

SYNTHESE, CHARAKTERISIERUNG UND BIOLOGISCHE EVALUATION VON  
MDR-MODULATOREN UND HIV-1 PROTEASEINHIBITOREN MIT  
1,4-DIHYDROPYRIDIN-GRUNDSTRUKTUR

# Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

*doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)*

vorgelegt der

Naturwissenschaftlichen Fakultät I

Biowissenschaften

der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von

Dipl. Pharm. Christiane Baumert

geboren am 20.11.1981 in Halle (Saale)

Gutachter:

1. PD Dr. A. Hilgeroth
2. Prof. Dr. A. Langner
3. Prof. Dr. M. Gütschow

Verteidigungsdatum: 07. November 2012



# Inhaltsverzeichnis

|   |            |
|---|------------|
| <b>Abbildungsverzeichnis</b>                                | <b>VII</b> |
| <b>Tabellenverzeichnis</b>                                  | <b>X</b>   |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b>                                | <b>XI</b>  |
| <b>1 Einleitung</b>   | <b>1</b>   |
| 1.1 Multidrug Resistance . . . . .                          | 1          |
| 1.1.1 P-Glycoprotein . . . . .                              | 3          |
| 1.1.2 P-gp-Modulatoren . . . . .                            | 7          |
| 1.2 Rolle von Membrantransportern in Geweben . . . . .      | 17         |
| 1.3 HIV und AIDS . . . . .                                  | 21         |
| 1.3.1 Probleme der HIV-Therapie . . . . .                   | 26         |
| 1.3.2 HIV-Protease und HIV-Proteaseinhibitoren . . . . .    | 28         |
| <b>2 Zielstellung der Arbeit</b>                            | <b>33</b>  |
| <b>3 Synthese der Zielverbindungen</b>                      | <b>37</b>  |
| 3.1 3-substituierte 1,4-Dihydropyridin-Derivate . . . . .   | 37         |
| 3.1.1 Synthesekonzept . . . . .                             | 37         |
| 3.1.2 Synthese der N-Phenoxycarbonyl-Derivate . . . . .     | 38         |
| 3.1.3 Synthese der N-Alkyl-Derivate . . . . .               | 41         |
| 3.1.3.1 Grignard-Reaktion . . . . .                         | 41         |
| 3.1.3.2 Alternative 1,4-Dihydropyridin-Synthese . . . . .   | 43         |
| 3.1.3.2.1 Synthese der Enamin-Komponente . . . . .          | 44         |
| 3.1.3.2.2 Synthese der Zimtaldehyd-Derivate . . . . .       | 45         |
| 3.2 3,5-substituierte 1,4-Dihydropyridin-Derivate . . . . . | 49         |
| 3.2.1 Synthesekonzept . . . . .                             | 49         |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 3.2.2     | Synthese der N-Phenoxycarbonyl- und N-tert.-Butyloxycarbonyl-Derivate . . . . .                                       | 50        |
| 3.2.3     | Synthese der N-Benzyl-Derivate . . . . .  | 51        |
| 3.3       | Homodimere 1,4-Dihydropyridin-Derivate . . . . .  | 54        |
| 3.3.1     | Synthesekonzept . . . . .   | 54        |
| 3.3.2     | Synthese der homodimeren 1,4-Dihydropyridine aus symmetrisch-substituierten monomeren 1,4-Dihydropyridinen . . . . .  | 56        |
| 3.3.3     | Synthese der homodimeren 1,4-Dihydropyridine aus asymmetrisch-substituierten monomeren 1,4-Dihydropyridinen . . . . . | 58        |
| 3.4       | Heterodimere 1,4-Dihydropyridin-Derivate . . . . .  | 60        |
| 3.5       | Alkoholische Zielstrukturen . . . . .   | 62        |
| 3.5.1     | Synthesekonzept . . . . .   | 62        |
| 3.5.2     | Reduktion der homodimeren Käfigverbindung . . . . .   | 63        |
| 3.5.3     | Reduktion der heterodimeren Käfigverbindungen . . . . .   | 65        |
| 3.6       | 1,4-Dihydrochinoline . . . . .  | 67        |
| <b>4</b>  | <b>Bioanalytische Untersuchung ausgewählter Verbindungen</b>  | <b>69</b> |
| 4.1       | P-gp-Hemmung . . . . .  | 69        |
| 4.1.1     | Durchflußzytometrische Zellstudien . . . . .  | 69        |
| 4.1.1.1   | Ergebnisse der asymmetrisch-substituierten monomeren 1,4-Dihydropyridine . . . . .                                    | 70        |
| 4.1.1.1.1 | FAR-Werte als Maß der P-gp-Hemmung . . . . .  | 70        |
| 4.1.1.1.2 | Konzentrationsabhängigkeit des FAR . . . . .  | 75        |
| 4.1.1.1.3 | Vergleich der Ergebnisse . . . . .  | 81        |
| 4.1.1.2   | Ergebnisse der 1,4-Dihydrochinoline . . . . .   | 84        |
| 4.1.1.3   | Ergebnisse der homodimeren 1,4-Dihydropyridine . . . . .  | 85        |
| 4.1.2     | Untersuchungen zur Resistenzaufhebung . . . . .   | 88        |
| 4.1.3     | Zytotoxizitätsuntersuchungen . . . . .  | 91        |
| 4.2       | HIV-Protease-Hemmung . . . . .  | 93        |
| 4.2.1     | Fluorimetrischer <i>in vitro</i> Assay . . . . .  | 94        |
| 4.2.2     | Ergebnisse HIV-Protease-Hemmung . . . . .   | 94        |
| <b>5</b>  | <b>Diskussion der Ergebnisse</b>  | <b>99</b> |
| 5.1       | P-gp-Hemmung . . . . .  | 99        |
| 5.2       | HIV-Protease-Hemmung . . . . .  | 105       |



|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| <b>6</b>  | <b>Zusammenfassung und Ausblick</b>   | <b>109</b> |
| <b>7</b>  | <b>Experimenteller Teil</b>   | <b>113</b> |
| 7.1       | Methoden und Materialien . . . . .  | 113        |
| 7.1.1     | Allgemeine Methoden . . . . .   | 113        |
| 7.1.1.1   | Schmelzpunktbestimmung . . . . .  | 113        |
| 7.1.1.2   | NMR-Spektroskopie . . . . .   | 113        |
| 7.1.1.3   | Massenspektrometrie . . . . .   | 114        |
| 7.1.1.4   | IR-Spektroskopie . . . . .  | 114        |
| 7.1.1.5   | Elementaranalyse . . . . .  | 114        |
| 7.1.1.6   | Chromatographie . . . . .   | 114        |
| 7.1.1.6.1 | Dünnschichtchromatographie . . . . .  | 114        |
| 7.1.1.6.2 | Säulenchromatographie . . . . .   | 115        |
| 7.1.1.6.3 | Präparative Dünnschichtchromatographie . . . . .                                  | 115        |
| 7.1.2     | Biologische Methoden . . . . .  | 115        |
| 7.1.2.1   | Fluorimetrischer HIV-1 Protease in vitro Assay . . . . .                          | 115        |
| 7.1.2.2   | In vitro Zellversuche zur Bestimmung der P-gp inhibitorischen Aktivität . . . . . | 117        |
| 7.1.2.2.1 | Durchflußzytometrische Untersuchung . . . . .                                     | 117        |
| 7.1.2.2.2 | Zytotoxizitätsassay (MTT-Test) . . . . .  | 118        |
| 7.1.2.2.3 | Resistenzauflhebung . . . . .   | 119        |
| 7.1.3     | Materialien . . . . .   | 120        |
| 7.2       | Synthese der Verbindungen . . . . .   | 124        |
| 7.2.1     | Allgemeine Arbeitsvorschriften . . . . .  | 124        |
| 7.2.2     | Beschreibung der Verbindungen . . . . .   | 129        |
| 7.2.2.1   | Synthese der 3-substituierten 1,4-Dihydropyridine . . . . .                       | 129        |
| 7.2.2.1.1 | Synthese der Vorstufen . . . . .  | 129        |
| 7.2.2.1.2 | Synthese der 1,4-Dihydropyridine . . . . .  | 137        |
| 7.2.2.2   | Synthese der 3,5-disubstituierten 1,4-Dihydropyridine . . . . .                   | 154        |
| 7.2.2.3   | 1,4-Dihydrochinoline . . . . .  | 171        |
| 7.2.2.3.1 | Synthese der Vorstufen . . . . .  | 171        |
| 7.2.2.3.2 | Synthese der 1,4-Dihydrochinoline . . . . .                                       | 172        |
| 7.2.2.4   | Synthese der dimeren 1,4-Dihydropyridine . . . . .                                | 177        |
| 7.2.2.4.1 | Darstellung der Homodimere . . . . .  | 177        |

|                                    |  |             |
|------------------------------------|--|-------------|
| 7.2.2.4.2                          | Darstellung der Homodimere aus unsymmetrisch<br>substituierten Monomeren . . . . . | 190         |
| 7.2.2.4.3                          | Darstellung der Heterodimere . . . . .   | 192         |
| 7.2.2.5                            | Synthese der alkoholischen Dimere . . . . .  | 199         |
| 7.2.2.5.1                          | Darstellung der Homodimere . . . . .   | 199         |
| 7.2.2.5.2                          | Darstellung der Homodimere aus unsymmetrisch<br>substituierten Monomeren . . . . . | 209         |
| 7.2.2.5.3                          | Darstellung der Heterodimere . . . . .   | 210         |
| <b>Literaturverzeichnis</b>        |  | <b>218</b>  |
| <b>Danksagung</b>                  |  | <b>XV</b>   |
| <b>Selbstständigkeitserklärung</b> |  | <b>XVII</b> |

# Abbildungsverzeichnis

|      |   |    |
|------|---|----|
| 1.1  | STRUKTUR DES P-GP . . . . .   | 4  |
| 1.2  | $C_2$ -PSEUDOSYMMETRIE VON P-GP . . . . .   | 5  |
| 1.3  | MODELL DER P-GP-BINDUNGSSTELLE . . . . .  | 6  |
| 1.4  | ANTHRACYCLINE . . . . .   | 8  |
| 1.5  | TAXAN-DERIVATE . . . . .  | 8  |
| 1.6  | VERSCHIEDENE ZYTOSTATIKA MIT ANTI-MDR-AKTIVITÄT . . . . .   | 9  |
| 1.7  | PERVILLEINE F UND M4N . . . . .   | 10 |
| 1.8  | MODULATOREN DER 1. GENERATION . . . . .   | 11 |
| 1.9  | MODULATOREN DER 2. GENERATION . . . . .   | 12 |
| 1.10 | MODULATOREN DER 3. GENERATION . . . . .   | 13 |
| 1.11 | CURCUMIN I . . . . .  | 13 |
| 1.12 | ACTINOMYCIN D . . . . .   | 14 |
| 1.13 | KÄFIGDIMERE 1,4-DIHYDROPYRIDINE . . . . .   | 15 |
| 1.14 | P-GP-EXPRESSION UND FUNKTION IN VERSCHIEDENEN GEWEBEN . . . . .                                   | 18 |
| 1.15 | ÜBERLEBEN VON THERAPIE-RESPONDERN ABHÄNGIG VOM MDR-1-<br>STATUS IN NON-HODGKIN-LYMPHOMA . . . . . | 19 |
| 1.16 | AUFBAU DES HI-VIRUS . . . . .   | 22 |
| 1.17 | FUSION DES VIRUS MIT DER WIRTSZELLE . . . . .   | 23 |
| 1.18 | ÜBERSETZUNG DER VIRALEN RNA IN PROVIRALE DNA DURCH DIE RE-<br>VERSE TRANSKRIPTASE . . . . .       | 24 |
| 1.19 | EINBAU DER VIRALEN DNA IN DAS WIRTSGENOM . . . . .  | 24 |
| 1.20 | MATURATION DER HI-VIREN . . . . .   | 25 |
| 1.21 | STRUKTUR DER HIV-1-PROTEASE . . . . .   | 28 |
| 1.22 | AUFBAU DES HIV-GENOMS UND SPALTPRODUKTE DER HIV-PROTEASE . . . . .                                | 29 |
| 1.23 | NEUE PI IN DER PIPELINE . . . . .   | 30 |
| 1.24 | NICHT-PEPTIDISCHE PI . . . . .  | 31 |

|      |  |    |
|------|--|----|
| 2.1  | ZIELSTRUKTUREN DER KÄFIGDIMEREN 1,4-DIHYDROPYRIDINE . . . . .  | 34 |
| 2.2  | ZIELSTRUKTUREN DER MONOMEREN 1,4-DIHYDROPYRIDINE . . . . .   | 35 |
| 3.1  | GRIGNARD-ADDITION AM AKTIVIERTEM PYRIDINIUMRING . . . . .  | 38 |
| 3.2  | DARSTELLUNG DER N-PHENOXYCARBONYL-DIHYDROPYRIDINE <b>18-24</b> .   | 39 |
| 3.3  | ROTATIONSISOMERE DER N-PHENOXYCARBONYL-DERIVATE . . . . .  | 40 |
| 3.4  | DARSTELLUNG DER N-ALKYL-DIHYDROPYRIDINE <b>25-38</b> . . . . .   | 41 |
| 3.5  | ALTERNATIVER SYNTHESWEG NACH <i>Vohra et al. 2006</i> . . . . .  | 43 |
| 3.6  | DARGESTELLTE 1,4-DIHYDROPYRIDINE <b>39-48</b> . . . . .  | 44 |
| 3.7  | DARSTELLUNG DER ENAMIN-KOMPONENTE . . . . .  | 45 |
| 3.8  | ENANTIOMERE DER ENAMINE . . . . .  | 45 |
| 3.9  | DARSTELLUNG DER ZIMTALDEHYD-KOMPONENTE . . . . .   | 46 |
| 3.10 | REAKTIONSMECHANISMUS DER ZIMTALDEHYD-SYNTHESE NACH <i>Heck</i> . .   | 46 |
| 3.11 | HYDROLYSE ZU DEN ZIMTALDEHYD-DERIVATEN <b>13-17</b> . . . . .  | 47 |
| 3.12 | KONFORMATION DER ZIMTALDEHYDE . . . . .  | 48 |
| 3.13 | DARSTELLUNG DER 1,4-DIHYDROPYRIDINE MODIFIZIERT NACH <i>Hilgeroth</i>  | 49 |
| 3.14 | DARSTELLUNG DER N-ACYL-1,4-DIHYDROPYRIDINE . . . . .   | 50 |
| 3.15 | ÜBERSICHT DER N-BENZYL-1,4-DIHYDROPYRIDINE . . . . .   | 52 |
| 3.16 | FLUORESZENZSPEKTRUM VON <b>38</b> . . . . .  | 54 |
| 3.17 | LICHTINDUZIERTER REAKTION DES NIFEDIPINS . . . . .   | 55 |
| 3.18 | DIMERISIERUNGSREAKTIONEN DER 1,4-DIHYDROPYRIDINE . . . . .   | 56 |
| 3.19 | DARGESTELLTE HOMODIMERE KÄFIGVERBINDUNGEN AUS<br>SYMMETRISCH-SUBSTITUIERTEN MONOMEREN 1,4-DIHYDROPYRIDINEN . .                           | 57 |
| 3.20 | DARSTELLUNG DER HOMODIMEREN KÄFIGVERBINDUNGEN AUS<br>ASYMMETRISCH-SUBSTITUIERTEN MONOMEREN 1,4-DIHYDROPYRIDINEN                          | 59 |
| 3.21 | DARSTELLUNG DER GEMISCHTEN KÄFIGDIMERE . . . . .   | 60 |
| 3.23 | AUSSCHNITT DES HNMR-SPEKTRUMS VON <b>104</b> . . . . .   | 61 |
| 3.22 | AUSSCHNITT DES HNMR-SPEKTRUMS VON <b>91</b> . . . . .  | 62 |
| 3.24 | DARSTELLUNG DER ALKOHOLISCHEN ZIELSTRUKTUREN DURCH REDUK-<br>TION MIT KOMPLEXEN HYDRIDEN . . . . .                                       | 63 |
| 3.25 | DARGESTELLTE ALKOHOLISCHE, HOMODIMERE KÄFIGVERBIN-<br>DUNGEN AUS SYMMETRISCH-SUBSTITUIERTEN MONOMEREN 1,4-<br>DIHYDROPYRIDINEN . . . . . | 64 |

|      |  |     |
|------|--|-----|
| 3.26 | DARGESTELLTE ALKOHOLISCHE, HOMODIMERE KÄFIGVERBINDUNGEN AUS ASYMMETRISCH-SUBSTITUIERTEN MONOMEREN 1,4-DIHYDROPYRIDINEN . . . . . | 65  |
| 3.27 | AUSSCHNITT DES HNMR-SPEKTRUMS VON <b>129</b> . . . . .   | 66  |
| 3.28 | DARGESTELLTE ALKOHOLISCHE, HETERODIMERE KÄFIGVERBINDUNGEN  | 67  |
| 3.29 | DARSTELLUNG DER 1,4-DIHYDROCHINOLINE . . . . .   | 68  |
| 4.1  | GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER KONZENTRATIONS-FAR-VERLÄUFE AUSGEWÄHLTER VERBINDUNGEN . . . . .                                       | 76  |
| 4.2  | IC50-WERTE DER VERBINDUNGSGRUPPE I . . . . .   | 78  |
| 4.3  | IC50-WERTE DER VERBINDUNGSGRUPPE II . . . . .  | 79  |
| 4.4  | IC50-WERTE DER VERBINDUNGSGRUPPE III . . . . .   | 80  |
| 4.5  | VERLAUF DER RESISTENZAUFHEBUNG . . . . .   | 90  |
| 4.6  | FLUORESZENZSPEKTREN DES SUBSTRATES UND DESSEN SPALTPRODUKT   | 95  |
| 7.1  | PIPETTIERSHEMA RESISTENZAUFHEBUNG . . . . .  | 120 |



# Tabellenverzeichnis

|      |   |    |
|------|---|----|
| 1.1  | P-GP SUBSTRATE . . . . .  | 3  |
| 1.2  | P-GP-MODULATOREN DER ERSTEN UND ZWEITEN GENERATION . . . . .  | 12 |
| 1.3  | ABGESCHLOSSENE UND PHASE-III-STUDIEN . . . . .  | 16 |
| 1.4  | KOMBINATIONSSCHEMA DER HAART . . . . .  | 26 |
| 3.1  | SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN <b>18-24</b> . . . . .   | 39 |
| 3.2  | CHEMISCHE VERSCHIEBUNGEN $\delta[ppm]$ VON H2, H5 UND H6 VON <b>18-24</b>   | 40 |
| 3.3  | SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN <b>25-38</b> . . . . .   | 42 |
| 3.4  | CHEMISCHE VERSCHIEBUNGEN $\delta[ppm]$ VON H2, H5 UND H6 VON <b>33-38</b><br>UND ( <b>24</b> ) . . . . .                    | 42 |
| 3.5  | SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN <b>39-48</b> . . . . .   | 44 |
| 3.6  | SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN <b>49-54</b> . . . . .   | 51 |
| 3.7  | SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN <b>55-73</b> . . . . .   | 52 |
| 3.8  | CHEMISCHE VERSCHIEBUNGEN $\delta[ppm]$ VON H4, CH <sub>2</sub> , H2 UND H6 VON<br><b>55, 58, 61</b> UND <b>62</b> . . . . . | 53 |
| 3.9  | SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN <b>82-97</b> . . . . .   | 57 |
| 3.10 | SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN <b>101-111</b> . . . . .   | 61 |
| 3.11 | SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN <b>112-127</b> . . . . .   | 64 |
| 3.12 | SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN <b>132-140</b> . . . . .   | 67 |
| 3.13 | SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN <b>76-81</b> . . . . .   | 68 |
| 4.1  | FAR-WERTE VON <b>18-24</b> MIT VERAPAMIL ALS POSITIVKONTROLLE . . .   | 71 |
| 4.2  | FAR-WERTE VON <b>25; 26</b> UND <b>21</b> MIT VERAPAMIL ALS POSITIVKON-<br>TROLLE . . . . .                                 | 71 |
| 4.3  | FAR-WERTE VON <b>27-32</b> MIT VERAPAMIL UND TARIQUIDAR ALS POSI-<br>TIVKONTROLLE . . . . .                                 | 72 |

|      |   |    |
|------|---|----|
| 4.4  | FAR-WERTE VON <b>33-48</b> MIT VERAPAMIL UND TARIQUIDAR ALS POSITIVKONTROLLE . . . . .  | 73 |
| 4.5  | MAXIMAL- UND IC50-WERTE VON <b>23, 24</b> UND <b>27-48</b> MIT VERAPAMIL UND TARIQUIDAR ALS VERGLEICH . . . . .                           | 77 |
| 4.6  | FAR-WERTE VON <b>76-81</b> MIT VERAPAMIL ALS POSITIVKONTROLLE . . . . .   | 84 |
| 4.7  | FAR-WERTE VON <b>112-116</b> UND <b>H17</b> MIT VERAPAMIL UND TARIQUIDAR ALS POSITIVKONTROLLE . . . . .                                   | 85 |
| 4.8  | FAR-WERTE VON <b>118, 120-122, 129</b> UND <b>H17</b> MIT VERAPAMIL UND TARIQUIDAR ALS POSITIVKONTROLLE . . . . .                         | 87 |
| 4.9  | IC50-WERTE (COLCHICIN) DER PARENTALZELLINIE UND DER MDR-ZELLINIE (UNBEHANDELT UND BEHANDELT MIT <b>129, 81</b> UND TARIQUIDAR) . . . . .  | 89 |
| 4.10 | IC50-WERTE (DAUNORUBICIN) DER PARENTALZELLINIE UND DER MDR-ZELLINIE (UNBEHANDELT UND BEHANDELT MIT <b>42, 45</b> UND VERAPAMIL) . . . . . | 91 |
| 4.11 | IC50-WERTE NACH 24 H UND 48 H . . . . .   | 93 |
| 4.12 | SUBSTITUTIONSMUSTER, KI- UND IC50-WERTE DER HETERODIMEREN KÄFIGE . . . . .  | 96 |
| 4.13 | SUBSTITUTIONSMUSTER, KI- UND IC50-WERTE DER HOMODIMEREN KÄFIGE . . . . .  | 97 |



# Abkürzungsverzeichnis

|                     |   |
|---------------------|---|
| CDCl <sub>3</sub>   | deuteriertes Chloroform   |
| <sup>1</sup> HNMR   | Protonenkernresonanz-Spektroskopie (proton nuclear magnetic resonance spectroscopy)             |
| <i>p</i> -nitro-Phe | <i>para</i> -Nitrophenylalanin  |
| AAV                 | Allgemeine Arbeitsvorschrift  |
| Abb.                | Abbildung   |
| ABC                 | ATP-binding cassette  |
| Abz                 | 2-Aminobenzoyl-   |
| Abz-NF*-6           | 2-Aminobenzoyl-Thr-Ile-Nle- <i>p</i> -nitro-Phe-Gln-Arg-NH <sub>2</sub>                         |
| Abz-TIM-OH          | 2-Aminobenzoyl-Thr-Ile-Nle-OH (fluorogenes Tripeptid, N-terminales Spaltprodukt des Substrates) |
| AIDS                | Acquired Immune Deficiency Syndrome   |
| Arg                 | Arginin   |
| Asp                 | Asparaginsäure  |
| ber.                | berechnet   |
| br                  | breit (breites Signal bei IR und NMR)   |
| BSA                 | Rinderserumalbumin (bovine serum albumine)  |
| Bz                  | Benzyl-   |

|         |   |
|---------|---|
| CYP     | Cytochrom-P-450-Enzymsystem                                   |
| d       | Duplett   |
| DC      | Dünnschichtchromatographie                                    |
| dd      | Doppelduplett   |
| ddd     | Doppeldoppelduplett   |
| DMPU    | Dimethylpropylenharnstoff                                     |
| DMSO    | Dimethylsulfoxid  |
| DMSO-d6 | deuteriertes Dimethylsulfoxid                                 |
| EA      | Elementaranalyse  |
| EGFR    | epidermal growth factor receptor                              |
| EI      | Elektronenstoß-Ionisation                                     |
| env     | envelope Gen  |
| ESI     | Elektronenspray-Ionisation                                    |
| FACS    | fluorescence activated cell sorting                           |
| FAR     | Fluorescence Activity Ratio                                   |
| gag     | group-antigen-Gen   |
| gef.    | gefunden  |
| h       | Stunde  |
| HAART   | Hochaktive Antiretrovirale Therapie                           |
| HIV     | Humanes Immundefizienz-Virus                                  |
| IC50    | Inhibitorkonzentration, bei der eine 50 %ige Hemmung vorliegt |
| INI     | Integraseinhibitoren  |
| IR      | Infrarot-Spektroskopie  |

---

|       |  |
|-------|--|
| J     | Kopplungskonstante   |
| $K_i$ | Inhibitor-konstante (Dissoziationskonstante des Enzym-Inhibitor-Komplexes)               |
| $K_m$ | <i>Michaelis-Menten</i> -Konstante (Dissoziationskonstante des Enzym-Substrat-Komplexes) |
| m     | Multiplett (NMT); mittel (IR)  |
| m RNA | messenger-RNA  |
| m/z   | Massezahl pro Ladung (Massenspektrometrie)   |
| MDR   | Multidrug Resistance   |
| MES   | 2-( <i>N</i> -Morpholino)ethansulfonsäure  |
| MRP   | Multidrug Resistance associated Protein  |
| MS    | Massenspektrometrie  |
| MTT   | 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid                               |
| NADM  | non-AIDS-defining malignancies   |
| NBD   | nucleotidbindende Domäne   |
| NHL   | Non-Hodgkin-Lymphom  |
| Nle   | Norleucin  |
| NNRTI | Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren                                   |
| NRTI  | Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren   |
| P-gp  | P-Glycoprotein   |
| PDGFR | platelet derived growth factor receptor  |
| Phe   | Phenylalanin   |
| PI    | Proteaseinhibitoren  |
| pol   | Polymerase-Gen   |

|       |                                      |
|-------|--------------------------------------|
| PPI   | Peptidische Proteaseinhibitoren      |
| q     | Quartett (NMR)                       |
| RT    | Reverse Transkriptase                |
| RTK   | Rezeptor-Tyrosin-Kinase              |
| s     | Singulett (NMR); stark (IR); Sekunde |
| ssRNA | single-stranded RNA                  |
| t     | Triplett (NMR)                       |
| THF   | Tetrahydrofuran                      |
| Thr   | Threonin                             |
| TMD   | transmembranäre Domänen              |
| w     | schwach (IR)                         |

# 1 Einleitung

Die Therapien verschiedener Erkrankungen sind häufig durch die Entstehung körpereigener Resistenzmechanismen limitiert. Die Überwindung der sogenannten Multidrug Resistance (MDR), einer Resistenz gegen zahlreiche verschiedenen Substanzen, ist der Schwerpunkt vieler Forschungsarbeiten. In der Krebstherapie sind solche Resistenzentwicklungen ein großes und oftmals therapielimitierendes Problem. Häufig sind Membrantransportproteine der ABC-Familie (*ATP-binding cassette*) an der Entstehung der Resistenzen beteiligt. Dadurch bedingte refraktäre Krebsformen und schlechte Remissionsraten treten immer häufiger auf. 2010 waren rund ein Viertel aller Todesfälle in Deutschland auf bösartige Neubildungen zurückzuführen. Daher ist die Entwicklung effektiver Therapien und damit die Vermeidung oder Überwindung von Resistenzen von großer Bedeutung. Auch in der HIV-Therapie sind Resistenzen viraler oder zelleigener Natur ein großes Problem bei der Behandlung der Infektion und deren Folgeerkrankungen. Die Kombination einer wirksamen Inhibition der HIV-1-Protease und MDR-modulierender Eigenschaften in einer Substanz zu vereinen, hätte enorme Vorteile gegenüber den herkömmlichen Therapeutika. Auch die Hemmung der ABC-Transporter, insbesondere P-gp (P-Glycoprotein), an Blut-Gewebe-Barrieren öffnet in der Behandlung therapieresistenter Erkrankungen des Gehirns, z.B. Epilepsie oder AIDS-Demenz, sowie anderer Organe neue Wege. Die Behandlung von HIV-Reservoirs wäre durch den Transport antiretroviraler Medikamente in diese Gewebe möglich.

## 1.1 Multidrug Resistance

Vor allem in der Therapie verschiedener Krebserkrankungen sind immer wieder Resistenzen gegen strukturell und pharmakologisch unterschiedliche Arzneistoffe beobachtet worden, die bis zum Versagen einer Therapie führen können. Dies ist schon lange ein

großes Problem in der Chemotherapie[1].

Verschiedene Mechanismen sind an der Ausbildung der MDR beteiligt. Neben zellulären Schutzreaktionen spielt vor allem die veränderte intrazelluläre Verteilung von verschiedenen Wirkstoffen eine entscheidende Rolle. Bei den zellulären Mechanismen handelt es sich um Entgiftungsvorgänge, z.B. durch das Cytochrom-P-450-Enzymsystem (CYP) oder Glutathion-S-Transferasen, Veränderungen von Signalwegen und Apoptosemechanismen oder eine erhöhte DNA-Reparaturrate und erhöhte Topoisomerase-Aktivität[2].

Für die Aufnahme der Wirkstoffe in die Zelle sind membranständige Transportproteine verantwortlich. Die wichtigsten dieser Transporter gehören zur Familie der ABC-Transporter. Diese Proteine regeln Aufnahme und Efflux verschiedener Substanzen. Eine Überexpression der ABC-Transporter führt zu einem erhöhten Efflux von pharmakologisch aktiven Verbindungen und damit zu einer verminderten intrazellulären Konzentration am eigentlichen Wirkort. Der aktive Transport wird durch Bindung und Hydrolyse von ATP an der nucleotidbindenden Domäne (NBD) katalysiert und ist so auch gegen ein Konzentrationsgefälle möglich[3].

Alle Vertreter der ABC-Familie besitzen 2 NBD und mehrere transmembranäre Domänen (TMD)[1]. Physiologisch kommen die ABC-Transporter in verschiedenen Geweben vor, z.B. Darm, Leber, Niere, Lunge, Blut-Gewebescheiden (Blut-Hirn, Blut-Plazenta), und dienen u.a. dem Schutz der Zellen vor toxischen Einflüssen. Durch den selektiven Druck einer hochaktiven Therapie kommt es zur Induktion von transkriptionellen Prozessen. Daraus resultiert eine übersteuerte Produktion verschiedener Proteine, wie z.B. des Cytochrom-P-450-Systems oder Membrantransportern. Die induzierte Expression von ABC-Transportproteinen führt zur schließlich Ausbildung von Resistenzen gegen verschiedenen Chemotherapeutika. Eine anfänglich wirksame Therapie kann dadurch schon nach kurzer Zeit ihre Effektivität verlieren.

In der Krebstherapie können Tumore, die auf eine Behandlung ansprechen, aufgrund der genetischen Diversität auch resistente Subklone enthalten. Schon seit den Anfängen der Chemotherapie wurden Resistenzen gegen die eingesetzten Substanzen beobachtet[4; 2]. Bei der Entwicklung der Krebstherapie wurden, nach zunächst unspezifisch wirkenden zytostatisch aktiven Substanzen, zunehmend Wirkstoffe entwickelt, die gezielt bestimmte Strukturen und Signalwege adressieren, wie Tyrosinkinase-Inhibitoren (PDGFR, EGFR), BCR-ABL-Kinase-Inhibitoren (Imatinib) oder monoklonale Antikörper. Zu beobachten ist oft, dass Krebszellen sowohl gegen diese gezielt agierenden Verbindungen als auch gegen konventionelle Chemotherapeutika Resistenzen entwickeln können. Daher sind Therapie-regime, bei denen verschiedene Zytostatika kombiniert werden, in der Krebstherapie von

großer Bedeutung.

Die fehlende Spezifität der ABC-Transporter stellt ein großes Problem dar. Die Transportproteine üben eine Schutzfunktion aus, um die Zellen vor schädlichen Einflüssen zu bewahren. Daher sind sie in der Lage mit zahlreichen strukturell vollkommen unterschiedlichen Wirkstoffen zu interagieren (Tabelle 1.1)[5; 6].

Tabelle 1.1: P-GP SUBSTRATE

| <i>Wirkstoffklasse</i>   | <i>Substrate</i>  |
|--------------------------|---|
| Analgetika               | Morphin, Methadon   |
| Antibiotika              | Erythromycin, Tetracycline,<br>Fluorochinoline  |
| Antidiarrhoika           | Loperamid   |
| Antiemetika              | Domperidon, Ondansetron   |
| Antiepileptika           | Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin,<br>Gabapentin  |
| Calciumkanalblocker      | Verapamil, Dihydropyridine  |
| Corticoide               | Dexamethason, Hydrocortison   |
| Farbstoffe               | Rhodamin 123, Hoechst 33342   |
| Herzglycoside            | Digoxin   |
| HIV-Protease Inhibitoren | Ritonavir, Saquinavir, Indinavir u.v.m.   |
| Immunsuppressiva         | Ciclosporin, Tacrolimus   |
| Gichtmittel              | Colchicin   |
| Psychotrope Substanzen   | Clozapin, Sertralin, Amitriptylin,<br>Doxepin, Paroxetin, Venlafaxin  |
| Zytostatika              | Doxorubicin, Daunorubicin, Paclitaxel,<br>Vincistin, Vinblastin, Etoposid,<br>Topotecan, Imatinib,<br>Gemtuzumab Ozogamicin |

### 1.1.1 P-Glycoprotein

Das P-Glycoprotein wurde als bedeutendster Vertreter der ABC-Transporter am besten untersucht. 1973 wurde von *Dano* bei multiresistenten Ehrlich-Aszites-Tumorzellen ein

aktiver Transport von Daunorubicin aus der Zelle beobachtet[7]. *Juliano* und *Ling* charakterisierten erstmals 1976 das 170 kDa große P-Glycoprotein[8], das für diesen Efflux verantwortlich war.

P-gp besteht aus 1280 Aminosäuren. 12 transmembranäre Domänen bilden zwei homologe Hälften aus je 6 TMD, die durch  $\alpha$ -Helices in der Zellmembran verankert sind. Diese beiden Hälften sind durch einen Linker bestehend aus 60 Aminosäuren miteinander verbunden. Diese flexible Linkerregion ist für die Kooperation zwischen den beiden homologen Hälften und damit für die Funktion des Transporters verantwortlich[9]. Die beiden NBD

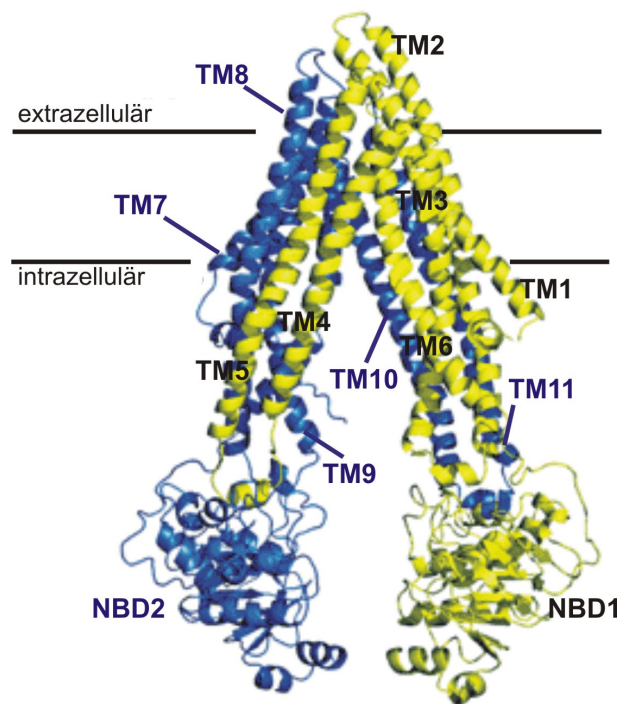


Abbildung 1.1: STRUKTUR DES P-GP

*Struktur des Maus P-gp. N-terminale (gelb) und C-terminale (blau) Hälften sind in der Vorderansicht dargestellt. Längsachse  $\approx 136$  Å, Membranebene  $\approx 70$  Å. Abbildung modifiziert nach Aller et al.[10].*

befinden sich auf der intrazellulären Seite der Zellmembran. Extrazellulär befinden sich die *N*-Glycosylierungen dreier Asparaginsäurereste zwischen TMD1 und TMD2. Die Glycosylierung hat allerdings keinen Einfluß auf die Funktion des Transporters[11].

Hochaufgelöste Strukturdaten des humanen P-gp fehlen bisher, es existiert zur Zeit nur eine Struktur mit einer Auflösung von  $8$  Å[12]. Eine deutlich besser aufgelöste Struktur ( $3,8$  Å Auflösung) mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse zeigten *Aller et al.* anhand des murinen P-gp[10] (Abb. 1.1)[10]. Aufgrund der hohen Sequenzhomologie von 87% zum



humanen P-gp kann dieses Strukturmodell als Grundlage für Bindungsstudien herangezogen werden. In beiden Modellen wurde eine  $C_2$ -Pseudosymmetrie bei 10 von 12 TMD gefunden (Abb. 1.2). Die genaue Funktionsweise des Transporters ist bisher noch nicht

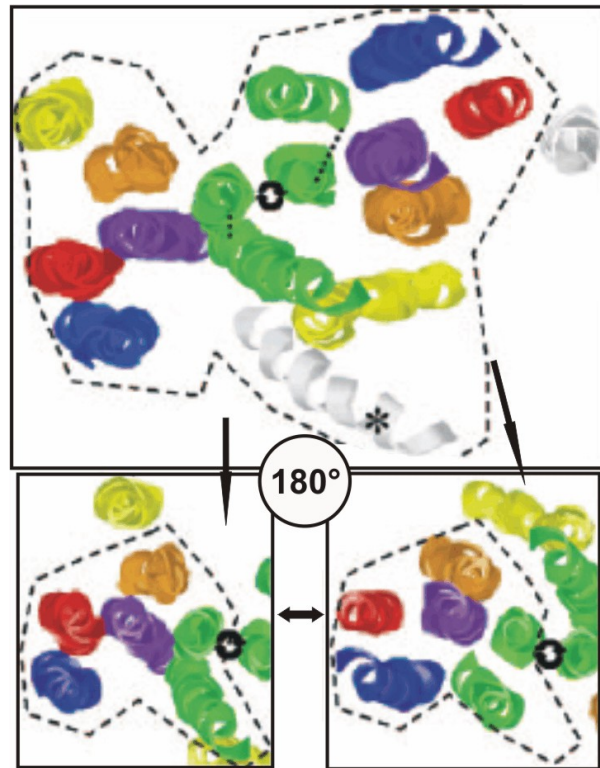


Abbildung 1.2:  $C_2$ -PSEUDOSYMMETRIE VON P-GP

Schematische Darstellung der pseudosymmetrischen Anordnung der transmembranären Domänen in der Aufsicht (oben). Die zueinander symmetrischen TMD sind farblich entsprechend gekennzeichnet. Durch die Drehung einer Transporterhälfte um  $180^\circ$  wird die Symmetrie der homologen P-gp-Hälften sichtbar (unten). Abbildung modifiziert nach Rosenberg et al.[12].

geklärt. Sicher ist, daß die homologen Hälften allein nicht in der Lage sind, Substrate zu binden. Ein synergistischer Effekt der beiden homologen Hälften scheint für die Bindung essentiell zu sein[13]. Es werden in der Literatur drei Modelle diskutiert, um die Transportvorgänge zu beschreiben. Das einfachste Modell ist das Poren-Modell nach *Gerlach et al.* Dabei bilden die beiden homologen Hälften einen Kanal durch die Membran, durch den die Substrate aus der Zelle transportiert werden[14]. *Raviv et al.* entwickelten das sogenannte „hydrophobic vacuum cleaner“-Modell. Die lipophilen Substrate werden bereits in der Membran gebunden und über eine ATP-induzierte Konformationsänderung direkt in den Extrazellularraum transportiert[15]. Bei dem Flippase-Modell (nach *Higgins* und

*Gottesmann*) wird das Substrat ebenfalls bereits in der Zellmembran gebunden und über die extrazelluläre Membranschicht in den Extrazellularraum entlassen[16].

Es existieren bisher verschiedene Vorschläge zu möglichen Substratbindungsstellen im P-gp. *Shapiro* und *Ling* postulierten zwei verschiedene Bindungsstellen aufgrund der Untersuchung zweier P-gp-Substrate, Hoechst-Site (H-Site) und Rhodamin-Site (R-Site), benannt nach dem Fluoreszenzfarbstoff Rhodamin 123[17]. Die H-Site interagiert bevorzugt mit Hoechst 3342, die R-Site bevorzugt mit Rhodamin 123. Später wurden weitere Substrate und Inhibitoren diesen Bindungsstellen zugeordnet (Colchicin und Quercetin: H-Site; Anthracycline: R-Site). Für andere Verbindungen war diese Einordnung nicht möglich. Daher wurden die Modelle hinsichtlich weiterer Bindungsstellen erweitert, z.B. für Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ, Vinblastin oder Paclitaxel[18]. Weiterhin wurde die Möglichkeit einer großen Bindungsdomäne zwischen den homologen Hälften im Inneren des Transporters anstelle vieler einzelner Bindungsstellen diskutiert[19]. Die einzelnen transmembranären Segmente sind in der Lage, aufgrund ihrer Flexibilität unterschiedliche Bindungsmöglichkeiten für verschiedenartige Verbindungen anzubieten. Dies wäre eine Erklärung für das breite Substratspektrum des Transporters.

