, die von den Protonen der aromatischen Ringe herrühren; weiterhin zeigt ein Singulett bei 2,4 ppm die Methylgruppe am aromatischen System an. Im ^{13}C -Spektrum deuten vier Signale um 145, 133, 130 und 128 ppm auf die Aromaten hin.

Zur Erzeugung der Diazide wird mit $\text{NaN}_3/\text{Bu}_4\text{NBr}$ in Benzol/DMF umgesetzt. Nach 24-stündigem Erhitzen bei 80°C werden die Rohprodukte nach hydrolytischer Aufarbeitung als blaßgelbe, ölige Flüssigkeiten erhalten, die wiederum ohne Aufreinigung weiterverwendet werden können. Die Abwesenheit der Aromatensignale und ein ^{13}C -Signal bei 52,4 ppm (Methylengruppe in Nachbarschaft zur Azid-Funktion) sind für diese Verbindungen charakteristisch.

Die in der Originalvorschrift folgende *Staudinger*-Reduktion zum 2-substituierten 1,3-Propandiamin wurde zugunsten einer bequemen destillativen Reinigung durch Reduktion mittels LiAlH_4 substituiert. Die Reaktion wird in abs. THF durch fünfständiges Erhitzen am Rückfluß vorgenommen. Wiederum wird durch vorsichtige Hydrolyse mit Wasser und NaOH mit anschließender Filtration aufgearbeitet. Nach der Feinvakuumdestillation erhält man die Diamine als farblose ölige Flüssigkeiten mit typischem Geruch. Charakteristisch für diese Verbindungen im Protonen-NMR-Spektrum ist das Multiplett bei 4,5 ppm (-OCHO-Gruppe der THP-Funktion) und eine Multiplettstruktur von 2,7 – 2,6 ppm, welche die Methylenprotonen in Nachbarschaft zur Aminfunktion kennzeichnet. Das ^{13}C -Spektrum zeigt charakteristische Signale bei 98,7 ppm (Tertiärkohlenstoff der THP-Gruppe) und bei 43,8 ppm (Methylengruppe in Nachbarschaft zur Aminfunktion).

4.1.1.2. Darstellung der asymmetrisch *N*-substituierten Ethylen- und Propandiamine

Für die Synthese der asymmetrischen *N*-substituierten Ethylen- und Propandiamine dienten die THP-geschützten Halogenhydrine als Ausgangsbasis. Durch Umsetzung in überschüssigem Ethylen- bzw. Propandiamin sollte die Reaktion zu den monosubstituierten Diaminen begünstigt sein. Die zugrundegelegte Vorschrift ^[129] dokumentiert eine analoge Umsetzung durch mehrständiges Erhitzen unter Stickstoffbegasung. In Anbetracht der Tatsache, daß die eingesetzten Diamine schon bei Raumtemperatur einen hohen Dampfdruck aufweisen, ist hier jedoch das Erhitzen im geschlossenen Kolben vorzuziehen, der unbedingt mit einer Teflonmanschette gegen das Festsetzen der Schlißverbindung gesichert werden sollte. Konkret legt man das Diamin vor und kühlt unter Stickstoff im Eisbad auf unter 5°C ab. Die Zugabe der Halogenverbindung erfolgt unter Rühren. Nach der Zugabe wird der Kolben locker verschlossen und unter Rühren für 6h auf 70°C gehalten. Danach wird das überschüssige Diamin abdestilliert und durch Fraktionierung im Feinvakuum gereinigt. Die Ausbeuten an monosubstituiertem Diamin liegen um 85%.

Charakteristisch für die Diamine sind starke Banden bei 3300 cm^{-1} , welche die NH-Streckschwingungen kennzeichnen. Die Raman-Bande bei 814 cm^{-1} zeigt das Vorhandensein des THP-Ringes an. Im Protonenspektrum weist ein Multiplettsignal bei 4,5 ppm auf die OCHO-Gruppierung der THP-Schutzgruppe hin und zeigt eine weitere Multiplettstruktur für die in Nachbarschaft zu den Aminofunktionen befindlichen Protonen von 2,8 – 2,5 ppm. Im ^{13}C -Spektrum ist wiederum das Signal bei 98,7 ppm charakteristisch für die THP-Gruppe; die Signale von 55 – 40 ppm sind auf die Kohlenstoffatome in Nachbarschaft zur Aminofunktion zurückzuführen.

4.1.1.3. Darstellung der Cisplatinderivate

Die zur Synthese der Cisplatinderivate eingesetzte Ausgangsverbindung $[(\text{DMSO})_2\text{PtCl}_2]$ wird nach *Clement* ^[161] durch Reaktion von $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ mit Dimethylsulfoxid in Wasser bei Raumtemperatur vorgenommen. Man erhält die Verbindung als blaßgelbe Nadeln mit einer Zersetzungstemperatur von 192°C . Aufgrund der relativ hohen Wasserlöslichkeit des Komplexes ist ein wiederholtes Einengen der Mutterlauge und Kristallisation im Kühlschrank notwendig. Ein Versuch, die Darstellung der Verbindung bei 4°C vorzunehmen, um möglichst hohe Anfangsausbeuten zu erzielen, resultierte in einer intensiv orange gefärbten Verbindung uneinheitlicher Zusammensetzung, welche erst nach Erwärmung auf 80°C und vollständiger Lösung in die gewünschte Verbindung $[(\text{DMSO})_2\text{PtCl}_2]$ überging.

In der NMR-spektroskopischen Untersuchung der Verbindung $[(\text{DMSO})_2\text{PtCl}_2]$ weist ein Singulettsignal bei 3,6 ppm im ^1H -Spektrum bzw. ein Signal bei 44,7 ppm im ^{13}C -Spektrum die Methylgruppen aus. Im ^{195}Pt -Spektrum erhält man ein Signal bei -2871 ppm. Das IR-Spektrum zeigt vier charakteristische Absorptionen unterhalb 500 cm^{-1} , wobei die Bande bei 413 cm^{-1} der Pt-S-Schwingung zuzuordnen ist. ^[162]

Zur Darstellung der Cisplatinderivate läßt man ein Äquivalent des betreffenden Diamins und ein Äquivalent $[(\text{DMSO})_2\text{PtCl}_2]$ über Nacht in abs. MeOH rühren. Man zieht anschließend das Lösungsmittel vollständig ab und nimmt mit Wasser auf, um nach Zusatz von 3 Äquivalenten LiCl für 6 Stunden bei 80°C zu rühren. Dabei färbt sich die Lösung intensiv gelb und die Ausscheidung eines gelben Niederschlages ist zu verzeichnen. Nach dem Einengen und mehrtägiger Aufbewahrung der Mutterlauge im Kühlschrank erhält man die cisplatinanalogen Verbindungen als gelbe, amorphe Pulver.

Andere Darstellungsmethoden, wie etwa nach der Vorschrift von *Miller* ^[129], welche die Umsetzung des Diamins mit $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ in einem Gemisch aus Wasser/THF beinhalten, führten nicht zum Erfolg. Weiterhin wurde die Möglichkeit untersucht, eine Optimierung der Synthese durch die Reaktionsführung in polaren aprotischen Lösungsmitteln zu erreichen, wie aufgrund der Untersuchungen von *Alibrandi* ^[149] zu folgern ist: In einem Mikroversuch wurde dazu eine entsprechende ionische Zwischenstufe (hier $[(\text{THPC}_8\text{PtDMSOCl})^+\text{Cl}^-]$, bereits in der Diplomarbeit synthetisiert) in Dichlormethan aufgenommen und 10 Minuten am Rückfluß erhitzt. Der anfänglich blaßgrünliche Ausgangsstoff nahm dabei nach kurzer Zeit die typisch gelbe Farbe der cisplatinanalogen Verbindungen an. Nach dem Absaugen, dem Waschen mit Ether und anschließender Trocknung im Feinvakuum ergab die Analyse die vollständige Übereinstimmung mit den analytischen Daten des Cisplatinderivats bei nahezu quantitativer Ausbeute.

Eine Gemeinsamkeit aller THP-geschützten aliphatischen Cisplatinanaloga sind hohe Zersetzungstemperaturen ($\text{Smp} > 230^\circ\text{C}$). Alle Komplexe weisen die für die THP-Schutzgruppen typischen Signale im ^1H -Spektrum auf. Dabei ist ein Multiplettsignal um 4,54 ppm der *OCHO*-Gruppierung des Tetrahydropyranylringes zuzuordnen; die vier Multiplettsignale von 3,80 – 3,20 ppm resultieren aus den Methylenprotonen in Nachbarschaft zu den Sauerstoffatomen des Moleküls. Diese Signale liegen in den gleichen Bereichen wie im Falle der freien Amine – es kann daraus geschlußfolgert werden, daß keine Interaktion mit dem Metallzentrum vorliegt.

Weiterhin sind charakteristische Signale der Protonen der das Platin koordinierenden Aminofunktionen zu verzeichnen (*Tabelle 1*): Für die symmetrischen Strukturen (*Typ A*) zeigen zwei breite Multipletts im Bereich von 5,19 – 4,99 ppm die NH_2 -Protonen an. Die Signale der Methylenprotonen in Nachbarschaft zu den Aminogruppen sind als zwei Multiplettstrukturen von 2,86 – 2,35 ppm erkennbar.

Laut den Ergebnissen der Untersuchung von *Appleton et al.* ^[163] kann geschlossen werden, daß der aus Diaminopropan und Metallatom gebildete Sechsring in einer Sesselform vorliegt. Daher entfällt je ein Signal auf die axialen bzw. äquatorialen Protonen.

	<i>Metallkomplex</i> δ (-NH-/-NH ₂ -) [ppm]	<i>Metallkomplex</i> δ (-CH ₂ NHCH ₂ -/-CH ₂ NH ₂) [ppm]	<i>freie Amine</i> δ (-CH ₂ NHCH ₂ -/-CH ₂ NH ₂) [ppm]
<i>Typ A</i>	5,19 – 4,99	2,86 – 2,35	2,76 – 2,43
<i>Typ C</i>	6,24 – 5,36	3,30 – 2,56	2,80 – 2,54
<i>Typ E</i>	5,69 – 5,04	3,32 – 2,55	2,79 – 2,54

Tabelle 1: Vergleich der ¹H-Resonanzbereiche für die freien Liganden und die entsprechenden Platinkomplexe

Das ¹³C-Spektrum macht den entschirmenden Effekt der Komplexbildung deutlich (*Tabelle 2*): Im Gegensatz zu den freien Aminen ist das Signal der zu den Aminogruppen α -ständigen Kohlenstoffatome im Falle der Komplexe des *Typ A* um rund 5 ppm zu tieferem Feld verschoben.

	<i>Metallkomplex</i> δ (-CH ₂ NHCH ₂ -/-CH ₂ NH ₂) [ppm]	<i>freie Amine</i> δ (-CH ₂ NHCH ₂ -/-CH ₂ NH ₂) [ppm]
<i>Typ A</i>	48,78 – 48,45	43,87 – 43,45
<i>Typ C</i>	56,22 – 47,58	52,61 – 41,69
<i>Typ E</i>	54,39 – 43,54	50,22 – 40,63

Tabelle 2: Vergleich der ¹³C-Resonanzbereiche für die freien Liganden und die entsprechenden Platinkomplexe

Das asymmetrische Komplexbildungsmuster der Cisplatinanaloga des *Typus C* schlägt sich wie folgt in den spektroskopischen Daten nieder: Während die Methylengruppen in Nachbarschaft zu den Aminofunktionen der freien Amine drei Multiplettsignale im Bereich von 2,80 – 2,54 ppm aufweisen, zeigt das Spektrum der cisplatinanalogen Komplexe fünf Signalgruppen im Bereich von 3,30 – 2,56 ppm, von denen eine die Intensität zweier Protonen aufweist. Letzteres kann nur zwei Protonen aus zwei Methylengruppen in α -Stellung zur NH-Gruppe möglich sein; die chemische Umgebung aller anderen Protonen unterscheidet sich. Für die Protonen der Aminogruppen ist ein Signal im Bereich von 6,24 – 6,04 ppm (-NH-) und ein Signal der doppelten Intensität im Bereich von 5,52 – 5,36 ppm (-NH₂-) zu verzeichnen. Auch hier bedingt die Komplexbildung eine Tieffeldverschiebung, wie der Vergleich mit den Signalen der den Aminofunktionen benachbarten α -Methylengruppen für die freien Amine im ¹³C-Spektrum zeigt.

Bei den Verbindungen des *Typus E* liegt nach der Komplexbildung des *N*-substituierten Propandiamins eine Sechsringstruktur vor. Für die in Nachbarschaft zu den Aminofunktionen stehenden Methylengruppen erhält man im ¹H-Spektrum eine komplexe Multiplettstruktur aus sechs Signalgruppen im Bereich von 3,32 – 2,55 ppm.

Die Protonensignale der Aminogruppen zeigen ein breites Singulett um 5,70 ppm (-NH-) und zwei breite Singulets von 5,04 – 5,10 ppm (-NH₂-). Auch in dieser Verbindungsklasse sind die ¹³C-Signale der zu den Aminofunktionen α -ständigen Methylenkohlenstoffe um 3 – 4 ppm tieffeldverschoben.

In den Infrarotspektren der Komplexe *A*, *C* und *E* zeigen sich unterhalb 700 cm⁻¹ die Metall-Ligandenschwingungen: In der zusammenfassenden Darstellung (*Abbildung 36*) erkennt man die Absorptionen im Bereich von 300 – 350 cm⁻¹, welche den Metall-Halogen-Streckschwingungen zuzuordnen sind. Wie zu erwarten, zeigt die Aufspaltung dieses Signals (für Typus *C* bei stärkerer Vergrößerung ebenfalls sichtbar) *cis*-Geometrie an. Die unterschiedlichen *trans*-Effekte der Liganden bedingen die Variation der Absorptionsmaxima. Im Bereich um 500 cm⁻¹ treten die Metall-Stickstoff-Streckschwingungen auf. Hier liegen die Absorptionen für die Komplexe mit der Sechsringstruktur bei ca. 525 cm⁻¹; für die Fünfringstruktur ist ein Maximum bei 500 cm⁻¹ abzulesen. Die unterschiedliche Struktur der Aminofunktionen ist darüber hinaus in den unterschiedlichen Maxima im Bereich der NH-Streckschwingungen von 3300 – 3100 cm⁻¹ zu erkennen. Die Signale der ¹⁹⁵Pt-Spektren liegen für die Komplexe des Typus *A* um -2278 ppm, für Typus *B* bei ca. -2345 ppm und für den Typus *C* bei -2273 ppm.

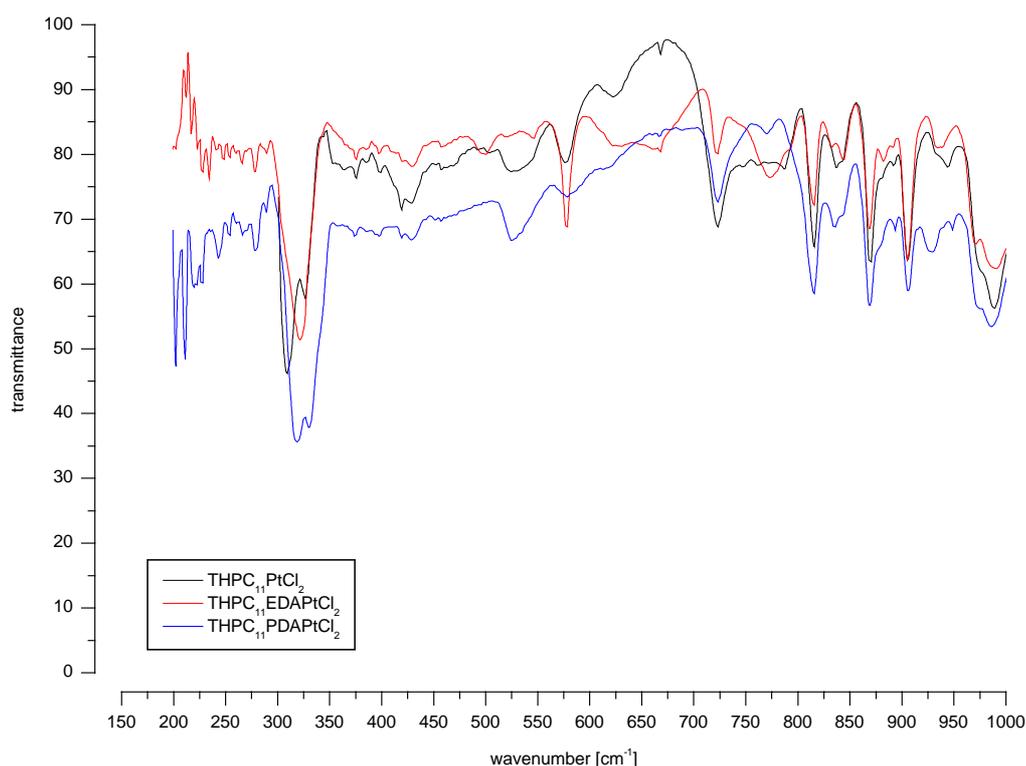


Abbildung 36: Zusammenfassende Darstellung der Infrarotabsorptionen im Bereich unterhalb 1000 cm⁻¹ für die Cisplatinanaloga des Typus A, C und E

4.1.1.4. Darstellung der Carboplatinderivate

Die Synthese der zu den Cisplatinderivaten strukturanalogen Carboplatinderivate *B*, *D* und *F* wurde nach der Methode von *Bitha* et al. ^[155] vorgenommen. Hierzu mußte die Platinausgangsverbindung [(DMSO)₂PtCBDC] aus der zur Darstellung der Cisplatinanaloge verwendeten Substanz [(DMSO)₂PtCl₂] hergestellt werden, was durch Reaktion mit dem Disilbersalz der 1,1-Cyclobutandicarbonsäure vollzogen wurde. Die Verbindung kristallisiert aus Wasser als Dihydrat, was durch Elementaranalyse überprüft wurde. In der durch *Al-Allaf* et al. ^[164] veröffentlichten Struktur wurde kein Kristallwasser verzeichnet.

In der Analyse der Platinausgangsverbindung zeigt das ¹H-Spektrum erwartungsgemäß drei charakteristische Signale, die für die Methylgruppen der DMSO-Liganden und die drei Methylengruppen des Cyclobutanringes stehen: ein Quintett (J=7,8 Hz) zeigt die Methylengruppe in β -Stellung gegenüber dem quarternären Kohlenstoff an; das Triplettdoppelter Intensität (J=7,8 Hz) gehört zu den benachbarten CH₂-Gruppen. Im ¹³C-Spektrum zeigen fünf Signale gemäß der Symmetrie die Carboxylfunktionen, den quarternären Kohlenstoff sowie die DMSO-Methylgruppen und zwei Methylenfunktionen an. Im Vergleich zur freien 1,1-Cyclobutandicarbonsäure sind die Signale der Carboxylkohlenstoffe um ca. 5 ppm und das Signal des quarternären Kohlenstoffes um ca. 3 ppm tieffeldverschoben. Das Infrarotspektrum zeigt Absorptionen bei 1647 und 1358 cm⁻¹, welche nach *Kuduk-Jaworska* et al. ^[165] den asymmetrischen bzw. symmetrischen Streckschwingungen der Carboxylatfunktion zugeordnet werden können. Eine Absorption bei 1122 kennzeichnet die S-O-Streckschwingung; hier ist die im Gegensatz zum freien DMSO (1055 cm⁻¹; in Nujol) manifeste Verschiebung Kennzeichen für die Koordination am Platin. Eine weitere Bande bei 447 cm⁻¹ ist der Pt-S-Schwingung zuzuordnen.

Die Reaktion zu den Zielstrukturen kann in ähnlicher Weise wie bei der Synthese der Cisplatinderivate geführt werden: Nach Rühren der THP-geschützten Amine mit der Platinausgangsverbindung in Ethanol/Wasser (1:1) zieht man das Lösungsmittel nach 12 Stunden ab und erhitzt anschließend in Wasser für eine Stunde am Rückfluß. Man erhält die Zielverbindungen auf diese Weise als braune Präzipitate, die nach Rühren in Ethanol/Diethylether (10:1) und anschließender Filtration und Abzug des Lösungsmittels als weiße bis graue Pulver verbleiben. Die Ausbeuten variieren je nach Löslichkeit der Verbindung von 50 – 85%. Um der teilweisen Zersetzung der Produkte entgegenzuwirken, wurde ein alternativer Syntheseweg entwickelt: Hierbei wird das entsprechende Amin wiederum zunächst mit einem Äquivalent der Platinausgangsverbindung in abs. Methanol über Nacht bei Raumtemperatur umgesetzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen, mit wenigen Millilitern 1,2-Dichlorethan aufgenommen und für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dabei scheidet sich ein gelblicher Niederschlag aus, welcher nach Absaugen und Waschen mit Ethanol und Diethylether als farbloses Pulver vorliegt, das mit der Zielverbindung identisch ist. Es ist ebenfalls möglich, die Reaktion von vornherein in 1,2-Dichlorethan zu führen- auf diese Weise wurden die asymmetrisch substituierten Propandiaminkomplexe dargestellt.

Vergleichend betrachtet, weisen alle Komplexe hohe Zersetzungstemperaturen und Schwerlöslichkeit in Wasser auf. Die Signale im ¹⁹⁵Pt-Spektrum liegen für die Komplexe des Typus *B* bei ca. -1980 ppm, für die Verbindungen des Typus *D* bei ca. -1994 ppm und für den Typus *F* bei ca. -1950 ppm.

Im IR-Spektrum zeigen sich eine charakteristische Absorption im Bereich von $1680 - 1550 \text{ cm}^{-1}$, welche den asymmetrischen Streckschwingungen der komplexierenden Carboxylatgruppe in Verbindung mit Deformationsschwingungen der Aminofunktionen zuzuordnen sind. Die symmetrische Carboxylatbande ist im Bereich $1415 - 1315 \text{ cm}^{-1}$ zu erkennen. Unterhalb von 1000 cm^{-1} sind schwache Banden bei ca. 565 cm^{-1} Kennzeichen für die *Pt-N*-Streckschwingung bzw. um 470 cm^{-1} charakteristisch für die *Pt-O*-Streckschwingung. Im Raman-Spektrum zeigt ein Signal um 815 cm^{-1} das Vorhandensein des Tetrahydropyranrings an.

Die ^1H -Spektren zeigen im Bereich von $6,40 - 4,95 \text{ ppm}$ die Signale der NH_2 -Protonen an. Bemerkenswert ist hier, daß die Signale der Ethylendiaminkomplexe (Typus *D*) eine Aufspaltung in drei Gruppen aufweisen, während die analogen Cisplatinverbindungen nur zwei Signale zeigen. Nimmt man an, daß das Signal doppelter Intensität wie im Falle der Cisplatin Komplexe des Typus *B* den zwei Wasserstoffen der terminalen Aminofunktion zuzuordnen ist, dann könnte der nun eingeführte Dicarboxylatligand durch die Fähigkeit der Bildung intramolekularer Wasserstoffbrücken eine Aufspaltung bewirken bzw. eine schnelle Konformationsänderung behindern. Die Signale der asymmetrischen Propandiaminkomplexe zeigen ebenfalls eine Aufspaltung in drei Signalgruppen, während die symmetrisch C-substituierten Derivate erwartungsgemäß ein Doppelsignal aus zwei breiten Singulets im Bereich von $5,41 - 5,04 \text{ ppm}$ aufweisen. Im Falle der asymmetrischen Komplexe ist weiterhin die Inäquivalenz der Carboxylkohlenstoffe im ^{13}C -Spektrum zu beobachten; in diesen Fällen liegt ein Doppelsignal ($\Delta \approx 0,8 \text{ ppm}$) um 177 ppm vor. Weiterhin zeigt das ^1H -Spektrum die für die THP-Schutzgruppe bereits erwähnten Signale bei $4,55 \text{ ppm}$ bzw. die Multipletstruktur im Bereich von $3,80 - 3,25 \text{ ppm}$. Die nachfolgende breite Multipletstruktur von $2,80 - 2,20$ beinhaltet die Signale der die Aminofunktionen benachbarenden Methylengruppen sowie die Signale der zu dem quarternären Kohlenstoff des Cyclobutanringes α -ständigen Methylenfunktionen- für die asymmetrischen Komplexe tritt hier teilweise Überlagerung auf.

4.1.2. Synthese der cis- und carboplatinanalogen ω -Hydroalkylkomplexe

4.1.2.1. Darstellung der Cisplatinderivate

Die den THP-Derivaten aus *4.1.1.* analogen Komplexe mit terminaler Hydroxyfunktion (*Abbildung 37*) können prinzipiell auf zwei verschiedene Weisen dargestellt werden: Entweder durch Reaktion der freien α,ω -Hydroxyalkylammoniumverbindungen mit $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ oder durch Entschützung der THP-Komplexe. Letzterer Weg ist jedoch nur bei den besser löslichen, kurzkettigen Komplexen bzw. den Carboplatinanaloga gangbar. Die Darstellungsmöglichkeiten seien im Folgenden näher erläutert.

Die Herstellung der freien α,ω -Hydroxyalkylammoniumverbindungen zur Darstellung der Cisplatinderivate gelingt in einfacher Weise durch Reaktion der THP-geschützten Amine mit konz. Chlorwasserstoffsäure in Ethanol. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur erhält man nach Zugabe von Ether die Hydrochloride als farblose Schuppen; im Falle der kurzkettigen leichtlöslichen Verbindungen engt man zur Trockne ein und nimmt anschließend mit Ether auf.

In der Analyse zeigt das IR-Spektrum neben den Signalen der *NH*-Streckschwingungen ($3200 - 2800 \text{ cm}^{-1}$) charakteristische Absorptionen um 2000 cm^{-1} , welche die primären Ammoniumgruppen kennzeichnet, sowie

Absorptionen im Bereich um 1600 cm^{-1} , die den Deformationsschwingungen der primären und sekundären Ammoniumgruppen zuzuordnen sind.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt das für die freie *OH*-Funktion charakteristische Triplet ($J = 6,2\text{ Hz}$) um $3,50\text{ ppm}$ sowie die Signale der den Ammoniumgruppen benachbarten Methylengruppen im Bereich von $3,30 - 2,80\text{ ppm}$. Im ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt das Signal um 61 ppm den Hydroxylkohlenstoff an, gefolgt von Signalen von $50 - 37\text{ ppm}$, welche die zu den Ammoniumgruppen α -ständigen Kohlenstoffatome kennzeichnen.

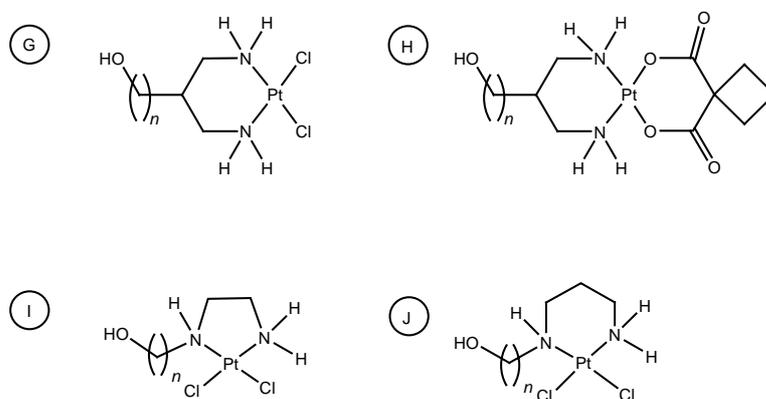


Abbildung 37: Dargestellte *cis*- und *carboplatin*analoge ω -Hydroxyalkylkomplexe ($n = 4, 6, 8, 11$)
(*G*: $\text{HOC}_x\text{PtCl}_2$; *H*: $\text{HOC}_x\text{PtCBDC}$; *I*: $\text{HOC}_x\text{EDAPtCl}_2$; *J*: $\text{HOC}_x\text{PDAPtCl}_2$)

Die Darstellung der *cisplatin*analogen Komplexe *G*, *I* und *J* wird durch die Reaktion der Ammoniumdihydrochloride mit Dikaliumtetrachloroplatinat(II) in Wasser erreicht. Nach Zugabe der Reagenzien wird die Reaktionslösung für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 1%iger KOH-Lösung auf pH-Wert 7 gebracht. Dabei fallen die Verbindungen der Kettenlänge 6 und 8 teilweise aus. Zur Isolierung wird für längere Zeit im Kühlschrank aufbewahrt, was im Falle der Verbindungen der Kettenlänge 4 für mehrere Wochen nötig sein kann. Gegebenenfalls kann der Vorgang durch Aussalzen beschleunigt werden. Die asymmetrischen Ammoniumsalze mit der längsten Alkylkette reagieren sofort nach der Zugabe des Platinsalzes, was die Bildung von Produkten uneinheitlicher Zusammensetzung zur Folge hat; hier führt nachfolgendes Erwärmen zum Erfolg. Eine weitere Möglichkeit ist die Erzeugung der ω -Hydroxykomplexe aus den entsprechenden THP-Derivaten durch Umsetzung mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure. Nach Sieden der Reaktionslösung am Rückfluß für 2 Stunden wurden die Komplexe des Typus *G* nach vollständiger Ausfällung im Kühlschrank in guter Ausbeute erhalten. Ein analoger Versuch, auf diese Weise den Komplex *I* mit $n = 11$ zu erzeugen, schlug jedoch fehl. Offenbar ist die Löslichkeit der Verbindung selbst in heißem Wasser zu gering, so daß keine Reaktion stattfinden konnte.

Alle *cisplatin*analogen Komplexe liegen als blaßgelbe amorphe Pulver mit hohen Zersetzungstemperaturen vor. Versuche, Kristalle zur RKSA-Untersuchung zu züchten, schlugen fehl.

Im ^{195}Pt -NMR-Spektrum zeigen die symmetrischen Komplexe ein Signal bei ca. -2278 ppm , die Komplexe des Typus *I* bei ca. -2345 ppm und die Komplexe des Typus *J* bei ca. -2273 ppm .

Diese Werte stimmen mit den Signalen der THP-Homologen überein; mithin ist keine Interaktion der terminalen Gruppe mit dem Metallzentrum gegeben. Die Infrarotspektren zeigen für alle Cisplatinderivate eine breite Bande um 3400 cm^{-1} , welche der OH-Streckschwingung zuzuordnen ist.

Weiterhin sind im fernen Infrarot die Signale der Metall-Halogen-Streckschwingungen im Bereich um 320 cm^{-1} in Übereinstimmung mit den Befunden für die Homologen mit geschützter Hydroxyfunktion. Im ^1H -Spektrum zeigen die Signale der Wasserstoffkerne an den Aminofunktionen die gleichen Intensitätsmuster wie bei den THP-Analogen. Wie zu erwarten, sind die Signale für die Methylenprotonen in Nachbarschaft zur Hydroxyfunktion bei ca. 3,50 ppm und die Signale für die sich in Nachbarschaft zu den Aminogruppen zu verzeichnen. Auch hier zeigen sich die durch die Komplexbildung hervorgerufenen Signalverteilungen, die schon unter 4.1.1.3. erwähnt wurden.

Gleiches gilt für die Signale der ^{13}C -Spektren: Das Signal der die Hydroxyfunktion tragenden Methylengruppe bei ca. 61 ppm ist ein gemeinsames Charakteristikum der Komplexe der Typus *G*, *I* und *J*; die mit der Komplexbildung verbundenen Signalverschiebungen lassen sich auch hier wie im Falle der THP-Komplexe verzeichnen.

4.1.2.2. Synthese der symmetrischen carboplatinanalogen Komplexe

Zur Darstellung der Carboplatinanaloga mit freier Hydroxyfunktion des Typus *H* wurde von den THP-geschützten Komplexen ausgegangen. Nach Aufnahme der Ausgangsverbindungen in Wasser und nachfolgendem Zusatz von einem Äquivalent 1,1-Cyclobutandicarbonsäure zur Suspension wurde für 2 h am Rückfluß erhitzt. Teilweiser Abzug des Lösungsmittels im Vakuum und nachfolgende Aufbewahrung im Kühlschrank führt zur Ausfällung der Komplexe. Die Verbindungen liegen als farblose Pulver vor. Auch diese Komplexe kennzeichnet eine hohe Zersetzungstemperatur. Alternativ kann die Darstellung aus den ω -Hydroxyammoniumchloriden und dem Platinausgangsmaterial in Wasser erfolgen.

Das IR-Spektrum zeigt eine starke Absorption bei 3475 cm^{-1} , welche der OH-Streckschwingung zuzuordnen ist. Desweiteren zeigt ein Triplett ($J=6,5\text{ Hz}$) bei 3,35 ppm im ^1H -NMR und ein Signal bei ca. 66 ppm im ^{13}C -NMR die vorhandene Hydroxyfunktion an. Weitere charakteristische Signale betreffen die Methylengruppen in α -Stellung zum quarternären Kohlenstoff des Cyclobutanrings (im ^{13}C -NMR bei ca. 56 ppm) in einem Bereich von 2,7 – 2,6 ppm, und die Signale der zu den komplexierenden Aminofunktionen in Nachbarschaft stehenden Methylenfunktionen im Bereich 2,4 – 2,0 ppm. Ein weiteres Signal bei ca. 38 ppm im ^{13}C -Spektrum ist dem tertiären Kohlenstoff der 2-substituierten Diaminopropanstruktur zuzuordnen. Die Signale des ^{195}Pt -Spektrums liegen bei ca. -1968 ppm ; wiederum in Übereinstimmung mit den THP-geschützten Komplexen.

4.1.3. Synthese der Cholsäure-Platin-Komplexe

Zur Synthese der cis- und carboplatinanalogen Cholsäurekomplexe sind prinzipiell die Kombinationen aller in 4.1.1.1. und 4.1.1.2. beschriebenen Aminstrukturen mit der Cholsäure möglich. Zur späteren Bewertung der zytotoxischen Eigenschaften sollten die symmetrischen Cisplatin-Komplexe der Spacerlänge 4 und 11 synthetisiert werden. Desweiteren stand die Synthese der symmetrischen Carboplatin-Komplexe mit den Spacerlängen 4, 6, 8 und 11 zur Aufgabe. Einen Überblick der einzelnen Umsetzungen liefert *Abbildung 38*.

4.1.3.1. Darstellung der Cholsäureliganden

Der Darstellung der Cholsäureliganden geht der Schutz der Aminofunktionen der Spacer voraus. Es wurde in Abwandlung der Vorschrift nach *Bergmann* ^[114] nicht in Wasser, sondern in einem Zweiphasensystem Wasser/Dioxan gearbeitet. Nach Aufreinigung durch Flashchromatographie liegen die *Z*-Amine als viskose farblose Öle vor. Im ¹H-NMR-Spektrum sind die Signale im Bereich um 7,2 ppm (Phenylprotonen) und um 5,0 ppm (Benzyl-CH₂-Gruppe) kennzeichnend für die eingeführte Schutzgruppe.

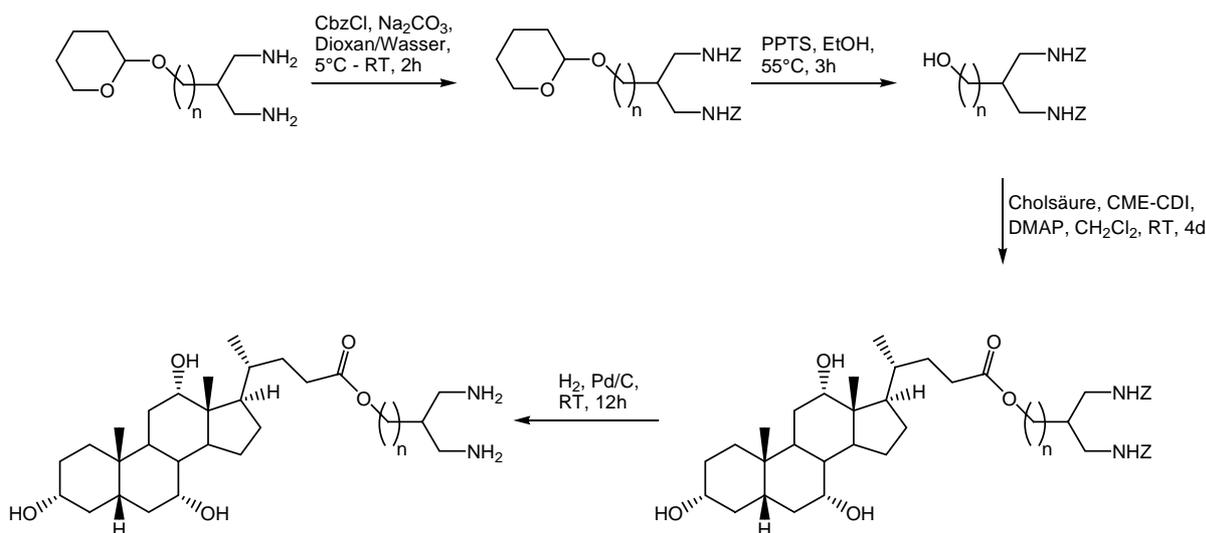


Abbildung 38: Synthese der Cholsäureliganden aus den THP-geschützten Aminen

Die nachfolgende Abspaltung der THP-Schutzgruppe kann entweder durch Behandlung mit konz. HCl in Ethanol erfolgen, oder unter milderer Bedingungen nach *Miyashita et al.* ^[121] durch Reaktion mit *PPTS* in Ethanol bei erhöhter Temperatur. Es zeigte sich, daß bei längerer Reaktionszeit im System konz. HCl/Ethanol auch die Aminoschutzgruppen teilweise abgespalten werden; die Anwendung der zweiten Methode ist daher vorteilhafter. Typisch für alle Verbindungen dieses Typs ist ein Triplettssignal im Protonenspektrum um 3,6 ppm ($J=5,9/6,6$ Hz) und ein ¹³C-Signal bei ca. 62 ppm, welche die freie Hydroxyfunktion kennzeichnen.

Die Anbindung an die Position C24 der Cholsäure erfolgt durch Kupplung mittels *CME-CDI* unter *DMAP*-Katalyse. ^{[115][116]} Alternativ wurde auch die Kupplung durch vorangehende Aktivierung mit Carbonyldiimidazol/Methyltriflat ^[146] erprobt, was jedoch nur zu oligomeren Cholsäureaddukten führte.

Bei der Synthesevariante durch *CME-CDI* könnte der sterische Anspruch des Kupplungsreagenz die Oligomerisierung verhindern; ein weiteres Indiz dafür ist, daß auch nach 4 Tagen kein vollständiger Umsatz erreicht wurde. Die bei der Reaktion entstehenden Harnstoffderivate lassen sich im Anschluß bei der Aufarbeitung bequem auswaschen- im Gegensatz zum Ausgangsprotokoll der Reaktionsführung^[111] muß jedoch angemerkt werden, daß die Verteilung zwischen Dichlormethan und Wasser zur Ausbildung von über mehrere Tage stabilen Emulsionen führt, was die Aufarbeitung unnötig erschwert. Besser arbeitet man auf, indem der gesamte Ansatz zuvor vom Lösungsmittel befreit und anschließend mit Wasser/Ethylacetat (1:1) extrahiert wird. Die Reinigung wird durch Flashchromatographie mit dem Laufmittelsystem Chloroform/Methanol (10:1) vorgenommen. In der Analyse durch ¹H-NMR-Spektroskopie lassen sich die Z-geschützten Cholsäure-Spacer-Addukte durch die bereits erwähnten Aromatensignale und Signale des Steroidgerüsts charakterisieren. Ein Triplettssignal (J=6,2 Hz) um 4,1 ppm zeigt die Esterfunktionalisierung an. Die hydroxyfunktionalisierten Positionen 3 α , 7 α und 12 α der Cholsäure zeigen drei charakteristische Multiplettsignale im Bereich von 3,9 – 3,4 ppm. Die zugehörigen Kohlenstoffatome sind im ¹³C-NMR-Spektrum bei ca. 74, 73 bzw. 69,5 ppm abzulesen.

Hier sei angemerkt, daß die Aufnahme der entsprechenden APT-Spektren (*attached proton test*; J-moduliertes Spinecho-Experiment) die Strukturaufklärung sehr erleichtert- die für diese Arbeit vorgenommenen Zuordnungen der ¹³C-Signale basieren auf den Untersuchungen von *Dias et al.*^[166]

Die Abspaltung der Z-Schutzgruppen wird durch katalytische Hydrierung mittels Pd-Kohle erreicht. Die Reaktion wird bei geringem Wasserstoffüberdruck in abs. Ethanol durchgeführt; nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur in der Wasserstoffatmosphäre wird der Katalysator mittels eines 0,22 μ m PTFE-Spritzenfilters abgetrennt. Nach dem Abzug des Lösungsmittels verbleiben die freien Aminocholsäureliganden als farblose schaumige Feststoffe. In der Elementaranalyse zeigt sich ein abweichendes Ergebnis, da stets Lösungsmittelmoleküle eingeschlossen sind. Die massenspektrometrische Auswertung beweist jedoch die Identität der Zielstrukturen. In der NMR-spektroskopischen Auswertung kennzeichnet das Fehlen der aromatischen Schutzgruppensignale die erfolgreiche Hydrierung.

4.1.3.2. Darstellung der Cisplatinderivate

Die Synthese der symmetrischen Cholsäure-Cisplatinderivate erfolgte nach der bereits unter 4.1.1.3. beschriebenen Methode: Nach der Reaktion der freien Amine mit dem Ausgangsmaterial [(DMSO)₂PtCl₂] in abs. Methanol bei Raumtemperatur für 12 h wird die ionische Zwischenstufe der Umsetzung nicht isoliert, sondern nach vollständigem Abzug des Lösungsmittels durch Reaktion mit überschüssigem LiCl in Wasser bei 80°C zu den gewünschten Produkten umgesetzt, welche als blaßgelbe amorphe Pulver vorliegen. Eine Aufbewahrung der Mutterlauge im Kühlschrank ist aufgrund der geringen Löslichkeit der Cholsäurekomplexe nicht notwendig. Man erhält die Komplexe in Ausbeuten von 48% (n=4) bzw. 55% (n=11).

In der analytischen Auswertung zeigen die Verbindungen folgende Charakteristika: Im IR-Spektrum deutet eine breite Bande bei 3460 cm⁻¹ auf die OH-Streckschwingung der Hydroxyfunktionen des Cholsäuregerüsts hin. Eine scharfe Absorption bei 1731 cm⁻¹ ist der Carbonylstreckschwingung der Esterfunktion zuzuordnen;

weiterhin sind Absorptionen bei 328 bzw. 324 cm^{-1} kennzeichnend für den Dichloroplatinokomplex mit *cis*-Geometrie.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt eine Struktur zweier breiter Singulettsignale im Bereich von 5,11 – 4,95 ppm, die sich wie im Falle der aliphatischen Komplexe den Aminoprotonen zuordnen lassen. Das Triplett bei 4,05 ppm ($J=6,5$ Hz) zeigt die intakte Esterfunktion an. Das Platinspektrum zeigt ein Signal bei ca. -2300 ppm, wobei der Unterschied zu den aliphatischen Komplexen wahrscheinlich auf unterschiedliche Parameter der Messung zurückzuführen ist.

4.1.3.3. Darstellung der Carboplatinderivate

Zur Synthese der carboplatinanalogen Cholsäurekomplexe wurde die Ausgangsverbindung $[(\text{DMSO})_2\text{PtCBDC}]$ (siehe 4.1.1.4.) mit den entsprechenden Aminen in Wasser bei 60°C umgesetzt. Die Reaktionslösung wurde mittels Zugabe von festem NaHCO_3 auf $\text{pH}=7,5$ eingestellt. Nach einer Reaktionszeit von 12 Stunden wurde die Reaktionslösung vollständig eingeeengt, mit wenig Wasser/Ethanol (1:1) aufgenommen und zentrifugiert (5 min bei 3000 U/min).

Nach dem Dekantieren des Überstandes wird mit Ethanol aufgenommen und mittels 0,45 μm PTFE-Spritzenfilter filtriert. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum abgezogen, wonach die Zielverbindung als weißer bis gelblicher Schaum verbleibt.

In der analytischen Auswertung zeigt das IR-Spektrum die zu erwartenden Banden für die *OH*- und *NH*-Streckschwingungen (um 3400 cm^{-1} bzw. um 3200 cm^{-1}) und die Carbonylschwingung bei 1720 cm^{-1} . Des Weiteren zeigen die Absorptionen bei 569 cm^{-1} die *Pt-N*- und die Bande bei 471 cm^{-1} die *Pt-O*-Streckschwingungen an. Im ^1H -NMR zeigt das breite Doppelsignal von 5,4 – 5,0 ppm die Resonanz der Wasserstoffkerne der Aminofunktion an. Weiterhin findet man bei ca. 4,0 ppm das Signal der Methylengruppe an der Esterfunktion sowie die Signale der Wasserstoffkerne an den hydroxylierten Positionen der Cholsäure vor, die teilweise von den Methylengruppen des Cyclobutanringes überlagert werden. Im ^{13}C -Spektrum zeigen zwei Signale bei ca. 178 bzw. 174 ppm das Vorhandensein zweier Carboxylgruppen an; die letztere ist in diesem Falle der Esterfunktion zuzuordnen (Abbildung 39). Die Signale im ^{195}Pt -Spektrum liegen bei ca. -1970 ppm.

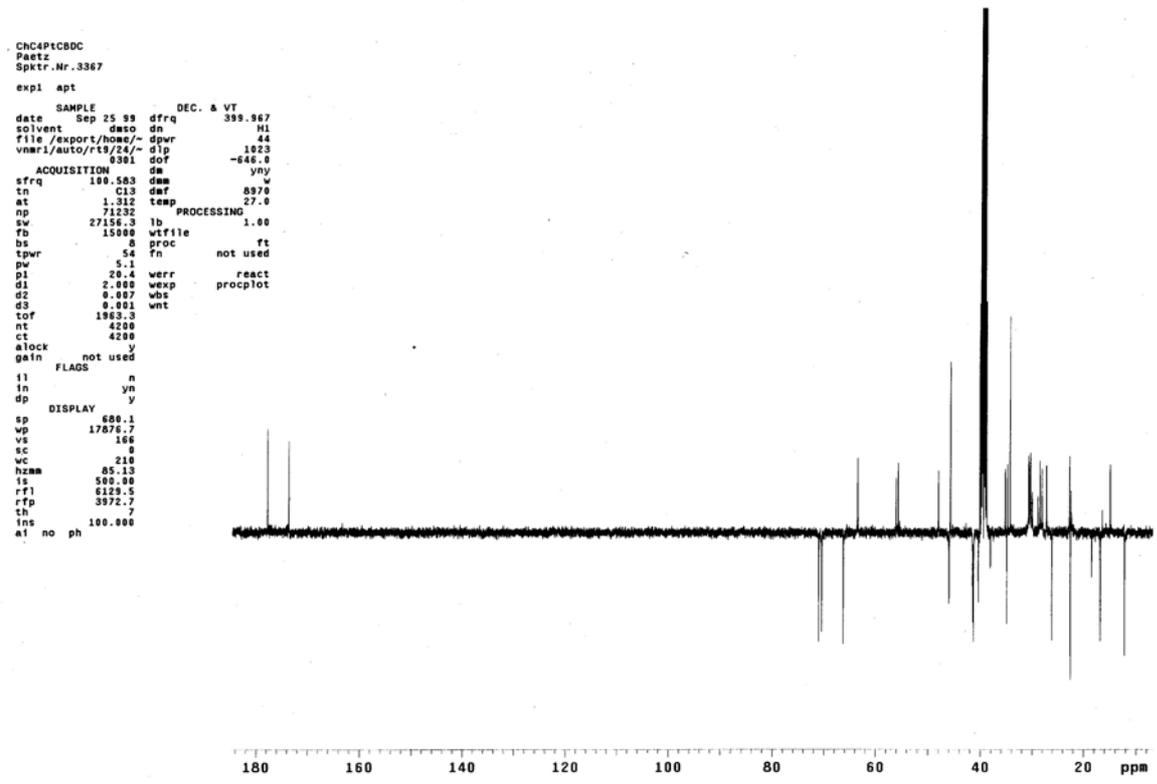
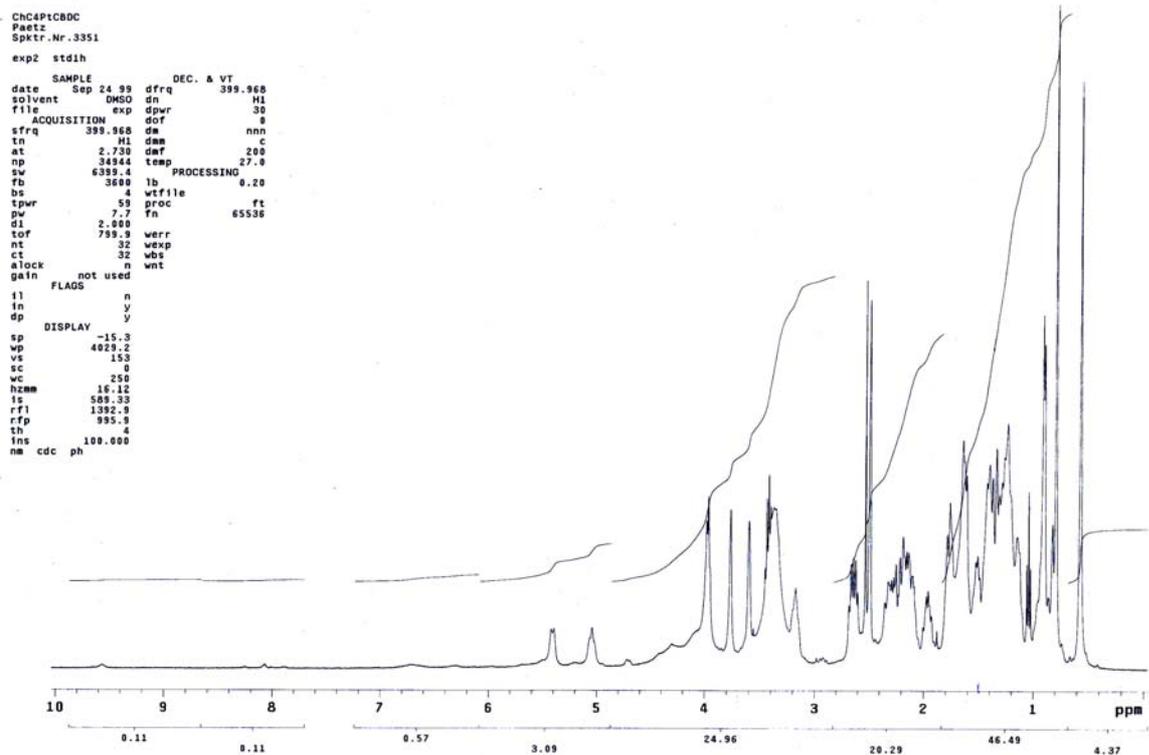


Abbildung 39: ¹H- und ¹³C-NMR-Spektrum des Cholsäure-Carboplatinderivates ChC4PtCBDC

4.1.4. Versuche zur Syntheseoptimierung

4.1.4.1. Malonodinitrilsynthesen

Ein weiterer Aspekt der Synthesearbeiten war die Suche nach Wegen, um die lange Sequenz der Umsetzungen zu den symmetrischen Diaminstrukturen abzukürzen. Es sollte eine gut zu handhabende Methode gefunden werden, die sich auch auf größere Ansätze übertragen läßt, ohne eine aufwändige Reinigung zu erfordern.

Die Darstellung von alkylosubstituierten Malonodinitrilen zur nachfolgenden Reduktion könnte eine Lösung des Problems sein. Einen guten Ansatz liefern die Arbeiten von *Diez-Barra* et al. ^[123], welche die lösungsmittelfreie selektive Synthese mono- und dialkylierter Malonodinitrile beschreiben.

In der Umsetzung wurde zur Synthese das THP-geschützte Bromhydrin der Kettenlänge $n=11$ verwendet. Als Phasentransferkatalysator diente in Abwandlung der Vorschrift nicht Tetrabutylammoniumbromid, sondern das flüssige *Aliquat 336*. Problematisch bei der Reaktionsführung ist der Umstand, daß eine Durchmischung der Komponenten schwierig wird: Nachdem die Halogenverbindung, Malonodinitril und das Aliquat vorgelegt wurden, wird die Mischung abgekühlt und die Base (hier Kalium-*tert*-butylat) mittels eines Feststofftrichters zugegeben. Die freiwerdende Reaktionswärme bewirkt ein teilweises Verdampfen der Edukte, was zu einem Verklumpen der festen Base am Auslaß des Trichters führt. Als Alternative zur kontinuierlichen Zugabe wurde die Base auf einmal zugeführt, was in der Bildung einer festen Masse resultiert, die nicht mehr durchmischbar ist. Da eine mechanische Rührapparatur nicht verfügbar war, wurden zur Lösung des Problems Teflonkugeln zum Ansatz gegeben, welche die Salzmasse beim Rühren mechanisch zerkleinerten.

Auf diese Weise konnte die Verbindung in einer Ausbeute von 40% dargestellt werden; weitere Versuche zur Optimierung der Darstellung wurden nicht angestellt. In der Analyse zeigt das IR-Spektrum nur eine sehr schwache Absorption bei 2255 cm^{-1} , welche charakteristisch für terminale Alkylnitrile ist; im Raman-Spektrum weist hingegen ein sehr starkes Signal bei 2255 cm^{-1} die Nitrilfunktionen hin; weiterhin ist das für die intakte THP-Funktion zu erwartende Signal bei 813 cm^{-1} zu verzeichnen. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum treten die für den Tetrahydropyranring charakteristischen Multiplettsignale bei 4,55 ppm bzw. im Bereich von 3,9 – 3,3 ppm auf, die das Signal der *CH*-Gruppe des Malodinitrils (bei ca. 3,7 ppm) überlagern. Anhand der Intensitätsverteilung ist die Monosubstitution ablesbar (*Abbildung 40*). Das ^{13}C -Spektrum weist deutlich das Nitrilkohlenstoffsignal bei 112,5 ppm und das für die Monosubstitution typische Tertiärkohlenstoffsignal bei 22,7 ppm aus.

Die Umsetzung der Dinitril- zur Diaminstruktur kann entweder mittels Reduktion durch Lithiumalanat oder durch katalytische Hydrierung erfolgen. Die Reaktion mit LiAlH_4 wurde nach Standardvorschrift durchgeführt. Nach dreistündigem Erhitzen am Rückfluß in THF wurde hydrolytisch aufgearbeitet und extrahiert.

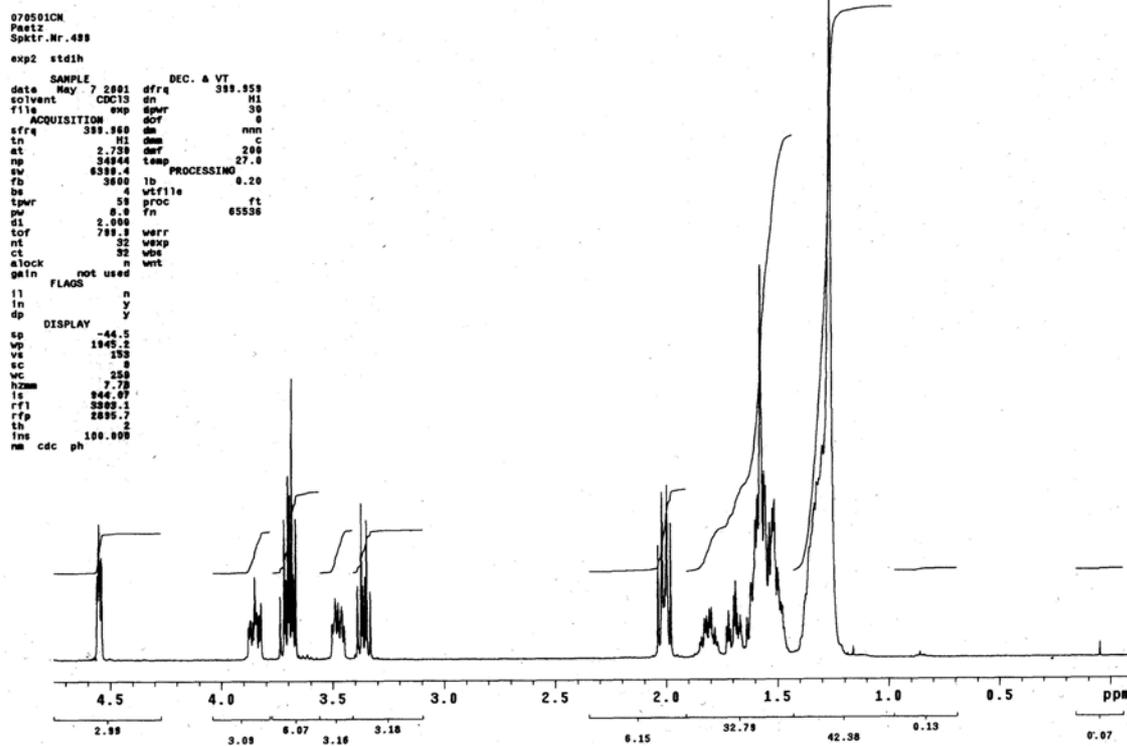


Abbildung 40: ^1H -NMR-Spektrum des monoalkylierten Malonodinitrils $\text{THPC11}(\text{CN})_2$

Das erhaltene gelbe Öl wurde danach mittels DC kontrolliert: Die aliphatischen Diamine bleiben in wenig polaren Lösungsmitteln auf der Grundlinie, das Ergebnis zeigte nach Lauf in Ethylacetat und Anfärbung in der Jodkammer jedoch sieben intensive Spots im R_F -Bereich 0,9 bis 0,4. Die nachfolgende Elution mit Methanol/Triethylamin (95:5) nach Flashchromatographie mit Ethylacetat ergab nur 300 mg eines uneinheitlich zusammengesetzten Produktes- es kann hier nur angenommen werden, daß die Reduktion zum Zeitpunkt nicht vollständig abgelaufen war. Die anschließende NMR-spektroskopische Untersuchung ergab neben der Detektion von Nebenprodukten die Identität mit dem auf der Ausgangsrouten synthetisierten Diaminprodukt.

Das ^1H -Spektrum zeigt die Abwesenheit des für das substituierte Malonodinitril charakteristischen Signals bei ca. 3,7 ppm (Abbildung 41). Weiterhin fehlen die charakteristischen Signale des substituierten Malonodinitrils im ^{13}C -Spektrum.

In einem weiteren Versuch wurde die Reduktion durch katalytische Hydrierung mittels Palladiumkohle erprobt. Die Reaktion erfolgte bei Raumtemperatur in abs. Ethanol und leichtem Wasserstoffüberdruck über einen Zeitraum von 12 Stunden. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde der Katalysator mittels eines $0,22\ \mu\text{m}$ Spritzenfilters abgetrennt und die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer vollständig vom Lösungsmittel befreit. In der Analyse konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden.

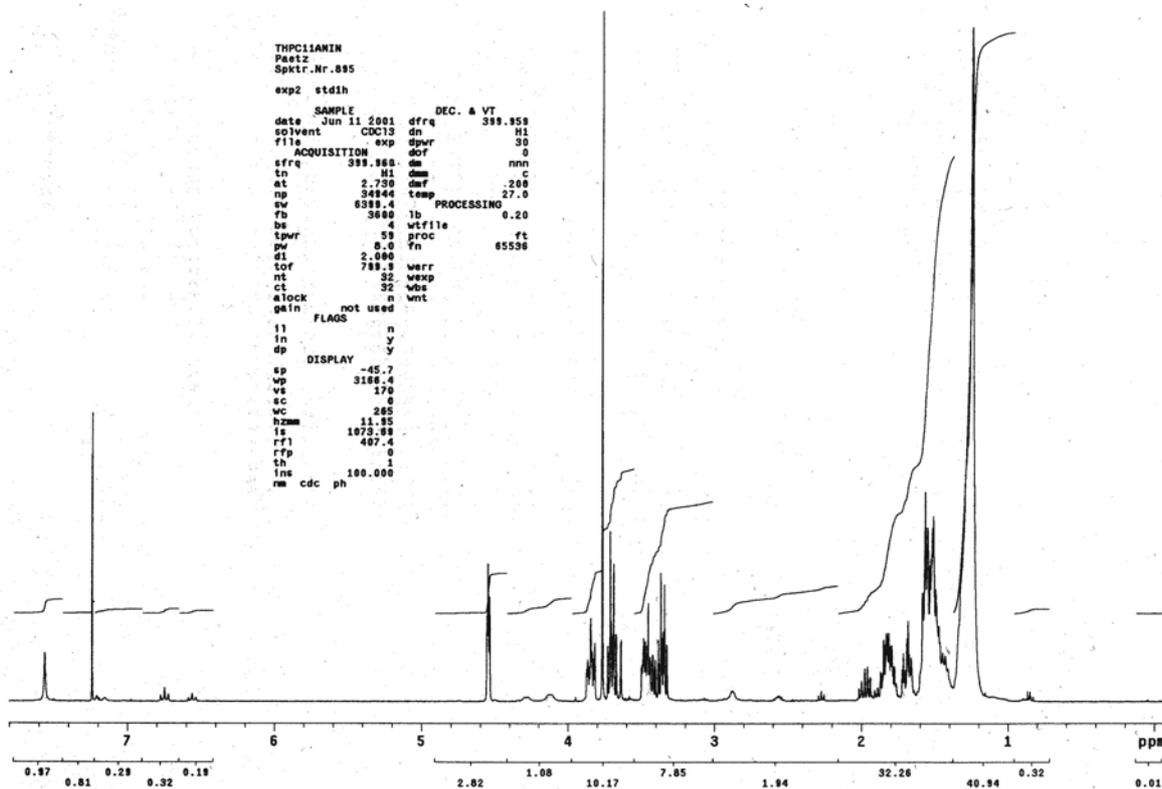


Abbildung 41: ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes aus der Reduktion von $\text{THPC11}(\text{CN})_2$ mit LiAlH_4

In einer weiteren Variante sollten die Dinitrile durch die Umsetzung von monogeschützten Diolen in einer *Mitsunobu*-Reaktion dargestellt werden. Das als Edukt verwendete Mono-THP-Diol wurde nach einer Vorschrift von *Nishiguchi* et al. [126] hergestellt: Die Autoren beschreiben die selektive Monoschutzung durch Umsetzung in einem Zweiphasensystem Toluol/Wasser mit KHSO_4 als sauren Katalysator. Man geht in der Interpretation davon aus, daß das gebildete Mono-THP-Produkt nach der Bildung sofort in die organische Phase migriert, und so die Hydrolyse zum Diol vermieden wird. Das legt nahe, daß die Reaktion gute Durchmischung erfordert, um den Migrationsschritt zu erleichtern. Im Experiment zeigte sich jedoch, daß eine gute Durchmischung beider Phasen zur Acetalisierung beider Funktionen führte. In der Folge wurde die Reaktion so geführt, daß die Phasengrenzfläche nicht verwirbelt wurde, was das gewünschte Ergebnis in einer Ausbeute von 85% ergab. In der Analyse zeigt das IR-Spektrum die *OH*-Schwingungen des kondensierten Alkohols in einer breiten Absorption bei 3383 cm^{-1} . Im Raman-Spektrum erhält man neben den Signalen für *CH*-Streck- und Deformationsschwingungen auch den für die THP-Gruppe charakteristischen Peak bei 813 cm^{-1} .

Das ^{13}C -Spektrum zeigt neben den für die THP-Funktion typischen Signalen ein weiteres bei $62,7\text{ ppm}$, das dem Kohlenstoff mit der freien Hydroxyfunktion zugeordnet werden kann. Im Protonenspektrum kann auf die Monoschutzung aufgrund eines zusätzlichen Triplettssignale der doppelten Intensität ($3,61\text{ ppm}$; $J=6,6\text{ Hz}$) innerhalb der charakteristischen THP-Multipletstruktur geschlossen werden.

Für die *Mitsunobu*-Umsetzungen wurden folgende Reaktionssysteme gewählt: Es erfolgte einerseits die Umsetzung mit Diisopropylazodicarboxylat/Triphenylphosphin und andererseits mittels Azodicarboxyldipiperidin/Tributylphosphin. Beide Methoden wurden nach den Vorschriften der Autoren angewendet.

Das Kriterium der leichten Aufarbeitung wird für beide Methoden nicht erfüllt; man erhält jeweils komplexe Produktgemische, die mit mehrmaliger Flashchromatographie nicht vollständig aufgetrennt werden konnten. Darüberhinaus erfolgte beim zweiten verwendeten Reaktionssystem wahrscheinlich gar kein Umsatz, da bei der Aufarbeitung das entstehende Harnstoffderivat nicht isoliert werden konnte. Beide Methoden wurden nicht weiter optimiert.

4.1.4.2. Einführung der Z-Schutzgruppe durch BTAZ

Der nächste Punkt der Syntheseoptimierung betraf die Erzeugung der zweifach Z-geschützten Diamine zur nachfolgenden Verknüpfung mit der Cholsäure. Neben dem unbeständigen Dibenzylidicarbonat eignet sich auch das stabile kristalline Benzotriazol-1-carbonsäurebenzylester (*BTAZ*) zur Einführung der Schutzgruppe.^[118]

Das Schutzgruppenreagenz wurde durch Reaktion von Chlorameisensäurebenzylester mit Triethylamin/Benzotriazol in THF hergestellt. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Ethylacetat erhält man das Produkt in einer Ausbeute von 86,5% als farblose Kristalle. In der Analyse zeigt das IR-Spektrum die Carbonylschwingung bei 1749 cm^{-1} , gefolgt von den zahlreichen Aromatenschwingungen ab 1480 cm^{-1} . Das Ramanspektrum zeigt unter anderem ein scharfes Signal um 3060 cm^{-1} , welches die aromatischen *CH*-Schwingungen kennzeichnet. Das ^1H -Spektrum zeigt neben den Aromatenprotonen ein Singulett bei 5,61 ppm für die Benzylmethylengruppe.

Zur Einführung der Schutzgruppen wurden die Diamine (symmetrische und asymmetrische aliphatische Amine; Kettenlänge $n=11$) in Mikroversuchen in Dioxan mit je zwei Äquivalenten *BTAZ* zur Reaktion gebracht. Nach dem Rühren über Nacht erfolgte die DC-Kontrolle der Reaktionslösung (LM Chloroform/Methanol 10:1). Es zeigte sich, daß ein Umsatz stattfand; neben Benzotriazol lag allerdings noch unumgesetztes *BTAZ* und ein unbekanntes Produkt (im Falle der asymmetrischen Amine zwei bei $R_F=0,3$ bzw. $0,23$) im R_F -Bereich bei $0,25$ vor, das nicht mit dem durch den Einsatz von Benzylchloroformat hergestellten Produkten (R_F ca. $0,6$) identisch war; weitere Synthesen zur Charakterisierung der Produkte wurden nicht unternommen.

Daraus wurde der Schluß gezogen, daß es sich um monogeschützte Produkte handelt, die Schutzgruppe jedoch nicht selektiv in Primär- oder Sekundärstellung eingeführt wurde. Untersuchungen zur Umsetzung von 1,2-Diaminocyclohexan mit Chlorameisensäurealkyl- und -arylestern ergaben, daß bevorzugt das disubstituierte Produkt entsteht. Das Resultat wurde durch Xu et al.^[167] als Ergebnis einer Basenkatalyse durch Bildung einer intramolekularen *H*-Brücke zwischen der freien Aminofunktion und der benachbarten Carbamatstruktur interpretiert.

Über die Ursache der in dieser Arbeit gefundenen Selektivität kann nur spekuliert werden: So könnte der Raumbedarf des Benzotriazolgerüsts die Zweifachsubstitution verhindern. Das Ziel der bequemeren Einführung der Schutzgruppen konnte durch Einsatz des Reagenz *BTAZ* nicht erreicht werden; es erschließt jedoch eine gute Methode der selektiven Monoschutzung, die weiter unten für die Darstellung asymmetrisch *N*-substituierter Aminosäuren eingesetzt wurde.

4.1.5. Funktionalisierung der Cholsäure in der 3-Position

Die Erprobung eines Syntheseweges zur Anbindung von Spacerstrukturen an die 3-Position des Gallensäuregerüsts stellte einen weiteren Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit dar. Hier sollte insbesondere die Anknüpfung über ein Säureamid die hydrolytische Stabilität des Konstruktes erhöhen. Zur Erzeugung der Aminofunktion dienten Methoden nach *Ballini et al.*^[147] und *Anelli et al.*^[148] Die Synthesen der Spacerstrukturen sollten einerseits von den *N,N'*-*Z*-geschützten Diaminen ausgehen oder durch Malonodinitrilsynthesen vollzogen werden. Darüberhinaus wurde ein Weg über die Anbindung monogeschützter Amine an ω -Bromcarbonsäureester erprobt.

4.1.5.1. Synthese der Spacerstrukturen

4.1.5.1.1. Oxidation *N,N'*-*Z*-geschützter ω -Hydroxyalkyldiamine

Zur Oxidation der *Z*-Alkohole kamen zwei Varianten zum Einsatz. Als Substrat wurde in beiden Fällen ein symmetrischer *N,N'*-*Z*-geschützter Aminoalkohol der Kettenlänge $n=11$ verwendet. Bei der ersten Methode wurde die Reaktion mit „purple benzene“ versucht, was eine Kaliumpermanganat-Oxidation unter Phasentransferkatalyse in Benzol beinhaltet. Als Phasentransferkatalysator wurde Aliquat 336 eingesetzt. Da bei der Reaktionsführung nach Standardvorschrift^[168] nach 3 Stunden kein Umsatz festgestellt werden konnte, wurde über Nacht weitergerührt und durch Zugabe von NaHSO_3 -Lösung abgestoppt. Nach Ansäuern und Extraktion mit Ethylacetat ergab die NMR-spektroskopische Analyse des Rohprodukts, daß neben einer sehr geringen Menge an der gewünschten Carbonsäure hauptsächlich Benzoesäure entstanden ist (*Abbildung 42*), was die Methode für den geplanten Einsatz disqualifizierte. In einem anderen Versuch wurde die *TEMPO*-Oxidation erprobt. Dazu wurde ebenfalls ein Standardverfahren angewendet.^[169] In einem Vorversuch mit 1-Octanol verlief die Umsetzung zur Carbonsäure glatt in 95%iger Ausbeute. Die gleichen Bedingungen wurden auf das *Z*-geschützte symmetrische Substrat angewandt, was nach einer Reaktionszeit von einer Stunde lediglich zu 60 mg eines Gemisches aus Aldehyd, Carbonsäure und Edukt führte. Offenbar war die Startverbindung unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil. Es wurden keine weiteren Optimierungsversuche unternommen.

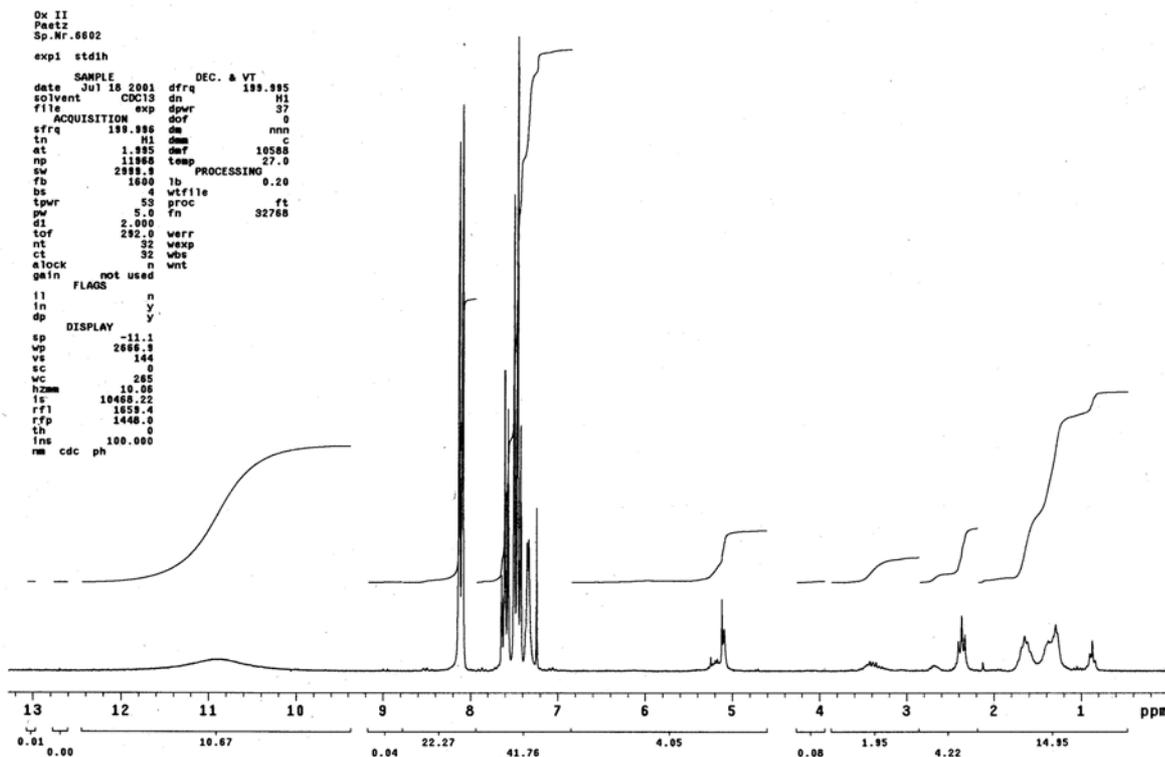


Abbildung 42: ^1H -NMR-Spektrum des Rohproduktes nach KMnO_4 -Oxidation

4.1.5.1.2. Darstellung der Aminosäurespacer durch Malonodinitrilsynthese

Zur Erprobung des Aufbaus einer Spacerstruktur durch Malonodinitrilsynthese wurde der Weg über die ω -Brombuttersäure als Startverbindung gewählt. Es sollte zunächst die Darstellung der freien Aminosäure erprobt werden: Wiederholte Versuche, den entsprechenden Benzylester über die Umsetzung der Bromcarbonsäure mit Benzylchloroformat/Triethylamin und DMAP nach Kim et al. [134] zu synthetisieren, blieben ohne Erfolg. Schließlich erfolgte die Umsetzung zum Säurechlorid mittels Thionylchlorid unter DMF-Katalyse, [170] welches ohne weitere Reinigung in Pyridin mit Benzylalkohol zum 4-Brombuttersäurebenzylester umgesetzt wurde. Nach der Reinigung durch Flashchromatographie (LM Hexan/Essigester=1:1; $R_F=0,64$) erhält man das Produkt als gelbes Öl in 87%iger Ausbeute.

Die nachfolgende Anbindung des Malonodinitrils wurde durch Reaktion mit NaH/NaI in DMF durchgeführt. Nach 12 Stunden Reaktionszeit bei 60°C wurde hydrolytisch aufgearbeitet und per Flashchromatographie gereinigt. Neben unumgesetztem Brombuttersäurebenzylester zeigte das Chromatogramm nur einen Spot, der in der Analyse jedoch ein Produktgemisch aus mono- und disubstituiertem Malonodinitril ergab. Versuche, das Gemisch durch Normalphasenchromatographie zu reinigen, blieben erfolglos. Eine Trennung gelang schließlich durch Chromatographie auf RP-18-Kieselgel (Methanol/Wasser=10:1; $R_F=0,73$), was eine Ausbeute an gewünschtem Produkt in 36%iger Ausbeute ergab. Versuche zur Erzeugung der Zielstrukturen nach Diez-Barra et al. [123] (siehe 4.1.3.1.) wurden nicht unternommen.

In der Analyse zeigt das IR-Spektrum keine Absorption für die CN-Streckschwingung; charakteristisch ist die Bande bei 1733 cm^{-1} für die Esterbindung und die Aromatensignale unterhalb 1600 cm^{-1} . Das Ramanspektrum zeigt unter anderem ein scharfes Signal bei 2257 cm^{-1} , das die Nitrilfunktionen ausweist.

Im ^1H -Spektrum charakterisieren die Aromatenprotonen um 7,5 ppm und ein Singulett um 5,1 ppm die Benzylfunktion; ein Triplettssignal (3,73 ppm; $J=7,6$ Hz) weist auf das Proton des Tertiärkohlenstoffs der eingeführten Malonodinitrilstruktur, während das Triplett bei 2,57 ppm ($J=7,0$ Hz) die Methylengruppe in Nachbarschaft zur Esterfunktion anzeigt. Im ^{13}C -Spektrum zeigt ein Signal bei 171,8 ppm auf den Carbonylkohlenstoff der Esterfunktion, gefolgt von den Aromatensignalen bei 135,5 bzw. um 128 ppm. Die Signale bei 112,5 und 22,45 ppm sind die Charakteristika des symmetrisch substituierten Dinitrils.

Eine Weiterverarbeitung des Dinitrils zur korrespondierenden Aminosäure wurde durch katalytische Hydrierung bei geringen Überdruck mittels PtO_2 bzw. Pd-Kohle in Eisessig versucht; es konnte jedoch kein Umsatz festgestellt werden. Hierbei würde die Hydrierung im Autoklaven wahrscheinlich zum Erfolg führen, was mangels geeigneter Reaktionstechnik jedoch nicht überprüft werden konnte.

4.1.5.2. Darstellung der asymmetrischen Spacerstrukturen

Analog zu den aliphatischen *N*-verküpften Ethylendiaminstrukturen aus 4.1.1.2. wurden asymmetrische Aminocarbonsäurederivate hergestellt. Eine einfache Umsetzung der ω -Bromcarbonsäuren mit Ethylendiamin erbrachte nicht das gewünschte Resultat; daher wurde die Möglichkeit der selektiven Monoschutzung durch den Einsatz von BTAZ genutzt: Die Reaktion von BTAZ mit Ethylendiamin in THF ergab das monogeschützte Produkt in guten Ausbeuten (74% der Theorie). Zur Reinigung wurde die Ansatzlösung durch Kieselgel 60 filtriert, wobei das entstandene Benzotriazol in Front läuft; es wurde anschließend weiter mit THF eluiert. Neben den reinen Komponenten ergab sich eine Mischfraktion, die weiteres Produkt enthielt. In der Analyse zeigt das IR-Spektrum die Absorption der *NH*-Streckschwingung bei 3341 cm^{-1} und die Banden der Carbamatfunktion bei 1695 bzw. 1521 cm^{-1} . Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt die Aromatenprotonen im Bereich um 7,3 ppm und die Signale der beiden Methylenfunktionen bei 3,42 bzw. 3,06 ppm. Im ^{13}C -Spektrum zeigen sich neben den Signalen der aromatischen Kohlenstoffkerne auch die Signale der Benzylmethylengruppe bei 67,8 ppm und die beiden Methylenfunktionen bei 41 bzw. 39,5 ppm.

Zur Synthese der Spacerstrukturen wurde von ω -Bromcarbonsäureethylestern ausgegangen, die im Falle der Kettenlängen $n=8$ bzw. 11 durch Reaktion der ω -Bromcarbonsäuren mit Oxalylchlorid und anschließender Ethanolyse dargestellt wurden. Die nachfolgende Substitution zu den Aminoverbindungen wurde durch Reaktion mit dem Mono-*Z*-Ethylendiamin und K_2CO_3 in abs. DMF erreicht (Huang et al.^[143]). Die entstandenen Mono-*Z*-Aminocarbonsäureester wurden nach der hydrolytischen Aufarbeitung und Reinigung in die Hydrochloride überführt. In der Analyse zeigen sich im IR-Spektrum im Bereich von $2000 - 1500\text{ cm}^{-1}$ drei charakteristische Absorptionen, die den *CO*-Streckschwingungen der Esterfunktion (1722 cm^{-1}), den *CO*-Streckschwingungen der Amidfunktion (1688 cm^{-1}) und den Deformationsschwingungen der *CNH*-Gruppierung (1542 cm^{-1} ; *Amid II*-Bande) zuzuordnen sind. Das Ramanspektrum zeigt unter anderem ein Signal bei 3060 cm^{-1} für die aromatischen *CH*-Streckschwingungen und ein Signal bei 1729 cm^{-1} , das auf die *CO*-Streckschwingung der Esterfunktion hinweist. Im ^1H -NMR-Spektrum zeigen die Signale bei 7,3 ppm (Multipllett) bzw. 5,08 ppm (Singulett) die *Z*-Schutzgruppe an. Eine weitere Multipllettstruktur um 4,1 ppm kennzeichnet die Methylengruppe in Nachbarschaft der Carbamatfunktion bzw. die Methylengruppe des Ethylesterrestes.

Das folgende Singulett um 3,3 ppm charakterisiert die symmetrisch in Nachbarschaft zur sekundären Aminogruppierung stehenden Methylenfunktionen. Das ^{13}C -Spektrum zeigt unter anderem das Signal der Estercarbonylfunktion bei 172,7 ppm, sowie die Schutzgruppensignale (156,7 – 128,9 ppm) und die drei Signale der in Nachbarschaft der Stickstoffatome stehenden Methylenkohlenstoffe bei 66,7, 64,0 und 60,4 ppm.

Die nächste Synthesestufe beinhaltet den Schutz der sekundären Aminofunktion, welcher durch Umsetzung mit Benzylchloroformat erreicht wurde. In der Analyse durch IR-Spektroskopie zeigt sich die *NH*-Streckschwingung bei 3374 cm^{-1} ; die Absorption bei 1720 cm^{-1} ist der Carbonylstreckschwingung der Säurefunktion zuzuordnen, während die Banden bei 1698 bzw. 1650 cm^{-1} die *CO*-Streckschwingung der beiden Carbamatfunktionen kennzeichnen. Die intensive Bande bei 1531 cm^{-1} steht für die *CNH*-Deformationsschwingungen der Carbamate. Im ^1H -Spektrum (Abbildung 43) zeigt das Verhältnis der Integrale die zweite Schutzgruppe an; weiterhin fehlt die Doppelresonanz um 4,1 ppm- die Signale der Methylengruppen in Nachbarschaft der Stickstoffatome liegen zusammen in einer breiten Multipllettstruktur von 3,45 – 3,15 ppm. Ein Triplettssignal bei 2,28 ppm ($J=7,1\text{ Hz}$) charakterisiert die Methylengruppe in Nachbarschaft zur Säurefunktion. Im ^{13}C -Spektrum zeigt ein Doppelsignale bei 67,2 bzw. 66,7 ppm auf die beiden Benzylmethylengruppen der Carbamate. Die Signale bei 47,85, 46,92 und 44,59 ppm kennzeichnen die Kohlenstoffe in Nachbarschaft zu den Stickstoffatomen. Ein weiteres Signal bei 40,02 ppm ist der Methylenfunktion in α -Stellung zur Säurefunktion zuzuordnen.

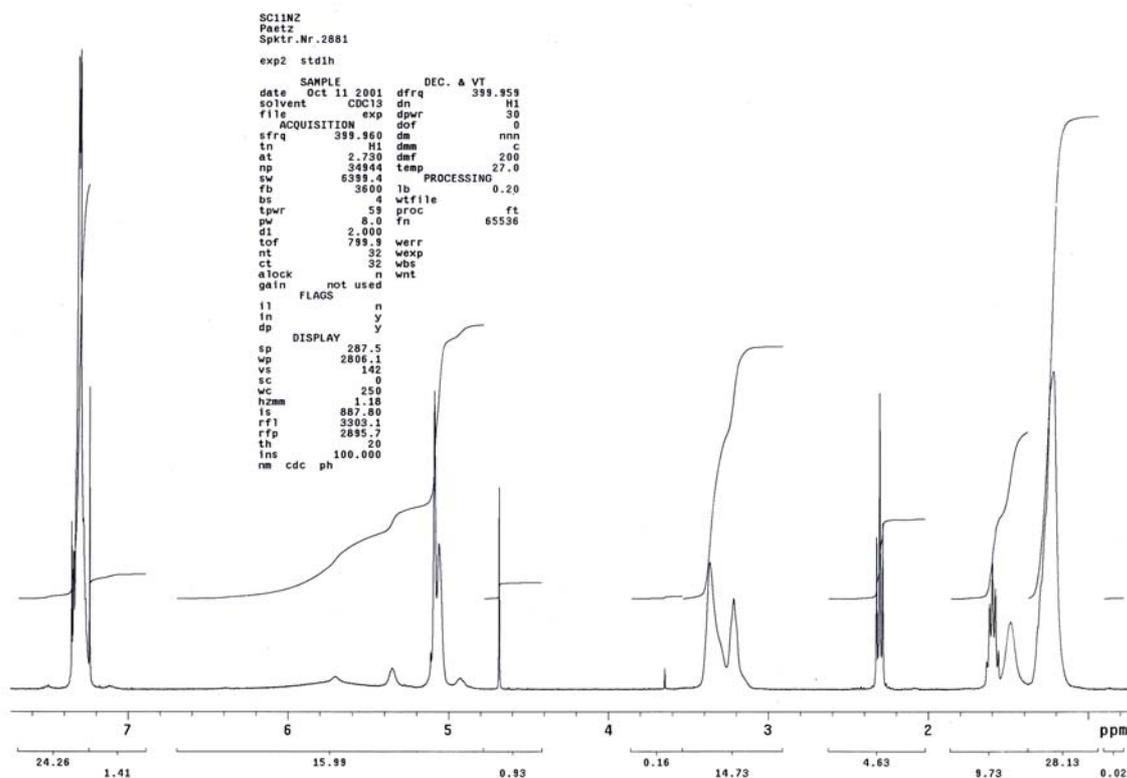


Abbildung 43: ^1H -NMR-Spektrum von 11-[Benzyloxycarbonyl-(2-benzyloxycarbonylaminoethyl)-amino]-undecansäure

4.1.5.3. Darstellung von 3 β -Amino-Cholsäuremethylester

Die Darstellung des 3 β -Amino-Cholsäuremethylesters wird in 3 Stufen vollzogen. Im ersten Schritt wird der Cholsäuremethylester synthetisiert- hier nach einer Methode nach *Ballini et al.*^[147], welche die Umsetzung der Cholsäure mit Dimethylsulfat unter basischen Bedingungen in Aceton beinhaltet. Nach der Reinigung mittels Flashchromatographie erhält man das Produkt in hoher Ausbeute (90% der Theorie) als farblosen Feststoff. In der Analyse durch IR-Spektroskopie weist die Bande bei 1737 cm⁻¹ auf die Streckschwingung der Estercarbonylfunktion. Im ¹H-NMR-Spektrum zeigt ein Singulettsignal bei 3,64 ppm die drei Methylprotonen des Esters an. Das korrespondierende Kohlenstoffsignal ist im ¹³C-Spektrum bei 52,06 ppm abzulesen.

Die nachfolgende Umsetzung beinhaltet eine *Mitsunobu*-Reaktion mit dem System Azodiisopropyl-dicarboxylat/Triphenylphosphin/Diphenylphosphorylazid zur Erzeugung des 3 β -Azido-Cholsäuremethylesters (*Anelli et al.*^[148]). Die Reaktion fand in THF bei Raumtemperatur statt. Nach 48h Rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand durch Flashchromatographie (LM Hexan/Ethylacetat 1:1) gereinigt: Man erhält das Azid als farbloses Pulver in einer Ausbeute von 71% der Theorie. Das IR-Spektrum zeigt neben den *OH*-Streckschwingungen (Bande bei 3427 cm⁻¹) eine starke Absorption bei 2098 cm⁻¹, die der *N*₃-Streckschwingung zuzuordnen ist. Weiterhin weist eine Bande bei 1729 cm⁻¹ die intakte Methylesterfunktion aus. Das Protonenspektrum zeigt eine Tieffeldverschiebung des sekundären Protons an der Position 3 des Cholsäureestergerüsts: Während das Signal in der vorhergehenden Stufe um 3,42 ppm abzulesen war, zeigt sich nun eine Resonanz bei 3,88 ppm. Wiederum weist ein Singulett bei 3,64 ppm den Methylester aus. Auch im ¹³C-Spektrum ist eine Veränderung des Signals der Position 3 zu verzeichnen; im Vergleich zum Spektrum des Cholsäuremethylesters erfolgt eine Hochfeldverschiebung um 12,2 ppm auf 60,25 ppm.

Die Reduktion der 3 β -Azidfunktion zum 3 β -Amin wird in einer *Staudinger*-Reduktion durch Umsetzung des Azids mit einem Äquivalent Triphenylphosphin in wäßrigem THF erreicht. Nach 6 Tagen Rühren bei Raumtemperatur und anschließendem Abzug des Lösungsmittels erhält man nach der Reinigung durch Flashchromatographie (LM Methanol/Triethylamin 95:5) das Amin als weißen, schaumigen Feststoff in einer Ausbeute von 73% der Theorie. Hier zeigt die Analyse durch Abwesenheit der *N*₃-Bande im IR-Spektrum die erfolgreiche Reaktion an. Die *NH*-Streckschwingungen werden durch die breite Absorption der *OH*-Streckschwingungen um 3433 cm⁻¹ vollständig überlagert. Die Absorption bei 1737 cm⁻¹ zeigt wiederum die Carbonylstreckschwingung der Esterfunktion an.. Im ¹H-Spektrum äußert sich die erfolgreiche Reduktion in einer Hochfeldverschiebung des Protonensignales der Position 3 auf 3,13 ppm. Das zugehörige ¹³C-Signal zeigt sich bei 47,63 ppm, also im Vergleich zum Azid um 12,6 ppm zu höherem Feld verschoben. Beide Spektren weisen darüber hinaus die intakte Methylesterfunktion aus.

4.1.5.4. Darstellung eines Cholsäure-Platinkomplexes mit Spaceranbindung in der 3-Position

Im Vorgriff auf die Auswertung der Zytotoxizitätsassays sei an dieser Stelle erwähnt, daß alle Cholsäure-Platin-Komplexe eine sehr geringe Wasserlöslichkeit aufweisen. Es ist zu erwarten, daß auch alle anderen Cholsäurederivate mit blockierter Carboxylfunktion und Alkylspacerstruktur diese Eigenschaft teilen, weshalb die Darstellung der kompletten Variationsreihe aus 3.2.2., *Abbildung 27* nicht unternommen wurde.

Die nachfolgenden Umsetzungen erfolgten im Mikromaßstab und sollten die prinzipielle Gangbarkeit der Synthesestrategie (*Abbildung 44*) unter Beweis stellen. Die chromatographische Reinigung der Produkte erfolgte mittels präparativer Schichtchromatographie auf kommerziell erhältlichen 2 mm Kieselgel 60-Platten. In der ersten Stufe erfolgt die Kupplung der *Z*-geschützten Aminocarbonsäure aus 4.1.5.2. mit dem Aminocholsäuremethylester. Zur Knüpfung der Amidbindung wurde die Carbonsäure durch Reaktion mit Carbonyldiimidazol aktiviert. Das intermediär entstehende Carbonsäureimidazolid reagiert anschließend bevorzugt mit der Aminofunktion des Cholsäurederivates. Nach 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde hydrolytisch aufgearbeitet und extrahiert. Nach der chromatographischen Reinigung erhält man die Zielverbindung in einer Ausbeute von 40,8% der Theorie. In der Auswertung durch IR-Spektroskopie zeigt eine starke Absorption bei 3340 cm^{-1} die *NH*-Streckschwingungen an. Eine Doppelabsorption bei 1737 bzw. 1698 cm^{-1} steht für die Streckschwingungen der Carbonylfunktion des Esters bzw. die Carbamat-CO-Streckschwingungen. Bei 1536 cm^{-1} zeigt sich wiederum die *Amid-II*-Bande als Charakteristikum der *CNH*-Deformationsschwingungen.

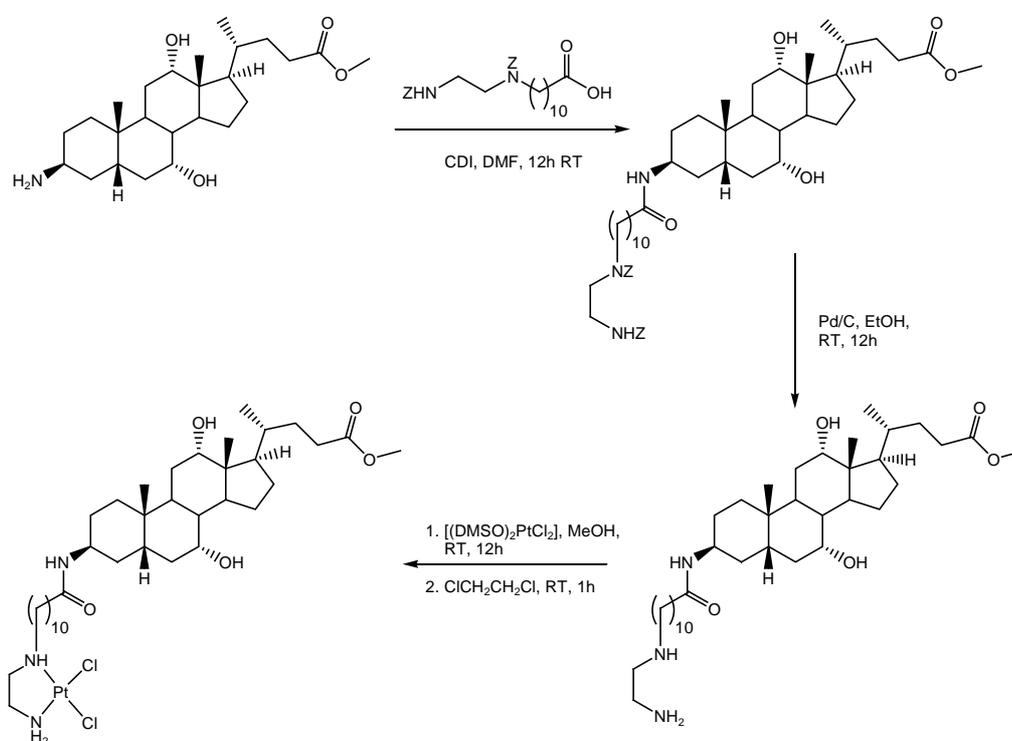


Abbildung 44: Syntheschema zur Darstellung von 3β -substituierten Cholsäure-Cisplatinderivaten

Im ¹H-NMR-Spektrum zeigen sich die aromatischen Protonen der *Z*-Schutzgruppen um 7,2 ppm, gefolgt von einem Doppelsignal für die Benzylmethylengruppen bei 5,08 bzw. 5,05 ppm. Die Protonensignale der Positionen 3, 12 und 7 erscheinen bei 4,08, 3,94 bzw. 3,82 ppm. Im Vergleich zum freien Amin ist das Signal des Protons an Position 3 damit um ca. 0,95 ppm tieffeldverschoben. Ein breites Doppelsignal im Bereich von 3,4 – 3,1 ppm kennzeichnet die geschützte Ethylendiaminstruktur des angebundenen Spacers. Das ¹³C-Spektrum zeigt zwei Signale bei 174,5 bzw. 172,3 ppm, welche die Esterfunktion bzw. die Carbamatkohlenstoffe kennzeichnen. Eine Gruppe von drei Signalen im Bereich von 47,9 – 46,5 ppm charakterisiert die Methylengruppen in Nachbarschaft zu den Stickstoffatomen.

Im nächsten Schritt der Synthese wird die Abspaltung der Z-Schutzgruppen durch katalytische Hydrierung mittels Pd-Kohle vorgenommen. Nach 12 Stunden Reaktionszeit bei Raumtemperatur unter geringem Wasserstoffüberdruck wird der Katalysator mittels Filtration durch einen Spritzenfilter abgetrennt und das Filtrat vollständig vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt verbleibt als farbloser Feststoff; die Ausbeute beträgt 95% der Theorie. Die Auswertung durch IR-Spektroskopie zeigt eine sehr breite Bande mit einem Maximum bei 3460 cm^{-1} , die auf starke wasserstoffbrückenvermittelte Assoziation schließen läßt. Die Estercarbonylschwingung wird von einer intensiveren Bande bei 1642 cm^{-1} verdeckt, welche den NH_2 -Deformationsschwingungen zugeordnet werden kann. Die starke Absorption bei 1560 cm^{-1} ist die Deformationsbande der verbliebenen Amidfunktion. Im 1H -NMR-Spektrum fehlen die Signale der Benzylcarbamatgruppen. Die charakteristischen Signale der Protonenresonanzen der Positionen 3, 12 und 7 erscheinen erwartungsgemäß bei 4,08, 3,94 und 3,82 ppm. Ein Singulettsignal bei 3,63 ppm zeigt die Methylestergruppierung an. Die Protonen der Methylengruppen in Nachbarschaft der freien Aminogruppen der Spacerstruktur sind durch eine hochfeldverschobene Multiplettstruktur im Bereich von 2,8 – 2,4 ppm gekennzeichnet; hier zusammen mit dem Signal der Methylengruppe in α -Stellung zur Carbonylgruppe der Esterfunktion. Das ^{13}C -Spektrum zeigt unter anderem die beiden Carbonylsignale bei 174,7 und 172,4 ppm, die der Esterfunktion bzw. der Amidverknüpfung zuzuordnen sind. Die Methylengruppen in Nachbarschaft der freien Aminofunktionen sind den Signalen bei 54,69; 49,48 und 44,27 ppm.

Die Umsetzung zum cisplatinanalogen Komplex wurde in zwei Schritten vollzogen: Im ersten Schritt erfolgte die Umsetzung mit einem Äquivalent $[(DMSO)_2PtCl_2]$ in Methanol bei Raumtemperatur über 12 Stunden. Das Lösungsmittel wurde nach Ablauf der Reaktionszeit vollständig abgezogen; der Rückstand wurde mit 1,2-Dichlorethan aufgenommen und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde im Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in wenig Aceton suspendiert und mit Ether überschichtet. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank für 2 Tage wird der Niederschlag abgesaugt und im Feinvakuum getrocknet. Man erhält 30 mg (54,4% der Theorie) eines ockergelben amorphen Pulvers. Die Analyse der Verbindung zeigte jedoch, daß keine Umsetzung zum *cis*-Dichlorokomplex erfolgte: Die Elementaranalyse zeigt neben einer Abweichung des Kohlenstoffwertes um ca. 5% eine inhomogene Verteilung an. Vermutlich ist das 1,2-Dichlorethan trotz Feinvakuumtrocknung für diesen Befund verantwortlich, das entweder teilweise koordiniert oder als Einschlußverbindung vorliegt. Im IR-Spektrum verzeichnet man neben den Banden der Carbonylstreckschwingungen von Ester und Amid auch eine starke Absorption bei 1027 cm^{-1} , die auf eine *SO*-Streckschwingung schließen läßt. Weiterhin zeigen sich zwei Signale mittlerer bis schwacher Intensität bei 443 bzw. 335 cm^{-1} (*νPtS* bzw. *$\nu PtCl$*), die charakteristisch für die ionischen Zwischenprodukte der hier angewandten Synthese der Cisplatinderivate sind. Der graphische Vergleich mit einer symmetrischen ionischen Zwischenverbindung zeigt die Übereinstimmung der Substitutionsmuster (*Abbildung 45*). Das Protonenspektrum zeigt ein tieffeldverschobenes Singulett bei 3,33 ppm für das koordinierte DMSO-Molekül. Die Signale der Methylengruppen in Nachbarschaft zu den koordinierenden Stickstoffen liegen im Bereich von 3,1 – 2,6 ppm. Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt die Signale der Ethylendiamingruppe bei 54,26, 52,77 bzw. 47,44 ppm. Das Signal für die Methylgruppen des koordinierten DMSO ist bei 42,41 ppm abzulesen. Das ^{195}Pt -NMR-Spektrum zeigt ein einziges Signal bei $-2963,6\text{ ppm}$.

Die Resonanz der Platinausgangsverbindung liegt bei -2871 ppm, während die des *cis*-Dichloroplatinokomplexes bei -2345 ppm erscheint. Es ist zu vermuten, daß thermische Behandlung wie unter 4.1.1.3. in Dichlorethan zur gewünschten Umsetzung führt.

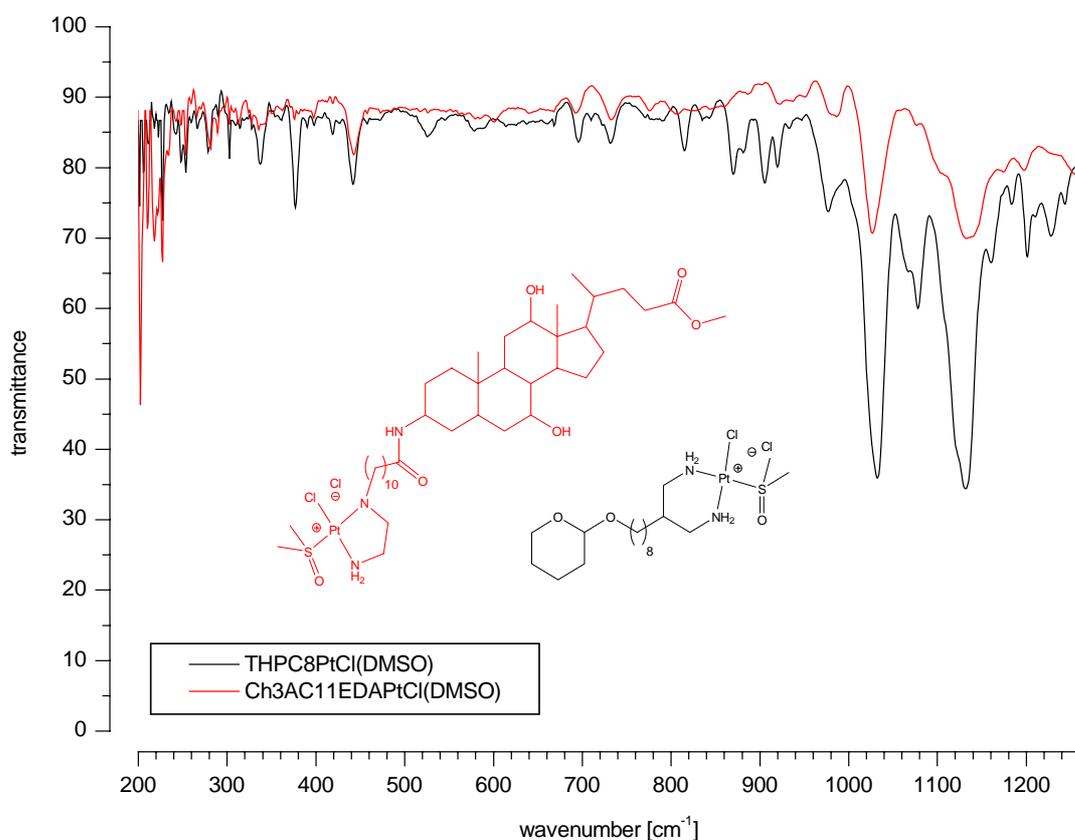


Abbildung 45: Vergleichende Darstellung der Infrarotspektren ionischer DMSO-Komplexe

Obwohl die gewünschte cisplatinanaloge Verbindung nicht erhalten wurde, zeigen die Ergebnisse klar, daß der vorgestellte Syntheseweg zur Erzeugung von 3-substituierten Gallensäure-Platinkomplexen gangbar ist. Die Übertragung des Synthesekonzeptes auf die symmetrischen bzw. asymmetrischen Propandiamin-Ligandenstrukturen sollte ohne weiteres möglich sein.