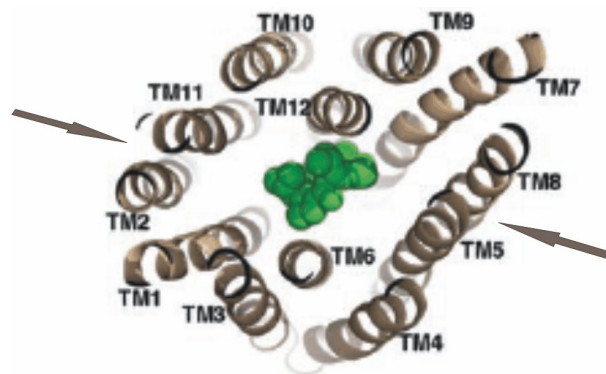


Abbildung 1.3: MODELL DER P-GP-BINDUNGSSTELLE

*Modell der P-gp-Bindungsstelle in der Aufsicht mit einem gebundenen Inhibitor (grün). Die Pfeile markieren die beiden möglichen Eintrittsstellen zwischen TMD2/TMD11 und TMD5/TMD8.*

*Abbildung modifiziert nach Aller et al.[10].*

Zwischen den beiden transmembranären Hälften wird der Zugang zu dieser zentralen Bindungsdomäne vermutet. In der Lipidmembran öffnet sich eine Passage zwischen TMD2 und TMD11 auf der einen Seite der Bindungsstelle und eine zweite zwischen TMD5 und

TMD8 auf der gegenüberliegenden Seite[6]. Die Substrate sind während des Transportes wahrscheinlich dehydratisiert, so daß eine Diffusion vom Extrazellularraum in die Membranschicht möglich ist. P-gp bindet das Substrat aus der Lipidschicht. Nach Bindung an die Bindungsregion führen Konformationsänderungen zum Verschließen der Eintrittspassagen und die Bindungstasche wird für das wässrige Medium zugänglich. Während der ATP-Hydrolyse wird das Substrat rehydratisiert und in den Extrazellularraum ausgestoßen. Diese Hydratation verhindert wahrscheinlich auch den Wiedereintritt in die Lipidschicht. Der Efflux des Substrats führt schließlich wieder zur Öffnung der TMD5/8- und TMD2/11-„gates“[6].

### 1.1.2 P-gp-Modulatoren

P-gp besitzt ein strukturell breites Substratspektrum und kann dadurch auch von einer Vielzahl unterschiedlicher Verbindungen beeinflusst werden. Es gibt daher vielfältige Möglichkeiten, wirksame P-gp-Modulatoren zu entwickeln. Ein idealer Modulator ist hochwirksam, besitzt keine pharmakologische Eigenwirkung, zeigt keine pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Wirkstoffen, greift spezifisch in Resistenzmechanismen ein und ist leicht zu verabreichen. Ein solch perfekter MDR-Modulator existiert jedoch noch nicht. Daher wird nach Modulatoren gesucht, die in der Lage sind, die Wirksamkeit einer refraktären Therapie zurück auf das Niveau therapiesensibler Zellen zu bringen[20]. Die Abwandlung von bekannten P-gp-Substraten ist eine naheliegende Möglichkeit. Die Entwicklung von Verbindungen, die neben der P-gp inhibierenden Wirkung auch eine tumorhemmende Aktivität zeigen, kann in der Krebstherapie sinnvoll sein. Anthracycline als Chemotherapeutika besitzen aufgrund ihrer Substrateigenschaften ein hohes Risiko für Resistenzentwicklungen. Modifizierte Anthracyclinstrukturen könnten die MDR überwinden und ihre zytostatische Aktivität wiederherstellen. *Fang* und *Battisti* konnten mit Daunorubicinverbindungen, die veränderte Zuckerreste tragen, die MDR überwinden und so die zytostatische Aktivität in resistenten Zellen erhöhen. In Docking-Untersuchungen verhinderte der Austausch der Amino-Funktion des Zuckerrestes gegen eine Azidogruppe eine Bindung an P-gp. In Zellversuchen und in *in vivo* Versuchen konnten diese Verbindungen die MDR überwinden. Große Triazol-Reste hatten den gleichen Effekt, führten aber zu einer erhöhten Zytotoxizität der Verbindungen[21; 22].

Paclitaxel ist ein häufig verwendeter Wirkstoff in der Krebschemotherapie, gegen den ebenfalls schnell Resistenzen entstehen. Auch bei diesem Wirkstoff führten struk-

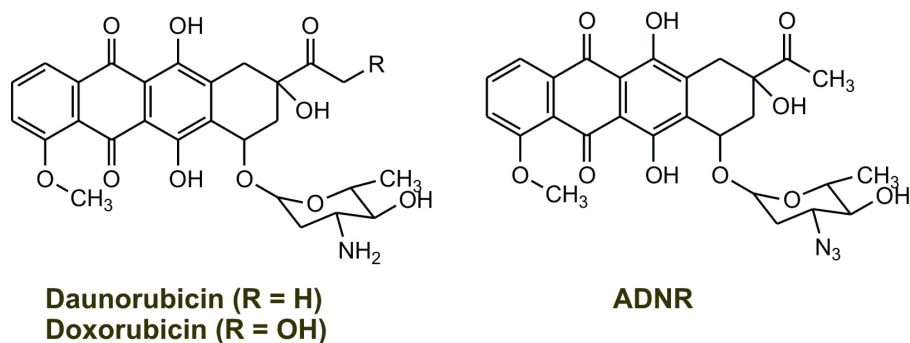


Abbildung 1.4: ANTHRACYCLINE

turelle Veränderungen zu potenten untoxischen oder auch zu zytotoxischen MDR-Modulatoren[23; 24; 25]. Die Seitenkette an C13 des Taxangrengerüsts ist essentiell für die Mikrotubulidepolymerisation und damit für die eigentliche zytotoxische Wirkung. Der Substituent an C7 hatte dagegen Einfluß auf die MDR modulierende Aktivität. Ortataxel

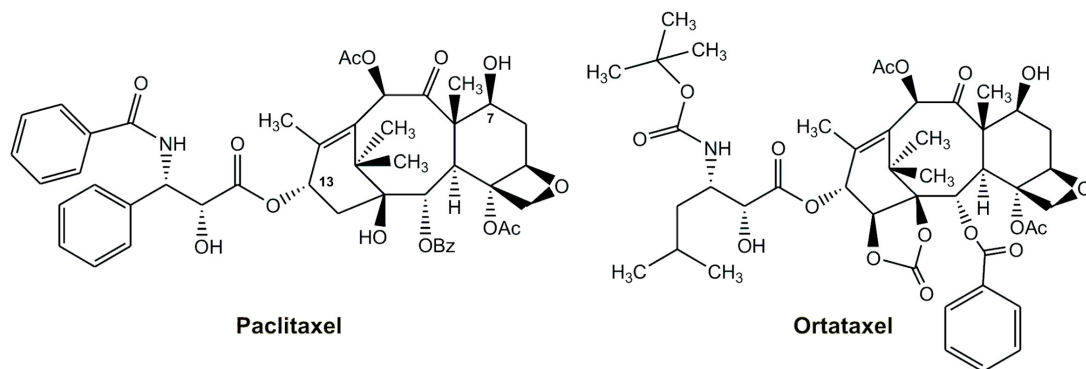


Abbildung 1.5: TAXAN-DERIVATE

(14- $\beta$ -Hydroxydeacetylbaaccatin) zeigte bereits in Phase-II-Studien eine sehr gute Aktivität bei Paclitaxel- und Docetaxel-resistentem Mammakarzinom, mit einer vergleichbaren Toxizität, und stellt ein vielversprechendes zytostatisch aktives Agens bei refraktären Mammakarzinomen dar[26].

*Singh et al.* kombinierten Struktureigenschaften von 5-Fluorouracil mit denen des P-gp-Inhibitors Propafenon. Die daraus resultierenden „Hybrid“-Verbindungen zeigten *in vitro* eine starke P-gp-Interaktion mit einer besseren inhibitorischen Akitvität als die Referenzsubstanz Verapamil[27].

Pyrolopyrimidin-Derivate sind potente P-gp-Inhibitoren, welche die Resistenz gegen anti-mitotisch wirksame Zytostatika umkehren können.

Rezeptor-Tyrosin-Kinase (RTK)-Inhibitoren besitzen neben ihrer tumorhemmenden Wir-

kung meist auch P-gp-Substrat- oder auch -Inhibitoreigenschaften. Lapatinib, als ein potenter Inhibitor von RTK (z.B. von EGFR-Tyrosinkinase, epidermal growth factor receptor), wurde bereits in Tumor-Xenograft-Modellen mit resistenten Krebszellen getestet. Bei diesen *in vivo* Versuchen werden Versuchstieren Tumorgewebe transplantiert und die Auswirkungen verschiedener Therapeutika (z. B. Tumorgröße, Gewichtsverlust, Überleben) untersucht. Das Tumorstadium konnte bei Kombination von Lapatinib und Paclitaxel um bis zu 50% gehemmt werden, im Vergleich zu Kochsalzlösung, Lapatinib oder Paclitaxel allein[28].

Lanthan-Verbindungen zeigten *in vitro* und *in vivo* sehr gute tumorhemmende Eigenschaften, nicht zuletzt durch eine Umgehung der MDR. In MDR-Zellen zeigte KP772 eine hohe zytotoxische Aktivität. In der Zelle führt KP772 zum Arrest des Zellzyklus in der G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>-Phase und ist in der Lage, Apoptosemechanismen zu induzieren. Diese Verbindung bietet bei resistanzfähigen Krebsarten eine weitere Option als second-line-Therapie nach Therapieversagen mit Standardchemotherapeutika[29]. In Abb. 1.6 sind die einige poten-

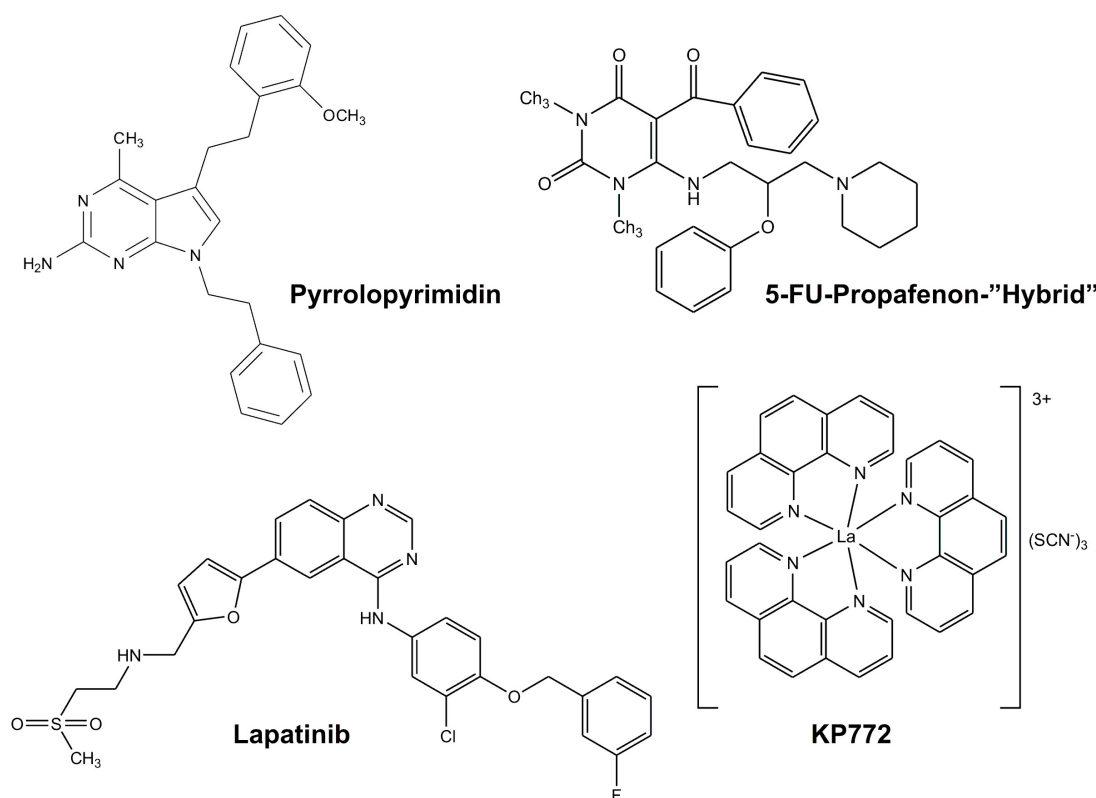


Abbildung 1.6: VERSCHIEDENE ZYTOSTATIKA MIT ANTI-MDR-AKTIVITÄT

ten Vertreter dargestellt, die zusätzlich in resistenten und sensitiven Tumorzellen eine zytostatische Aktivität besitzen. Kombinationen mit anderen Zytostatika oder als Ein-

zelsubstanz sind daher denkbar[27].

Auch die Formulierung von Zytostatika kann helfen, die MDR zu überwinden. Liposomales Doxorubicin ist in der Lage, auch in resistenten Zellen eine effektive Antitumorwirkung zu entfalten. *Riganti et al.* untersuchten den Mechanismus dieser Resistenzüberwindung und konnten zeigen, daß liposomales Doxorubicin auch als P-gp-Inhibitor agiert. Dabei konnten die Effekte der Liposomen in dieser Hinsicht ausgeschlossen werden. Liposomales Doxorubicin wird zwar immer noch durch P-gp transportiert, allerdings mit einer deutlich anderen Kinetik als das freie Doxorubicin[30]. Vor allem HIV-Patienten mit AIDS-assoziiertem Non-Hodgkin-Lymphom profitieren von einer Kombinationstherapie mit liposomalem Doxorubicin[31].

Neben Lapatinib wurden auch Tariquidar, Pervilleine F, ein Tropanalkaloid aus *Erythroxyllum pervillei* und das Methylnordihydroguaiarsäure-Derivat M4N untersucht (Abb. 1.7). Bei Kombination dieser Verbindungen mit Paclitaxel, Doxorubicin oder Vinblastin zeigten alle Verbindungen eine signifikante Hemmung des Tumorwachstums, im Gegensatz zu den Referenz- oder Einzelverbindungen[32; 33; 34].

Neben den üblichen *in vitro* Assays wurden auch einige vielversprechende *in vivo* Studien an Tumor-Xenograft-Modellen durchgeführt.

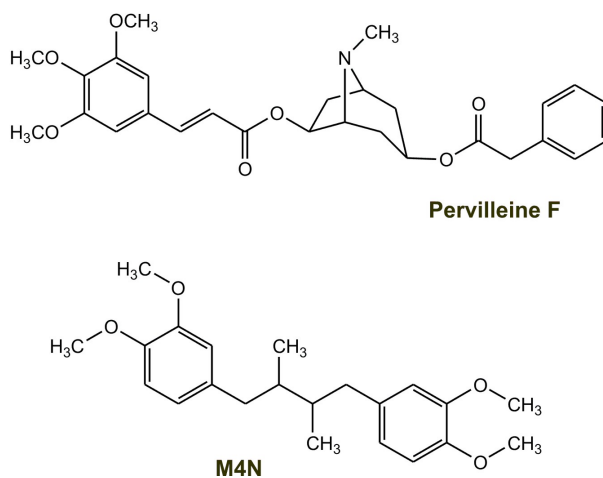


Abbildung 1.7: PERVILLEINE F UND M4N

Inzwischen wurden zahlreiche synthetische und natürliche Verbindungen als potente P-gp-Modulatoren identifiziert, die zum Teil auch Substrateigenschaften besitzen und einen kompetitiven Hemmmechanismus zeigen. Andere wiederum sind allosterische Inhibitoren[35].

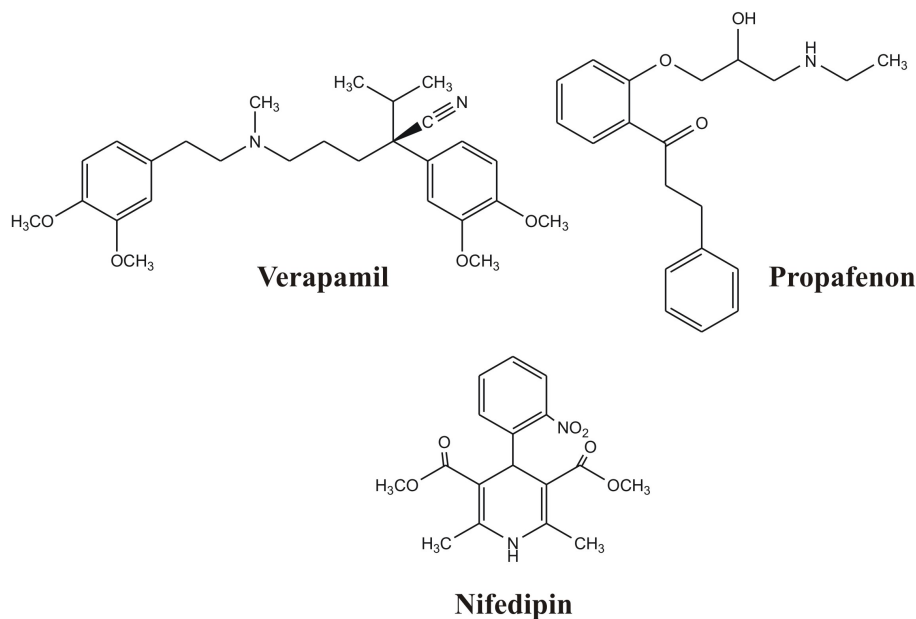


Abbildung 1.8: MODULATOREN DER 1. GENERATION

Der erste und bisher am besten untersuchte P-gp-Modulator ist der Calciumkanalblocker Verapamil. Bereits vor 30 Jahren beobachteten *Tsuruo et al.* eine Toxizitätserhöhung einiger Zytostatika auf Leukämiezellen unter der Behandlung mit Verapamil[36]. Später wurden zahlreiche Arzneistoffe mit P-gp modulierender Wirkung identifiziert. Diese Modulatoren der ersten Generation besaßen eine pharmakologische Eigenwirkung, z.B. Ciclosporin A, Nifedipin oder Propafenon (Abb. 1.8). Die dadurch auftretenden Nebenwirkungen machten den Einsatz als P-gp-Modulatoren unmöglich. Zusätzlich waren sehr hohe Konzentrationen bis in toxische Bereiche nötig, da einige Verbindungen auch P-gp-Substrateigenschaften aufwiesen[37]. Obwohl Verapamil therapeutisch nicht bei der Überwindung der MDR eingesetzt werden kann, dient die sehr gut untersuchte Verbindung aufgrund ihrer guten Hemmung als Standardreferenz.

Bekanntester Vertreter der zweiten Generation ist Valspodar (PSC833), ein Ciclosporin-Analogen. Der Abkömmling des Antimalariawirkstoffes Benflumetol war ebenfalls in der Lage, in untoxischen Konzentrationen, Doxorubicin-resistente Zellen zu resensibilisieren[38]. Für die Weiterentwicklung der MDR-Inhibitoren war es ein Ziel, die Verbindungen der ersten Generation als Grundlage zu nehmen und durch strukturelle Veränderungen die unerwünschten pharmakologischen Eigenwirkungen zu eliminieren und gleichzeitig die P-gp modulierende Wirkung beizubehalten bzw. zu verbessern. Leider zeigten diese Verbindungen bisher in klinischen Studien keine befriedigenden Ergebnisse[39].

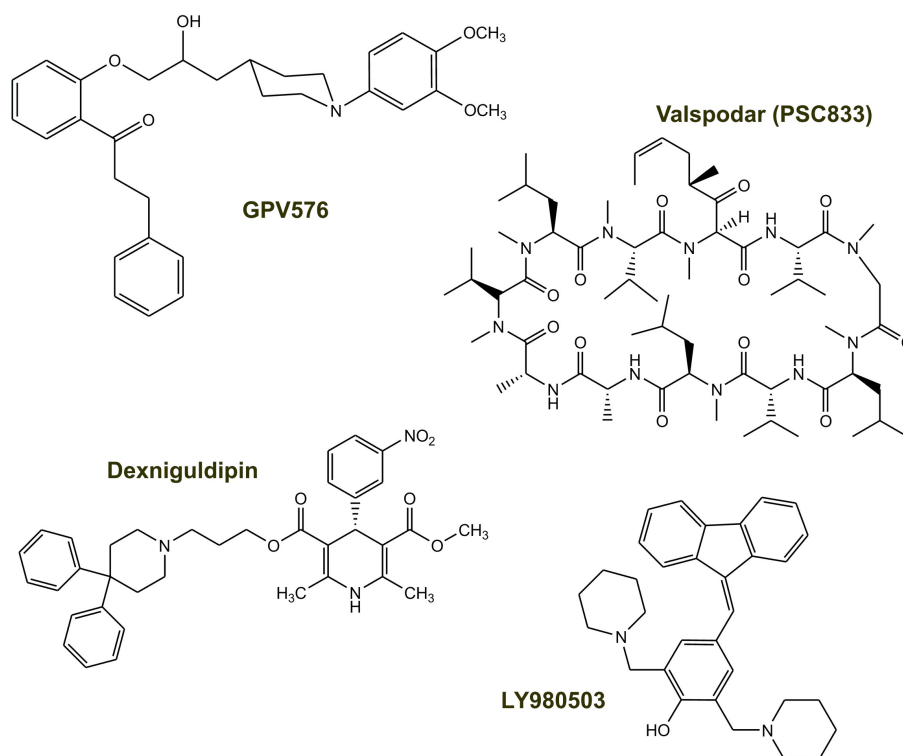


Abbildung 1.9: MODULATOREN DER 2. GENERATION

Tabelle 1.2: P-GP-MODULATOREN DER ERSTEN UND ZWEITEN GENERATION

| <i>Erste Generation</i> | <i>Zweite Generation</i> |
|-------------------------|--------------------------|
| Verapamil               | Dexverapamil[40]         |
| Niguldipin              | Dexniguldipin[40]        |
| Ciclosporin A           | Valspodar[41]            |
| Propafenon              | GPV576[42]               |
| Benflometol             | LY980503[38]             |

In Tabelle 1.2 und Abb. 1.8 bzw. Abb. 1.9 sind einige Vertreter der ersten und zweiten Generation dargestellt. Die gezielte Synthese anhand von Molecular-Modeling-Untersuchungen und Struktur-Wirkungsbeziehungen lieferte neue hochpotente Inhibitoren der dritten Generation. Tariquidar, Elacridar, Zosuquidar und Dofequidar sind die prominentesten Vertreter (Abb. 1.10). Sie sind nicht P-gp spezifisch sondern hemmen auch andere Membrantransporter. Noch sind diese Substanzen nicht klinisch einsetzbar.



Bisher scheiterten auch diese Verbindungen in klinischen Studien.

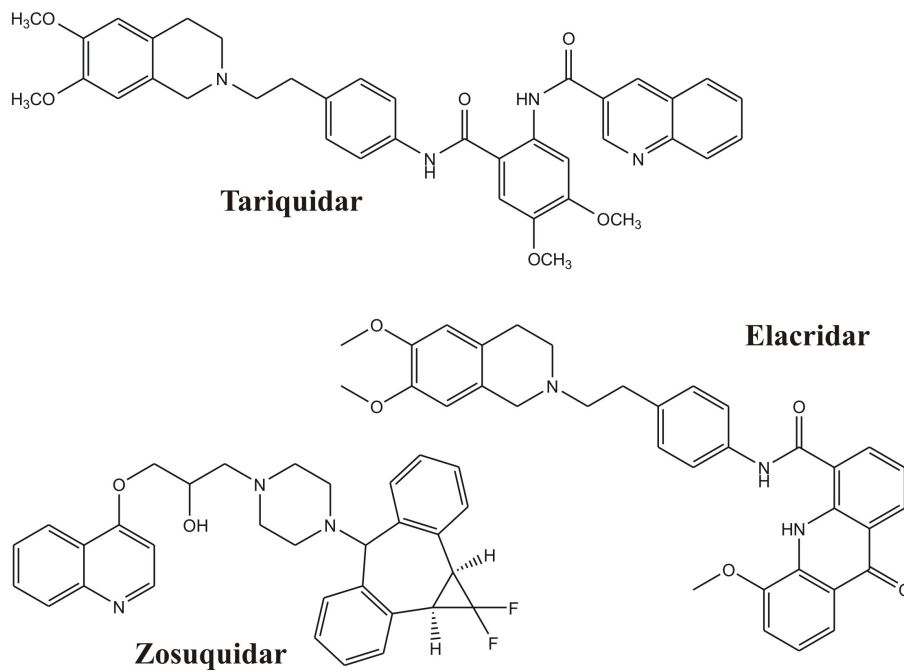


Abbildung 1.10: MODULATOREN DER 3. GENERATION

Eine Vielzahl der Arbeiten zu den verschiedenen Leitstrukturen und den daraus abgeleiteten Modulatoren spricht für den Ansatz, untoxische P-gp-Inhibitoren zur Aufhebung der MDR einzusetzen. Dabei liefern viele Verbindungen, synthetischer oder natürlicher Herkunft, die Grundlagen für neue wirksame Modulatoren[35]. Ein bekannter Vertreter ist Curcumin I aus *Curcuma longa* Linn. (Abb. 1.11)[43]. Curcumin I zeigte eine gute

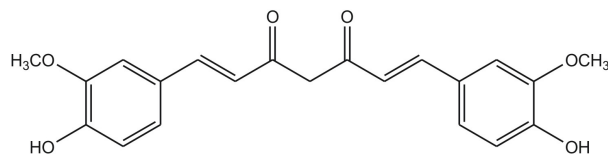


Abbildung 1.11: CURCUMIN I

P-gp-Inhibition, aber auch sein Metabolit Tetrahydrocurcumin hat P-gp modulierende Eigenschaften[44]. Der Einfluß von Kurkuma auf die Therapie von verschiedenen Kreberkrankungen ist schon seit längerem bekannt. Leider ist die Bioverfügbarkeit von Curcumin I relativ schlecht. Verschiedene Forschungsgruppen untersuchten daher unterschiedliche Formulierungen, die eine bessere Freisetzung des Modulators gewährleisten sollen. Nanopartikel zeigten dabei vielversprechende Eigenschaften. Die fehlende Gewebespezifität

tät ist allerdings noch ein Problem für den Einsatz in Kombination mit gängigen first-line-Therapeutika[45].

Bisbenzylisochinolinalkaloid-Derivate zeigen ebenfalls sehr gute MDR-modulierende Eigenschaften. CBT-1<sup>®</sup> ist ein potenter P-gp- und Multidrug Resistance associated Protein-1 (MRP-1)-Inhibitor mit einer guten oralen Bioverfügbarkeit. Phase-I-Studien lieferten für CBT-1<sup>®</sup> in Kombination mit Paclitaxel und Doxorubicin vielversprechende Ergebnisse. Phase-II- und -III-Studien werden zur Zeit durchgeführt[46].

Bei den bisherigen Untersuchungen wurden wiederholt lipophile Strukturen und ein hydrophiler Teil (meist ein basischer Stickstoff) als wichtige Molekülmerkmale für eine entsprechende P-gp-Affinität identifiziert. Aufgrund der bestehenden pseudosymmetrischen Struktur des P-gp-Moleküls, kann ein symmetrischer Inhibitor einen Vorteil gegenüber asymmetrischen Verbindungen besitzen. Beobachtungen mit Verapamil und Actinomycin D (Abb. 1.8 und 1.12) deuteten schon auf eine symmetrische Proteinstruktur hin. Beide Verbindungen zeigen annähernd symmetrische Molekülstrukturen[47]. Untersuchungen

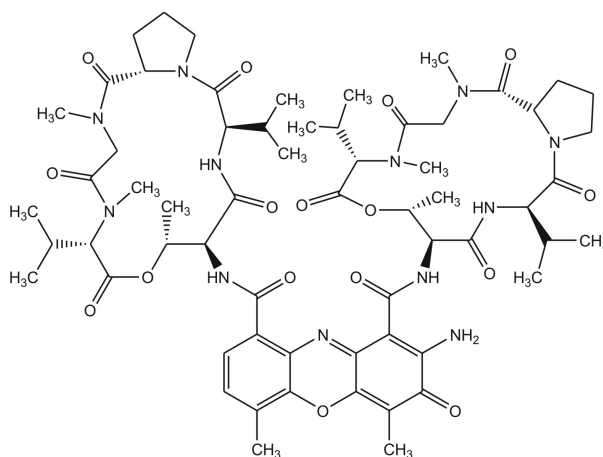


Abbildung 1.12: ACTINOMYCIN D

mit käfigdimeren 1,4-Dihydropyridinen lieferten ebenfalls Hinweise auf einen symmetrischen Aufbau des P-gp. Während die homodimeren Käfigverbindungen mit einer  $C_2$ -symmetrischen Struktur eine sehr gute Inhibition des Transporters bei geringer Toxizität zeigten, war die Aktivität bei asymmetrischen, heterodimeren Käfige, bei denen ein Symmetrieelement fehlte, deutlich geringer[48]. Auch bei diesen Verbindungen sind die entsprechenden Strukturmerkmale zu finden. Der hydrophile basische Stickstoff wird hier durch die Hydroxymethylen-Gruppen ersetzt. Das insgesamt lipophile Molekül gewinnt an Aktivität durch zusätzliche voluminöse hydrophobe bzw. lipophile Substituenten[49]. *N*-Benzyl-Gruppen lieferten die wirksamsten Verbindungen. Die Akti-

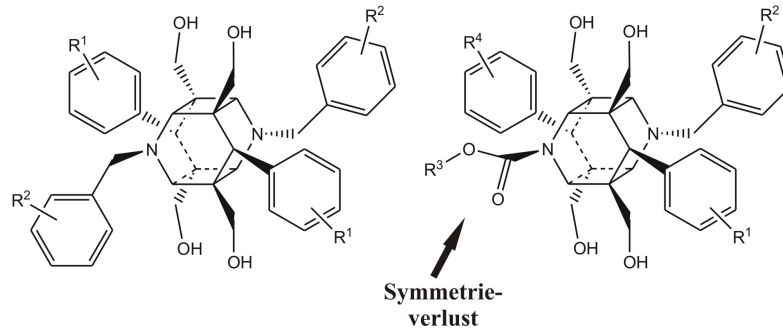


Abbildung 1.13: KÄFIGDIMERE 1,4-DIHYDROPYRIDINE

vität ist außerdem von der Anzahl der im Molekül vorhandenen Wasserstoffbrückendonor- und -akzeptorfunktionen abhängig. Eine begrenzte Anzahl von 4 bis 6 Wasserstoffbrückenfunktionen erwies sich als optimal für die Inhibition[48]. Diese Untersuchungen konnten zeigen, daß ein Verlust der Molekülsymmetrie der Modulatoren von der P-gp-Bindungsregion nicht toleriert wird. Daher läßt sich ein  $C_2$ -symmetrischer Charakter der Bindungstasche vermuten[48]. Diese Ergebnisse stützen die bisher vorhandenen Strukturmodelle nach *Rosenberg et al.* und *Aller et al.*, die eine  $C_2$ -Pseudosymmetrie der TMD im P-gp bereits beschrieben[12; 10].

Die meisten MDR-modulierenden Substanzen scheiterten bisher in klinischen Studien. Dafür gibt es verschiedene Ursachen[50]. Verschiedene andere alternative Resistenzmechanismen spielen dabei eine große Rolle. Besonders wichtig ist die Auswahl eines geeigneten Patientenkollektives (Tumore mit P-gp-Expression). Die pharmakologischen Eigenschaften des Inhibitors führen meist zu unzureichenden Hemmungen durch eine geringe Spezifität oder Affinität zum Zielprotein oder einer schlechten Bioverfügbarkeit im Tumorgewebe. Sehr häufig führt die erhöhte Toxizität des Inhibitors zum vorzeitigen Abbruch. Dabei muß zwischen einer primären (Eigenwirkung der Inhibitoren der 1. und 2. Generation) und einer sekundären (durch Inhibition physiologischer Barrieren, z.B. am Gehirn oder Knochenmark) Toxizität unterschieden werden. Aber vor allem pharmakokinetische Interaktionen haben einen großen Einfluß auf klinische Studien[51]. Viele Modulatoren besitzen auch selbst Substrateigenschaften, die dadurch Hemmung in hohen Dosen eingesetzt werden müssen, um eine ausreichende Inhibition zu gewährleisten. Die Folge ist ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko. P-gp-Modulatoren können die Elimination der Therapeutika hemmen und so die Verfügbarkeit in normalen Geweben und malignen Zellen erhöhen, was zu verstärkten Nebenwirkungen der Therapie führt[52].

Tabelle 1.3: ABGESCHLOSSENE UND PHASE-III-STUDIEN

| <i>Jahr</i> | <i>Phase</i> | <i>n</i>            | <i>Krebstyp</i>      | <i>Modulator</i> | <i>Zytostatika</i>                          | <i>Outcome</i>   | <i>Lit.</i> |
|-------------|--------------|---------------------|----------------------|------------------|---|--|-------------|
| 1993        |              | 68                  | NSCLC                | Verapamil        | Vindesin,<br>Ifosfamid                      | OS verlängert  | [53]        |
| 1993        |              | 226                 | SCLC                 | Verapamil        | CAVE  | kein Vorteil   | [54]        |
| 1998        |              | 226                 | Poor Risk<br>AML     | Cyclosporin      | Daunorubicin,<br>Cytarabin                  | OS erhöht in der<br>Cyclosporin-Gruppe                         | [55]        |
| 2000        |              | 410 (< 60<br>Jahre) | unbeh.<br>AML        | Valspodar        | Daunorubicin,<br>Etoposid,<br>Cytarabin     | > 45 Jahre kein<br>OS-Vorteil; < 45 Jahre<br>Überlebensvorteil | [56]        |
| 2001        | III          | 81                  | Myelom               | Cyclosporin      | VAD   | kein Vorteil   | [57]        |
| 2002        | III          | 762                 | Ovarial-<br>karzinom | Valspodar        | Carboplatin,<br>Paclitaxel                  | kein Vorteil   | [58]        |
| 2002        | III          | 490                 | NSCLC                | Tariquidar       | Vinorelbin o.<br>Carboplatin,<br>Paclitaxel | abgebrochen  | *           |
| 2002        | III          | 381                 | Ovarial-<br>karzinom | Valspodar        | Carboplatin,<br>Paclitaxel                  | vorzeitig abgebrochen<br>wg. sek. Toxizität                    | [59]        |
| 2004        | III          | 227                 | Mamma-<br>karzinom   | Dofequidar       | CAF   | OS verlängert  | [60]        |
| 2005        | III          | 450                 | AML, MDS             | Zosuquidar       | Daunorubicin,<br>Cytarabin                  | kein Vorteil   | [61]        |
| 2006        | II           |                     | Kaposi-<br>Sarkom    | Ritonavir        | Paclitaxel                                  | beendet  | *           |
| 2010        | I            |                     | Lymphome             | Nelfinavir       | Bortezomib                                  | aktiv  | *           |

NSCLC: Nichtkleinzelliger Lungenkrebs (non-small-cell-lung cancer); SCLC: Kleinzelliger Lungenkrebs (small-cell lung cancer); AML: Akute Myeloische Leukämie; MDS: myelodysplastisches Syndrom; OS: Gesamtüberleben (overall survival); CAVE: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Etoposid; CAF: Cyclophosphamid, Doxorubicin, 5-Fluorouracil; VAD: Vincristin, Adriamycin, Dexamethason; \*clinicaltrials.gov

Eine zusätzliche Induktion oder Inhibition des Cytochrom-P-450-Enzymsystems kann zu schwerwiegenden pharmakokinetischen Interaktionen mit anderen Arzneistoffen führen. Die Metabolisierung der Inhibitoren selbst hat eine reduzierte Wirksamkeit und/oder eine erhöhte Toxizität durch Metabolisierungsprodukte zur Folge[62]. Die Interaktion mit anderen ABC-Transportern kann den Gallenfluß beeinträchtigen. Für viele Chemotherapieregime muß daher die Dosis der Zytostatika empirisch ermittelt werden, um Über- oder Unterdosierungen zu vermeiden[63]. Nur wenige Verbindungen erreichten klinische

Phase-III-Studien[64; 65; 66]. Die meisten wurden bereits abgebrochen oder lieferten keine Vorteile in Kombinationstherapien.

## 1.2 Rolle von Membrantransportern in Geweben

Physiologisch spielt P-gp eine große Rolle. Abhängig von der anatomischen Lokalisation nimmt P-gp verschiedene Aufgaben wahr. Im Darm wird die Aufnahme verschiedener Wirkstoffe über P-gp gesteuert und damit auch deren Bioverfügbarkeit beeinflusst. Systemisch verhindert P-gp die Aufnahme von Xenobiotika in verschiedene Organe und Gewebe und schützt so sensible Bereiche vor schädlichen Einflüssen (z.B. Blut-Hirn-Schranke). Auch bei der Elimination von Arzneistoffen hat P-gp eine wichtige Funktion in Leber und Niere (Abb. 1.14)[5]. In Tumorzellen führt die überregulierte P-gp-Expression zu einer deutlich verschlechterten Remission bei der Behandlung der Erkrankung. In klinischen Studien mit Krebspatienten wird ein Zusammenhang zwischen der P-gp-Expression und einem erhöhten Auftreten refraktärer Krebsvarianten deutlich, wodurch eine Remission eher unwahrscheinlich wird. Daher hat die P-gp vermittelte MDR in der Bekämpfung von Krebs eine große klinische Bedeutung. Die Verwendung von P-gp als prognostische Größe könnte helfen den Verlauf einer Chemotherapie vorherzusagen. Allerdings ist diese Diagnostik noch nicht ausreichend aussagekräftig, um in der Praxis von großer Relevanz zu sein.[67; 68; 69].

Durch das natürliche Vorkommen an kritischen Gewebebarrieren hat P-gp zusätzlich eine limitierende Wirkung auf die Konzentration von Zytostatika in diesen Geweben. Auf der einen Seite ist dieser Schutz unbedingt nötig, um sensible Bereiche vor den schädlichen Einflüssen zu schützen. Andererseits beschränkt diese Barriere auch den Zugang möglicher Therapeutika zu diesen Organen und verhindert so eine effektive Therapie.

In verschiedenen Lymphozyten wird P-gp physiologisch exprimiert, vor allem in CD5<sup>++</sup>, CD8<sup>+</sup> und CD4<sup>+</sup> Lymphozyten[70; 71]. Das Ausmaß der P-gp-Expression ist abhängig von der immunologischen Aktivität der Zellen. Bei der hochaktiven HIV-Therapie führt das Vorhandensein von P-gp in den befallenen Immunzellen zu großen Problemen.

Viele der eingesetzten antiretroviralen Wirkstoffe sind Substrate der ABC-Transporter (z.B. P-gp, MRP-4, MRP-5, MRP-8, MRP-9) und zusätzlich in der Lage, die Expression dieser Transporter zu induzieren[71]. Dadurch besitzen sie schon zu Beginn eine, durch eine geringe Resorption im Gastrointestinaltrakt bedingte, sehr schlechte Bioverfügbar-

keit. Die erhöhte P-gp-Aktivität, induziert durch diese Medikamente, führt nach einiger Zeit zu Resistenzen und zu einem zunehmenden Versagen der Therapie[72]. Andererseits zeigten verschiedene *in vitro* Daten, daß in Zellen, die P-gp überexprimieren, die HIV-Produktion reduziert ist bzw. diese Zellen eine leichte Resistenz gegenüber einer Infektion zeigen[70; 73]. Dieser anfängliche Vorteil kehrt sich nach erfolgter HIV-Infektion schnell um, denn durch die erhöhte P-gp-Expression wird auch die Bekämpfung des Virus erschwert.