4.2. Zytotoxizitätsassays

Ein weiterer wichtiger Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit war die Etablierung eines Testsystems zur Bewertung der Zytotoxizität der synthetisierten Verbindungen. Die Durchführung der Zytotoxizitätsassays wurde parallel zur Synthesearbeit unternommen, um daraus abgeleitete Ergebnisse in die Synthesepanung einfließen zu lassen.

Die grundsätzliche Vorgehensweise zur Ermittlung der zytotoxischen Eigenschaften durch den SRB-Test wurde bereits in 3.4.5. erläutert. Im Folgenden seien die Ergebnisse der Testungen dargestellt und die daraus abgeleiteten Schlußfolgerungen diskutiert.

Im Vorgriff auf die folgenden Kapitel sei erwähnt, daß die Untersuchung der Carboplatinkomplexe ein besonderes Problem darstellte: Während alle Cisplatinanaloga gut in DMF löslich sind, lösen sich die aliphatischen Carboplatinkomplexe vergleichsweise schlecht in diesem Lösungsmittel. Es war daher nicht möglich, die hochkonzentrierten Stammlösungen herzustellen, ohne eine Überprüfung des Gehaltes vornehmen zu müssen. Die Zytotoxizitätsbestimmung dieser Substanzen muß daher in enger Zusammenarbeit mit Analytikern in zukünftigen Versuchen erfolgen.

4.2.1. Zytotoxizität lipophiler aliphatischer Verbindungen

Der Einfluß der Lipophilie auf die pharmakologischen Eigenschaften wurde schon früh von Richardson^[171] untersucht. Es zeigte sich, daß die Lipophilisierung einer pharmazeutisch wirksamen Struktur eine Verstärkung der biologischen Aktivität zur Folge hat. Als Interpretation dieser Ergebnisse wird die verbesserte Aufnahme des Wirkstoffes in die Zellen angeführt, da es lipophileren Molekülen leichter gelingt, die aus einer Lipiddoppelschicht aufgebaute Zellmembran zu überwinden. Eine Variation der Leitstruktur nach dem Homologieprinzip führt auf einen charakteristischen Kurvenverlauf (Abbildung 46).

Der Effekt der verbesserten Aufnahme wird allerdings bei immer größer werdender Kettenlänge durch die verminderte Wasserlöslichkeit begrenzt. Das Wendepunkt der Kurve liegt bei einfachen aliphatischen Verbindungen im Bereich zwischen 5 bis 8 CH_2 -Gruppen.

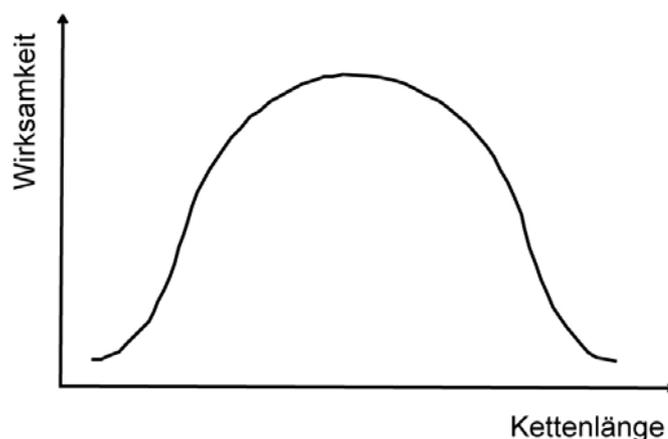


Abbildung 46: Wirksamkeit einer Verbindung in Abhängigkeit der Alkylkettenlänge (nach Silverman^[172])

Die dargestellten Komplexe sollten ebenfalls diesem allgemeinen Prinzip unterliegen, womit es einen optimalen Bereich geben muß, der eine Verbesserung in der Wirksamkeit gegenüber Cisplatin erwarten läßt. Es wurde jedoch durch Strupp et al.^[173] gezeigt, daß auch lipophile Substanzen ohne charakteristische Leitstruktur einen zytotoxischen Effekt zeigen. In ihren Untersuchungen verwendeten die Autoren das Detergenz Triton-X100, welches im Zellversuch die typischen Merkmale des programmierten Zelltodes (Apoptose) auslöste. Da die finale Wirkung von Cisplatin ebenfalls auf der Einleitung der Apoptose beruht, ist die Unterscheidung der auslösenden Faktoren schwierig- allein durch den Zytotoxizitätstest können keine Rückschlüsse gezogen werden. Man kann jedoch durch Beobachtung auf Zelllysis schließen; dieser Prozeß zerstört die Zellen im Gegensatz zur Apoptose binnen weniger Minuten.

4.2.2. Randbedingungen der Zytotoxizitätsuntersuchungen

Zur Bewertung der Wirksamkeit der dargestellten Komplexe wurden acht unterschiedliche Konzentrationen untersucht. Ausschlaggebend war die EC_{50} von Cisplatin, die für Tumorzelllinien des Kopf- und Halsbereiches in einem Bereich von 1,3 – 19,0 μM liegt.^[174] Für die untersuchten Substanzen wurden die höchsten Konzentrationen zu 150 bzw. 300 μM festgelegt; die niedrigsten Konzentrationen entsprechen je einer 128fach verdünnten Höchstkonzentration, also 1,17 bzw. 2,34 μM .

In der Herstellung der Verdünnungsreihen zeigte sich bald, daß die längerkettigen THP-geschützten Platinkomplexe ($n=6 - 11$) und alle Cholsäureverbindungen nach der Zugabe der Stammlösung zum Medium sofort ausfielen. Nach Sterilfiltration dieser Suspensionen (0,22 μM CA-Filter) erhält man gesättigte Lösungen, die in ihrer Konzentration achtfach abgestuft wurden. Die notwendige Konzentrationsbestimmung wurde für die aliphatischen Komplexe im Rahmen einer parallelen Diplomarbeit^[175] mittels AAS durchgeführt; die ermittelten Sättigungskonzentrationen sind in die jeweilige graphische Auswertung einbezogen worden.

Die verwendeten Substanzen wurden für zwei Stunden mit den Zellen inkubiert, anschließend wurde das Medium automatisch abgesaugt, und die Kavitäten wurden mit frischem Medium versorgt. Die darauffolgende Inkubationsdauer betrug 48 Stunden.

In ersten verwendeten Protokoll, welches die Zytotoxizitätsbewertung der Cholsäureverbindungen beinhaltet, wurden die Substanzen in Suspension mit den Zellen für 72 Stunden inkubiert; das Medium wurde während dieser Zeit nicht ausgetauscht. Die höchste Konzentration für diese Versuchsreihen betrug 83,3 μM .

4.2.3. Zytotoxizität der Platinverbindungen und ihrer Liganden

4.2.3.1. Zytotoxizität der Cholsäureverbindungen

4.2.3.1.1. Zytotoxizität der Cholsäureverbindungen in Suspension

Wie oben angeführt, entstehen bei der Bereitung der Konzentrationreihen für die Zellversuche Platinkomplex-Suspensionen, deren Wirkung auf die Zellen untersucht wurde. Im ersten Versuch erfolgte die Inkubation mit den Substanzen für 72 Stunden (*Abbildung 47 oben*). Außer den cis- und carboplatinanaloge Gallensäurekomplexen, deren Vertreter mit der kürzesten bzw. längsten Kette ($n=4$ bzw. 11) betrachtet wurden, sind Cisplatin und DMF in die Untersuchung einbezogen worden. Die Konzentration der Stammlösungen lag in allen Fällen bei 10 mM; zusätzlich zur untersuchten Substanz waren jeweils 1,67% DMF enthalten.

Eine Auswertung des SRB-Assays ohne zusätzliche Informationen über den Zustand der Zellen vor der Färbung würde im Falle der Verbindung $ChC11PtCl_2$, dem Cholsäure-Cisplatin-Komplex mit dem längsten Alkylspacer ($n=11$), zu widersprüchlichen Aussagen führen, da ab einer Konzentration von 10 μM scheinbar eine Zunahme der Zelldichte zu verzeichnen ist. Unter dem Mikroskop zeigt sich, daß keine intakten Zellen nach der Behandlung mit der Substanz oberhalb 5,2 μM mehr vorhanden sind. Der Anstieg der Kurve geht auf Zellartefakte zurück, die durch die ausgefallene Substanz entstanden sind (*Abbildung 48*). Aus diesem Grund wurden alle im Vergleich zum Minimum höheren Werte der folgenden ansteigenden Konzentrationen außer Betracht gelassen.

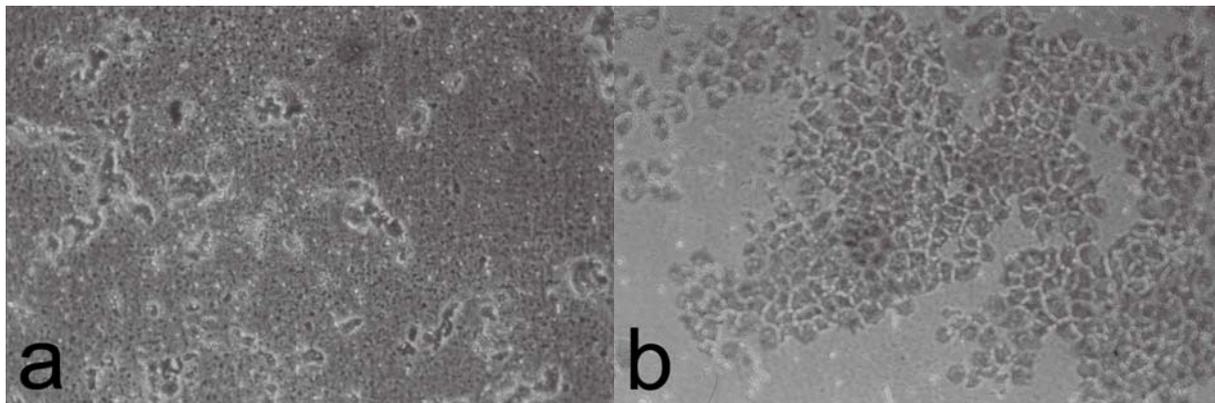


Abbildung 48: a) Zellartefakte nach 72-Stunden-Behandlung mit einer Suspension von $ChClPtCl_2$ in Zellkulturmedium nach der Fixierung durch Trichloressigsäure.
 b) Zellen (unbehandelt) ohne Schädigung nach der Fixierung durch Trichloressigsäure.
 Beide Aufnahmen in Graustufendarstellung.

Auch die Tatsache, daß keine der Kurven auf den Nullwert abfällt, liegt im Vorhandensein der Artefakte begründet. Nach der Korrektur wurde die Regressionsanalyse durchgeführt, um die EC_{50} -Werte zu ermitteln (Abbildung 47 unten).

Im Vergleich der Graphen fällt auf, daß alle Substanzen außer Cisplatin eine relativ steile Konzentrations-Wirkungs-Kurve ergeben. Der Grund könnte im Wirkungsmechanismus begründet liegen: Cisplatin ist ein Zytostatikum, das heißt es unterbindet die Teilung der Zellen. Im Zuge einer eingeleiteten Arrestphase greifen die Reparaturmechanismen der Zelle ein, um die Schädigung durch die Substanz zu reparieren. Gelingt dies nicht, wird der programmierte Zelltod eingeleitet. Im Fall der der Cholsäurekomplexe scheint ein anderer Wirkungsmechanismus vorzuliegen.

Betrachtet man den Kurvenverlauf für die Gallensäurekomplexe, fällt die Abhängigkeit der Wirkung von der Struktur auf. Die am stärksten lipophile Substanz, das Cisplatinanalogon mit der längsten Alkylkette ($n=11$), $ChClPtCl_2$, zeigt die größte Wirkung. Der carboplatinanaloge Komplex mit der kürzesten Alkylkette ($n=4$), $ChC4PtCBDC$, zeigt die geringste Wirkung. Die Wirkung der kurzkettigen Cisplatinverbindung liegt in etwa gleichauf mit der Carboplatinverbindung mit der längsten Alkylkette.

Weiterhin ist jedoch die toxische Eigenschaft des DMF in Betracht zu ziehen. Setzt man eine additive Wirkung der Toxizitäten voraus, würde sich aus den Differenzen der Zellwerte bei der höchsten Konzentration eine maximale Zelldichteabnahme von nur 25% ergeben. Darüberhinaus könnte angenommen werden, daß der Zusatz an DMF die Aufnahme der Substanzen in die Zellen verbessert.

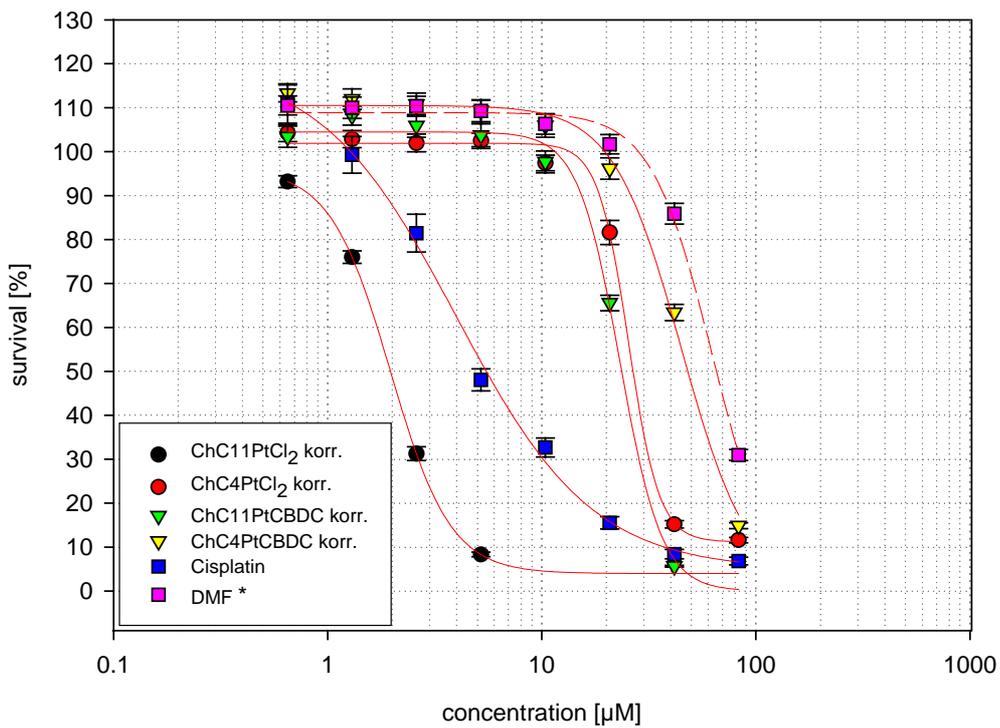
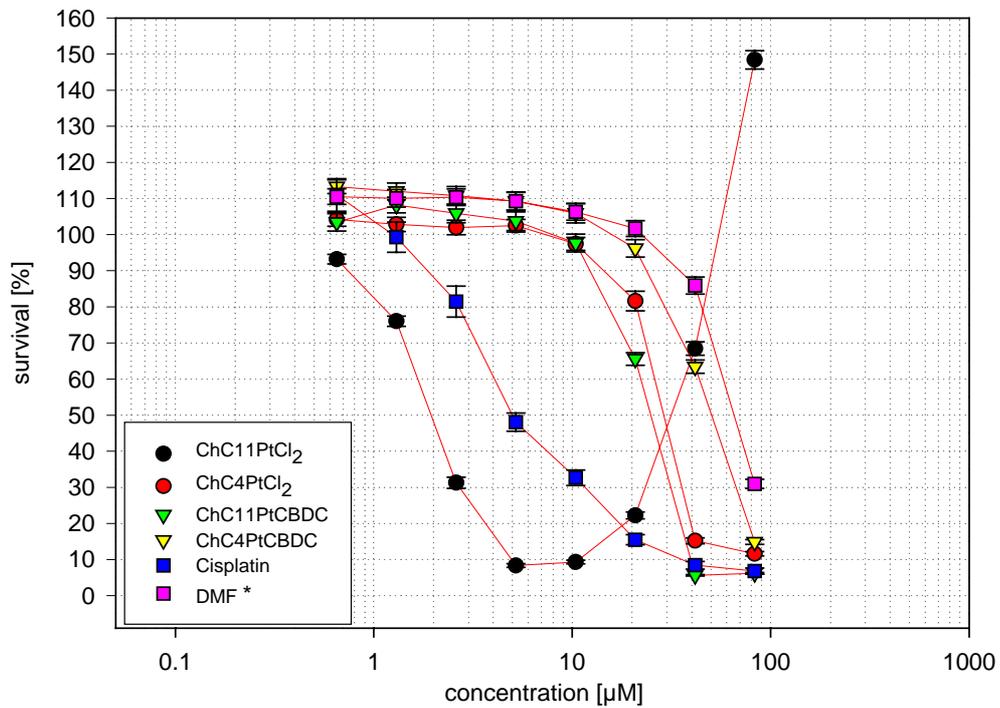


Abbildung 47: Ergebnis des SRB-Assay nach 72 Stunden Inkubation mit den Suspensionen der Gallensäure-Platin-Komplexe. Unkorrigierte Auftragung (oben) und korrigierte Auftragung mit den zur EC_{50} -Bestimmung verwendeten Regressionskurven (unten).

*) Der Gehalt an DMF beträgt für die höchste verwendete Substanzkonzentration 0,83% (107 mM). Der Übersichtlichkeit halber wurde die DMF-Kurve nicht konzentrationsanalog eingezeichnet. Sie stellt vielmehr den Effekt einer absolut wirkungslosen Substanz dar, deren Konzentrationsreihe aus einer 10 mM DMF-Stammlösung hergestellt wurde.

Zur näheren Untersuchung des Phänomens wurden in den nachfolgenden Versuchen die Stammkonzentrationen der untersuchten Substanzen erhöht, um den Einfluß des DMF zu minimieren. Die Inkubationszeit wurde physiologischen Bedingungen angepaßt: Für die Expositionszeit der Substanzen wurden 2 Stunden festgesetzt, anschließend wird jeweils für 48 Stunden mit frischem Medium nachinkubiert. Weiterhin sollte zusätzlich die Wirkung der unkomplexierten Liganden auf die Zellen betrachtet werden.

4.2.3.1.2. Vergleich der Cholsäurekomplexe und Cisplatin bei 2 Stunden Exposition

Für diesen Versuch wurde die Stammkonzentration von Cisplatin zur Bereitung der Konzentrationsreihen auf 20 mM erhöht. Die höchste verwendete Konzentration für Cisplatin betrug 150 µM; der damit verbundene Gehalt an DMF lag bei 0,75%. Für die Gallensäureverbindungen lag die Stammkonzentration bei 80 mM, die höchste Konzentration bei 40 µM bei einem DMF-Gehalt von 0,05%. Die Gallensäureverbindungen sind in Suspension zu den Zellen gegeben worden.

Unmittelbar nach Ablauf der Expositionszeit wurde die Morphologie der Zellen mit dem Mikroskop kontrolliert. Der aus dem SRB-Assay resultierende Graph ist in *Abbildung 49* dargestellt. Hierbei wurde, wenn nur Artefakte und keine Zellen mehr zu erkennen waren, die Zelldichte auf Null gesetzt.

Die Kurven zeigen deutlich die Zeitabhängigkeit der Wirkung von Cisplatin. Eine Absenkung der Zelldichte um mehr als 50% erfolgte aber nicht. Bemerkenswert ist auch hier der flache Verlauf der Kurve. Es kann jedoch festgestellt werden, daß während der relativ kurzen Expositionsdauer genug Cisplatin in die Zellen gelangt, um später den Zelltod zu initiieren. Es konnten keine morphologische Veränderung der Zellen nach Ablauf der Expositionszeit erkannt werden.

Interessante Ergebnisse liefert der Vergleich der Cholsäurekomplexe. Wie im 72-Stunden-Versuch zeigt der Cisplatinkomplex mit der längsten Kette die größte Wirkung. An zweiter Stelle ist auch hier der Carboplatinkomplex mit der längsten Kette; der Effekt ist deutlich geringer. Die anderen Cholsäure-Platin-Verbindungen rufen keine oder nur geringe Effekte hervor. Morphologische Unterschiede wurden bei keinem Konzentrationswert der Komplexe festgestellt. Die Partikel der Suspensionen waren bis in die 6. Verdünnungsreihe erkennbar. Nach dem Wechsel des Mediums waren die Partikel in allen Fällen weiterhin zu erkennen, jedoch in geringerer Konzentration.

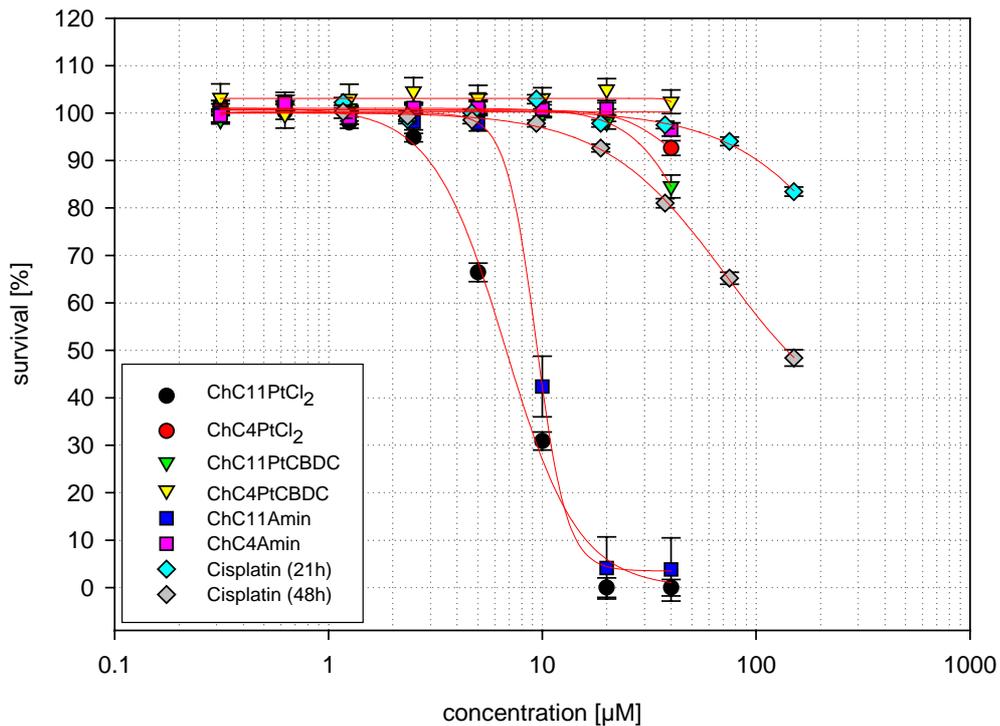


Abbildung 49: Vergleich der Wirkung der Cholsäurekomplexe und ihrer Liganden in Suspension und die Abhängigkeit der Zelldichte von der Nachinkubationsdauer bei Cisplatin. Die Expositionszeit betrug in allen Fällen 2 Stunden.

Weiterhin erfolgte der Vergleich mit den korrespondierenden Liganden. Der kurzgekettete Ligand ist in seiner Wirkung ähnlich schwach wie der zugehörige Komplex. Die Zytotoxizität des Cholsäureliganden mit der längsten Kette liegt allerdings in etwa gleichauf mit der des Cisplatin-Komplexes (EC_{50} 6,72 vs. 9,37). Morphologisch zeigten sich starke Veränderungen: Es waren deutliche Schäden bis in die dritte Verdünnungsreihe durch den langkettigen Liganden zu verzeichnen. Der Ligand der Kettenlänge $n=4$ bewirkte keine Veränderung der Zellmorphologie.

Ob die Wirkung der Cholsäurekomplexe an den engen Kontakt der Suspensionspartikel an die Zelloberflächen gebunden ist, sollte im nächsten Versuch überprüft werden. Dazu wurden die gleichen Konzentrationen wie im obigen Versuch bereit, die Lösungen wurden danach jedoch sterilfiltriert ($0,22 \mu\text{M}$ CA-Filter).

4.2.3.1.3. Vergleich der gesättigten Lösungen der Cholsäureverbindungen bei 2 Stunden Exposition

Für diesen Versuch wurden die Cholsäurekomplexe und der Cholsäureligand der Kettenlänge $n=11$ verwendet. Da die tatsächlichen Konzentrationen unbekannt waren, wurde die Zelldichte gegen Äquivalente der jeweiligen Sättigungskonzentration aufgetragen. Bei der Kontrolle durch das Mikroskop nach Ablauf der Expositionszeit konnte bei keiner Versuchsreihe eine morphologische Veränderung der Zellen festgestellt werden. Das Ergebnis des Versuchs ist *Abbildung 50* dargestellt.

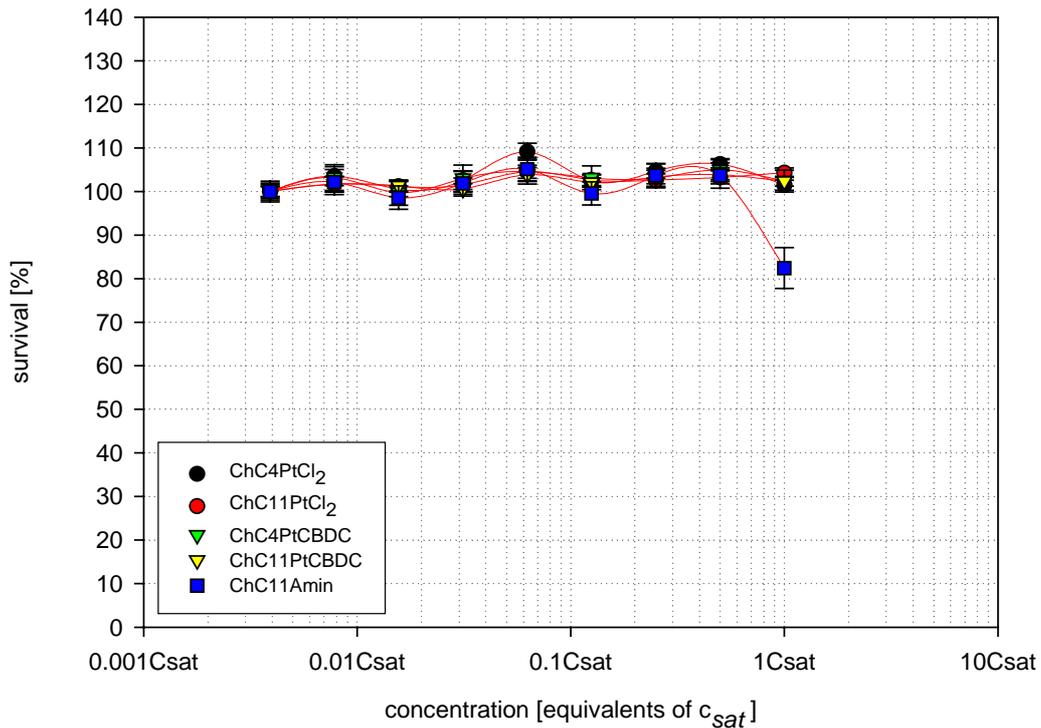


Abbildung 50: Vergleich der Wirkung der gesättigten Lösungen der Cholsäureverbindungen bei 2 Stunden Expositionsdauer.

Im Ergebnis kann bei keinem der Cholsäure-Platin-Komplexe ein Effekt auf das Zellwachstum festgestellt werden. Lediglich der freie Ligand der Kettenlänge $n=11$ zeigt aufgrund seiner besseren Löslichkeit eine erkennbare, wenn auch geringe Beeinflussung der Zelldichte. Der wellenförmige Verlauf der Graphen ist auf leicht unterschiedliche Zellzahlen bei der Einsaat zurückzuführen.

4.2.3.2. Ermittlung der Zytotoxizität der aliphatischen Komplexe

4.2.3.2.1. Zytotoxizität der THP-geschützten aliphatischen Komplexe und deren Liganden

Wie bereits in 4.2.1. erwähnt, stellte die Schwerlöslichkeit der aliphatischen Komplexverbindungen ein Problem dar, welches durch die Bestimmungen der Sättigungskonzentrationen durch AAS gelöst werden konnte. In den folgenden Auswertungen werden daher die Wirkungen der in Lösung verfügbaren Konzentrationen zugrundegelegt. Da die Sättigungskonzentration bei einigen Komplexen unterhalb der Nachweisgrenze lag, sind diese in den Graphen nicht vertreten.

Die Experimente beinhalteten eine zweistündige Exposition mit nachfolgendem Wechsel des Mediums; die Nachinkubationsdauer betrug 48 Stunden. Wiederum erfolgte eine optische Kontrolle der Zellen unmittelbar nach Ablauf der Expositionsdauer. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Testungen graphisch dargestellt und kommentiert.

4.2.3.2.1.1. Zytotoxizität der symmetrischen Cisplatinkomplexe und deren Liganden

Das Ergebnis der Experimente mit den Sättigungslösungen zeigt *Abbildung 51*. Die obere Darstellung vergleicht die Wirkung der symmetrischen Cisplatinderivate der Kettenlängen $n=4$, 6 und 8. Gemäß den zugrundegelegten Konzentrationen zeigt der Vertreter mit der längsten Kette eine sehr starke Wirkung. Die errechnete EC_{50} von $1,78 \mu\text{M}$ stellt den niedrigsten Wert aller in dieser Arbeit untersuchten Substanzen dar. Die beiden Verbindungen mit kürzerer Kette erreichen eine Absenkung der Zelldichte auf 35 bzw. 40%.

Die bei den Versuchen mit den suspendierten Verbindungen auftretenden Artefaktbildungen konnten nicht beobachtet werden. Die Überprüfung der Zellen unmittelbar nach Ablauf der Expositionszeit zeigte ein Anschwellen der Zellen in den beiden höchsten Konzentrationsstufen für die Verbindung der Kettenlänge $n=8$.

In der unteren Auftragsung sind die Wirkungen der korrespondierenden Liganden dargestellt. Hier waren keine Löslichkeitsprobleme festzustellen; als Grundlage der Darstellung dienen die berechneten Werte. Die Konzentrationsreihe wurde aus dem Sterilfiltrat des höchsten Konzentrationswertes bereitet (gleiches Vorgehen wie bei den Komplexen).

Der Graph zeigt keine Wirkung bei den beiden Vertretern mit $n=4$ bzw. 6. Der Ligand der Kettenlänge $n=8$ verursacht in der höchsten Konzentration ($300\mu\text{M}$) eine Zelldichteminderung um 20%.

Der Vertreter mit der Kettenlänge $n=11$ besitzt die höchste Zytotoxizität. Hier waren neben einer leichten Artefaktbildung keine Zellen in den höchsten drei Konzentrationen nach Ablauf der Inkubationszeit festzustellen. Unmittelbar nach der Exposition zeigte sich ein starkes Anschwellen der Zellen in diesen Konzentrationsbereichen. Der berechnete EC_{50} -Wert liegt bei $31,5 \mu\text{M}$.

4.2.3.2.1.2. Zytotoxizität der asymmetrischen Ethylendiamin-Cisplatinkomplexe und deren Liganden

Die graphische Auswertung (*Abbildung 52*) zeigt ein überraschendes Resultat: Analog zu den symmetrischen Komplexen wäre für die Zytotoxizität ein ansteigender Gang entsprechend der Kettenlänge zu erwarten gewesen. Es zeigt jedoch keine der Komplexverbindungen eine zytotoxische Wirkung. Auch morphologisch konnten keine Unterschiede zu den unbehandelten Kontrollen festgestellt werden.

Die korrespondierenden Liganden zeigen ebenfalls keine Wirkung. Lediglich die Verbindung der Kettenlänge $n=11$ zeigt einen Effekt. Der berechnete EC_{50} -Wert liegt bei $59,3 \mu\text{M}$. Nach der Exposition zeigte sich auch hier ein deutliches Anschwellen der Zellen in den drei höchsten Konzentrationsbereichen.

Hinsichtlich ihrer Löslichkeit unterscheiden sich die Cisplatinkomplexe der beiden bisher betrachteten Substitutionsvarianten nur wenig; die große Differenz in den zytotoxischen Eigenschaften kann daher nur strukturell begründet sein. Entweder spielt dieser Unterschied bei der Aufnahme in die Zellen eine Rolle, oder er bewirkt eine unterschiedliche Metabolisierung. Erste Versuchsergebnisse weisen darauf hin, daß der Transport in die Zelle ein entscheidendes Kriterium ist: In Aufnahmeversuchen konnte ermittelt werden, daß sich die THP-geschützten *N*-substituierten Ethylendiaminkomplexe signifikant weniger in den Zellen konzentrieren.^[175]

Es sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig, um diesen Befund endgültig abzuklären.

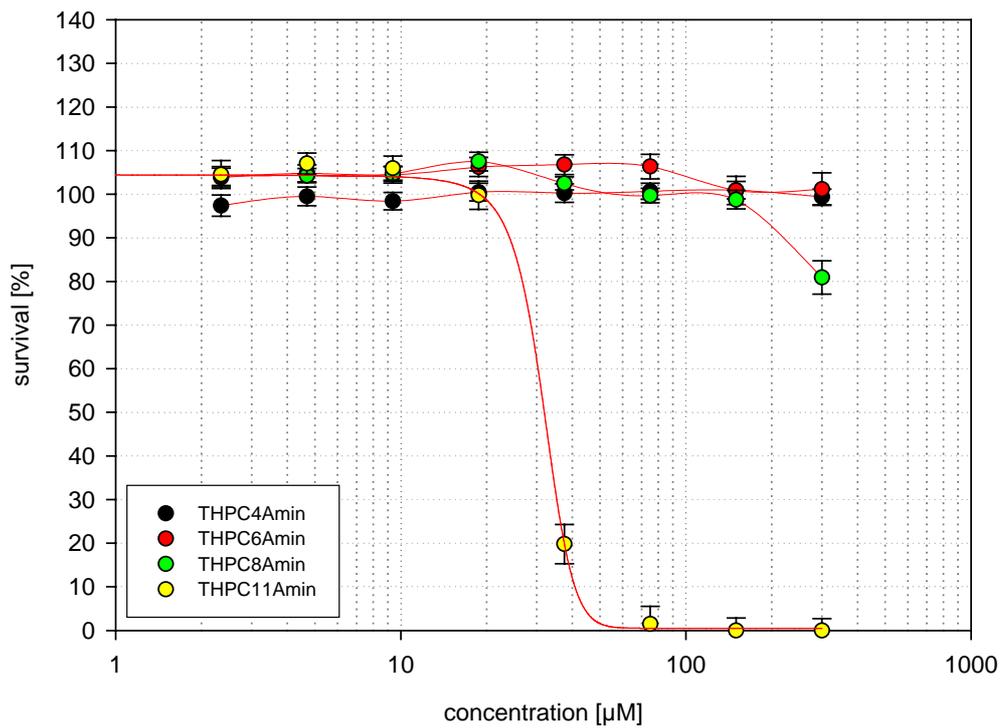
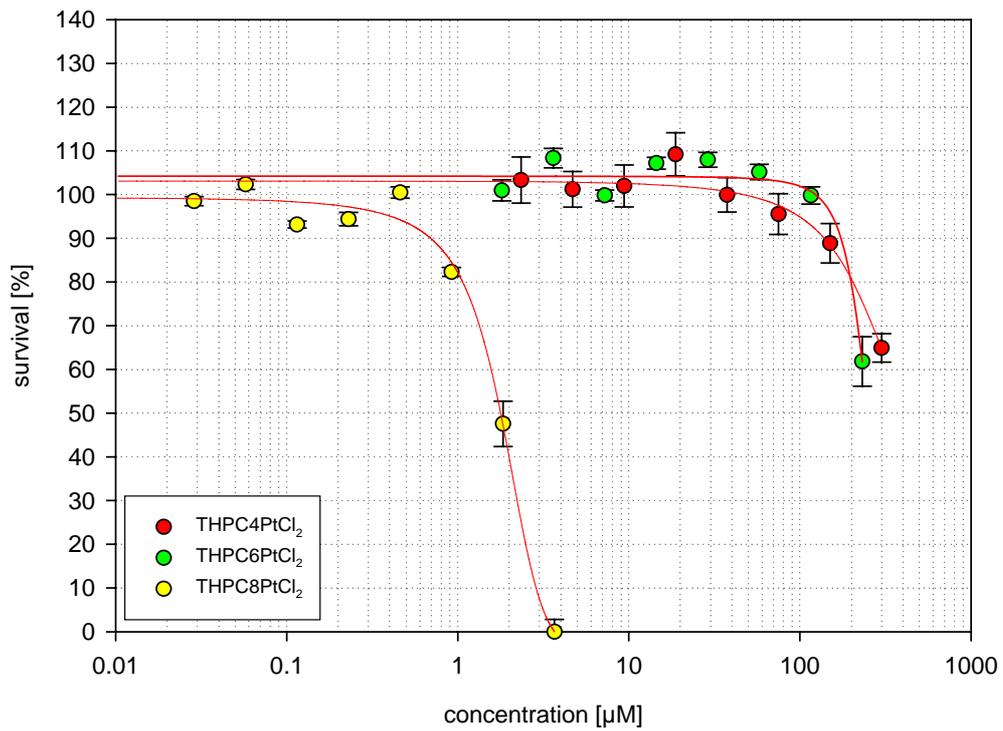


Abbildung 51: Gegenüberstellung der Ergebnisse der Zytotoxizitätsassays für die THP-geschützten symmetrisch-aliphatischen Cisplatinanaloga und deren Liganden

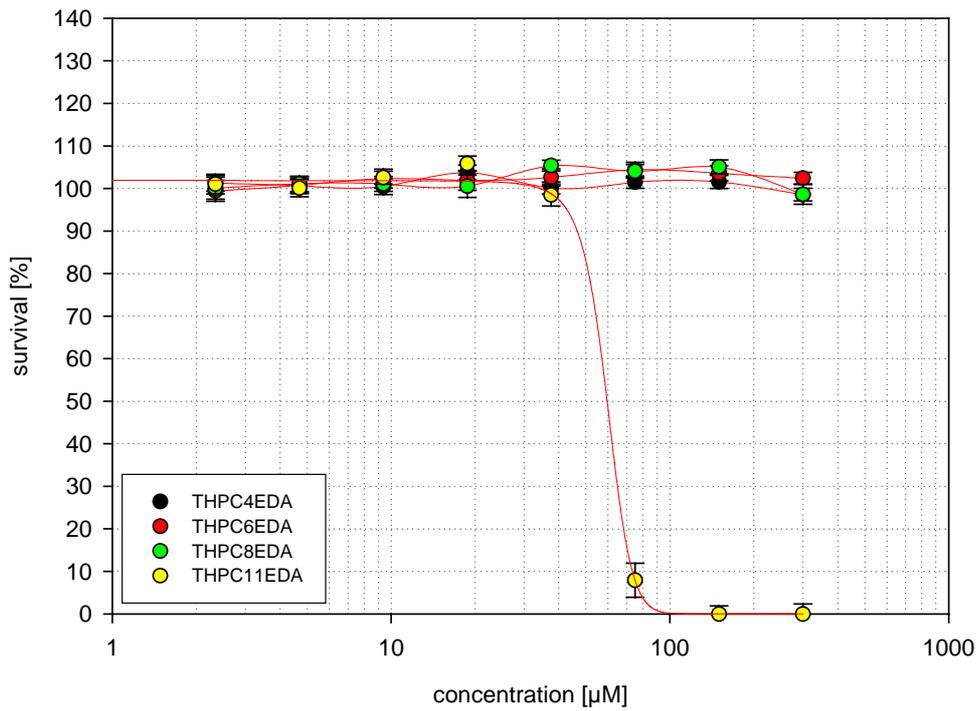
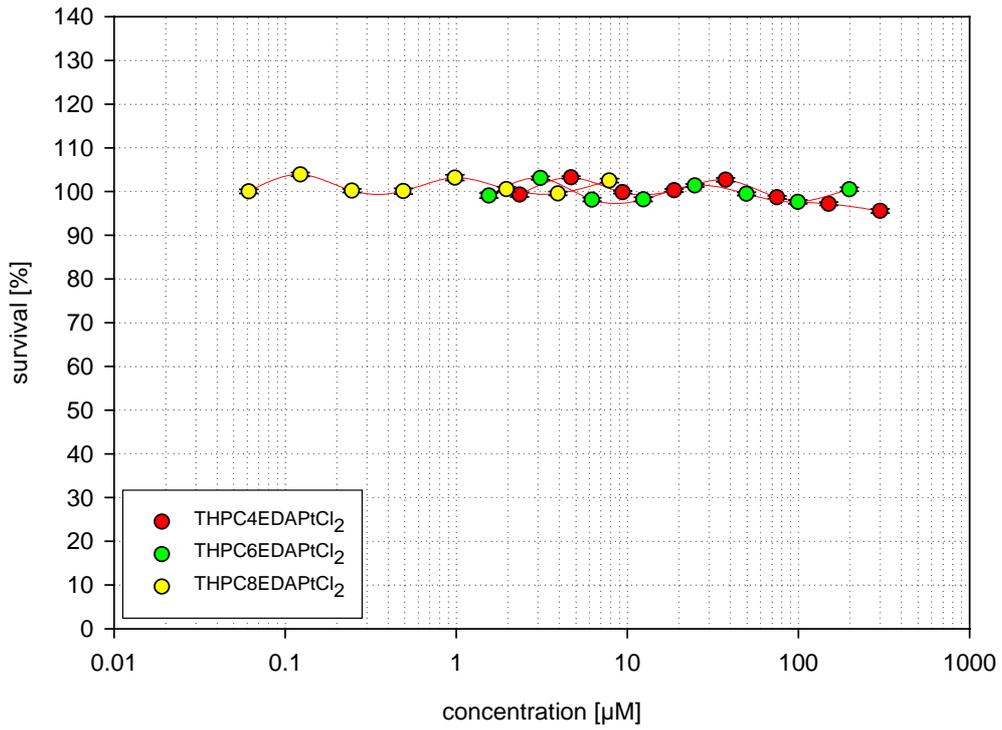


Abbildung 52: Gegenüberstellung der Ergebnisse der Zytotoxizitätsassays für die THP-geschützten asymmetrisch-aliphatischen Ethylendiamin-Cisplatinanaloga und deren Liganden

4.2.3.2.1.3. Zytotoxizität der asymmetrischen Propandiamin-Cisplatinkomplexe und deren Liganden

Im Gegensatz zu den in den vorangegangenen beiden Kapiteln betrachteten Strukturen wiesen die THP-geschützten asymmetrisch *N*-substituierten Propandiaminkomplexe der Kettenlängen $n=6$, 8 und 11 erheblich bessere Löslichkeiten auf. Alle Komplexe zeigten zytotoxische Eigenschaften, die in *Abbildung 53* zusammenfassend dargestellt sind.

Bereits der Vertreter mit der Kettenlänge $n=4$ bewirkt eine Abnahme der Zelldichte um 30%. Für die längerkettigen Homologen können die EC_{50} -Werte mit 196,9 μM ($n=6$), 17,1 μM ($n=8$) bzw. 15,5 μM für $n=11$ angegeben werden.

Bei den korrespondierenden Liganden zeigt nur die Verbindung der Kettenlänge $n=11$ zytotoxische Eigenschaften. Die berechnete EC_{50} beträgt 37,1 μM . Die beiden höchsten Konzentrationen enthielten nach Ablauf der Inkubationsdauer nur Artefakte; es waren keine Zellstrukturen zu erkennen. Auch bei dieser Substanz zeigte sich ein Anschwellen der Zellen unmittelbar nach Ablauf der Exposition in den beiden höchsten Konzentrationen.

4.2.3.2.2. Zytotoxizität ω -hydroxyfunktionalisierter aliphatischer Komplexe und deren Liganden

In den vorangegangenen Kapiteln zeigte sich, daß der optimale Bereich der zytotoxischen Wirkung wahrscheinlich von der Lipophilie der Verbindungen und auch durch strukturelle Parameter bestimmt wird. Inwieweit der Beitrag der Lipophilie der Verbindungen ausschlaggebend ist, sollte durch die Untersuchung der Zytotoxizität der ω -hydroxyfunktionalisierten Analoga der wirksamsten THP-Komplexe erfolgen. Die zugehörigen Liganden wurden als Hydrochloride eingesetzt. Die graphische Auswertung der Versuche ist in *Abbildung 54* dargestellt.

Die Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen keine zytotoxische Wirkung auf die verwendete Zelllinie ausüben. Es kann damit festgestellt werden, daß die THP-Schutzgruppe ein wesentliches Strukturmerkmal dieser Verbindungsklassen darstellt. Offensichtlich ist die Stabilität des Acetals unter den Bedingungen der Zellkultivierung gewährleistet; anderenfalls hätte das die Deaktivierung der Komplexe zur Folge gehabt.

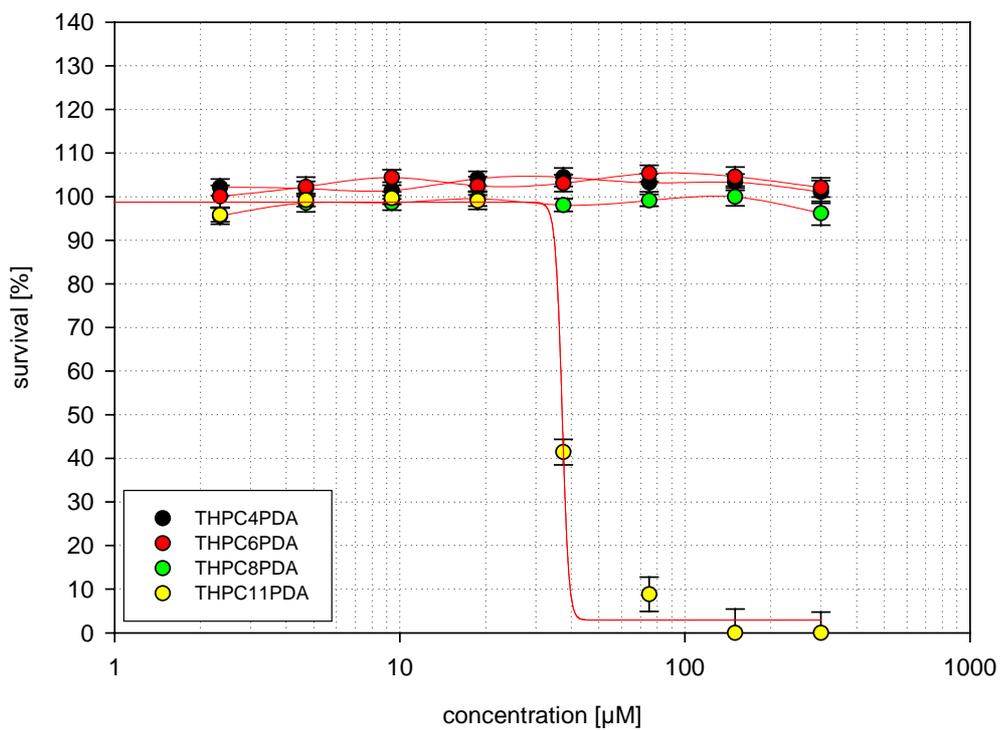
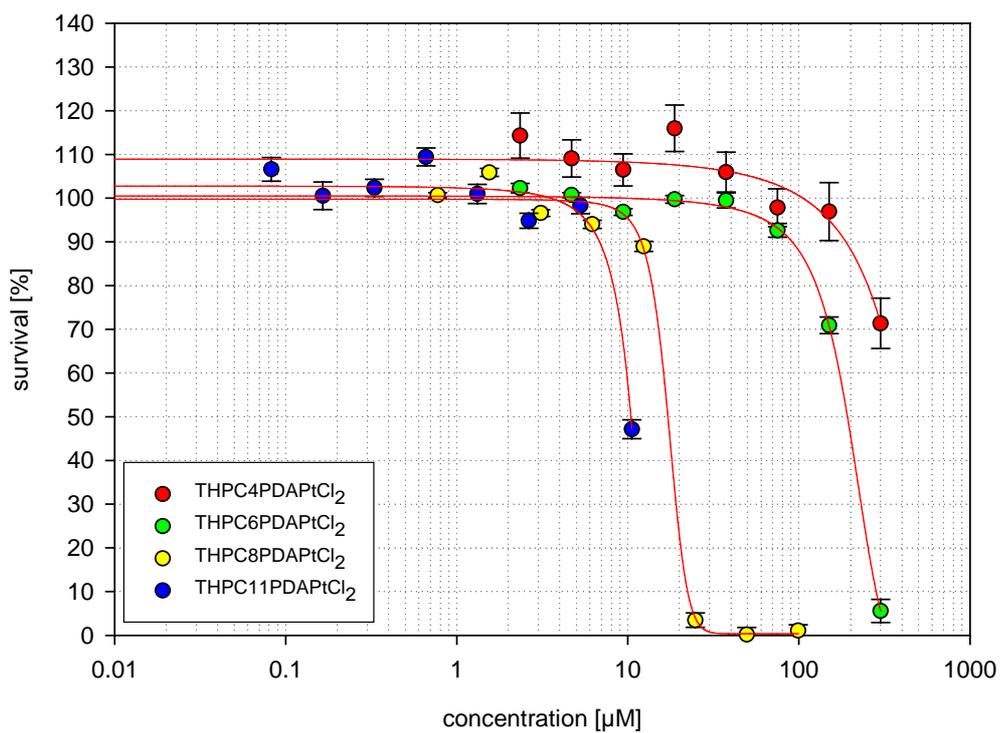


Abbildung 53: Gegenüberstellung der Ergebnisse der Zytotoxizitätsassays für die THP-geschützten asymmetrisch-aliphatischen Propandiamin-Cisplatinanaloga und deren Liganden

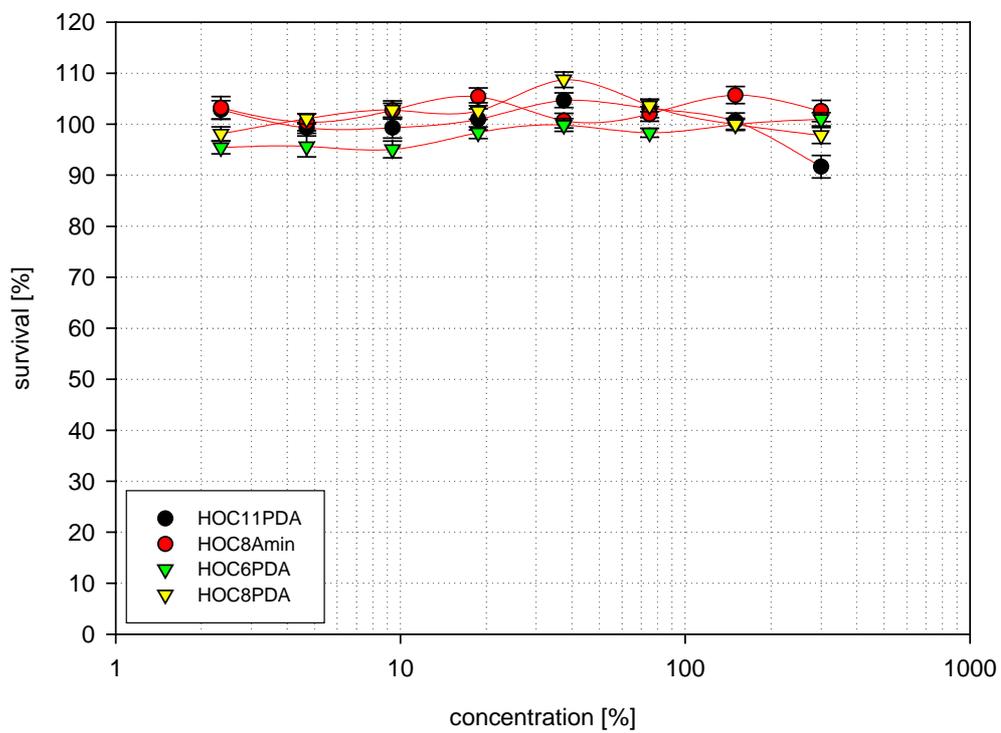
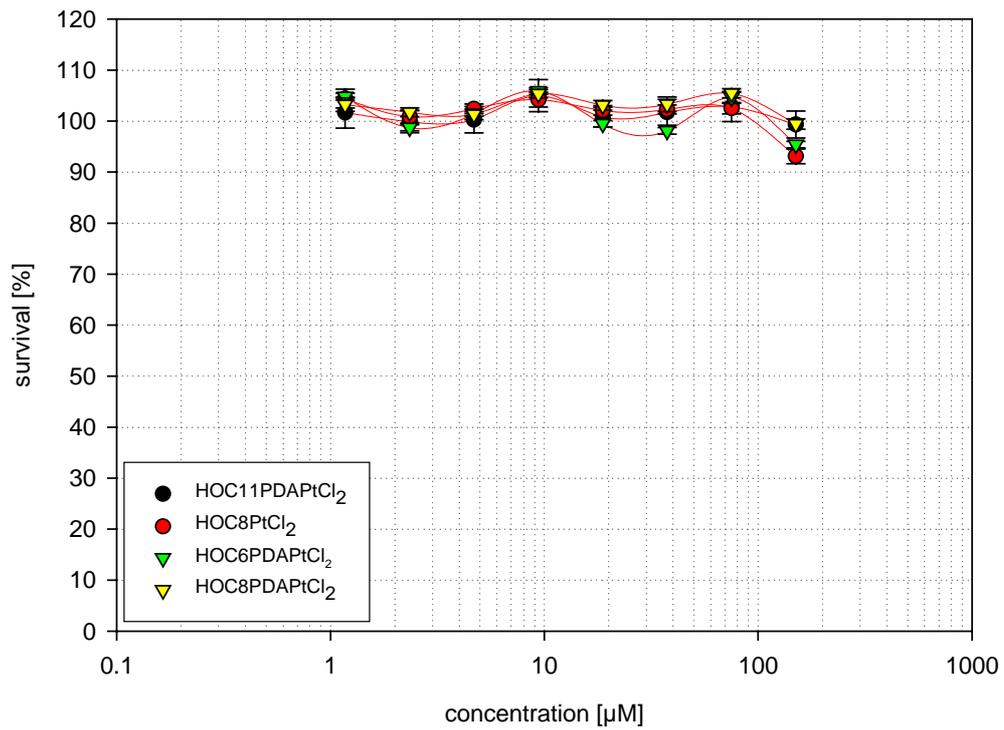


Abbildung 54: Ergebnisse der Zytotoxizitätsassays für die ω -hydroxyfunktionalisierten Cisplatinanaloga und deren Liganden

4.2.4. Vergleichende Übersicht der ermittelten Werte

Im Folgenden seien die Ergebnisse der Zytotoxizitätsassays zusammenfassend dargestellt: Die Untersuchung der Cholsäureverbindungen ergab, daß deren Sättigungskonzentrationen so gering sind, daß keine zytotoxische Wirkung auf die verwendete Zelllinie verzeichnet werden konnte. Im Gegensatz dazu zeigen sich bei der Verwendung der Suspensionen, die durch Ausfällung beim Verdünnen der Stammkonzentrationen entstehen, sehr starke zytotoxische Wirkungen (*Abbildung 55*). In der *Abbildung* ist nach der Struktur der Verbindungen angeordnet. Die längerkettigen Verbindungen sind hier gleichzeitig die wirksameren; das Cisplatinderivat zeigt jeweils die niedrigere EC_{50} . Daraus läßt sich eine Wirksamkeitsabstufung nach dem lipophilen Charakter schließen.