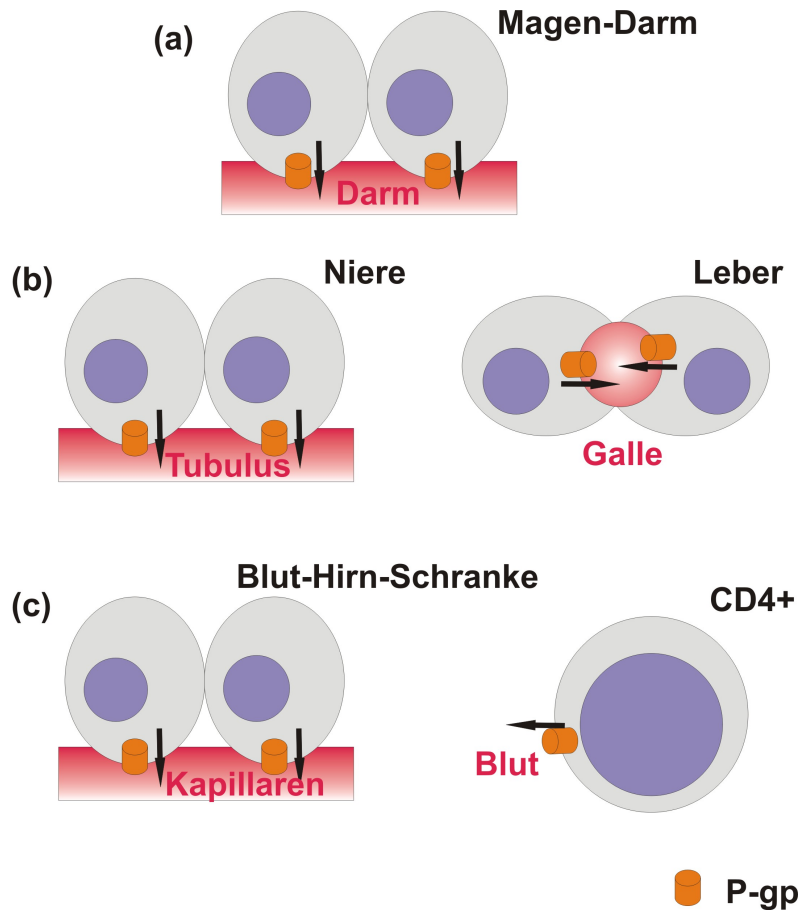


Abbildung 1.14: P-GP-EXPRESSION UND FUNKTION IN VERSCHIEDENEN GEWEBEN

*modifiziert nach Fromm*

(a) P-gp limitiert die Resorption im Darm, (b) reguliert Eliminationsprozesse, z.B. in Zellen des proximalen Tubulus in der Niere, in Hepatozyten und (c) transportiert Xenobiotika aus Zellen und reduziert so die intrazelluläre Konzentration zum Schutz sensibler Gewebe (Gehirn, Plazenta, Hoden, Lymphozyten)[74].

Auch an der Blut-Hirn-Schranke kann die P-gp-Expression durch verschiedene Wirkstoffe stimuliert werden. An dieser Barriere scheitern die HIV-Therapeutika. Im Verlauf einer

HIV-Infektion bilden sich im Gehirn Reservoirs ruhender Viren, die aufgrund der physiologischen Grenze vor der Therapie geschützt sind. Die Überwindung dieser Barriere würde einen großen Fortschritt in der Bekämpfung von HIV und AIDS bedeuten.

Durch die Therapie mit diesen P-gp induzierenden Substanzen sind auch HIV-Folgeerkrankungen einer Therapie nur schwer zugänglich. AIDS assoziierte Krebserkrankungen (Lymphome, Kaposi Sarkom) lassen sich mit herkömmlichen Zytostatika nur schwer behandeln, da durch die vorangegangene HIV-Therapie die P-gp-Level in den Immunzellen stark erhöht sein können[75]. Das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) ist eine häufig beobachtete Folgeerkrankung der HIV-Infektion bzw. von AIDS. Diese Krebsart besitzt von vornherein eine große Tendenz, eine Chemoresistenz durch P-gp-Überexpression zu erwerben. Die Inzidenzrate der P-gp-Expression liegt bei unbehandelten Patienten bei 2-44 %, bei behandelten Patienten bei 30-60 %. Dadurch werden Ansprechraten von nur 50 % bei einem bestehenden Rezidivrisiko erreicht. AIDS-assoziierte Non-Hodgkin-Lymphome (AIDS-NHL) zeigen durch die antiretrovirale Therapie eine hohe P-gp-Expressionsrate (bis zu 66 % in neudiagnostizierten, unbehandelten AIDS-NHL) im Vergleich mit HIV-negativen Non-Hodgkin-Lymphomen[76].

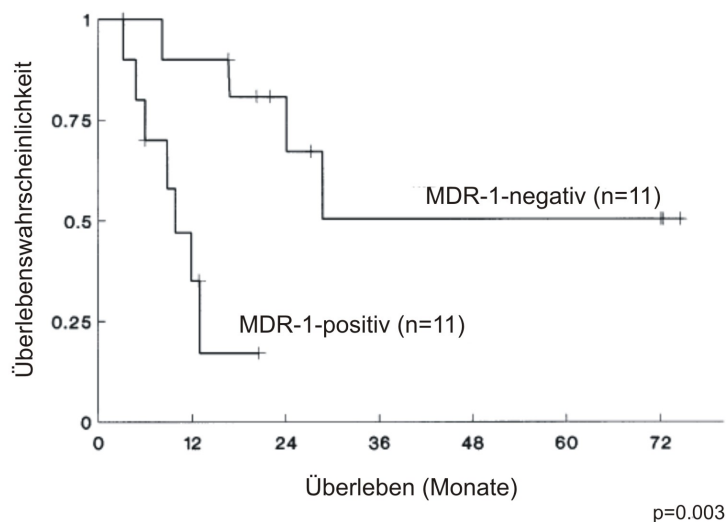


Abbildung 1.15: ÜBERLEBEN VON THERAPIE-RESPONDERN ABHÄNGIG VOM MDR-1-STATUS IN NON-HODGKIN-LYMPHOMA

*Das Patientenkollektiv mit vollständiger Remission, die einen P-gp-(MDR-1) positiven Gewebestatus aufwiesen, hatte eine signifikant verkürzte Überlebenszeit im Vergleich zu P-gp negativen Patienten (Median 9,8 Monate vs. 28 Monate)[77].*

Die Remissionsraten sowie das Gesamtüberleben waren bei HIV-positiven Patienten deutlich reduziert. Das übliche Therapieregime dieser Erkrankung (CHOP: Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) beinhaltet mit Doxorubicin und Vincristin zwei Zytostatika, die als P-gp-Substrate bekannt sind. Daher ist es wahrscheinlich, daß diese Therapie bei P-gp positiven Lymphomen nur zu einem geringen Prozentsatz erfolgreich sein wird[77]. Die Ansprechraten auf die Chemotherapie liegen bei MDR-1-negativen Lymphomen bei 40-90 %, bei MDR-1-positiven Patienten nur bei 24-36 % (Abb. 1.15)[76]. Deutlich wird, daß die hohe Aktivität von P-gp an der Blut-Hirn-Schranke für die Therapien verschiedener Erkrankungen des Gehirns limitierender Faktor ist. Viele psychotrope Verbindungen sind ebenfalls als P-gp-Substrate bekannt (s. Tabelle 1.1), was den Einsatz dieser Wirkstoffe bei der Therapie von Depressionen oder anderen psychischen Erkrankungen erschwert. Da bestimmte Konzentrationen im Gehirn erreicht werden müssen, werden oft hohe Dosen eingesetzt, um den abschirmenden Effekt der Blut-Hirn-Schranke auszugleichen, was zu starken Nebenwirkungen führen kann. Auch in der Therapie der Epilepsie treten immer wieder Resistenzen durch P-gp auf. Ungefähr ein Drittel der Epilepsie-Patienten sind therapierefraktär[78]. Untersuchungen konnten einen Zusammenhang zwischen P-gp-Überexpression und der Konzentration der Antiepileptika im Gehirn nachweisen. Eine Induktion der P-gp-Expression durch einige dieser Wirkstoffe konnte ebenfalls gezeigt werden[79].



## 1.3 HIV und AIDS

Die Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) gehört weltweit zu den häufigsten schweren Infektionen. Nach Angaben der UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) lebten 2010 weltweit rund 34 Millionen Menschen mit HIV, das sind 17 % mehr als 2001. Hinzu kommen jährlich etwa 2,5-3,5 Millionen Neuinfektionen. In der HIV-Inzidenz und -Prävalenz gibt es große regionale Unterschiede. Der Anteil der HIV-Infizierten in vielen weniger entwickelten Ländern liegt bei über 90 %. Vor allem die Länder im südlichen und östlichen Afrika besitzen weltweit die größte Prävalenz. In diesen Gebieten sind HIV/AIDS-assoziierte Erkrankungen die häufigste Todesursache bei Erwachsenen unter 60 Jahren. Bei Kindern in Südafrika sind 35 % aller Todesfälle auf HIV/AIDS zurückzuführen[80].

Die Zahl der HIV-Infizierten in Europa stieg seit 2001 um 33 % auf 840.000. Vor allem zwischen 2000 und 2007 stieg die Zahl der neudiagnostizierten Infektionen stark an. 2007 wurden ca. 50.000 Neuinfektionen gemeldet. Dabei hatten die Länder Estland und Ukraine die höchsten Inzidenzen. Seit 2008 ist die Zahl der Neuinfektionen als stabil und sogar leicht rückläufig zu bewerten[80].

Laut Robert-Koch-Institut ist in Deutschland die Zahl der HIV-Neuinfektionen seit etwa 2007 etwas zurückgegangen. 2011 lag die geschätzte Zahl der Menschen, die mit HIV/AIDS leben bei ca. 73.000, davon erhalten ca. 52.000 eine antiretrovirale Therapie. In Deutschland gab es seit Beginn der Epidemie ca. 27.000 Tote durch HIV und AIDS (ca. 500 Tote im Jahr 2011), wobei die Gesamtzahl der HIV-Infizierten bei 100.000 liegt[81].

Der Verlauf der Infektion kann in drei Stadien unterteilt werden. Im akuten Stadium (HIV-Primärerkrankung) treten sechs Tage bis drei Monate nach der Primärinfektion erste unspezifische Symptome auf. Die Zahl der CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten ist reduziert. Nach Abklingen der ersten Symptome folgt das Latenzstadium, das meist mehrere Jahre andauern kann. Hier können mehrere symptomatische Phasen auftreten. Die Zahl der CD4<sup>+</sup>-Lymphozyten sinkt allmählich weiter ab, während die Viruslast nach und nach steigt. Das erworbene Immunschwächesyndrom (AIDS, Acquired Immune Deficiency Syndrome) ist das letzte Stadium der Infektion, welches im Durchschnitt nach 5 bis 15 Jahren eintritt. AIDS ist durch das vermehrte Auftreten opportunistischer Infektionen und typischer Tumore gekennzeichnet. Durch den Zusammenbruch des Immunsystems sind diese Erkrankungen lebensbedrohlich[82].

Die hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) konnte seit ihrer Einführung 1996 den Verlauf der HIV-Infektion deutlich verlangsamen. Viele AIDS-definierende Erkrankungen sind seitdem seltener geworden und auch der Ausbruch einiger Krankheitsbilder konnte durch die HAART verzögert werden. Dennoch leiden HIV-Infizierte sehr viel häufiger an malignen Erkrankungen als die Allgemeinbevölkerung (non-AIDS-defining malignancies, NADM). Verschiedene Krebsarten kommen bei HIV-Patienten unter einer HAART bis zu sechsmal häufiger vor (z.B. Lungenkrebs, Hodgkin-Lymphom, Leberkrebs oder verschiedene Hauttumore). Diese NADM-Krankheitsbilder sind inzwischen für ca. 12% aller Todesfälle unter HAART verantwortlich. Als Ursachen kommen ein verlängertes Überleben durch die HAART, ein progredienter Verlauf der Infektion, Koinfektionen mit potenziell onkogenen Viren (z. B. Hepatitis-B- und -C-Viren oder Herpesviren, wie das Epstein-Barr-Virus oder das humane Papillomavirus) oder eine mögliche mutagene bzw. karzinogene Wirkung einer langjährigen HAART in Frage[82].

Das HI-Virus gehört zur Familie der Retroviren und zählt zur Gattung der Lentiviren. Es sind Einzelstrang-Ribonukleinsäure-(ssRNA)-Viren, die von einer Membran mit spezifischen Oberflächenglycoproteinen umhüllt sind[83]. Als Retrovirus ist HIV in der Lage,

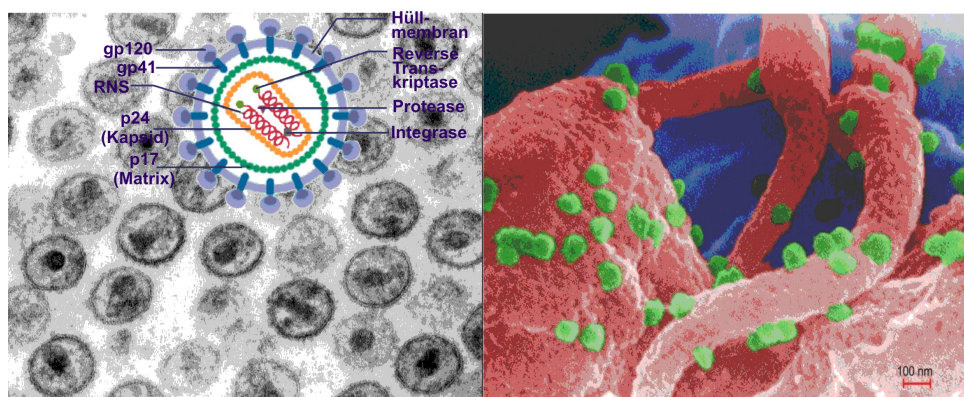


Abbildung 1.16: AUFBAU DES HI-VIRUS

links: Elektronenmikroskopische Aufnahme von HIV, modifiziert nach CDC: Dr. Edwin P. Ewing, Jr.; rechts: HIV (grün) auf der Oberfläche eines T-Lymphozyten, modifiziert nach [CDC: C.Goldsmith, P.Feorino, E.L. Palmer, W.R. McManus]

das virale Erbgut in das Genom der Wirtszelle einzubauen. Auf diese Weise ruhen die Viren in den befallenen Zellen bis zum Beginn des Vermehrungszyklus, bei dem es letztendlich zur Zerstörung der Wirtszelle und zum Befall neuer Zellen kommt. Ein infizierter T-Lymphozyt überlebt bis zu drei Tage und produziert etwa 10 Millionen Viruskopien,

die bei unbehandelten Patienten täglich weitere  $10^9$  T-Zellen befallen.

Bei der HAART werden verschiedene Medikamente mit unterschiedlichen Angriffspunkten im HIV-Vermehrungszyklus miteinander kombiniert. Fusions- und Entryinhibitoren verhindern das Eindringen des Virus in die Zellen. Das HI-Virus benötigt für die Zellerkennung zwei Oberflächenrezeptoren, einen CD4-Rezeptor und einen Corezeptor (CCR5 oder CXCR4), an welche die viralen Oberflächenglycoproteine gp120 und gp41 andocken[84]. Fusionshemmer (Enfuvirtid, Fuzeon<sup>®</sup>) beeinflussen das gp41-Oberflächenprotein und verhindern so die Fusion des Virus mit der Wirtszelle[85].

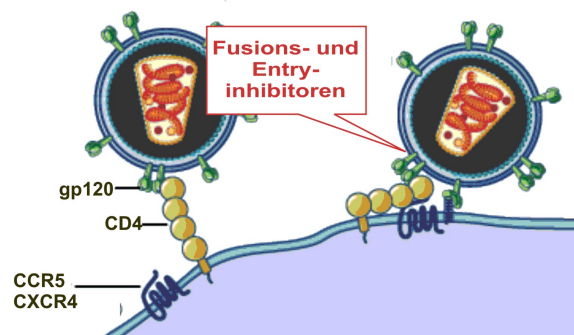


Abbildung 1.17: FUSION DES VIRUS MIT DER WIRTSZELLE

*modifiziert nach [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov)*

Maraviroc (Celsentri<sup>®</sup>) ist ein CCR5-Corezeptorantagonist. Es bindet selektiv an den CCR5-Corezeptor und verhindert so die Zellerkennung. Da viele Viren neben dem CCR5- auch den CXCR4-Corezeptor adressieren, können so nicht alle Viren erfaßt werden. Viele Viren adressieren beide Rezeptoren (dual/mixed-Viren)[86]. Dadurch kann es im Laufe der Therapie mit Maraviroc zu einem Wechsel von R5- zu X4-Viren kommen und so zum Therapieversagen dieser neuen Verbindungsklasse.

In der Wirtszelle wird das als RNA vorliegende Viruserbgut freigesetzt und durch die viruseigene Reverse Transkriptase (RT) in eine doppelsträngige DNA umgeschrieben. Dieses Enzym war eines der ersten Targets für die Entwicklung von HIV-Therapeutika. Als Inhibitoren werden u.a. Nukleosidanaloga (NRTI) eingesetzt. Bei dem Aufbau der neuen DNA werden sie als „falsche Bausteine“ eingebaut und erzwingen so den Abbruch der Synthese. Weiterhin werden auch nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) in der Therapie verwendet. Diese Substanzen binden in der Nähe des aktiven Zentrums. Durch eine Konformationsänderung wird der Zugang zum katalytischen Zentrum verhindert, was zu einer verlangsamten Aktivität des Enzyms führt.

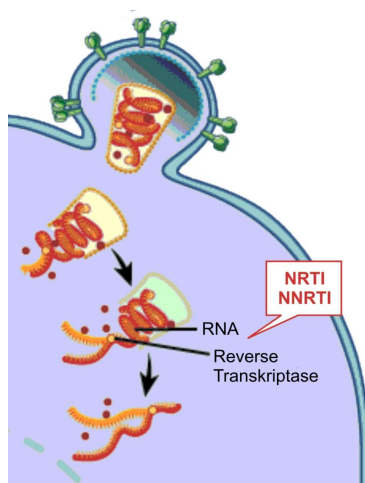


Abbildung 1.18: ÜBERSETZUNG DER VIRALEN RNA IN PROVIRALE DNA DURCH DIE REVERSE TRANSKRIPTASE

*modifiziert nach [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov)*

Ein neueres Target ist die HIV-Integrase (INI). Dieses Enzym ist für den Einbau der neuen viralen DNA in das Wirtsgenom verantwortlich[87].

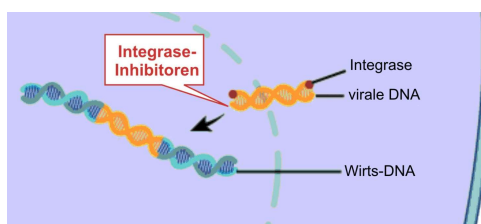


Abbildung 1.19: EINBAU DER VIRALEN DNA IN DAS WIRTSGENOM

*modifiziert nach [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov)*

Bei der Reifung der neuen Viren spielt die HIV-Protease eine entscheidende Rolle. Im Anschluß an die Transkription der Viruserbinformation entsteht nach Translation der viralen *mRNA* ein großes Vorläuferprotein. Für die Bildung neuer, infektiöser Viren muß dieses Precursorprotein mit Hilfe der HIV-Protease in seine Einzelteile gespalten werden. Neben der HIV-Protease sind daran auch zelleigene Proteasen beteiligt. Anschließend werden in der Reifephase (Maturation) aus den Strukturproteinen, den drei Virusenzymen (Reverse Transkriptase, Integrase, HIV-Protease) und zwei RNA-Kopien neue Viren zusammengesetzt, die nach ihrer Freisetzung weitere Zellen infizieren. Durch Hemmung der

an der Proteinspaltung beteiligten Proteasen wird die Bildung reifer, aktiver Viren verhindert. Die HIV-Protease besitzt dadurch eine Schlüsselrolle in der Virusvermehrung. Bisher gibt es zwei Gruppen von wirksamen Proteaseinhibitoren (PI). Zunächst wurden in Anlehnung an das Substratprotein peptidische Inhibitoren (PPI) entwickelt. Diese hemmen die Protease kompetitiv mit einer hohen Affinität zum aktiven Zentrum. Durch die hohe Affinität dieser Verbindungsklasse zum Cytochrom-P-450-Enzymsystem sind Wechselwirkungen mit zahlreichen anderen Wirkstoffen zu erwarten. Als eine häufige Nebenwirkung wurden Lipodystrophie, Hyperlipoproteinämien oder Störungen des Glukosestoffwechsels beobachtet. Als bisher einziger nichtpeptidischer PI ist Tripanavir (Aptivus<sup>®</sup>) auf dem Markt.

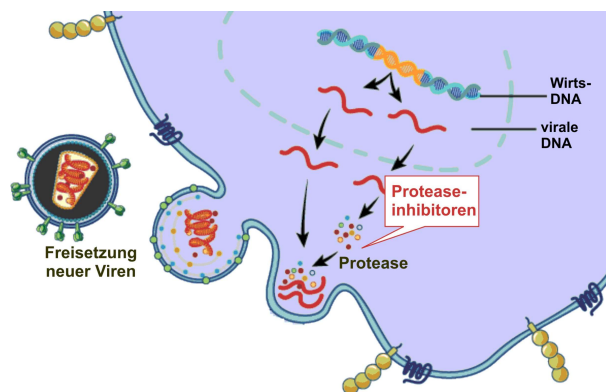


Abbildung 1.20: MATURATION DER HI-VIREN

modifiziert nach [www.niaid.nih.gov](http://www.niaid.nih.gov)

Bei der HAART werden die verschiedenen Inhibitoren miteinander kombiniert, um eine lange Wirksamkeit zu gewährleisten und Resistenzenentwicklungen zu vermeiden. Empfohlen wird die Kombination von NRTI mit NNRTI, PI oder INI (s. Tabelle 1.4). Der Entryinhibitor Maraviroc wird zur Zeit als Primärtherapie in den Leitlinien nicht empfohlen und ist nur in Einzelfällen eine Option. Vor der Anwendung müssen dual- oder X4-trope Viren ausgeschlossen werden. Dann sind Kombinationen mit geboosterten PI (Atazanavir, Lopinavir, Darunavir, Saquinavir, Fosamprenavir, Tipranavir) oder NNRTI (Efavirenz/ohne PI, Nevirapine/ohne PI, Etravirine/mit PI) möglich.

Zur Zeit befinden sich neue antiretrovirale Substanzen in verschiedenen Phasen klinischer Studien. Darunter sind auch neue Substanzklassen, z.B. Maturations-Inhibitoren, die in den Reifungsprozess eingreifen und so zur Produktion inaktiver Viren führen[88].

Tabelle 1.4: KOMBINATIONSSCHEMA DER HAART

| <i>Kombinationspartner 1</i>     | <i>Kombinationspartner 2</i>          |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| <b><i>NRTI-Kombinationen</i></b> | <b><i>NNRTI</i></b>                   |
| Tenofovir/Emtricitabin           | Nevirapine                            |
| Abacavir/Lamivudin               | Efavirenz                             |
| Zidovudin/Lamivudin              | Rilpivirin                            |
| Tenofovir/Lamivudin              | <b><i>PI</i></b>                      |
| Didanosin/Emtricitabin           | Atazanavir                            |
| Didanosin/Tenofovir              | Darunavir                             |
|                                  | Fosamprenavir                         |
|                                  | Lopinavir/Ritonavir (Booster)         |
|                                  | <i>Alternative:</i>                   |
|                                  | <i>Saquinavir/Ritonavir (Booster)</i> |
|                                  | <b><i>INI</i></b>                     |
|                                  | Raltegravir                           |

entnommen aus: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion 2010 (DAIG, Österreichische AIDS Gesellschaft) und [www.hivleitfaden.de](http://www.hivleitfaden.de)

### 1.3.1 Probleme der HIV-Therapie

Das Auftreten von Resistenzen ist angesichts der hohen Mutationsrate der HI-Viren ein großes Problem in der HIV-Therapie. Verantwortlich dafür ist die Reverse Transkriptase. Bei der Transkription besteht ein hohes Risiko von Ablesefehlern, da das Enzym über weniger Korrekturmechanismen verfügt als andere Polymerasen. Während der Virusvermehrung können auf diese Weise unterschiedliche Virusspezies entstehen, die auf antiretrovirale Therapien unterschiedlich ansprechen. Genotypische und phänotypische Resistenzen führen zu einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber antiretroviralen Substanzen[89; 90]. Dabei sind häufig Kreuzresistenzen zu beobachten. Je wirksamer die Virusvermehrung unterdrückt wird, desto weniger Replikationsfehler können entstehen und umso länger ist eine HAART wirksam. Aber auch die beste Suppressionsrate kann eine Resistenzentwicklung der HI-Viren nicht unterbinden. Aus diesem Grund werden von den Fachgesellschaften Mono- und Zweifachtherapien nicht empfohlen. Durch die gängigen Kombinationen in der HAART können eventuelle Resistenzen weitestgehend kompensiert und ein Versagen der Therapie eingeschränkt bzw. verzögert werden (Tabelle 1.4)[91].

Neben der viruseigenen Resistenz sind aber auch körpereigene Resistenzen problematisch. Durch verschiedene Metabolisierungs- und Transportmechanismen werden die meisten antiretroviralen Therapeutika in ihrer Wirksamkeit eingeschränkt oder gänzlich inaktiviert. Viele sind CYP-Substrate und unterliegen einem ausgeprägten First-Pass-Effekt. Aber auch gravierende Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen oder Nahrungsbestandteilen sind die Folge. Die Pharmakokinetik wird außerdem durch verschiedene Transportvorgänge beeinflusst. Viele Verbindungen, vor allem Proteaseinhibitoren, sind Substrate von ABC-Transportproteinen. Als P-gp-Substrate besitzen viele PI eine eher schlechte Bioverfügbarkeit (4-65 %) und unterliegen der zellulären MDR. Dadurch sind oft hohe Dosierungen nötig, die zu zahlreichen Nebenwirkungen führen.

Eine weitere Möglichkeit des HIV sich vor den therapeutischen Verbindungen zu schützen, ist die Bildung von Virenreservoirs in sogenannten „sanctuary sites“. Solche Zellreservoirs entstehen schon sehr früh, oft bevor die Infektion diagnostiziert wird. Ein frühzeitiger Beginn der HAART kann die Reservoirbildung also nicht verhindern[92; 93]. Eine vollständige Entfernung der Viren aus dem Körper ist dadurch nicht möglich. Unterschiedliche Zellpopulationen und Kompartimente können als Reservoir dienen, z.B. CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten, Makrophagen, Zellen der Lymphknoten, des Thymus und des Leber-Epitheliums[94; 95]. Auch Organe, die durch eine Blut-Gewebe-Barriere für verschiedene andere Erreger, Immunzellen oder Medikamente nur schwer zugänglich sind, werden als Reservoir genutzt. Vor allem Gehirn, Augen und Hoden sind betroffen[96; 97]. Als wichtigstes Reservoir gelten ruhende CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten. Diese fungieren in der Immunabwehr als Gedächtniszellen. Hier persistiert das Virus über Jahre bis die Zellen aktiviert werden, z.B. durch einen Antigenkontakt bei opportunistischen Infektionen. Dadurch wird auch die Virusreplikation reaktiviert.

Als neurotropes Virus infiziert HIV häufig auch Zellen des zentralen Nervensystems. Dort werden vor allem Makrophagen, Mikrogliazellen und Astrozyten befallen. Letztere sind in der Lage, eine Langzeitinfektion zu tolerieren und fungieren hier als Reservoir persistierender Viren[98]. Dadurch kann es zu schweren neurologischen Schädigungen kommen, wie Depressionen, Antriebs-, Gedächtnis- und Bewegungsstörungen bis zur schweren Demenz, die das Krankheitsbild von Neuro-AIDS bestimmen[99]. Die AIDS-assoziierte Demenz stellt inzwischen die Hauptursache für Demenzen bei HIV-Patienten unter 40 Jahren dar. Die Einführung der HAART konnte die Inzidenz zwar um die Hälfte reduzieren, allerdings sind in den Industrieländern noch immer ein Drittel der Infizierten von diesen Symptomen betroffen. Durch eine höhere Lebenserwartung von langzeitinfizierten Patienten wird dieses neurologische Krankheitsbild weiterhin von klinischer Bedeutung sein. Hier sto-



ßen die Wirkstoffe der HAART an ihre Grenzen. Vor allem Proteaseinhibitoren sind als P-gp-Substrate nicht in der Lage die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Eine adäquate antiretrovirale Therapie im Gehirn ist so bisher noch nicht möglich.

### 1.3.2 HIV-Protease und HIV-Proteaseinhibitoren

Die HIV-Protease ist für den Vermehrungszyklus von zentraler Bedeutung. *Navia et al.* charakterisierten das Enzym erstmals 1989[100]. Die HIV-Protease gehört zur Familie der Aspartyl-Proteasen und besteht aus zwei identischen Hälften mit jeweils 99 nicht kovalent verknüpften Aminosäuren. Durch den homodimeren Aufbau besitzt das aktive Zentrum eine  $C_2$ -Symmetrie (Abb. 1.21.A).

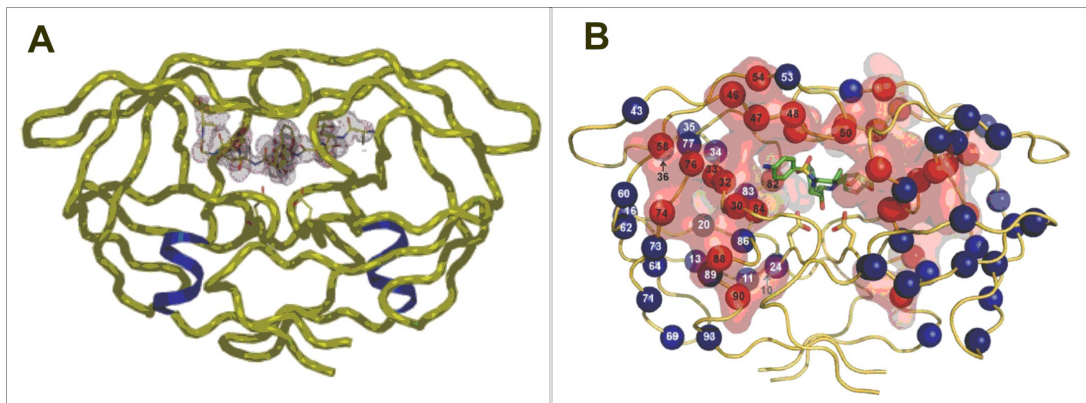


Abbildung 1.21: STRUKTUR DER HIV-1-PROTEASE

*A: Kristallstruktur der HIV-1-Protease nach Das et al.[101], B: Mutationsstellen in der HIV-Protease-Struktur verantwortlich für die Ausbildung von Resistenzen, nach Pokorná et al.[102]*

Das HIV-Genom besteht aus den drei Sequenzen für die Bildung infektiöser Viren (*gag*, *pol* und *env*) und zusätzlichen sechs regulatorischen und akzessorischen Genen (*tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr*, *vpu*; Abb. 1.22). Nach der Translation werden die Vorläuferproteine *gag* und *gag-pol* von der Protease in die entsprechenden Strukturproteine und Enzyme gespalten. Aus dem *gag*-Protein werden Kapsid, Nukleokapsid und Matrix gebildet, das *gag-pol*-Protein wird in die Enzyme Protease, Reverse Transkriptase und Integrase sowie in die Strukturproteine gespalten. Das *env*-Genprodukt wird durch zelleigene Proteasen in die für die Zellerkennung notwendigen Oberflächenglycoproteine (gp120) und die Transmembranglycoproteine (gp41) gespalten[103].



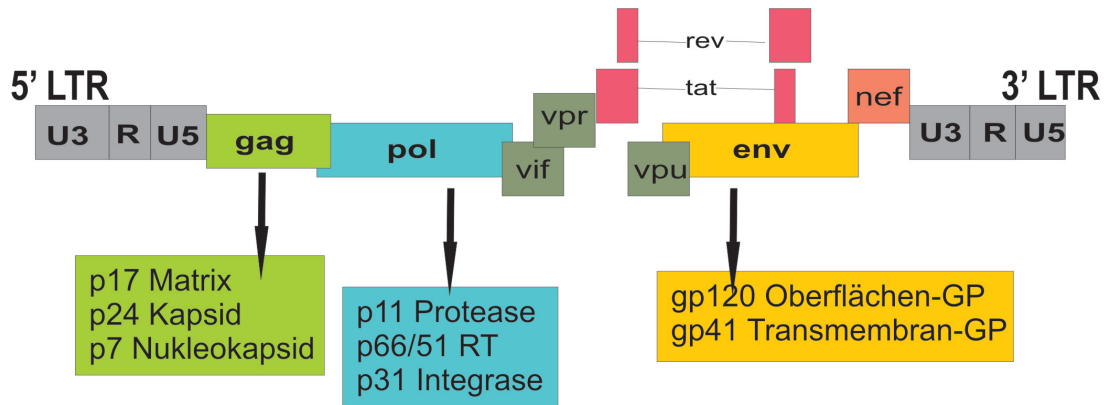


Abbildung 1.22: AUFBAU DES HIV-GENOMS UND SPALTPRODUKTE DER HIV-PROTEASE

Protease-Inhibitoren bilden dadurch einen wichtigen Bestandteil der HAART. Leider führen Mutationen im Protease-Gen zu vermehrten Resistenzen gegen diese Verbindungen (Abb. 1.21.B). Daher ist die Suche nach neuen Verbindungen, die auch gegen resistente Viren wirksam sind, von großer Bedeutung. Zur Zeit befinden sich neue Verbindungen in verschiedenen Phasen der klinischen Testung. Darunter sind vor allem peptidische Inhibitoren, die meist Strukturanaloga bekannter PI darstellen (Abb. 1.23)[102]. PL-100 ist ein Lysin-Sulfonamid-Inhibitor (*Merck*), der ein gutes Kreuzresistenzprofil besitzt und gegen PI-multiresistente Viren wirken soll. Die bisherigen Ergebnisse der Phase-II-Studie waren vielversprechend. Dennoch wurde die Weiterentwicklung seitens der Firma eingestellt, um die Entwicklung von PL-100-Prodrugs voranzutreiben. PPL-100 (MK8122, ein Prodrug von PL-100) wird inzwischen in Phase-I-Studien untersucht[104].

SM309515 zeigte in Phase-I-Studien eine gute Wirkung gegen HIV-Mutanten. Wahrscheinlich ist für diese Verbindung eine Ritonavir-Boosterung notwendig[105].

Brecanavir ist ein Tryosyl-Sulfonamid-Inhibitor (*GlaxoSmithKline*). Die Verbindung besitzt eine geringe Plasmaeiweißbindung und eine hohe Affinität bei resistenten Viren. *In vitro* war die Verbindung aktiver als die bisher zugelassenen PI (Aprenavir, Indinavir, lopinavir, Atazanavir, Tripanavir und Darunavir). Allerdings wurde 2006 die Entwicklung aufgrund schlechter pharmakokinetischer Ergebnisse in Phase-II gestoppt[106].

TMC-310911 besitzt eine dem Darunavir ähnliche Struktur, zeigte aber ein erheblich besseres Resistenzprofil. Zur Zeit wird die Verbindung in Phase-I und -II getestet. Eine Boosterung ist auch hier notwendig (mit TM558445)[107].

Auch GS8374 basiert auf der Struktur von Darunavir mit einer zusätzlichen Phosphonat-Gruppe. Diese funktionelle Gruppe bewirkt eine hohe Affinität zur HIV-Protease mit

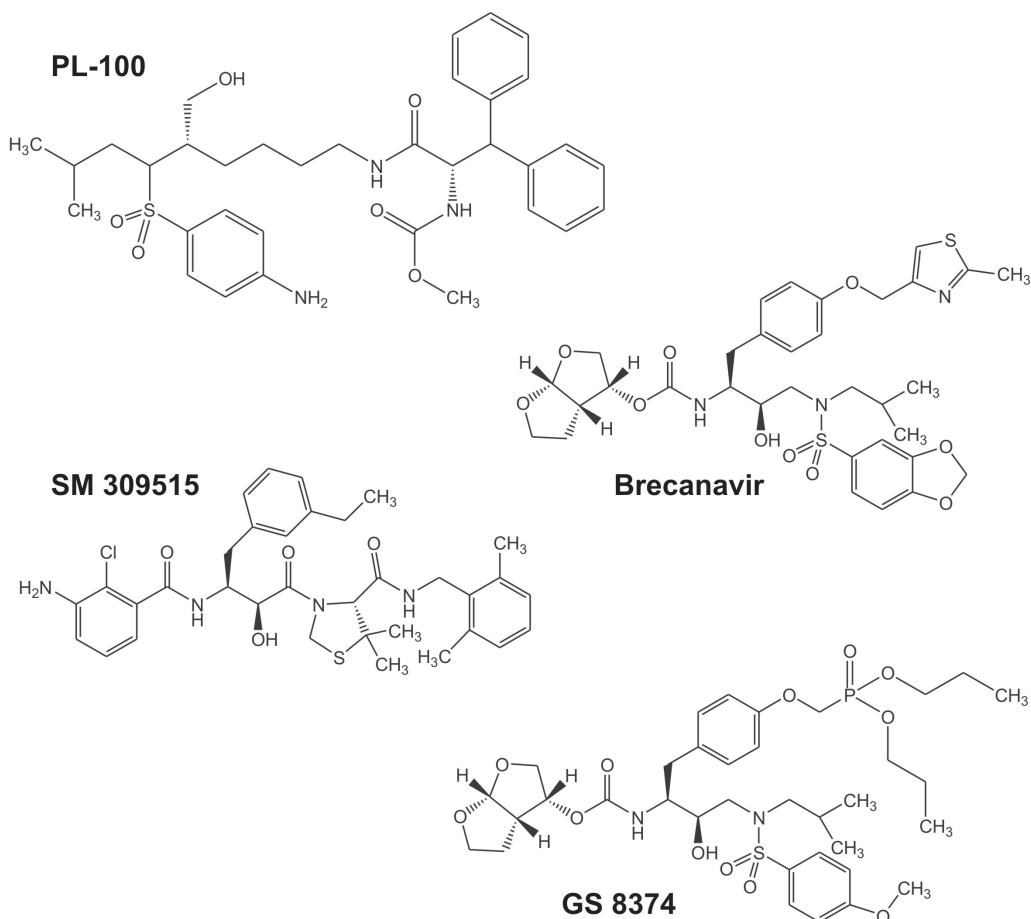


Abbildung 1.23: NEUE PI IN DER PIPELINE

einem guten Resistenzprofil[108].

Peptidische Inhibitoren besitzen eine peptidanaloge Struktur und blockieren als Pseudo-substrat das aktive Zentrum. Die Struktur dieser Wirkstoffklasse birgt allerdings verschiedene Probleme. Durch die schon erwähnte schlechte Bioverfügbarkeit, die Entwicklung von Multidrug Resistenzen und die hohe Metabolisierungsrate erhöht sich das Risiko von Therapieversagern. Durch hohe Dosierungen leiden viele Patienten unter den Nebenwirkungen. Daher ist die Entwicklung nicht-peptidischer Inhibitoren von großer Bedeutung. Mit der GRL-Serie, entwickelt von *Gosh et al.*, wurden hochaktive Verbindungen mit einem guten Resistenzprofil synthetisiert[109; 110]. Ausgehend von der Darunavir-Struktur wurde der *P2*-Bis-Tetrahydrofuran-Rest durch Hexahydrocyclopentafuranyl-Reste (GRL-06579A) ersetzt und die *P2-P1'*-Position der Grundstruktur durch Pyrrolidinon- und Oxazolidinon-Derivate (GRL 02031) modifiziert[109; 110].

Eine vielversprechende Substanzklasse der cyclischen Harnstoffe wurde schon 1994 von

Lam *et al.* charakterisiert[111]. Verschiedene Derivate mit siebengliedriger Ringstruktur wurden dargestellt, die durch ihren symmetrischen Aufbau in der Lage sind, die  $C_2$ -Symmetrie im aktiven Zentrum auszunutzen[112; 113; 114]. Aufgrund von schlechten pharmakokinetischen Ergebnissen wurde die Weiterentwicklung eingestellt[115]. Auch ver-

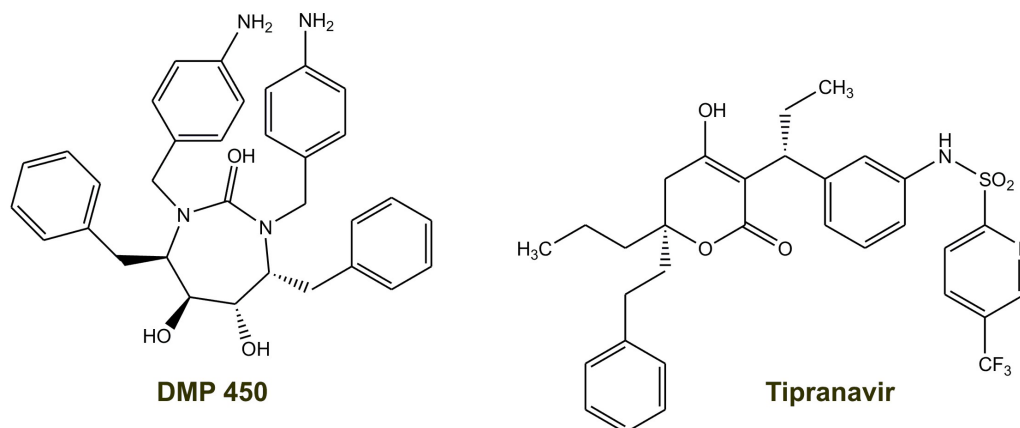


Abbildung 1.24: NICHT-PEPTIDISCHE PI

schiedene pharmakologisch aktive Verbindungen wie Warfarin oder Phenprocoumon wurden in Screening-Untersuchungen als PI identifiziert. Der Einsatz ist in der HIV-Therapie aufgrund ihrer starken pharmakologischen Hauptwirkung als Vitamin-K-Antagonist aber eher unwahrscheinlich. Die Strukturen wurden allerdings zur Grundlage für die Entwicklung einer neuen Substanzklasse. Als Struktur-Analogen schaffte es lediglich Tipranavir, ein 4-Hydroxydihydropyron, als einziger nicht-peptidischer PI auf den Markt[116].

Hilgeroth beschrieb als weitere Klasse nicht-peptidischer PI zentrosymmetrische, käfigdimere 1,4-Dihydropyridine (Abb. 1.13)[117]. Diese untoxischen Verbindungen zeigten *in vitro* eine sehr gute Inhibition der HIV-Protease. Weiterführende Untersuchungen lassen vermuten, daß eine symmetrische Struktur für eine potente Hemmung nicht notwendig ist. Asymmetrische Käfigdimere zeigten zum Teil eine bessere Inhibition als ihre symmetrischen Analoga. Wahrscheinlich ist die hohe Flexibilität des dimeren Enzyms für den asymmetrischen Bindungsmodus verantwortlich[48]. Die Vertreter dieser Strukturklasse zeichnen sich zusätzlich durch eine sehr geringe Zytotoxizität sowie eine fehlende Plasma-Eiweiß-Bindung aus[118]. Weiterhin wurden für diese Verbindungsklasse sehr gute P-gp inhibierende und damit auch MDR modulierende Eigenschaften beschrieben[119; 120]. Dieser duale Wirkmechanismus bietet gegenüber anderen HIV-Protease-Hemmern einen großen Vorteil. In Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen könnten auch schwer zugängliche Virenreservoirs therapiert werden.



## 2 Zielstellung der Arbeit

In der Krebstherapie sind P-gp vermittelte Resistenzen nach wie vor ein großes Problem. Ein wirksamer Modulator dieser MDR steht bisher noch nicht zur Verfügung. Die Therapien anderer Erkrankungen, wie verschiedene Demenzformen oder Epilepsie, könnten von P-gp-Inhibitoren profitieren. Durch Hemmung des Transporters an der Blut-Hirn-Schranke können Therapeutika schon bei niedriger Dosierung an den Zielort gelangen. Auch in der HIV-Therapie spielt P-gp eine therapiebeeinflussende Rolle. P-gp-geschützte Virenreservoirs könnten mit Hilfe von P-gp-Inhibitoren einer Therapie zugänglich gemacht werden. Durch die verschiedenen antiretroviralen Therapeutika, die teilweise Substrate von ABC-Transportern sind, kann zu dem die Expression dieser Transportproteine induziert werden. Dies hat wiederum erhebliche Auswirkungen auf verschiedene HIV-Folgerekrankungen, z.B. NHL, und deren Behandlung. Die Entwicklung von Therapeutika mit kombinierten MDR-modulierenden und HIV-Protease-inhibierenden Eigenschaften könnten in dieser Hinsicht einen großen Fortschritt in der HIV-Therapie bedeuten.

Bisher synthetisierte käfigdimere 1,4-Dihydropyridine durch *Hilgeroth* und *Wollmann* zeigten eine gute Inhibition der HIV-1-Protease[117; 121]. Als nichtpeptidische, untoxische Inhibitoren stellen diese Verbindungen eine neue Klasse von Proteaseinhibitoren dar. Aufgrund ihrer  $C_2$ -symmetrischen Struktur wurde ein Angriff am  $C_2$ -symmetrischen Zentrum der HIV-1-Protease vermutet. *Richter* und *Coburger* untersuchten diese neue Verbindungsklasse auf ihre MDR-modulatorischen Eigenschaften durch Hemmung verschiedener ABC-Transportproteine. In diesen Arbeiten zeigten diese Verbindungen eine hohe inhibitorische Aktivität auf P-gp, BCRP und MRP-4. Auch für die Targetstrukturen MRP-4 wird ein symmetrischer Bindungsmodus diskutiert[119; 120].

Ziel dieser Arbeit ist die Synthese weiterer käfigdimerer Verbindungen mit variierten Substituenten an den aromatischen Resten. Dabei sollen symmetrische, homodimere Verbindungen mit 2- und 4-Hydroxymethylengruppen sowie asymmetrische, heterodimere Käfigstrukturen hergestellt werden, die auf ihre inhibitorische Aktivität an P-gp bzw.

HIV-1-Protease getestet werden.

Zunächst werden asymmetrische, heterodimere Käfigverbindungen als potentielle HIV-1-Protease-Inhibitoren synthetisiert. Der Austausch einer *N*-Benzyl-Gruppe durch eine *N*-*t*-Boc- bzw. eine *N*-Phenoxycarbonyl-Gruppe führt zur Aufhebung der Molekülsymmetrie. Durch den Einbau von *p*-Methoxy-Gruppen an die verbleibenden aromatischen Reste wird die Symmetrie weiter reduziert. Die Darstellung erfolgt analog der von *Hilgeroth* beschriebenen Synthese aus zwei verschiedenen monomeren Derivaten.

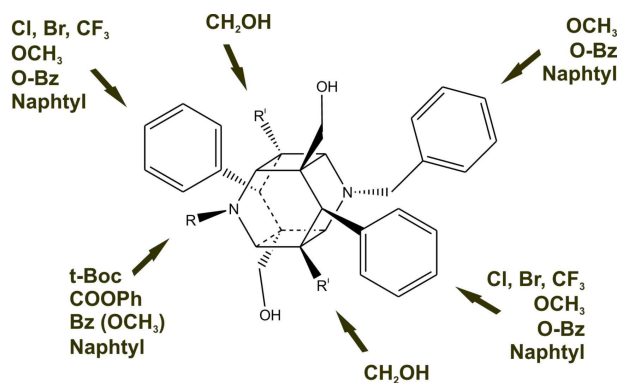


Abbildung 2.1: ZIELSTRUKTUREN DER KÄFIGDIMEREN 1,4-DIHYDROPYRIDINE

Die symmetrischen homodimeren Käfigverbindungen sollen hinsichtlich der P-gp-Hemmung weiterentwickelt werden. Frühere Untersuchungen zeigten einen Vorteil für die Verbindungen mit *N*-Benzyl-Resten. In diese Verbindungen sollen nun neue Substituenten mit elektronenziehenden (Cl-, Br-, CF<sub>3</sub>-) und lipophilen (Naphtyl-, Methyl-Gruppen) Eigenschaften bzw. mit der Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen (Methoxy-Funktionen) eingeführt werden. Die Methoxy-Funktionen sollen zudem stellungsvariiert eingebaut werden. Des Weiteren sollen käfigdimere Strukturen mit nur zwei Hydroxymethylengruppen aus asymmetrisch substituierten Monomeren mit variierten Substituenten (CH<sub>3</sub>-, OCH<sub>3</sub>-) an den beiden Phenyl-Resten dargestellt werden. Bei dieser Verbindungsgruppe wird in Abhängigkeit von der Anzahl der Wasserstoffbrückenpartner eine verbesserte Inhibition vermutet.

Auch die monomeren Strukturen sollen auf ihre MDR-modulierenden Eigenschaften untersucht werden. Die 1,4-Dihydropyridinstrukturen sind schon seit längerem für eine sehr gute P-gp-Inhibition bekannt. Die Strukturen der Zielverbindungen wurden nach Struktur-Wirkungsbeziehungen des Calciumkanal-Blockers Nifedipins abgeleitet. Für die primäre pharmakologische Wirkung des Nifedipins wurden die Methyl-Substituenten an 2- und

6-Position und die Carbonyl-Funktionen in 3- und 5-Position des 1,4-Dihydropyridin-Ringes identifiziert[122].

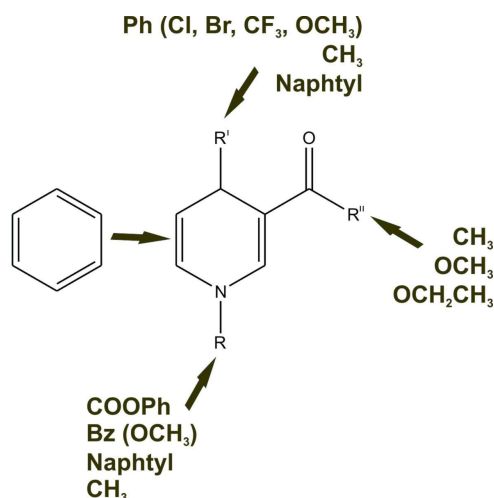


Abbildung 2.2: ZIELSTRUKTUREN DER MONOMEREN 1,4-DIHYDROPYRIDINE

Die nach *Triggle et al.* für die Calciumkanal-hemmende Wirkung verantwortlichen Strukturelemente sollen entsprechend modifiziert werden[122]. Die 2- und 6-Substituenten, sowie die 5-Carbonylfunktion wurde entfernt und ein Substituent am Stickstoff eingeführt, der die Stabilität der Substanzen gegenüber Licht und oxidativen Einflüssen erhöht. Verschiedene Substituenten sollen an C3, C4 und am Stickstoff variiert werden, um den Einfluß auf die Pgp-Inhibition zu untersuchen. 1,4-Dihydropyridinen mit unterschiedlichen Resten am C4 und Stickstoffatom sollen mit einer erhöhten Lipophilie eine gesteigerte P-gp-Aktivität bedingen.

Die biologische Testung der dieser Arbeit zugrunde liegenden Verbindungen umfaßt einen fluorimetrischen *in vitro* Assay zur Bestimmung der HIV-1-Protease-Inhibition, die Untersuchung der MDR-Modulation mittels Zelltestung und FACS-Analyse an einer murinen T-Lymphomzelllinie.





# 3 Synthese der Zielverbindungen

## 3.1 3-substituierte 1,4-Dihydropyridin-Derivate

### 3.1.1 Synthesekonzept

Grundlage für die Darstellung der asymmetrisch substituierten 1,4-Dihydropyridine bildet die von *Comins et al.* beschriebene Synthesevorschrift[123]. Nach Acetylierung 3-substituierter Pyridine am Ringstickstoff ist der Angriff einer Grignardverbindung möglich. Aufgrund der Delokalisation der positiven Ladung des nach der Acetylierung entstandenen Pyridiniumions erfolgt dieser nucleophile Angriff der Grignardverbindung an den Positionen 2, 4 und 6 des Pyridinringes (Abb. 3.1). *Comins* konnte zeigen, daß auch bei tiefen Temperaturen oder bei Anwesenheit verschiedener Gruppen, wie Estern oder Halogeniden, dieser Reaktionsschritt quantitativ am Pyridinring erfolgt. Durch Modifikation der Reaktionsbedingungen konnte die Addition der Grignardverbindung quantitativ an Position 4 gelenkt werden. Hierfür setzte *Comins* katalytische Mengen von  $\text{CuI} \cdot \text{SMe}_2$  ein. Durch Kombination mit Dimethylsulfid konnte die Löslichkeit und Effektivität des  $\text{CuI}$  gesteigert werden[123]. Bei späteren Untersuchungen wurde die katalytisch gleichwertige und weniger geruchsintensive Mischung aus  $\text{CuI} \cdot 2\text{LiCl}$  eingesetzt[124]. Intermediär bildet dieser Katalysator mit den Grignard-Verbindungen organische Kupfer-Magnesium-Verbindungen (*Normant-Reagenzien*)[125], die regioselektiv an Position 4 der aktivierten Pyridiniumionen angreifen.

Auf dieser Grundlage werden die 3-substituierten 1,4-Dihydropyridine dargestellt. Die Art der Substituenten und deren Substitutionsmuster an den Positionen 1, 3 und 4 des Dihydropyridinringes bzw. am 4-Phenyl-Ring werden nach folgenden Kriterien variiert. Die Aromatizität der Zielstrukturen soll durch Einführung elektronenschiebender Substituenten (Methyl-, Methoxy-Gruppen) am 4-Phenyl-Substituenten und durch  $\pi$ -Elektronen er-

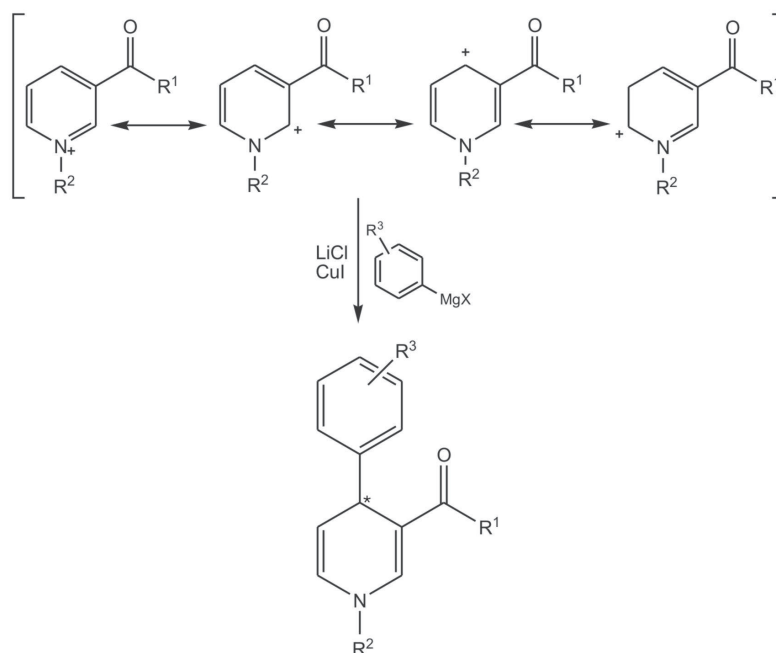


Abbildung 3.1: GRIGNARD-ADDITION AM AKTIVIERTEM PYRIDINIUMRING

weiterte Systeme, wie Naphtylreste, erhöht sowie durch elektronenziehende Substituenten (Chlorid-, Bromid-, Trifluormethyl-Reste) verringert werden. Stellungsvariierte Methoxy-Substituenten sollen als zusätzliche Wasserstoffbrückenakzeptoren die inhibitorische Aktivität erhöhen und gleichzeitig Aussagen über den Einfluß der Position dieser Funktionen liefern. An C3 der Dihydropyridin-Grundstruktur werden verschiedene Carbonyl-Funktionen (Acetyl, Methyl- und Ethylester) und am Stickstoff Phenoxy-carbonyl- und verschiedene Alkylsubstituenten (Methyl, Benzyl) eingeführt. Dabei wird hier das Substitutionsmuster einiger Phenylreste wiederholt.

Neben der Grignard-Addition wird eine alternative Syntheseroute verfolgt. Über eine Michael-Addition aus einem Zimtaldehyd und einem Enamin in Anwesenheit von Eisen(III)chlorid-Hexahydrat werden die entsprechenden 1,4-Dihydropyridine erhalten. Über diesen Syntheseweg entstehen die *N*-Benzyl- und die Naphtyl-1,4-dihydropyridine.

### 3.1.2 Synthese der *N*-Phenoxy-carbonyl-Derivate

Die Aktivierung der 3-substituierten Pyridine erfolgt mit Phenylchloroformiat. Anschließend findet eine Grignard-Addition statt, die unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen regioselektiv an C4 erfolgt. Durch Wahl der entsprechenden Pyridin-

Grundkörper und Grignard-Reagenzien können die Substituenten an C3 und C4 variiert werden[126]. Laut *Comins* haben verschiedene Säurechloride Einfluß auf die Regioselek-

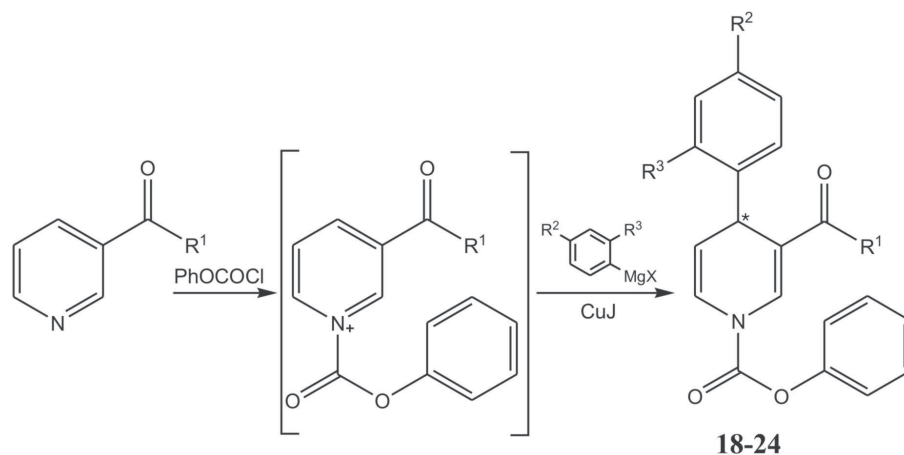


Abbildung 3.2: DARSTELLUNG DER N-PHENOXYCARBONYL-DIHYDROPYRIDINE **18-24**

tivität und Ausbeute der Grignard-Reaktion[126]. Bei Reaktionsbedingungen von  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  und Kupfer-(I)-katalyse erwies sich Phenylchloroformiat als das Säurechlorid mit den höchsten Ausbeuten (ca. 80-90 %) an 1,4-Dihydropyridin[127]. Die Produkte wiesen im Gegensatz zu den *N*-acetylierten Verbindungen eine erhöhte Stabilität gegenüber oxidativen Einflüssen auf.

Tabelle 3.1: SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN **18-24**

|           | $R^1$                          | $R^2$            | $R^3$            |
|-----------|--------------------------------|------------------|------------------|
| <b>18</b> | CH <sub>3</sub>                | CH <sub>3</sub>  | H                |
| <b>19</b> | CH <sub>3</sub>                | H                | OCH <sub>3</sub> |
| <b>20</b> | CH <sub>3</sub>                | OCH <sub>3</sub> | H                |
| <b>21</b> | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                | H                |
| <b>22</b> | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>  | H                |
| <b>23</b> | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> |
| <b>24</b> | OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                |

Als Ausgangsstoffe für die dargestellten *N*-Phenoxy carbonyl-1,4-dihydropyridine dienen 3-Acetylpyridin und Ethylnicotinat. Für diese Derivate existieren zwei Rotationsisomere. Da die *N*-Phenoxy carbonyl-Gruppe durch den partiellen Doppelbindungscharakter der N-C-Bindung in ihrer freien Drehbarkeit gehindert ist, liegen die Verbindungen gleichzeitig als *E*- und *Z*-Form vor.

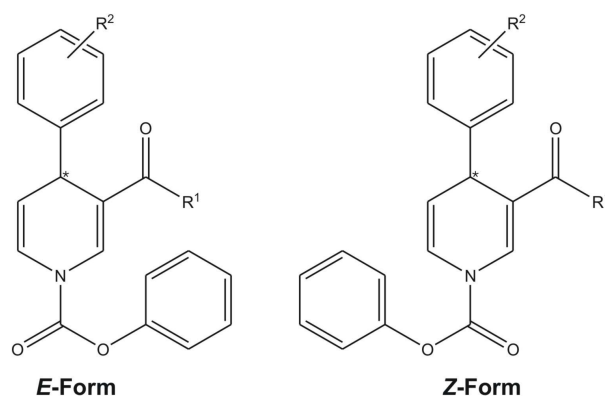


Abbildung 3.3: ROTATIONSISOMERE DER N-PHENOXYCARBONYL-DERIVATE

Dadurch ergeben die Signale der Protonen des Dihydropyridinringes an Pos. 2, 5 und 6 im  $^1\text{H}$ NMR-Spektrum breite, unscharfe Signale, die auf die magnetische Anisotropien der Carbonyl- und Phenylgruppe zurückzuführen sind. Durch den starken Entschirmungseffekt der Carbonylgruppe werden die Signale dieser Protonen ins Tieffeld verschoben (Tabelle 3.2). Zusätzlich entsteht durch die Addition der Grignard-Verbindungen an C4

Tabelle 3.2: CHEMISCHE VERSCHIEBUNGEN  $\delta$ [ppm] VON H2, H5 UND H6 VON **18-24**

|           | H2   | H5        | H6         |
|-----------|------|-----------|------------|
| <b>18</b> | 8,08 | 5,31      | 7,00       |
| <b>19</b> | 8,22 | 5,35-5,39 | 6,85-6,92* |
| <b>20</b> | 8,07 | 5,31      | 6,88-6,96  |
| <b>21</b> | 8,13 | 5,26      | 6,99       |
| <b>22</b> | 8,15 | 5,24      | 6,94-6,99  |
| <b>23</b> | 8,28 | 5,30      | 6,84-6,96* |
| <b>24</b> | 8,14 | 5,25      | 6,95-7,00  |

\* vom Multiplett der aromatischen Protonen überlagert

des Dihydropyridinringes ein Chiralitätszentrum. Der Angriff des Grignard-Reagenzes verläuft nicht stereoselektiv. Daher liegen hier *R*- und *S*-Enantiomere im Verhältnis 1:1 vor. Das Vorhandensein beider Enantiomere wurde in vergangenen Arbeiten unserer Arbeitsgruppe bestätigt[127]. Bei Untersuchungen zur Photodimerisierung konnten symmetrische und asymmetrische 6,12-Diazatetrakis-homocubane, als Dimerisierungsprodukte zweier gleicher oder unterschiedlicher Enantiomere, nachgewiesen werden (s. Kap. 3.3.3). Die Protonen der 3-Ethoxycarbonylgruppe des diastereomeren Moleküldimers sind im

$^1\text{H}$ NMR-Spektrum nicht mehr magnetisch äquivalent und spalten daher nicht mehr als Quartett und Triplett, sondern als  $\text{ABX}_3$ -System. Der AB-Teil stellt ein symmetrisches Multiplett bei ca.  $\delta = 4,1$  ppm mit einer Intensitätsverteilung von 1:3:3:1 dar. Die geminale Kopplung der Methylenprotonen (A/B) liegt bei  $^2\text{J} = 10,8$  Hz und die vicinale Kopplung ( $\text{CH}_2/\text{CH}_3$ ) bei  $^3\text{J} = 7,1$  Hz. Der  $\text{X}_3$ -Teil spaltet als Triplett bei etwa  $\delta = 1,1$  ppm mit der gleichen vicinalen Kopplung  $^3\text{J} = 7,1$  Hz auf.

### 3.1.3 Synthese der N-Alkyl-Derivate

#### 3.1.3.1 Grignard-Reaktion

Für die Synthese der *N*-Alkyl-1,4-dihydropyridine werden Methyl- oder Ethylnicotinat mit Methyljodid bzw. Benzylbromid in Methanol oder Isopropanol (Vorschrift modifiziert nach *Lamborg et al.* und *Anderson et al.*[128; 129]) zu Pyridiniumsalzen umgesetzt. Anschließend folgt analog zu Abschnitt 3.1.2. eine Reaktion mit einem Grignard-Reagenz zu den entsprechenden *N*-Benzyl-1,4-dihydropyridinen. Für die Einführung von

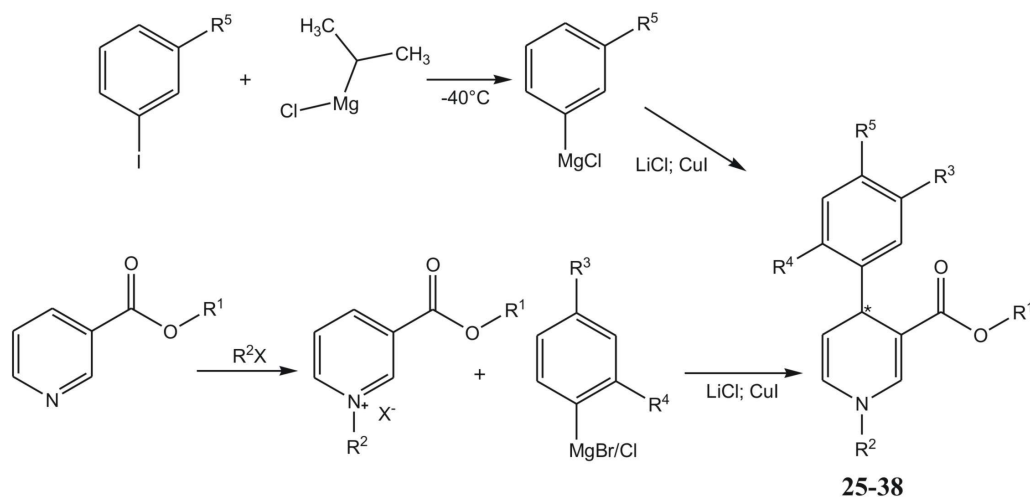


Abbildung 3.4: DARSTELLUNG DER *N*-ALKYL-DIHYDROPYRIDINE **25-38**

Halogensubstituenten an Position 3 des 4-Phenyl-Rings stehen keine kommerziell erhältlichen Grignard-Verbindungen zur Verfügung. Durch Ummetallierung von Isopropylmagnesiumchlorid mit iodierten Aromaten bei tiefen Temperaturen (nach *Knochel et al.*) können die betreffenden 3-Halogenphenylmagnesiumchlorid-Verbindungen hergestellt

werden[130; 131]. Auf diese Weise werden Chlor-, Brom-, Trifluormethyl-Substituenten an den 4-Phenylring eingeführt.

Tabelle 3.3: SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN **25-38**

|           | $R^1$                         | $R^2$           | $R^3$           | $R^4$            | $R^5$            |
|-----------|-------------------------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| <b>25</b> | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub> | H               | H                | H                |
| <b>26</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Bz              | H               | H                | H                |
| <b>27</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Bz              | Cl              | H                | H                |
| <b>28</b> | CH <sub>3</sub>               | Bz              | Cl              | H                | H                |
| <b>29</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Bz              | Br              | H                | H                |
| <b>30</b> | CH <sub>3</sub>               | Bz              | Br              | H                | H                |
| <b>31</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Bz              | CF <sub>3</sub> | H                | H                |
| <b>32</b> | CH <sub>3</sub>               | Bz              | CF <sub>3</sub> | H                | H                |
| <b>33</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Bz              | H               | H                | CH <sub>3</sub>  |
| <b>34</b> | CH <sub>3</sub>               | Bz              | H               | H                | CH <sub>3</sub>  |
| <b>35</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Bz              | H               | OCH <sub>3</sub> | H                |
| <b>36</b> | CH <sub>3</sub>               | Bz              | H               | OCH <sub>3</sub> | H                |
| <b>37</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Bz              | H               | H                | OCH <sub>3</sub> |
| <b>38</b> | CH <sub>3</sub>               | Bz              | H               | H                | OCH <sub>3</sub> |

Tabelle 3.4: CHEMISCHE VERSCHIEBUNGEN  $\delta$ [ppm] VON H2, H5 UND H6 VON **33-38** UND **(24)**

|           | $H2$       | $H5$   | $H6$      |
|-----------|------------|--------|-----------|
| <b>33</b> | 7,30-7,42* | 4,85   | 5,94      |
| <b>34</b> | 7,30-7,41* | 4,86   | 6,11      |
| <b>35</b> | 7,47       | 4,98** | 5,75      |
| <b>36</b> | 7,57       | 4,94   | 5,94      |
| <b>37</b> | 7,27-7,42* | 4,86   | 6,11      |
| <b>38</b> | 7,29-7,51* | 4,85   | 6,10      |
| <b>24</b> | 8,14       | 5,25   | 6,95-7,00 |

\* vom Multiplett der aromatischen Protonen überlagert

\*\* vom Signal von H4 überlagert

Bei dieser Reaktion entstanden mehrere Nebenprodukte, die von den Zielverbindungen nur schwer zu trennen waren. Diese Nebenprodukte wurden detektiert, konnten allerdings nicht vollständig strukturell aufgeklärt werden.

Wie bei den *N*-Phenoxy-carbonyl-Derivaten existieren auch bei den *N*-Alkyl-Verbindungen *R*- und *S*-Enantiomere durch die Anwesenheit eines Chiralitätszentrums am C4, so daß auch hier die gleichen Effekte auf die Ethoxycarbonylgruppe in den <sup>1</sup>H-NMR-Spektren zu sehen sind. Allerdings liegen die *N*-Alkyl-Derivate aufgrund der freien Drehbarkeit des *N*-Benzyl-Restes nicht als Rotationsisomere vor. Die Protonen H2, H5 und H6 erscheinen hier als scharfe Signale, die durch den fehlenden entschirmenden Effekt der Carbonylfunktion der *N*-Phenoxy-carbonyl-Derivate ins Hochfeld verschoben sind.

### 3.1.3.2 Alternative 1,4-Dihydropyridin-Synthese

Die bei der Grignard-Reaktion erhaltenen schwer zu reinigenden Produktgemische machten die Suche nach einer alternativen 1,4-Dihydropyridin-Synthese erforderlich. *Vohra* beschrieb dazu eine Tandem-Cyclisierung verschiedener  $\beta$ -Enaminocarbonyl-Verbindungen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden in Anwesenheit einer Lewis-Säure unter milden Reaktionsbedingungen[132]. Neben Scandium-(III)-triflat wurde Eisen-(III)-

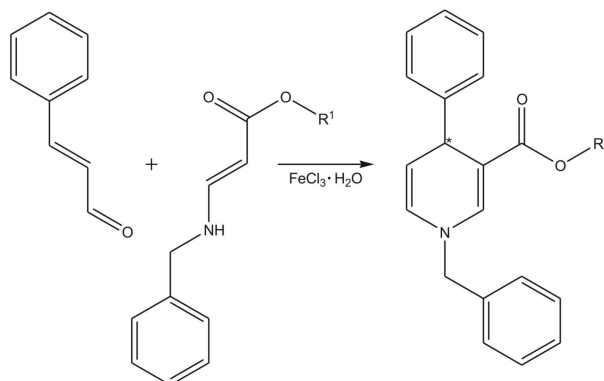


Abbildung 3.5: ALTERNATIVER SYNTHESWEG NACH *Vohra et al. 2006*

chlorid-Hexahydrat als Promotor für die Reaktion verwendet. Die Lewis-Säure ist in der Lage, das ungesättigte Aldehyd zu aktivieren und so für die folgende Michael-Addition zugänglich zu machen. Anschließend erfolgte über eine Kondensationsreaktion der Ring-schluß zum 1,4-Dihydropyridin[132]. Die Substituenten an C4 und am Stickstoff können durch den Einsatz unterschiedlich substituierter Enamine und Zimtaldehyde variiert wer-

den. Dieser Syntheseweg lieferte die 1,4-Dihydropyridine in relativ sauberen Gemischen mit guten Ausbeuten.

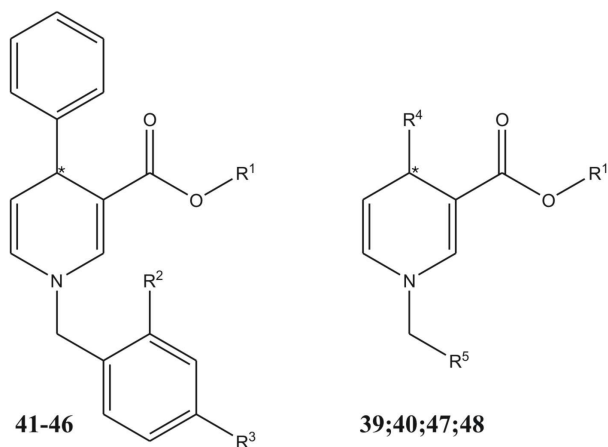


Abbildung 3.6: DARGESTELLTE 1,4-DIHYDROPYRIDINE **39-48**

Tabelle 3.5: SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN **39-48**

|           | $R^1$                         | $R^2$            | $R^3$            | $R^4$   | $R^5$   |
|-----------|-------------------------------|------------------|------------------|---------|---------|
| <b>39</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -                | -                | Naphtyl | Ph      |
| <b>40</b> | CH <sub>3</sub>               | -                | -                | Naphtyl | Ph      |
| <b>41</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                | CH <sub>3</sub>  | -       | -       |
| <b>42</b> | CH <sub>3</sub>               | H                | CH <sub>3</sub>  | -       | -       |
| <b>43</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                | -       | -       |
| <b>44</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | H                | -       | -       |
| <b>45</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>46</b> | CH <sub>3</sub>               | H                | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>47</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | -                | -                | Ph      | Naphtyl |
| <b>48</b> | CH <sub>3</sub>               | -                | -                | Ph      | Naphtyl |

### 3.1.3.2.1 Synthese der Enamin-Komponente

Die  $\beta$ -Enaminocarbonyl-Verbindungen wird über eine Aminadditionsreaktion aus Propiolsäureethyl- und -methylestern und primären Benzylaminen dargestellt[133].



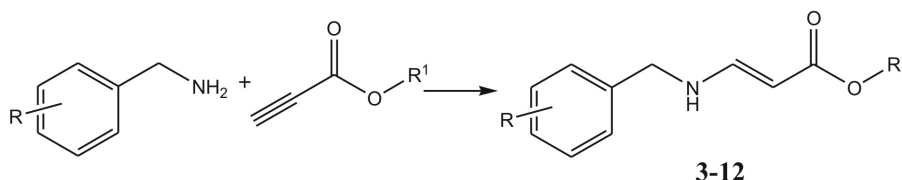


Abbildung 3.7: DARSTELLUNG DER ENAMIN-KOMPONENTE

Die Produkte dieser Reaktion wurden in quantitativen Ausbeuten erhalten und lagen als *cis/trans*-Isomere meist im Verhältnis 3:1 vor. Im  $^1\text{H}$ NMR-Spektrum lassen sich die Isomere anhand der Kopplungskonstanten der Methin-Protonen leicht zuordnen. Die *trans*-Isomere besitzen aufgrund des unterschiedlichen Torsionswinkels  $\phi$  ( $^3J(\text{trans})(\phi = 180^\circ) > ^3J(\text{cis})(\phi = 0^\circ)$ ) eine größere Kopplungskonstante als die *cis*-Isomere ( $\text{trans-}^3J = 13 \text{ Hz}$ ;  $\text{cis-}^3J = 8 \text{ Hz}$ ).

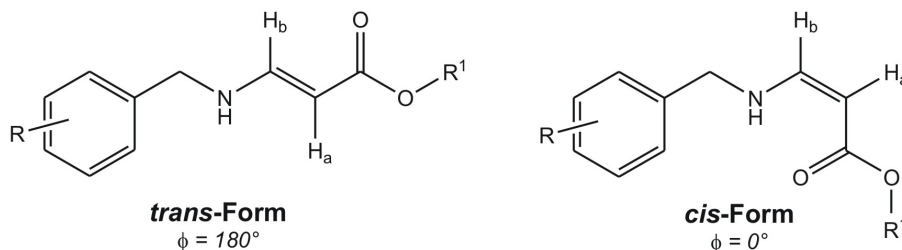


Abbildung 3.8: ENANTIOMERE DER ENAMINE

### 3.1.3.2.2 Synthese der Zimtaldehyd-Derivate

Neben dem kommerziell erhältlichen Zimtaldehyd werden für die Synthese der 1,4-Dihydropyridine unterschiedlich substituierte Zimtaldehyd-Verbindungen benötigt. Diese können über eine Palladium-katalysierte Kupplung eines Aryliodids mit Acroleindiethylacetal nach *Battistuzzi et al.* synthetisiert werden[134].

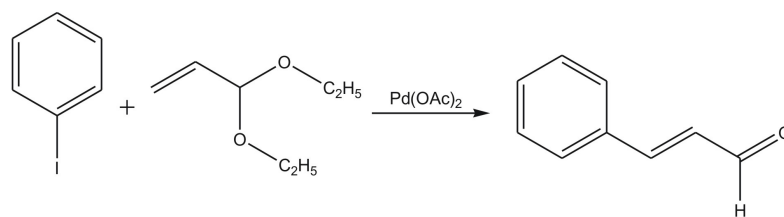
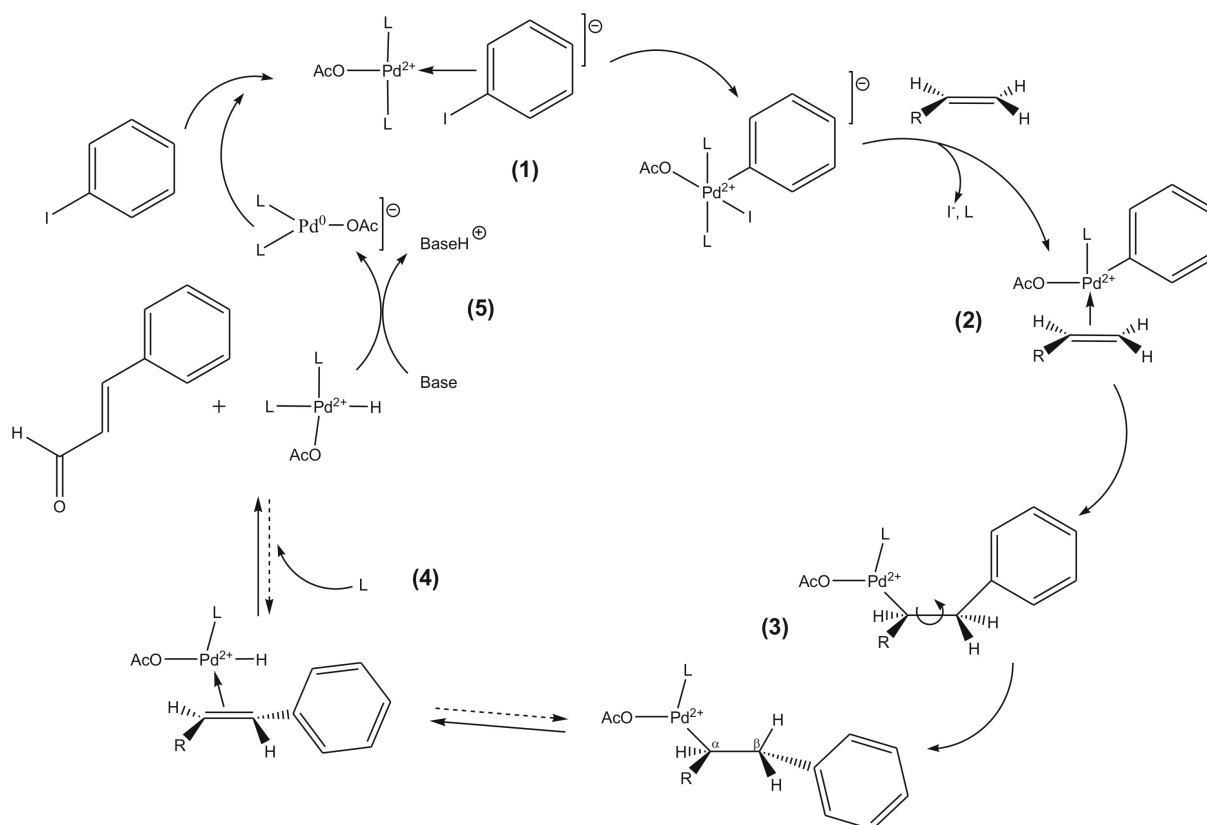


Abbildung 3.9: DARSTELLUNG DER ZIMTALDEHYD-KOMPONENTE

Bei der Palladium-katalysierten Kupplung nach *Heck* werden Palladiumverbindungen, z.B. Palladium(II)acetat, und weitere Additive, wie ein Triphenylphosphanligand und eine Stickstoffbase zur Neutralisation frei werdender Säuren verwendet. Eine Weiterentwicklung stellt die phosphanfreie Katalyse nach *Jeffery* dar, der den Phosphan-Ligand durch Tetraalkylammoniumsalze als Phasentransferkatalysatoren [QX] und durch anorganische (Alkalimetallcarbonat, -hydrogencarbonat, -acetat) und organische (Trialkylamine) Basen [MY] ersetzt[135; 136].

Abbildung 3.10: REAKTIONSMECHANISMUS DER ZIMTALDEHYD-SYNTHESE NACH *Heck*

Während der Reaktion wird die Bildung des aktiven Katalysators  $Pd(0)$  durch einen intermediären  $[Pd/MY/QX]$ -Katalysatorkomplex unterstützt, was die Gefahr einer Katalysatorzersetzung verringert. Über die Zusammensetzung des Komplexes kann die Reaktion in Richtung bestimmter Produkte gesteuert werden[137; 135; 138; 136].

Das *in situ* gebildete  $Pd(0)$  addiert unter Bildung eines  $\sigma$ -Arylpalladium(II)-Komplexes an das Aryliodid (**1**) (Abb. 3.10). Anschließend erfolgt eine *cis*-selektive Addition des Aryl- $Pd(II)$ -Komplexes an die C=C-Doppelbindung des Acroleindiethylacetals (**2**). Die Carbopalladierung der C=C-Doppelbindung verläuft regioselektiv, d.h. der organische Rest bindet an den Methylen-Kohlenstoff und das  $Pd$  an den Methin-Kohlenstoff. Vor der Abspaltung des Katalysators ist eine Rotation um die neu gebildete C-C-Einfachbindung des Alkyl- $Pd(II)$ -Komplexes notwendig (**3**), so daß ein  $\beta$ -ständiges H-Atom und die  $Pd(II)$ -Gruppe *syn* zueinander stehen und nun in einer  $\beta$ -Eliminierung als Hydrido- $Pd(II)$ -Komplex abgespalten werden kann (**4**). Aus diesem Komplex wird schließlich der katalytisch aktive  $Pd(0)$ -Komplex gebildet, der nun für den nächsten Schritt des Zyklus wieder zur Verfügung steht (**5**). Die dabei frei werdende Säure wird durch die anwesende Base abgefangen.