Im Falle der aliphatischen Komplexe und Liganden wurde mit echten Lösungen gearbeitet. Die Löslichkeit der Verbindungen war ausreichend, um eine zytotoxische Wirkung hervorzurufen. Die vergleichende Darstellung der EC_{50} -Werte ist in *Abbildung 56* zu sehen. Im Zusammenhang mit dem Fakt, daß die asymmetrischen Ethylendiaminkomplexe keinerlei Zytotoxizität zeigen, scheint hier neben dem Lipophilieparameter auch ein stuktureller Parameter die Abstufung der Zytotoxizitäten zu bestimmen.

Es sei angemerkt, daß der Begriff der lipophileren Substanz hier synonym für eine Verbindung mit längerer Alkylkette steht, wenn Vergleiche innerhalb einer homologen Reihe gezogen werden. Tatsächlich wurden die mit dem Begriff der Lipophilie verbundenen Maßzahlen, wie zum Beispiel $\log P$ -Werte aus der Octanol-Wasser-Verteilung, nicht für die Substanzen bestimmt.

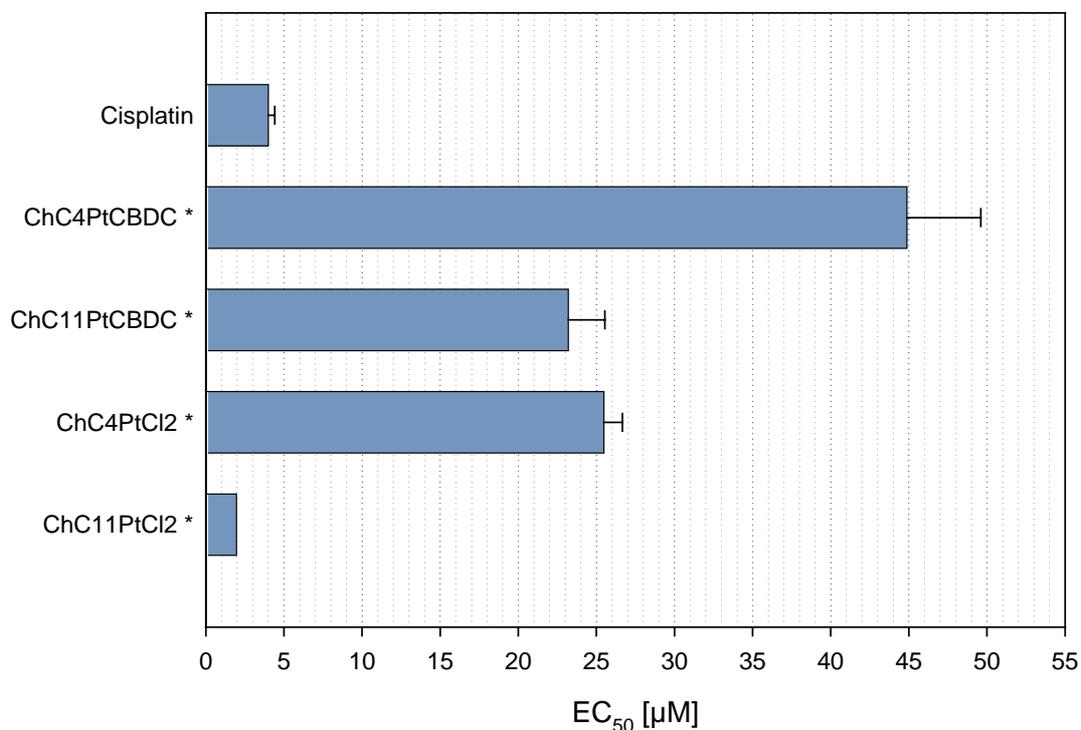


Abbildung 55: EC_{50} -Werte nach der 72h-Inkubation mit den Cholsäureverbindungen in Suspension

**) Der angegebene Wert stellt nur die angestrebte Konzentration bei 50% Zelldichte dar.*

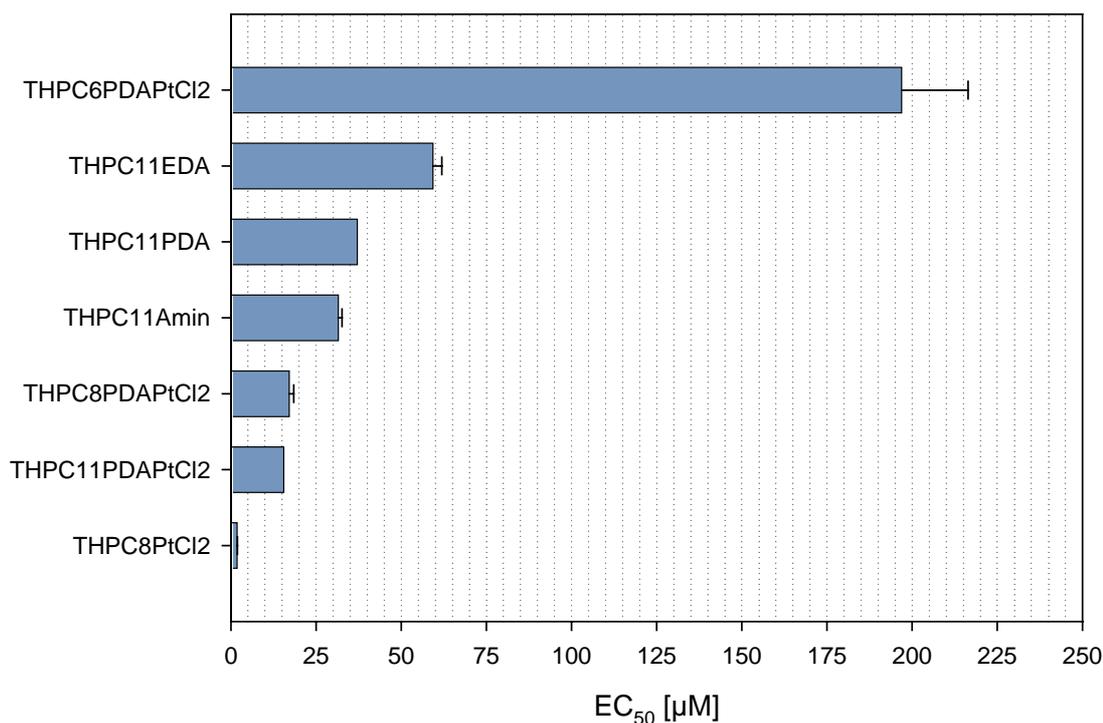


Abbildung 56: EC₅₀-Werte der wirksamen aliphatischen Verbindungen nach 2 Stunden Exposition und 48 Stunden Nachinkubation mit frischem Medium

4.2.5. Interpretation der Ergebnisse der Zytotoxizitätstestungen

Ein Screeningtest, wie der in dieser Arbeit angewandte SRB-Assay, kann keine verlässliche Aussage darüber liefern, ob eine zytotoxische Substanz als Pharmakon einsetzbar ist oder nicht. Darüberhinaus sind diese Ergebnisse auf keinen Fall zu verallgemeinern, da nur eine einzige Zelllinie untersucht wurde. Gleichwohl ergeben sich aber interessante Ansatzpunkte für zukünftige Untersuchungen.

Die Zytotoxizität von lipophilen Aminoalkoholen und daraus abgeleiteten Platinkomplexen wurde intensiv untersucht.^{[176] – [179]} Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß der programmierte Zelltod zum Absterben der Zellen führt. Die dabei ermittelten EC₅₀-Werte lagen zwischen 1,45 µM und 32 µM, also in einem mit den Befunden dieser Arbeit gut übereinstimmenden Bereich. Nähere Untersuchungen zum Transportmechanismus oder zur Wirkung im Tiermodell liegen nicht vor.

Die Tatsache, daß die gesättigte Lösung der Gallensäurekomplexe keinen Effekt zeigte, legt den Schluß nahe, daß die zytostatische Wirkung eng an die Wechselwirkungen der Suspensionspartikel mit der Zelle gekoppelt ist. Hierbei könnten Zellmembranschädigungen selbst oder die nachfolgende Interaktion mit Zellorganellen, wie zum Beispiel den Mitochondrien, zum Zelltod führen.^[180]

Über den Transport in die Zelle kann nur spekuliert werden: Es wäre zum Beispiel möglich, daß der Eintritt aufgrund eines Endozytosevorganges erfolgt. Die Ergebnisse der Zellversuche haben letztendlich dazu geführt, daß weitere Synthesen zur Darstellung von Cholsäure-Spacer-Komplexen nicht unternommen wurden; vielmehr wurde auf die aliphatischen Komplexe fokussiert.

Die aliphatischen Platinkomplexe sind besser löslich und zeigen im Falle des THP-geschützten symmetrischen Komplexes der Kettenlänge $n=8$ einen sehr niedrigen EC_{50} -Wert. Ob der Transport in die Zelle nur durch Diffusion geschieht oder andere Mechanismen beteiligt sind, bleibt auch hier spekulativ. Das reversible Anschwellen der Zellen während der Expositionszeit könnte ein Indiz dafür sein, daß die Permeabilität der Zellmembran durch die aliphatischen Platinverbindungen erhöht wird. Ein daraus resultierender Einstrom von Calcium-Ionen kann zum Zelltod führen. Die interessante Strukturabhängigkeit in Falle der asymmetrischen Ethylendiaminkomplexe wirft weiterhin die Frage auf, ob die an der Aufnahme von Polyaminen beteiligten Transport- oder Metabolisierungsmechanismen eine Rolle bei der Wirkung der hier vorgestellten Komplexe spielen könnten.^[181] Es bleibt zukünftigen Anstrengungen vorbehalten, die aufgeworfenen Fragen zu klären.

5. Zusammenfassung und Ausblick

Gegenstand der vorliegenden Arbeit war die Synthese und Zytotoxizitätsbestimmung von Cis- und Carboplatinderivaten mit variabel lipophilen Alkyl- und Cholsäurealkylaminliganden. Weiterhin wurden Ansätze zur Optimierung der Synthesen untersucht und ein Syntheseweg zur Darstellung von Cholsäure-Platin-Komplexen mit Funktionalisierung in der 3-Position erarbeitet. Zur Ermittlung der Zytotoxizität wurde der Sulforhodamin-B-Test etabliert und angewendet.

Die Cholsäure-Platin-Komplexe wurden in Mehrstufensynthesen dargestellt, die den Aufbau symmetrischer Diaminoalkohole, die Kupplung mit der Cholsäure und die Komplexierung des substituierten Metallzentrums beinhalteten. Ausgangspunkt waren THP-geschützte ω -Halogenalkohole, in welche die symmetrische Verzweigung durch Malonestersynthese eingeführt wurde. Reduktion der Esterfunktionalitäten führte auf symmetrische 1,3-Diole, die nach Tosylierung in die korrespondierenden Azide überführt und nachfolgend zu den Aminen reduziert wurden. Diese Amine wurden später zur Komplexierung genutzt. Die nächste Stufe beinhaltete die Umsetzung zu den Z-geschützten Diaminen, aus welchen die Abspaltung der THP-Schutzgruppe durch saure Hydrolyse erfolgte. Durch nachfolgende Carbodiimid-Kupplung mit der Cholsäure unter DMAP-Katalyse wurden die Z-geschützten Liganden erzeugt, die nach katalytischer Hydrierung für die Komplexierungsreaktion verwendet wurden.

Zur Erzeugung der Cisplatinkomplexe wurden zwei Methoden verwendet: Die THP-geschützten Diamine werden mit (SP-4-2)-Dichlorbis[(sulfinyl- κ S)bis[methan]]platin, [(DMSO)₂PtCl₂], umgesetzt. Die nach der Reaktion mit dem Liganden intermediär entstehende ionische Zwischenstufe wurde *in situ* durch Erhitzen in Wasser zu den *cis*-Dichlordiamin-Komplexen umgewandelt. Die ω -hydroxyfunktionalisierten Amine wurden als Hydrochloride mit K₂[PtCl₄] zu den cisplatinanalogen Verbindungen umgesetzt.

Durch Reaktion des Platinausgangsstoffes [(DMSO)₂PtCl₂] mit dem Disilbersalz der Cyclobutan-1,1-dicarbonensäure wurde das Ausgangsmaterial zur Synthese der Carboplatinanaloge erhalten, welche ebenfalls in einer zweistufigen Reaktion ohne Isolation des ionischen Intermediates erzeugt werden. Sowohl die geschützten THP-Diamine als auch die Cholsäurediamine wurden als Liganden genutzt, um die entsprechenden Carboplatinanaloge darzustellen.

Die Ermittlung der zytotoxischen Eigenschaften sollte dazu dienen, die weiteren Syntheserouten zu bestimmen. In Vorbereitung der SRB-Tests zeigte sich, daß nahezu alle Komplexe eine sehr geringe Löslichkeit aufweisen. Erst durch die Bestimmung der erreichbaren Sättigungskonzentrationen durch Atomabsorptionsspektroskopie konnten die Konzentrations-Wirkungs-Korrelationen aufgestellt werden. Hierbei zeigte sich, daß die Konzentration der gesättigten Lösungen der Gallensäurekomplexe (*cis*- und carboplatinanalog) zu gering war, um eine zytotoxische Wirkung hervorzurufen. Im Gegensatz dazu waren die Cisplatinderivate mit symmetrischen THP-Alkyldiaminliganden besser löslich und auch besser wirksam.

Aufgrund dieser Befunde richtete sich die weitere Bearbeitung auf die Vereinfachung der Synthese der aliphatischen Komplexe: Es wurde versucht, die symmetrischen Liganden durch eine Malonodinitrilsynthese aufzubauen. Hierfür wurde eine lösungsmittelfreie Umsetzung erfolgreich erprobt, welche auf der Reaktion des THP-geschützten ω -Bromalkohols, Kalium-*tert*-butylat und Malonodinitril unter Phasentransferbedingungen basiert. Das monoalkylierte Produkt wurde in einer Ausbeute von 40% der Theorie erhalten.

Die nachfolgende Umsetzung zum Diamin durch katalytische Hydrierung über Pd-Kohle nahe Normaldruck erbrachte jedoch keinen Umsatz; auch in einem weiteren Versuch durch Reduktion mit LiAlH_4 konnte nur eine sehr geringe Menge an gewünschtem Produkt isoliert werden. Es kann vermutet werden, daß in diesem Fall nur die Hochdruckhydrierung zum Erfolg führt.

In einer weiteren Variation der Ausgangssynthese wurden asymmetrische *N*-alkylsubstituierte Ethylen- und Propandiaminstrukturen erzeugt. Die Umsetzung beinhaltete die Reaktion der THP-geschützten ω -Halogenalkohole in überschüssigem Ethylen- oder Propandiamin, und lieferte gute Ausbeuten an monosubstituiertem Produkt (um 85% der Theorie). Auch von diesen Liganden wurden die Cis- und Carboplatinderivate erzeugt, um nachfolgend die Zytotoxizität zu bestimmen.

Die Substitution der Cholsäure in 3-Position stellte eine weitere Problemstellung dieser Dissertation dar. Analog zu den verwendeten Strukturen zur Veresterung in 24-Position sollten endständig aminofunktionalisierte Alkylcarbonsäuren erzeugt werden, welche eine Ester- oder Amidfunktionalisierung zulassen.

Zur Synthese symmetrischer Propandiaminstrukturen wurde ein Aufbau über eine Malonodinitrilsynthese versucht. Als Startmaterial diente 4-Brombuttersäurebenzylester, der mit Malonodinitril und NaH in DMF umgesetzt wurde. Die Reaktion ergab neben dem monoalkylierten Ester auch dialkyliertes Produkt, daß sich nur durch Umkehrphasenchromatographie abtrennen ließ. Auch hier zeigte die nachfolgende Normaldruckhydrierung keinen Umsatz. Versuche der Oxidation der geschützten Aminoalkohole mit KMnO_4 bzw. TEMPO/NaOCl zu den analogen Carbonsäuren scheiterten.

Im Zuge der Versuche zur Optimierung der Synthese von *Z*-geschützten Aminen wurde die Verwendung von Benzotriazol-1-carbonsäurebenzylester (BTAZ) anstelle von Benzylchloroformat untersucht. Dabei zeigte sich, daß die Reaktion mit Ethylen- und Propandiaminverbindungen nur monogeschützte Strukturen ergibt. Nachfolgend wurde Ethylendiamin in guten Ausbeuten (74% der Theorie) einseitig geschützt, um durch Reaktion mit ω -Bromalkansäureethylestern und K_2CO_3 in DMF in die monogeschützten, *N*-alkylierten ω -Aminoalkylcarbonsäureester überführt zu werden. Die Verbindung mit der längsten Alkylkette ($n=11$) wurde verwendet, um eine exemplarische Synthese eines Platinkomplexes unter Amidfunktionalisierung der 3-Position der Cholsäure zu erproben. Im nachfolgenden Schritt wurde der Schutz der sekundären Aminofunktion durch Umsetzung mit Benzylchloroformat erreicht. Simultane alkalische Esterhydrolyse ergab die freie Carbonsäure.

Zur Synthese des Amins in 3-Position wurde die Cholsäure durch Reaktion mit Dimethylsulfat und K_2CO_3 in Aceton in den Methylester überführt. In der anschließenden *Mitsunobu*-Umsetzung mit Azodiisopropyldicarboxylat, Triphenylphosphin und Diphenylphosphorylazid in THF wurde das 3 β -Azid synthetisiert, welches durch Staudinger-Reduktion mittels Triphenylphosphin in wäßrigem THF zum 3 β -Amin reduziert wurde. Die Kupplung der geschützten asymmetrischen Diaminocarbonsäure mit dem Cholsäureamin wurde durch Aktivierung der Carbonsäure mittels Carbonyldiimidazol erreicht. Nach der Abspaltung der Schutzgruppen durch katalytische Hydrierung wurde mit (*SP*-4-2)-Dichlorobis[(sulfinyl- κ S)bis[methan]]platin in Methanol umgesetzt. Die Umwandlung in den cis-Dichlorokomplex durch einstündiges Rühren in 1,2-Dichlorethan gelang nicht; die Analyse zeigte an, das nachfolgend der ionische Zwischenkomplex isoliert wurde. Gleichwohl wurde erreicht, ein Weg zur Funktionalisierung der 3-Position dieser Gallensäure zu eröffnen.

Die Zusammenfassung der Zytotoxizitätsassays gibt folgendes Bild: Eine Funktionalisierung der Cholsäure durch Veresterung der 24-Position mit langkettigen aliphatischen ω -Diaminoalkoholen und deren nachfolgende Überführung in die cis- bzw. carboplatinanalogen Komplexe führt zu sehr schwerlöslichen Strukturen, die in ihren Sättigungskonzentrationen keine oder nur sehr geringe Zytotoxizität gegenüber der Zelllinie UM-SCC-22B zeigten. Aus diesem Grund wurden die dargestellten asymmetrisch N-substituierten Diamine nicht zu den entsprechenden Cholsäurekomplexen umgesetzt.

Die aliphatischen THP-geschützten Cisplatin Komplexe mit symmetrischer und asymmetrischer Diaminfunktion zeigen eine stark strukturabhängige Zytotoxizität: Während alle asymmetrischen Propandiaminkomplexe zytotoxische Eigenschaften besaßen, wies kein einziger Komplex der asymmetrischen Ethylendiaminstrukturen eine zytotoxische Aktivität auf. Für den symmetrischen cisplatinanalogen Komplex mit der Alkylkettenlänge $n=8$ wurde die niedrigste EC_{50} von 1,78 μM bestimmt. Der Test der den vier wirksamsten Strukturen analogen ω -Hydroxykomplexe ergab, daß die Blockierung der Hydroxyfunktion durch die THP-Schutzgruppe essentiell für die zytotoxische Wirkung ist; ungeschützt hatten diese Komplexe keine Wirkung auf das Wachstum der Zellen.

Es ist bekannt, daß Resistenzausbildungen nach Cisplatinbehandlungen auf die verminderte Anreicherung in der Zelle zurückzuführen sind. Die hergestellten Strukturen könnten einen Ansatz darstellen, diese Probleme zu bewältigen. Insbesondere die Überprüfung der zytotoxischen Eigenschaften der aliphatischen Carboplatinderivate sollte daher in künftigen Projekten erfolgen. Auch die starken Unterschiede der Zytotoxizität bei den asymmetrischen Ethylen- und Propandiaminkomplexen stellen einen interessanten Ansatzpunkt für weiterführende Untersuchungen dar. Hier sollte geklärt werden, ob auch unkomplexierte asymmetrisch N-substituierte Ethylendiamine schlecht in die Zelle aufgenommen werden oder ob die durch Komplexierung festgelegte Struktur der Grund für die geringe Aufnahme ist.

Nachfolgende Arbeiten könnten weiterhin zum Ziel haben, die Cholsäurekomplexe durch entsprechende Substituierung löslicher zu machen. Hier könnte anstelle der Alkylspacer eine Ethylenglykolkette eingesetzt werden, um die These des Transports von Wirkstoffen durch derart modifizierte Konstrukte zu überprüfen.

Um festzustellen, ob die Zytotoxizität der Verbindungen nur aufgrund ihrer Lipophilie zustande kommt, sind weitere Untersuchungen zu den Struktur-Eigenschaftsbeziehungen notwendig. So wäre eine Bestimmung der Lipophilieparameter (etwa durch Vergleich der Retentionszeiten auf RP-18-Material) und die Korrelation zu den jeweiligen EC_{50} -Werten ein Mittel, um eine erste Einteilung vorzunehmen. Darüberhinaus sind Untersuchungen an anderen Zelllinien notwendig. Letztlich kann jedoch nur das Tiermodell Auskunft darüber geben, ob die beobachtete zytotoxische Wirkung therapeutischen Einsatz finden kann.

6. Experimenteller Teil

Folgende Geräte wurden für die Charakterisierung der synthetisierten Substanzen verwendet:

IR-Spektroskopie: ATR: IFS-28 (Bruker)
KBr/CsBr: Galaxy 5000 (Mattson)

Raman-Spektroskopie: RFS-100/S (Bruker)

NMR-Spektroskopie: Unity Inova, 500 MHz (Varian)
Gemini 2000, 400 MHz (Varian)
Gemini 200, 200 MHz (Varian)

Elementaranalysen: LECO CHNS-932 (Leco)
Vario EL Mikroelementaranalysator (Elementaranalysesysteme GmbH, Hanau)

Massenspektrometrie: ESI: LCQ (Thermo Finnigan)
Esquire LC (Bruker Daltonic GmbH)
MALDI-TOF: Reflex 2 (Bruker Daltonic GmbH)
EI: AMD 402 (Intectra)

Schmelzpunkte: Leica Galen III (Leica)

Die Raman-Spektren der Platinkomplexe wurden von in Glaskapillaren eingeschmolzenen Proben aufgenommen. Als Matrix für die MALDI-TOF-Spektren diente α -Cyano-4-Hydroxymethylsäure. Die angegebenen Schmelztemperaturen bzw. -bereiche sind unkorrigiert. In der Anführung der NMR-Daten gelten folgende Abkürzungen: s- Singulett; bs- breites Singulett; d- Duplett; t- Triplett; q- Quadruplett; qnt- Quintett; J- Kopplungskonstante. Als interner Standard für ^1H - bzw. ^{13}C -Messungen diente Tetramethylsilan. Für die ^{195}Pt -Spektren wurde $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ in D_2O als externer Standard verwendet (-1631 ppm bei 107 MHz), bezogen auf das Signal von $\text{Na}_2[\text{PtCl}_6]$ bei 0 ppm.

Alle verwendeten Reagenzien wurden von Sigma-Aldrich, Fluka, VWR bzw. Acros bezogen; deuterierte Lösungsmittel von VWR bzw. Chemotrade. $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ und Cisplatin wurden von ABCR bzw. Chempur bezogen. Chromatographische Untersuchungen bzw. Reinigungen erfolgten auf Kieselgel 60 (40 – 63 μm , 230 mesh) der Firma Merck, welches für DC bzw. PSC mit Fluoreszenzindikator F-254 imprägniert war. Alle Lösungsmittel für die präparative Chromatographie wurden von Acros, absolute Lösungsmittel von Fluka bzw. VWR bezogen oder nach Standardverfahren getrocknet.

6.1. Darstellung der Liganden

6.1.1. Darstellung der symmetrischen Propandiaminliganden

6.1.1.1. Darstellung von 8-Bromooctan-1-ol, (HOCxBr)

Die Synthese erfolgte nach Chong et al.^[120]: Zu 30 g 1,8-Octandiol (205 mmol) in Toluol (600 ml) werden 27 ml 48%ige Bromwasserstoffsäure addiert. Das Gemisch wird unter Rühren für 36 Stunden am Rückfluß gehalten. Danach gibt man weitere 10 ml 48%ige HBr zu und beläßt erneut 36 Stunden am Rückfluß. Zur Aufarbeitung werden nach der Abkühlung die Phasen separiert; die organische Lösung wird zur Entwässerung mit dem gleichen Volumen Ether versetzt und mit 200 ml 1M NaOH geschüttelt. Anschließend mit dest. Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels liefert die Feinvakuumdestillation das Produkt als farbloses Öl. Ausbeute: 36,4 g (85,0%) Sdp.: 78°C/10⁻³ mbar. **IR** (ATR) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3321; 2928; 2854; 1464; 1438; 1244; 1055. **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 3,63 (t, 2H, ³J_{HH}=6,8Hz, -CH₂OH); 3,38 (t, 2H, ³J_{HH}=6,8Hz, -CH₂Br); 1,83 (m, 2H, -CH₂CH₂Br); 1,54 (m, 2H, -CH₂CH₂OH); 1,43 – 1,27 (2xm, 16H, -CH₂-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 63,39 (-CH₂OH); 34,46 (-CH₂Br); 33,30; 33,20; 29,72; 29,22; 28,60; 26,16 (-CH₂-). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 191, 193 [M-H₂O]⁺; 69 (100%). **EA** [%] ber. C₈H₁₇BrO (209,12): C 45,95; H 8,19; Br 38,21. Gef.: C 46,37; H 7,98; Br 32,23.

6.1.1.2. Darstellung der 2-(ω -Halogenalkyloxy)-tetrahydro-2H-pyran, (THPCxCl bzw. THPCxBr)

Die Darstellung erfolgte nach van Arkel et al.^[113]: Der entsprechende ω -Halogenalkohol wird in abs. Dichlormethan gelöst und mit 0,1 Äquivalent Pyridinium-*p*-toluolsulfonat versetzt. Unter Kühlung mit Eiswasser werden 1,5 Äquivalente 3,4-Dihydropyran innerhalb von 15 min zugetropft. Man läßt über Nacht rühren und filtriert anschließend die gesamte Reaktionsmischung über Kieselgel 60 (Säulendurchmesser 5 cm, ca. 20 cm Kieselgel pro 100 mmol Ansatz). Nach Elution mit Dichlormethan bis zur gelben Fraktion (PPTS) wird am Rotationsverdampfer eingengt. Man erhält die THP-geschützten ω -Halogenalkohole als farblose Öle.

a) 2-(4-Chlorbutyloxy)-tetrahydro-2H-pyran: **IR** (ATR) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 2940; 2870; 1441; 1276; 1135; 1119; 1033; 1021. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 2925; 2870; 1438; 1348; 1284; 814; 725; 652. **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,55 (m, 1H, -OCHO-); 3,88 – 3,34 (3xm, 6H, -OCH₂-/-CH₂Cl); 1,94 – 1,23 (m, 10H, -CH₂-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 98,75 (-OCHO-); 66,52; 62,25 (-CH₂O-); 44,86 (-CH₂Cl); 30,67; 29,63; 27,10; 25,43; 19,58 (-CH₂-). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 191 [M]⁺; 85 (100%). **EA** [%] ber. C₉H₁₇ClO₂ (192,68): C 56,10; H 8,89; Cl 18,40. Gef.: C 55,40; H 8,84; Cl 18,24.

b) 2-(6-Chlorhexyloxy)-tetrahydro-2H-pyran: **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,55 (m, 1H, -OCHO-); 3,87 – 3,27 (3xm, 6H, -OCH₂-/-CH₂Br); 1,90 – 1,26 (m, 12H, -CH₂-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 98,79 (-OCHO-); 67,32; 62,27 (-CH₂O-); 44,93 (-CH₂Cl); 32,53; 30,73; 29,54; 26,58; 25,55; 25,47; 19,65 (-CH₂-). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 219 [M]⁺; 85 (100%). **EA** [%] ber. C₁₁H₂₁ClO₂ (220,74): C 59,85; H 9,59; Cl 16,06. Gef.: C 58,49; H 8,75; Cl 16,36.

c) 2-(8-Bromooctyloxy)-tetrahydro-2H-pyran: **IR** : 2924; 2853; 1465; 1260; 1200; 1134; 1119; 1077; 1032. **Raman**: 2926; 2865; 1438; 1284; 813; 645; 563. **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,55 (m, 1H, -OCHO-); 3,90 – 3,30 (3xm, 6H, -OCH₂-/-CH₂Cl); 1,87 – 1,30 (m, 14H, -CH₂-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 98,84 (-OCHO-); 67,51; 62,26 (-CH₂O-); 33,78 (-CH₂Br); 32,66; 30,65; 29,55; 29,10; 28,53; 27,95; 25,98; 25,36; 19,53 (-CH₂-).

MS (EI, 70 eV) [m/z]: 291, 293 [M]⁺; 85 (100%). **EA** [%] ber. C₁₃H₂₅BrO₂ (293,24): C 53,25; H 8,59; Br 27,25. Gef.: C 53,27; H 8,06; Br 27,36.

d) 2-(11-Bromundecyloxy)-tetrahydro-2H-pyran: ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 4,54 (m, 1H, -OCHO-); 3,90 – 3,13 (3xm, 6H, -OCH₂-/-CH₂Cl); 1,89 – 1,23 (m, 20H, -CH₂-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 98,80 (-OCHO-); 67,64; 62,30(-CH₂O-); 33,95 (-CH₂Br); 32,84; 30,80; 29,76; 29,52; 29,45; 29,40; 28,75; 28,17; 26,23; 25,53; 19,71 (-CH₂-). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 333, 335 [M]⁺; 85 (100%). **EA** [%] ber. C₁₆H₃₁BrO₂ (335,32): C 57,31; H 9,32; Br 23,83. Gef.: C 56,31; H 8,68; Br 24,10.

6.1.1.3. Darstellung der 2-[ω-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-malonsäurediethylester, (THPCxMal)

Die Darstellung erfolgte nach van Arkel et al.^[113]. Ein Äquivalent Malonsäurediethylester, gelöst in abs. DMF (100 ml/100 mmol), wird langsam unter Rühren zu einer gekühlten Suspension (5°C) von einem Äquivalent NaH in DMF (100 ml/100 mmol) getropft. Nach Beendigung der Zugabe wird eine weitere Stunde bei RT gerührt. Man addiert nun 0,1 Äquivalent NaI, gefolgt von einem Äquivalent des entsprechenden 2-(ω-Halogenalkyloxy)-tetrahydro-2H-pyrans in DMF (100 ml/100 mmol). Das Gemisch wird nun 20 Stunden bei 70°C gerührt. Anschließend läßt man abkühlen und arbeitet durch Hydrolyse (1500 ml/100 mmol) auf. Es wird dreimal mit Ether extrahiert; die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels wird durch FC aufgereinigt (LM Ethylacetat; 30 cm KG 60 pro 10 g Rohprodukt; Säulendurchmesser 10cm. Die Produkte laufen in Front). Die Verbindungen fallen in Form farbloser Öle an; die Ausbeuten liegen um 65%.

a) 2-[4-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-butyl]-malonsäurediethylester: ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 4,54 (m, 1H, -OCHO-); 4,20 – 4,08 (m, 4H, -OCH₂CH₃); 3,85 – 3,28 (m, 5H, -OCH₂-/-CH-); 1,93 – 1,22 (m, 18H, -CH₂-/-CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 169,37 (-COOEt); 98,71 (-OCHO-); 66,98; 62,16 (-CH₂O-); 61,15 (-OCH₂CH₃); 51,89 (-CH-); 32,11; 30,61; 29,23; 28,46; 25,37; 24,04; 19,49 (-CH₂-); 13,95 (-CH₃). **EA** [%] ber. C₁₆H₂₈O₆ (316,39): C 60,74; H 8,92. Gef.: C 60,35; H 8,74.

b) 2-[6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexyl]-malonsäurediethylester: ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 4,54 (m, 1H, -OCHO-); 4,20 – 4,13 (m, 4H, -OCH₂CH₃); 3,86 – 3,26 (m, 5H, -OCH₂-/-CH-); 1,89 – 1,22 (m, 22H, -CH₂-/-CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 169,46 (-COOEt); 98,76 (-OCHO-); 67,41; 62,23 (-CH₂O-); 61,13 (-OCH₂CH₃); 51,96 (-CH-); 30,68; 29,53; 28,97; 28,57; 27,18; 25,88; 24,42; 19,60 (-CH₂-); 13,98 (-CH₃). **EA** [%] ber. C₁₈H₃₂O₆ (344,44): C 62,77; H 9,36. Gef.: C 62,44; H 9,11.

c) 2-[8-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-octyl]-malonsäurediethylester: ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 4,54 (m, 1H, -OCHO-); 4,22 – 4,13 (m, 4H, -OCH₂CH₃); 3,87 – 3,26 (4m, 4H, -OCH₂-); 3,28 (t, 1H, ³J_{HH}=7,6Hz, -CH-); 1,86 – 1,27 (m, 20H, -CH₂-); 1,24 (t, 6H, ³J_{HH}=7,0Hz, -CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 169,66 (-COOEt); 98,80 (-OCHO-); 67,52; 62,19 (-CH₂O-); 61,09 (-OCH₂CH₃); 51,95 (-CH-); 30,63; 29,56; 29,51; 29,07; 28,98; 28,55; 27,12; 26,01; 25,35; 19,51 (-CH₂-); 13,88 (-CH₃). **EA** [%] ber. C₂₀H₃₆O₆ (372,50): C 64,49; H 9,74. Gef.: C 64,12; H 9,58.

d) 2-[11-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-undecyl]-malonsäurediethylester: ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 4,54 (m, 1H, -OCHO-); 4,21 – 4,13 (m, 4H, -OCH₂CH₃); 3,87 – 3,33 (4m, 4H, -OCH₂-); 3,28 (t, 1H, ³J_{HH}=7,6Hz, -CH-); 1,86 – 1,21 (m, 32H, -CH₂-/-CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 169,84 (-COOEt); 99,05 (-OCHO-); 67,90; 62,53 (-CH₂O-); 61,43 (-OCH₂CH₃); 52,31 (-CH-); 31,02; 29,99; 29,71; 29,54; 29,44; 28,96; 28,74; 27,55;

26,47; 26,04; 25,76; 19,92 (-CH₂-); 14,32 (-CH₃). **EA** [%] ber. C₂₃H₄₂O₆ (414,58) C 66,63; H 10,21. C 66,39; H 9,98.

6.1.1.4. Darstellung der 2-[ω-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-propan-1,3-diole, (THPCxDiole)

Die Darstellung erfolgte nach van Arkel et al.^[113]: 1,25 Äquivalente LiAlH₄ zu den zu reduzierenden Esterfunktionen werden in abs. Ether (100 ml/100 mmol) vorgelegt. Man tropft unter Rühren den in abs. Ether (100 ml/100 mmol) gelösten Diester so zu, daß das Gemisch gelinde am Rückfluß siedet. Nach Beendigung der Zugabe wird weitere 6 Stunden mittels Wasserbad am Rückfluß gehalten. Nach Erkalten hydrolysiert man unter Eiskühlung durch vorsichtiges Zutropfen von Wasser. Anschließend wird soviel 15% NaOH-Lösung zutropft, bis das ausgeschiedene Aluminiumhydroxid koaguliert und man bequem dekantieren kann. Man extrahiert die wäßrige Phase dreimal mit Ether und filtriert die vereinigten organischen Extrakte durch Celitegel mittels einer Fritte (G3, 10 cm Durchmesser, 3 cm Bett). Nach Trocknung über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt; das erhaltene farblose Öl wird ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet.

a) 2-[4-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-butyl]-propan-1,3-diol: **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,43 (m, 1H, -OCHO-); 3,80 – 3,18 (m, 8H, -OCH₂-/-CH₂OH); 1,83 – 1,20 (m, 13H, -CH₂-/-CH-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 98,73 (-OCHO-); 67,17 (-CH₂O-); 65,00 (-CH₂OH); 62,24 (-CH₂O-); 41,80 (-CH-); 30,47; 29,61; 27,26; 25,16; 23,56; 19,44 (-CH₂-). **MS** (ESI): 255,3 [M+Na]⁺. Ber. C₁₂H₂₄O₄: 232,32.

b) 2-[6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexyl]-propan-1,3-diol: **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,37 (m, 1H, -OCHO-); 3,69 – 3,15 (m, 8H, -OCH₂-/-CH₂OH); 1,70 – 1,24 (m, 17H, -CH₂-/-CH-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 98,50 (-OCHO-); 67,22 (-CH₂O-); 64,16 (-CH₂OH); 61,88 (-CH₂O-); 41,72 (-CH-); 30,20; 29,19; 29,10; 27,26; 26,56; 25,57; 24,92; 19,07 (-CH₂-). **MS** (ESI): 283,7 [M+Na]⁺. Ber. C₁₄H₂₈O₄: 260,37.

c) 2-[8-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-octyl]-propan-1,3-diol: **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,55 (m, 1H, -OCHO-); 3,90 – 3,28 (m, 8H, -OCH₂-/-CH₂OH); 1,91 – 1,10 (m, 21H, -CH₂-/-CH-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 98,88 (-OCHO-); 67,62 (-CH₂O-); 66,34 (-CH₂OH); 62,30 (-CH₂O-); 41,85 (-CH-); 30,63; 29,63; 29,54; 29,26; 29,24; 27,57; 27,02; 26,02; 25,33; 19,51 (-CH₂-). **MS** (ESI): 311,6 [M+Na]⁺. Ber. C₁₆H₃₂O₄: 288,42.

d) 2-[11-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-undecyl]-propan-1,3-diol: **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,54 (m, 1H, -OCHO-); 3,92 – 3,28 (m, 8H, -OCH₂-/-CH₂OH); 1,79 – 1,24 (m, 27H, -CH₂-/-CH-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 98,84 (-OCHO-); 67,70 (-CH₂O-); 66,56 (-CH₂OH); 62,23 (-CH₂O-); 41,94 (-CH-); 30,75; 29,81; 29,69; 29,49; 29,45; 27,70; 27,16; 26,17; 25,46; 19,65 (-CH₂-). **MS** (ESI): 353,9 [M+Na]⁺. Ber. C₁₉H₃₈O₄: 330,50.

6.1.1.5. Darstellung der 2-[ω-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-1,3-propandiol-bis(4-methylbenzen-sulfonate), (THPCxTos)

Die Darstellung erfolgte nach van Arkel et al.^[113]: Man legt 1,3 Äquivalente *p*-Toluolsulfonsäurechlorid pro umzusetzender Alkoholfunktion in abs. Pyridin (30 ml/100 mmol) vor, und kühlt das Gemisch mittels Eiswasser auf 5°C ab. Nach dem Zutropfen des in abs. Pyridin (100 ml/100 mmol) gelösten Diols wird 18 Stunden unter Kühlung (5°C) weitergerührt. Abschließend hydrolysiert man mit Eiswasser (200 ml/ 100 mmol) und extrahiert mit Ethylacetat.

Die vereinigten organischen Extrakte werden mit kalter 1N H₂SO₄ (bis zur sauren Reaktion), ges. NaHCO₃- und ges. NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels erhält man das Rohprodukt als blaßgelbes Öl, welches ohne Aufreinigung weiterverarbeitet wird.

a) 2-[ω-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-butyl]-1,3-propandiol-bis(4-methylbenzensulfonat): ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 7,69 (d, 4H, ³J_{HH}=8,3Hz, -CH-(Ph)); 7,30 (d, 4H, ³J_{HH}=8,2Hz, -CH-(Ph)); 4,47 (m, 1H, -OCHO-); 4,00 – 3,18 (m, 8H, -OCH₂-/-CH₂SO₃-); 2,40 (s, 6H, -CH₃); 1,84 – 1,17 (m, 13H, -CH₂-/-CH-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 144,84 (-Ph(CI)); 132,35; 129,65; 127,66 (-Ph); 98,73 (-OCHO-); 68,54 (-CH₂SO₃-); 66,78; 62,24 (-CH₂O-); 37,74 (-CH-); 30,53; 29,31; 26,58; 25,25; 22,92 (-CH₂-); 21,42 (-CH₃); 19,53 (-CH₂-). MS (ESI): 563,7 [M+Na]⁺. Ber. C₂₆H₃₆O₈S₂: 540,69.

b) 2-[ω-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexyl]-1,3-propandiol-bis(4-methylbenzensulfonat): ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 7,74 (d, 4H, ³J_{HH}=8,3Hz, -CH-(Ph)); 7,35 (d, 4H, ³J_{HH}=8,3Hz, -CH-(Ph)); 4,53 (m, 1H, -OCHO-); 3,93 – 3,20 (m, 8H, -OCH₂-/-CH₂SO₃-); 2,36 (s, 6H, -CH₃); 1,89 – 1,11 (m, 17H, -CH₂-/-CH-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 144,88 (-Ph(CI)); 132,40; 129,81; 127,71 (-Ph); 98,78 (-OCHO-); 68,62 (-CH₂SO₃-); 67,30; 62,26 (-CH₂O-); 37,80 (-CH-); 30,64; 29,45; 29,11; 26,70; 26,07; 25,81; 25,32 (-CH₂-); 21,48 (-CH₃); 19,59 (-CH₂-). MS (ESI): 591,8 [M+Na]⁺. Ber. C₂₈H₄₀O₈S₂: 568,74.

c) 2-[ω-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-octyl]-1,3-propandiol-bis(4-methylbenzensulfonat): ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 7,72 (d, 4H, ³J_{HH}=8,4Hz, -CH-(Ph)); 7,32 (d, 4H, ³J_{HH}=8,3Hz, -CH-(Ph)); 4,55 (m, 1H, -OCHO-); 3,99 – 3,29 (m, 8H, -OCH₂-/-CH₂SO₃-); 2,43 (s, 6H, -CH₃); 1,93 – 1,12 (m, 21H, -CH₂-/-CH-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 145,06 (-Ph(CI)); 132,64; 129,98; 127,92 (-Ph); 98,87 (-OCHO-); 68,70 (-CH₂SO₃-); 67,53; 62,29 (-CH₂O-); 37,85 (-CH-); 30,65; 29,56; 29,21; 29,17; 29,11; 26,73; 26,13; 26,02; 25,33 (-CH₂-); 21,47 (-CH₃); 19,55 (-CH₂-). MS (ESI): 619,62 [M+Na]⁺. Ber. C₃₀H₄₄O₈S₂: 596,80.

d) 2-[ω-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-undecyl]-1,3-propandiol-bis(4-methylbenzensulfonat): ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 7,68 (d, 4H, ³J_{HH}=8,3Hz, -CH-(Ph)); 7,28 (d, 4H, ³J_{HH}=8,3Hz, -CH-(Ph)); 4,52 (m, 1H, -OCHO-); 3,97 – 3,28 (m, 8H, -OCH₂-/-CH₂SO₃-); 2,39 (s, 6H, -CH₃); 1,89 – 1,04 (m, 27H, -CH₂-/-CH-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 144,81 (-Ph(CI)); 132,51; 129,78; 127,71 (-Ph); 98,70 (-OCHO-); 68,67 (-CH₂SO₃-); 67,49; 62,16 (-CH₂O-); 37,84 (-CH-); 30,67; 29,61; 29,38; 29,37; 29,32; 29,27; 29,17; 26,77; 26,14; 26,08; 25,38 (-CH₂-); 21,46 (-CH₃); 19,57 (-CH₂-). MS (ESI): 661,4 [M+Na]⁺. Ber. C₃₃H₅₀O₈S₂: 638,88.

6.1.1.6. Darstellung der 2-(ω-Azido-ψ-azidomethyl-alkyloxy)-tetrahydro-2H-pyrane, (THPCxAzide)

Die Darstellung erfolgte nach van Arkel et al.^[113]. 4 Äquivalente NaN₃ und 0,1 Äquivalent Bu₄NBr werden zusammen mit einem Äquivalent des 2-[ω-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-propan-1,3-ditosylates in einem 1:1 Gemisch aus abs. Benzol und abs. DMF (100ml/100 mmol) für 24 Stunden bei 80°C gerührt. Nach Beendigung läßt man auf RT abkühlen und arbeitet durch Hydrolyse auf (100 ml/10 mmol). Man extrahiert dreimal mit Toluol, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit ges. NaCl-Lösung und tocknet über Na₂SO₄. Die nach Abzug des Lösungsmittels erhaltenen Rohprodukte fallen als blaßgelbe Öle an und werden wie folgt weiterverarbeitet:

a) 2-(6-Azido-5-azidomethyl-hexyloxy)-tetrahydro-2H-pyran: ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 4,31 (m, 1H, -OCHO-); 3,65 – 3,00 (m, 8H, -OCH₂-/-CH₂N₃); 1,88 – 1,15 (m, 13H, -CH₂-/-CH-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]:

98,73 (-OCHO-); 66,93; 62,17 (-CH₂O-); 52,43 (-CH₂N₃); 38,44 (-CH-); 30,57; 29,56; 29,08; 25,31; 23,30; 19,51 (-CH₂-). **EA** [%] ber. C₁₂H₂₂N₆O₂ (282,34): C 51,05; H 7,85; N 29,77. Gef.: C 50,73; H 7,80; N 26,49.

b) 2-(8-Azido-7-azidomethyl-hexyloxy)-tetrahydro-2H-pyran: ¹**H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,44 (m, 1H, -OCHO-); 3,80 – 3,15 (m, 8H, -OCH₂-/-CH₂N₃); 1,79 – 1,14 (m, 17H, -CH₂-/-CH-). ¹³**C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 98,39 (-OCHO-); 67,02; 61,80 (-CH₂O-); 52,28 (-CH₂N₃); 38,29 (-CH-); 30,43; 29,29; 29,11; 29,02; 26,23; 25,72; 25,19; 19,30 (-CH₂-). **EA** [%] ber. C₁₄H₂₆N₆O₂ (310,40): C 54,17; H 8,44; N 27,08. Gef.: C 53,83; H 7,98; N 23,55.

c) 2-(10-Azido-9-azidomethyl-decyloxy)-tetrahydro-2H-pyran: ¹**H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,57 (m, 1H, -OCHO-); 3,95 – 3,23 (m, 8H, -OCH₂-/-CH₂N₃); 1,85 – 1,23 (m, 21H, -CH₂-/-CH-). ¹³**C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 98,89 (-OCHO-); 67,66; 62,37 (-CH₂O-); 52,72 (-CH₂N₃); 38,70 (-CH-); 30,83; 29,76; 29,62; 29,47; 29,39; 26,69; 26,22; 25,54; 19,73 (-CH₂-). **EA** [%] ber. C₁₆H₃₀N₆O₂ (338,45): C 56,78; H 8,93; N 24,83. Gef.: C 57,14; H 8,92; N 21,95.

d) 2-(13-Azido-12-azidomethyl-tridecyloxy)-tetrahydro-2H-pyran: ¹**H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,51 (m, 1H, -OCHO-); 3,86 – 3,16 (m, 8H, -OCH₂-/-CH₂N₃); 1,86 – 1,13 (m, 27H, -CH₂-/-CH-). ¹³**C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 98,64 (-OCHO-); 67,47; 62,10 (-CH₂O-); 52,52 (-CH₂N₃); 38,52 (-CH-); 30,63; 29,60; 29,49; 29,37; 29,36; 29,31; 29,28; 29,26; 26,51; 26,08; 25,38; 19,53 (-CH₂-). **EA** [%] ber. C₁₉H₃₆N₆O₂ (380,53): C 59,97; H 9,54; N 22,09. Gef.: C 59,38; H 9,13; N 19,77.