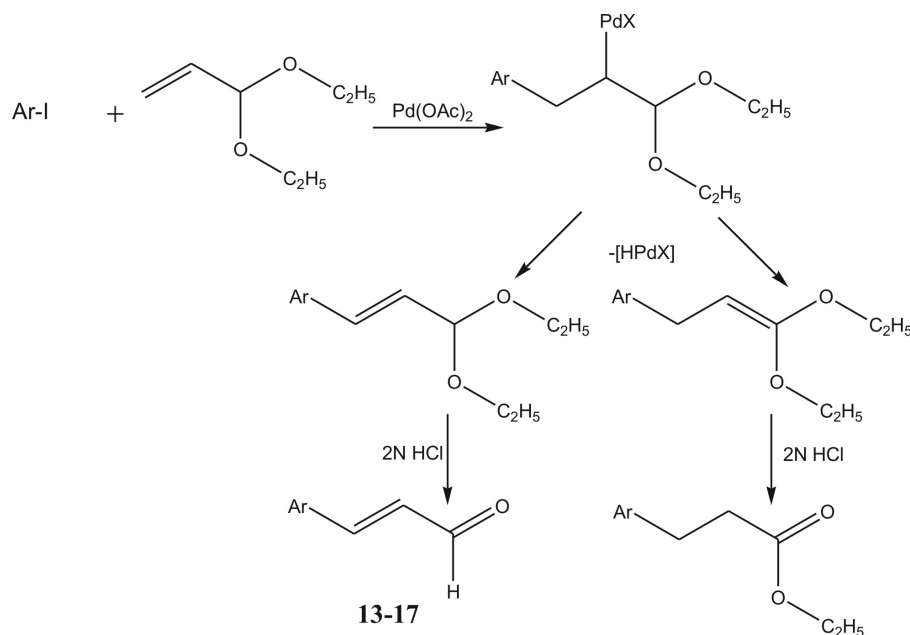


Abbildung 3.11: HYDROLYSE ZU DEN ZIMTALDEHYD-DERIVATEN **13-17**

Der genaue Mechanismus dieses Reaktionsschrittes ist noch nicht aufgeklärt[139]. *Battistuzzi* untersuchte verschiedene Additiv-Zusammensetzungen und fand mit Tetrabutylam-

moniumacetat, Kaliumcarbonat und Kaliumchlorid optimale Bedingungen für die Reaktion. Bei dieser Kombination verschiebt sich das Produktverhältnis in Richtung des gewünschten Aldehyds[134]. Als Produkt dieser Reaktion entsteht zunächst das entsprechende Arylacetal, das durch Zugabe von 2 N HCl zum entsprechenden Zimtaldehyd-Derivat hydrolysiert wird. Als Nebenprodukte entstehen Propanoatester, aufgrund der Reaktionsbedingungen allerdings nur in geringer Ausbeute ( $< 10\%$ )[134].

Die Bildung der stereogenen C=C-Doppelbindung verläuft bei *Heck*-Kupplungen immer *trans*-selektiv aufgrund der „product-development control“ bei der  $\beta$ -Eliminierung. Das stabilere *trans*-Produkt wird bevorzugt vor seinem *cis*-Isomer gebildet. Zusätzlich ist dieser Reaktionsschritt (Abb. 3.10, Schritt (4)) reversibel, d.h. der Hydrido-*Pd(II)*-Komplex kann wieder zurück zum Alkyl-*Pd(II)*-Komplex reagieren. Anschließend läuft die Reaktion wieder vorwärts ab und die C=C-Bindung bildet sich erneut, jedoch nicht verlässlich mit der selben Konformation wie vorher. Wiederholt sich diese Re-Addition und Eliminierung genügend oft, entstehen, thermodynamisch kontrolliert, *trans*-Doppelbindungen.

Im  $^1\text{H}$ NMR-Spektrum ist daher auch nur die *trans*-Form zu finden, gekennzeichnet durch die großen Kupplungskonstanten der Methin-Protonen ( $^3J = 16\text{ Hz}$ )[139].

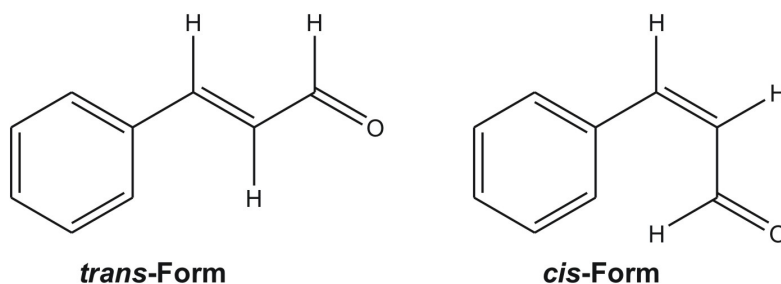


Abbildung 3.12: KONFORMATION DER ZIMTALDEHYDE

## 3.2 3,5-substituierte 1,4-Dihydropyridin-Derivate

### 3.2.1 Synthesekonzept

Die Dihydropyridinsynthese nach *Hantzsch* bildet die Grundlage für die Darstellung der 3,5-substituierten Zielverbindungen. Nach *Hantzsch* erfolgte die Synthese von 1,4-Dihydropyridinderivaten über eine Cyclokondensation von  $\beta$ -Ketosäureestern, einem Aldehyd und Ammoniak[140]. Die dabei entstandenen 1,4-Dihydropyridine trugen Substituenten an Position 2 und 6. Weiterentwicklungen dieser Methode führten schließlich zu den potenten Calciumkanal-Antagonisten vom Dihydropyridin-Typ, wie Nifedipin oder Niguldipin. Für die weitere Umsetzung zu dimeren Strukturen ist diese Grundstruktur allerdings ungeeignet, da die Substituenten an den Positionen 2 und 6 eine Dimerisierung sterisch verhindern. *Chennat* und *Eisner* entwickelten basierend auf der

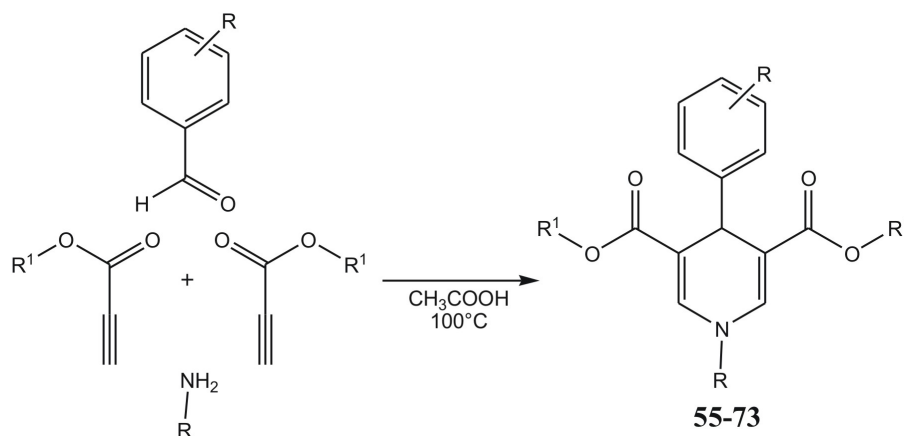


Abbildung 3.13: DARSTELLUNG DER 1,4-DIHYDROPYRIDINE MODIFIZIERT NACH *Hilgeroth*

*Hantzschens* Synthese eine Methode zur Darstellung 2,6-unsubstituierter Verbindungen durch Reaktion eines aromatischen Aldehydes und Ammoniumacetat mit Propiolsäureestern in Eisessig[141]. Die so erhaltenen *N*-unsubstituierten Derivate konnten mit Natriumhydrid und Halogen-Verbindungen am Stickstoff substituiert werden[142]. Wird das Ammoniumsalz durch Anilinderivate ersetzt, erhält man direkt die entsprechenden *N*-substituierten 1,4-Dihydropyridine [143]. Analog dieser Synthesevorschriften werden die 3,5-substituierten Zielverbindungen aus einem aromatischen Aldehyd, einem primären Amin und Propiolsäureester in Eisessig erhalten [144; 117]. Die Verwendung von Me-

thylpropiolat erwies sich dabei als vorteilhaft, da diese Verbindungen leichter kristallisierten als die entsprechenden Ethylester. Analog zu den 3-substituierten Derivaten wird bei diesen Verbindungen der 4-Phenylring unterschiedlich substituiert (Cl-, Br-, CF<sub>3</sub>-, Methyl-, Methoxyfunktionen) bzw. durch einen Naphtylrest ersetzt. Analog wird der *N*-Benzylsubstituent variiert. Methoxy- und Benzyloxy-Substituenten werden in unterschiedlicher Stellung in den *N*-Benzyl- bzw. 4-Phenylrest eingeführt. Zusätzlich wurden verschiedene Esterfunktionen am Stickstoff (Phenoxycarbonyl-, *tert.*-Butyloxycarbonylgruppen) eingeführt.

### 3.2.2 Synthese der *N*-Phenoxycarbonyl- und *N-tert.*-Butyloxycarbonyl-Derivate

Für die Darstellung der *N*-Phenoxycarbonyl-Derivate werden die *N*-unsubstituierten Dihydropyridine nach *Chennat* und *Eisner* mit Natriumhydrid und Phenylchlorformiat umgesetzt[145; 142].

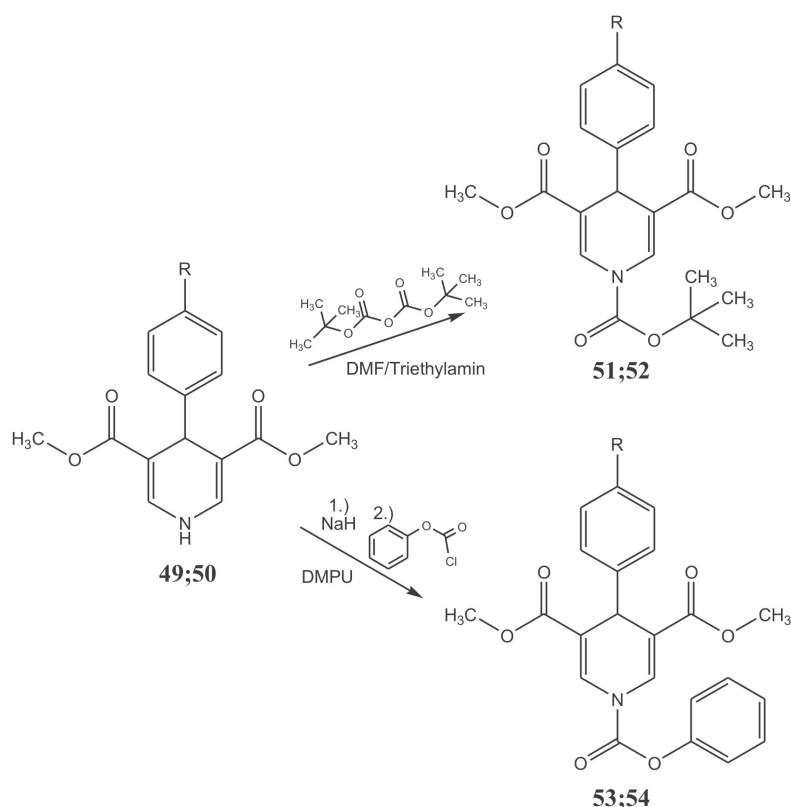


Abbildung 3.14: DARSTELLUNG DER *N*-ACYL-1,4-DIHYDROPYRIDINE

Tabelle 3.6: SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN **49-54**

|           |           |           |                  |
|-----------|-----------|-----------|------------------|
|           |           |           | <i>R</i>         |
| <b>49</b> | <b>51</b> | <b>53</b> | H                |
| <b>50</b> | <b>52</b> | <b>54</b> | OCH <sub>3</sub> |

Natriumhydrid, als starke Base, deprotoniert den Stickstoff und führt so zu Bildung eines Nucleophils (Dihydropyridinanion). Anschließend erfolgt der nucleophile Angriff des Säurechlorids am Stickstoff. Di-*tert.*-butyldicarbonat ist ein gebräuchliches Reagenz bei der Einführung von Schutzgruppen. Diese Reaktion wird hier genutzt, um die *tert.*-Butyloxycarbonyl-Derivate zu erhalten. Triethylamin fungiert hier als starke Base bei der Bildung des Nucleophils. Über einen Additions-Eliminierungs-Mechanismus reagiert das Nucleophil mit dem Carbonylkohlenstoff des „Boc-Anhydrids“. Nach abschließender Decarboxylierung entsteht das entsprechende *N-t*-Boc-1,4-dihydropyridin. Die erfolgreiche Substitution läßt sich im <sup>1</sup>HNMR-Spektrum erkennen. Bei den unsubstituierten Verbindungen spalten die Ringprotonen an Pos. 2 und 6 bei  $\delta = 7,4$  ppm als Duplett durch Kopplung mit dem freien Proton der NH-Gruppe auf. Das Stickstoffproton erscheint durch Kupplung mit den beiden Protonen H2 und H6 als Triplet bei  $\delta = 6,5$  ppm. Die Kopplungskonstante beträgt dabei  $^3J = 5,3$  Hz. Die Protonen H2 und H6 der *N*-substituierten Verbindungen erscheinen dagegen als Singulett verschoben ins Tieffeld bei  $\delta = 8$  ppm, bedingt durch den Einfluß der benachbarten Carbonyl-Funktion.

### 3.2.3 Synthese der N-Benzyl-Derivate

Die *N*-benzylierten Verbindungen wurden über die modifizierte *Hantzsch*-Synthese nach *Chennat & Eisner*[141], *Chekavichus et al.*[143] und *Hilgeroth*, erhalten[144; 117]. Statt des Ammoniumsalzes bzw. der Anilinderivate verwendete *Hilgeroth* verschiedene Amine, die in Kombination mit unterschiedlichen Aldehyd-Komponenten eine große Strukturvariabilität am Stickstoff und C4 substituiertes 1,4-Dihydropyridine ergaben. Dieser Syntheseweg ermöglicht eine einfache und homogene Produktbildung mit quantitativen Ausbeuten.

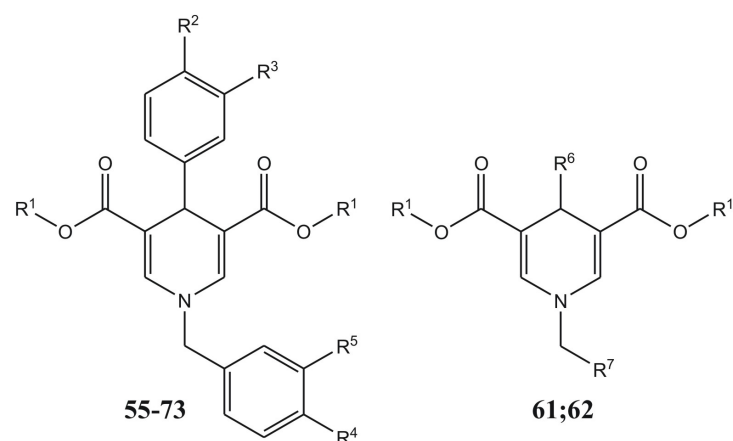


Abbildung 3.15: ÜBERSICHT DER N-BENZYL-1,4-DIHYDROPYRIDINE

Tabelle 3.7: SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN 55-73

|           | $R^1$                         | $R^2$            | $R^3$            | $R^4$            | $R^5$            | $R^6$   | $R^7$   |
|-----------|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------|---------|
| <b>55</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                | H                | H                | H                | -       | -       |
| <b>56</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | H                | H                | H                | -       | -       |
| <b>57</b> | CH <sub>3</sub>               | H                | H                | OCH <sub>3</sub> | H                | -       | -       |
| <b>58</b> | CH <sub>3</sub>               | H                | Cl               | H                | H                | -       | -       |
| <b>59</b> | CH <sub>3</sub>               | H                | Br               | H                | H                | -       | -       |
| <b>60</b> | CH <sub>3</sub>               | H                | CF <sub>3</sub>  | H                | H                | -       | -       |
| <b>61</b> | CH <sub>3</sub>               | -                | -                | -                | -                | Naphtyl | Ph      |
| <b>62</b> | CH <sub>3</sub>               | -                | -                | -                | -                | Ph      | Naphtyl |
| <b>63</b> | CH <sub>3</sub>               | H                | OCH <sub>3</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>64</b> | CH <sub>3</sub>               | H                | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                | -       | -       |
| <b>65</b> | CH <sub>3</sub>               | H                | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>66</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | H                | H                | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>67</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | H                | -       | -       |
| <b>68</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>69</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>70</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                | -       | -       |
| <b>71</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>72</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | OBz              | H                | H                | -       | -       |
| <b>73</b> | CH <sub>3</sub>               | OBz              | OCH <sub>3</sub> | H                | H                | -       | -       |



Die Signale der Dihydropyridinprotonen H2 und H6 im  $^1\text{HNMR}$ -Spektrum sind bei dieser Verbindungsgruppe wieder ins Hochfeld verschoben und erscheinen bei  $\delta = 7,4$  ppm als Singulett, da hier der entschirmende Einfluß der Carbonylgruppe fehlt. Bei den Naphtyl-Verbindungen ergeben sich Besonderheiten im  $^1\text{HNMR}$ -Spektrum. Das Signal des Protons an C4 wird durch die magnetische Anisotropie des kondensierten Aromaten ins Tieffeld verschoben. Äquivalent dazu erscheint das Signal der Methylengruppe des *N*-Naphtylmethyl-Derivates (**62**) ebenfalls bei höheren  $\delta$ -Werten.

Die Einführung von Hydroxy-Funktionen in den 4-Phenylrest erwies sich in vorangegangenen Arbeiten als problematisch bei der Reduktion der Käfigdimere zu den alkoholischen Zielstrukturen. Die Einführung einer Benzyloxy-Schutzgruppe brachte schließlich das gewünschte Ergebnis[121]. Bei den, dieser Arbeit zugrundeliegenden, Strukturen wurden ebenfalls, zusätzlich zu den Methoxy-Substituenten, Benzyloxy-Gruppen in unterschiedlicher Position in den 4-Phenylring eingefügt. Die letztendliche Reduktion der Benzylether zu den Hydroxyfunktionen stand hier nicht im Vordergrund.

Tabelle 3.8: CHEMISCHE VERSCHIEBUNGEN  $\delta$ [ppm] VON H4, CH<sub>2</sub>, H2 UND H6 VON **55**, **58**, **61** UND **62**

|           | <i>H4</i> | CH <sub>2</sub> | <i>H2/H6</i> |
|-----------|-----------|-----------------|--------------|
| <b>55</b> | 4,91      | 4,46            | 7,09-7,73*   |
| <b>58</b> | 4,83      | 4,86            | 7,46         |
| <b>61</b> | 5,67      | 4,90            | 7,45-7,49*   |
| <b>62</b> | 4,86      | 5,33            | 7,50         |

\* vom Multiplett der aromatischen Protonen überlagert

## 3.3 Homodimere 1,4-Dihydropyridin-Derivate

### 3.3.1 Synthesekonzept

Die bekannte Lichtempfindlichkeit der 1,4-Dihydropyridine führte zu einer Weiterentwicklung der 1,4-Dihydropyridine zu dimeren Käfigstrukturen. Das Chromophor der 1,4-Dihydropyridine, bestehend aus dem konjugierten System der  $\pi$ - und  $n$ -Elektronen des Dihydropyridinringes und der 3,5-Carbonylgruppen, ist in der Lage, Licht mit einem Absorptionsmaximum bei  $\lambda = 340\text{-}380\text{ nm}$  zu absorbieren. Kehren die Elektronen in den Grundzustand zurück, wird die Anregungsenergie in Form von Licht mit einem Wellenlängenmaximum von  $\lambda = 400\text{-}450\text{ nm}$  freigesetzt.

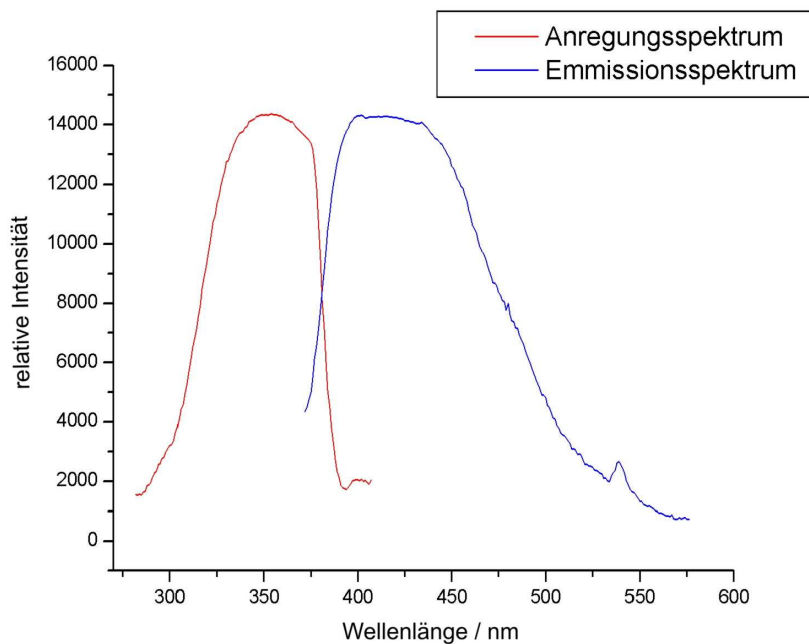


Abbildung 3.16: FLUORESZENZSPEKTRUM VON **38**

Photodimerisierungen werden unter dem Einfluß von Licht beobachtet. Bei dem Calciumkanalblocker Nifedipin sind jedoch keine Dimerisierungsprodukte bekannt, da die Substituenten an Position 2 und 6 eine Dimerisierung sterisch verhindern. Stattdessen läuft unter dem Einfluß von Licht eine intramolekulare Redoxreaktion zum Nitroso-

pyridin ab[146; 147; 148; 149; 150]. Bei den 2,6-unsubstituierten Verbindungen können entsprechende Dimerisierungsreaktionen leichter ablaufen. *Hilgeroth* beobachtete bei der Lagerung 2,6-unsubstituierter Derivate bei Tageslicht eine Farbveränderung der Verbindungen. Über NMR- und Röntgenstrukturanalysen konnte eine Dimerisierung der 1,4-Dihydropyridine nachgewiesen werden[117]. Über eine [2+2]-Cycloadditionsreaktion bilden sich zunächst *syn*- und *anti*-Dimere. Bei weiterer Lichtexposition können die *syn*-Dimere zu den photostabilen Käfigdimeren weiterreagieren.

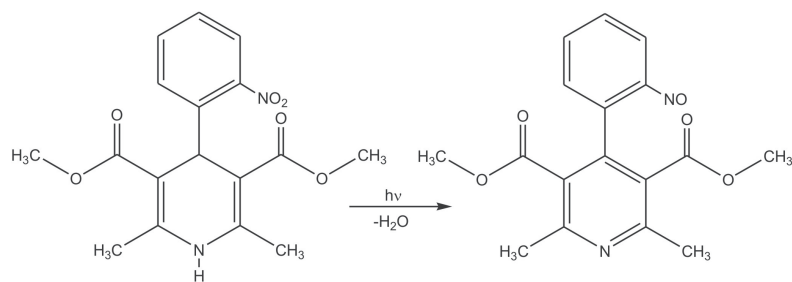


Abbildung 3.17: LICHTINDUZIERTE REAKTION DES NIFEDIPINS

Um den Verlauf dieser Reaktionen zu untersuchen, bestrahlte *Hilgeroth* verschiedene 1,4-Dihydropyridinverbindungen mit Ultra-Vitalux-Lampen, die ein ähnliches Spektrum wie das Sonnenlicht ( $\lambda \leq 270$  nm) emittieren. Bei dieser Festphasendimerisierung wurden neben dem photostabilen *anti*-Dimer als Hauptprodukt auch die photolabilen *syn*-Dimere isoliert. Die *syn*-Produkte reagierten bei weiterer Bestrahlung zu den Käfigdimeren. Zusätzlich bildeten sich unter der Bestrahlung auch Pyridine als Photooxidationsprodukte. Da in Lösung die Reaktanden durch die ungehinderte Beweglichkeit der Moleküle in keiner festgelegten Position zueinander vorliegen, können hier Dimerisierungsreaktionen einfacher ablaufen[117]. Bei der Lösungsdimerisierung der monomeren 1,4-Dihydropyridine konnten ebenfalls *syn*- und *anti*-Dimere isoliert werden, wobei das Verhältnis aufgrund der nachfolgenden Reaktion zu den Käfigdimeren zu Ungunsten der *anti*-Dimere verschoben wird. Auf diese Weise wurden die zuvor beschriebenen Monomere zu den dimeren Käfigstrukturen umgesetzt. Neben den 3,5-substituierten 1,4-Dihydropyridin-Monomeren wurden auch die asymmetrischen 3-substituierten Derivate einer Lösungsdimerisierung unterworfen. Darüber hinaus wurden auch Heterodimere aus *N*-Benzyl- und *N*-Acyloxy-Dihydropyridinen dargestellt.

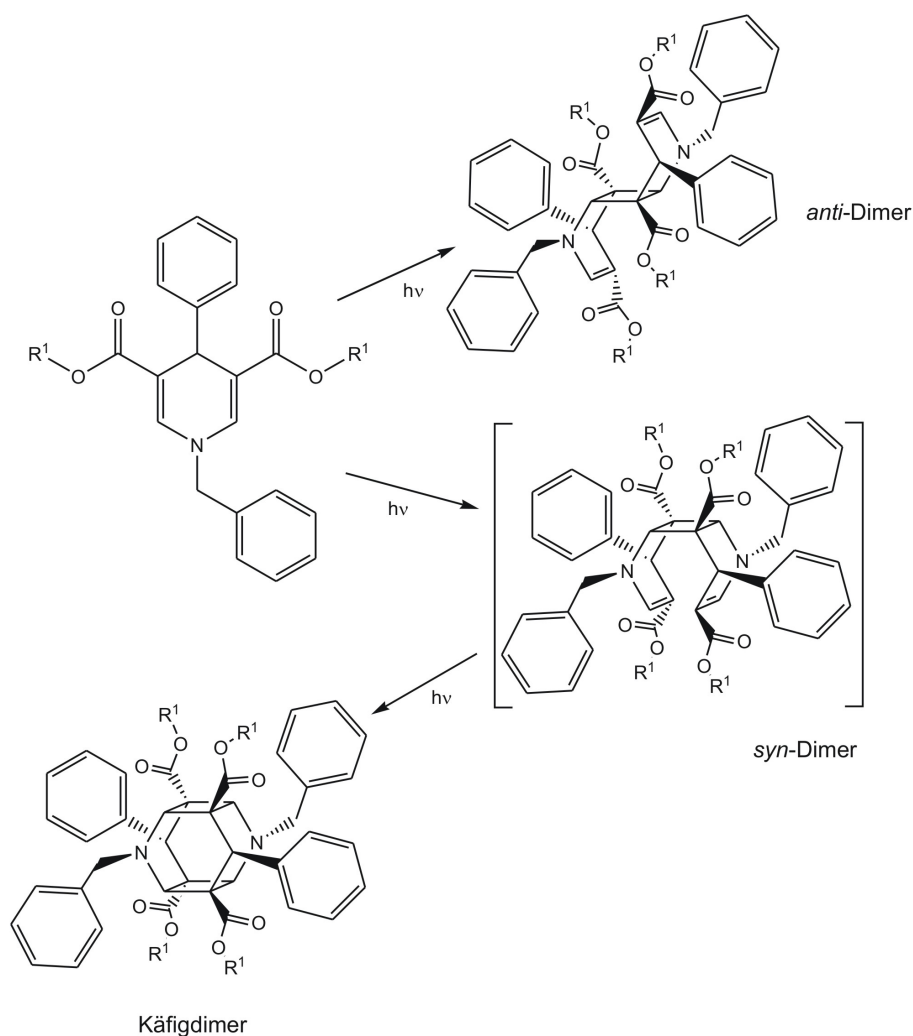


Abbildung 3.18: DIMERISIERUNGSREAKTIONEN DER 1,4-DIHYDROPYRIDINE

### 3.3.2 Synthese der homodimeren 1,4-Dihydropyridine aus symmetrisch-substituierten monomeren 1,4-Dihydropyridinen

Für die Darstellung der Homodimere werden die 3,5-substituierten, monomeren *N*-Benzyl-1,4-dihydropyridine in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit Hilfe von Ultra-Vitalux-Lampen bestrahlt.

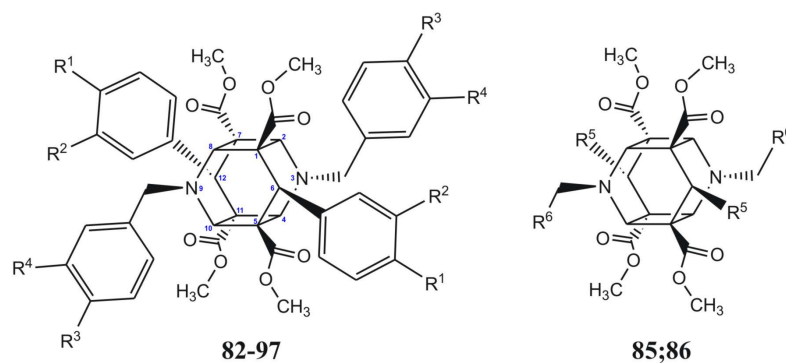


Abbildung 3.19: DARGESTELLTE HOMODIMERE KÄFIGVERBINDUNGEN AUS SYMMETRISCH-SUBSTITUIERTEN MONOMEREN 1,4-DIHYDROPYRIDINEN

Tabelle 3.9: SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN **82-97**

|           | $R^1$            | $R^2$            | $R^3$            | $R^4$            | $R^5$   | $R^6$   |
|-----------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------|---------|
| <b>82</b> | H                | Cl               | H                | H                | -       | -       |
| <b>83</b> | H                | Br               | H                | H                | -       | -       |
| <b>84</b> | H                | CF <sub>3</sub>  | H                | H                | -       | -       |
| <b>85</b> | -                | -                | -                | -                | Naphtyl | Ph      |
| <b>86</b> | -                | -                | -                | -                | Ph      | Naphtyl |
| <b>87</b> | H                | OCH <sub>3</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>88</b> | H                | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                | -       | -       |
| <b>89</b> | H                | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>90</b> | OCH <sub>3</sub> | H                | H                | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>91</b> | OCH <sub>3</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | H                | -       | -       |
| <b>92</b> | OCH <sub>3</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>93</b> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>94</b> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                | -       | -       |
| <b>95</b> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>96</b> | OCH <sub>3</sub> | OBz              | H                | H                | -       | -       |
| <b>97</b> | OBz              | OCH <sub>3</sub> | H                | H                | -       | -       |

Der Reaktionsverlauf lässt sich dünnschichtchromatographisch leicht verfolgen. Da während der Dimerisierung neue Sigmaabindungen zwischen den Dihydropyridinmolekülen geknüpft werden, kommt es zur „Auflösung“ des Chromophors und damit zu einem Verlust

der typischen, intensiv blauen Fluoreszenz. Weiterhin verändert sich die Farbe der bestrahlten Lösung von gelb nach farblos. Die Käfigdimere kristallisieren schließlich, teils schon während der Bestrahlung, in Form von weißen Kristallen.

Bei den homodimeren Käfigverbindungen sind die chemisch äquivalenten Kerne im  $^1\text{H}$ NMR-Spektrum auch magnetisch äquivalent. Die Protonen der Käfigstruktur an Position 2, 4, 8 und 10 erscheinen hier, ebenso wie die Protonen an Position 6 und 12, als gemeinsames Singulett bei ca.  $\delta = 4,2$  ppm. Auch die Signale der Methylprotonen der Estergruppen bilden ein einzelnes Singulett bei  $\delta = 3,5$  ppm. Für die chemisch äquivalenten Arylprotonen der beiden gegenüberliegenden Arylsubstituenten existiert ein gemeinsames Signal. Aufgrund des fehlenden Einflusses der Doppelbindungen der Monomere werden die Signale der Methylengruppe des *N*-Benzylrestes ins Hochfeld verschoben und liegen bei etwa  $\delta = 4,4$  ppm.

### 3.3.3 Synthese der homodimeren 1,4-Dihydropyridine aus asymmetrisch-substituierten monomeren 1,4-Dihydropyridinen

Bisher wurden bei photochemischen Reaktionen verschiedenener 3-Carbonyl-1,4-dihydropyridinen hauptsächlich Pyridine als Photooxidationsprodukte beobachtet[151]. Die Bestrahlung einer Lösung von asymmetrischen Monomeren in wasserfreiem THF führt zu drei Reaktionsprodukten[152]. Über einen radikalischen Angriff des C3 der konjugierten Doppelbindung des angeregten Dihydropyridins mit dem C2 der konjugierten Doppelbindung oder dem C6 der nichtkonjugierten Doppelbindung des Dihydropyridins im Grundzustand werden symmetrische und asymmetrische dimere Produkte gebildet. Nebenbei entsteht über eine klassische [2+2]-Cycloaddition zunächst ein *syn*-Dimer, das durch weitere Bestrahlung und damit durch Anregung des verbleibenden Carbamidester-Chromophores zum Käfigdimer weiterreagiert. Werden die Monomere mit Bandbreiten reduziertem Licht  $\lambda \geq 313$  nm bestrahlt, läßt sich die Reaktion in Richtung der *syn*-Dimere verschieben. Werden anschließend diese *syn*-Dimere mit Licht der gesamten Bandbreite weiterbestrahlt, erhält man die entsprechenden Käfigdimere. Nebenbei kommt es aber auch zu einer Photolyse des *syn*-Dimers in die monomeren 1,4-Dihydropyridine[152].

Als weitere Nebenprodukte der Dimerisierung entstehen durch Reaktion der beiden enantiomeren Formen der Monomere symmetrische (**a**) und asymmetrische (**b**) 6,12-

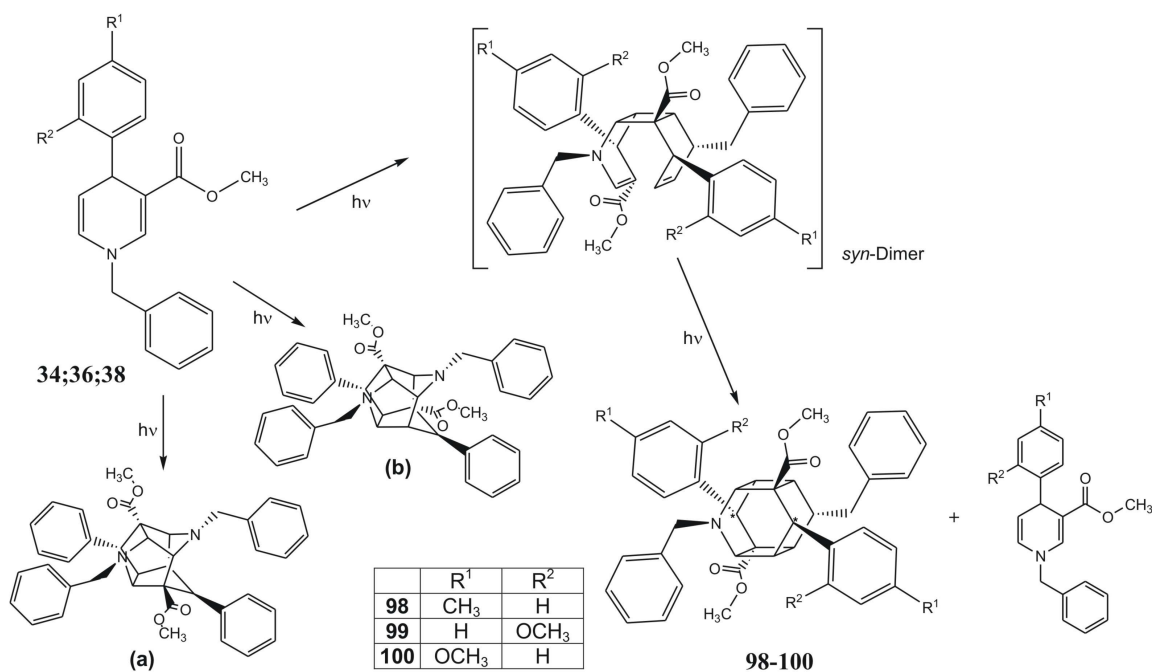


Abbildung 3.20: DARSTELLUNG DER HOMODIMEREN KÄFIGVERBINDUNGEN AUS ASYMMETRISCH-SUBSTITUIERTEN MONOMEREN 1,4-DIHYDROPYRIDINEN

Diazatetrakisomokubane (Abb. 3.20)[152].

Im  $^1\text{H}$ NMR-Spektrum sind die chemisch äquivalenten Protonen auch magnetisch äquivalent und erscheinen als gemeinsame Signale. Die Protonen H4 und H8 findet man bei diesen Verbindungen nun getrennt von H2 und H10. Die beiden Protonenpaare spalten jeweils als Doppeltriplett bei  $\delta = 3,3$  ppm bzw. ca. 4,3 ppm. Die Kopplung mit den beiden Protonen an den nun unsubstituierten Positionen 5 und 7 ergibt eine Kopplungskonstante von  $^3J = 4,7$  Hz bzw. 8,3 Hz. Eine Fernkopplung mit H6 und H12 ist ebenfalls zu beobachten. Die Protonen H5 und H7 koppeln wiederum nicht nur mit H4 bzw. H10 und H8 bzw. H2, sondern auch mit den Protonen an Position 6 und 12, so daß hier ein Doppeldoppelduplett mit Kopplungskonstanten von  $^3J = 9,7$  Hz und 2,6 Hz zu erkennen ist. Ebenso wie H4 und H8 erscheinen die Protonen an Position 6 und 12 als Doppeltriplett bei  $\delta = 4,2$  ppm mit  $^3J = 2,5$  Hz.

Die an C6 und C12 vorhandenen Chiralitätszentren und die eingeschränkte Drehbarkeit der *N*-Benzylgruppe führen zur Aufhebung der magnetischen Äquivalenz der Methylenprotonen. Die Signale dieser Protonen erscheinen als zwei Dupletts mit Kopplungskonstanten von  $^2J_{\text{A/B}} = 13,5$  Hz.

### 3.4 Heterodimere 1,4-Dihydropyridin-Derivate

Um eine asymmetrische Käfigstruktur zu erhalten, werden Heterodimere aus zwei unterschiedlichen, monomeren Dihydropyridin-Derivaten dargestellt. Dafür wird ein *N*-Acyloxy-Derivat und ein *N*-Benzyl-Derivat in Lösung gebracht und analog zu den Homodimeren bestrahlt. Da die Umsetzung der *N*-Acyloxy-Derivate zu homodimeren Käfigen deutlich langsamer und weniger quantitativ verläuft als die der *N*-Benzyl-Verbindungen, müssen diese im Überschuß eingesetzt werden, um ausreichende Mengen an Reaktionspartnern für die reaktivere *N*-Benzyl-Spezies zur Verfügung zu stellen[117]. Während

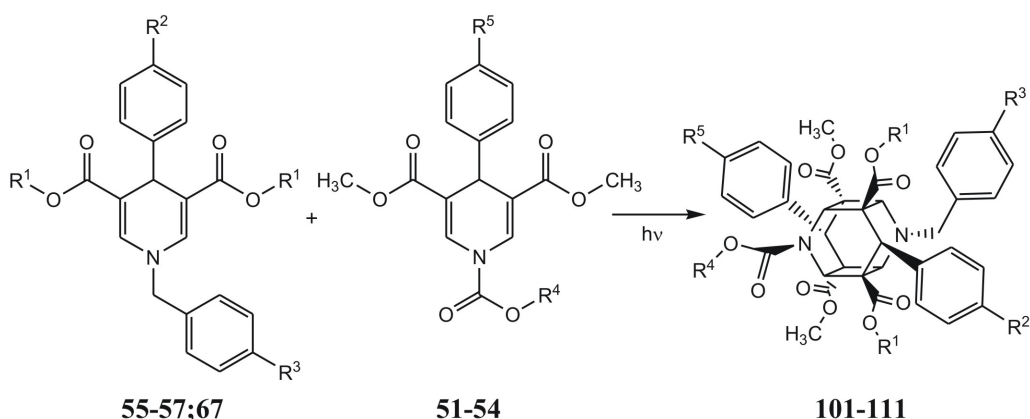


Abbildung 3.21: DARSTELLUNG DER GEMISCHTEN KÄFIGDIMERE

dieser Reaktion entstehen daher Produktgemische aus homo- und heterodimeren Derivaten, die durch fraktionierte Fällungen gut von einander getrennt werden konnten.