6.1.1.7. Darstellung der 2-[ω-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-propan-1,3-diamine, (THPCxAmine)

1,5 Äquivalente Lithiumaluminiumhydrid pro umzusetzender Azidfunktion werden in abs. THF (200 ml/100 mmol) vorgelegt und unter Rühren tropfenweise mit dem entsprechenden 2-[ω-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-propan-1,3-diazid, gelöst in abs. THF (100 ml/100 mmol), versetzt. Nach Beendigung der Zugabe wird weitere 5 Stunden am Rückfluß gehalten. Man läßt auf RT abkühlen, addiert Ether (200 ml/100 mmol) und arbeitet vorsichtig durch tropfenweise Zugabe von Wasser auf. Nach vollständiger Hydrolyse wird 15% NaOH-Lösung zugetropft, bis das ausgefallene Aluminiumhydroxid koaguliert, sodaß dekantiert werden kann. Es wird noch dreimal mit Ether extrahiert, durch Celitegel filtriert (G3-Fritte, 10 cm Durchmesser, 3 cm Bett) und anschließend mit Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels wird mittels Feinvakuumdestillation gereinigt. Man erhält die Amine als farblose Öle mit Gesamtausbeuten um 35% (ausgehend von THPCxMal).

a) 2-[4-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-butyl]-propan-1,3-diamin: Sdp.: 114 - 117°C/10⁻³ mbar. ¹**H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,37 (m, 1H, -OCHO-); 3,72 – 3,14 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,56 – 2,43 (m, 4H, -CH₂NH₂); 1,69 – 1,07 (m, 21H, -CH₂-/-CH-). ¹³**C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 99,36 (-OCHO-); 66,92; 61,83 (-CH₂O-); 43,45 (-CH₂NH₂); 43,35 (-CH-); 30,32; 29,63; 29,17; 25,04; 23,26; 19,24 (-CH₂-). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 231 [M]⁺; 85 (100%). **EA** [%] ber. C₁₂H₂₆N₂O₂ (230,35): C 62,57; H 11,38; N 12,16. Gef.: C 62,31; H 10,98; N 12,06.

b) 2-[6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexyl]-propan-1,3-diamin: Sdp.: 130 - 135°C/10⁻³ mbar. ¹**H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,37 (m, 1H, -OCHO-); 3,72 – 3,14 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,56 – 2,43 (m, 4H, -CH₂NH₂); 1,69 – 1,07 (m, 21H, -CH₂-/-CH-). ¹³**C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 98,43 (-OCHO-); 67,22; 61,85 (-CH₂O-); 43,62 (-CH₂NH₂-/-CH-); 30,51; 29,61; 29,57; 29,49; 26,74; 25,98; 25,30; 19,39 (-CH₂-). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 259 [M]⁺; 85 (100%). **EA** [%] ber. C₁₄H₃₀N₂O₂ (258,40): C 65,07; H 11,70; N 10,84. Gef.: C 64,88 ; H 11,55; N 10,23.

c) 2-[8-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-octyl]-propan-1,3-diamin: Sdp.: 142 - 147°C/10⁻³ mbar. ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 4,54 (m, 1H, -OCHO-); 3,87 – 3,32 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,71 – 2,63 (m, 4H, -CH₂NH₂); 1,84 – 1,20 (m, 21H, -CH₂-/-CH-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 99,81 (-OCHO-); 68,56; 63,21 (-CH₂O-); 43,87 (-CH₂NH₂); 43,74 (-CH-); 31,64; 30,83; 30,59; 30,38; 30,30; 27,87; 27,06; 26,36; 25,31; 20,52 (-CH₂-). MS (EI, 70 eV) [m/z]: 287 [M]⁺; 85 (100%). C₁₆H₃₄N₂O₂; M [g/mol]: 286,45. EA [%]: C 67,09; H 11,96; N 9,78; C 66,85; H 11,72; N 9,69.

d) 2-[11-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-undecyl]-propan-1,3-diamin: Sdp.: 158 - 164°C/10⁻³ mbar. ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 4,54 (m, 1H, -OCHO-); 3,87 – 3,32 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,76 – 2,63 (m, 4H, -CH₂NH₂); 1,76 – 1,21 (m, 27H, -CH₂-/-CH-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 98,76 (-OCHO-); 67,54; 62,16 (-CH₂O-); 43,77 (-CH₂NH₂); 43,55 (-CH-); 30,60; 29,83; 29,71; 29,56; 29,40; 29,37; 29,27; 26,83; 26,03; 25,31; 19,47 (-CH₂-). MS (EI, 70 eV) [m/z]: 329 [M]⁺; 85 (100%). EA [%] C₁₉H₄₀N₂O₂ (328,53): C 69,46; H 12,27; N 8,53. Gef.: C 69,04; H 11,99; N 8,12.

6.1.1.8. Darstellung der ω-Amino-ψ-aminomethyl-alkan-1-ol-dihydrochloride, (HOCxAmine)

1g des jeweiligen 2-[ω-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-propan-1,3-diamins wird in Ethanol (10 ml) gelöst und mit konz. HCl (1 ml) versetzt. Man rührt 15 min bei RT, zieht das Lösungsmittel unter Vakuum ab und versetzt den Rückstand mit Ether (20 ml). Der ausgeschiedene weiße Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether gewaschen. Im Falle der sehr gut löslichen kurzkettigen Verbindungen wird alternativ nach dem Rühren mit konz. HCl die Verbindung im Membranvakuum zu Trockne eingengt, mit wenigen Tropfen Ethanol aufgenommen und mit Ether ausgefällt. Alle Verbindungen sind stark hygroskopisch. Die Ausbeuten liegen um 90%.

a) 6-Amino-5-aminomethyl-hexan-1-ol-dihydrochlorid: IR (KBr) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3399; 3315; 2926; 2850; 1998; 1616; 1510; 1470; 1076; 1052; 1025; 812. ¹H-NMR (D₂O) [δ ppm]: 3,53 (t, 2H, ³J_{HH}=6,2Hz, -CH₂OH); 3,01 (d, 4H, ³J_{HH}=6,6Hz, -CH₂NH₂); 2,13 – 1,99 (m, 1H, -CH-); 1,51 – 1,36 (m, 6H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₂O) [δ ppm]: 61,62 (-CH₂OH); 40,50 (-CH₂NH₂); 35,03 (-CH-); 31,40; 27,98; 21,58 (-CH₂-). MS (EI, 70 eV) [m/z]: 147 [M-2HCl]⁺; 56 (100%). Ber. C₇H₂₀Cl₂N₂O: 219,15.

b) 8-Amino-7-aminomethyl-octan-1-ol-dihydrochlorid: ¹H-NMR (D₂O) [δ ppm]: 3,53 (t, 2H, ³J_{HH}=6,2Hz, -CH₂OH); 3,00 (d, 4H, ³J_{HH}=6,6Hz, -CH₂NH₂); 2,11 – 1,98 (m, 1H, -CH-); 1,51 – 1,36 (m, 10H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₂O) [δ ppm]: 61,97 (-CH₂OH); 40,47 (-CH₂NH₂); 34,82 (-CH-); 31,27; 28,45; 28,07; 24,89 (-CH₂-). MS (EI, 70 eV) [m/z]: 175 [M-2HCl]⁺; 56 (100%). Ber. C₉H₂₄Cl₂N₂O: 247,21.

c) 10-Amino-9-aminomethyl-decan-1-ol-dihydrochlorid: ¹H-NMR (D₂O) [δ ppm]: 3,52 (t, 2H, ³J_{HH}=6,2Hz, -CH₂OH); 2,99 (d, 4H, ³J_{HH}=6,6Hz, -CH₂NH₂); 2,09– 1,96 (m, 1H, -CH-); 1,51 – 1,36 (m, 14H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₂O) [δ ppm]: 62,93 (-CH₂OH); 43,88 (-CH₂NH₂); 36,18 (-CH-); 32,58; 30,67; 30,63; 30,53; 30,47; 27,48; 26,85 (-CH₂-). MS (EI, 70 eV) [m/z]: 203 [M-2HCl]⁺; 56 (100%). Ber. C₁₁H₂₈Cl₂N₂O: 275,26.

d) 13-Amino-12-aminomethyl-tridecan-1-ol-dihydrochlorid: ¹H-NMR (D₂O) [δ ppm]: 3,53 (t, 2H, ³J_{HH}=6,2Hz, -CH₂OH); 3,01 (d, 4H, ³J_{HH}=6,6Hz, -CH₂NH₂); 2,12 – 1,95 (m, 1H, -CH-); 1,53 – 1,32 (m, 20H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₂O) [δ ppm]: 62,97 (-CH₂OH); 41,29 (-CH₂NH₂); 36,86 (-CH-); 32,63; 30,06; 30,04; 29,98; 29,90; 29,89; 29,32; 26,30; 26,18 (-CH₂-). MS (EI, 70 eV) [m/z]: 245 [M-2HCl]⁺; 56 (100%). Ber. C₁₄H₃₄Cl₂N₂O: 317,34.

6.1.2. Darstellung der Cholsäureliganden unter Funktionalisierung der Position 24 der Cholsäure

6.1.2.1. Darstellung der [2-(Benzyloxycarbonylaminomethyl)- ω -(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-carbamidsäurebenzylester, (THPCxNZ)

1,5 Äquivalente Na₂CO₃ pro zu schützender Aminfunktion von THPCx_{Amin} werden in Dioxan/Wasser (3:2) vorgelegt und intensiv gerührt. Man kühlt die Suspension mittels Eisbad auf 5°C ab und setzt das Diamin, gelöst in wenig Dioxan, zu. Im Anschluß daran wird frisch destilliertes Benzylchloroformat (ein Äquivalent je zu schützender Aminfunktion) mittels einer PP-Spritze tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird das Eisbad entfernt und das Gemisch für zwei weitere Stunden gerührt. Anschließend schüttelt man zur Aufarbeitung dreimal mit Ethylacetat/Wasser (je 50ml, 1:1) aus und wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit ges. Kochsalzlösung. Nach Trocknung über Na₂SO₄ und Abzug des Lösungsmittels wird mittels FC (LM Hexan/Ethylacetat=2:1) gereinigt. Das unumgesetzte Benzylchloroformat läuft in Front, die Z-Amine je nach Kettenlänge von R_F 0,3 bis 0,5. Die Ausbeuten liegen um 70%.

a) [2-(Benzyloxycarbonylaminomethyl)-6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexyl]-carbamidsäurebenzylester: ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 7,26 – 7,19 (m, 10H, -Ph); 5,08 – 4,99 (m, 4H, -CH₂Ph); 4,45 (m, 1H, -OCHO-); 3,83 – 3,25 (4m, 4H, -OCH₂-); 3,19 – 2,88 (2m, 4H, -CH₂NH-); 1,89 – 1,15 (m, 13H, -CH₂-/-CH-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 158,38 (-NHCOO-); 137,84 (C₁(Ph)); 129,53; 129,08 (C₂-C₅(Ph)); 100,12 (-OCHO-); 68,07; 67,56 (-CH₂O-/-CH₂Ph); 62,55 (-CH₂O-); 42,25 (-CH₂NH-); 40,42 (-CH-); 31,73; 30,56; 29,89; 26,43; 24,31; 20,76 (-CH₂-). MS (ESI): 521,6 [M+Na]⁺. Ber. C₂₈H₃₈N₂O₆: 498,61.

b) [2-(Benzyloxycarbonylaminomethyl)-8-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-octyl]-carbamidsäurebenzylester: ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 7,28 – 7,19 (m, 10H, -Ph); 5,04 – 4,96 (m, 4H, -CH₂Ph); 4,49 (m, 1H, -OCHO-); 3,81 – 3,26 (4m, 4H, -OCH₂-); 3,18 – 2,89 (2m, 4H, -CH₂NH-); 1,92 – 1,14 (m, 17H, -CH₂-/-CH-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 156,88 (-NHCOO-); 136,39 (C₁(Ph)); 128,14; 127,67 (C₂-C₅(Ph)); 98,50 (-OCHO-); 67,22; 66,27 (-CH₂O-/-CH₂Ph); 61,95 (-CH₂O-); 41,09 (-CH₂NH-); 39,22 (-CH-); 30,46; 29,39; 29,34; 29,17; 26,58; 25,83; 25,20; 19,36 (-CH₂-). MS (ESI): 549,3 [M+Na]⁺. Ber. C₃₀H₄₂N₂O₆: 526,7.

c) [2-(Benzyloxycarbonylaminomethyl)-10-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-decyl]-carbamidsäurebenzylester: ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 7,38 – 7,27 (m, 10H, -Ph); 5,09 (m, 4H, -CH₂Ph); 4,68 (m, 1H, -OCHO-); 3,87 – 2,92 (5m, 8H, -OCH₂-/-CH₂NH-); 1,85 – 1,21 (m, 21H, -CH₂-/-CH-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 157,07 (-NHCOO-); 136,52 (C₁(Ph)); 128,43; 127,97 (C₂-C₅(Ph)); 98,79 (-OCHO-); 67,61; 66,66 (-CH₂O-/-CH₂Ph); 62,27 (-CH₂O-); 41,32 (-CH₂NH-); 39,82 (-CH-); 30,72; 30,00; 29,66; 29,37; 29,34; 26,98; 26,86; 26,12; 25,43; 19,62 (-CH₂-). MS (ESI): 577,4 [M+Na]⁺. Ber. C₃₂H₄₆N₂O₆: 554,72.

d) [2-(Benzyloxycarbonylaminomethyl)-13-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-tridecyl]-carbamidsäurebenzylester: ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 7,34 – 7,26 (m, 10H, -Ph); 5,10 – 5,03 (m, 4H, -CH₂Ph); 4,55 (m, 1H, -OCHO-); 3,87 – 3,33 (4m, 4H, -OCH₂-); 3,31 – 2,93 (2m, 4H, -CH₂NH-); 1,85 – 1,14 (m, 27H, -CH₂-/-CH-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 156,72 (-NHCOO-); 136,27 (C₁(Ph)); 127,90; 127,42 (C₂-C₅(Ph)); 98,18 (-OCHO-); 67,05; 66,00 (-CH₂O-/-CH₂Ph); 61,55 (-CH₂O-); 40,93 (-CH₂NH-); 39,05 (-CH-); 30,26; 29,37; 29,27; 29,11; 29,00; 26,49; 25,77; 25,03; 19,10 (-CH₂-). MS (ESI): 619,6 [M+Na]⁺. Ber. C₃₅H₅₂N₂O₆: 596,80.

6.1.2.2. Darstellung der [2-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-6-hydroxyalkyl]-carbamidsäurebenzylester, (CxAZ)

Variante A: Die geschützte Verbindung THPCxNZ wird in Ethanol aufgenommen (100 ml je 10 mmol) und mit konz HCl versetzt (1ml je 10 mmol). Man erhitzt am Rückfluß, bis DC-Kontrolle (LM Hexan/Ethylacetat 1:2) kein THP-geschütztes Produkt mehr anzeigt. Diese Methode hat den Nachteil, das teilweise die Z-Schutzgruppen abgespalten werden. Die Abspaltung der THP-Schutzgruppe verläuft quantitativ.

Variante B: Vorschrift nach Miyashita et al.^[121]: Die geschützte Verbindung THPCxNZ wird in Ethanol aufgenommen (100 ml je 10 mmol) und mit PPTS versetzt (1,0 mmol je 10 mmol). Man rührt anschließend für 4 h bei 55°C. Die Ausbeuten liegen um 80%. Die Reinigung der Verbindungen erfolgt nach beiden Varianten durch FC (LM Hexan/Ethylacetat 1:2) und ergibt das Produkt als farbloses viskoses Öl.

a) [2-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-6-hydroxyhexyl]-carbamidsäurebenzylester: **IR** (ATR) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3329; 3064; 3032; 2932; 2859; 1689; 1517; 1454; 1247; 1139; 1074; 1021. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3059; 2928; 2903; 1685; 1608; 1587; 1462; 1587; 1216; 1779; 1757; 1029; 1003; 969; 838; 621. **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 7,35 – 7,27 (m, 10H, -Ph); 5,07 (s, 4H, -CH₂Ph); 3,57 (t, 2H, ³J_{HH}=5,85Hz, -CH₂OH); 3,30 – 2,96 (m, 4H, -CH₂NH-); 1,68 – 1,10 (m, 7H, -CH-/ -CH₂-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 157,39 (-NHCOO-); 136,58 (C₁(Ph)); 128,53; 128,12; 128,06 (C₂-C₅(Ph)); 66,67 (-CH₂Ph); 61,74 (-CH₂OH); 41,02 (-CH₂NH-); 39,66 (-CH-); 32,25; 28,46; 22,57 (-CH₂-). **MS** (ESI): 437,7 [M+Na]⁺. Ber. C₂₃H₃₀N₂O₅: 414,49.

b) [2-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-8-hydroxyoctyl]-carbamidsäurebenzylester: **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 7,35 – 7,27 (m, 10H, -Ph); 5,07 (s, 4H, -CH₂Ph); 3,60 (t, 2H, ³J_{HH}=5,85Hz, -CH₂OH); 3,32 – 2,88 (2m, 4H, -CH₂NH-); 1,70 – 1,10 (m, 11H, -CH-/ -CH₂-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 157,14 (-NHCOO-); 136,43 (C₁(Ph)); 128,27; 127,84; 127,76 (C₂-C₅(Ph)); 66,32 (-CH₂Ph); 62,19 (-CH₂OH); 41,06 (-CH₂NH-); 39,06 (-CH-); 32,17; 29,09; 28,99; 26,41; 25,19 (-CH₂-). **MS** (ESI) 465,4 [M+Na]⁺. Ber. C₂₅H₃₄N₂O₅: 442,55.

c) [2-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-10-hydroxydecyl]-carbamidsäurebenzylester: **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 7,36 – 7,28 (m, 10H, -Ph); 5,10 (s, 4H, -CH₂Ph); 3,63 (t, 2H, ³J_{HH}=5,85Hz, -CH₂OH); 3,41 – 2,93 (2m, 4H, -CH₂NH-); 1,83 – 1,23 (m, 15H, -CH-/ -CH₂-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 158,31 (-NHCOO-); 137,71 (C₁(Ph)); 129,61; 129,19; 129,14 (C₂-C₅(Ph)); 67,71 (-CH₂Ph); 63,89 (-CH₂OH); 42,33 (-CH₂NH-); 40,40 (-CH-); 33,63; 30,48; 30,37; 30,25; 30,15; 27,73; 26,54 (-CH₂-). **MS** (ESI) 493,4 [M+Na]⁺. Ber. C₂₇H₃₈N₂O₅: 470,60.

d) [2-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-13-hydroxytridecyl]-carbamidsäurebenzylester: **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 7,36 – 7,26 (m, 10H, -Ph); 5,08 (s, 4H, -CH₂Ph); 3,60 (t, 2H, ³J_{HH}=5,85Hz, -CH₂OH); 3,39 – 2,91 (2m, 4H, -CH₂NH-); 1,80 – 1,21 (m, 21H, -CH-/ -CH₂-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 157,18 (-NHCOO-); 136,58 (C₁(Ph)); 128,39; 127,95; 127,91 (C₂-C₅(Ph)); 66,46 (-CH₂Ph); 62,60 (-CH₂OH); 41,22 (-CH₂NH-); 39,22 (-CH-); 32,49; 29,52; 29,28; 29,27; 29,25; 29,21; 29,14; 26,64; 25,48 (-CH₂-). **MS** (ESI): 535,5 [M+Na]⁺. Ber. C₃₀H₄₄N₂O₅: 512,68.

6.1.2.3. Darstellung der (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxy-cholan-24-säure- ω -benzyloxycarbonylamino- ψ -(benzyloxycarbonyl-aminomethyl)-alkylester, (ChCxNZ)

Ein Äquivalent CxAZ, 1,1 Äquivalente Cholsäure, 1,12 Äquivalente CME-CDI und 0,1 Äquivalente DMAP werden in abs. Methylenchlorid 2 Tage bei RT gerührt. Man gibt erneut 1,1 Äquivalente Cholsäure und 1,12

Äquivalente CME-CDI zu und rührt für weitere zwei Tage bei RT. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum vollständig abgezogen und der Rückstand zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels wird durch FC gereinigt (LM Chloroform/Methanol 20:1; R_F ca. 0,15 – 0,2). Bei Cholsäure niedriger Reinheit empfiehlt eine nochmalige Reinigung des Produktes durch Chromatographie mit Ethylacetat. Verunreinigungen werden durch Ansprühen mit Vanillin/Schwefelsäure sichtbar. Die Produkte verbleiben nach Abzug des Lösungsmittels als weiße Schäume, die zur vollständigen Befreiung vom Lösungsmittel sorgfältig zerstoßen und im Feinvakuum getrocknet werden sollten. Die Ausbeuten liegen um 60% der Theorie.

a) (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxy-cholan-24-säure-6-benzyloxycarbonylamino-5-(benzyloxycarbonylaminomethyl)-hexylester: **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 7,33 – 7,25 (m, 10H, -Ph); 5,06 (s, 4H, -CH₂Ph); 4,03 (t, 2H, ³J_{HH}=6,15Hz, -OCH₂CH₂-); 3,91 (m, 1H, H12); 3,80 (m, 1H, H7); 3,42 (m, 1H, H3); 3,43 – 2,96 (m, 4H, -CH₂NH-); 2,36 – 2,14 (2m, 4H, H23/H9/H4 α); 1,91 – 1,01 (m, 26H, -CH₂-/-CH-); 0,95 (d, 3H, ³J_{HH}=6,3Hz, H21); 0,90 – 0,87 (m, 1H, H1 β); 0,85 (s, 3H, H19); 0,64 (s, 3H, H18). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 175,75 (-COO-, C24); 158,37 (-NHCOO-); 137,75 (C₁(Ph)); 129,61; 129,18; 129,13 (C₂-C₅(Ph)); 74,04 (-CHOH, C12); 72,90 (-CHOH, C3); 69,43 (-CHOH, C7); 67,72 (-CH₂Ph); 64,96 (-COOCH₂-); 47,95 (-CH-, C17); 47,42 (-C-, C13); 42,66; 42,49 (-CH-, C5/C14); 42,26 (-CH₂NH-); 40,50 (-CH₂-/-CH-, C4/C8/-CH(CH₂NH-)₂); 36,28 (-CH₂-, C1); 36,23 (-CH-, C20); 35,73 (-CH₂-/-C-, C6/C10); 32,26 (-CH₂-, C2); 31,89; 31,41 (-CH₂-, C22/C23); 29,96; 29,78; 29,17 (-CH₂-, C11/-CH₂-); 28,47 (-CH₂-, C16); 27,35 (-CH-, C9); 24,24 (-CH₂-, C15/-CH₂-); 23,43 (-CH₃, C19); 18,26 (-CH₃, C21); 13,42 (-CH₃, C18). **MS** (ESI): 827,9 [M+Na]⁺. Ber. C₄₇H₆₈N₂O₉: 805,05.

b) (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxy-cholan-24-säure-8-benzyloxycarbonylamino-7-(benzyl-oxycarbonylaminomethyl)-octylester: **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 7,31 – 7,26 (m, 10H, -Ph); 5,06 (s, 4H, -CH₂Ph); 4,00 (t, 2H, ³J_{HH}=6,4Hz, -OCH₂CH₂-); 3,90 (m, 1H, H12); 3,78 (m, 1H, H7); 3,39 (m, 1H, H3); 3,30 – 2,89 (m, 4H, -CH₂NH-); 2,35 – 2,18 (2m, 4H, H23/H9/H4 α); 1,87 – 1,00 (m, 30H, -CH₂-/-CH-); 0,94 (d, 3H, ³J_{HH}=5,5Hz, H21); 0,86 (m, 1H, H1 β); 0,84 (s, 3H, H19); 0,63 (s, 3H, H18). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 174,52 (-COO-, C24); 157,18 (-NHCOO-); 136,59 (C₁(Ph)); 128,41; 127,98; 127,93 (C₂-C₅(Ph)); 72,86 (-CHOH, C12); 71,70 (-CHOH, C3); 68,21 (-CHOH, C7); 66,48 (-CH₂Ph); 64,13 (-COOCH₂-); 46,76 (-CH-, C17); 46,19 (-C-, C13); 41,39; 41,31 (-CH-, C5/C14); 41,20 (-CH₂NH-); 39,29; 39,23 (-CH₂-/-CH-, C4/C8/-CH(CH₂NH-)₂); 35,13 (-CH₂-, C1); 35,07 (-CH-, C20); 34,53 (-CH₂-/-C-, C6/C10); 31,14 (-CH₂-, C2); 30,74; 30,11 (-CH₂-, C22/C23); 29,19; 29,15; 29,31; 27,92; 27,28 (-CH₂-, C11/-CH₂-); 26,56 (-CH₂-, C16); 26,09 (-CH-, C9); 25,57 (-CH₂-); 22,97 (-CH₂-, C15); 22,21 (-CH₃, C19); 17,02 (-CH₃, C21); 12,19 (-CH₃, C18). **MS** (ESI): 855,7 [M+Na]⁺. Ber. C₄₉H₇₂N₂O₉: 833,10.

c) (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxy-cholan-24-säure-10-benzyloxycarbonylamino-9-(benzyl-oxycarbonylaminomethyl)-decylester: **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 7,38 – 7,35 (m, 10H, -Ph); 5,10 (s, 4H, -CH₂Ph); 4,07 (t, 2H, ³J_{HH}=6,15Hz, -OCH₂CH₂-); 4,03 (m, 1H, H12); 3,97 (m, 1H, H7); 3,42 (m, 1H, H3); 3,56 – 2,95 (m, 4H, -CH₂NH-); 2,45 – 2,10 (2m, 4H, H23/H9/H4 α); 1,98 – 1,00 (m, 34H, -CH₂-/-CH-); 0,97 (d, 3H, ³J_{HH}=6,3Hz, H21); 0,89 (s, 3H, H19); 0,68 (s, 3H, H18). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 175,65 (-COO-, C24); 158,31 (-NHCOO-); 137,72 (C₁(Ph)); 129,60; 129,17; 129,13 (C₂-C₅(Ph)); 74,02 (-CHOH, C12); 72,87 (-CHOH, C3); 69,39 (-CHOH, C7); 67,69 (-CH₂Ph); 65,36 (-COOCH₂-); 48,00 (-CH-, C17); 47,37 (-C-, C13); 42,64; 42,43 (-CH-, C5/C14); 42,36 (-CH₂NH-); 40,44; 36,23; 36,19 (-CH₂-/-CH-, C4/C8/-CH(CH₂NH-)₂); 35,66 (-CH₂-, C1);

35,60 (-CH-, C20); 32,35 (-CH₂-/-C-, C6/C10); 31,93 (-CH₂-, C2); 31,32; 30,59 (-CH₂-, C22/C23); 30,43; 30,26; 30,04; 29,51; 29,10; 28,41 (-CH₂-, C11/-CH₂-); 27,83 (-CH₂-, C16); 27,32 (-CH-, C9); 26,79 (-CH₂-); 24,11 (-CH₂-, C15); 23,36 (-CH₃, C19); 18,19 (-CH₃, C21); 13,36 (-CH₃, C18). **MS** (ESI): 883,7 [M+Na]⁺. Ber. C₅₁H₇₆N₂O₉: 861,16.

d) (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxy-cholan-24-säure-13-benzyloxycarbonylamino-12-(benzyl-oxycarbonylaminomethyl)-tridecylester: **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 7,35 – 7,27 (m, 10H, -Ph); 5,09 (s, 4H, -CH₂Ph); 4,05 (t, 2H, ³J_{HH}=6,15Hz, -OCH₂CH₂-); 3,99 (m, 1H, H12); 3,86 (m, 1H, H7); 3,50 (m, 1H, H3); 3,42 – 2,98 (m, 4H, -CH₂NH-); 2,40 – 2,15 (2m, 4H, H23/H9/H4 α); 1,97 – 1,05 (m, 40H, -CH₂-/-CH-); 0,98 (d, 3H, ³J_{HH}=6,3Hz, H21); 0,90 (m, 1H, H1 β); 0,89 (s, 3H, H19); 0,68 (s, 3H, H18). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 175,68 (-COO-, C24); 158,33 (-NHCOO-); 137,78 (C₁(Ph)); 129,61; 129,17; 129,13 (C₂-C₅(Ph)); 74,07 (-CHOH, C12); 72,89 (-CHOH, C3); 69,43 (-CHOH, C7); 67,69 (-CH₂Ph); 65,45 (-COOCH₂-); 48,03 (-CH-, C17); 47,43 (-C-, C13); 42,62; 42,51 (-CH-, C5/C14); 42,44 (-CH₂NH-); 40,51 (-CH-, C8/-CH(CH₂NH-)₂); 36,32 (-CH₂-, C1); 36,25 (-CH-, C20); 35,75 (-CH₂-/-C-, C6/C10); 32,38 (-CH₂-, C2); 31,96; 31,38 (-CH₂-, C22/C23); 30,80; 30,54; 30,48; 30,45; 30,19; 29,62; 29,17; 28,47 (-CH₂-, C11/-CH₂-); 27,92 (-CH₂-, C16); 27,32 (-CH-, C9); 26,89 (-CH₂-); 24,19 (-CH₂-, C15); 23,43 (-CH₃, C19); 18,26 (-CH₃, C21); 13,42 (-CH₃, C18). **MS** (ESI): 926,2 [M+Na]⁺. Ber. C₅₄H₈₂N₂O₉: 903,24.

6.1.2.4. Darstellung der (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxy-cholan-24-säure- ω -amino- ψ -aminomethyl-alkylester, (ChCxAmine)

1g ChCxNZ wird zusammen mit Teflonrührkörper in einem 500 ml Kolben vorgelegt und mit 250 ml abs. Ethanol versetzt. Man gibt 20 mg Palladiumkohle (10%ig) über einen Trichter zu und sekuriert dreimal sorgfältig. Anschließend wird mit Wasserstoff gespült und unter schnellem Rühren für 24 Stunden bei RT und geringem Wasserstoffüberdruck hydriert. Im Falle einer leckfreien Apparatur kann die Zeit auch nach Verbrauch bemessen werden. Nach Beendigung wird mittels 0,22 μ m PTFE-Spritzenfilter vom Katalysator getrennt. Nach Abzug des Lösungsmittels verbleibt das Produkt als weißer Schaum; es empfiehlt sich wiederum das sorgfältige Zerstoßen und Feinvakuumtrocknung. Zu Prüfung der Reinheit sollte mittels DC (LM Ethylacetat bzw. Methanol/Triethylamin 95:5; Detektion mit Vanillin/Schwefelsäure) kontrolliert werden. Gegebenenfalls kann Reinigung durch FC erfolgen. Die Ausbeuten liegen bei 95%.

a) (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxy-cholan-24-säure-6-amino-5-aminomethylhexylester: **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,04 (t, ³J_{HH}=6,25Hz, 2H, -OCH₂CH₂-); 3,91 (m, 1H, H12); 3,79 (m, 1H, H7); 3,44 (m, 1H, H3); 3,01 – 2,60 (2m, 4H, -CH₂NH₂); 2,37 – 2,18 (2m, 4H, H23/H9/H4 α); 1,95 – 1,06 (m, 26H, -CH₂-/-CH-); 0,96 (d, 3H, ³J_{HH}=6,3Hz, H21); 0,93 (m, 1H, H1 β); 0,91 (s, 3H, H19); 0,70 (s, 3H, H18). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 174,38 (-COO-, C24); 72,76 (-CHOH, C12); 71,54 (-CHOH, C3); 68,08 (-CHOH, C7); 63,97 (-COOCH₂-); 46,70 (-CH-, C17); 46,27 (-C-, C13); 43,58 (-CH₂NH₂); 42,41; 41,57 (-CH-, C5/C14); 39,58 (-CH₂-, C4); 39,44 (-CH-, C8/-CH(CH₂NH₂)₂); 35,21 (-CH₂-, C1); 35,16 (-CH-, C20); 34,67; 34,57 (-CH₂-/-C-, C6/C10); 31,18; 30,89 (-CH₂-, C22/C23); 30,34 (-CH₂-, C2); 29,45; 28,82 (-CH₂-); 28,16 (-CH₂-, C11/C16); 27,44 (-CH₂-); 26,29 (-CH-, C9); 23,27 (-CH₂-, C15); 22,40 (-CH₃, C19); 17,19 (-CH₃, C21); 12,36 (-CH₃, C18). **MS** (ESI): 537,4 [M+H]⁺. Ber. C₃₁H₅₆N₂O₅: 536,79.

b) (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxy-cholan-24-säure-8-amino-7-aminomethyloctylester: **¹H-NMR** (CD₃OD) [δ ppm]: 4,07 (t, ³J_{HH}=6,25Hz, 2H, -OCH₂CH₂-); 3,94 (m, 1H, H12); 3,79 (m, 1H, H7); 3,37 (m, 1H, H3); 3,20 –

2,90 (2m, 4H, -CH₂NH₂); 2,44 – 2,21 (2m, 4H, H23/H9/H4α); 2,00 – 1,01 (m, 30H, -CH₂-/-CH-); 1,00 (d, 3H, ³J_{HH}=6,1Hz, H21); 0,93 – 0,87 (m, 1H, H1β); 0,85 (s, 3H, H19); 0,65 (s, 3H, H18). ¹³C-NMR (CD₃OD) [δ ppm]: 176,00 (-COO-, C24); 73,89 (-CHOH, C12); 72,77 (-CHOH, C3); 68,98 (-CHOH, C7); 65,40 (-COOCH₂-); 47,99 (-CH-, C17); 47,42 (-C-, C13); 44,86 (-CH₂NH₂); 43,10; 42,99 (-CH-, C5/C14); 40,92 (-CH-, C8/-CH(CH₂NH₂)₂); 40,40 (-CH₂-, C4); 36,69 (-CH-, C20); 36,46 (-CH₂-, C1); 35,84 (-CH₂-/-C-, C6/C10); 32,33; 32,20 (-CH₂-, C22/C23); 31,15 (-CH₂-, C2); 30,87; 30,37; 29,66 (-CH₂-, -CH₂-/C11); 28,68 (-CH₂-, C16); 27,85 (-CH-, C9); 27,59; 26,89 (-CH₂-); 24,20 (-CH₂-, C15); 23,21 (-CH₃, C19); 17,63 (-CH₃, C21); 13,03 (-CH₃, C18). **MS** (ESI): 565,6 [M+H]⁺. Ber. C₃₃H₆₀N₂O₅: 564,84.

c) (3α,5β,7α,12α)-3,7,12-Trihydroxy-cholan-24-säure-10-amino-9-aminomethyldecylester: ¹H-NMR (CD₃OD) [δ ppm]: 4,05 (t, ³J_{HH}=6,25Hz, 2H, -OCH₂CH₂-); 3,94 (m, 1H, H12); 3,80 (m, 1H, H7); 3,32 (m, 1H, H3); 3,20 – 2,90 (2m, 4H, -CH₂NH₂); 2,37 – 2,16 (2m, 4H, H23/H9/H4α); 2,00 – 1,05 (m, 34H, -CH₂-/-CH-); 1,00 (d, 3H, ³J_{HH}=6,1Hz, H21); 0,91 (s, 3H, H19); 0,70 (s, 3H, H18). ¹³C-NMR (CD₃OD) [δ ppm]: 176,11 (-COO-, C24); 73,93 (-CHOH, C12); 72,83 (-CHOH, C3); 69,02 (-CHOH, C7); 65,41 (-COOCH₂-); 48,03 (-CH-, C17); 47,45 (-C-, C13); 43,16; 43,05 (-CH-, C5/C14); 41,52 (-CH₂NH₂); 40,97 (-CH-, C8/-CH(CH₂NH₂)₂); 40,44 (-CH₂-, C4); 36,74 (-CH-, C20); 36,47 (-CH₂-, C1); 35,88; 35,84 (-CH₂-/-C-, C6/C10); 32,37; 32,23 (-CH₂-, C22/C23); 31,18 (-CH₂-, C2); 30,59; 30,45; 30,13; 29,98; 29,69 (-CH₂-, -CH₂-); 29,96 (-CH₂-, C11); 28,65 (-CH₂-, C16); 27,88 (-CH-, C9); 27,05; 26,97 (-CH₂-); 24,16 (-CH₂-, C15); 23,14 (-CH₃, C19); 17,56 (-CH₃, C21); 12,93 (-CH₃, C18). **MS** (ESI): 593,6 [M+H]⁺. Ber. C₃₅H₆₄N₂O₅: 592,89.

d) (3α,5β,7α,12α)-3,7,12-Trihydroxy-cholan-24-säure-13-amino-12-aminomethyltridecylester: ¹H-NMR (CD₃OD) [δ ppm]: 4,05 (t, ³J_{HH}=6,25Hz, 2H, -OCH₂CH₂-); 3,94 (m, 1H, H12); 3,79 (m, 1H, H7); 3,30 (m, 1H, H3); 3,21 – 2,90 (2m, 4H, -CH₂NH₂); 2,41 – 2,16 (2m, 4H, H23/H9/H4α); 2,06 – 1,04 (m, 34H, -CH₂-/-CH-); 1,00 (d, 3H, ³J_{HH}=6,25Hz, H21); 0,93 (m, 1H, H1β); 0,91 (s, 3H, H19); 0,70 (s, 3H, H18). ¹³C-NMR (CD₃OD) [δ ppm]: 176,15 (-COO-, C24); 73,82 (-CHOH, C12); 72,66 (-CHOH, C3); 68,89 (-CHOH, C7); 65,23 (-COOCH₂-); 47,85 (-CH-, C17); 47,27 (-C-, C13); 42,93; 42,81 (-CH-, C5/C14); 41,33 (-CH₂NH₂); 40,77 (-CH-, C8/-CH(CH₂NH₂)₂); 40,22 (-CH₂-, C4); 36,59 (-CH-, C20); 36,22; 35,67 (-CH₂-/-C-, C1/C6/C10); 32,13; 32,04 (-CH₂-, C22/C23); 30,94 (-CH₂-, C2); 30,49; 30,44; 30,36; 30,04; 29,50 (-CH₂-, -CH₂-); 29,34 (-CH₂-, C11); 28,42 (-CH₂-, C16); 27,65 (-CH-, C9); 26,84; 26,79 (-CH₂-); 23,95 (-CH₂-, C15); 22,89 (-CH₃, C19); 17,32 (-CH₃, C21); 12,72 (-CH₃, C18). **MS** (ESI): 635,6 [M+H]⁺. Ber. C₃₈H₇₀N₂O₅: 634,97.

6.1.3. Darstellung der asymmetrischen Diaminliganden

6.1.3.1. Darstellung der N¹-[ω-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-ethan-1,2-diamine, (THPCxEDA)

Die Darstellung erfolgte analog einer Vorschrift von Miller et al.^[129] Dazu wird ein Äquivalent des entsprechenden 2-(ω-Halogenalkyloxy)-tetrahydro-2H-pyrans zu 30 Äquivalenten 1,2-Diaminoethan bei 5°C (Kühlung mittels Eiswasserbad) gegeben und 6 Stunden bei 70 °C im geschlossenen Kolben gerührt. Hierfür sollte unbedingt eine PTFE-Manschette eingesetzt werden, um ein Festsetzen des Schliffes zu verhindern. Nach Ablauf der Reaktionszeit destilliert man das überschüssige Ethylendiamin unter Membranpumpenvakuum ab und fraktioniert im Feinvakuum. Man erhält die Verbindungen als farblose Öle in Ausbeuten um 85%.

a) N¹-[4-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-butyl]-ethan-1,2-diamin: Sdp.: 118 – 125°C/10⁻³ mbar; **IR** (ATR) [ν̄ cm⁻¹]: 3299; 2937; 2866; 1586; 1453; 1352; 1119; 1076; 1021. **Raman** [ν̄ cm⁻¹]: 3307; 2940; 2866; 1440; 1349;

1285; 813. ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 4,54 (m, 1H, -OCHO-); 3,82 – 3,34 (4m, 4H, -CH₂O-); 2,78 – 2,76 (m, 2H, -CH₂NH₂); 2,65 – 2,60 (2m, 4H, -CH₂NHCH₂-); 1,77 – 1,46 (m, 10H, -CH₂-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 98,61 (-OCHO-); 67,25; 62,13 (-CH₂O-); 52,48 (-NHCH₂CH₂NH₂); 49,58 (-CH₂NH-); 41,75 (-CH₂NH₂); 30,69; 27,52; 26,96; 25,43; 19,57 (-CH₂-). MS (EI, 70 eV) [m/z]: 216 [M]⁺; 102 (100%). EA [%] ber. C₁₁H₂₄N₂O₂ (216,32): C 61,07; H 11,18; N 12,95. Gef.: C 60,72; H 10,45; N 12,23.

b) N¹-[6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexyl]-ethan-1,2-diamin: Sdp.: 135 – 140°C/10⁻³ mbar; ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 4,53 (m, 1H, -OCHO-); 3,85 – 3,31 (4m, 4H, -CH₂O-); 2,78 – 2,74 (m, 2H, -CH₂NH₂); 2,63 – 2,55 (2m, 4H, -CH₂NHCH₂-); 1,85 – 1,26 (m, 14H, -CH₂-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 98,70 (-OCHO-); 67,41; 62,19 (-CH₂O-); 52,55 (-NHCH₂CH₂NH₂); 49,76 (-CH₂NH-); 41,75 (-CH₂NH₂); 30,65; 30,07; 29,58; 27,09; 26,08; 25,38; 19,56 (-CH₂-). MS (EI, 70 eV) [m/z]: 243 [M]⁺; 130 (100%). EA [%] ber. C₁₃H₂₈N₂O₂ (244,37): C 63,89; H 11,55; N 11,46. Gef.: C 63,43; H 10,89; N 11,02.

c) N¹-[8-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-octyl]-ethan-1,2-diamin: Sdp.: 152 – 155°C/10⁻³ mbar; ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 4,54 (m, 1H, -OCHO-); 3,86 – 3,32 (4m, 4H, -CH₂O-); 2,80 – 2,77 (m, 2H, -CH₂NH₂); 2,66 – 2,56 (2m, 4H, -CH₂NHCH₂-); 1,84 – 1,22 (m, 18H, -CH₂-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 98,74 (-OCHO-); 67,55; 62,23 (-CH₂O-); 52,51 (-NHCH₂CH₂NH₂); 49,83 (-CH₂NH-); 41,69 (-CH₂NH₂); 30,69; 30,07; 29,64; 29,40; 29,33; 27,22; 26,09; 25,42; 19,61 (-CH₂-). MS (EI, 70 eV) [m/z]: 273 [M]⁺; 158 (100%). EA [%] ber. C₁₅H₃₂N₂O₂ (272,43): C 66,13; H 11,84; N 10,28. Gef.: C 65,78; H 11,28; N 9,77.

d) N¹-[11-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-undecyl]-ethan-1,2-diamin: Sdp.: 170 – 173°C/10⁻³ mbar; ¹H-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 4,53 (m, 1H, -OCHO-); 3,86 – 3,31 (4m, 4H, -CH₂O-); 2,78 – 2,75 (m, 2H, -CH₂NH₂); 2,64 – 2,54 (2m, 4H, -CH₂NHCH₂-); 1,83 – 1,19 (m, 24H, -CH₂-). ¹³C-NMR (CDCl₃) [δ ppm]: 98,68 (-OCHO-); 67,57; 62,21 (-CH₂O-); 52,61 (-NHCH₂CH₂NH₂); 49,91 (-CH₂NH-); 41,81 (-CH₂NH₂); 30,77; 30,20; 29,74; 29,54; 29,51; 29,45; 27,36; 26,22; 25,52; 19,69 (-CH₂-). MS (EI, 70 eV) [m/z]: 315 [M]⁺; 200 (100%). EA [%] ber. C₁₈H₃₈N₂O₂ (314,51): C 68,74; H 12,18; N 8,91. Gef.: C 68,52; H 11,97; N 8,74.

6.1.3.2. Darstellung der ω-(2-Amino-ethylamino)-alkan-1-ol-dihydrochloride, (HOCxEDA)

1g des jeweiligen N¹-[ω-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-ethan-1,2-diamins wird in Ethanol (10 ml) gelöst und mit konz. HCl (1 ml) versetzt. Man rührt 15 min bei RT, zieht das Lösungsmittel unter Vakuum ab und versetzt den Rückstand mit Ether (20 ml). Der ausgeschiedene weiße Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether gewaschen. Im Falle der sehr gut löslichen kurzkettigen Verbindungen wird alternativ nach dem Rühren mit konz. HCl die Verbindung im Membranvakuum zu Trockne eingeengt, mit wenigen Tropfen Ethanol aufgenommen und mit Ether ausgefällt. Die Verbindungen sind stark hygroskopisch. Die Ausbeuten liegen um 90%.

a) 4-(2-Ammonino-ethylamino)-butan-1-ol-dihydrochlorid: IR (ATR) [ν̄ cm⁻¹]: 3393; 3324; 2942; 2900; 2870; 2747; 2711; 2580; 2514; 2446; 2391; 2002; 1611; 1531; 1464, 1366; 1034; 997; 809. Raman [ν̄ cm⁻¹]: 2970; 2935; 2913; 2870; 2834; 1604; 1461; 1331; 1287; 1159. ¹H-NMR (D₂O) [δ ppm]: 3,48 (t, 2H, ³J_{HH}=6,2Hz, -CH₂OH); 3,27 (m, 4H, -NHCH₂CH₂NH₂); 3,02 (t, 2H, ³J_{HH}=7,7Hz, -CH₂NH-); 1,67 – 1,45 (2m, 4H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₂O) [δ ppm]: 61,01 (-CH₂OH); 48,23 (-NHCH₂-); 44,24 (-CH₂NH-); 35,72 (-CH₂NH₂); 28,49; 22,55 (-CH₂-). MS (EI, 70 eV) [m/z]: 133 [M-2HCl]⁺; 102 (100%). EA [%] ber. C₆H₁₈Cl₂N₂O (205,13): C 35,13; H 8,84; Cl 34,57; N 13,66. Gef.: C 34,49; H 8,53; Cl 32,14; N 13,02.

b) 6-(2-Amino-ethylamino)-hexan-1-ol-dihydrochlorid: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) [δ ppm]: 3,44 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=6,2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 3,25 (m, 4H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 2,98 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7,7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$); 1,61 – 1,19 (3m, 8H, $-\text{CH}_2-$). $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) [δ ppm]: 61,77 ($-\text{CH}_2\text{OH}$); 48,40 ($-\text{NHCH}_2-$); 44,23 ($-\text{CH}_2\text{NH}-$); 35,71 ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$); 31,16; 25,61; 25,53; 24,69 ($-\text{CH}_2-$). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 161 [$\text{M}-2\text{HCl}$] $^+$; 130 (100%). **EA** [%] ber. $\text{C}_8\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (233,18): C 41,21; H 9,51; Cl 30,41; N 12,01. Gef.: C 41,09; H 9,13; Cl 30,01; N 11,84.

c) 8-(2-Amino-ethylamino)-octan-1-ol-dihydrochlorid: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) [δ ppm]: 3,43 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=6,2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 3,25 (m, 4H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 2,96 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7,7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$); 1,59 – 1,17 (3m, 10H, $-\text{CH}_2-$). $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) [δ ppm]: 62,01 ($-\text{CH}_2\text{OH}$); 48,48 ($-\text{NHCH}_2-$); 44,20 ($-\text{CH}_2\text{NH}-$); 35,69 ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$); 31,43; 28,32; 28,21; 25,67; 25,62; 25,06 ($-\text{CH}_2-$). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 189 [$\text{M}-2\text{HCl}$] $^+$; 158 (100%). **EA** [%] ber. $\text{C}_{10}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (261,23): C 45,98; H 10,03; Cl 27,14; N 10,72. Gef.: C 45,72; H 9,56; Cl 25,92; N 10,30.

d) 11-(2-Amino-ethylamino)-undecan-1-ol-dihydrochlorid: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) [δ ppm]: 3,43 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=6,2\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 3,24 (m, 4H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 2,96 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7,7\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$); 1,58 – 1,14 (3m, 16H, $-\text{CH}_2-$). $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) [δ ppm]: 62,07 ($-\text{CH}_2\text{OH}$); 48,50 ($-\text{NHCH}_2-$); 44,21 ($-\text{CH}_2\text{NH}-$); 35,69 ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$); 31,60; 28,91; 28,82; 28,78; 28,68; 28,39; 25,82; 25,70; 25,30 ($-\text{CH}_2-$). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 231 [$\text{M}-2\text{HCl}$] $^+$; 200 (100%). **EA** [%] ber. $\text{C}_{13}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (303,31): C 51,48; H 10,63; Cl 23,38; N 9,24. Gef.: C 51,25; H 10,09; Cl 21,57; N 9,11.

6.1.3.3. Darstellung der N^1 -[ω -(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-propan-1,3-diamine, (THPCxPDA)

Ein Äquivalent des entsprechenden 2-(ω -Halogenoalkyloxy)-tetrahydro-2H-pyrans wird unter Kühlung mittels Eiswasserbad mit 30 Äquivalenten 1,3-Diaminopropan versetzt und 6 Stunden bei 70 °C im geschlossenen Kolben gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit destilliert man das überschüssige Diaminopropan unter Membranpumpenvakuum ab und fraktioniert im Feinvakuum. Man erhält die Verbindungen als farblose Öle in Ausbeuten um 85%.

a) N^1 -[4-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-butyl]-propan-1,3-diamin: Sdp.: 128 – 130°C/10 $^{-3}$ mbar; **IR** (ATR) [$\tilde{\nu}$ cm^{-1}]: 3290; 2936, 2866; 1453; 1352; 1119; 1076; 1021. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm^{-1}]: 3306; 2941; 2866; 1440; 1349; 1286; 813. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 4,54 (m, 1H, $-\text{OCHO}-$); 3,86 – 3,32 (4m, 4H, $-\text{CH}_2\text{O}-$); 2,79 – 2,60 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{NH}_2/-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$); 1,82 – 1,47 (m, 12H, $-\text{CH}_2-$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 98,75 ($-\text{OCHO}-$); 67,38; 62,26 ($-\text{OCH}_2-$); 49,93 ($-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$); 47,94 ($-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$); 40,67 ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$); 33,95 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 30,83; 27,67; 27,02; 25,57; 19,71 ($-\text{CH}_2-$). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 231 [M] $^+$; 85 (100%). **EA** [%] ber. $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (230,35): C 62,57; H 11,38; N 12,16. Gef.: C 61,46; H 12,33; N 11,73.

b) N^1 -[6-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-hexyl]-propan-1,3-diamin: Sdp.: 135 – 140°C/10 $^{-3}$ mbar; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 4,53 (m, 1H, $-\text{OCHO}-$); 3,86 – 3,32 (4m, 4H, $-\text{CH}_2\text{O}-$); 2,79 – 2,55 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{NH}_2/-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$); 1,82 – 1,27 (m, 16H, $-\text{CH}_2-$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 98,78 ($-\text{OCHO}-$); 67,53; 62,32 ($-\text{OCH}_2-$); 50,07 ($-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$); 47,99 ($-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$); 40,68 ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$); 33,83 ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 30,87; 30,11; 27,78; 27,30; 26,27; 25,60; 19,79 ($-\text{CH}_2-$). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 259 [M] $^+$; 85 (100%). **EA** [%] ber. $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ (258,40): C 65,07; H 11,70; N 10,84. Gef.: C 63,62; H 11,96; N 10,15. [M]

c) N^1 -[8-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-octyl]-propan-1,3-diamin: Sdp.: 156 – 162°C/10 $^{-3}$ mbar; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 4,54 (m, 1H, $-\text{OCHO}-$); 3,86 – 3,26 (4m, 4H, $-\text{CH}_2\text{O}-$); 2,79 – 2,54 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{NH}_2/-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$); 1,86 – 1,27 (m, 20H, $-\text{CH}_2-$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 98,73 ($-\text{OCHO}-$); 67,59; 62,26 ($-\text{OCH}_2-$);

OCH₂-); 50,14 (-CH₂NHCH₂-); 47,95 (-CH₂NHCH₂-); 40,63 (-CH₂NH₂); 33,86 (-CH₂CH₂NH₂); 30,84; 30,14; 29,78; 29,52; 29,44; 27,38; 26,23; 25,58; 19,75 (-CH₂-). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 287 [M]⁺; 85 (100%). **EA** [%] ber. C₁₆H₃₄N₂O₂ (286,45): C 67,09; H 11,96; N 9,78. Gef.: C 66,83; H 12,62; N 9,40.

d) N¹-[11-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-undecyl]-propan-1,3-diamin: Sdp.: 178 – 183°C/10⁻³ mbar; **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,54 (m, 1H, -OCHO-); 3,86 – 3,28 (4m, 4H, -CH₂O-); 2,77 – 2,54 (m, 6H, -CH₂NH₂-/CH₂NHCH₂-); 1,83 – 1,24 (m, 26H, -CH₂-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 98,76 (-OCHO-); 67,66; 62,30 (-OCH₂-); 50,22 (-CH₂NHCH₂-); 48,01 (-CH₂NHCH₂-); 40,70 (-CH₂NH₂); 33,97 (-CH₂CH₂NH₂); 30,88; 30,22; 29,83; 29,52; 29,63; 29,60; 29,56; 29,53; 27,47; 26,31; 25,62; 19,78 (-CH₂-). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 329 [M]⁺; 85 (100%). **EA** [%] ber. C₁₉H₄₀N₂O₂ (328,45): C 69,46; H 12,27; N 8,53. Gef.: C 68,41; H 12,40; N 8,54.

6.1.3.4. Darstellung der ω-(3-Amino-propylamino)-alkan-1-ol-dihydrochloride, (HOCxPDA)

1g des jeweiligen N¹-[ω-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-alkyl]-propan-1,3-diamins wird in Ethanol (10 ml) gelöst und mit konz. HCl (1 ml) versetzt. Man rührt 15 min bei RT, zieht das Lösungsmittel unter Vakuum ab und versetzt den Rückstand mit Ether (20 ml). Der ausgeschiedene weiße Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether gewaschen. Im Falle der sehr gut löslichen kurzkettigen Verbindungen wird alternativ nach dem Rühren mit konz. HCl die Verbindung im Membranvakuum zu Trockne eingeengt, mit wenigen Tropfen Ethanol aufgenommen und mit Ether ausgefällt. Die Verbindungen sind stark hygroskopisch. Die Ausbeuten liegen um 90%.

a) 4-(3-Amino-propylamino)-butan-1-ol-dihydrochlorid: **IR** (ATR) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3407; 3342; 2950; 2933; 2918; 2900; 2848; 2771; 2737; 2716; 2527; 2015; 1612; 1529; 1488; 1460; 1364; 1035; 1015; 791. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 2985; 2974; 2949; 2933; 2879; 2837; 2796; 1606; 1462; 1321; 1305; 1159. **¹H-NMR** (D₂O) [δ ppm]: 3,57 – 3,51 (t, 2H, ³J_{HH}=6,1Hz, -CH₂OH); 3,11 – 2,98 (m, 6H, -CH₂NHCH₂-/-CH₂NH₂); 2,04 – 1,96 (m, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂NH₂); 1,67 – 1,53 (m, 4H, -CH₂-). **¹³C-NMR** (D₂O) [δ ppm]: 61,00 (-CH₂OH); 47,75 (-CH₂NH-); 44,55 (-NHCH₂-); 36,80 (-CH₂NH₂); 28,48; 23,86; 22,49 (-CH₂-). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 147 [M-2HCl]⁺; 87 (100%). **EA** [%] ber. C₇H₂₀Cl₂N₂O (219,15): C 38,36; H 9,20; Cl 32,35; N 12,78. Gef.: C 37,52; H 8,97; Cl 32,48; N 12,14.

b) 6-(3-Amino-propylamino)-hexan-1-ol-dihydrochlorid: **¹H-NMR** (D₂O) [δ ppm]: 3,53 – 3,47 (t, 2H, ³J_{HH}=6,1Hz, -CH₂OH) ; 3,09 – 2,94 (m, 6H, -CH₂NHCH₂-/-CH₂NH₂); 2,03 – 1,99 (m, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂NH₂); 1,60 – 1,29 (m, 8H, -CH₂-). **¹³C-NMR** (D₂O) [δ ppm]: 61,77 (-CH₂OH); 47,92 (-CH₂NH-); 44,54 (-NHCH₂-); 36,83 (-CH₂NH₂); 31,12; 25,53; 24,65; 23,87 (-CH₂-). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 175 [M-2HCl]⁺; 87 (100%). **EA** [%] ber. C₉H₂₄Cl₂N₂O (247,21): C 43,73; H 9,79; Cl 28,68; N 11,33. Gef.: C 43,63; H 9,48; Cl 27,41; N 10,90.

c) 8-(3-Amino-propylamino)-octan-1-ol-dihydrochlorid: **¹H-NMR** (D₂O) [δ ppm]: 3,53 – 3,46 (t, 2H, ³J_{HH}=6,1Hz, -CH₂OH); 3,09 – 2,93 (m, 6H, -CH₂NHCH₂-/-CH₂NH₂); 1,99 (m, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂NH₂); 1,59 – 1,24 (m, 12H, -CH₂-). **¹³C-NMR** (D₂O) [δ ppm]: 62,00 (-CH₂OH); 48,01 (-CH₂NH-); 44,52 (-NHCH₂-); 36,82 (-CH₂NH₂); 31,39; 28,29; 28,18; 25,70; 25,56; 25,02; 23,86 (-CH₂-). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 203 [M-2HCl]⁺; 87 (100%). **EA** [%] ber. C₁₁H₂₈Cl₂N₂O (275,26): C 48,00; H 10,25; Cl 25,76; N 10,18. Gef.: C 47,72; H 9,82; Cl 23,90; N 9,74.

d) 11-(3-Amino-propylamino)-undecan-1-ol-dihydrochlorid: $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) [δ ppm]: 3,52 – 3,46 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=6,1\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$); 3,08 – 2,92 (m, 6H, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{-}/-\text{CH}_2\text{NH}_2$); 2,02 – 1,94 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$); 1,58 – 1,19 (m, 18H, $-\text{CH}_2\text{-}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O) [δ ppm]: 62,07 ($-\text{CH}_2\text{OH}$); 48,06 ($-\text{CH}_2\text{NH-}$); 44,57 ($-\text{NHCH}_2\text{-}$); 36,83 ($-\text{CH}_2\text{NH}_2$); 31,63; 28,95; 28,86; 28,81; 28,73; 28,43; 25,91; 25,67; 25,31; 23,89 ($-\text{CH}_2\text{-}$). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 245 [$\text{M}-2\text{HCl}$] $^+$; 87 (100%). **EA** [%] ber. $\text{C}_{14}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ (317,34): C 52,99; H 10,80; Cl 22,34; N 8,83. Gef.: C 51,67; H 10,32; Cl 20,80; N 8,46.

6.2. Versuche zur Syntheseoptimierung durch Malonodinitrilsynthesen

6.2.1. Darstellung von 4-Brombuttersäurebenzylester

3 g (18 mmol) 4-Brombuttersäure werden zusammen mit 4,28 g (36 mmol) frisch destilliertem Thionylchlorid vorgelegt. Man gibt 100 μl DMF vorsichtig hinzu und erhitzt für 45 min am Rückfluß. Anschließend wird das Thionylchlorid im Membranpumpenvakuum unter Erhitzen mit einem Heißluftgebläse vollständig abgezogen. Man kühlt nun unter Stickstoffspülung im Eis-Kochsalzbad ab und versetzt vorsichtig unter Rühren mit Triethylamin/Benzylalkohol (4:1; 18 mmol Benzylalkohol). Das Gemisch wird mit dem Heißluftgebläse auf Siedetemperatur erhitzt und danach noch 30 min bei RT nachgerührt. Nach hydrolytischer Aufarbeitung wird mit Ethylacetat extrahiert und über Na_2SO_4 getrocknet. FC (LM Hexan/Essigester 1:1; R_F 0,64) ergibt das Produkt in 86,9% Ausbeute (4,02 g) als gelbliches Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 7,35 (m, 5H, -Ph); 5,12 (s, 4H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$); 3,44 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=6,5\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{Br}$); 2,54 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7,0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{COO-}$); 2,18 (qnt, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7,0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{-}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 172,44 ($-\text{COO-}$); 135,91 ($\text{C}_1(\text{Ph})$); 128,64; 128,34; 128,25 ($\text{C}_2\text{-C}_5(\text{Ph})$); 66,33 ($-\text{CH}_2\text{Ph}$); 32,45 ($-\text{CH}_2\text{Br}$); 32,36 ($-\text{CH}_2\text{COO-}$); 27,60 ($-\text{CH}_2\text{-}$). **EA** [%] ber. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (257,12): C 51,38; H 5,10. Gef.: C 51,42; H 4,76.

6.2.2. Darstellung von 5,5-Dicyanopentansäurebenzylester

432 mg (18 mmol) NaH werden in 40 ml abs. DMF unter Eiskühlung und Stickstoffbegasung vorgelegt und mit 1,19 g (18 mmol) Malonodinitril, gelöst in 50 ml abs. DMF, tropfenweise über 20 min versetzt. Man rührt anschließend 30 min bei RT nach. Nun werden 4,93 g (19,2 mmol) 4-Brombenzylester in 50 ml abs. DMF zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach der hydrolytischen Aufarbeitung wird dreimal mit insgesamt 600 ml Ether extrahiert, mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels wird mit FC (LM Hexan/Essigester 2:1; R_F 0,31) und anschließend mittels Chromatographie auf RP-18 Kieselgel (LM Methanol/ H_2O 10:1; R_F 0,73) gereinigt. Man erhält 1,65 g Produkt als farbloses Öl (35,5% der Theorie). **IR** (ATR) [$\tilde{\nu}$ cm^{-1}]: 3034; 2912; 1727; 1498; 1455; 1416; 1388; 1354; 1154; 1083; 969. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm^{-1}]: 3065; 2941; 2257; 1733; 1607; 1587; 1445; 1214; 1180; 1158; 1030; 1003; 824; 620; 366. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 7,34 (m, 5H, -Ph); 5,12 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$); 3,73 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}=7,6\text{Hz}$, $-\text{CH}(\text{CN})_2$); 2,57 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7,0\text{Hz}$, $-\text{CH}_2\text{COO-}$); 2,10 – 1,85 (2m, 4H, $-\text{CH}_2\text{-}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 171,76 ($-\text{COO-}$); 135,48 ($\text{C}_1(\text{Ph})$); 128,60; 128,41; 128,27 ($\text{C}_2\text{-C}_5(\text{Ph})$); 112,25 ($-\text{CN}$); 66,66 ($-\text{CH}_2\text{Ph}$); 32,58 ($-\text{CH}_2\text{COO-}$); 30,01 ($-\text{CH}_2\text{-}$); 22,45 ($-\text{CH-}$); 21,77 ($-\text{CH}_2\text{-}$). **MS** (ESI): 241,5 [M]. **EA** [%] ber. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (242,27): C 69,41; H 5,82; N 11,56. Gef.: C 69,46; H 6,15; N 11,63.

6.2.3. Darstellung von 2-[11-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-undecyl]-malononitril, THPC11(CN)₂

Die Darstellung erfolgte nach *Diez-Barra et al.*^[123]: 32,35 g (96,4 mmol) THPC11Br (aus 6.2.2.) werden zusammen mit 12,77 g (192,8 mmol) Malonodinitril und 3 g Aliquat 336 in einem 250 ml Rundkolben vorgelegt. Man versieht mit einem passenden ovalen Teflonrührkörper und gibt 100 Teflonkugeln (Durchmesser 7 mm) zum Ansatz. Die Rührgeschwindigkeit ist so einzustellen, daß dabei keine Kugeln aus dem Kolben geworfen werden. Man kühlt im Eisbad ab und gibt 16,22 g (144,6 mmol) KO^tBu in drei Portionen über drei Stunden zu. Unmittelbar nach Zugabe ist der Kolben mit einem Stopfen locker zu verschließen und mit maximaler Geschwindigkeit zu rühren, um die entstehende Salzmasse zu zerkleinern. Nach Beendigung der Zugabe läßt man bei RT über Nacht nachrühren. Nach hydrolytischer Aufarbeitung wird dreimal mit *n*-Hexan (300 ml) extrahiert und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittels im Vakuum wird durch FC (LM Chloroform; R_F 0,16) gereinigt. Man erhält 11,5 g (37,2% der Theorie) als farbloses Öl. **IR** (ATR) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 2924; 2854; 2255; 1727; 1465; 1441; 1323; 1200; 1136; 1120; 1076; 1021; 986; 904. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 2907; 2854; 2255; 1440; 1302; 1064; 845; 813; 576; 366. **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,55 (m, 1H, -OCHO-); 3,90 – 3,33 (m, 5H, -CH₂O-/-CH-); 2,08 – 1,20 (m, 26H, -CH₂-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 112,50 (-CN); 98,77 (-OCHO-); 67,64; 62,35 (-OCH₂-); 30,89; 30,86; 29,80; 29,53; 29,48; 29,46; 29,35; 29,09; 28,39; 26,61; 26,24; 25,58 (-CH₂-); 22,65 (-CH-); 19,80 (-CH₂-). **MS** (ESI): 343,7 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₁₉H₃₂N₂O₂ (320,47): C 71,21; H 10,06; N 8,74. Gef.: C 71,23; H 10,11; N 8,37.

6.2.4. Darstellung von 6-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-hexan-1-ol

Die Darstellung erfolgte nach *Nishiguchi et al.*^[126]: 19,7 g 1,6-Hexandiol werden in 950 ml Toluol gelöst und mit 50 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran versetzt. Man setzt anschließend 33 ml 5M NaHSO₄-Lösung zu. Das Gemisch wird langsam, ohne die Grenzfläche der beiden Phasen zu verwirbeln, für 3 Stunden bei 30°C gerührt. Anschließend separiert man die organische Phase und wäscht mit ges. NaHCO₃- und NaCl-Lösung. Nach Trocknung über Na₂SO₄ und Abzug des Lösungsmittels im Vakuum reinigt man durch Feinvakuumdestillation. Ausb.: 28,9 g (85,5%). **Sdp.**: 95-100°C/10⁻³ mbar. **IR** (ATR) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3383; 2936; 2862; 1734; 1453; 1441; 1353; 1138; 1120; 1076; 1023; 983. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 2909; 2867; 1440; 1286; 1040; 813. **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,55 (m, 1H, -OCHO-); 3,90 – 3,65 (m, 2H, -CH₂O-); 3,61 (t, 2H, ³J_{HH}=6,6Hz, -CH₂OH); 3,53 – 3,30 (m, 2H, -CH₂O-); 1,87 – 1,30 (m, 14H, -CH₂-). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 98,79 (-OCHO-); 67,45; 62,68 (-OCH₂-); 62,29 (-CH₂OH); 32,64; 30,72; 29,62; 25,98; 25,52; 25,44; 19,64 (-CH₂-). **MS** (ESI): 225,4 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₁₁H₂₂O₃ (202,29): C 65,31; H 10,96. Gef.: C 63,46; H 10,41.

6.3. Substitution der Position 3 der Cholsäure

6.3.1. Synthese der Spacerstrukturen

6.3.1.1. Darstellung der ω -Bromalkansäureethylester

Zu einem Äquivalent ω -Bromalkansäure in abs. Benzol (250 ml/100 mmol) werden zwei Äquivalente Oxalylchlorid bei 0°C addiert. Das Reaktionsgefäß wird anschließend mit einem mit konz. Schwefelsäure gefüllten Blasenähler versehen; man läßt nun 12 h bei RT rühren. Nach Abzug des Lösungsmittels im Membranpumpenvakuum kühlt man das verbliebene Gemisch unter Stickstoffbegasung mit Eiswasser auf 5°C und tropft unter Rühren ein 1:1 Gemisch aus abs. Benzol und abs. Triethylamin zu (100 ml/100 mmol Ansatz).

Anschließend addiert man tropfenweise Ethanol (50 ml/100 mmol Ansatz) und rührt 1 h bei RT. Zur Aufarbeitung wird hydrolysiert (500 ml/100 mmol Ansatz) und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Abzug des Lösungsmittel wird erneut mit Hexan aufgenommen; die Lösung wird 24 h im Kühlschrank belassen, um verbliebenes Triethylammoniumchlorid auszufällen. Man filtriert anschließend, zieht das Lösungsmittel vom Filtrat ab und fraktioniert den Rückstand im Feinvakuum. Man erhält die ω-Bromalkansäureethylester als farblose Öle in Ausbeuten um 65%.

a) 8-Bromooctansäureethylester: **Sdp.**: 91 - 93°C/10⁻³ mbar. **IR** (ATR) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 2931; 2855; 1733; 1464; 1372; 1236; 1180; 1034. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 2963; 2932; 2857; 1734; 1441; 1304; 645; 562. **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,10 (q, 2H, ³J_{HH}=7,1Hz, -OCH₂-); 3,38 (t, 2H, ³J_{HH}=6,6Hz, -CH₂Br); 2,27 (t, 2H, ³J_{HH}=7,3Hz, -CH₂COO-); 1,83 (qnt, 2H, ³J_{HH}=7,1Hz, -CH₂CH₂Br); 1,60 (qnt, 2H, ³J_{HH}=7,4Hz, -CH₂CH₂COO-); 1,50 – 1,31 (m, 6H, -CH₂-); 1,23 (t, 3H, ³J_{HH}=7,3Hz, -CH₃). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 174,11 (-COO-); 60,29 (-OCH₂-); 34,62 (-CH₂CH₂Br); 34,01 (-CH₂COO-); 32,92 (-CH₂Br); 29,41; 28,82; 28,23; 25,18 (-CH₂); 14,44 (-CH₃). **MS** (ESI): 274,9 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₁₀H₁₉BrO₂ (251,16): C 47,82; H 7,62; Br 31,81. Gef.: C 48,10; H 7,56; Br 31,58.

b) 11-Bromoundecansäureethylester: **Sdp.**: 109 - 112°C/10⁻³ mbar. **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 4,10 (q, 2H, ³J_{HH}=7,1Hz, -OCH₂-); 3,38 (t, 2H, ³J_{HH}=6,6Hz, -CH₂Br); 2,26 (t, 2H, ³J_{HH}=7,3Hz, -CH₂COO-); 1,83 (qnt, 2H, ³J_{HH}=7,1Hz, -CH₂CH₂Br); 1,59 (qnt, 2H, ³J_{HH}=7,4Hz, -CH₂CH₂COO-); 1,50 – 1,31 (m, 12H, -CH₂-); 1,23 (t, 3H, ³J_{HH}=7,3Hz, -CH₃). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 173,52 (-COO-); 60,09 (-OCH₂-); 34,41 (-CH₂CH₂Br); 33,94 (-CH₂COO-); 32,88 (-CH₂Br); 29,39; 29,35; 29,24; 29,15; 28,77; 28,21; 25,02 (-CH₂); 14,34 (-CH₃). **MS** (ESI): 317,3 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₁₃H₂₅BrO₂ (293,24): C 53,25; H 8,59; Br 22,35. Gef.: C 53,24; H 8,29; Br 25,23.

6.3.1.2. Darstellung von Benzotriazol-1-carbonsäurebenzylester, (BTAZ)

Die Darstellung erfolgte nach Wunsch et al.^[118]: Zu einer Lösung von 119 g (1 mol) Benzotriazol und frisch destilliertem Chlorameisensäurebenzylester (170,6 g; 1 mol) in THF (1500 ml) wird unter Rühren tropfenweise 139 ml (1 mol) Triethylamin gegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird 30 min bei RT gerührt. Anschließend wird das ausgefallene Triethylammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bis zur öligen Konsistenz konzentriert. Man nimmt mit Ethylacetat (1000 ml) auf, erhitzt 15 min am Rückfluß und filtriert heiß. Aus dem Filtrat scheiden sich nach 24 h im Kühlschrank gelbliche Kristalle aus, die abgesaugt und erneut aus Ethylacetat umkristallisiert werden. Auf diese Weise erhält man das Produkt als farblose Kristalle in einer Ausbeute von 86,4% (219,1 g). **Smp.**: 107 - 109°C. **IR** (ATR) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 1750; 1452; 1365; 1289; 1261; 1215; 1043; 906. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3060; 1746; 1595; 1369; 1234; 1003; 944; 870; 781. **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 8,16 – 7,34 (m, 9H, BTA/-Ph); 5,61 (s, 2H, -CH₂Ph). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 148,64 (-COO-); 145,66 (C₁(Ph)); 133,77; 131,56; 129,98; 128,96; 128,66; 125,56; 120,23; 113,27; 70,33 (-CH₂Ph). **MS** (ESI): 276,4 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₁₄H₁₁N₃O₂ (253,26): C 66,40; H 4,38; N 16,59. Gef.: C 65,92; H 4,60; N 15,96.

6.3.1.3. Darstellung von (2-Aminoethyl)-carbamidsäurebenzylester-Hydrochlorid, (MZEDA)

10 ml Ethylendiamin (149 mmol) werden in 500 ml abs. THF vorgelegt. Man gibt 37,7 g (149 mmol) BTAZ zu und rührt für 1 h bei RT. DC-Kontrolle (KG 60; CHCl₃/MeOH= 20:1) zeigt, daß kein Ausgangsstoff mehr vorhanden ist (R_F 0,31 (Benzotriazol); R_F 0,08 (MZEDA); Kontrolle: R_F 0,87 (BTAZ)). Die Produkte

werden separiert, indem der gesamte Ansatz über eine Schicht KG 60 (d=7cm, h=40 cm) gegeben und mit THF eluiert wird. Man erhält auf diese Weise nach Abzug des Lösungsmittels 21,4 g (74%) MZEDA als gelbliches Öl und eine Mischfraktion, die weiteres Produkt enthält. Zur Überführung in das Hydrochlorid wird mit Ethylacetat aufgenommen und tropfenweise mit konz. HCl versetzt. Der ausgeschiedene weiße Niederschlag wird abgesaugt, mit kaltem Ethylacetat gewaschen und im Feinvakuum getrocknet. **IR** (ATR) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3341; 3037; 2916, 2887; 1695; 1610; 1521; 1467, 1454, 1298; 1256; 1172, 1158, 1140, 1011, 975, 944. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3062; 2971; 2930; 2891; 1608; 1586; 1452; 1217; 1030; 1003; 842; 622. **¹H-NMR** (CD₃OD) [δ ppm]: 7,42 – 7,25 (m, 5H, -Ph); 5,10 (s, 2H, -CH₂Ph); 3,42 (m, 2H, -NHCH₂-); 3,06 (m, 2H, -CH₂NH₃⁺). **¹³C-NMR** (CD₃OD) [δ ppm]: 159,14 (-COO-); 137,92 (C₁(Ph)); 129,40; 129,01; 128,88 (-Ph); 67,80 (-CH₂Ph); 41,02 (-CH₂NH₃⁺); 39,46 (-NHCH₂-). **MS** (ESI): 195,1 [M-Cl]⁺. **EA** [%] ber. C₁₀H₁₅ClN₂O₂ (230,69): C 52,06; H 6,55; Cl 15,37; N 12,14. Gef.: C 51,81; H 6,59; Cl 11,95; N 11,73.

6.3.1.4. Darstellung der (2-Benzyloxycarbonylamino-ethyl)-(ω-ethoxycarbonyl-alkyl)-ammoniumchloride, (MZEDACxSOEt)

Die Synthese erfolgte analog einer Methode von Huang et al.^[143] Ein Äquivalent MZEDA und ein Äquivalent des entsprechenden ω-Halogenalkansäureethylesters werden zusammen mit 3 Äquivalenten K₂CO₃ und einer Spatelspitze KI in abs. DMF für 24 h bei 70°C gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird hydrolytisch aufgearbeitet und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit ges. Kochsalzlösung gewaschen und mit Na₂SO₄ getrocknet. Die Reinigung erfolgt durch FC (Ethylacetat/Hexan/NEt₃, 4:1:0,1; RF 0,1 – 0,25). Zur Überführung in die Hydrochloride zieht man das Lösungsmittel im Vakuum ab und trocknet den Rückstand im Feinvakuum. Anschließend Aufnahme des Rückstandes mit Ethylacetat und tropfenweise Addition von konz. HCl ergibt die Hydrochloride als weiße voluminöse Niederschläge. Nach dem Waschen mit kaltem Ethylacetat/Ethanol (20:1) wird im Feinvakuum getrocknet. Die Ausbeuten liegen um 35%.

a) (2-Benzyloxycarbonylamino-ethyl)-(3-ethoxycarbonyl-propyl)-ammoniumchlorid: **IR** (ATR): 3321; 2916; 2849; 1732; 1683; 1551; 1469; 1452; 1322; 1280; 1180; 1148; 1078; 1024; 1003. **Raman**: 3076; 2973; 2912; 2876; 1716; 1452; 1388; 1315, 1292; 1215; 1118; 1036; 1002. **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 7,35 – 7,30 (m, 5H, -Ph); 5,08 (s, 2H, -CH₂Ph); 4,13 – 4,04 (m, 4H, -CH₂NHCO-/-COOCH₂CH₃); 3,29 (bs, 2H, -CH₂NHCH₂-); 2,35 (t, 2H, ³J_{HH}=7,4Hz, -CH₂COOEt); 1,91 (m, 2H, -CH₂CH₂-); 1,22 (t, 2H, ³J_{HH}=7,3Hz, -CH₃). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 172,74 (-COOEt); 156,66 (-NHCOO-); 136,29 (C₁(Ph)); 128,34; 127,95; 127,90 (-Ph); 66,73 (-CH₂Ph); 63,98 (-CH₂NHCOO-); 60,42 (-CH₂CH₃); 41,16 (-CH₂NHCH₂-); 30,83 (-CH₂COOEt); 24,45 (-CH₂CH₂COOEt); 14,22 (-CH₃). **MS** (ESI): 375,8 [M+Na+OAc]⁺. **EA** [%] ber. C₁₆H₂₅ClN₂O₄ (344,83): C 55,73; H 7,31; N 8,12. Gef.: C 56,02; H 6,76; N 7,87.

b) (2-Benzyloxycarbonylamino-ethyl)-(5-ethoxycarbonyl-pentyl)-ammoniumchlorid: **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 7,33 – 7,27 (m, 5H, -Ph); 5,08 (s, 2H, -CH₂Ph); 4,12 – 4,00 (m, 4H, -CH₂NHCO-/-COOCH₂CH₃); 3,29 (bs, 2H, -CH₂NHCH₂-); 2,27 (t, 2H, ³J_{HH}=7,4Hz, -CH₂COOEt); 1,66 – 1,32 (2m, 6H, -CH₂-); 1,22 (t, 2H, ³J_{HH}=7,3Hz, -CH₃). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 173,37 (-COOEt); 156,89 (-NHCOO-); 136,27 (C₁(Ph)); 128,32; 127,94; 127,89 (-Ph); 66,68 (-CH₂Ph); 64,74 (-CH₂NHCOO-); 60,20 (-CH₂CH₃); 41,25; 41,05 (-

$\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NH}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -); 34,18 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{COOEt}$); 28,63; 25,43; 24,57 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -); 14,24 ($-\text{CH}_3$). **MS** (ESI): 403,6 $[\text{M}+\text{Na}+\text{OAc}]^+$. **EA** [%] ber. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (372,9): C 57,98; H 7,84; N 7,51. Gef.: C 58,96; H 7,34; N 7,01.

c) (2-Benzyloxycarbonylamino-ethyl)-(7-ethoxycarbonyl-heptyl)-ammoniumchlorid: **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3) [δ ppm]: 7,33 – 7,27 (m, 5H, -Ph); 5,08 (s, 2H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$); 4,12 – 4,00 (m, 4H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NHCO-/-COO}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_3$); 3,29 (bs, 2H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NH}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -); 2,27 (t, 2H, $^3\text{J}_{\text{HH}}=7,4\text{Hz}$, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{COOEt}$); 1,66 – 1,32 (2m, 10H, $-\text{CH}_2$ -); 1,22 (t, 2H, $^3\text{J}_{\text{HH}}=7,3\text{Hz}$, $-\text{CH}_3$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3) [δ ppm]: 173,69 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\text{OEt}$); 157,05 ($-\text{NHCOO-}$); 136,39 ($\text{C}_1(\text{Ph})$); 128,40; 128,01; 127,95 (-Ph); 66,74 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$); 65,08 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NHCOO-}$); 60,12 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_3$); 41,33; 41,12 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NH}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -); 34,26 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{COOEt}$); 28,89; 28,84; 28,79; 25,61; 24,79 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -); 14,17 ($-\text{CH}_3$). **MS** (ESI): 431,5 $[\text{M}+\text{Na}+\text{OAc}]^+$. **EA** [%] ber. $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (400,94): C 59,91; H 8,30; N 6,99. Gef.: C 61,56; H 7,72; N 6,43.

d) (2-Benzyloxycarbonylamino-ethyl)-(10-ethoxycarbonyl-decyl)-ammoniumchlorid: **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3) [δ ppm]: 7,35 – 7,26 (m, 5H, -Ph); 5,08 (s, 2H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$); 4,15 – 3,93 (m, 4H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NHCO-/-COO}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_3$); 3,29 (bs, 2H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NH}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -); 2,26 (t, 2H, $^3\text{J}_{\text{HH}}=7,4\text{Hz}$, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{COOEt}$); 1,59 – 1,15 (m, 19H, $-\text{CH}_2$ -/ $-\text{CH}_3$). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3) [δ ppm]:]: 174,13 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\text{OEt}$); 157,26 ($-\text{NHCOO-}$); 136,86 ($\text{C}_1(\text{Ph})$); 128,87; 128,45; 127,38 (-Ph); 67,41 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$); 60,67 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_3$); 48,90; 48,72 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NH}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -); 38,17 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{NHCOO-}$); 34,95 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{COOEt}$); 28,89; 28,84; 28,79; 25,61; 24,79 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -); 14,17 ($-\text{CH}_3$). **MS** (ESI): 473,8 $[\text{M}+\text{Na}+\text{OAc}]^+$. **EA** [%] ber. $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{ClN}_2\text{O}_4$ (443,02): C 62,36; H 8,87; N 6,32. Gef.: C 63,58; H 8,31; N 5,75.

6.3.1.5. Darstellung von 11-[Benzyloxycarbonyl-(2-benzyloxycarbonylamino-ethyl)-amino]-undecansäure

1g (2,26 mmol) MZEDAC11SOEt wird in einer Mischung aus Dioxan/Wasser (150 ml; 3:1) gelöst und zusammen mit 673 mg KOH (12 mmol) unter Rühren im Eisbad auf 5°C abgekühlt. Man gibt mittels einer PE-Spritze 578 mg (3,39 mmol) Chlorameisensäurebenzylester auf einmal zu und rührt 30 min im Eisbad. Anschließend wird 24 h bei RT weitergerührt und abschließend 1 h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen und Ansäuern mit konz. HCl wird dreimal mit EtOAc (je 60 ml) extrahiert. Nach Trocknung der vereinigten organischen Extrakte über Na_2SO_4 und Abzug des Lösungsmittels wird das Rohprodukt durch FC gereinigt ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{AcOH}=10:1:0,05$; R_F 0,62). Man erhält 162 mg (14,2%) als weißen Feststoff. **IR** (KBr): 3374; 2921; 2852; 1720; 1698; 1650; 1531; 1437; 1275; 1176; 1152; 1098; 1076; 1016; 990; 878. **$^1\text{H-NMR}$** (CDCl_3) [δ ppm]: 7,33 – 7,27 (m, 10H, -Ph); 5,09; 5,06 (ds, 4H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$); 3,45 – 3,15 (m, 6H, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{N}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{NH-}$); 2,28 (t, 2H, $^3\text{J}_{\text{HH}}=7,1\text{Hz}$, $-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{COOH}$); 1,85 – 1,17 (m, 16H, $-\text{CH}_2$ -). **$^{13}\text{C-NMR}$** (CDCl_3) [δ ppm]: 178,60 ($-\text{COOH}$); 156,50 ($-\text{NHCOO-}$); 136,50 ($\text{C}_1(\text{Ph})$); 128,36; 127,91; 126,86 (-Ph); 67,20; 66,65 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{Ph}$); 47,85; 46,92; 44,59 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{N}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{NHCOO-}$); 40,02 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\text{COOH}$); 33,97; 29,36; 29,23; 29,11; 29,00; 26,99; 26,67; 24,70 ($-\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ -). **MS** (ESI): 535,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Ber. $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$: 512,64.

6.3.2. Funktionalisierung der Cholsäure an Position 3

6.3.2.1. Darstellung von (3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxycholan-24-säuremethylester, (ChOMe)

Die Synthese erfolgte nach Ballini et al.^[147]: Ein Gemisch aus 50 g (122 mmol) Cholsäure, 25,3 g (183 mmol) wasserfreiem K_2CO_3 und 16,9 g (134 mmol) Dimethylsulfat wird in abs. Aceton (1500 ml) für 48 h am Rückfluß gehalten. Man destilliert anschließend drei Viertel des Lösungsvolumens ab und fügt nach dem Abkühlen Ether (1000 ml) zu. Anschließend wäscht man mit Wasser und verd. NaHCO_3 -Lösung und trocknet über Na_2SO_4 . Nach Abzug des Lösungsmittels im Vakuum wird der verbliebene weiße Schaum aus

Methanol/Wasser umkristallisiert. Man erhält auf diese Weise farblose Kristalle, die pro Molekül Cholsäuremethylester ein Molekül Methanol enthalten. Nach Aufnahme des Produktes in Ethylacetat und Abzug des Lösungsmittels im Vakuum liegt die Verbindung als Reinprodukt ohne Lösungsmiteinschluß vor. Alternativ erfolgt die Aufarbeitung durch FC (KG 60, d=10 cm, l=130 cm, CHCl₃/Aceton/MeOH 70:20:10, R_F 0,36). Die Ausbeuten liegen bei 90% (51,5g). **IR** (KBr): 3342; 2925, 2872; 1737; 1446; 828. **¹H-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 3,94 (m, 1H, H12); 3,82 (m, 1H, H7); 3,64 (s, 3H, -OCH₃); 3,45 – 3,40 (m, 1H, H3); 2,39 – 2,15 (m, 8H, -OH/H23/H9/H4α); 1,95 – 0,98 (m, -CH₂-/-CH-); 0,96 (d, 3H, ³J_{HH}=6,3Hz, H21); 0,95 – 0,91 (m, 1H, H1β); 0,87 (s, 3H, H19); 0,66 (s, 3H, H18). **¹³C-NMR** (CDCl₃) [δ ppm]: 175,09 (-COO-, C24); 73,61 (-CHOH, C12); 72,45 (-CHOH, C3); 68,99 (-CHOH, C7); 52,06 (-OCH₃); 47,64 (-CH-, C17); 47,08 (-CH-, C13); 42,31; 42,16 (-CH-, C5/C14); 40,20 (-CH₂-, C4); 40,18 (-CH₂-, C8); 35,95 (-CH₂-, C1); 35,93 (-CH-, C20); 35,43; 35,37 (-CH₂-/-CH-, C6/C10); 31,77; 31,59 (-CH₂-, C22/C23); 31,13 (-CH₂-, C2); 28,89 (-CH₂-, C11); 28,16 (-CH₂-, C16); 27,06 (-CH-, C9); 23,90 (-CH₂-, C15); 23,15 (-CH₃, C19); 18,01 (-CH₃, C21); 13,17 (-CH₃, C18). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 422 [M]⁺; 271 (100%). **EA** [%] ber. C₂₅H₄₂O₅ (422,60): C 71,05; H 10,02. Gef.: C 71,11; H 9,60.

6.3.2.2. Darstellung von (3β,5β,7α,12α)-3-Azido-7,12-dihydroxycholan-24-säuremethylester, (ChOMeAzid)

Die Synthese erfolgte nach Anelli et al.^[148]: 8,45 g (20 mmol) Cholsäuremethylester werden in abs. THF (300 ml) vorgelegt. Man gibt 5,24 g (20 mmol) PPh₃ und 4,04 g (20 mmol) DIAD zu und läßt 30 min bei RT rühren. Anschließend werden 5,50 g (20 mmol) DPPA während 30 min unter Rühren zugetropft. Nach 24 Stunden Rühren bei RT werden erneut 2,63 g (10 mmol) PPh₃ und 2,02 g (10 mmol) DIAD zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für weitere 5 Tage bei RT gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wird das Lösungsmittel vollständig im Vakuum abgezogen und der Rückstand durch FC (LM Hexan/Ethylacetat 1:2; R_F 0,4) aufgetrennt. Man erhält 6,45 g (72%) Azid als weißen Feststoff. **IR** (KBr): 3427; 2944; 2869; 2098; 1729; 1453; 1273. **¹H-NMR** (CD₃OD) [δ ppm]: 3,94 (m, 1H, H12); 3,88 (m, 1H, H3); 3,79 (m, 1H, H7); 3,64 (s, 3H, -OCH₃); 2,62 – 2,21 (m, 4H, H23/H9/H4α); 1,95 – 1,12 (m, -CH₂-/-CH-); 0,99 (d, 3H, ³J_{HH}=6,4Hz, H21); 0,94 (s, 3H, H19); 0,70 (s, 3H, H18). **¹³C-NMR** (CD₃OD) [δ ppm]: 176,46 (-COO-, C24); 73,92 (-CHOH, C12); 68,95 (-CHOH, C7); 60,25 (-CHN₃, C3); 51,98 (-OCH₃); 47,98 (-CH-, C17); 47,53 (-CH-, C13); 43,01; 40,96 (-CH-, C5/C14); 38,54 (-CH-, C20); 36,75; 36,27 (-CH₂-/-CH-, C6/C10); 35,24 (-CH₂-, C4); 34,18 (-CH₂-, C8/C1); 32,22; 31,87 (-CH₂-, C22/C23); 31,75 (-CH₂-, C2); 29,74 (-CH₂-, C11); 28,65 (-CH₂-, C16); 27,46 (-CH-, C9); 24,19 (-CH₂-, C15); 23,55 (-CH₃, C19); 17,59 (-CH₃, C21); 12,98 (-CH₃, C18). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 447 [M]⁺; 411 (100%). Ber. C₂₅H₄₁N₃O₄: 447,61.

6.3.2.3. Darstellung von (3β,5β,7α,12α)-3-Amino-7,12-dihydroxycholan-24-säuremethylester, (ChOMeAmin)

Die Synthese erfolgte nach Anelli et al.^[148]: 3,18 g (7,10 mmol) ChoMeAzid aus 6.6.2.2. werden mit 1,86 g Triphenylphosphin vorgelegt und in 30 ml THF gelöst. Man gibt 1 ml Wasser zu und läßt 5 Tage bei RT rühren. Nach Beendigung wird das Lösungsmittel vollständig im Vakuum abgezogen. Reinigung durch FC (LM Methanol/Triethylamin 95:5; R_F 0,2) ergibt 2,19 g (73%) Produkt als weißen schaumigen Feststoff. **IR** (KBr): 3433; 2938; 2869; 1737; 1569; 1454; 1037. **¹H-NMR** (CD₃OD) [δ ppm]: 3,94 (m, 1H, H12); 3,79 (m, 1H, H7); 3,64 (s, 3H, -OCH₃); 3,13 (m, 1H, H3); 2,64 – 2,19 (m, 4H, H23/H9/H4α); 2,03 – 1,09 (m, -CH₂-/-CH-); 0,99

(d, 3H, $^3J_{\text{HH}}=6,4\text{Hz}$, *H21*); 0,96 (s, 3H, *H19*); 0,71 (s, 3H, *H18*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) [δ ppm]: 176,24 (-COO-, *C24*); 73,94 (-CHOH, *C12*); 69,04 (-CHOH, *C7*); 51,99 (-OCH₃); 47,97 (-CH-, *C17*); 47,63 (-CHNH₂; *C3*); 47,49 (-CH-, *C13*); 42,93; 40,87 (-CH-, *C5/C14*); 40,20 (-CH₂-, *C4*); 40,18 (-CH₂-, *C8*); 37,27 (-CH₂-, *C1*); 36,76 (-CH-, *C20*); 36,47; 35,58 (-CH₂-/-CH-, *C6/C10*); 32,22; 31,88 (-CH₂-, *C22/C23*); 30,86 (-CH₂-, *C2*); 28,66 (-CH₂-, *C11*); 27,82 (-CH₂-, *C16*); 27,33 (-CH-, *C9*); 24,27 (-CH₂-, *C15*); 23,43 (-CH₃, *C19*); 17,68 (-CH₃, *C21*); 13,06 (-CH₃, *C18*). **MS** (EI, 70 eV) [*m/z*]: 421 [*M*]⁺; 253 (100%). Ber. C₂₅H₄₁N₃O₄: 421,61.

6.3.2.4. Darstellung von (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-3-[11-[Benzyloxycarbonyl-(2-benzyloxycarbonylaminoethyl)-amino]-undecanoylamino]-7,12-dihydroxycholan-24-säuremethylester, (3AChC11EDANZ)

118 mg (230 μmol) der *Z*-Aminosäure aus 6.3.1.5. werden in abs. DMF (4 ml) vorgelegt. Man gibt eine äquimolare Menge Carbonyldiimidazol (37,3 mg) zu und rührt für 2 h bei RT. Nun wird eine Lösung von 3 β -Aminocholsäuremethylester (97 mg) in 2 ml abs. DMF zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Nach Hydrolyse und Extraktion mit Ethylacetat wird mittels präparativer Schichtchromatographie gereinigt (KG 60, 2 mm Schicht, CHCl₃/MeOH= 10:1; R_F 0,35). Man erhält 86 mg (40,8% d. Th.) als farblosen Feststoff. **IR** (KBr): 3433; 2938; 2869; 1737; 1569; 1454; 1037. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 7,30 – 7,24 (m, 10H, -Ph); 5,08; 5,05 (ds, 4H, -CH₂Ph); 4,08 (m, 1H, *H3*); 3,94 (m, 1H, *H12*); 3,82 (m, 1H, *H7*); 3,63 (s, 3H, -OCH₃); 3,40 – 3,10 (m, 6H, -CH₂NCH₂CH₂NH-); 2,60 – 1,00 (m, 38H, -CH₂-/-CH-); 0,94 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}=6,4\text{Hz}$, *H21*); 0,91 (s, 3H, *H19*); 0,67 (s, 3H, *H18*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 174,54 (-COO-, *C24*); 172,29 (-CONH-); 156,41 (-NHCOO-); 136,55 (C₁(Ph)); 128,38; 127,91 (-Ph); 72,85 (-CHOH, *C12*); 68,18 (-CHOH, *C7*); 67,15; 66,61 (-CH₂Ph); 51,43 (-OCH₃); 47,85 (-CH₂NCH₂-); 47,16 (-CH-, *C17*); 46,53 (-CH₂NCH₂-/*C13*); 45,17 (-CHNH-, *C3*); 41,91 (-CH-, *C5*); 40,06 (-CH₂NHCOO-); 39,52 (-CH-, *C14*); 37,62 (-CH-, *C8*); 37,11 (-CH₂-, *C4/C1*); 36,44 (-CH-, *C20*); 35,21 (-CH₂-, *C6*); 35,19 (-CH-, *C10*); 34,37; 33,59; 31,31 (-CH₂-); 31,08; 30,90 (-CH₂-, *C22/C23*); 29,42 (-CH₂-, *C2*); 29,37; 29,27; 28,62; 27,75; 26,71 (-CH₂-/*C11/C16*); 26,11 (-CH-, *C9*); 25,88; 24,66 (-CH₂-); 23,28 (-CH₃, *C19*); 23,21 (-CH₂-, *C15*); 17,33 (-CH₃, *C21*); 12,57 (-CH₃, *C18*). **MS** (EI, 70 eV) [*m/z*]: 915 [*M*]⁺; 585 (100%). **EA** [%] ber. C₅₄H₈₁N₃O₉ (916,24): C 70,79; H 8,91; N 4,59. C 71,39; H 9,34; N 3,83.

6.3.2.5. Darstellung von (3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-3-[11-(2-Amino-ethylamino)-undecanoylamino]-7,12-dihydroxycholan-24-säuremethylester, (3AChC11EDAmin)

67 mg (73 μmol) des geschützten Produktes aus 6.3.2.4. werden mit 10 ml Ethanol und 2 mg Pd-Kohle (10%) vorgelegt und sekuriert. Nach anschließender Spülung mit H₂ wird über Nacht unter Rühren bei RT unter geringem Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach Abtrennung des Katalysators und vollständigem Abzug des Lösungsmittels erhält man 45 mg (95%) als farblosen Feststoff. **IR** (KBr): 3468; 2936; 1645; 1555; 1417; 1024. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 4,08 (m, 1H, *H3*); 3,94 (m, 1H, *H12*); 3,82 (m, 1H, *H7*); 3,63 (s, 3H, -OCH₃); 3,40 – 3,10 (m, 6H, -CH₂NCH₂CH₂NH-); 2,60 – 1,00 (m, 38H, -CH₂-/-CH-); 0,94 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}=6,4\text{Hz}$, *H21*); 0,91 (s, 3H, *H19*); 0,67 (s, 3H, *H18*). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 174,70 (-COO-, *C24*); 172,40 (-CONH-); 72,86 (-CHOH, *C12*); 68,13 (-CHOH, *C7*); 54,69 (-CH₂NHCH₂CH₂NH₂); 51,45 (-OCH₃); 49,48 (-CH₂NHCH₂CH₂NH₂); 47,14 (-CH-, *C17*); 46,51 (-C-, *C13*); 45,12 (-CHNH-, *C3*); 44,27 (-CH₂NHCH₂CH₂NH₂); 41,87; 39,47; 37,60 (-CH-, *C5/C14/C8*); 37,11 (-CH₂-, *C4*); 35,18 (-CH₂-, *C1*); 35,17 (-CH-, *C20*); 34,37 (-C-, *C10*); 33,56 (-CH₂-, *C6*); 31,26 (-CH₂-); 31,05; 30,85 (-CH₂-, *C22/C23*); 29,54; 29,44;

29,36; 29,20; 29,03; 28,57; 27,41; 27,21 (-CH₂-); 26,03 (-CH-, C9); 25,82; 24,61 (-CH₂-); 23,18 (-CH₂-/-CH₃, C15/C19); 17,28 (-CH₃, C21); 12,52 (-CH₃, C18). **MS** (EI, 70 eV) [m/z]: 647 [M]⁺; 91 (100%). Ber. C₃₈H₆₉N₃O₅: 647,97.

6.4. Platinkomplexe

6.4.1. Synthese der Ausgangsverbindungen

6.4.1.1. Darstellung von (SP-4-2)-Dichlorbis[(sulfinyl-κS)bis[methan]]platin, [(DMSO)₂PtCl₂]

Die Darstellung erfolgte nach *Clement et al.*^[161]: Zu einer Lösung von 4 g (9,64 mmol) K₂[PtCl₄] in 30 ml H₂O werden unter Rühren 2,26 g (28,8 mmol) Dimethylsulfoxid getropft. Man rührt eine Stunde bei RT und saugt anschließend die ausgeschiedene Kristallmasse ab. Nach Waschen mit Ethanol und Diethylether verbleiben blaßgelbe Kristalle. Einengen der Mutterlauge liefert nach Stehen im Kühlschrank weiteres Produkt. Man erhält insgesamt 3,51 g (86%). **IR** (CsBr) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 2925; 1412; 1305; 1556; 1133; 1020; 690; 413; 380; 335; 310. **¹H-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 2,96 (s, 12H, -CH₃). **¹³C-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 44,37 (-CH₃). **¹⁹⁵Pt-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: -2871,3. **MS** (ESI): 446,4 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₄H₁₂Cl₂O₂PtS₂ (422,25): C 11,38; H 2,86; Cl 16,79; S 15,19. Gef.: C 11,57; H 2,95; Cl 17,13; S 15,07.

6.4.1.2. Darstellung von (SP-4-2)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)]bis[(sulfinyl-κS)bis[methan]]platin, [(DMSO)₂PtCBDC]

Nach Zugabe von zwei Äquivalenten KOH zu einer wäßrigen Lösung von Cyclobutan-1,1-dicarbonsäure werden nach 10 min zwei Äquivalente AgNO₃ zugesetzt und für 30 min unter Lichtausschluß bei RT gerührt. Das ausgeschiedene Disilbersalz wird danach abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und im Feinvakuum getrocknet. Im Anschluß wird ein Äquivalent der Disilberverbindung mit einem Äquivalent [(DMSO)₂PtCl₂] in Wasser (1000 ml/100 mmol) bei 60°C unter Lichtausschluß umgesetzt; nach drei Tagen Rühren bei 60°C wird das ausgeschiedene Silberchlorid mittels Faltenfilter abgetrennt und das Filtrat am Rotationsverdampfer auf ein Zwanzigstel des Volumens eingeeengt, wobei weiteres Silberchlorid ausfällt. Bei erneuter Filtration der noch heißen Mutterlauge durch einen 0,22µm PTFE-Spritzenfilter überführt man in einen Kolben entsprechender Größe und leitet die Kristallisation durch kurze Behandlung mit Ultraschall ein. Man erhält die Verbindung als Dihydrat in Form farbloser Kristalle. Nach dem Umkristallisieren aus Aceton liegt die Verbindung ohne Kristallwasser als weißes Pulver vor. Ausbeute um 70%. **IR** (CsBr) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3431; 2943; 1647; 1358; 1122; 697; 447. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 2919; 1643; 1404; 1151; 952; 742; 702; 609; 455; 386; 340; 321; 272. **¹H-NMR** (D₂O) [δ ppm]: 3,45 (s, 12H, -CH₃); 2,72 (t, 4H, ³J_{HH}=7,8Hz, -CH₂CH₂CH₂-); 1,74 (qnt, 2H, ³J_{HH}=7,8Hz, -CH₂CH₂CH₂-). **¹³C-NMR** (D₂O) [δ ppm]: 180,57 (COO); 56,67 (-C-); 43,23 (-CH₃); 31,61 (-CH₂CH₂CH₂-); 16,09 (-CH₂CH₂CH₂-). **¹⁹⁵Pt-NMR** (D₂O) [δ ppm]: -1739,3. **MS** (ESI): 516,3 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₁₀H₂₂O₈PtS₂ (529,48): C 22,68; H 4,19; S 12,11. Gef.: C 22,69; H 3,89; S 12,55.