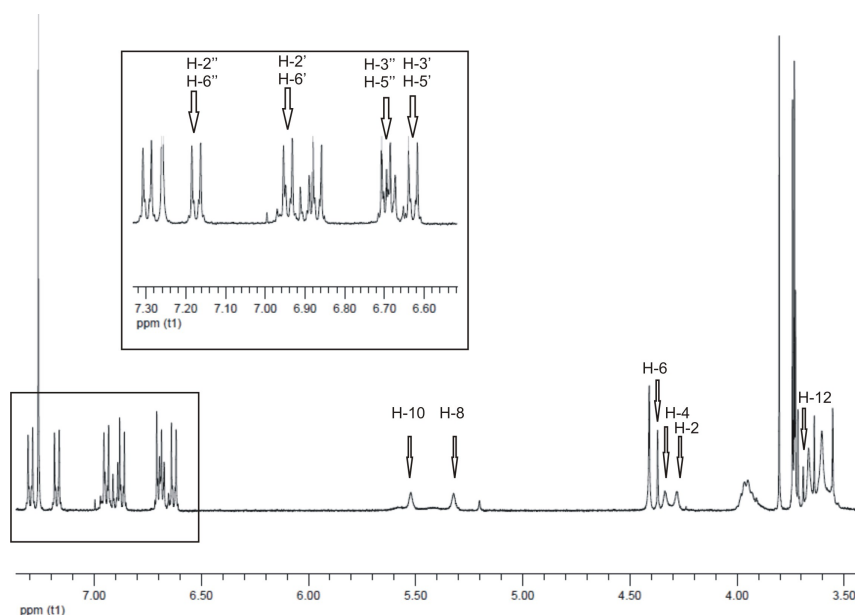
Mit der aufgehobenen  $C_2$ -Symmetrie der Heterodimere sind die Protonen im  $^1\text{H}$ NMR-Spektrum nicht mehr magnetisch äquivalent. Bei der homodimeren Verbindung **90** spalten die Käfigprotonen als ein Singulett mit 6 Protonen bei  $\delta = 4,22$  ppm, bei der gemischten Verbindung **103** dagegen als einzelne Singulett mit je einem Proton ( $\delta(\text{H}2) = 4,21$  ppm;  $\delta(\text{H}4) = 4,26$  ppm;  $\delta(\text{H}6) = 4,30$  ppm;  $\delta(\text{H}8) = 5,25$  ppm;  $\delta(\text{H}10) = 5,45$  ppm;  $\delta(\text{H}12) = 3,65$  ppm). Die Methylprotonen der Estergruppen an C1, C5, C7 und C11 in Verbindung **90** spalten als gemeinsames Singulett mit 12 Protonen bei  $\delta = 3,53$  ppm auf. In Verbindung **104** erscheinen die Esterprotonen einzeln als Singulett mit je 3 Protonen bei  $\delta = 3,48$ - $3,64$  ppm. Bei Verbindung **91** sind die Arylprotonen der beiden Phenylreste chemisch und magnetisch äquivalent. Die jeweils gegenüberliegenden Protonenpaare H3'/H5'' und H3''/H5' bzw. H2'/H6' und H2''/H6'' besitzen je ein gemeinsames Signal, aufgespalten als AA'BB'-System bei  $\delta = 6,60$  bzw.  $7,01$  ppm. Dagegen sind

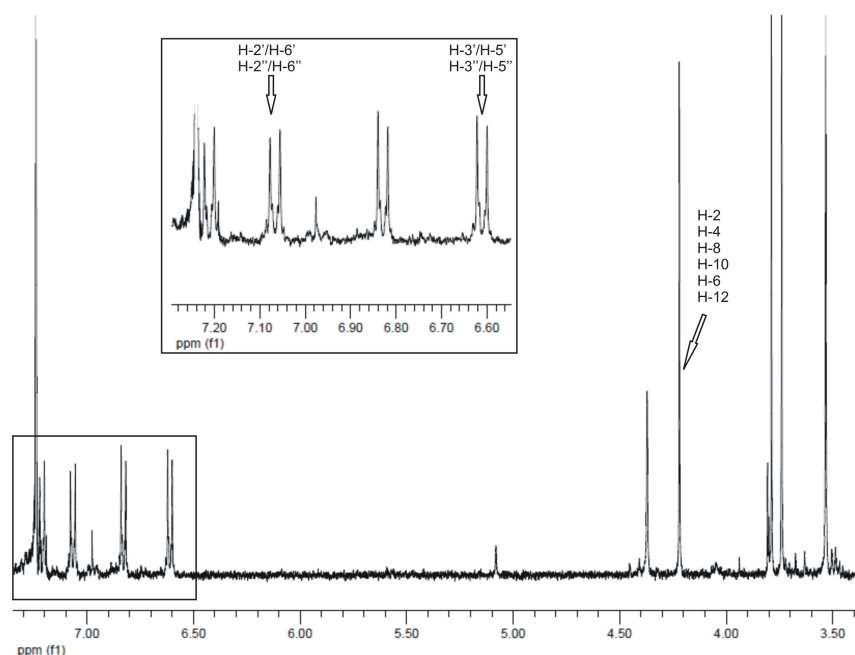


Tabelle 3.10: SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN **101-111**

|            | $R^1$                         | $R^2$            | $R^3$            | $R^4$ | $R^5$            |
|------------|-------------------------------|------------------|------------------|-------|------------------|
| <b>101</b> | CH <sub>3</sub>               | H                | OCH <sub>3</sub> | tBoc  | OCH <sub>3</sub> |
| <b>102</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | H                | tBoc  | OCH <sub>3</sub> |
| <b>103</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | tBoc  | H                |
| <b>104</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | tBoc  | OCH <sub>3</sub> |
| <b>105</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                | H                | Ph    | H                |
| <b>106</b> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H                | H                | Ph    | OCH <sub>3</sub> |
| <b>107</b> | CH <sub>3</sub>               | H                | OCH <sub>3</sub> | Ph    | H                |
| <b>108</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | H                | Ph    | H                |
| <b>109</b> | CH <sub>3</sub>               | H                | OCH <sub>3</sub> | Ph    | OCH <sub>3</sub> |
| <b>110</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | H                | Ph    | OCH <sub>3</sub> |
| <b>111</b> | CH <sub>3</sub>               | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | Ph    | OCH <sub>3</sub> |

die Arylprotonen der heterodimeren Verbindung **104** nicht mehr magnetisch äquivalent, so daß die jeweiligen Protonenpaare H3/H5 und H2/H6 der beiden Phenylreste je einem Signal der beiden AA'BB'-Systeme bei  $\delta = 6,54/6,63/6,86/7,09$  ppm im <sup>1</sup>HNMR-Spektrum entsprechen (Abb. 3.22 und 3.23).

Abbildung 3.23: AUSSCHNITT DES HNMR-SPEKTRUMS VON **104**

Abbildung 3.22: AUSSCHNITT DES HNMR-SPEKTRUMS VON **91**

## 3.5 Alkoholische Zielstrukturen

### 3.5.1 Synthesekonzept

Um die gewünschten alkoholischen Zielstrukturen zu erhalten, werden die Estergruppen der Käfigdimere in einem letzten Reaktionsschritt reduziert.

Die Reduktion mit komplexen Hydriden stellt eine geeignete und schonende Reaktionsmethode dar. Bereits in der Vergangenheit wurden gute Ergebnisse bei der Reduktion von käfigdimeren Esterstrukturen erzielt[117; 121]. In der Literatur werden komplexe Hydride als schonende und wirkungsvolle Reduktionsmittel beschrieben, die hohe Ausbeuten liefern[125]. Dabei sind sie in der Lage, auch reaktionsträge Carbonyl-Verbindungen, wie Ester-, Carbonsäure- oder Amidverbindungen, unter milden Reaktionsbedingungen zu reduzieren. Vor allem Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (1 M in THF) erwies sich als äußerst wirksam. Bei Temperaturen von  $-8^{\circ}\text{C}$  unter Argonschutzatmosphäre konnten die käfigdimeren Esterverbindungen quantitativ umgesetzt werden. Eine niedrige Reaktionstemperatur ist hier besonders wichtig, da die Reaktion stark exotherm verläuft und es bei höheren Temperaturen zu einer Dimerenspaltung kommen kann[117]. Der Verlauf dieser Reaktion wird dünschichtchromatographisch verfolgt und nach vollständiger Umsetzung

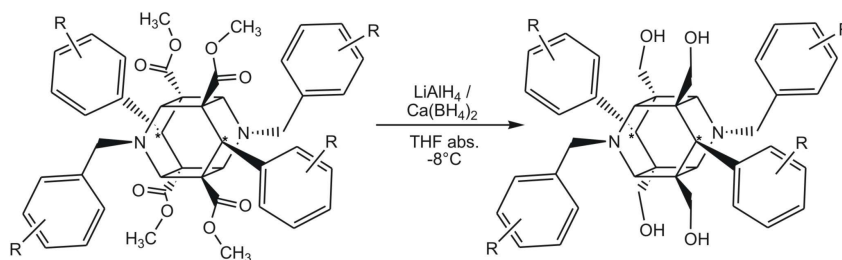


Abbildung 3.24: DARSTELLUNG DER ALKOHOLISCHEN ZIELSTRUKTUREN DURCH REDUKTION MIT KOMPLEXEN HYDRIDEN

mit 2N Salzsäure abgebrochen. Bei den homodimeren *N*-Benzyl-Derivaten verlief diese Reaktion unproblematisch.

Die heterodimeren Verbindungen erwiesen sich dagegen als weniger stabil. Während die *N*-*tert.*-Butyloxy-Derivate auch mit Lithiumaluminiumhydrid umgesetzt werden konnten, kam es bei den *N*-Phenoxycarbonyl-Derivaten zusätzlich zur Abspaltung des Phenylesters und zur nachfolgenden Dimerenspaltung. Das Lithiumaluminiumhydrid schien also zu reaktiv für diese Verbindungsreihe zu sein. Die unterschiedliche Stabilität der beiden Verbindungsgruppen kann durch sterische Effekte der deutlich größeren *tert.*-Butylgruppe erklärt werden.

Der Einsatz des mildereren Calciumborhydrids führt schließlich auch bei diesen Verbindungen zu den gewünschten alkoholischen Zielstrukturen. Aufgrund der mildereren Reaktion kann dieser Reaktionsschritt bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Auch eine leichte Erwärmung des Reaktionsansatzes ist möglich, wodurch die Reaktionszeit verkürzt werden kann.

### 3.5.2 Reduktion der homodimeren Käfigverbindung

Die alkoholischen, homodimeren Käfige können durch Umsetzung der entsprechenden Esterfunktionen mit Lithiumaluminiumhydrid-Lösung (1 M in THF) dargestellt werden. Das Reduktionsmittel wurde im Überschuss eingesetzt (16-facher Überschuss pro Estergruppe), um die durch die tiefen Temperaturen verlangsamte Reaktion etwas zu beschleunigen. Die neu entstandenen Hydroxymethylenstrukturen spalten im  $^1\text{H}$ NMR-Spektrum als ABX-System auf. Aufgrund der Chiralitätszentren an C1, C5, C7 und C11 sind die Protonen der Methylengruppe nicht magnetisch äquivalent und erzeugen so ein AB-System durch geminale Kopplung miteinander und mit dem Proton der OH-Gruppe. Diese Kopplung

war allerdings nur in deuteriertem Dimethylsulfoxid, einem Lösungsmittel in dem der Protonentausch stark verlangsamt abläuft, zu beobachten.

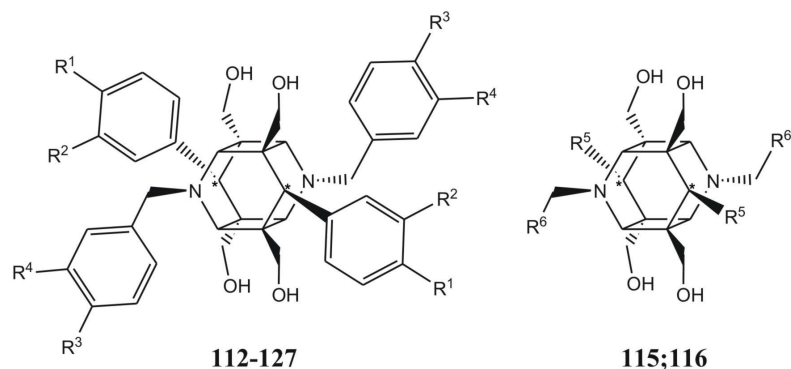


Abbildung 3.25: DARGESTELLTE ALKOHOLISCHE, HOMODIMERE KÄFIGVERBINDUNGEN AUS SYMMETRISCH-SUBSTITUIERTEN MONOMEREN 1,4-DIHYDROPYRIDINEN

Tabelle 3.11: SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN **112-127**

|            | $R^1$            | $R^2$            | $R^3$            | $R^4$            | $R^5$   | $R^6$   |
|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------|---------|
| <b>112</b> | H                | Cl               | H                | H                | -       | -       |
| <b>113</b> | H                | Br               | H                | H                | -       | -       |
| <b>114</b> | H                | CF <sub>3</sub>  | H                | H                | -       | -       |
| <b>115</b> | -                | -                | -                | -                | Naphtyl | Ph      |
| <b>116</b> | -                | -                | -                | -                | Ph      | Naphtyl |
| <b>117</b> | H                | OCH <sub>3</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>118</b> | H                | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                | -       | -       |
| <b>119</b> | H                | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>120</b> | OCH <sub>3</sub> | H                | H                | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>121</b> | OCH <sub>3</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | H                | -       | -       |
| <b>122</b> | OCH <sub>3</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>123</b> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>124</b> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                | -       | -       |
| <b>125</b> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | -       | -       |
| <b>126</b> | OCH <sub>3</sub> | OBz              | H                | H                | -       | -       |
| <b>127</b> | OBz              | OCH <sub>3</sub> | H                | H                | -       | -       |

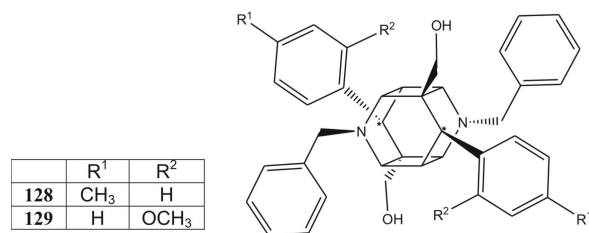


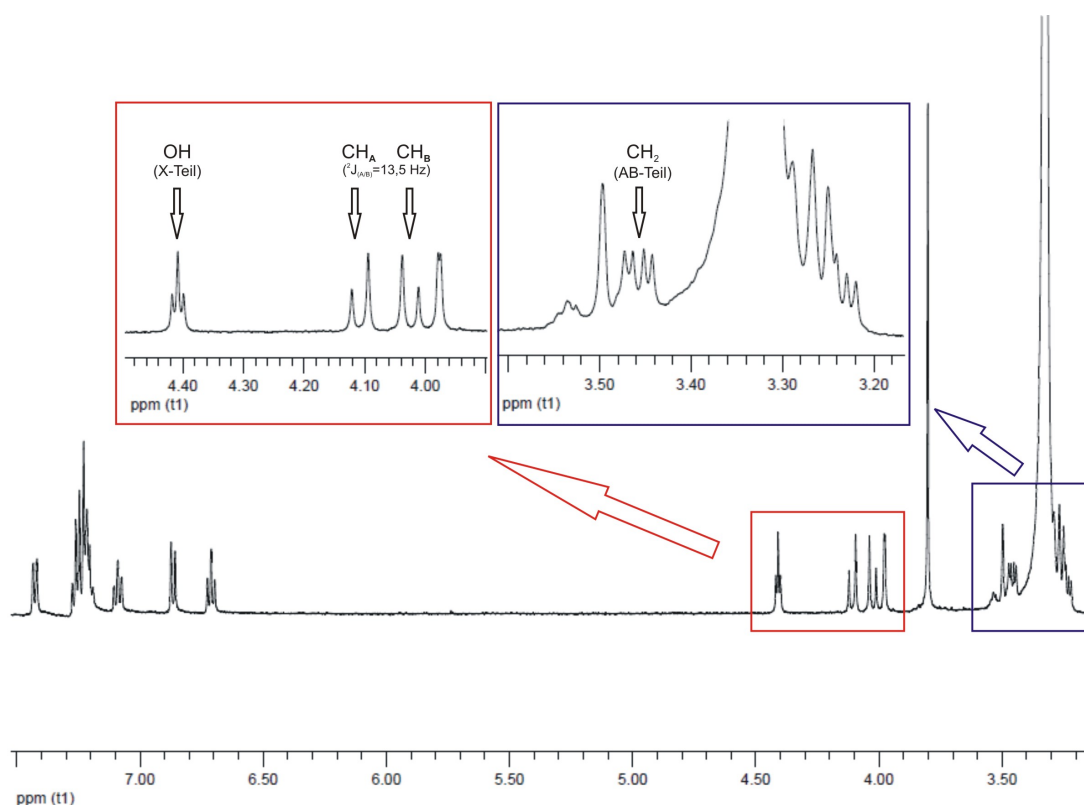
Abbildung 3.26: DARGESTELLTE ALKOHOLISCHE, HOMODIMERE KÄFIGVERBINDUNGEN AUS ASYMMETRISCH-SUBSTITUIERTEN MONOMEREN 1,4-DIHYDROPYRIDINEN

Im Gegensatz zu den Esterverbindungen zeigen die chemisch äquivalenten Arylprotonen der Phenylsubstituenten an Position 6 und 12 keine magnetische Äquivalenz in den <sup>1</sup>HNMR-Spektren mehr. Die gegenüberliegenden Protonen in den Spektren spalten jeweils als einzelne Signale auf, wobei durch Integration 2 H bestimmbar sind. Ein Grund für die Aufhebung der magnetischen Äquivalenz scheint die eingeschränkte Drehbarkeit der aromatischen Ringe zu sein[117]. Bei den Käfigdimeren aus den asymmetrisch-substituierten Monomeren sind im <sup>1</sup>HNMR-Spektrum die Hydroxymethylengruppen ähnlich aufgespalten.

Durch die chiralen Atome C6 und C12 erscheinen die Signale der Protonen der Methylengruppe des *N*-Benzylrestes, wie bei den Estervorstufen, durch geminale Kupplung als zwei Einzelsignale mit je 2 Protonen. Auch hier liegt die Kopplungskonstante der Protonen bei  ${}^2J_{A/B} = 13,5 \text{ Hz}$  (Abb. 3.27).

### 3.5.3 Reduktion der heterodimeren Käfigverbindungen

Bei den *tert.*-Butyloxycarbonyl-Verbindungen bereitete die Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid keine Probleme. Bei den *N*-Phenoxycarbonyl-Derivaten dagegen kam es selbst bei tiefen Temperaturen zur Abspaltung des *N*-Substituenten bis hin zur Dimereenspaltung. Mit Calciumborhydrid wird ein milderes Reduktionsreagenz verwendet, für das ein Angriff an der Amidgruppe nicht beschrieben wurde. Mit diesem Reduktionsmittel wurden bereits gute Erfolge bei der Reduktion käfigdimerer Strukturen erzielt[117]. Statt den Reaktanten frisch aus Natriumborhydrid und Calciumchlorid vor der Reaktion herzustellen, wird ein kommerziell erhältlicher Calciumborhydrid-bis(tetrahydrofuran)-Komplex verwendet. Dieser ist wesentlich stabiler gegenüber Feuchtigkeit und dadurch

Abbildung 3.27: AUSSCHNITT DES  $^1\text{H}$ NMR-SPEKTRUMS VON **129**

leichter zu handhaben, als das sehr reaktive Natriumborhydrid zusammen mit dem hygroskopischen Calciumborhydrid. Aufgrund der milderer Reaktionsbedingungen kann die Reduktion der Esterfunktionen schon bei Raumtemperatur ablaufen. Die Reaktionszeit lässt sich durch vorsichtiges Erwärmen des Reaktionsansatzes verkürzen. Die Protonen der Hydroxymethylen-Gruppen an den chiralen Atomen C1, C5, C7 und C11 spalten auch bei den heterodimeren Derivaten als ABX-System auf. Die Methylen-Protonen koppeln untereinander und mit den Protonen der Hydroxygruppen mit  $^2J_{\text{A/B}} = 10\text{-}12\text{ Hz}$  und  $^3J_{\text{AB/OH}} = 4,0\text{-}4,5\text{ Hz}$ . Da die Protonen aufgrund des asymmetrischen Substitutionsmusters nicht mehr magnetisch äquivalent sind, treten im  $^1\text{H}$ NMR-Spektrum für jede Hydroxymethylen-Gruppe Einzelsignale bei verschiedenen chemischen Verschiebungen auf. Für die Arylprotonen der Phenylgruppen an C6 und C12 ist die magnetische Äquivalenz ebenfalls aufgehoben. Durch die asymmetrische Struktur spalten die Arylprotonenpaare der *para*-substituierten Verbindungen als AA'BB'-Systeme auf.

Auch die Protonen des Käfiggerüsts besitzen keine gemeinsamen Signale mehr und erscheinen daher als getrennte Signale bei unterschiedlichen chemischen Verschiebungen.

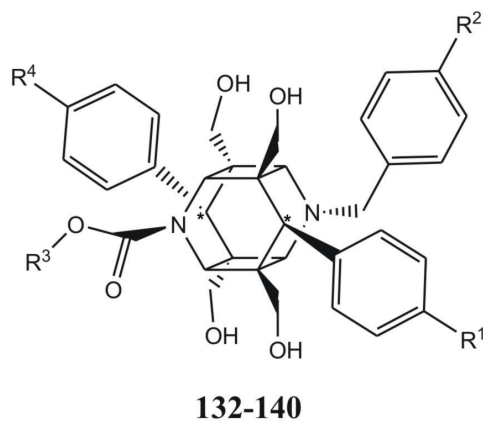


Abbildung 3.28: DARGESTELLTE ALKOHOLISCHE, HETERODIMERE KÄFIGVERBINDUNGEN

Tabelle 3.12: SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN **132-140**

|            | $R^1$            | $R^2$            | $R^3$ | $R^4$            |
|------------|------------------|------------------|-------|------------------|
| <b>132</b> | H                | OCH <sub>3</sub> | tBoc  | OCH <sub>3</sub> |
| <b>133</b> | OCH <sub>3</sub> | H                | tBoc  | OCH <sub>3</sub> |
| <b>134</b> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | tBoc  | H                |
| <b>135</b> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | tBoc  | OCH <sub>3</sub> |
| <b>136</b> | H                | H                | Ph    | H                |
| <b>137</b> | H                | H                | Ph    | OCH <sub>3</sub> |
| <b>138</b> | H                | OCH <sub>3</sub> | Ph    | OCH <sub>3</sub> |
| <b>139</b> | OCH <sub>3</sub> | H                | Ph    | OCH <sub>3</sub> |
| <b>140</b> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | Ph    | OCH <sub>3</sub> |

### 3.6 1,4-Dihydrochinoline

Die Darstellung der 1,4-Dihydrochinoline orientiert sich im Wesentlichen an den 3-Carbonyl-substituierten 1,4-Dihydropyridinen. Die Synthese geht hier vom 3-Ethoxycarbonylchinolin aus. Nach Aktivierung des Pyridinrings über eine *N*-Alkylierung mit Methyljodid oder Benzylbromid erfolgt der regioselektive Angriff verschiedener Grignard-Reagenzien an Position 4 des *N*-Alkylpyridiniumsalzes. Die Regioselektivität wird wie bei den 1,4-Dihydropyridinen durch die Bildung des Kupfer-Lithium-Komplexes [CuI · 2LiCl] während der Reaktion unterstützt. Auf diese Weise wurden Methyl-, Phenyl-

und 4-Methoxyphenyl-Gruppen eingeführt. Die erfolgreiche Addition läßt sich im  $^1\text{HNMR}$ -Spektrum erkennen. Die Signale der Protonen der Chinoliniumgruppe sind aufgrund der Verteilung der positiven Ladung über das Molekül ins Tieffeld verschoben. Nach Addition einer Grignard-Verbindung verschieben sich die Signale zu tieferen ppm-Werten. Das Proton an Position 4 verliert gänzlich seinen aromatischen Charakter und ist zwischen  $\delta = 4\text{--}5$  ppm wiederzufinden. Zusätzlich besitzen die 1,4-Dihydrochinoline durch das optisch aktive Kohlenstoffatom an Position 4 chiralen Charakter. Daher erscheinen die Protonensignale der Ethoxycarbonylgruppe an C3 als ABX<sub>3</sub>-System. Auch die Protonen der Methylen-Gruppe der *N*-Benzyl-Verbindungen sind nicht mehr magnetisch äquivalent und spalten als Duplett mit einer geminalen Kopplungskonstante von  $^2J_{\text{A/B}} = 16,7$  Hz auf. Dagegen werden die Signale der *N*-Methylprotonen durch ihre freie Drehbarkeit nicht durch die Chiralität beeinflusst und sind als Singulett bei  $\delta = 3,3$  ppm zu finden.

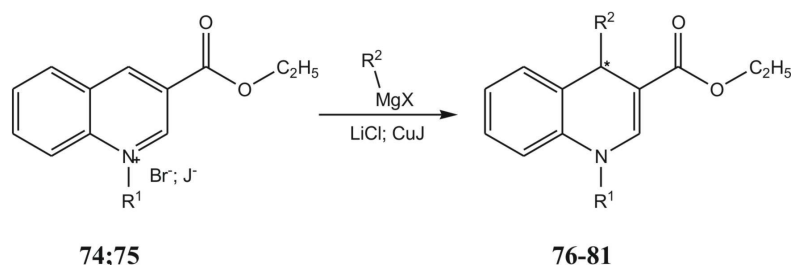


Abbildung 3.29: DARSTELLUNG DER 1,4-DIHYDROCHINOLINE

Tabelle 3.13: SUBSTITUTIONSMUSTER DER VERBINDUNGEN **76-81**

|           | $R^1$           | $R^2$              |
|-----------|-----------------|--------------------|
| <b>76</b> | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>    |
| <b>77</b> | CH <sub>3</sub> | Ph                 |
| <b>78</b> | CH <sub>3</sub> | PhOCH <sub>3</sub> |
| <b>79</b> | Bz              | CH <sub>3</sub>    |
| <b>80</b> | Bz              | Ph                 |
| <b>81</b> | Bz              | PhOCH <sub>3</sub> |



# 4 Bioanalytische Untersuchung ausgewählter Verbindungen

## 4.1 P-gp-Hemmung

### 4.1.1 Durchflußzytometrische Zellstudien

Frühere Untersuchungen belegten für die käfigdimeren 1,4-Dihydropyridine eine gute Hemmung des ABC-Transporters P-gp[119]. Die Untersuchung der P-gp-Hemmung der 1,4-Dihydropyridin-Derivate erfolgte an einem Maus-T-Lymphom Zellmodell. Dafür wurde die Parentalzelllinie L5178Y (Wildtyp) und deren Subzelllinie L5178YvMDR, die nach Gentransfektion humanes P-gp überexprimiert, verwendet. Um eine möglichst stabile P-gp-Expression der resistenten Zelllinie zu garantieren, wurden die Zellen mit 60 ng/ml Colchicin behandelt. Das Mitosegift ist ein bekanntes P-gp-Substrat und würde bei der Parentalzelllinie zum Absterben der Zellen führen. Bei der MDR-Zelllinie dagegen sind die Zellen durch die starke Expression des MDR-Transporters gegenüber dieser Colchicinkonzentration resistent.

Der Einfluß der Dihydropyridin-Verbindungen auf die Transporterfunktion wurde in einem durchflußzytometrischen Assay getestet. Die Veränderung der intrazellulären Konzentration des Fluoreszenzfarbstoffes Rhodamin 123 ist ein Maß für die P-gp-Aktivität. Die potenziellen Modulatoren wurden bei zwei Konzentrationen zwischen 1  $\mu$ M und 20  $\mu$ M getestet. Dafür wurden die Verbindungen für die Herstellung der Stammlösung sowie der Verdünnungsreihen in DMSO gelöst. Nach Zugabe zum Zellmedium lag die DMSO-Konzentration bei 1%. Ein Einfluß des DMSO auf die P-gp-Aktivität konnte durch Verwendung einer DMSO-Kontrolle ausgeschlossen werden.

Als Maß für die inhibitorische Aktivität der Testverbindungen wurde der FAR-Wert

(Fluorescence Activity Ratio) aus der mittleren Fluoreszenz der behandelten Zellen im Verhältnis zur unbehandelten Kontrolle bestimmt. Werte größer 1 bedeuten eine inhibitorische Aktivität, bei Werten kleiner 1 liegt keine P-gp-Hemmung vor.

Die FAR-Werte wurden bei unterschiedlichen Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten ermittelt. Damit die FAR-Werte besser miteinander verglichen werden können, wurden sie in Bezug zu den FAR-Werten einer Referenzsubstanz gesetzt. Dafür wurde bei jeder Messung Verapamil als Positivkontrolle mitgetestet.

#### 4.1.1.1 Ergebnisse der asymmetrisch-substituierten monomeren 1,4-Dihydropyridine

##### 4.1.1.1.1 FAR-Werte als Maß der P-gp-Hemmung

Die monomeren, 3-substituierten Verbindungen wurden auf ihre P-gp inhibitorischen Eigenschaften getestet.

Die *N*-Phenoxy-carbonyl-Derivate zeigen eine gute P-gp modulatorische Aktivität (FAR-Werte  $\geq 1$ ).

Bei der geringen Konzentration von 1 bzw. 2  $\mu\text{M}$  zeigen alle Verbindungen eine annähernd gleiche, aber geringe P-gp-Aktivität (FAR-Werte  $\geq 1$ ). Im Vergleich zur Kontrollsubstanz Verapamil besitzen aber fast alle bei der niedrigen Konzentration eine höhere Aktivität. **20** zeigt schon bei einer Konzentration von 1  $\mu\text{M}$  eine 3-fach höhere Aktivität als Verapamil, **23** und **24** immerhin eine 2,5- bzw. 2-fach bessere Inhibition. Aber erst bei der höheren Konzentration zeigen die Verbindungen auch im Vergleich untereinander deutliche Unterschiede. Die beste P-gp-Inhibition zeigen **23** und **24** mit einer ca. 3- bzw. 5,5-fach höheren Aktivität als Verapamil.

Die Substitution an C3 des Dihydropyridinringes ist entscheidend für die hemmenden Eigenschaften. Eine Estergruppe an dieser Position ist vorteilhafter als eine Acetylgruppe. Die Acetyl-Derivate (**19** und **20**) zeigen eine ähnliche Aktivität wie Verapamil, die Ethylester-Derivate (**23** und **24**) hingegen eine vielfach bessere P-gp-Inhibition.

Die unsubstituierte Verbindung **21** zeigt die schlechteste Hemmung des P-gp. Die Einführung von Substituenten an den 4-Phenyl-Ring erhöht die inhibitorische Aktivität auf P-gp. Die Art und Stellung der Substituenten ist aber genauso von Bedeutung. Eine Methyl-Substitution in *para*-Position hat keinen positiven Einfluß. **18** und **22**

Tabelle 4.1: FAR-WERTE VON **18-24** MIT VERAPAMIL ALS POSITIVKONTROLLE

|           | FAR         |         | FAR          |         | FAR         |         | FAR          |         |
|-----------|-------------|---------|--------------|---------|-------------|---------|--------------|---------|
|           | (1 $\mu$ M) | Faktor* | (10 $\mu$ M) | Faktor* | (2 $\mu$ M) | Faktor* | (20 $\mu$ M) | Faktor* |
| <b>18</b> | 1,41        | 2,14    | 3,58         | 0,49    | -           | -       | -            | -       |
| <b>19</b> | 1,01        | 1,53    | 5,15         | 0,71    | -           | -       | -            | -       |
| <b>20</b> | 1,81        | 2,74    | 7,10         | 0,98    | -           | -       | -            | -       |
| <b>21</b> | -           | -       | -            | -       | 1,04        | 0,65    | 3,09         | 0,3     |
| <b>22</b> | 1,04        | 1,57    | 3,09         | 0,43    | -           | -       | -            | -       |
| <b>23</b> | 1,60        | 2,42    | 39,98        | 5,49    | -           | -       | -            | -       |
| <b>24</b> | 1,30        | 1,96    | 19,87        | 2,73    | -           | -       | -            | -       |
| Verapamil | 0,66        | 1       | 7,27         | 1       | 1,60        | 1       | 10,20        | 1       |

(\*Vielfaches des inhibitorischen Potentials von Verapamil)

zeigen einen um 50% geringeren Effekt auf die Hemmung des P-gp als Verapamil. Dagegen scheinen Methoxy-Substituenten vorteilhaft für die Wirkung zu sein. Dabei nimmt auch die Stellung am 4-Phenyl-Ring Einfluß. Bei den 3-Acetyl-Derivaten zeigt die *p*-Methoxy substituierte Verbindung **20** eine bessere Aktivität als die Verbindung **19** mit dem *ortho*-Substituenten. Bei den 3-Ethoxycarbonyl-Verbindungen hat der Methoxy-Substituent an Position 2 (**23**) eine Verdopplung der P-gp-Inhibition zur Folge, im Vergleich zur *p*-Methoxy-Substitution (**24**).

Tabelle 4.2: FAR-WERTE VON **25**; **26** UND **21** MIT VERAPAMIL ALS POSITIVKONTROLLE

|           | FAR         |         | FAR          |         |
|-----------|-------------|---------|--------------|---------|
|           | (2 $\mu$ M) | Faktor* | (20 $\mu$ M) | Faktor* |
| <b>25</b> | 3,59        | 2,24    | 24,28        | 2,38    |
| <b>26</b> | 1,32        | 0,83    | 8,98         | 0,88    |
| <b>21</b> | 1,04        | 0,65    | 3,09         | 0,3     |
| Verapamil | 1,60        | 1       | 10,20        | 1       |

(\*Vielfaches des inhibitorischen Potentials von Verapamil)

Die Art des Substituenten am Stickstoff hat einen entscheidenden Einfluß auf die Aktivi-

tät. Die Einführung von *N*-Alkyl-Gruppen führt zu einer erhöhten inhibitorischen Aktivität. Die Reihenfolge der *N*-Substituenten hinsichtlich ihrer inhibitorischen Aktivität kann wie folgt angegeben werden: Phenoxy-carbonyl- (**21**) < Benzyl- (**26**) < Methyl- (**25**). Den größten Einfluß hat eine Methyl-Gruppe am Stickstoff des 1,4-Dihydropyridinringes mit einer 2,4-fachen Aktivität im Vergleich zu Verapamil (FAR = 24,28). Das *N*-Benzyl-Derivat ist ähnlich potent wie Verapamil (FAR = 8,98). Der Einfluß der Substituenten an C3 wird in dieser Betrachtung vernachlässigt, da die verglichenen Derivate unterschiedliche Veresterungsmuster aufweisen. Tendenziell aber scheint eine Ethylester-Gruppe günstiger zu sein als eine Acetyl-Gruppe.

Der Einfluß der Substituenten im 4-Phenyl- und *N*-Benzyl-Rest wird nachfolgend betrachtet. Die Verbindungen mit verschiedenen Halogensubstituenten (**27-32**) zeigen eine moderate P-gp-Inhibition. Bei der geringeren Konzentration sind die Verbindungen ins-

Tabelle 4.3: FAR-WERTE VON **27-32** MIT VERAPAMIL UND TARIQUIDAR ALS POSITIVKONTROLLE

|           | <i>FAR</i> ± <i>SD</i><br>(1 µM) |                 | <i>FAR</i> ± <i>SD</i><br>(10 µM) |                 |
|-----------|----------------------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------|
|           |                                  | <i>Faktor</i> * |                                   | <i>Faktor</i> * |
| <b>27</b> | 1,25 ± 0,06                      | 1,08            | 2,67 ± 0,17                       | 0,65            |
| <b>28</b> | 1,12 ± 0,15                      | 0,97            | 1,39 ± 0,16                       | 0,33            |
| <b>29</b> | 1,27 ± 0,07                      | 1,10            | 2,76 ± 0,40                       | 0,67            |
| <b>30</b> | 1,05 ± 0,08                      | 0,91            | 1,22 ± 0,43                       | 0,29            |
| <b>31</b> | 1,17 ± 0,07                      | 1,01            | 2,33 ± 0,27                       | 0,56            |
| <b>32</b> | 1,05 ± 0,23                      | 0,91            | 1,53 ± 0,19                       | 0,37            |
| Verapamil | 1,15 ± 0,21                      | 1               | 4,10 ± 0,74                       | 1               |

(\*Vielfaches des inhibitorischen Potentials von Verapamil)

gesamt aktiver im Vergleich zu der unsubstituierten Verbindung **26**. Auch zeigt sich, daß die Ethylester-Verbindungen (**28**; **30**; **32**) eine bessere Aktivität aufweisen als ein Methylester-Substituent (**27**; **29**; **31**). Dies bestätigt sich auch bei der höheren Konzentration von 10 µM, die FAR-Werte der Ethylester-Derivate (**27**; **29**; **31**) sind ca. doppelt so groß. Hier bringt die Einführung von Substituenten in den 4-Phenyl-Rest im Vergleich zu **26** keine große Verbesserung. Bei den Ethylester-Derivaten hat ein Chlor- oder Brom-Substituent einen ähnlichen Einfluß auf die P-gp inhibitorische Aktivität (FAR = 2,67 (**27**) / 2,76 (**29**)). Die Trifluormethyl-Gruppe führt zu geringfügig geringeren FAR-Werten (FAR = 2,33 (**31**)). In der Methylester-Reihe sind die Unterschiede ähnlich

gering. Hier ergibt sich folgende Aktivitäts-Reihenfolge:  $\text{CF}_3$ - > Cl- > Br-.

Die Verbindungen der Halogen-Reihe besitzen bei  $1\mu\text{M}$  eine ähnliche inhibitorische Potenz wie Verapamil. Bei der höheren Konzentration reduziert sich die Aktivität im Vergleich zu Verapamil um 30-50 %, bei den Ethylester-Verbindungen und um ca. 60 % bei der Methylester-Reihe.

Bei der folgenden Verbindungsreihe wurden Methyl- bzw. Methoxy-Substituenten in einen der beiden Aromaten eingefügt. Entweder war der 4-Phenylring substituiert oder der *N*-Benzyl-Rest. Das Substitutionsmuster wurde dabei beibehalten. Zusätzlich wurde der Phenyl- bzw. der *N*-Benzyl-Substituent durch Naphtylreste ausgetauscht. Bis auf Verbin-

Tabelle 4.4: FAR-WERTE VON **33-48** MIT VERAPAMIL UND TARIQUIDAR ALS POSITIVKONTROLLE

|           | <i>FAR</i> ± <i>SD</i> |                 | <i>FAR</i> ± <i>SD</i> |                 |
|-----------|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
|           | ( $1\mu\text{M}$ )     | <i>Faktor</i> * | ( $10\mu\text{M}$ )    | <i>Faktor</i> * |
| <b>33</b> | 1,35 ± 0,22            | 1,16            | 2,45 ± 0,95            | 0,61            |
| <b>34</b> | 1,11 ± 0,03            | 0,96            | 1,88 ± 0,27            | 0,46            |
| <b>35</b> | 1,18 ± 0,13            | 1,02            | 2,38 ± 0,21            | 0,58            |
| <b>36</b> | 1,13 ± 0,09            | 0,98            | 1,76 ± 0,40            | 0,43            |
| <b>37</b> | 1,52 ± 0,03            | 1,32            | 3,13 ± 0,33            | 0,76            |
| <b>38</b> | 0,85 ± 0,36            | 0,74            | 2,95 ± 0,25            | 0,72            |
| <b>39</b> | 1,43 ± 0,05            | 1,24            | 3,45 ± 0,56            | 0,84            |
| <b>40</b> | 1,22 ± 0,09            | 1,06            | 2,35 ± 0,35            | 0,57            |
| <b>41</b> | 2,54 ± 0,23            | 2,21            | 7,80 ± 1,42            | 1,90            |
| <b>42</b> | 1,72 ± 0,26            | 1,50            | 7,80 ± 1,48            | 1,90            |
| <b>43</b> | 1,72 ± 0,27            | 1,49            | 4,64 ± 1,05            | 1,13            |
| <b>44</b> | 1,82 ± 0,07            | 1,58            | 3,97 ± 0,47            | 0,97            |
| <b>45</b> | 1,32 ± 0,09            | 1,15            | 4,89 ± 0,86            | 1,19            |
| <b>46</b> | 1,50 ± 0,19            | 1,30            | 4,31 ± 1,12            | 1,05            |
| <b>47</b> | 1,28 ± 0,11            | 1,11            | 2,74 ± 0,61            | 0,67            |
| <b>48</b> | 1,19 ± 0,27            | 1,03            | 2,19 ± 0,65            | 0,53            |
| Verapamil | 1,15 ± 0,21            | 1               | 4,10 ± 0,74            | 1               |

(\*Vielfaches des inhibitorischen Potentials von Verapamil)

dung **38** zeigen alle Verbindungen bei der niedrigen Konzentration von  $1\mu\text{M}$  eine ähnliche oder bessere P-gp-Hemmung als Verapamil, bei  $10\mu\text{M}$  ist die Aktivität überwiegend ge-

ringer als bei der Referenzverbindung.

Die Verbindungen mit substituiertem 4-Phenyl-Rest **33-38** zeigen ähnliche Aktivitäten wie die Halogen-Derivate (**27-32**). Bei der niedrigeren Konzentration besitzen sie ein ähnliches P-gp inhibitorisches Potential wie die Vergleichsubstanz Verapamil. In höherer Konzentration zeigen diese Verbindungen eine bessere Inhibition als die Halogen-Verbindungen. Insgesamt ist ihre Aktivität aber noch immer geringer als bei Verapamil. Auch bei dieser Verbindungsreihe ist der Ethylester an C3 dem Methylester deutlich überlegen. Die Stellung der Substituenten am 4-Phenyl-Ring scheint zusätzlich einen Einfluß auf die Hemmung zu haben. Eine *para*-Substitution liefert leicht höhere FAR-Werte, zunächst unabhängig von der Art des Substituenten. Der Methoxy-Substituent (**37**) in dieser Position liefert zusätzlich bessere Ergebnisse als eine Methyl-Funktion (**33**). Bei gleichen Substituenten (**35, 37**) besitzt die *p*-substituierte Verbindung die höhere Aktivität.

Betrachtet man die Verbindungen mit substituierten Phenyl-Resten läßt sich folgende Aktivitäts-Reihenfolge erkennen: 2-OCH<sub>3</sub>- > 4-CH<sub>3</sub>- > 4-OCH<sub>3</sub>-. Die 4-Methoxy-Verbindungen (**37** und **38**) erreichten ca. 75 % der Verapamil-Inhibition.

Die Ergebnisse der *N*-Phenoxycarbonyl-Derivate (**22-24**) decken sich allerdings nicht mit den *N*-Benzyl-Verbindungen mit dem gleichen Substitutionsmuster (**33, 35, 37**). Von den *N*-Phenoxycarbonyl-Verbindungen lieferten die *o*-substituierten Derivate die besseren Aktivitätswerte. Bei Methyl-substituierten Vertretern wurden die „schlechtesten“ FAR-Werte gemessen.

Weiterhin fällt auf, daß bei Einführung von Substituenten am 4-Phenyl-Rest eine Phenoxycarbonyl-Substitution am Stickstoff bessere Ergebnisse liefert als ein *N*-Benzyl-Substituent, anders als zuvor für die unsubstituierten Verbindungen beschrieben.

Um abschließende eindeutige Aussagen treffen zu können, scheint die alleinige Auswertung über die FAR-Werte nur bedingt auszureichen. Die Betrachtung zusätzlicher Messwerte ist empfehlenswert (s. Kap. 4.1.1.1.2.).

Bei den *N*-Benzyl substituierten Verbindungen **41-46** stellt sich die Aktivitäts-Reihenfolge der favorisierten Substituenten etwas anders dar. Hier ist der 4-Methyl-Substituent dem Methoxy-Substituenten deutlich überlegen. Die Verbindungen **41** und **42** zeigen schon bei der niedrigen Konzentration eine größere Hemmung des P-gp als **45** und **46** und auch im Vergleich zum Verapamil. **41** besitzt nahezu die doppelte Aktivität gegenüber Verapamil. Bei der niedrigen Konzentration ist die Ethyl-Verbindung **41** aktiver als die Methyl-Variante **42**, jedoch schon bei 10 µM sind die Verbindungen in ihrer P-gp-Hemmung ebenbürtig (FAR = 7,80).

Insgesamt war eine Substitution des *N*-Benzyl-Restes für die Inhibition des P-gp von

Vorteil. Im direkten Vergleich mit der unsubstituierten Verbindung **26** und den Phenylsubstituierten Verbindungen **33-38** zeigt diese Verbindungsreihe eine bessere inhibitorische Wirkung. Bei der 4-Methoxy-Substitution des *N*-Benzyl-Restes (**45**) steigt die P-gp-Hemmung auf ca. 100 % der Verapamil-Aktivität im Vergleich zu **37**. Eine noch größere Steigerung findet man bei den *o*-Methoxy-Derivaten. Hier verbessert sich die Inhibition von FAR = 2,38 (**35**) auf FAR = 4,64 (**43**). Der größte Unterschied ist bei den 4-Methylsubstituierten Verbindungen zu beobachten. **33** zeigt mit einem FAR = 2,45 lediglich zwei Drittel der Verapamil-Aktivität. Verbindung **41** besitzt mit einem FAR = 7,80 die annähernd doppelte Verapamil-Hemmung.

Die Naphtyl-Verbindungen lagen in einem ähnlichen Bereich wie die am 4-Phenyl substituierten Verbindungen. Anders als bei dieser Verbindungsreihe hatte hier die Einführung eines Naphtyl-Restes an C4 des 1,4-Dihydropyridinringes (**39**) einen günstigeren Einfluß auf die P-gp-Inhibition als bei Substitution am Stickstoff (**47**). Ethylester zeigen auch hier eine bessere P-gp-Hemmung. Allerdings scheint bei den Methylestern (**40** und **48**) die Position des Naphtylsystems nicht von Bedeutung zu sein. Die FAR-Werte sind bei beiden annähernd gleich.

#### 4.1.1.1.2 Konzentrationsabhängigkeit des FAR

Bei der Auswertung über die Bestimmung der FAR-Werte werden die Substanzen punktuell bei ausgewählten Konzentrationen miteinander verglichen. Daraus läßt sich das Ausmaß der P-gp-Hemmung für die einzelnen Verbindungen abschätzen.

Genauere und umfangreichere Aussagen können getroffen werden, wenn man die ermittelten FAR-Werte in Abhängigkeit von der Konzentration darstellt. Dafür wurden die Verbindungen zusätzlich bei verschiedenen Konzentrationen zwischen 0,1  $\mu$ M und 80  $\mu$ M untersucht. Als Referenzen wurden Verapamil und Tariquidar eingesetzt.

Eine Auswertung über eine Kurvendiskussion hat im Gegensatz zu der punktuellen Betrachtung der FAR-Werten eine größere Aussagekraft, da hier deutlich mehr Meßwerte in die Betrachtung einfließen. Die ermittelten FAR-Werte bei den unterschiedlichen Konzentrationen werden in Abhängigkeit vom Logarithmus der Konzentration dargestellt. Nach einer sigmoiden Kurvenanpassung, bei der die untere Asymptote auf 1 festgelegt wird, können der Maximalwert (obere Asymptote) und der IC50-Wert (bei 50 % des Maximalwerts) bestimmt werden.

In Tabelle 4.5 sind die IC50-Werte und die dazugehörigen Maximalwerte des FAR für

die Verbindungen **23**, **24** und **27-48** dargestellt. Über den Maximalwert lässt sich die maximal erreichbare Stärke der P-gp-Hemmung ermitteln. Der IC50-Wert beschreibt die Aktivität des Modulators. Idealerweise sollten die Verbindungen einen niedrigen IC50-Wert bei einem großen Maximalwert aufweisen (s. Tariquidar in Abb. 4.1). Die Kurve sollte bei niedrigen Konzentrationen einen steilen Anstieg besitzen und einen hohen Endwert erreichen. Ein guter Verlauf ist bei **45** zu beobachten. Zwar verläuft die Kurve bei höheren Konzentrationen als bei Tariquidar, der Kurvenanstieg beginnt jedoch schon bei niedrigeren Konzentrationen als bei den anderen exemplarisch dargestellten Verbindungen und erreicht im Plateau einen relativ hohen Maximalwert. Eine schlechte Hemmung stellt der Kurvenverlauf von **34** dar. Der niedrige Anstieg beginnt erst im Bereich höherer Konzentrationen bei einem sehr niedrigen Plateauwert. Bei einigen Verbindungen ist ein sigmoider Kurvenfit nicht möglich. Diese Verbindungen erreichen im Kurvenverlauf kein Plateau und lieferten IC50-Werte über 80  $\mu\text{M}$ , Ein Maximalwert ist nicht bestimmbar (beispielhaft **44** Abb. 4.1.).

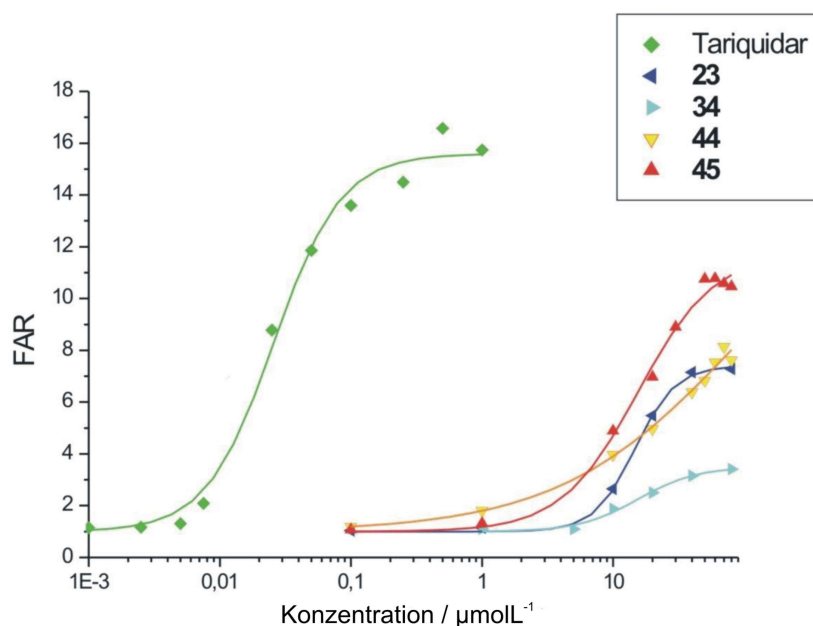


Abbildung 4.1: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER KONZENTRATIONS-FAR-VERLÄUFE AUSGEWÄHLTER VERBINDUNGEN

*Tariquidar: sehr gute Hemmung; 45: gute Hemmung; 23: moderate Hemmung; 34: schlechte Hemmung; 44: Maximalwert nicht bestimmbar.*



Tabelle 4.5: MAXIMAL- UND IC50-WERTE VON **23**, **24** UND **27-48** MIT VERAPAMIL UND TARIQUIDAR ALS VERGLEICH

|            | <i>IC50</i> | <i>SD (IC50)</i> | <i>Max.</i> | <i>SD (Max.)</i> |
|------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
| <b>23</b>  | 14,7        | 0,4              | 7,4         | 0,1              |
| <b>24</b>  | 13,7        | 1,5              | 6,5         | 0,4              |
| <b>27</b>  | 15,5        | 3,7              | 5,5         | 0,6              |
| <b>28</b>  | > 80        |                  | n.d.        |                  |
| <b>29</b>  | 32,3        | 13,9             | 8,3         | 2,4              |
| <b>30</b>  | > 80        |                  | n.d.        |                  |
| <b>31</b>  | 10,6        | 1                | 3,9         | 0,2              |
| <b>32</b>  | > 80        |                  | n.d.        |                  |
| <b>33</b>  | 5,2         | 2,7              | 3,4         | 0,3              |
| <b>34</b>  | 15,4        | 2,1              | 3,5         | 0,2              |
| <b>35</b>  | 14,8        | 6,2              | 4,5         | 0,7              |
| <b>36</b>  | 19,5        | 9,8              | 3,5         | 0,5              |
| <b>37</b>  | 22,9        | 8,1              | 8,6         | 1,5              |
| <b>38</b>  | > 80        |                  | n.d.        |                  |
| <b>39</b>  | 24,6        | 8,7              | 8,4         | 0,9              |
| <b>40</b>  | 11,5        | 1,9              | 4,1         | 0,2              |
| <b>41</b>  | 1,8         | 0,7              | 7,8         | 0,3              |
| <b>42</b>  | 15,1        | 2,6              | 17,6        | 1,2              |
| <b>43</b>  | 29,1        | 5,1              | 13,3        | 0,9              |
| <b>44</b>  | > 80        |                  | n.d.        |                  |
| <b>45</b>  | 15,4        | 1,9              | 11,8        | 0,7              |
| <b>46</b>  | > 80        |                  | n.d.        |                  |
| <b>47</b>  | 7,6         | 1,4              | 4,1         | 0,2              |
| <b>48</b>  | 20          | 6,9              | 5,6         | 1                |
| Verapamil  | > 80        |                  | n.d.        |                  |
| Tariquidar | 0,03        | 3,7              | 15,6        | 0,4              |

(Max. - Maximalwert; SD - Standardabweichung; n.d. - not determinable)

Eine Erweiterung des Konzentrationsbereiches wurde nicht in Betracht gezogen, da bei höheren Konzentrationen verstärkte toxische Effekte auf die Zellen nicht auszuschließen

sind. Wie die Zytotoxizitätsuntersuchungen (Kapitel 4.1.3) belegen, zeigt **43** eine relativ hohe Toxizität. Ein Einfluß auf die Zellpopulation war schon bei einer Konzentration von  $80\ \mu\text{M}$  während der durchflußzytometrischen Messungen zu beobachten. Daher wurde auf diesen Messwert bei der Auswertung verzichtet, um den Einfluß eventueller toxischer Effekte auf den FAR-Wert auszuschließen. Nur bei dieser Verbindung waren solche Veränderungen in der Zellpopulation zu beobachten.

Für die Auswertung der ermittelten Daten wurden die Verbindungen anhand der Maximalwerte in drei Gruppen eingeteilt:

### Gruppe I - Niedrige Maximalwerte zwischen 1-6

Zu dieser Gruppe gehören die halogenhaltigen Verbindungen **27** (Cl-) und **31** ( $\text{CF}_3$ -), die 4-Methyl- und 2-Methoxyphenyl-Derivate **33-36** und die Naphtyl-Verbindungen **40**, **47** und **48**. Diese Verbindungen zeigen selbst bei hohen Konzentrationen nur eine geringe P-gp-Hemmung. In Abbildung 4.2 sind die  $\text{IC}_{50}$ -Werte der Gruppe I mit den dazugehörigen Maximalwerten dargestellt.

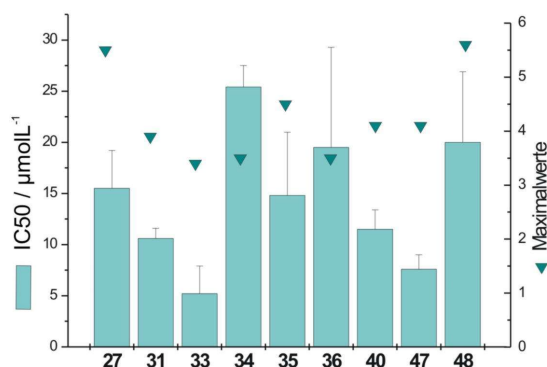


Abbildung 4.2:  $\text{IC}_{50}$ -WERTE DER VERBINDUNGSGRUPPE I

Nur zwei Verbindungen weisen  $\text{IC}_{50}$ -Werte unter  $10\ \mu\text{M}$  auf. Davon zeigt **33** mit  $\text{IC}_{50} = 5,2\ \mu\text{M}$  das größte P-gp inhibitorische Potential jedoch mit einem Maximalwert im unteren Bereich (3,4). Die zweite Verbindung **47** mit  $\text{IC}_{50} = 7,6\ \mu\text{M}$  besitzt eine etwas schlechtere Aktivität, der Maximalwert liegt hier aber etwas höher (4,1). Zwei weitere Verbindungen mit moderaten Aktivitäten sind **31** und **40** mit  $\text{IC}_{50} = 10,6\ \mu\text{M}$  (**31**) bzw.  $11,5\ \mu\text{M}$  (**41**) knapp über  $10\ \mu\text{M}$  bei Maximalwerten um 4.

Alle anderen Verbindungen der Gruppe I zeigen relativ hohe IC<sub>50</sub>-Werte zwischen 10-20  $\mu\text{M}$  und besitzen damit nur sehr geringe P-gp-Aktivitäten. Die hohen Standardabweichungen lassen zudem nur tendenzielle Schlüsse zu.

### Gruppe II - Mittlere Maximalwerte zwischen 6-11

Neben den *N*-Phenoxycarbonyl-Derivaten **23** und **24** liegen auch die am Phenylring-substituierten Verbindungen **29** (Br-) und **37** (*p*-OCH<sub>3</sub>-), **39** (4-Naphtyl-) und die *N*-Benzyl substituierte Verbindung **41** (*p*-CH<sub>3</sub>-) in dem vorgegebenen Bereich von Maximalwerten zwischen 6 und 11 (Abb. 4.3).

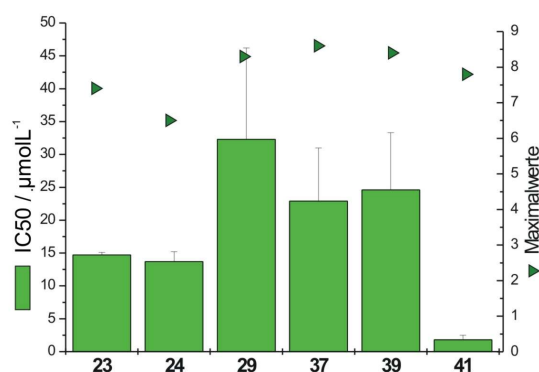
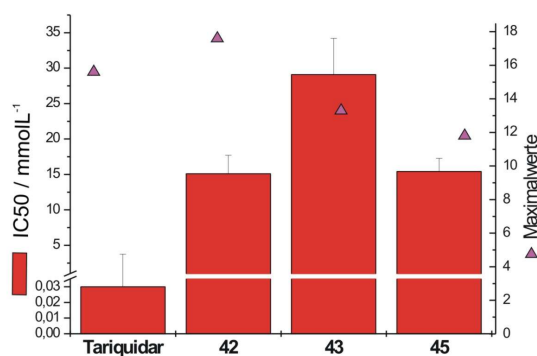


Abbildung 4.3: IC<sub>50</sub>-WERTE DER VERBINDUNGSGRUPPE II

**41** zeigt mit IC<sub>50</sub> = 1,8  $\mu\text{M}$  die besten inhibitorischen Eigenschaften dieser Gruppe bei einem hohen Maximalwert. Die beiden *N*-Phenoxycarbonyl-Verbindungen **23** und **24** liegen mit IC<sub>50</sub>  $\approx$  14 im mittleren Bereich, sind aber deutlich potenter als die übrigen Verbindungen. Der Maximalwert von **24** ist allerdings der geringste aller hier dargestellten Verbindungen, daher kann **23** als potenter eingestuft werden als Verbindung **24**.

### Gruppe III - Hohe Maximalwerte zwischen 11-18

Die höchsten Maximalwerte besitzen drei Dihydropyridin-Derivate mit Substituenten am *N*-Benzyl-Rest: **42** (*p*-CH<sub>3</sub>), **43** (*o*-OCH<sub>3</sub>) und **45** (*p*-OCH<sub>3</sub>). Verbindung **42** trägt im Gegensatz zu den anderen beiden Derivaten an C3 eine Methylester-Funktion. Als Vergleichssubstanz ist Tariquidar in Abb. 4.4 dargestellt. **42** zeigt in dieser Gruppe das beste Ergebnis mit einem sehr guten Verhältnis zwischen Maximalwert (17,6) und IC<sub>50</sub> = 15,1  $\mu\text{M}$ . Einen ähnlich guten IC<sub>50</sub>-Wert (15,4  $\mu\text{M}$ ) bei einem Maximalwert

Abbildung 4.4: IC<sub>50</sub>-WERTE DER VERBINDUNGSGRUPPE III

im unteren Bereich (11,8) zeigt **45**. Den höchsten IC<sub>50</sub> = 29,1 μM besitzt **43**, der Maximalwert liegt hier zwischen dem von **42** und **45**. Tariquidar als bekannter, sehr potenter P-gp-Inhibitor weist den niedrigsten IC<sub>50</sub>-Wert = 0,03 μM. Allerdings liegt der Maximalwert unter dem von **42**. Verbindung **42** kann daher als die Substanz mit der größten Wirkstärke aller gemessenen Verbindungen eingestuft werden.

### Zusammenfassung

Die Verbindungen mit der besten inhibitorischen Aktivität sind **41** und **42** mit einem *p*-Methyl-Substituenten am *N*-Benzyl-Rest. **41** zeigt den kleinsten IC<sub>50</sub>-Wert und damit das größte inhibitorische Potential bei einem Maximalwert im mittleren Bereich. **42** hatte den größten Maximalwert, was auf die stärkste Inhibition aller hier getesteten Verbindungen schließen lässt, aber nur einen IC<sub>50</sub> im Mittelfeld. Bei den *N*-Benzyl-substituierten Verbindungen scheint die Methyl-Gruppe ebenfalls am günstigsten zu sein. Verbindung **45** mit einer *p*-Methoxy-Funktion am *N*-Benzyl-Rest zeigt zwar den gleichen IC<sub>50</sub>-Wert wie **42**, erreicht aber nicht annähernd die gleiche Wirkstärke. Die Stellung des Substituenten im Aromaten ist auch bei den *N*-Benzyl substituierten Verbindungen von Bedeutung. Ein Substituent an Position 4 des *N*-Benzyl-Restes hat hier hatte den günstigsten Einfluß auf die P-gp-Hemmung.

Bei den am 4-Phenyl-Rest variierten Verbindungen zeigt ebenfalls die *p*-Methyl-Verbindung **33** die größte inhibitorische Potenz mit dem niedrigsten IC<sub>50</sub>-Wert. Allerdings ist die Stärke der Hemmung aufgrund des niedrigsten ermittelten Maximalwert dieser Verbindungsreihe als eher gering einzustufen. Eine *ortho*-Substitution wie bei

**35** hat einen negativen Effekt. Der IC<sub>50</sub> ist rund dreimal höher als bei **33** und auch der Maximalwert ist vergleichsweise niedrig. Die größte Wirkstärke der drei Verbindungen besitzt **37**, die *p*-Methoxy-Verbindung zeigt allerdings auch den größten IC<sub>50</sub>-Wert. Für diese Verbindungen kann also die gleiche Aktivitäts-Reihenfolge wie bei den *N*-Benzyl-variierten Verbindungen aufgestellt werden: *p*-CH<sub>3</sub>- > *p*-OCH<sub>3</sub>- > *o*-OCH<sub>3</sub>-.

Die **35** und **37** strukturäquivalenten Verbindungen **23** und **24** sind deutlich besser wirksam. Die IC<sub>50</sub>-Werte der beiden *N*-Phenoxycarbonyl-Derivate liegen zwar im Bereich der potenteren *N*-Benzyl-Verbindung **35**, die Maximalwerte sind aber deutlich größer. Eine *N*-Phenoxycarbonyl-Funktion ist bei gleichzeitiger Substitution des 4-Phenyl-Restes einer alleinigen *N*-Benzylierung deutlich überlegen. Die Potenz von **23** und **24** ist als etwa gleichwertig einzuschätzen.

Von den Halogen-Derivaten zeigt die Trifluormethyl-Verbindung **31** die beste Aktivität gefolgt von **27** (Cl-). Die schlechteste Potenz besitzt **29** (Br-) mit dem höchsten ermittelten IC<sub>50</sub>-Wert.

Bei den Naphtyl-Verbindungen zeigt die *N*-substituierte Verbindung **47** die beste inhibitorische Potenz mit einem IC<sub>50</sub> unter 10 μM, jedoch mit einer geringeren Wirkstärke. Befindet sich die Naphtyl-Funktion an C4 des Dihydropyridinringes (**39**), verdoppelt sich die Wirkstärke. Gleichzeitig verringert sich aber auch der IC<sub>50</sub>. Eine Ethylester-Gruppe an C3 ist bei **39** nicht vorteilhaft. Das Methylester-Derivat **40** besitzt ein doppelt so hohe inhibitorische Potenz (mit einem IC<sub>50</sub> knapp über 10 μM), aber nur einen halb so großen Maximalwert. Bei den *N*-substituierten Naphtylverbindungen ist dagegen die Ethylesterverbindung **47** am wirksamsten. **48**, mit Methylester-Funktion an C3 zeigt zwar einen etwas größeren Maximalwert, besitzt allerdings einen dreifach höheren IC<sub>50</sub> und damit eine deutlich geringere inhibitorische Aktivität.

Insgesamt zeigen die Ethylester-Verbindungen der untersuchten 1,4-Dihydropyridine bessere Aktivitäten als die Methylester.

#### 4.1.1.1.3 Vergleich der Ergebnisse

Ausgehend von den bestimmten FAR-Werten zeigen die *N*-Phenoxycarbonyl-Verbindungen die besten P-gp inhibitorischen Eigenschaften. Schon bei niedrigen Inhibitorkonzentrationen zeigen die Verbindungen mit Ethylester-Funktion an C3 (**22-24**) eine bessere Wirksamkeit als die Vergleichssubstanz Verapamil. Innerhalb dieser

Verbindungsreihe hat der Substituent am 4-Phenyl-Rest einen großen Einfluß. Die *o*-Methoxy-Funktion (**23**) ist hier am günstigsten und führt zu einer 2,5-fach (bei 1  $\mu$ M) bzw. 5,5-fach (bei 10  $\mu$ M) besseren Aktivität als Verapamil. **24** mit *p*-Methoxy-Gruppe besitzt die 2-3-fache inhibitorische Wirkung von Verapamil. Die Frage, ob die Stellung des Substituenten einen Einfluß auf die inhibitorische Aktivität der Verbindungen hat, läßt sich durch Berücksichtigung weiterer Meßwerte besser beurteilen als durch den Vergleich der individuellen FAR-Werte. Beim Vergleich der Verbindungen **23** (*o*-OCH<sub>3</sub>-) und **24** (*p*-OCH<sub>3</sub>-) ist eine leichte Tendenz zu Gunsten der *o*-Methoxy-Gruppe abzulesen. Auf der anderen Seite besitzt **24** einen kleineren Maximalwert und somit eine etwas geringere Wirkstärke als **23**. Daher kann man die Potenz der beiden Substanzen als annähernd gleichwertig einschätzen.

Ersetzt man den Substituenten am Stickstoff gegen einen Benzyl-Rest, führt dies bei unsubstituiertem Phenyl-Rest zu einer Aktivitätssteigerung. Beim Vergleich der isolierten FAR-Werte der am Phenylring substituierten Derivate kann die zuvor bei den *N*-Phenoxycarbonyl-Derivaten aufgestellte Aktivitäts-Reihenfolge nicht auf die *N*-benzylierten Verbindungen übertragen werden. Bei den *N*-Benzyl-Verbindungen zeigt **37** (*p*-OCH<sub>3</sub>-) den höchsten FAR-Wert, gefolgt von **33** (*p*-CH<sub>3</sub>-) und **35** (*o*-OCH<sub>3</sub>-). Die Ermittlung der IC<sub>50</sub>-Werte läßt genauere Aussagen zum Einfluß der Substituenten am 4-Phenyl-Rest zu. Verbindung **33** zeigt den niedrigsten IC<sub>50</sub> dieser drei Verbindungen und besitzt damit die beste inhibitorische Potenz. Allerdings ist die Wirkstärke dieser Hemmung geringer als bei **35** und **37**. Ein *p*-Methyl-Substituent am 4-Phenyl-Rest hat dennoch den besten Einfluß dieser Verbindungsreihe. Bei den Methoxy-substituierten Verbindungen zeigt **35** die besseren inhibitorischen Eigenschaften als **37**. Der Maximalwert von **37** ist allerdings doppelt so hoch wie bei **35**, so daß man für **37** von einer stärkeren Inhibition ausgehen kann. Dennoch läßt sich für diese beiden Verbindungen ähnlich wie bei den *N*-Phenoxycarbonyl-Derivaten ein Vorteil für die *ortho*-Substitution ableiten.

Tendenziell läßt sich aus den ermittelten FAR-Werten ableiten, daß eine Ethylestergruppe an C3 der Methylester-Substitution überlegen ist. Diese Aussage wird durch die konzentrationsabhängige Auswertung gestützt.

Die Substitution des *N*-Benzyl-Restes scheint einen günstigeren Einfluß auf die P-gp-Inhibition zu haben, als eine Substitution am 4-Phenyl-Rest. Hier liegt die *para*-Substitution mit einer Methyl-Gruppe weit vorn und liefert Verbindungen (**41** und **42**) mit 190 % der Verapamil-Aktivität bei 10  $\mu$ M. **41** hemmt den Transporter sogar bei 1  $\mu$ M noch besser (220 % der Verapamil-Aktivität). Die Einführung von Naphtyl-Gruppen führt zu keiner Verbesserung der P-gp-Aktivität. Anhand weiterer

Meßwerte lassen sich **42**, **43** und **45** als die Derivate mit der größten Wirkstärke isolieren (Maximalwerte = 17,6 / 13,3 / 11,5). Davon zeigt **42** die stärkste Inhibition, die die Wirkstärke von Tariquidar übersteigt (Maximalwert = 15,6). Der IC50-Wert war jedoch deutlich höher als bei der Referenzsubstanz, liegt aber im Vergleich mit den anderen 1,4-Dihydropyridinverbindungen in einem guten Bereich. **45** zeigt die zweitbeste Inhibition gemessen am Maximalwert mit einer Verbindung **42** vergleichbarem IC50. Am aktivsten jedoch ist **41** mit dem niedrigsten IC50 bei moderater Wirkstärke. Diese Ergebnisse stützen die zuvor getroffenen Aussagen anhand der isolierten FAR-Werte. Die beste inhibitorische Aktivität nach beiden Auswertemethoden zeigen die Verbindungen **41** und **42**. Für **43** und **45** können ebenfalls durch beide Methoden eine gute Hemmung bestätigt werden. Weiterhin hat auch hier der Substituent an C3 des Dihydropyridinringes einen entscheidenden Einfluß. Tendenziell ist auch hier eine Ethylesterfunktion vorteilhafter. Als Methylester zeigt Verbindung **42** zwar eine größere Wirkstärke, dagegen hemmt **41**, mit Ethylester-Funktion, P-gp schon bei sehr niedrigen Konzentrationen.

Bei den Naphtyl-Verbindungen liefern beide Methoden widersprüchliche Ergebnisse. Betrachtet man nur die FAR-Werte, sind die an C4 des Dihydropyridinringes substituierten Derivate **39** und **40** am wirksamsten. Nach einer konzentrationsabhängigen Darstellung der FAR-Werte wird die *N*-substituierte Verbindung **47** als Derivat mit der höchsten inhibitorischen Potenz identifiziert, gefolgt von der C4-substituierten Verbindung **40**. Beide zeigen eine ähnlich starke Inhibition. Die Grundaussage, daß eine Ethylesterfunktion am C3 vorteilhafter als eine Methylester-Substitution ist, läßt sich auf die Naphtylverbindungen nicht einfach anwenden. Anhand der isolierten FAR-Werte wäre eine solche Tendenz abzuleiten. Werden weitere Konzentrationen einbezogen, müssen andere Schlußfolgerungen gezogen werden. Bei den *N*-substituierten Verbindungen ist eine Ethylester-Substitution (**47** > **48**) tatsächlich günstiger. Dagegen hat eine Ethylesterfunktion an C3 zwar eine Erhöhung der Wirkstärke zur Folge, allerdings halbiert sich gleichzeitig der IC50.

Werden mehr Messungen in einem größeren Konzentrationsbereich einbezogen, können verlässlichere Aussagen zum inhibitorischen Potential der Verbindungen getroffen werden. Vor allem bei widersprüchlichen Ergebnissen der punktuellen FAR-Messung können die Schlußfolgerungen präzisiert werden. Die Auswertung anhand von FAR-Werten bei einzelnen Konzentrationen lassen daher nur tendenzielle Schlußfolgerungen zu, die zum Screening neuer Substanzen auf eine mögliche P-gp-Inhibition genutzt werden können.

## 4.1.1.2 Ergebnisse der 1,4-Dihydrochinoline

Für die 1,4-Dihydrochinoline wurden FAR-Werte bei  $2\ \mu\text{M}$  und  $20\ \mu\text{M}$  bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.6 dargestellt. Alle 1,4-Dihydrochinoline zeigen schon bei der niedrigen Konzentration moderate bis sehr gute inhibitorische Aktivitäten, zum Teil deutlich höher als bei der Referenzsubstanz Verapamil. Die Anellierung eines Benzenringes an

Tabelle 4.6: FAR-WERTE VON **76-81** MIT VERAPAMIL ALS POSITIVKONTROLLE

|           | FAR                  |         | FAR                   |         |
|-----------|----------------------|---------|-----------------------|---------|
|           | ( $2\ \mu\text{M}$ ) | Faktor* | ( $20\ \mu\text{M}$ ) | Faktor* |
| <b>26</b> | 1,32                 | 0,83    | 8,98                  | 0,88    |
| <b>76</b> | 2,32                 | 1,45    | 6,84                  | 0,67    |
| <b>77</b> | n.d.                 |         | n.d.                  |         |
| <b>78</b> | 1,14                 | 0,71    | 1,45                  | 0,14    |
| <b>79</b> | 1,13                 | 0,70    | 2,41                  | 0,24    |
| <b>80</b> | 1,58                 | 0,99    | 5,72                  | 0,56    |
| <b>81</b> | 15,71                | 9,82    | 17,96                 | 1,76    |
| Verapamil | 1,60                 | 1       | 10,20                 | 1       |

(\*Vielfaches des inhibitorischen Potentials von Verapamil; n.d. - nicht determinierbar)

den 1,4-Dihydropyridinring führt zu einem Aktivitätsverlust, vergleicht man die unsubstituierte 1,4-Dihydropyridin-Verbindung **26** mit dem strukturäquivalenten Dihydrochinolin **80**. Die Aktivität sinkt um das 1,5-fache.

Bei den 1,4-Dihydropyridinen hatte eine Methylsubstitution am Stickstoff (**25**) eine Aktivitätssteigerung zur Folge. Dieser Effekt war bei Verbindung **76** mit Methyl-Substituenten an C4 ebenfalls zu beobachten. Für die 4-Phenyl-Derivate kann in dieser Hinsicht keine Aussage getroffen werden, da **77** (4-Phenyl) durch eine sehr schlechte Löslichkeit für eine Messung nicht zugänglich war. Bei Einführung von *p*-Methoxy-Substituenten an den 4-Phenyl-Rest (**78**) erweist sich der *N*-Methyl-Substituent als nachteilig.

Die größte Aktivität hat die *N*-benzylierte Verbindung **81** mit *p*-Methoxy-Substituent am 4-Phenyl-Rest. Schon bei der niedrigeren Konzentration zeigt **81** eine fast 10-fach bessere Inhibition als Verapamil, bei  $20\ \mu\text{M}$  ist die Hemmung immerhin noch fast doppelt so stark. Ebenso wie bei den Dihydropyridinen wirkt sich die Einführung von Substituenten in den 4-Phenyl-Rest günstig auf die Hemmwirkung aus. Die Aktivität von **81** verdreifacht sich im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung **80**. Bei einer *N*-Methyl-



Substitution dagegen führt die Einführung eines Substituenten in den 4-Phenylring (**78**) zu einem deutlichen Aktivitätsverlust. Auch durch Erhöhung der Konzentration bleibt die Aktivität niedrig.

#### 4.1.1.3 Ergebnisse der homodimeren 1,4-Dihydropyridine

Bisher wurden von den käfigdimeren Derivaten die Verbindungen **112-116**, **118**, **120-122** und **129** auf P-gp-Hemmung getestet. Die FAR-Werte für **112-116** sind in Tabelle 4.7 dargestellt. **115** (4-Naphtyl-) konnte aufgrund der schlechten Löslichkeit hinsichtlich

Tabelle 4.7: FAR-WERTE VON **112-116** UND **H17** MIT VERAPAMIL UND TARIQUIDAR ALS POSITIVKONTROLLE

|            | <i>FAR</i><br>(0,1 $\mu$ M) | <i>FAR</i><br>(1 $\mu$ M) | <i>Faktor</i> * | <i>FAR</i><br>(10 $\mu$ M) | <i>Faktor</i> * |
|------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| <b>112</b> | 1,13                        | 3,63                      | 1,75            | 4,52                       | 0,81            |
| <b>113</b> | n.d.                        | 1,17                      | 0,56            | 2,96                       | 0,53            |
| <b>114</b> | 1,89                        | 8,56                      | 4,12            | 9,53                       | 1,70            |
| <b>115</b> | n.d.                        | n.d.                      |                 | n.d.                       |                 |
| <b>116</b> | 1,25                        | 5,56                      | 2,67            | 7,14                       | 1,28            |
| <b>H17</b> | n.d.                        | 4,32                      | 2,07            | 6,64                       | 1,19            |
| Verapamil  | n.d.                        | 2,08                      | 1               | 5,60                       | 1               |
| Tariquidar | 13,64                       | 15,03                     | 7,22            | 11,19                      | 1,99            |

(\*Vielfaches des inhibitorischen Potentials von Verapamil; n.d. - nicht determinierbar)

seiner inhibitorischen Eigenschaften nicht untersucht werden. Bis auf **113** (Br-) zeigen die restlichen Verbindungen schon bei 0,1  $\mu$ M eine P-gp inhibitorische Aktivität (FAR > 1). Bei dieser Konzentration kann für die Referenz Verapamil keinerlei Aktivität gemessen werden.

Die größte Aktivität wurde bei einer Konzentration von 1  $\mu$ M für **112** (Cl-), **114** (CF<sub>3</sub>-) und **116** (N-Naphtylmethyl) gemessen. Die wirksamste Verbindung ist **114** mit einer 4-fachen Verapamil-Aktivität, gefolgt von **116** mit einer 2,5-fachen Aktivität und **112**, welche immerhin 1,75-fach wirksamer als die Referenz ist. **113** erreicht bei jeder Konzentration nur die Hälfte der Verapamil-Inhibition. Bei der höchsten eingesetzten Konzentration von 10  $\mu$ M ist bei allen Verbindungen eine Steigerung des FAR zu beobachten.

**114** bleibt auch hier die Verbindung mit der stärksten Inhibition vor **116** und **112**. Im Vergleich mit Verapamil verringert sich die Aktivität bei der hohen Konzentration etwas. Die Verbindungen **114** und **116** sind aber immer noch aktiver als die Referenzsubstanz. **112** erreichte bei dieser Konzentration nur noch 88 % der Verapamil-Aktivität.

Tariquidar wurde als zweite Referenzsubstanz getestet. Als hochpotenter Inhibitor zeigt Tariquidar schon bei niedrigen Konzentrationen sehr hohe Aktivitäten. Bei höheren Konzentrationen ( $10\ \mu\text{M}$ ) sinkt der FAR-Wert wieder ab. Dies spricht für eine Sättigung am P-gp. **114** als potentester Vertreter der untersuchten Käfighomodimere erreicht **114** bei  $1\ \mu\text{M}$  ca. 42 % und bei der höchsten Konzentration immerhin 85 % der Tariquidar-Aktivität.

Um den Einfluß der Substituenten besser vergleichen zu können, wurden die Ergebnisse des unsubstituierten Käfighomodimers **H17** gegenübergestellt. **H17** wurde von *Hilgeroth* synthetisiert und charakterisiert und von *Coburger* am selben Zellmodell getestet[117; 120]. Die Einführung von Trifluormethyl-Substituenten in die beiden Phenyl-Reste führt zu einer Aktivitätssteigerung im Vergleich zur Grundstruktur. Chlor- und Brom-Substituenten haben in dieser Hinsicht keinen positiven Einfluß. Allerdings liefert eine Chlor-Substitution aktive Verbindungen, die bei niedrigen Konzentrationen effektiver sind als Verapamil. Daher läßt sich auch bei den Käfigdimeren dieselbe Reihenfolge für die Halogen-Substituenten hinsichtlich ihrer Substitutionseffektivität aufstellen wie für die monomeren Strukturen ( $\text{CF}_3 > \text{Cl} > \text{Br}$ ).

Der Naphtylrest am Stickstoff führt ebenfalls zu potenteren Verbindungen als eine *N*-Benzyl-Gruppe. **116** ist deutlich aktiver als Verapamil und die Grundstruktur **H17**. Der Austausch der Phenyl-Ringe gegen Naphtyl-Reste (**115**) führt zu unlöslichen und damit unwirksamen Verbindungen.

Die Einführung von Methoxy-Gruppen an den Phenyl- und Benzyl-Resten hat keine solchen Aktivitätssteigerungen zur Folge. In Tabelle 4.8 sind die Ergebnisse der bisher getesteten Verbindungen **118** und **120-122** dargestellt. Für **121** wurden die Ergebnisse bei  $1\ \mu\text{M}$  und  $10\ \mu\text{M}$  von *Coburger* übernommen[120]. Weiterhin wurde **129** mit nur zwei Hydroxymethylen-Gruppen untersucht. Bei der Planung der Reihe (**117-127**), aus der diese Verbindungen entnommen wurden, stellte sich die Frage, inwieweit die Stellung des Methoxy-Substituenten einen Einfluß auf die inhibitorische Aktivität hat und ob zusätzliche Methoxy- oder Benzyloxy-Gruppen die Hemmung verbessern könnten.