6.4.2. Cholsäure-Platin-Verbindungen

6.4.2.1. Synthese der Cholsäure-Cisplatin-Derivate unter Funktionalisierung der Position 24

6.4.2.1.1. Darstellung von (SP-4-2)-[ω -(Amino- κ N)- ψ -[(amino- κ N)]methyl]alkyl-(3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-trihydroxy-5 β -cholan-24-*oat*]dichloroplatin, [ChCxPtCl₂]

Ein Äquivalent des Amines aus 6.1.2.4. wird mit einem Äquivalent [(DMSO)₂PtCl₂] in Methanol (100 ml pro 1 mmol) für 12 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand mit Wasser (20 ml pro 1 mmol) aufgenommen und mit 5 Äquivalenten LiCl versetzt. Man erhitzt für 12 h bei 80°C. Nach dem Erkalten wird der ausgeschiedene Niederschlag abfiltriert und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Das Produkt verbleibt als blaßgelbes Pulver.

a) (SP-4-2)-[6-(Amino- κ N)-5-[(amino- κ N)]methyl]hexyl-(3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxy-5 β -cholan-24-*oat*]dichloroplatin: Ausb.: 54%. Smp.: >240°C. **IR** (CsBr) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3458; 3202; 2937; 2870; 1731; 1622; 1465; 1377; 1255; 1176; 1076; 1043; 328; 324. **¹H-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 5,11 (bs, 2H, -NH₂-); 4,95 (bs, 2H, -NH₂-); 4,24 (d, 1H, ³J_{HH}=4,7Hz, -CHOH (C12)); 4,16 (d, 1H, ³J_{HH}=3,6Hz, -CHOH (C7)); 4,05 (m, 2H, ³J_{HH}=6,5Hz, -OCH₂CH₂-); 3,94 (d, 1H, ³J_{HH}=3,4Hz, -CHOH (C3)); 3,91 (m, 1H, -CHOH (C12)); 3,75 (m, 1H, -CHOH (C7)); 3,33 (m, 1H, -CHOH (C3)); 2,50 – 2,10 (m, 8H, H23/H9/H4 α /-CH₂NH₂-); 1,95 – 1,03 (m, 26H, -CH₂-/-CH-); 1,01 (d, 3H, ³J_{HH}=6,2Hz, H21); 0,90 (m, 1H, H1 β); 0,87 (s, 3H, H19); 0,67 (s, 3H, H18). **¹³C-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 174,24 (-COO-, C24); 72,44 (-CHOH, C12); 71,45 (-CHOH, C3); 67,65 (-CHOH, C7); 64,29 (-COOCH₂-); 48,69 (-CH₂NH₂-); 47,14 (-CH-, C17); 46,91 (-C-, C13); 42,79; 42,51 (-CH-, C5/C14); 40,70 (-CH-, C8); 40,56 (-CH₂-, C4); 38,67 (-CH(CH₂NH₂)₂); 36,27 (-CH₂-, C1); 36,08 (-CH-, C20); 35,72; 35,33 (-CH₂-/-C-, C6/C10); 31,77; 31,52 (-CH₂-, C22/C23); 31,47 (-CH₂-); 31,33 (-CH₂-, C2); 29,44; 29,23 (-CH₂-); 28,19 (-CH₂-, C16); 27,36 (-CH-, C9); 23,68 (-CH₂-, C15); 23,14 (-CH₃, C19); 17,35 (-CH₃, C21); 12,81 (-CH₃, C18). **¹⁹⁵Pt -NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: -2300,7. **MS** (ESI): 825,2 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₃₁H₅₆Cl₂N₂O₅Pt (802,77): C 46,38; H 7,03; Cl 8,83; N 3,49. Gef.: C 46,34; H 7,02; N 3,16.

b) (SP-4-2)-[13-(Amino- κ N)-12-[(amino- κ N)]methyl]tridecyl-(3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxy-5 β -cholan-24-*oat*]dichloroplatin: Ausb.: 56%. Smp.: >240°C. **¹H-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 5,11 (bs, 2H, -NH₂-); 4,95 (bs, 2H, -NH₂-); 4,23 (d, 1H, ³J_{HH}=4,0Hz, -CHOH (C12)); 4,15 (d, 1H, ³J_{HH}=3,5Hz, -CHOH (C7)); 4,04 (m, 2H, ³J_{HH}=6,5Hz, -OCH₂CH₂-); 3,93 (d, 1H, ³J_{HH}=2,7Hz, -CHOH (C3)); 3,91 (m, 1H, -CHOH (C12)); 3,75 (m, 1H, -CHOH (C7)); 3,28 (m, 1H, -CHOH (C3)); 2,50 – 2,10 (m, 8H, H23/H9/H4 α /-CH₂NH₂-); 1,95 – 1,03 (m, 40H, -CH₂-/-CH-); 1,00 (d, 3H, ³J_{HH}=6,4Hz, H21); 0,91 (m, 1H, H1 β); 0,87 (s, 3H, H19); 0,67 (s, 3H, H18). **¹³C-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 174,19 (-COO-, C24); 72,42 (-CHOH, C12); 71,74 (-CHOH, C3); 67,65 (-CHOH, C7); 64,45 (-COOCH₂-); 48,80 (-CH₂NH₂-); 47,23 (-CH-, C17); 46,91 (-C-, C13); 42,76; 42,47 (-CH-, C5/C14); 40,71 (-CH-, C8); 40,54 (-CH₂-, C4); 38,76 (-CH(CH₂NH₂)₂); 36,26 (-CH₂-, C1); 36,04 (-CH-, C20); 35,77; 35,32 (-CH₂-/-C-, C6/C10); 32,01; 31,82 (-CH₂-, C22/C23); 31,62 (-CH₂-); 31,31 (-CH₂-, C2); 30,11; 30,03; 29,98; 29,81 (-CH₂-); 29,73 (-CH₂-, C16); 29,42; 29,25 (-CH₂-); 28,17 (-CH₂-, C16); 27,34 (-CH-, C9); 23,68 (-CH₂-, C15); 23,14 (-CH₃, C19); 17,33 (-CH₃, C21); 12,84 (-CH₃, C18). **¹⁹⁵Pt -NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: -2303,4. **MS** (ESI): 923,7 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₃₈H₇₀Cl₂N₂O₅Pt (900,96): C 50,66; H 7,83; N 3,11. Gef.: C 50,15; H 7,82; N 2,58.

6.4.2.2. Synthese der Cholsäure-Cisplatin-Derivate unter Funktionalisierung der Position 3

6.4.2.2.1. Darstellung von (SP-4-4)-[(3 β ,5 β ,7 α ,12 α)-3-[11-[2-(Amino- κ N)ethyl(amino- κ N)]undecanoyl-amino]-7,12-dihydroxycholan-24-säuremethylester]chloro[(sulfinyl- κ S)bis(methan)]platin-chlorid, [Ch₃A C11EDAPtCl(DMSO)]

36 mg (55,6 μ mol) Diamin aus 6.3.2.5. werden zusammen mit 23,4 mg [(DMSO)₂PtCl₂] in 4 ml abs. Methanol 12 Stunden bei RT gerührt. Nach Abzug des Lösungsmittels im Vakuum wird mit 1,2-Dichlorethan aufgenommen und eine Stunde bei RT gerührt. Nach Abzug des Lösungsmittels im Membranpumpenvakuum nimmt man in wenig Aceton auf und fällt durch Zugabe von Diethylether aus. Nach Filtration und Waschen mit Diethylether erhält man 30 mg (54,4%) Produkt als ockerfarbenes Pulver. **IR** (CsBr): 3435; 2928; 2869; 1729; 1646; 1528; 1457; 1377; 1255; 1133; 1027; 443; 335. **Raman**: 2919; 1440; 1091; 731; 692; 331. **¹H-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 4,17 (s, 1H, -CHOH (C12)); 4,05 (m, 1H, -CHOH (C7)); 3,97 (m, 1H, -CHNH-); 3,90 (m, 1H, -CHOH (C12)); 3,75 (m, 1H, -CHOH (C7)); 3,62 (s, 3H, -OCH₃); 3,33 (s, 6H, O=S(CH₃)₂); 3,12 – 2,58 (m, 6H, -CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 2,50 – 1,00 (m, 38H, -CH₂-/-CH-); 0,99 (d, 3H, ³J_{HH}=6,4Hz, H21); 0,90 (s, 3H, H19); 0,66 (s, 3H, H18). **¹³C-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 174,39 (-COO-, C24); 172,20 (-CONH-); 72,34 (-CHOH, C12); 67,60 (-CHOH, C7); 54,26 (-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 52,77 (-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 51,42 (-OCH₃); 47,44 (-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 47,10 (-CH-, C17); 46,88 (-C-, C13); 45,59 (-CHNH-, C3); 42,41 (O=S(CH₃)₂); 41,15; 40,59; 37,65 (-CH-, C5/C14/C8); 36,37 (-CH₂-, C1/C4); 36,03 (-CH-, C20); 35,27 (-C-, C10); 34,46 (-CH₂-, C6); 31,26 (-CH₂-); 31,68; 31,41 (-CH₂-, C22/C23); 31,20; 30,10; 29,89; 29,68; 29,47; 28,10; 27,28 (-CH₂-); 26,71 (-CH-, C9); 26,53; 25,37 (-CH₂-); 23,66 (-CH₂-, C15); 23,30 (-CH₃, C19); 17,34 (-CH₃, C21); 12,79 (-CH₃, C18). **¹⁹⁵Pt-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: -2963,6. **MS** (ESI): 1012,8 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₄₀H₇₅Cl₂N₃O₆PtS (992,09): C 48,43; H 7,62; N 4,24; S 3,23. Gef.: C 43,40; H 6,55; N 3,45; S 3,55.

6.4.2.3. Synthese der Cholsäure-Carboplatin-Derivate unter Funktionalisierung der Position 24

6.4.2.3.1. Darstellung von (SP-4-2)-[ω -(Amino- κ N)- ψ -[(amino- κ N)]methyl]alkyl-(3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-trihydroxy-5 β -cholan-24-oat][1,1-cyclobutan(dicarboxylato- κ O)(2-)]platin, [ChCxPtCBDC]

Ein Äquivalent des Amines aus 6.1.2.4. wird mit einem Äquivalent [(DMSO)₂PtCBDC] in Wasser (200 ml pro 1 mmol) gelöst und mit NaHCO₃ auf pH-Wert 7,5 gebracht. Anschließend wird für 12 Stunden bei RT und weitere 5 Stunden bei 60°C gerührt. Das Gemisch wird dann im Vakuum bis fast zur Trockne eingengt. Dabei scheidet sich ein Niederschlag aus, der mit wenig Wasser/Ethanol (1:1) aufgenommen und zentrifugiert wird. Man dekantiert und nimmt das Pellet mit Ethanol auf. Nach Filtration durch einen 0,22 μ m Spritzenfilter und Abzug des Lösungsmittels verbleibt das Produkt als blaßgelber Schaum.

a) (SP-4-2)-[6-(Amino- κ N)-5-[(amino- κ N)]methyl]hexyl-(3 α ,5 β ,7 α ,12 α)-3,7,12-Trihydroxy-5 β -cholan-24-oat][1,1-cyclobutan(dicarboxylato- κ O)(2-)]platin: Ausb.: 36%. **Smp.**: >240°C. **IR** (CsBr) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3432; 3202; 2939; 2868; 1718; 1629; 1464; 1376; 1253; 1158; 1043; 560; 472; 353. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 2921; 1655; 1448; 732; 569; 471. **¹H-NMR** (D₆-DMSO) [δ ppm]: 5,41 (bs, 2H, -NH₂-); 5,04 (bs, 2H, -NH₂-); 3,97 (m, 2H, -OCH₂CH₂-); 3,77 (m, 1H, H12); 3,60 (m, 1H, H7); 3,50 – 3,00 (m, 8H, H3/-OH/-CH₂CH₂CH₂- (CBDC)); 2,70 – 2,06 (2m, 8H, H23/H9/H4 α /-CH₂NH₂-); 2,05 – 1,01 (m, 28H, -CH₂-/-CH-); 0,90 (d, 3H, ³J_{HH}=5,9Hz, H21); 0,82 (m, 1H, H1 β); 0,79 (s, 3H, H19); 0,57 (s, 3H, H18). **¹³C-NMR** (D₆-DMSO) [δ ppm]: 177,72 (-COO-, CBDC); 173,57 (-COO-, C24); 71,01 (-CHOH, C12); 70,44 (-CHOH, C3); 66,25 (-CHOH, C7); 63,45 (-COOCH₂-);

56,00; 55,62 (-C-, CBDC); 48,00 (-CH₂NH₂-); 45,97 (-CH-, C17); 45,73 (-C-, C13); 41,48; 41,33 (-CH-, C5/C14); 40,42 (-CH-, C8); 38,07 (-CH(CH₂NH₂-)₂); 35,25 (-CH₂-, C1); 34,91 (-CH-, C20); 34,83; 34,31 (-CH₂-/C-, C6/C10); 30,70; 30,33 (-CH₂-, C22/C23); 29,99 (-CH₂-, C2); 28,45 (-CH₂-); 28,07 (-CH₂-, C11); 27,18 (-CH₂-); 26,14 (-CH₂CH₂CH₂-, CBDC); 22,70 (-CH₂-, C16); 22,52 (-CH-, C9); 22,40 (-CH₂-, C15); 18,44 (-CH₃, C19); 16,80 (-CH₃, C21); 14,89 (-CH₂CH₂CH₂-, CBDC); 12,19 (-CH₃, C18). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: -1968,8. MS (MALDI-TOF): 873,8 [M]⁺. EA [%] ber. C₃₇H₆₂N₂O₉Pt (873,97): C 50,85; H 7,15; N 3,21. Gef.: C 50,22; H 7,30; N 2,73.

b) (SP-4-2)-[8-(Amino-κN)-7-[(amino-κN)methyl]octyl-(3α,5β,7α,12α)-3,7,12-Trihydroxy-5β-cholan-24-oat][1,1-cyclobutan(dicarboxylato-κO)(2-)]platin: Ausb.: 45%. Smp.: >240°C. ¹H-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 5,40 (bs, 2H, -NH₂-); 5,04 (bs, 2H, -NH₂-); 3,97 (m, 2H, -OCH₂CH₂-); 3,77 (m, 1H, H12); 3,60 (m, 1H, H7); 3,50 – 3,00 (m, 8H, H3/-OH/-CH₂CH₂CH₂- (CBDC)); 2,70 – 2,10 (2m, 8H, H23/H9/H4α/-CH₂NH₂-); 2,05 – 1,01 (m, 32H, -CH₂-/CH-); 0,90 (d, 3H, ³J_{HH}=5,9Hz, H21); 0,82 (m, 1H, H1β); 0,79 (s, 3H, H19); 0,57 (s, 3H, H18). ¹³C-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 177,71 (-COO-, CBDC); 173,56 (-COO-, C24); 71,01 (-CHOH, C12); 70,44 (-CHOH, C3); 66,25 (-CHOH, C7); 63,60 (-COOCH₂-); 56,00; 55,62 (-C-, CBDC); 48,00 (-CH₂NH₂-); 46,04 (-CH-, C17); 45,73 (-C-, C13); 41,48; 41,33 (-CH-, C5/C14); 40,40 (-CH-, C8); 38,07 (-CH(CH₂NH₂-)₂); 35,25 (-CH₂-, C1); 34,91 (-CH-, C20); 34,81; 34,31 (-CH₂-/C-, C6/C10); 30,73; 30,33 (-CH₂-, C22/C23); 29,99 (-CH₂-, C2); 28,84; 28,45 (-CH₂-); 28,04 (-CH₂-, C11); 27,19 (-CH₂-); 26,14 (-CH₂CH₂CH₂-, CBDC); 25,16 (-CH₂-); 22,70 (-CH₂-, C16); 22,52 (-CH-, C9); 22,40 (-CH₂-, C15); 18,44 (-CH₃, C19); 16,78 (-CH₃, C21); 14,89 (-CH₂CH₂CH₂-, CBDC); 12,18 (-CH₃, C18). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: -1966,0. MS (MALDI-TOF): 902,7 [M]⁺. EA [%] ber. C₃₉H₆₆N₂O₉Pt (902,03): C 51,93; H 7,37; N 3,11. Gef.: C 51,79; H 7,26; N 2,52.

c) (SP-4-2)-[10-(Amino-κN)-9-[(amino-κN)methyl]decyl-(3α,5β,7α,12α)-3,7,12-Trihydroxy-5β-cholan-24-oat][1,1-cyclobutan(dicarboxylato-κO)(2-)]platin: Ausb.: 48%. Smp.: >240°C. ¹H-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 5,40 (bs, 2H, -NH₂-); 5,10 (bs, 2H, -NH₂-); 3,97 (m, 2H, -OCH₂CH₂-); 3,76 (m, 1H, H12); 3,60 (m, 1H, H7); 3,50 – 3,00 (m, 8H, H3/-OH/-CH₂CH₂CH₂- (CBDC)); 2,70 – 2,10 (2m, 8H, H23/H9/H4α/-CH₂NH₂-); 2,05 – 1,01 (m, 36H, -CH₂-/CH-); 0,90 (d, 3H, ³J_{HH}=5,5Hz, H21); 0,82 (m, 1H, H1β); 0,79 (s, 3H, H19); 0,57 (s, 3H, H18). ¹³C-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 177,71 (-COO-, CBDC); 173,54 (-COO-, C24); 71,01 (-CHOH, C12); 70,45 (-CHOH, C3); 66,26 (-CHOH, C7); 63,59 (-COOCH₂-); 56,00; 55,61 (-C-, CBDC); 48,00 (-CH₂NH₂-); 46,06 (-CH-, C17); 45,73 (-C-, C13); 41,48; 41,32 (-CH-, C5/C14); 40,41 (-CH-, C8); 38,09 (-CH(CH₂NH₂-)₂); 35,26 (-CH₂-, C1); 34,90 (-CH-, C20); 34,82; 34,31 (-CH₂-/C-, C6/C10); 30,75; 30,33 (-CH₂-, C22/C23); 29,99 (-CH₂-, C2); 28,86; 28,45 (-CH₂-); 28,08 (-CH₂-, C11); 27,17 (-CH₂-); 26,14 (-CH₂CH₂CH₂-, CBDC); 25,94; 25,30; 25,16 (-CH₂-); 22,70 (-CH₂-, C16); 22,52 (-CH-, C9); 22,40 (-CH₂-, C15); 18,44 (-CH₃, C19); 16,76 (-CH₃, C21); 14,89 (-CH₂CH₂CH₂-, CBDC); 12,18 (-CH₃, C18). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: -1967,1. MS (ESI): 928,6 [M+H]⁺. EA [%] ber. C₄₁H₇₀N₂O₉Pt (930,08): C 52,95; H 7,59; N 3,01. Gef.: C 51,26; H 7,72; N 2,45.

d) (SP-4-2)-[13-(Amino-κN)-12-[(amino-κN)methyl]tridecyl-(3α,5β,7α,12α)-3,7,12-Trihydroxy-5β-cholan-24-oat][1,1-cyclobutan(dicarboxylato-κO)(2-)]platin: Ausb.: 56%. Smp.: >240°C. ¹H-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 5,40 (bs, 2H, -NH₂-); 5,06 (bs, 2H, -NH₂-); 3,97 (m, 2H, -OCH₂CH₂-); 3,76 (m, 1H, H12); 3,60 (m, 1H, H7); 3,50 – 3,00 (m, 8H, H3/-OH/-CH₂CH₂CH₂- (CBDC)); 2,70 – 2,10 (2m, 8H, H23/H9/H4α/-CH₂NH₂-); 2,05 – 1,01 (m, 42H, -CH₂-/CH-); 0,90 (d, 3H, ³J_{HH}=5,5Hz, H21); 0,82 (m, 1H, H1β); 0,79 (s, 3H, H19); 0,56 (s, 3H,

H18). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) [δ ppm]: 177,73 (-COO-, CBDC); 173,51 (-COO-, C24); 71,02 (-CHOH, C12); 70,45 (-CHOH, C3); 66,26 (-CHOH, C7); 63,58 (-COOCH₂-); 56,00; 55,61 (-C-, CBDC); 48,22 (-CH₂NH₂-); 46,11 (-CH-, C17); 45,74 (-C-, C13); 41,49; 41,31 (-CH-, C5/C14); 40,41 (-CH-, C8); 38,12 (-CH(CH₂NH₂)₂); 35,26 (-CH₂-, C1); 34,88 (-CH-, C20); 34,82; 34,32 (-CH₂-/-C-, C6/C10); 30,78 (-CH₂-, C22); 30,58; 30,47 (-CH₂-); 30,34 (-CH₂-, C23); 29,99 (-CH₂-, C2); 28,90; 28,58; 28,45 (-CH₂-); 28,11 (-CH₂-, C11); 27,18 (-CH₂-); 26,14 (-CH₂CH₂CH₂-, CBDC); 25,99; 25,34 (-CH₂-); 22,71 (-CH₂-, C16); 22,51 (-CH-, C9); 22,40 (-CH₂-, C15); 18,45 (-CH₃, C19); 16,75 (-CH₃, C21); 14,90 (-CH₂CH₂CH₂-, CBDC); 12,19 (-CH₃, C18). $^{195}\text{Pt-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$) [δ ppm]: -1971,0. **MS** (MALDI-TOF): 970,6 [M]⁺. **EA** [%] ber. $\text{C}_{44}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_9\text{Pt}$ (972,16): C 54,36; H 7,88; N 2,88. Gef.: C 52,65; H 7,64; N 2,48.

6.4.3. Aliphatische Platin-Verbindungen

6.4.3.1. Symmetrische Cisplatinanaloga

6.4.3.1.1. THP-geschützte symmetrische Cisplatinderivate

6.4.3.1.1.1. Darstellung von (SP-4-2)-Dichloro[2-[[ω -(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkyl]-propan-1,3-diamino- $\kappa\text{N},\kappa\text{N}$]platin, [THPCxPtCl₂]

Ein Äquivalent des Diamins aus 6.1.1.7. wird mit einem Äquivalent [(DMSO)₂PtCl₂] für 12 Stunden bei RT in abs. Methanol gerührt (100 ml pro 1 mmol). Man engt die Lösung anschließend im Vakuum vollständig ein und nimmt mit Wasser (20 ml pro 1 mmol) auf. Nach Zusatz von 5 Äquivalenten LiCl wird für 12 Stunden bei 80°C gerührt. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Einengen der Mutterlauge liefert nach Aufbewahrung im Kühlschrank weiteres Produkt. Die Produkte verbleiben als blaßgrüne bis gelbe Pulver.

a) (SP-4-2)-Dichloro[2-[[4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butyl]-propan-1,3-diamino- $\kappa\text{N},\kappa\text{N}$]platin: Ausb.: 58%. Smp: >230°C (Zers.). **IR** (CsBr) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3198; 2924; 1634; 1463; 1214; 1057; 1028; 871; 323. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3204; 2922; 2852; 1438; 1300; 1210; 1064; 813; 522; 315. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: 5,16 (bs, 2H, -NH₂-); 5,07 (bs, 2H, -NH₂-); 4,53 (m, 1H, -OCHO-); 3,80 – 3,25 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,86 – 2,35 (2m, 4H, -CH₂NH₂-); 1,90 – 1,14 (m, 13H, -CH₂-/-CH-). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: 99,12 (-OCHO-); 67,33; 62,27 (-CH₂O-); 48,45 (-CH₂NH₂-); 38,41 (-CH-); 31,85; 31,72; 31,23; 25,95; 23,60; 20,03 (-CH₂-). $^{195}\text{Pt-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: -2278,6. $\text{C}_{12}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$, M [g/mol]: 496,33. **EA** [%]: C 29,04; H 5,28; N 5,64. C 28,31; H 5,16; N 5,35. **MS** (ESI): 519,3 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺.

b) (SP-4-2)-Dichloro[2-[[6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexyl]-propan-1,3-diamino- $\kappa\text{N},\kappa\text{N}$]platin: Ausb.: 50%. Smp: >230°C (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: 5,14 (bs, 2H, -NH₂-); 5,08 (bs, 2H, -NH₂-); 4,53 (m, 1H, -OCHO-); 3,80 – 3,25 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,85 – 2,35 (2m, 4H, -CH₂NH₂-); 1,90 – 1,15 (m, 17H, -CH₂-/-CH-). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: 99,12 (-OCHO-); 67,57; 62,20 (-CH₂O-); 48,78 (-CH₂NH₂-); 38,42 (-CH-); 31,91; 31,23; 29,85; 26,85; 26,52; 26,22; 25,96; 20,01 (-CH₂-). $^{195}\text{Pt-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: -2278,0. **MS** (ESI): 547,5 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺. **EA** [%] ber. $\text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$ (524,38): C 32,07; H 5,77; N 5,34. Gef.: C 31,32; H 5,59; N 5,01.

c) (SP-4-2)-Dichloro[2-[[8-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]octyl]-propan-1,3-diamino- $\kappa\text{N},\kappa\text{N}$]platin: Ausb.: 64%. Smp: >230°C (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: 5,17 (bs, 2H, -NH₂-); 4,99 (bs, 2H, -NH₂-); 4,54 (m, 1H, -OCHO-); 3,80 – 3,25 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,85 – 2,40 (2m, 4H, -CH₂NH₂-); 1,85 – 1,15 (m, 21H, -CH₂-/-

CH-). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: 99,13 (-OCHO-); 67,61; 62,23 (- CH_2O -); 48,70 (- CH_2NH_2 -); 38,64 (-CH-); 31,91; 31,28; 30,21; 29,99; 29,87; 29,85; 26,91; 26,71; 26,01; 20,04 (- CH_2 -). $^{195}\text{Pt-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: -2279,0. **MS** (ESI): 574,5 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. **EA** [%] ber. $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$ (552,44): C 34,79; H 6,20; N 5,07. Gef.: C 34,31; H 5,97; N 4,86.

d) (SP-4-2)-Dichloro[2-[[11-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]undecyl]-propan-1,3-diamino- $\kappa\text{N},\kappa\text{N}'$]platin: Ausb.: 83%. Smp: $>230^\circ\text{C}$ (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: 5,19 (bs, 2H, - NH_2 -); 5,02 (bs, 2H, - NH_2 -); 4,55 (m, 1H, -OCHO-); 3,80 – 3,30 (4m, 4H, - OCH_2 -); 2,85 – 2,40 (2m, 4H, - CH_2NH_2 -); 1,85 – 1,18 (m, 27H, - CH_2 -/-CH-). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: 99,08 (-OCHO-); 67,58; 62,18 (- CH_2O -); 48,64 (- CH_2NH_2 -); 38,60 (-CH-); 31,93; 31,25; 30,19; 30,04; 29,99; 29,89; 29,85; 26,91; 26,70; 26,00; 20,00 (- CH_2 -). $^{195}\text{Pt-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: -2278,3. **MS** (ESI): 616,7 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. **EA** [%] ber. $\text{C}_{19}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$ (594,2): C 38,38; H 6,78; N 4,71. Gef.: C 38,26; H 6,75; N 4,57.

6.4.3.1.2. ω -hydroxyfunktionalisierte symmetrische Cisplatinderivate

6.4.3.1.2.1. Darstellung von (SP-4-2)-Dichloro[2-(ω -hydroxyalkyl)-1,3-propandiamin- $\kappa\text{N},\kappa\text{N}'$]platin, [HOCxPtCl₂]

Ein Äquivalent der Ammoniumverbindung aus 6.1.1.8. wird mit einem Äquivalent $\text{K}_2[\text{PtCl}_4]$ in Wasser (20 ml pro 1 mmol) über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird mit 1M KOH-Lösung auf pH 7 gebracht und für weitere 2 Stunden bei RT gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Einengen der Mutterlaugen liefert nach Aufbewahrung im Kühlschrank weiteres Produkt. Die Ausbeuten liegen um 60%.

Die Synthese der Verbindungen der Kettenlänge $n=4, 6$ und 8 kann auch durch saure Hydrolyse der THP-Komplexe aus 6.4.3.1.1.1. vollzogen werden. Dazu wird der entsprechende Komplex in Wasser (50 ml pro 1 mmol) suspendiert und nach Zusatz von einigen Tropfen konz. HCl für 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach Filtration wird das Filtrat stark eingeeengt und zur Ausfällung im Kühlschrank aufbewahrt. Die Ausbeuten liegen bei diesem Verfahren um 80%. Alle Verbindungen fallen als gelbe Pulver an.

a) (SP-4-2)-Dichloro[2-(4-hydroxybutyl)-1,3-propandiamin- $\kappa\text{N},\kappa\text{N}'$]platin: Smp: $>220^\circ\text{C}$ (Zers.). **IR** (CsBr) [$\tilde{\nu}$ cm^{-1}]: 3423; 3236; 2895; 1640; 1464; 1213; 1076; 1032; 868; 320. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm^{-1}]: 3224; 2949; 2851; 1454; 1295; 1207; 1105; 1063; 514; 330. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: 5,29 (bs, 2H, - NH_2 -); 4,52 (bs, 2H, - NH_2 -); 4,17 (s, 1H, - CH_2OH); 3,50 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=6,1\text{Hz}$, - CH_2OH); 2,62 – 2,53 (m, 2H, - CH_2NH_2 -); 2,11 – 1,73 (m, 1H, -CH-); 1,44 – 1,22 (m, 10H, - CH_2 -). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: 61,67 (- CH_2OH); 48,72 (- CH_2NH_2 -); 38,79 (-CH-); 33,44; 31,82; 23,47 (- CH_2 -). $^{195}\text{Pt-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: -2278,5. **MS** (ESI): 435,4 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. **M** [g/mol]:. **EA** [%] ber. $\text{C}_7\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$ (412,21): C 20,40; H 4,40; N 6,80. Gef.: C 19,48; H 4,45; N 6,55.

b) (SP-4-2)-Dichloro[2-(6-hydroxyhexyl)-1,3-propandiamin- $\kappa\text{N},\kappa\text{N}'$]platin: **Smp**: $>220^\circ\text{C}$ (Zers.). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: 5,12 (bs, 2H, - NH_2 -); 4,95 (bs, 2H, - NH_2 -); 4,32 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}=4,9\text{Hz}$, - CH_2OH); 3,51 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=6,2\text{Hz}$, - CH_2OH); 2,44 – 2,36 (m, 2H, - CH_2NH_2 -); 2,11 – 1,73 (m, 1H, -CH-); 1,44 – 1,22 (m, 10H, - CH_2 -). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: 61,91 (- CH_2OH); 48,73 (- CH_2NH_2 -); 38,71 (-CH-); 33,49; 31,90; 29,89; 27,00; 26,32 (- CH_2 -). $^{195}\text{Pt-NMR}$ ($\text{D}_7\text{-DMF}$) [δ ppm]: -2278,9. **MS** (ESI): 463,5 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. **EA** [%] ber. $\text{C}_9\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$ (440,27): C 24,55; H 5,04; N 6,36. Gef.: C 24,13; H 5,05; N 5,77.

c) (SP-4-2)-Dichloro[2-(8-hydroxyoctyl)-1,3-propandiamin-κN,κN']platin: **Smp**: >220°C (Zers.). **¹H-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 3,52 (t, 2H, ³J_{HH}=6,2Hz, -CH₂OH); 2,99 (d, 4H, ³J_{HH}=6,6Hz, -CH₂NH₂); 2,09– 1,96 (m, 1H, -CH-); 1,51 – 1,36 (m, 14H, -CH₂-). **¹³C-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 61,95 (-CH₂OH); 48,74 (-CH₂NH₂-); 38,69 (-CH-); 33,56; 31,93; 30,02; 29,97; 29,96; 29,86; 26,97; 26,47 (-CH₂-). **¹⁹⁵Pt-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: -2277,1. **MS** (ESI): 491,8 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₁₁H₂₆Cl₂N₂OPt (468,32): C 28,21; H 5,60; N 5,98. Gef.: C 28,21; H 5,56; N 5,28.

d) (SP-4-2)-Dichloro[2-(11-hydroxyundecyl)-1,3-propandiamin-κN,κN']platin: **Smp**: >220°C (Zers.). **¹H-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 3,53 (t, 2H, ³J_{HH}=6,2Hz, -CH₂OH); 3,01 (d, 4H, ³J_{HH}=6,6Hz, -CH₂NH₂); 2,12 – 1,95 (m, 1H, -CH-); 1,53 – 1,32 (m, 20H, -CH₂-). **¹³C-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 62,97 (-CH₂OH); 41,29 (-CH₂NH₂); 36,86 (-CH-); 32,63; 30,06; 30,04; 29,98; 29,90; 29,89; 29,32; 26,30; 26,18 (-CH₂-). **¹⁹⁵Pt-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: -2278,0. **MS** (ESI): 533,5 [M+Na]⁺. **M** [g/mol]: **EA** [%] ber. C₁₄H₃₂Cl₂N₂OPt (510,40): C 32,94; H 6,32; N 5,49. Gef.: C 32,52; H 6,21; N 4,57.

6.4.3.2. Symmetrische Carboplatinanaloge

6.4.3.2.1. THP-geschützte symmetrische Carboplatinderivate

6.4.3.2.1.1. Darstellung von (SP-4-2)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [2-[ω-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkyl]-1,3-propan-diamin-κN,κN']platin, [THPCxPtCBDC]

Ein Äquivalent des Amines aus 6.1.1.7. wird in Wasser (50 ml pro 1 mmol) vorgelegt. Im Falle der schwerlöslichen Amine gibt man soviel Ethanol zu, daß eine klare Lösung entsteht. Anschließend wird mit einem Äquivalent [(DMSO)₂PtCBDC] versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Man beläßt danach für eine Stunde am Rückfluß und filtriert die noch heiße Lösung durch einen 0,22 µm Spritzenfilter. Beim Einengen im Vakuum fallen die Produkte als bräunliche Pulver aus, die filtriert und mit einer Mischung aus Diethylether/Ethanol (10:1) aufgenommen werden. Beim Rühren der Suspension gehen die Verunreinigungen in Lösung. Die Produkte verbleiben nach Filtration und Waschen mit Diethylether als weiße Pulver.

a) (SP-4-2)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [2-[4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butyl]-1,3-propandiamin-κN,κN']platin: Ausb.: 58%. **Smp.**: >250°C (Zers.). **IR** (CsBr) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3217; 2935; 1663; 1625; 1461; 1373; 1253; 1117; 1028; 898; 568; 470; 352. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 2940; 2852; 1629; 1442; 1283; 1031; 956; 814; 527; 471. **¹H-NMR** (D₆-DMSO) [δ ppm]: 5,40 (bs, 2H, -NH₂-); 5,06 (bs, 2H, -NH₂-); 4,51 (m, 1H, -OCHO-); 3,76– 3,20 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,70 – 2,58 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂- (CBDC)); 2,40 – 2,00 (m, 4H, -CH₂NH₂-); 1,76 – 1,08 (m, 15H, -CH₂-/-CH-). **¹³C-NMR** (D₆-DMSO) [δ ppm]: 177,69 (-COO-); 98,03 (-OCHO-); 66,40; 61,34 (-CH₂O-); 55,60 (-C-); 48,13 (-CH₂NH₂-); 38,14 (-CH-); 30,40; 30,27; 29,04; 24,95; 22,73; 19,16; 14,86 (-CH₂-). **¹⁹⁵Pt-NMR** (D₆-DMSO) [δ ppm]: -1969,9. **MS** (ESI): 590,6 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₁₈H₃₂N₂O₆Pt (567,53): C 38,09; H 5,68; N 4,94. Gef.: C 37,73; H 5,48; N 4,79.

b) (SP-4-2)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [2-[6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexyl]-1,3-propandiamin-κN,κN']platin: Ausb.: 50%. **Smp.**: >250°C (Zers.). **¹H-NMR** (D₆-DMSO) [δ ppm]: 5,41 (bs, 2H, -NH₂-); 5,06 (bs, 2H, -NH₂-); 4,51 (m, 1H, -OCHO-); 3,73– 3,24 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,67 – 2,54 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂- (CBDC)); 2,43 – 2,00 (m, 4H, -CH₂NH₂-); 1,72 – 1,04 (m, 19H, -CH₂-/-CH-). **¹³C-NMR** (D₆-DMSO) [δ ppm]: 179,16 (-COO-); 99,46 (-OCHO-); 68,05; 62,74 (-CH₂O-); 57,05 (-C-); 49,59 (-CH₂NH₂-); 39,61 (-CH-); 31,89; 31,86; 31,73; 30,56; 30,17; 27,35; 26,97; 26,43; 20,60; 16,33 (-CH₂-). **¹⁹⁵Pt-NMR** (D₆-DMSO) [δ ppm]: -

1968,7. **MS** (ESI): 618,5 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₂₀H₃₆N₂O₆Pt (595,59): C 40,33; H 6,09; N 4,70. Gef.: C 40,28; H 5,95; N 4,02.

c) (SP-4-2)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [2-[8-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]octyl]-1,3-propandiamin-κN,κN']platin: Ausb.: 64%. Smp.: >250°C (Zers.). ¹H-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 5,40 (bs, 2H, -NH₂-); 5,05 (bs, 2H, -NH₂-); 4,50 (m, 1H, -OCHO-); 3,73– 3,26 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,67 – 2,54 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂- (CBDC)); 2,43 – 2,00 (m, 4H, -CH₂NH₂-); 1,72 – 1,10 (m, 23H, -CH₂-/-CH-). ¹³C-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 179,16 (-COO-); 99,44 (-OCHO-); 68,06; 62,72 (-CH₂O-); 57,06 (-C-); 49,61 (-CH₂NH₂-); 39,62 (-CH-); 31,93; 31,86; 31,73; 30,59; 30,33; 30,21; 30,19; 27,37; 27,11; 26,44; 20,58; 16,33 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: -1970,2. **MS** (ESI): 646,7 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₂₂H₄₀N₂O₆Pt (623,64): C 42,37; H 6,46; N 4,49. Gef.: C 42,07; H 6,34; N 3,95.

d) (SP-4-2)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [2-[11-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]undecyl]-1,3-propandiamin-κN,κN']platin: Ausb.: 83%. Smp.: >250°C (Zers.). ¹H-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 5,40 (bs, 2H, -NH₂-); 5,04 (bs, 2H, -NH₂-); 4,50 (m, 1H, -OCHO-); 3,73– 3,26 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,67 – 2,52 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂- (CBDC)); 2,43 – 2,00 (m, 4H, -CH₂NH₂-); 1,73 – 1,10 (m, 29H, -CH₂-/-CH-). ¹³C-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 179,15 (-COO-); 99,43 (-OCHO-); 68,05; 62,70 (-CH₂O-); 57,06 (-C-); 49,60 (-CH₂NH₂-); 39,63 (-CH-); 31,95; 31,86; 31,73; 30,58; 30,36; 30,26; 30,20; 27,40; 27,11; 26,44; 20,57; 16,33 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: -1968,9. **MS** (ESI): 689,7 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₂₅H₄₆N₂O₆Pt (665,72): C 45,10; H 6,96; N 4,21. Gef.: C 44,92; H 6,92; N 3,46.

6.4.3.2.2. ω-Hydroxyfunktionalisierte symmetrische Carboplatinderivate

6.4.3.2.2.1. Darstellung von (SP-4-2)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [2-(ω-Hydroxyalkyl)-1,3-propandiamin-κN,κN']platin, [HOCxPtCBDC]

Ein Äquivalent des Amines aus 6.1.1.8. wird mit einem Äquivalent [(DMSO)₂PtCBDC] für 12h in Wasser bei RT gerührt. Anschließend wird für 2h am Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingengt und im Kühlschrank aufbewahrt. Die Verbindungen fallen als mikrokristalline weiße Pulver an, werden mit wenig kaltem Wasser und Aceton gewaschen und im Feinvakuum getrocknet.

Alternativ wird die THP-Verbindung aus 6.4.3.2.1.1. in Wasser suspendiert und mit einem Äquivalent Cyclobutan-1,1-dicarbonsäure versetzt. Man erhitzt für 2h am Rückfluß, filtriert durch einen 0,22 µm Spritzenfilter und engt das Filtrat im Vakuum ein. Nach Aufbewahrung im Kühlschrank erhält man die Verbindungen als weiße Pulver. Die Ausbeuten liegen bei 40 – 70%.

a) (SP-4-2)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [2-(4-Hydroxybutyl)-1,3-propandiamin-κN,κN']platin: Smp: >230°C (Zers.). **IR** (CsBr) [ν̄ cm⁻¹]: 3471; 3224; 2941; 1655; 1613; 1370; 1256; 1113; 1022; 904; 564; 468; 349. **Raman** [ν̄ cm⁻¹]: 2948; 2849; 1621; 1441; 1297; 1033; 947; 541; 468. ¹H-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 5,41 (bs, 2H, -NH₂-); 5,05 (bs, 2H, -NH₂-); 4,30 (bs, 1H, -CH₂OH); 3,35 (t, 2H, ³J_{HH}=6,5Hz, -CH₂OH); 2,68 – 2,60 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂- (CBDC)); 2,40 – 2,00 (m, 4H, -CH₂NH₂-); 1,72 – 1,08 (m, 9H, -CH₂-/-CH-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 177,75 (-COO-); 66,44 (-CH₂OH); 55,62 (-C-); 48,16 (-CH₂NH₂-); 38,27 (-CH-); 32,34; 30,40; 30,32; 22,47; 14,90 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -1968,4. **MS** (ESI): 505,5 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₁₃H₂₄N₂O₅Pt (483,42): C 32,30; H 5,00; N 5,79. Gef.: C 32,71; H 5,38; N 4,73.

b) (SP-4-2)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato- κO)(2-)] [2-(6-hydroxyhexyl)-1,3-propandiamin- $\kappa N, \kappa N'$]platin: Smp: >230°C (Zers.). **¹H-NMR** (D₆-DMSO) [δ ppm]: 5,41 (bs, 2H, -NH₂-); 5,05 (bs, 2H, -NH₂-); 4,31 (bs, 1H, -CH₂OH); 3,35 (t, 2H, ³J_{HH}=6,6Hz, -CH₂OH); 2,68 – 2,60 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂- (CBDC)); 2,45 – 2,04 (m, 4H, -CH₂NH₂-); 1,70 – 1,11 (m, 13H, -CH₂-/-CH-). **¹³C-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 177,74 (-COO-); 66,62 (-CH₂OH); 55,61 (-C-); 48,17 (-CH₂NH₂-); 38,19 (-CH-); 32,42; 30,48; 30,40; 30,32; 28,81; 25,99; 25,28; 14,89 (-CH₂-). **¹⁹⁵Pt-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: -1967,2. **MS** (ESI): 535,5 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₁₅H₂₈N₂O₅Pt (511,47): C 35,22; H 5,52; N 5,48. Gef.: C 35,08; H 5,66; N 4,89.

c) (SP-4-2)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato- κO)(2-)] [2-(8-hydroxyoctyl)-1,3-propandiamin- $\kappa N, \kappa N'$]platin: Smp: >230°C (Zers.). **¹H-NMR** (D₆-DMSO) [δ ppm]: 5,41 (bs, 2H, -NH₂-); 5,04 (bs, 2H, -NH₂-); 3,35 (t, 2H, ³J_{HH}=6,4Hz, -CH₂OH); 2,69 – 2,60 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂- (CBDC)); 2,45 – 2,04 (m, 4H, -CH₂NH₂-); 1,70 – 1,10 (m, 17H, -CH₂-/-CH-). **¹³C-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 179,16 (-COO-); 62,14 (-CH₂OH); 57,06 (-C-); 49,59 (-CH₂NH₂-); 41,85 (-CH-); 33,89; 31,92; 31,80; 30,32; 30,29; 30,28; 28,81; 27,38; 26,84; 16,33 (-CH₂-). **¹⁹⁵Pt-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: -1967,2. **MS** (ESI): 563,5 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₁₇H₃₂N₂O₅Pt (539,52): C 37,84; H 5,98; N 5,19. Gef.: C 37,87; H 5,85; N 4,53.

d) (SP-4-2)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato- κO)(2-)] [2-(11-hydroxyundecyl)-1,3-propandiamin- $\kappa N, \kappa N'$]platin: Smp: >230°C (Zers.). **¹H-NMR** (D₆-DMSO) [δ ppm]: 5,41 (bs, 2H, -NH₂-); 5,04 (bs, 2H, -NH₂-); 4,28 (bs, 1H, -CH₂OH); 3,35 (t, 2H, ³J_{HH}=6,1Hz, -CH₂OH); 2,67 – 2,59 (m, 4H, -CH₂CH₂CH₂- (CBDC)); 2,43 – 2,02 (m, 4H, -CH₂NH₂-); 1,66 – 1,10 (m, 23H, -CH₂-/-CH-). **¹³C-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 177,69 (-COO-); 60,69 (-CH₂OH); 55,60 (-C-); 48,13 (-CH₂NH₂-); 38,18 (-CH-); 32,45; 30,46; 30,39; 30,30; 28,99; 28,91; 28,85; 28,81; 25,93; 25,40; 14,87 (-CH₂-). **¹⁹⁵Pt-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: -1966,2. **MS** (ESI): 605,8 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₂₀H₃₈N₂O₅Pt (581,60): C 41,30; H 6,59; N 4,82. Gef.: C 41,46; H 6,77; N 4,79.

6.4.3.3. Asymmetrische Cisplatinanaloga

6.4.3.3.1. THP-geschützte asymmetrische Cisplatinderivate

6.4.3.3.1.1. Ethylendiaminkomplexe

6.4.3.3.1.1.1. Darstellung von (SP-4-3)-Dichloro[N^I-[[ω -(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkyl]-ethan-1,2-diamin- $\kappa N, \kappa N'$]platin, [THPCxEDAPtCl₂]

Ein Äquivalent des Diamins aus 6.1.3.1. wird mit einem Äquivalent [(DMSO)₂PtCl₂] für 12 Stunden bei RT in abs. Methanol gerührt (100 ml pro 1 mmol). Man engt die Lösung anschließend im Vakuum vollständig ein und nimmt mit Wasser (20 ml pro 1 mmol) auf. Nach Zusatz von 5 Äquivalenten LiCl wird für 12 Stunden bei 80°C gerührt. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Einengen der Mutterlauge liefert nach Aufbewahrung im Kühlschrank weiteres Produkt. Die Produkte verbleiben als gelbe Pulver.

a) (SP-4-3)-Dichloro[N^I-[[4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butyl]-ethan-1,2-diamin- $\kappa N, \kappa N'$]platin: Ausb.: 56%. Smp: >220°C (Zers.). **IR** (CsBr) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3247; 3136; 2930; 2855; 1466; 1284; 1137; 1079; 1033; 906; 846; 813; 322. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3246; 3129; 2922; 2852; 1438; 1300; 1210; 1064; 814; 522; 309. **¹H-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 6,09 (bs, 1H, -NH-); 5,38 (bs, 2H, -NH₂-); 4,56 (m, 1H, -OCHO-); 3,82 – 3,35 (4m, 4H, -CH₂O-); 3,18 – 2,56 (m, 6H, -CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 2,00 – 1,42 (m, 10H, -CH₂-). **¹³C-NMR** (D₇-DMF) [δ ppm]: 99,04 (-OCHO-); 67,16; 62,27 (-CH₂O-); 56,18 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 53,11 (-CH₂NHCH₂-); 47,84 (-

NHCH₂CH₂NH₂-); 31,72; 27,57; 26,04; 24,65; 20,11 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2345,2. MS (ESI): 505,4 [M+Na]⁺. EA [%] ber. C₁₁H₂₄Cl₂N₂O₂Pt (482,30): C 27,39; H 5,02; N 5,81. Gef.: C 27,04; H 4,94; N 5,75.

b) (SP-4-3)-Dichloro[N¹-[[6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexyl]-ethan-1,2-diamin-κN,κN]platin: Ausb.: 75%. Smp: >220°C (Zers.). ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 6,24 (bs, 1H, -NH-); 5,51 (bs, 2H, -NH₂-); 4,70 (m, 1H, -OCHO-); 3,95 – 3,47 (4m, 4H, -CH₂O-); 3,30 – 2,75 (m, 6H, -CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 1,91 – 1,45 (m, 14H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 98,66 (-OCHO-); 67,15; 61,90 (-CH₂O-); 55,92 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 52,88 (-CH₂NHCH₂-); 47,58 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 31,04; 29,86; 27,38; 26,83; 26,25; 25,79; 19,86 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2344,0. MS (ESI): 533,5 [M+Na]⁺. EA [%] ber. C₁₃H₂₈Cl₂N₂O₂Pt (510,36): C 30,95; H 5,53; N 5,49. Gef.: C 30,70; H 4,53; N 5,62.

c) (SP-4-3)-Dichloro[N¹-[[8-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]octyl]-ethan-1,2-diamin-κN,κN]platin: Ausb.: 78%. Smp: >220°C (Zers.). ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 6,20 (bs, 1H, -NH-); 5,52 (bs, 2H, -NH₂-); 4,70 (m, 1H, -OCHO-); 3,96 – 3,47 (4m, 4H, -CH₂O-); 3,24 – 2,73 (m, 6H, -CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 1,91 – 1,46 (m, 18H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 98,66 (-OCHO-); 67,24; 61,89 (-CH₂O-); 55,92 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 52,93 (-CH₂NHCH₂-); 47,58 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 31,05; 29,96; 29,52; 29,48; 27,38; 26,95; 26,41; 25,80; 19,85 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2344,6. MS (ESI): 561,4 [M+Na]⁺. EA [%] ber. C₁₅H₃₂Cl₂N₂O₂Pt (538,41): C 33,46; H 5,99; N 5,20. Gef.: C 33,22; H 6,26; N 5,04.

d) (SP-4-3)-Dichloro[N¹-[[11-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]undecyl]-ethan-1,2-diamin-κN,κN]platin: Ausb.: 88%. Smp: >220°C (Zers.). ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 6,04 (bs, 1H, -NH-); 5,36 (bs, 2H, -NH₂-); 4,55 (m, 1H, -OCHO-); 3,81 – 3,32 (4m, 4H, -CH₂O-); 3,12 – 2,58 (m, 6H, -CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 1,89 – 1,25 (m, 24H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 99,01 (-OCHO-); 67,57; 62,19 (-CH₂O-); 56,22 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 53,24 (-CH₂NHCH₂-); 47,88 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 31,32; 30,26; 30,03; 29,96; 29,89; 29,79; 27,67; 27,27; 26,76; 26,08; 20,11 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2345,1. MS (ESI): 478,8 [M+Na]⁺. EA [%] ber. C₁₈H₃₈Cl₂N₂O₂Pt (580,49): C 37,24; H 6,60; N 4,83. Gef.: C 37,58; H 6,55; N 4,84.

6.4.3.3.1.2. Propandiaminkomplexe

6.4.3.3.1.2.1. Darstellung von (SP-4-3)-Dichloro[N¹-[[ω-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkyl]-propan-1,3-diamin-κN,κN]platin, [THPCxPDAPtCl₂]

Ein Äquivalent des Diamins aus 6.1.3.3. wird mit einem Äquivalent [(DMSO)₂PtCl₂] für 12 Stunden bei RT in abs. Methanol gerührt (100 ml pro 1 mmol). Man engt die Lösung anschließend im Vakuum vollständig ein und nimmt mit Wasser (20 ml pro 1 mmol) auf. Nach Zusatz von 5 Äquivalenten LiCl wird für 12 Stunden bei 80°C gerührt. Der ausgeschiedene Niederschlag wird abfiltriert und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Einengen der Mutterlauge liefert nach Aufbewahrung im Kühlschrank weiteres Produkt. Die Produkte verbleiben als gelbe Pulver.

a) (SP-4-3)-Dichloro[N¹-[[4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butyl]-propan-1,3-diamin-κN,κN]platin: Ausb.: 38%. Smp: >230°C (Zers.). IR (CsBr) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3240; 3141; 2918; 2851; 1457; 1281; 1134; 1075; 1029; 867; 811; 318. Raman [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3209; 3146; 2919; 2851; 1435; 1284; 1064; 814; 531; 327. ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 5,69 (bs, 1H, -NH-); 5,12 (bs, 1H, -NH₂-); 5,04 (bs, 1H, -NH₂-); 4,59 (m, 1H, -OCHO-); 3,83 – 3,39 (4m, 4H, -CH₂O-); 3,30 – 2,60 (m, 6H, -CH₂NH₂-/-CH₂NHCH₂-); 2,20 – 1,46 (m, 12H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-

DMF) [δ ppm]: 98,71 (-OCHO-); 66,90; 62,00 (-OCH₂-); 53,90 (-CH₂NHCH₂-); 51,07 (-CH₂NHCH₂-); 43,70 (-CH₂NH₂); 31,01; 27,47; 25,77; 25,29; 23,83; 19,84 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2273,8. **MS** (ESI): 519,7 [M+Na]⁺. **M** [g/mol]:. **EA** [%] ber. C₁₂H₂₆Cl₂N₂O₂Pt (496,33): C 29,04; H 5,28; N 5,64. Gef.: C 28,40; H 5,73; N 5,64.

b) (SP-4-3)-Dichloro[N¹-[[6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexyl]-propan-1,3-diamin- κ N, κ N']platin: Ausb.: 56%. Smp: >230°C (Zers.). ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 5,65 (bs, 1H, -NH-); 5,13 (bs, 1H, -NH₂-); 5,01 (bs, 1H, -NH₂-); 4,53 (m, 1H, -OCHO-); 3,80 – 3,33 (4m, 4H, -CH₂O-); 3,31– 2,56 (m, 6H, -CH₂NH₂-/CH₂NHCH₂-); 2,14 – 1,36 (m, 16H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 98,54 (-OCHO-); 67,02; 61,77 (-OCH₂-); 53,88 (-CH₂NHCH₂-); 50,92 (-CH₂NHCH₂-); 43,54 (-CH₂NH₂); 30,89; 29,77; 28,23; 26,83; 26,09; 25,63; 23,69; 19,72 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2273,4. **MS** (ESI): 547,6 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₁₄H₃₀Cl₂N₂O₂Pt (524,38): C 32,07; H 5,77; N 5,34. Gef.: C 32,28; H 5,86; N 5,46.

c) (SP-4-3)-Dichloro[N¹-[[8-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]octyl]-propan-1,3-diamin- κ N, κ N']platin: Ausb.: 61%. Smp: >230°C (Zers.). ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 5,65 (bs, 1H, -NH-); 5,12 (bs, 1H, -NH₂-); 5,00 (bs, 1H, -NH₂-); 4,56 (m, 1H, -OCHO-); 3,81 – 3,34 (4m, 4H, -CH₂O-); 3,32– 2,55 (m, 6H, -CH₂NH₂-/CH₂NHCH₂-); 2,15 – 1,33 (m, 20H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 99,03 (-OCHO-); 67,57; 62,22 (-OCH₂-); 54,37 (-CH₂NHCH₂-); 51,35 (-CH₂NHCH₂-); 44,00 (-CH₂NH₂); 31,34; 30,27; 29,89; 29,81; 28,68; 27,41; 26,72; 26,08; 24,12; 20,13 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2273,1. **MS** (ESI): 575,5 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₁₆H₃₄Cl₂N₂O₂Pt (552,44): C 34,79; H 6,20; N 5,07. Gef.: C 34,93; H 6,12; N 5,08.

d) (SP-4-3)-Dichloro[N¹-[[11-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]undecyl]-propan-1,3-diamin- κ N, κ N']platin: Ausb.: 58%. Smp: >230°C (Zers.). ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 5,65 (bs, 1H, -NH-); 5,12 (bs, 1H, -NH₂-); 5,00 (bs, 1H, -NH₂-); 4,55 (m, 1H, -OCHO-); 3,81 – 3,30 (4m, 4H, -CH₂O-); 3,26 – 2,55 (m, 6H, -CH₂NH₂-/CH₂NHCH₂-); 2,18 – 1,20 (m, 16H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 99,02 (-OCHO-); 67,58; 62,20 (-OCH₂-); 54,39 (-CH₂NHCH₂-); 51,34 (-CH₂NHCH₂-); 43,99 (-CH₂NH₂); 31,33; 30,28; 30,05; 30,00; 29,84; 28,69; 27,46; 26,78; 26,08; 24,13; 20,12 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2272,6. **MS** (ESI): 617,6 [M+Na]⁺. **EA** [%] ber. C₁₉H₄₀Cl₂N₂O₂Pt (594,52): C 38,38; H 6,78; N 4,71. Gef.: C 38,84; H 6,85; N 4,64.

6.4.3.3.2. ω -hydroxyfunktionalisierte asymmetrische Cisplatinderivate

6.4.3.3.2.1. Ethylendiaminkomplexe

6.4.3.3.2.1.1. Darstellung von (SP-4-3)-[ω -[[2-(Amino- κ N)ethyl]amino- κ N]alkan-1-ol]dichloroplatin, [HOCxPtEDAPtCl₂]

Ein Äquivalent der Ammoniumverbindung aus 6.1.3.2. wird mit einem Äquivalent K₂[PtCl₄] in Wasser (20 ml pro 1 mmol) über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird mit 1M KOH-Lösung auf pH 7 gebracht und für weitere 2 Stunden bei RT gerührt. Ausgefallener Niederschlag wird abgesaugt und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Einengen der Mutterlaugen liefert nach Aufbewahrung im Kühlschrank weiteres Produkt. Die Ausbeuten liegen um 50%.

a) (SP-4-3)-[4-[[2-(Amino- κ N)ethyl]amino- κ N]butan-1-ol]dichloroplatin: Smp: >220°C (Zers.). **IR** (CsBr) [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3338; 3250; 2932; 1595; 1461; 1287; 1153; 1058; 908; 323. **Raman** [$\tilde{\nu}$ cm⁻¹]: 3134; 2957; 2849; 1438; 1297; 1105; 1063; 500; 311. ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 6,06 (bs, 1H, -NH-); 5,38 (bs, 2H, -NH₂-); 4,47 (t, 1H, ³J_{HH}=5,0Hz, -CH₂OH); 3,52 (m, 2H, -CH₂OH); 3,18 – 2,50 (m, 6H, -CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 2,00 – 1,40 (m,

6H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 61,60 (-CH₂OH); 56,13 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 53,17 (-CH₂NHCH₂-); 47,88 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 29,59; 24,40 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2345,8. MS (ESI): 421,4 [M+Na]⁺. EA [%] ber. C₆H₁₆Cl₂N₂OPt (398,19): C 18,10; H 4,05; N 7,04. Gef.: C 17,88; H 4,37; N 7,01.

b) (SP-4-3)-[6-[[2-(Amino-κN)ethyl]amino-κN]hexan-1-ol]dichloroplatin: Smp: >220°C (Zers.). ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 6,06 (bs, 1H, -NH-); 5,37 (bs, 2H, -NH₂-); 4,35 (t, 2H, ³J_{HH}=5,0Hz, -CH₂OH); 3,49 (m, 2H, -CH₂OH); 3,11 – 2,56 (m, 6H, -CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 1,94 – 1,26 (m, 8H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 61,89 (-CH₂OH); 56,21 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 53,22 (-CH₂NHCH₂-); 47,91 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 33,44; 27,74; 27,18; 26,24 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2344,7. MS (ESI): 449,5 [M+Na]⁺. EA [%] ber. C₈H₂₀Cl₂N₂OPt (426,24): C 22,54; H 4,73; N 6,57. Gef.: C 22,56; H 4,88; N 6,56.

c) (SP-4-3)-[8-[[2-(Amino-κN)ethyl]amino-κN]octan-1-ol]dichloroplatin: Smp: >220°C (Zers.). ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 6,05 (bs, 1H, -NH-); 5,37 (bs, 2H, -NH₂-); 4,32 (t, 2H, ³J_{HH}=5,3Hz, -CH₂OH); 3,49 (m, 2H, -CH₂OH); 3,14 – 2,50 (m, 6H, -CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 1,90 – 1,30 (m, 12H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 62,00 (-CH₂OH); 56,21 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 53,22 (-CH₂NHCH₂-); 47,90 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 33,57; 29,89; 29,87; 27,67; 27,25; 26,42 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2344,4. MS (ESI): 477,4 [M+Na]⁺. EA [%] ber. C₁₀H₂₄Cl₂N₂OPt (454,29): C 26,44; H 5,32; N 6,17. Gef.: C 26,04; H 5,37; N 6,05.

d) (SP-4-3)-[11-[[2-(Amino-κN)ethyl]amino-κN]undecan-1-ol]dichloroplatin: Smp: >220°C (Zers.). ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 6,05 (bs, 1H, -NH-); 5,36 (bs, 2H, -NH₂-); 3,53 (m, 2H, -CH₂OH); 3,15 – 2,44 (m, 6H, -CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 2,00 – 1,20 (m, 18H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 62,03 (-CH₂OH); 56,22 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 53,22 (-CH₂NHCH₂-); 47,92 (-NHCH₂CH₂NH₂-); 33,61; 30,26; 30,02; 29,92; 29,84; 27,68; 29,29; 26,51 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2344,4. MS (ESI): 519,4 [M+Na]⁺. EA [%] ber. C₁₃H₃₀Cl₂N₂OPt (496,37): C 31,46; H 6,09; N 5,64. Gef.: C 31,30; H 6,00; N 5,64.

6.4.3.3.2.2. Propandiaminkomplexe

6.4.3.3.2.2.1. Darstellung von (SP-4-3)-[ω-[[3-(Amino-κN)propyl]amino-κN]alkan-1-ol]dichloroplatin, [HOCxPDAPtCl₂]

Ein Äquivalent der Ammoniumverbindung aus 6.1.3.4. wird mit einem Äquivalent K₂[PtCl₄] in Wasser (20 ml pro 1 mmol) über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird mit 1M KOH-Lösung auf pH 7 gebracht und für weitere 2 Stunden bei RT gerührt. Ausgefallener Niederschlag wird abgesaugt und mit Ethanol und Diethylether gewaschen. Einengen der Mutterlaugen liefert nach Aufbewahrung im Kühlschrank weiteres Produkt. Die Ausbeuten liegen um 50%.

a) (SP-4-3)-[4-[[3-(Amino-κN)propyl]amino-κN]butan-1-ol]dichloroplatin: Smp: >220°C (Zers.). IR (CsBr) [ν cm⁻¹]: 3423; 3244; 2876; 1598; 1452; 1216; 1057; 896; 331; 313. ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 5,64 (bs, 1H, -NH-); 5,11 (bs, 1H, -NH₂-); 4,98 (bs, 1H, -NH₂-); 4,47 (t, 1H, ³J_{HH}=5,2Hz, -CH₂OH); 3,53 – 3,49 (m, 2H, -CH₂OH); 3,23 – 2,57 (m, 6H, -CH₂NHCH₂-/-CH₂NH₂); 2,20 – 2,13 (m, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂NH₂); 2,00 – 1,48 (m, 4H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 61,64 (-CH₂OH); 54,31 (-CH₂NHCH₂-); 51,25 (-CH₂NHCH₂-); 43,99 (-CH₂NH₂); 30,95; 25,42; 24,10 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2274,3. MS (ESI): 435,4 [M+Na]⁺. EA [%] ber. C₇H₁₈Cl₂N₂OPt (412,21): C 20,40; H 4,40; N 6,80. Gef.: C 20,01; H 4,42; N 6,87.

b) (SP-4-3)-[6-[[3-(Amino-κN)propyl]amino-κN]hexan-1-ol]dichloroplatin: Smp: >220°C (Zers.). ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 5,64 (bs, 1H, -NH-); 5,11 (bs, 1H, -NH₂-); 4,98 (bs, 1H, -NH₂-); 4,47 (t, 1H, ³J_{HH}=5,2Hz, -

CH₂OH); 3,53 – 3,49 (m, 2H, -CH₂OH); 3,23 – 2,57 (m, 6H, -CH₂NHCH₂-/-CH₂NH₂); 2,20 – 2,13 (m, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂NH₂); 2,00 – 1,48 (m, 8H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 61,88 (-CH₂OH); 54,36 (-CH₂NHCH₂-); 51,36 (-CH₂NHCH₂-); 43,99 (-CH₂NH₂); 33,49; 28,77; 27,34; 26,27; 24,12 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2272,8. MS (ESI): 463,5 [M+Na]⁺. EA [%] ber. C₉H₂₂Cl₂N₂O₂Pt (440,27): C 24,55; H 5,04; N 6,36. Gef.: C 24,46; H 5,16; Cl 6,44; N 10,90.

c) (SP-4-3)-[8-[[3-(Amino-κN)propyl]amino-κN]octan-1-ol]dichloroplatin: Smp: >220°C (Zers.). ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 5,65 (bs, 1H, -NH-); 5,12 (bs, 1H, -NH₂-); 5,00 (bs, 1H, -NH₂-); 4,33 (t, 1H, ³J_{HH}=5,2Hz, -CH₂OH); 3,51 – 3,48 (m, 2H, -CH₂OH); 3,30 – 2,52 (m, 6H, -CH₂NHCH₂-/-CH₂NH₂); 2,20 – 2,10 (m, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂NH₂); 2,05 – 1,25 (m, 12H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 62,12 (-CH₂OH); 54,51 (-CH₂NHCH₂-); 51,47 (-CH₂NHCH₂-); 44,11 (-CH₂NH₂); 33,66; 30,05; 30,00; 28,80; 27,53; 26,53; 24,22 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2273,3. MS (ESI): 491,5 [M+Na]⁺. EA [%] ber. C₁₁H₂₆Cl₂N₂O₂Pt (468,32): C 28,21; H 5,60; N 5,98. Gef.: C 27,99; H 5,40; N 5,74.

d) (SP-4-3)-[11-[[3-(Amino-κN)propyl]amino-κN]undecan-1-ol]dichloroplatin: Smp: >220°C (Zers.). ¹H-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 5,65 (bs, 1H, -NH-); 5,12 (bs, 1H, -NH₂-); 5,00 (bs, 1H, -NH₂-); 4,33 (t, 1H, ³J_{HH}=5,2Hz, -CH₂OH); 3,51 – 3,48 (m, 2H, -CH₂OH); 3,30 – 2,52 (m, 6H, -CH₂NHCH₂-/-CH₂NH₂); 2,20 – 2,10 (m, 2H, -NHCH₂CH₂CH₂NH₂); 2,05 – 1,25 (m, 12H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: 61,53 (-CH₂OH); 53,93 (-CH₂NHCH₂-); 50,89 (-CH₂NHCH₂-); 43,54 (-CH₂NH₂); 33,14; 29,61; 29,57; 29,45; 29,41; 29,04; 28,26; 27,00; 26,05; 23,68 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₇-DMF) [δ ppm]: -2273,9. MS (ESI): 533,7 [M+Na]⁺. EA [%] ber. C₁₄H₃₂Cl₂N₂O₂Pt (510,40): C 32,94; H 6,32; N 5,49. Gef.: C 32,65; H 6,34; N 5,55.

6.4.3.4. Asymmetrische Carboplatinverbindungen

6.4.3.4.1. THP-geschützte asymmetrische Carboplatinderivate

6.4.3.4.1.1. Ethylendiaminkomplexe

6.4.3.4.1.1.1. Darstellung von (SP-4-3)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [N¹-[[ω-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy] alkyl]-ethan-1,2-diamin-κN,κN']platin, [THPCxEDAPtCBDC]

Ein Äquivalent des Amines aus 6.1.3.1. wird in Methanol (20 ml pro 1 mmol) vorgelegt. Anschließend wird mit einem Äquivalent [(DMSO)₂PtCBDC] versetzt und 24 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum abgezogen und der Rückstand nach Aufnehmen in wenig 1,2-Dichlorethan über Nacht bei RT gerührt. Die ausgefallenen gelblichen Niederschläge werden abgesaugt und mit Aceton aufgenommen. Man löst in der Siedehitze und läßt nach Heißfiltration im Eis abkühlen. Auf diese Weise erhält man die Produkte als weiße Pulver. Die Ausbeuten liegen um 45%.

a) (SP-4-3)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [N¹-[[4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butyl]-ethan-1,2-diamin-κN,κN']platin: Smp: >230°C (Zers.). IR (CsBr) [ν cm⁻¹]: 3217; 2935; 1663, 1625; 1461; 1373; 1253; 1117; 1028; 898; 568; 470; 352. Raman [ν cm⁻¹]: 2952; 2870; 1656; 1446; 1044, 952; 818; 467. ¹H-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 6,36 (bs, 1H, -NH-); 5,67 (bs, 1H, -NH₂-); 5,47 (bs, 1H, -NH₂-); 4,54 (m, 1H, -OCHO-); 3,80 – 3,15 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,80 – 2,15 (m, 10H, -CH₂CH₂CH₂-(CBDC)/-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 1,90 – 1,25 (m, 12H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 176,99; 176,72 (-COO-); 97,82 (-OCHO-); 66,22; 61,28 (-CH₂O-); 55,29 (-C-); 55,03 (-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 52,06 (-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 45,95 (-CH₂NH₂-); 30,59; 30,27;

29,67; 26,66; 25,00; 23,31; 19,20; 14,94 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: -1994,2. MS (ESI): 576,3 [M+Na]⁺. Ber. C₁₇H₃₂N₂O₆Pt: 553,51.

b) (SP-4-3)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [N¹-[[6-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]hexyl]-ethan-1,2-diamin-κN,κN']platin: Smp: >230°C (Zers.). ¹H-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 6,36 (bs, 1H, -NH-); 5,67 (bs, 1H, -NH₂-); 5,47 (bs, 1H, -NH₂-); 4,52 (m, 1H, -OCHO-); 3,71 – 3,29 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,74 – 2,23 (m, 10H, -CH₂CH₂CH₂-(CBDC)/-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 1,90 – 1,25 (m, 16H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 177,15; 176,88 (-COO-); 97,84 (-OCHO-); 66,41; 61,22 (-CH₂O-); 55,31 (-C-); 55,05 (-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 52,19 (-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 45,99 (-CH₂NH₂-); 30,56; 30,28; 29,69; 29,02; 26,11; 25,51; 25,00; 19,17; 14,89 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: -1993,4. MS (ESI): 604,3 [M+Na]⁺. Ber. C₁₉H₃₄N₂O₆Pt: 581,56.

c) (SP-4-3)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [N¹-[[8-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]octyl]-ethan-1,2-diamin-κN,κN']platin: Smp: >230°C (Zers.). ¹H-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 6,35 (bs, 1H, -NH-); 5,68 (bs, 1H, -NH₂-); 5,46 (bs, 1H, -NH₂-); 4,51 (m, 1H, -OCHO-); 3,74 – 3,23 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,86 – 2,21 (m, 10H, -CH₂CH₂CH₂-(CBDC)/-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 1,92 – 1,24 (m, 20H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 177,11; 176,83 (-COO-); 97,81 (-OCHO-); 66,50; 61,19 (-CH₂O-); 55,30 (-C-); 55,05 (-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 52,21 (-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 45,97 (-CH₂NH₂-); 30,54; 30,28; 29,68; 29,13; 28,71; 28,62; 26,25; 26,08; 25,59; 24,99; 19,15; 14,88 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: -1994,0. MS (ESI): 632,3 [M+Na]⁺. Ber. C₂₁H₃₈N₂O₆Pt: 609,61.

d) (SP-4-3)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [N¹-[[11-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]undecyl]-ethan-1,2-diamin-κN,κN']platin: Smp: >230°C (Zers.). ¹H-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 6,34 (bs, 1H, -NH-); 5,67 (bs, 1H, -NH₂-); 5,45 (bs, 1H, -NH₂-); 4,51 (m, 1H, -OCHO-); 3,74 – 3,27 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,76 – 2,21 (m, 10H, -CH₂CH₂CH₂-(CBDC)/-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 1,96 – 1,21 (m, 26H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 177,14; 176,88 (-COO-); 97,82 (-OCHO-); 66,52; 61,19 (-CH₂O-); 55,33 (-C-); 55,06 (-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 52,21 (-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 45,97 (-CH₂NH₂-); 30,58; 30,29; 29,67; 29,14; 28,91; 28,83; 28,80; 28,75; 26,30; 26,11; 25,68; 25,01; 19,15; 14,90 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: -1994,9. MS (ESI): 647,4 [M+Na]⁺. Ber. C₂₄H₄₄N₂O₆Pt: 651,69.

6.4.3.4.1.2. Propandiaminkomplexe

6.4.3.4.1.2.1. Darstellung von (SP-4-3)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [N¹-[[ω-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]alkyl]-propan-1,3-diamin-κN,κN']platin, [THPCxPDAPtCBDC]

Ein Äquivalent des Amines aus 6.1.3.1. wird in 1,2-Dichlorethan (20 ml pro 1 mmol) vorgelegt. Anschließend wird mit einem Äquivalent [(DMSO)₂PtCBDC] versetzt und 24 h bei RT gerührt. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum abgezogen und der Rückstand nach Aufnehmen in wenig Aceton im Kühlschrank aufbewahrt. Die ausgefallenen gelblichen Niederschläge werden abgesaugt und mit kaltem Ethanol gewaschen. Man erhält die Produkte als weiße bis gelbliche Pulver. Die Ausbeuten liegen um 30%.

a) (SP-4-3)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [N¹-[[4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]butyl]-propan-1,3-diamin-κN,κN']platin: Smp: >230°C (Zers.). IR (CsBr) [ν̄ cm⁻¹]: 3206; 2943; 1621; 1441; 1365; 1255; 1119; 1031; 903; 565; 469; 352. Raman [ν̄ cm⁻¹]: 2940; 2869; 1621; 1437; 1284; 1046; 949; 812; 466. ¹H-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 6,17 (bs, 1H, -NH-); 5,41 (bs, 1H, -NH₂-); 4,98 (bs, 1H, -NH₂-); 4,55 (m, 1H, -OCHO-); 3,77 – 3,21 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,88 – 2,23 (m, 10H, -CH₂CH₂CH₂-(CBDC)/-CH₂NHCH₂CH₂NH₂-); 2,15 – 1,23

(m, 14H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 177,91; 176,97 (-COO-); 97,80 (-OCHO-); 66,25; 61,23 (-CH₂O-); 55,50 (-C-); 53,39 (-CH₂NHCH₂CH₂CH₂NH₂-); 52,06 (-CH₂NHCH₂CH₂CH₂NH₂-); 43,58 (-CH₂NH₂-); 30,46; 30,26; 30,18; 26,68; 24,99; 24,48; 24,16; 19,16; 14,96 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: -1952,0. MS (ESI): 590,3 [M+Na]⁺. Ber. C₁₈H₃₂N₂O₆Pt: 567,53.

b) (SP-4-3)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [N¹-[[8-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]octyl]-propan-1,3-diamin-κN,κN]platin: **Smp**: >230°C (Zers.). ¹H-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 6,13 (bs, 1H, -NH-); 5,39 (bs, 1H, -NH₂-); 4,97 (bs, 1H, -NH₂-); 4,51 (m, 1H, -OCHO-); 3,74 – 3,30 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,84 – 2,23 (m, 10H, -CH₂CH₂CH₂-(CBDC)/-CH₂NHCH₂/-CH₂NH₂-); 2,07 – 1,20 (m, 18H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 177,08; 176,97 (-COO-); 97,76 (-OCHO-); 66,50; 61,18 (-CH₂O-); 55,52 (-C-); 53,51 (-CH₂NHCH₂CH₂CH₂NH₂-); 51,63 (-CH₂NHCH₂CH₂CH₂NH₂-); 43,57 (-CH₂NH₂-); 30,36; 30,30; 29,17; 28,78; 28,71; 27,26; 26,27; 25,66; 25,02; 24,19; 19,19; 14,94 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: -1949,6. MS (ESI): 646,3 [M+Na]⁺. Ber. C₂₂H₄₀N₂O₆Pt: 623,64.

c) (SP-4-3)-[1,1-Cyclobutandi(carboxylato-κO)(2-)] [N¹-[[11-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]undecyl]-propan-1,3-diamin-κN,κN]platin: **Smp**: >230°C (Zers.). ¹H-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 6,12 (bs, 1H, -NH-); 5,39 (bs, 1H, -NH₂-); 4,97 (bs, 1H, -NH₂-); 4,51 (m, 1H, -OCHO-); 3,74 – 3,33 (4m, 4H, -OCH₂-); 2,81 – 2,22 (m, 10H, -CH₂CH₂CH₂-(CBDC)/-CH₂NHCH₂/-CH₂NH₂-); 2,00 – 1,14 (m, 24H, -CH₂-). ¹³C-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: 176,96 (-COO-); 97,74 (-OCHO-); 66,49; 61,16 (-CH₂O-); 55,51 (-C-); 53,53 (-CH₂NHCH₂CH₂CH₂NH₂-); 51,62 (-CH₂NHCH₂CH₂CH₂NH₂-); 43,56 (-CH₂NH₂-); 30,41; 30,30; 29,15; 28,94; 28,86; 28,80; 28,77; 27,27; 26,29; 25,70; 25,01; 24,20; 19,18; 14,94 (-CH₂-). ¹⁹⁵Pt-NMR (D₆-DMSO) [δ ppm]: -1949,0. MS (ESI): 1353,5 [2M+Na]⁺. Ber. C₂₅H₄₆N₂O₆Pt: 665,72.

7. Literaturverzeichnis

- [¹] Die Chirurgie bis zum Ende des 18. Jahrhunderts (Emile Forgue und Alain Bouchet): Galen (138-201), S. 1. Digitale Bibliothek Band 53: Illustrierte Geschichte der Medizin, S. 1877 (vgl. GdMed Bd. 2, S. 938) © Andreas & Andreas 1986.
- [²] Propyläen-Weltgeschichte: Walther Gerlach, Hans Kienle, Wolfgang Bargman, Adolf Portmann, Alfred Weber: Neue Wissenschaft, S. 482. Digitale Bibliothek Band 14: Propyläen-Weltgeschichte, S. 15133 (vgl. PWG Bd. 9, S. 550) © Ullstein Verlag.
- [³] <http://www.imib.med.tu-dresden.de/lehre-onko/krebsepipolsw.pdf>
- [⁴] Körperwelten. Einblicke in den menschlichen Körper. Unveränderter Nachdruck der 6. und letzten Auflage des Ausstellungskataloges. © Institut für Plastination, Heidelberg, 1998.
- [⁵] Artikel: Krebs, S. 4417. Digitale Bibliothek Band 50: Brockhaus. Kleines Konversationslexikon, S. 40272 (vgl. Brockhaus-KKL5 Bd. 1, S. 1017).
- [⁶] Natural Compounds in Cancer Chemotherapy. John Boik, 1st edition. © Oregon Medical Press, Princeton, 2001.
- [⁷] Das Radium und die radioaktiven Substanzen. Geschichte der Radiotherapie (Charles Proux): Das Radium und die radioaktiven Substanzen, S. 1. Digitale Bibliothek Band 53: Illustrierte Geschichte der Medizin, S. 4367 (vgl. GdMed Bd. 4, S. 2170) © Andreas & Andreas 1986.
- [⁸] Radiotherapie, S. 203. Chronik der Medizin. © Chronik Verlag im Bertelsmann Lexikon Verlag GmbH, Gütersloh/München 2000.
- [⁹] Chemische Gifte und Kampfstoffe: Wirkung und Therapie. Reinhard Klimmek, Ladislaus Szinicz und Nikolaus Wegener. © Hippokrates Verlag, Stuttgart 1983.
- [¹⁰] Meyer, V.; *Ber.* 19 (1886) 3259.
- [¹¹] Krumbhaar, E. B.; Krumbhaar, H. D.; *J. Med. Res.* 40 (1919) 497.
- [¹²] Adair, F. E.; Bagg, H. J.; *Ann. Surg.* (Chicago) 93 (1931) 190.

- [13] Gilman, A.; Philips, F. S.; *Science* 103 (1946) 409.
- [14] Rhoads, C. P.; *J. Am. Med. Assoc.* 131 (1946) 656.
- [15] Goodman *et. al.*; *J. Am. Med. Assoc.* 132 (1946) 126.
- [16] Nucleic Acid-Metal Ion Interactions. Rosenberg, Barnett; S. 1. Wiley, New York 1980.
- [17] Loehrer, P. J.; Einhorn, J. H.; *Ann. Intern. Med.* 100 (1984) 704.
- [18] Neue therapeutische Prinzipien in der Krebsbehandlung (Thomas Bauknecht): Der Stellenwert von Platin, Paclitaxel und Topotecan in der Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms, S. 86. © Georg Thieme Verlag Stuttgart/New York 1996.
- [19] Chemistry of the Platinum Group Metals Vol.11; McAuliffe, C. A.; Sharma, H. L.; Tinker, N. D.; S. 546. © Elsevier, Amsterdam 1991.
- [20] Hongo, A.; Seki, S.; Akiyama, K.; Kudo, T.; *Int. J. Biochem.* 26 (1994) 1009.
- [21] Sherman, S. E.; Lippard, S. J.; *Chem. Rev.* 87 (1987) 1153.
- [22] Lepre, C. A.; Lippard, S. J.; *Nucl. Acids Mol. Biol.* 4 (1990) 9.
- [23] Pinto, A. L.; Lippard, S. J.; *Biochim Biophys. Acta* 780 (1985) 167.
- [24] Eastman, A.; *Cancer Cells* 2 (1990) 275.
- [25] van Boom, S. S. G. E.; Reedijk, J.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1993) 1397.
- [26] Barnham, K. J.; Djuran, M. I.; del Socorro-Murdoch, P.; Sadler, P. J.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1994) 721.
- [27] Reedijk, J.; *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* (1996) 801.
- [28] Caradonna, J. P.; Lippard, S. J.; *Inorg. Chem.* 27 (1988) 1454.
- [29] Eastman, A.; Schulte, N.; *Biochemistry* 27 (1988) 4730.

- [30] Yang, D.; van Boom, S. S. G. E.; Reedijk, J.; van Boom, J. H.; Wang, A. H.-J.; *Biochemistry* 34 (1995) 12912.
- [31] Takahara, P. M.; Rosenzweig, A. C.; Frederick, C. A.; Lippard, S. J.; *Nature* 377 (1995) 649.
- [32] Takahara, P. M.; Frederick, C. A.; Lippard, S. J.; *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 12309.
- [33] Huang, H.; Zhu, L.; Reid, B. R.; Drobny, G. P.; Hopkins, P. B.; *Science* 270 (1995) 1842.
- [34] Bisset, D.; McLaughlin, K.; Kelland, L. R.; Brown, R.; *Br. J. Cancer* 67 (1993) 742.
- [35] Chu, G.; Chang, E.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87 (1990) 3324.
- [36] Chao, C. C.-K.; Huang, S.-L.; Lee, L.-Y.; Lin-Chao, S.; *Biochem. J.* 277 (1991) 875.
- [37] McLaughlin, K.; Coren, G.; Masters, J.; Brown, R.; *Int. J. Cancer* 53 (1993) 662.
- [38] Hibino, Y.; Kusashio, E.; Sugano, N.; *Biochem. Mol. Biol. Int.* 36 (1995) 617.
- [39] Hughes, E. N.; Engelsberg B. N.; *J. Biol. Chem.* 267 (1992) 13520.
- [40] Chow, C. S.; Whitehead, J. P.; *Biochemistry* 33 (1994) 15124.
- [41] Huang, J.-C. ; Zamble, D. B.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91 (1994) 10394.
- [42] Yaneva, J.; Leuba, S.H.; van Holde, K.; Zlatanova, J.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94 (1997) 13448.
- [43] Cohen, S. M.; Jamieson, E. R.; Lippard, S. J.; *Biochemistry* 39 (2000) 8259.
- [44] Sanchez-Prieto, R.; Lleonart, M.; *Oncogene* 11 (1995) 675.
- [45] Pestell, K. E.; Medlow, C. J.; *Int. J. Cancer* 77 (1998) 913.
- [46] Zamble, D. B.; Jacks, T.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95 (1998) 6163.
- [47] Petty, R.; Evans, A.; *Path. Oncol. Res.* 4 (1998) 97.
- [48] Reles, A. ; Wen, W. H.; *Clin. Cancer Res.* 7 (2001) 2984.

- [49] Petty, R.; Evans, A.; *Pathol. Oncol. Res.* 4 (1998) 97.
- [50] Bar, J. K.; Harlozinska, A.; *Tumor Biol.* 22 (2000) 83.
- [51] Fajac, A.; Da Silva, J.; *Int. J. Cancer* 68 (1996) 67.
- [52] Zamble, D. B.; Jacks, T.; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95 (1998) 6163.
- [53] Burger, H.; Nooter, K.; *Br. J. Cancer* 77 (1998) 1562.
- [54] Giatromanolaki, A.; Koukourakis, M.; *Anticancer Res.* 18 (1998) 4685.
- [55] Johnson, S. W.; Ferry, K. V.; *Drug Resistance Updates* 1 (1998) 243.
- [56] Gottesmann, M. M.; Pastan, I.; *Annu. Rev. Biochem.* 62 (1993) 385.
- [57] Sharp, S. Y.; Smith, V.; *Br. J. Cancer* 78 (1998) 175.
- [58] Berners-Price, S. J.; Kuchel, P. W.; *J. Inorg. Biochem.* 38 (1990) 327.
- [59] Ishikawa, T.; Wright, C. D.; Ishizuka, H.; *J. Biol. Chem.* 269 (1994) 29085.
- [60] Lemkuil, D. C.; Nettlesheim, D.; Shaw, C. F.; Petering, D. H.; *J. Biol. Chem.* 269 (1994) 24792.
- [61] Yanase, M.; Shinkai, M.; Suzuki, M.; Honda, H.; Kobayashi, T.; *Kagaku Kogaku Ronbunshu* 24 (1998) 179.
- [62] Ueno, M.; *Yakugaku Kenkyu no Shinpo* 15 (1999) 11.
- [63] La, S. B.; Nagasaki, Y.; Kataoka, K.; *ACS Symp. Ser.* 680 (1997) 99.
- [64] Cummings, J.; *Expert Opin. Ther. Pat.* 8 (1998) 153.
- [65] Eatock, M. M.; Harris, R.; *Microparticles with bound cytotoxic agents, and their use in cancer treatment.* PCT Int. Appl.; CODEN: PIXXD2:(WO 9833486).
- [66] Demetzos, C.; *Pharmakeutike* 9 (1996) 71.
- [67] Yang, D. J.; Kuang, L.; Inoue, T.; Cherif, A.; Wright, K. C.; Tansey, W.; Liu, C. W.; Wallace, S.; Kim, E. E.; Podoloff, D. A.; *Drug Delivery* 4 (1997) 107.
- [68] Liu, C.-W.; Koomen, J.; Yu, D.-F.; Kuang, L.-R.; and Yang, D. J.; *Proc. Int. Symp. Controlled*

- Release Bioact. Mater.* (1998) 709.
- [69] Araki, H.; Tani, T.; Kodama, M.; *Artif. Organs* 23 (1999) 161.
- [70] Bogdanov, A.; Wright, S. C.; Marecos, E. M.; Bogdanova, A.; Martin, C.; Petherick, P.; Weissleder, R.; *J. Drug Targeting* 4 (1997) 321.
- [71] Suzuki, K.; Nakamura, T.; Matsuura, H.; Kifune, K.; Tsurutani, R.; *Anticancer Res.* 15 (1995) 423.
- [72] Nishita, T.; *Osaka City Med. J.* 44 (1998) 73.
- [73] Matsunaga, T.; Higashi, Y.; Tsujimura, N.; *Cell. Eng.* 2 (1997) 7.
- [74] Kihara, T.; *Tokyo Joshi Ika Daigaku Zasshi* 68 (1998) 852.
- [75] Feng, J.; Huang, Z.; *Yingyong Huaxue* 6 (1989) 10.
- [76] Nowatari, H.; Kuroda, Y.; *Chem. Pharm. Bull.* 37 (1989) 2406.
- [77] Hill, W. E.; McAuliffe, C. A.; *Chem. Biol. Interact.* 73 (1990) 337.
- [78] Farrell, N.; Qu, Y.; Kasparikova, J.; Brabec, V.; Valsecchi, M.; Menta, E.; Domenico, R. D.; Conti, M.; Da Re, G.; Lotto, A.; Spinelli, S.; Proceedings of the 88th Annual Meeting American Association for Cancer Reserach (San Diego, CA) 38 (1997) 310.
- [79] Pratesi, G.; Giuliani, F. C.; Polizzi, D.; Righetti, S.; Manzotti, C.; Pezzoni, G.; Farrell, N.; Zunino, F.; Proceedings of the 88th Annual Meeting American Association for Cancer Reserach (San Diego, CA) 38 (1997) 310.
- [80] Hall, M. D.; Hambley, T. W.; *Coord. Chem. Rev.* 232 (2002) 49.
- [81] Arnon, E.; *Drug Carrier Syst.* 9 (1989) 33.
- [82] Schechter, B.; Arnon, R.; *Int. J. Cancer* 48 (1991) 167.
- [83] Severin, S. E.; Moskaleva, E. Y.; *Biochem. Mol. Biol. Int.* 37 (1995) 385.
- [84] Bernal, S. D.; Wong, Y.-C.; *Basic Clin. Oncol.* 13 (1997) 87.
- [85] Avichezer, D.; Schechter, B.; *React. Funct. Polym.* 36 (1998) 59.

- [86] Schütte, M. T.; Mülhaupt, R.; Kratz, F.; *Met.-Based Drugs* 7 (2000) 89.
- [87] Sood, A.; Panchagnula, R.; *Chem. Rev.* 101 (2001) 3275.
- [88] Backer, M. V.; Aloise, R.; *Bioconj. Chem.* 13 (2002) 462.
- [89] Von Angerer, E.; Egginger, G.; *J. Med. Chem.* 25 (1982) 832.
- [90] Schoenenberger, H.; Wappes, B.; *Contrib. Oncol.* 18 (1984) 48.
- [91] Karl, J.; Gust, R.; Spruss, T.; *J. Med. Chem.* 31 (1988) 72.
- [92] Knebel, N.; Von Angerer, E.; *J. Med. Chem.* 31 (1988) 1675.
- [93] Von Angerer, E.; Birnboeck, H.; *Anti-Cancer Drug Design* 4 (1989) 21.
- [94] Knebel, N. G.; Von Angerer, E.; *J. Med. Chem.* 34 (1991) 2145.
- [95] DiZio, J. P.; Carlson, K. E.; *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 42 (1992) 363.
- [96] Bernhardt, G.; Koch, M.; *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 332 (1999) 195.
- [97] Gust, R.; Lubczyk, V.; *Arch. Pharm.* 334 (2001) 93.
- [98] Kramer, W.; Wess, G.; *Eur. J. Clin. Invest.* 26 (1996) 715.
- [99] Kramer, W.; Wess, G.; Enhnen, A.; *J. Contr. Release* 46 (1997) 17.
- [100] Kullak-Ublick, G. A.; Glasa, J.; *Gastroenterology* 113 (1997) 1295.
- [101] Swaan, P. W.; Hillgren, K. M.; Szoka, F. C. J.; Oie, S.; *Bioconj. Chem.* 8 (1997) 520.
- [102] Petzinger, E.; Wickboldt, A.; Pagels, P.; Starke, D.; Kramer, W.; *Hepatology* 30 (1999) 1257.
- [103] Criado, J. J.; Macias, R. R.; *Bioconj. Chem.* 8 (1997) 453.
- [104] Criado, J. J.; Herrera, M. C.; *J. Lipid Res.* 38 (1997) 1022.
- [105] Criado, J. J.; Garcia-Moreno, M. C.; Macias, R. R.; *Biometals* 12 (1999) 281.
- [106] Criado, J.J.; Dominguez, M.F.; Medarde, M.; *Bioconj. Chem.* 11 (2000) 167.
- [107] Martinez-Diez, M. C.; Larena, M. G.; Serrano, M. A.; *Anticancer Res.* 20 (2000) 3315.

- [108] Carrasco, J.; Criado, J.J.; Macias, R., I; *J. Inorg. Biochem.* 84 (2001) 287.
- [109] Criado, J.J.; Manzano, J.L.; Rodriguez-Fernandez, E., *Res. Devel. Lipids* 4 (2001) 63.
- [110] Larena, M. G.; Martinez-Diez, M. C.; Macias, R. I. R.; *J. Drug Targeting* 10 (2002) 397.
- [111] Paschke, R.; Kalbitz, J.; Paetz, C.; *Inorg. Chim. Acta* 304 (2000) 241.
- [112] Enders, D.; Finkam, M.; *Liebigs Ann. Chem.* 5 (1993) 551.
- [113] van Arkel, B.; van der Baan, J. L.; Balt, S.; Bickelhaupt, F.; de Bolster, M. W. G.; Klumpp, G. W.; *Tetrahedron* 51 (1995) 4161.
- [114] Bergmann, M.; Zervas, L.; *Ber.* 65 (1932) 1192.
- [115] Sheehan, J. S.; Hlavka, J. J.; *J. Org. Chem.* 21 (1956) 439.
- [116] Dhaon, M. K.; Olsen, R. K.; Ramasamy, K.; *J. Org. Chem.* 47 (1982) 1962.
- [117] Romeo, R.; Minniti, D.; Lanza, S.; *Inorg. Chim. Acta* 22 (1977) 87.
- [118] Wünsch, E.; Graf, W.; Keller, O.; Wersin, G.; *Synthesis* (1986) 958.
- [119] Sennyey, G.; Barcelo, G.; Senet, J.-P.; *Tetrahedron Lett.* 27 (1986) 5375.
- [120] Chong, J. M.; Heuft, M. A.; Rabbat, P.; *J. Org. Chem.* 65 (2002) 5837.
- [121] Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A.; *J. Org. Chem.* 42 (1977) 3772.
- [122] Yu, S. B.; Droege, M.; Downey, S.; *Inorg. Chem.* 40 (2001) 176.
- [123] Diez-Barra, E.; De la Hoz, A.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 10 (1991) 2589.
- [124] Theodore, L. J.; Nelson, W. L.; *J. Org. Chem.* 52 (1987) 1309.
- [125] Xue, C. B.; DeGrado, W. F.; *Tetrahedron Lett.* 36 (1995) 55.
- [126] Nishiguchi, T.; Hayakawa, S.; Hirasaka, Y.; Saitoh, M.; *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 9843.
- [127] Wada, M.; Mitsunobu, O.; *Tetrahedron Lett.* 13 (1972) 1279.

- [128] Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Ito, S.; *Tetrahedron Lett.* 34 (1993) 1639.
- [129] Miller, B.; Wild, S.; Zorbas, H.; Beck, W.; *Inorg. Chim. Acta* 290 (1999) 237.
- [130] Schofstell, A. M.; *J. Org. Chem.* 36 (1971) 2385.
- [131] Reddy, P. A.; Erickson, B. W.; *Pept.: Struct. Funct., Proc. Am. Pept. Symp., 9th:* (1985) 453.
- [132] Becker, H. G. O.; *Organikum: organisch-chemisches Grundpraktikum*, 20., bearb. u. erw. Aufl., korr. Nachdr.; Wiley-VCH, 1999; S. 462.
- [133] Becker, H. G. O.; *Organikum: organisch-chemisches Grundpraktikum*, 20., bearb. u. erw. Aufl., korr. Nachdr.; Wiley-VCH, 1999; S. 446.
- [134] Kim, S.; Lee, J. I.; Kim, Y. C.; *Tetrahedron Lett.* 24 (1983) 3365.
- [135] Kim, S.; Lee, J. I.; Kim, Y. C.; *J. Org. Chem.* 50 (1985) 560.
- [136] Vaillancourt, V. A.; Larsen, S. D.; Tanis, S. P.; *J. Med. Chem.* 44 (2001) 1231.
- [137] Herriott, A. W.; Picker, D.; *Tetrahedron Lett.* 16 (1974) 1511.
- [138] Kaisaki, D. A.; Dougherty, D. A.; *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 5263.
- [139] Lifshitz, E.; Goldfarb, D.; Vega, S.; Luz, Z.; Zimmermann, H.; *J. Am. Chem. Soc.* 109 (1987) 7280.
- [140] Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S.; *J. Org. Chem.* 52 (1987) 2559.
- [141] Anelli, P. L.; Montanari, F.; Quici, S.; *Org. Synth.* 69 (1990) 212.
- [142] Stolle, Merkle, Hanusch; *J. Prakt. Chem.* 140 (1934) 63.
- [143] Huang, T. L.; Dredar, S. A.; Manneh, V. A.; Blankenship, J. W.; Fries, D. S.; *J. Med. Chem.* 35 (1992) 2414.
- [144] Atwell, G. J.; Denny, W. A.; *Synthesis* (1984) 1032.

- [145] Staab, H. A.; *Angew. Chem.* 74 (1962) 407.
- [146] Saha, A. K.; Schultz, P.; Rapoport, H.; *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 4856.
- [147] Ballini, R.; Carotti, A.; *Synth. Comm.* 13 (1983) 1197.
- [148] Anelli, P. L.; Lattuada, L.; Uggeri, F.; *Synth. Comm.* 28 (1998) 109.
- [149] Alibrandi, G.; Romeo, R.; Scolaro, L. M.; Tobe, M. L.; *Inorg. Chem.* 31 (1992) 5061.
- [150] Hill, W. E.; McAuliffe, C. A.; Sharma, H. L.; Zaki, A.; *Chem.-Biol. Interactions* 73 (1990) 337.
- [151] Sampedro, F.; Molins-Pujol, A. M.; Bonal, J.; *Eur. J. Med. Chem* 26 (1991) 539.
- [152] Lee, Y.-A.; Jung, O.-S.; Kang, S.-J.; Lee, K.-B.; Sohn, Y. S.; *Inorg. Chem.* 35 (1996) 1641.
- [153] Ronchon, F. D.; Gruia, L. M.; *Inorg. Chim. Acta* 306 (2000) 193.
- [155] Bitha, P.; Morton, G. O.; Dunne, T. S.; Delos Santos, E. F.; *Inorg. Chem.* 29 (1990) 645.
- [156] Lindl, Toni: *Zell- und Gewebekultur: Eine Einführung in die Grundlagen sowie ausgewählte Methoden und Anwendungen*; 4. Aufl.; Spektrum, Akad. Verl., 2000.
- [157] Skehan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, J.; Vistica, D.; Warren, J. T.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, M. R.; *J. Ntl. Cancer Inst.* 82 (1990) 1107.
- [158] Rubinstein, L. V.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Simon, R. M.; Tosini, S.; Skehan, P.; Scudiero, D. A.; Monks, A.; Boyd, M. R.; *J. Ntl. Cancer Inst.* 82 (1990) 1113.
- [159] Papazisis, K. T.; Geromichalos, G. D.; Dimitradis, K. A.; Kortsaris, A. H.; *J. Immunol. Methods* 208 (1997) 151.
- [160] Unkelbach, Hans Dieter: *Qualitative Dosis-Wirkungs-Analysen: Einzelsubstanzen und Kombinationen*. Stuttgart; New York; Fischer, 1985.
- [161] Clement, O.; Roszak, A. W.; Buncel, E.; *Inorg. Chim. Acta* 253 (1996) 53.
- [162] Kitching, W.; Moore, C. J.; Doddrell, D.; *Inorg. Chem.* 9 (1970) 541.

- [163] Appleton, T. G.; Hall, J. R.; *Inorg. Chem.* 11 (1970) 1800.
- [164] Al-Allaf, T. A. K.; Rashaan, L. J.; Abu-Surrah, A.S.; Fawzi, R.; Steinmann, M.; *Transition Met. Chem.* 23 (1998) 403.
- [165] Kuduk-Jaworska, J.; Waszkiewicz, K.; *Transition Met. Chem.* 25 (2000) 443.
- [166] Dias, J. R.; Gao, H.; Kolehmainen, E.; *Spectrochim. Acta (A)* 56 (2000) 53.
- [167] Xu, D.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T.; *Tetrahedron Lett.* 36 (1995) 7357.
- [168] Becker, H. G. O.; *Organikum: organisch-chemisches Grundpraktikum*, 20., bearb. u. erw. Aufl., korr. Nachdr.; Wiley-VCH, 1999; S. 403.
- [169] Becker, H. G. O.; *Organikum: organisch-chemisches Grundpraktikum*, 20., bearb. u. erw. Aufl., korr. Nachdr.; Wiley-VCH, 1999; S. 397.
- [170] Bosshard, H. H.; Mory, R.; Schmid, M.; Zollinger, H.; *Helv. Chim. Acta* 42 (1959) 1653.
- [171] Richardson, B. W.; *Med. Times Gaz.* 18 (1869) 703.
- [172] Silverman, R. B.; *Medizinische Chemie für Organiker, Biochemiker und Pharmazeutische Chemiker*; VCH, 1994; S.17.
- [173] Strupp, W.; Weidinger, G.; Scheller, C.; Ehret, R.; Ohnimus, H.; Girschick, H.; Tas, P.; Flory, E.; Heinkelein, M.; Jassoy, C.; *J. Membrane Biol.* 175 (2000) 181.
- [174] Hoffmann, K. T.; Leenen, K.; Hafner, D.; Balz, V.; Gerharz, C. D.; Grund, H.; Balló, H.; Hauser, U.; Bier, H.; *Anti-Cancer Drugs* 13 (2002) 93.
- [175] Kalinowski, B.; *Platinspurenanalytik in organischen Mikroproben mittels SS-GF AAS (Diplomarbeit)*; Universität Halle/Saale, Fachbereich für Analytik und Umweltchemie, 2003
- [176] Constantinou-Kokotou, V.; Kokotos, G.; Roussakis, C.; *Anticancer Res.* 18 (1998) 3439.
- [177] Kokotos, G.; Theodorou, V.; Constantinou-Kokotou, V.; Gibbons, W. A.; Roussakis, C.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8 (1998) 1525.

- [178] Padron, J. M.; Martin, V. S.; Hadjipavlou-Litina, D.; Noula, C.; Constantinou-Kokotou, V.; Peters, G. J.; Kokotos, G.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9 (1999) 821.
- [179] del Olmo, E.; Macho, A.; Alves, M.; Lopez, J. L.; el Banoua, F.; Munoz, E.; San Feliciano, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12 (2002) 2621.
- [180] Costantini, P.; Jocotot, E.; Decaudin, D.; Kroemer, G.; *J. Ntl. Cancer Inst.* 92 (2000) 1042.
- [181] Karigiannis, G.; Papaioannou, D.; *Eur. J. Org. Chem.* (2000) 1841.

Angaben zur Person

Name: Christian PAETZ
Geburtsort: Halle an der Saale
Geburtsdatum: 21. April 1972
Familienstand: ledig

Schulbildung

Sept. 1978 – Aug. 1988 Polytechnische Oberschule in Halle-Neustadt, Abschluß der 10. Klasse
Okt. 1989 – Juni 1991 Abitur an der Abendschule Halle-Neustadt

Berufsausbildung

Sept. 1988 – Aug. 1990 Ausbildung zum Elektronikfacharbeiter bei der Deutschen Reichsbahn
Aug. 1990 – Jan. 1991 Weiterbildung zum Kommunikationselektroniker bei der Deutschen Bahn AG in Wuppertal, Abschluß zum Kommunikationselektroniker für Informationstechnik

Studium

Okt. 1993 – Juli 1998 Chemiestudium an der MLU Halle-Wittenberg, Abschluß als Diplom-Chemiker

Tätigkeiten

Feb. 1991 – März 1992 Arbeit im Anlagenbau für Sicherungs-, Fernmelde- und Prozeßautomatisierungstechnik (ASFP) Halle als Kommunikationselektroniker
Apr. 1992 – Juni 1993 Zivildienst beim Rettungsdienst des Deutschen Roten Kreuzes Halle
Juli 1993 – Okt. 1993 Arbeit im ASFP Halle als Kommunikationselektroniker
Juni 1995 – Nov. 1995 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Pflanzenbiochemie Halle, AG Prof. Adam
Juli 1996 – Okt. 1996 Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Makromolekulare Chemie Halle-Merseburg, AG Prof. Arnold
Juni 1997 – Aug. 1997 Wissenschaftliche Hilfskraft am Max-Planck-Institut für Flüssigkristalline Systeme in Halle, AG Prof. Weißflog
Seit August 1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Biozentrum der Universität Halle

Christian Paetz Halle/Saale, April 2004

Erklärung

Hiermit erkläre ich, daß die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfaßt wurde. Andere als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel wurden nicht benutzt. Alle aus benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommene Stellen sind als solche kenntlich gemacht worden.

Christian Paetz

Halle/Saale, April 2004