Von den hier untersuchten Verbindungen zeigen alle bei  $1\ \mu\text{M}$  eine moderate bis gute P-gp-Aktivität, **118** und **121** sind sogar aktiver als Verapamil. Bei höherer Konzentration stieg auch die Inhibitionsstärke der Verbindungen. Bis auf Verbindung **118** kann die Aktivität durch Erhöhung der Konzentration auf  $10\ \mu\text{M}$  gesteigert werden. **121** ist bei dieser Kon-

Tabelle 4.8: FAR-WERTE VON **118**, **120-122**, **129** UND **H17** MIT VERAPAMIL UND TARIQUIDAR ALS POSITIVKONTROLLE

|            | <i>FAR</i><br>(0,1 $\mu$ M) | <i>FAR</i><br>(1 $\mu$ M) | <i>Faktor</i> * | <i>FAR</i><br>(10 $\mu$ M) | <i>Faktor</i> * |
|------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------|
| <b>118</b> | n.d.                        | 2,78                      | 1,32            | 2,56                       | 0,45            |
| <b>120</b> | n.d.                        | 1,75                      | 0,84            | 5,00                       | 0,89            |
| <b>121</b> | 0,86                        | 2,33                      | 1,12            | 8,25                       | 1,47            |
| <b>122</b> | 0,92                        | 1,70                      | 0,82            | 2,23                       | 0,39            |
| <b>129</b> | 1,64                        | 4,95                      | 2,38            | 9,74                       | 1,74            |
| <b>H17</b> | n.d.                        | 4,32                      | 2,07            | 6,64                       | 1,19            |
| Verapamil  | n.d.                        | 2,08                      | 1               | 5,60                       | 1               |
| Tariquidar | 13,64                       | 15,03                     | 7,22            | 11,19                      | 1,99            |

(\*Vielfaches des inhibitorischen Potentials von Verapamil; n.d. - not determinable)

zentration sogar noch aktiver als Verapamil. Die Aktivität von **120** steigt von 84 % (1  $\mu$ M) auf 90 % (10  $\mu$ M) der Verapamil-Aktivität. **118** und **122** zeigen bei hoher Konzentration zwar noch gute FAR-Werte, die aber nur weniger als die Hälfte der Verapamil-Inhibition entsprechen.

**121** zeigt bei der hohen Konzentration auch im Vergleich mit Tariquidar eine gute Hemmung (75 % des FAR von Tariquidar). Für Verbindung **120** wurden bei dieser Konzentration immerhin noch 50 % der Tariquidar-Aktivität gemessen.

Legt man das unsubstituierte Derivat **H17** zu Grunde, wird ein positiver Effekt der Methoxy-Substitution erst bei höherer Konzentration erkennbar. Da nur ein Teil der ganzen Verbindungsreihe getestet wurde, können nur tendenzielle Aussagen getroffen werden. Diese Schlußfolgerungen müssen durch weiterführende Untersuchungen der restlichen Verbindungen verifiziert und erweitert werden.

**118** trägt sowohl *meta*- als auch *para*-Methoxy-Substituenten. Die Phenyl-Reste sind *para*- und die *N*-Benzyl-Reste sind *meta*-substituiert. Bei Verbindung **120** ist das Substitutionsmuster genau umgekehrt. Aufgrund der ermittelten FAR-Werte scheint die letztere Kombination vorteilhafter zu sein. Der FAR von **120** ist bei der hohen Konzentration doppelt so groß wie der von **118**, erreicht aber nicht den Wert der Grundverbindung **H17**. Befinden sich alle Substituenten in *para*-Stellung bewirkt dies eine deutliche Aktivitätssteigerung. Wechselt der Substituent an den *N*-Benzyl-Resten von der *meta*- (**118**) an die *para*-Position (**121**) kommt es zu einem größeren Anstieg der FAR-Werte als bei ei-

nem Stellungswechsel an den Phenyl-Resten (**120**). Eine *p*-Methoxy-Substitution scheint für die P-gp-Inhibition günstig zu sein. Im Vergleich zu **H17** führt die Einführung von Methoxy-Gruppen in jeden Aromaten zu höheren FAR-Werten und damit zu einer besseren P-gp inhibitorischen Aktivität.

Verbindung **122** trägt im Vergleich zu der Struktur von **120** eine zusätzliche Methoxy-Gruppe in *meta*-Position der *N*-Benzyl-Reste. Diese weitere Methoxy-Funktion führt zu einer verminderten Aktivität und ergibt die Verbindung mit der schlechtesten P-gp-Hemmung.

Die beste Aktivität wurde für Substanz **129** gemessen. Unter Vernachlässigung der *o*-Methoxy-Substituenten, scheint die Reduktion der Hydroxymethylen-Gruppen einen positiven Einfluß auf die P-gp-Inhibition zu haben. Aussagen über den Einfluß des Methoxy-Substituenten können nicht getroffen werden, da weitere Verbindungen als Vergleich fehlen. Schon bei der geringsten eingesetzten Wirkstoffkonzentration ( $0,1 \mu\text{M}$ ) zeigt **129** eine moderate Aktivität. Die Erhöhung der Konzentration führt zu einer großen Steigerung der FAR-Werte. Bei  $1 \mu\text{M}$  ist die Aktivität um den Faktor 2,4 höher als der von Verapamil. Die Aktivität ist bei  $10 \mu\text{M}$  am höchsten ( $\text{FAR} = 9,74$ ) und erreicht fast das 2-fache des Verapamil-FAR und rund 87% der Tariquidar-Aktivität. Bei beiden Konzentrationen zeigt **129** eine deutlich bessere P-gp inhibitorische Wirkung als **H17**.

### 4.1.2 Untersuchungen zur Resistenzaufhebung

Zelltoxische Substanzen besitzen in resistenten Zellen einen sehr hohen IC<sub>50</sub>-Wert. Durch die vermehrte Expression des ABC-Transporters P-gp werden diese Substanzen durch die erhöhte Aktivität der Effluxpumpe aus der Zelle transportiert, wodurch die toxischen Effekte deutlich vermindert werden. Eine Modulation der Aktivität des Membrantransporters P-gp kann die Resistenz der Zellen teilweise oder sogar ganz aufheben. Dieses resistenzumkehrende Potential der 1,4-Dihydropyridin-Derivate wurde mit Hilfe eines leicht modifizierten MTT-Tests (s. Kapitel 4.1.3) untersucht. Dafür wurden die Zellen zusätzlich mit einer konstanten Konzentration des zu untersuchenden Modulators inkubiert. Die Annäherung des IC<sub>50</sub>-Wertes der toxischen Verbindung (Colchicin, Daunorubicin) an den Wert der sensitiven Parentalzelllinie beschreibt das P-gp modulierende Potential der Testverbindungen.

Für diese Testreihe wurden **42**, **45** (Daunorubicin) und **81**, **129** (Colchicin) ausgewählt. Verapamil bzw. Tariquidar dienten als Positivkontrolle. Aus den erhaltenen Meßergebnis-

Tabelle 4.9: IC<sub>50</sub>-WERTE (COLCHICIN) DER PARENTALZELLINIE UND DER MDR-ZELLINIE (UNBEHANDELT UND BEHANDELT MIT **129**, **81** UND TARIQUIDAR)

|                          | <i>IC<sub>50</sub> (nM)</i> | <i>SD (IC<sub>50</sub>)</i> |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| L5178Y                   | 27,83                       | 1,94                        |
| L5178YvMDR               | 2842                        | 1,73                        |
| Tariquidar (0,1 $\mu$ M) | 96,9                        | 2,70                        |
| <b>81</b> (1 $\mu$ M)    | 392,1                       | 2,39                        |
| <b>129</b> (0,1 $\mu$ M) | 1365                        | 2,61                        |
| <b>129</b> (0,5 $\mu$ M) | 796,4                       | 1,84                        |
| <b>129</b> (1 $\mu$ M)   | 131,1                       | 1,86                        |
| <b>129</b> (2 $\mu$ M)   | 163                         | 2,71                        |

sen wurden die IC<sub>50</sub>-Werte (s. Tabelle 4.9) durch eine sigmoide Kurvenanpassung berechnet. Abbildung 4.5 zeigt die Kurvenverläufe für **129**, **81** und für Tariquidar. Dafür wurde die Vitalität der Zellen (in %) gegen den dekadischen Logarithmus der Konzentration von Colchicin dargestellt.

Zu erkennen ist, daß sich die Kurven durch die Modulatoren in Richtung der P-Linie verschoben haben, also zwischen der resistenten MDR- und der sensitiven P-Zelllinie verlaufen. Tariquidar liegt dabei am nächsten an der P-Linie. Bei **129** findet man sogar einen Schnittpunkt mit der P-Kurve, was auf eine fast vollständige Umkehrung der Resistenz hindeutet.

Der IC<sub>50</sub> der Parentalzelllinie wurde zu 1 normiert und die IC<sub>50</sub>-Werte der MDR-Zellen dazu ins Verhältnis gebracht. Für die MDR-Zelllinie wurde ein sehr hoher IC<sub>50</sub> für Colchicin bestimmt, der um das 100-fache höher lag als bei der Parentalzelllinie. Die Zugabe des Modulators **129** bewirkt schon bei der niedrigsten eingesetzten Konzentration von 0,1  $\mu$ M eine Reduktion der Resistenz um 50 %. Bei einer Konzentration von 1  $\mu$ M sinkt die Widerstandsfähigkeit der Zellen um 95 % im Vergleich zu der unbehandelten MDR-Zelllinie. Der IC<sub>50</sub> ist nur noch 5-fach höher als bei den nicht transfizierten Zellen. Ein ähnlicher IC<sub>50</sub>-Wert wird nach Zugabe von 0,1  $\mu$ M Tariquidar erreicht (IC<sub>50</sub> = 96,9 nM). Eine komplette Aufhebung der Resistenz konnte aber bei beiden Verbindungen nicht beobachtet werden. Das Dihydrochinolin-Derivat **81** kann die Resistenz immerhin bis auf das 14-fache des IC<sub>50</sub> der Parentalzellen senken.

Als Vertreter der asymmetrischen Monomere wurden die potentesten Verbindungen **42**

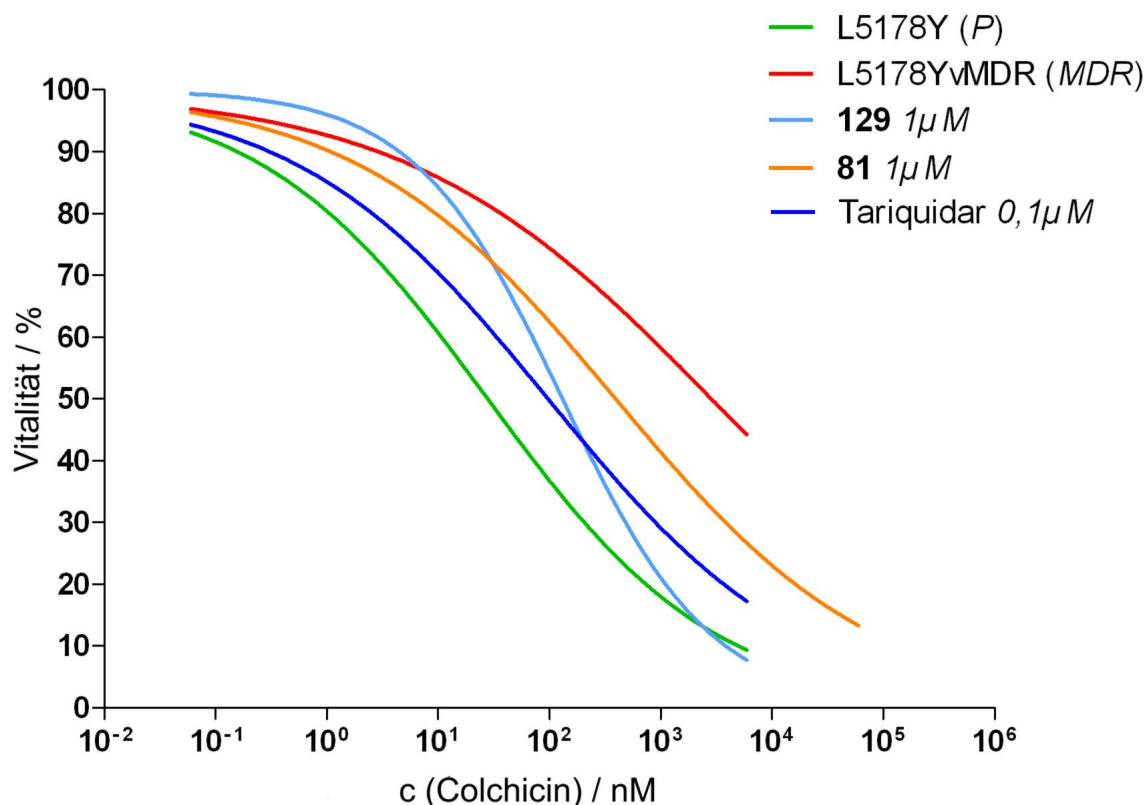


Abbildung 4.5: VERLAUF DER RESISTENZAUFHEBUNG

Die Vitalität der Zellen wurde gegen den dekadischen Logarithmus der Colchicinkonzentration aufgetragen. Mittels sigmoider Kurvenanpassung wurden die  $IC_{50}$ -Werte bestimmt. Idealerweise verschiebt sich die Kurve durch den Modulator in Richtung der Parental-Kurve und überlagert bzw. schneidet diese. Daß die Kurven der Testverbindungen zwischen der parentalen L5178Y- und der (L5178YvMDR)-Zelllinie liegen, deutet auf eine gute P-gp-Hemmung hin.

und **45** ausgewählt. **43** wurde aufgrund toxischer Effekte auf die Zellen nicht getestet. Als Positivkontrolle wurde Verapamil eingesetzt. Der  $IC_{50}$ -Wert von Daunorubicin ist in der P-gp exprimierenden Zelllinie L5178YvMDR um den Faktor 8 erhöht. **42** und **45** sind in der Lage die Resistenz gegen Daunorubicin bei einer Konzentration von  $10 \mu M$  vollständig aufzuheben. Der  $IC_{50}$  von Daunorubicin konnte bis auf das Niveau der Parentalzelllinie gesenkt werden (Tabelle 4.10).

Aber auch bei den geringeren Konzentrationen sind die P-gp hemmenden Eigenschaften gut zu erkennen. Schon bei der niedrigsten Konzentration von  $2,5 \mu M$  konnte der  $IC_{50}$ -Wert von Daunorubicin um 55 % (**45**) bis zu 62 % (**42**) reduziert werden. Von beiden Verbindungen ist **42** als die wirksamere zu bewerten. Dies wird auch durch die vorange-

Tabelle 4.10: IC<sub>50</sub>-WERTE (DAUNORUBICIN) DER PARENTALZELLINIE UND DER MDR-ZELLINIE (UNBEHANDELT UND BEHANDELT MIT **42**, **45** UND VERAPAMIL)

|                                | IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) | SD (IC <sub>50</sub> ) |
|--------------------------------|------------------------------------|------------------------|
| L5178Y                         | 0,3                                | 0,05                   |
| L5178YvMDR                     | 2,32                               | 0,18                   |
| Verapamil (5 $\mu\text{M}$ )   | 0,25                               | 0,04                   |
| Verapamil (10 $\mu\text{M}$ )  | 0,16                               | 0,03                   |
| <b>42</b> (2,5 $\mu\text{M}$ ) | 0,88                               | 0,08                   |
| <b>42</b> (5 $\mu\text{M}$ )   | 0,69                               | 0,04                   |
| <b>42</b> (10 $\mu\text{M}$ )  | 0,32                               | 0,04                   |
| <b>45</b> (2,5 $\mu\text{M}$ ) | 1,05                               | 0,06                   |
| <b>45</b> (5 $\mu\text{M}$ )   | 0,72                               | 0,04                   |
| <b>45</b> (10 $\mu\text{M}$ )  | 0,35                               | 0,03                   |

gangenen Ergebnisse der P-gp-Hemmung (s. Kapitel 4.1.1.1) gestützt.

Verapamil konnte in dieser Testreihe die Resistenz gegen Daunorubicin am besten umkehren und den IC<sub>50</sub> schon bei 5  $\mu\text{M}$  unter den Wert der Parentalzelllinie senken.

### 4.1.3 Zytotoxizitätsuntersuchungen

Die Untersuchung der Zytotoxizität stellt eine wichtige Methode zur Bewertung potenzieller Arzneistoffe dar. Um ausreichende Aussagen treffen zu können, müssen die Verbindungen an verschiedenen Zelllinien getestet werden. Die hier untersuchten Verbindungen wurden bisher an einer Magenkarzinomzelllinie (EPG85-257) und an murinen T-Lymphozyten getestet. Die Lymphozyten zeichnen sich im Gegensatz zu Hepatozyten durch eine sehr geringe Expression metabolisierender Enzyme aus. Außerdem reagieren die Zellen deutlich empfindlicher auf Fremdstoffe.

Die Verbindungen wurden in einem Zytotoxizitätsassay (MTT-Test) untersucht. Dabei handelt es sich um ein kolorimetrisches Verfahren (erstmalig 1983 von *Mosmann et al.* beschrieben[153]), bei dem der schwach gelbe Farbstoff [3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid] (MTT) intrazellulär durch mitochondriale Dehydrogenasen zum dunkelblauen Formazan umgewandelt wird, das in der Zelle akkumuliert. Durch Zu-

gabe eines Lyse-Puffers werden die Kristalle bei gleichzeitiger Zellyse gelöst und können anschließend photometrisch quantifiziert werden.

Die Testsubstanzen werden in verschiedenen Konzentrationen eingesetzt und die Zellen bis maximal 72 h inkubiert. Je nach Vitalität der Zellen wird intrazellulär das MTT in unterschiedlichem Ausmaß zum Formazan reduziert.

Bisher wurden Zytotoxizitätsuntersuchungen nur für die käfigdimere Verbindung **121** an verschiedenen humanen Zelllinien durchgeführt[120]. **121** zeigte an der HepG2 (Leberkarzinom)- und der Jurkat (humane T-Lymphozyten)-Zelllinie bis zur höchsten eingesetzten Konzentration (80  $\mu\text{M}$ ) keinerlei toxische Effekte. An der Magenkarzinomzelllinie EPG85-257 besaß **121** an der P-gp exprimierenden Subzelllinie eine bessere Verträglichkeit als an der Parentalzelllinie. Daraus ließen sich leichte P-gp-Substrateigenschaften für diese Verbindung ableiten[120].

Von den monomeren 1,4-Dihydropyridinen wurden **25**, **26**, **42**, **43** und **45**, das 1,4-Dihydrochinolin-Derivat **81** sowie Verapamil und Tariquidar als Vergleich für die Untersuchungen der Zytotoxizität ausgewählt. **42**, **43** und **45** wurden an der murinen T-Lymphomzelllinie L5178Y und deren MDR-Subzelllinie L5178YvMDR, **25**, **26** und **81** an der Magenkarzinomzelllinie EPG85-257P bzw. EPG85-257RDB getestet (Tab. 4.11).

Bei allen getesteten Verbindungen war mit zunehmender Konzentration eine Beeinträchtigung der Zellvitalität sowohl in der Parental- als auch in der MDR-Zelllinie zu beobachten. Bei **43** war schon nach 24 h eine deutliche Reduktion der Zellvitalität zu messen, Verapamil zeigt diese Effekte nicht. Vor allem nach 48 h Inkubationszeit zeigen alle Verbindungen toxische Eigenschaften.

Im Vergleich mit Verapamil zeigen alle Verbindungen toxische Effekte. Die höchste Toxizität besitzt **43** mit IC<sub>50</sub>-Werten zwischen 4 und 10  $\mu\text{M}$  in der P-Zelllinie und zwischen 0 und 7  $\mu\text{M}$  in der MDR-Zelllinie, ähnlich wie die Referenzverbindung Tariquidar.

Allerdings besitzt **43** an der Parentalzelllinie nach 24 h eine bessere Verträglichkeit. Die geringste Toxizität mit 33,5  $\mu\text{M}$  (P) und 43,5  $\mu\text{M}$  (MDR) nach 24 h zeigt **45**. Bei **42** sind an der MDR-Zelllinie auch nach 48 h Inkubation keine erhöhten Toxizitäten im Vergleich zu einer Inkubation von 24 h festzustellen. Dafür besitzt **42** an der Parentalzelllinie eine schlechtere Verträglichkeit als an der MDR-Zelllinie. Auch **45** zeigt diese Effekte, jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Daher können **42** und **45** leichte Substrateigenschaften zugeschrieben werden. Die Vergleichssubstanz Tariquidar besitzt von allen getesteten Substanzen die höchste Toxizität, welche an der Parentalzelllinie ähnlich hoch war wie an der MDR-Zelllinie.



Tabelle 4.11: IC50-WERTE NACH 24 H UND 48 H

|            | <i>P (L5178Y)</i> |        |      |       | <i>MDR (L5178YvMDR)</i> |       |      |        |
|------------|-------------------|--------|------|-------|-------------------------|-------|------|--------|
|            | 24 h              |        | 48 h |       | 24 h                    |       | 48 h |        |
| <b>42</b>  | 21,6              | ± 1,5  | 10,2 | ± 3,1 | 34,9                    | ± 3,3 | 32,5 | ± 1,8  |
| <b>43</b>  | 10,8              | ± 1,5  | 4,4  | ± 0,4 | 6,9                     | ± 1,4 | 0,5  | ± 0,8  |
| <b>45</b>  | 33,5              | ± 2,0  | 18,2 | ± 2,1 | 43,4                    | ± 1,3 | 20,8 | ± 1,7  |
| Verapamil  | 86,2              | ± 13,8 | 60,6 | ± 7,8 | 92,2                    | ± 8,9 | 38,1 | ± 14,9 |
| Tariquidar | 5,6               | ± 0,4  | 4,6  | ± 0,3 | 4,4                     | ± 0,2 | 3,7  | ± 0,3  |

|           | <i>P (EPG85-257P)</i> |        |       |        | <i>MDR (EPG85-257RDB )</i> |        |       |         |
|-----------|-----------------------|--------|-------|--------|----------------------------|--------|-------|---------|
|           | 24 h                  |        | 48 h  |        | 24 h                       |        | 48 h  |         |
| <b>25</b> | > 80                  |        | 41,24 | ± 2,76 | 56,22                      | ± 2,69 | 26,46 | ± 4,75  |
| <b>26</b> | 70,94                 | ± 6,39 | 30,78 | ± 3,47 | 36,7                       | ± 3,06 | 21,02 | ± 3,27  |
| <b>81</b> | > 80                  |        | > 80  |        | > 80                       |        | 25,29 | ± 12,49 |

Von den drei Verbindungen, die an der Magenkarzinomzelllinie getestet wurden, zeigt **81** die geringste Toxizität. Selbst nach 48 h Inkubation weist **81** eine sehr gute Verträglichkeit auf die Parentalzelllinie auf. Lediglich bei der MDR-Zelllinie, sind nach dieser Zeit erste toxische Effekte zu beobachten. **25** zeigt geringe toxische Effekte an der MDR-Zelllinie und eine gute Verträglichkeit an der Parentalzelllinie. **26** besitzt eine ähnliche, nur leicht höhere Toxizität als **25**. Im Gegensatz zu den an der murinen Lymphom-Zelllinie getesteten Verbindungen, sind bei diesen drei Substanzen keine Substrateigenschaften für P-gp zu erkennen.

## 4.2 HIV-Protease-Hemmung

Die Käfigheterodimere zeigen eine eher asymmetrische Struktur und können die  $C_2$ -Symmetrie am aktiven Zentrum nicht ausnutzen. Dennoch wurden sie auf ihr inhibitorisches Potential hin untersucht. Die Substitution mit Wasserstoffbrückenakzeptorfunktionen an verschiedenen Positionen liefert mögliche Hinweise auf favorisierte Kombinationen.

### 4.2.1 Fluorimetrischer *in vitro* Assay

Als geeignete Methode zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität verschiedener Verbindungen erwies sich der fluorimetrische *in vitro* Assay nach *Toth und Marshall (1990)*[154]. Das Prinzip beruht auf der enzymatischen Spaltung eines synthetischen Peptids durch die HIV-Protease und der anschließenden Messung der Änderung der Fluoreszenzintensität durch die entstandenen Spaltprodukte. Bei dem Substrat handelt es sich um das fluorogene Hexapeptid Abz-NF\*-6 (2-Aminobenzoyl-Thr-Ile-Nle-*p*-nitro-Phe-Gln-Arg-NH<sub>2</sub>). Als Fluorogen fungiert die 2-Aminobenzoyl-Gruppe am *N*-terminalen Ende. Die HIV-Protease spaltet das Hexapeptid zwischen Norleucin (Nle) und dem Akzeptor (*p*-nitro-Phe) in zwei Tripeptide. Das *C*-terminale Spaltprodukt besitzt wie das Hexapeptid durch die 2-Aminobenzoyl-Gruppe fluoreszierende Eigenschaften, die beim Spaltprodukt deutlich intensiver sind. Die Zunahme der Fluoreszenzemission kann in Abhängigkeit von der Zeit gemessen werden und bildet ein Maß für die HIV-Protease-Aktivität. Anhand der ermittelten IC<sub>50</sub>-Werte (Inhibitorkonzentration, die eine 50 %ige Hemmung der enzymatischen Reaktion bewirkt) werden die Inhibitorkonstanten *K<sub>i</sub>* (Dissoziationskonstanten des Enzym-Inhibitor-Komplexes) berechnet. Da in die Berechnung die Enzym- und Substratkonzentrationen sowie die Michaelis-Menten-Konstante einfließen, lassen sich die *K<sub>i</sub>*-Werte verschiedener Messungen direkt miteinander vergleichen.

### 4.2.2 Ergebnisse HIV-Protease-Hemmung

Von den heterodimeren Käfigderivaten wurden die Verbindungen mit einer *N-t*-Boc-Gruppe an Position 9 des Käfiggerüsts (**132-135**) mit dem fluorimetrischen *in vitro* Assay gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.12 dargestellt. Als Vergleich und für die Ableitung von Strukturwirkungsbeziehungen dienten Ergebnisse der heterodimeren Derivate „**8**“, „**9**“ und „**13**“[48] sowie die symmetrischen Grundstrukturen mit *N*-Benzyl- (**H17**) und *N-t*-Boc-Substitution[117] (Tabelle 4.13).

Bis auf **135** zeigen alle getesteten Verbindungen eine gute Hemmung der HIV-Protease. Die aktivste Verbindung dieser Testreihe ist **133**. Beim Vergleich der beiden symmetrischen Referenzverbindungen zeigt sich, daß eine Präferenz für die Bisbenzyl-Verbindungen (*K<sub>i</sub>* = 7,8 µM) besteht (vgl. *N-t*-Boc-DHP: *K<sub>i</sub>* = 9,6 µM). Der Austausch einer *t*-Boc-Gruppe gegen eine Benzyl-Gruppe („**8**“) führt zu aktiveren Verbindungen obwohl so die

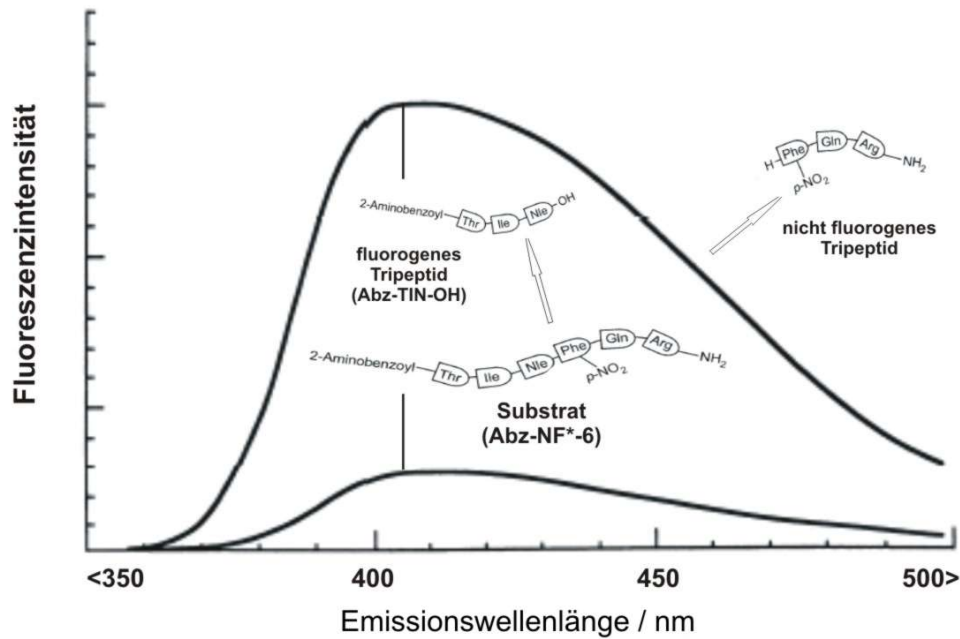


Abbildung 4.6: FLUORESZENZSPEKTREN DES SUBSTRATES UND DESSEN SPALTPRODUKT

(Abbildung modifiziert nach Toth und Marshall[154]) Die Fluoreszenzspektren des Substrates und dessen N-terminalen Spaltproduktes ( $c = 0,1 \text{ mM}$ ) wurde im Assaypuffer bei einer Anregungswellenlänge von  $\lambda = 337 \text{ nm}$  gemessen.

$C_2$ -Symmetrie im Molekül aufgehoben wurde ( $K_i = 3,4 \mu\text{M}$ ). Auch im Vergleich mit **H17** hat die Aufhebung der Molekülsymmetrie durch Einführung einer *t*-Boc-Gruppe an einem Stickstoff einen positiven Einfluß auf die Hemmung.

Die Einführung einer Methoxy-Gruppe („**9**“, „**13**“) in einen der drei Aromaten führt zu einem enormen Aktivitätsanstieg. Die Substituenten am *N*-Benzyl-Rest scheinen die Inhibition zu verstärken. Die Hemmung von „**13**“ ( $K_i = 0,2 \mu\text{M}$ ) ist ca. 3,5-fach stärker als bei „**9**“ ( $K_i = 0,7 \mu\text{M}$ ). Kommt eine zusätzliche Methoxy-Gruppe hinzu, führt dies zu einem leichten Aktivitätsverlust. Das Ausmaß ist auch hier abhängig von der Substitution bestimmter Aromaten. Sind nur die beiden Phenyl-Reste substituiert (**133**), zeigt die Verbindung eine ähnliche Aktivität wie die unsubstituierte Verbindung „**8**“ ( $K_i = 3,64 \mu\text{M}$ ). Bei **134** ist die 6-Phenyl- und *N*-Benzyl-Gruppe substituiert. Hier sinkt die Aktivität ( $K_i = 6,72 \mu\text{M}$ ) um ca. 50% im Vergleich zu **133**.

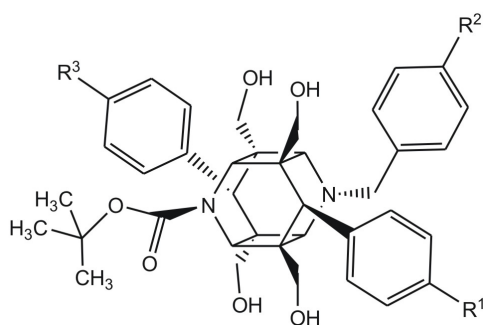


Tabelle 4.12: SUBSTITUTIONSMUSTER, KI- UND IC50-WERTE DER HETERODIMEREN KÄFIGE

|            | $R^1$            | $R^2$            | $R^3$            | $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) | $K_i$ ( $\mu M$ ) |
|------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------|-------------------|
| <b>132</b> | H                | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | 29,52                 | 7,97              |
| <b>133</b> | OCH <sub>3</sub> | H                | OCH <sub>3</sub> | 13,5                  | 3,64              |
| <b>134</b> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | H                | 24,9                  | 6,72              |
| <b>135</b> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub> | 273,5                 | 73,86             |
| „8“[48]    | H                | H                | H                |                       | 3,4               |
| „9“[48]    | H                | H                | OCH <sub>3</sub> |                       | 0,7               |
| „13“[48]   | H                | OCH <sub>3</sub> | H                |                       | 0,2               |

Aber die beiden Verbindungen zeigen immer noch eine deutlich bessere Inhibition als die beiden symmetrischen Verbindungen *N*-*t*Boc-DHP und **H17**. Wechselt der Methoxy-Substituent vom 6-Phenyl- zum 12-Phenyl-Rest (**132**), sinkt die Aktivität weiter ab ( $K_i = 7,97 \mu M$ ). Die Hemmung ist zwar noch besser als bei *N*-*t*Boc-DHP, erreicht aber nur noch das Level der Bisbenzyl-Verbindung **H17**.

Die Substitution aller Aromaten führt zu der inaktiven Verbindung **135**. Im Vergleich zu **133** hat eine zusätzliche Methoxy-Gruppe am *N*-Benzyl-Rest einen ungünstigen Einfluß. Die Substitution der *N*-Benzyl-Gruppe hat nur dann einen positiven Effekt, wenn die beiden Phenyl-Reste unsubstituiert bleiben. Ab zwei Methoxy-Funktionen sinkt die Aktivität, ab einer vollständigen *p*-Methoxyphenyl-Substitution sind die Verbindungen inaktiv.

Bei den homodimeren Käfigverbindungen, die eine symmetrische Molekülstruktur aufweisen, hat die Einführung zusätzlicher Methoxy-Funktionen den gegenteiligen Effekt. Die bisherigen Ergebnisse[48] zeigen, daß die Methoxy-Substitution der *N*-Benzyl-Reste

bessere HIV-Protease-Inhibitoren liefert als die Substitution der beiden Phenyl-Reste. **121** trägt an allen Aromaten eine *p*-Methoxy-Gruppe, was zu einer Aktivitätserhöhung führt ( $K_i = 0,77 \mu\text{M}$ ). Die Auflösung der Symmetrie durch den Austausch einer *N*-Benzyl-Gruppe gegen eine *t*-Boc-Funktion (**135**) hat den vollständigen Verlust der inhibitorischen Aktivität zur Folge. Inwieweit die Stellung der Methoxy-Gruppen an den Aromaten die Wirkung beeinflusst, muß noch untersucht werden.

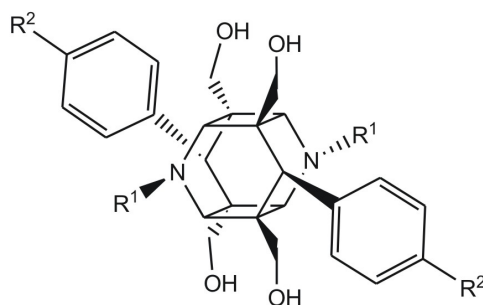


Tabelle 4.13: SUBSTITUTIONSMUSTER,  $K_i$ - UND  $IC_{50}$ -WERTE DER HOMODIMEREN KÄFIGE

|                                  | $R^1$                        | $R^2$            | $IC_{50} (\mu\text{M})$ | $K_i (\mu\text{M})$ |
|----------------------------------|------------------------------|------------------|-------------------------|---------------------|
| <i>N</i> - <i>t</i> Boc-DHP[117] | COO <i>t</i> Bu              | H                | 20,1                    | 9,6                 |
| <b>H17</b> [117]                 | Bz                           | H                | 16,2                    | 7,8                 |
| <b>121</b>                       | <i>p</i> CH <sub>3</sub> OBz | OCH <sub>3</sub> | 2,86                    | 0,77                |



# 5 Diskussion der Ergebnisse

## 5.1 P-gp-Hemmung

Für die symmetrischen, käfigdimeren Dihydropyridine wurden in der Vergangenheit sehr gute Ergebnisse der P-gp-Inhibition erzielt[48; 155]. Auch für die Käfigdimere aus den asymmetrischen Monomeren wurden sehr gute P-gp-Aktivitäten gemessen[156; 157].

Für die Gruppe der 1,4-Dihydropyridine sind P-gp inhibitorische Eigenschaften bekannt. Auch der Calciumkanalblocker Nifedipin ist ein potenter P-gp-Modulator[158]. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit sind für die asymmetrisch substituierten 1,4-Dihydropyridine ebenfalls P-gp-Aktivitäten anzunehmen. Im Gegensatz zum Nifedipin fehlen bei diesen Verbindungen diejenigen Strukturelemente, die für die laut *Triggle et al.* pharmakologische Wirkung an den Calciumkanälen essentiell sind[122].

Die synthetisierten 3-substituierten monomeren 1,4-Dihydropyridinen können in zwei Gruppen eingeteilt werden: *N*-Phenoxycarbonyl-Derivate (**18-24**) und *N*-Alkyl-Verbindungen (**25-48**).

Im Vergleich zu der Referenzverbindung Verapamil zeigen die *N*-Phenoxycarbonyl-Verbindungen bei einer Konzentration von 1  $\mu$ M eine vielfach bessere P-gp-Aktivität, die in Abhängigkeit von der Art und Position des Substituenten am 4-Phenyl-Ring in ihrer Stärke variiert. Auch die Art der Substitution an C3 spielt eine große Rolle. Bei der geringeren Inhibitorkonzentration zeigen sich hierbei noch keine großen Unterschiede in der P-gp-Hemmung. Bei der höheren Konzentration von 10  $\mu$ M wird deutlich, daß ein 3-Ethoxycarbonyl-Substituent einen Vorteil gegenüber einem 3-Acetyl-Substituenten bietet. Ein deutlicher Einfluß des Substituenten am 4-Phenyl-Ring ist bei dieser Konzentration klar zu erkennen. Eine *p*-Methyl-Gruppe hat nur einen moderaten Einfluß auf die Aktivität. Der FAR verdreifachte sich zwar bei beiden Verbindungsreihen (**18** und **22**), im Vergleich zum Verapamil sind diese Verbindungen jedoch bei der höheren

Konzentration schlechter wirksam. Eine Methoxy-Funktion am 4-Phenyl-Rest führt zu deutlich besseren Aktivitäten. Dabei ist die Stellung im Ring entscheidend. Bei den 3-Acetyl-Verbindungen scheint die Kombination mit einem *p*-Methoxy-Substituenten vorteilhaft zu sein, so zeigt **20** die beste P-gp-Inhibition. Bei den 3-Ethoxycarbonyl-Derivaten hat die *p*-Methoxy-Funktion ebenfalls einen positiven Einfluß, denn **24** zeigte bei 10  $\mu$ M eine fast dreifach bessere Hemmung als Verapamil. Allerdings führt der *o*-Methoxy-Substituent in **23** zu der aktivsten Verbindung mit einem FAR-Wert von fast 40 und einer 5,5-fach besseren Hemmung als die Referenz Verapamil. Methoxy-Gruppen als potentielle Wasserstoffbrückenbindungsfunktionen interagieren mit der Bindungsstelle im P-gp und erhöhen so die inhibitorische Aktivität der Verbindungen. Da die Stellung der Methoxy-Substituenten im Molekül von Bedeutung ist, scheint die Bindungsregion eine gewisse Selektivität diesen Verbindungen gegenüber aufzuweisen. Des Weiteren werden an Position 3 des Dihydropyridinringes größere, flexible Substituenten wie Ethoxycarbonyl-Gruppen bevorzugt. Die Esterfunktion liefert zudem eine zusätzliche Wasserstoffbrückenakzeptorfunktion die mit der Bindungsregion interagieren kann.

Im Gegensatz zu den *N*-Alkylverbindungen zeigen die *N*-Phenoxycarbonylverbindungen eine etwas geringere Aktivität, was aus dem Vergleich der FAR-Werte der unsubstituierten Verbindungen **21**, **25** und **26** abgeleitet werden kann. Der Substituent am Stickstoff hat demnach einen großen Einfluß auf die inhibitorische Aktivität. Am günstigsten scheint hier ein *N*-Methyl-Substituent zu sein. Die Einführung eines Benzyl-Restes führt ebenfalls zu deutlich aktiveren Verbindungen. Aufgrund der größeren Variationsmöglichkeiten wurden die *N*-Benzyl-Derivate näher untersucht. Dazu wurden sowohl 3-Methoxycarbonyl- und 3-Ethoxycarbonyl-Derivate synthetisiert, da sich **25** und **26** zusätzlich an dieser Position unterscheiden.

Die unterschiedlichen Substituenten wurden an verschiedenen Positionen am 4-Phenyl- und auch am *N*-Benzyl-Ring eingebaut. Zunächst wurde der Einfluß eines 3-Halogen-Substituenten am 4-Phenyl-Ring untersucht (**27-32**). Generell läßt sich sagen, daß diese Substituenten keinen besonders großen Einfluß auf die Aktivität zeigt. Alle Verbindungen zeigen P-gp inhibitorische Effekte, die aber unter den Verapamilaktivitäten liegen. Innerhalb dieser Reihe zeigen die 3-Ethoxycarbonyl-Verbindungen bessere Aktivitätswerte. Eine Reihenfolge des Effektes durch die Halogensubstituenten ist nicht pauschal ableitbar. Die Art des Substituenten an C3 spielt hier eine ebenso wichtige Rolle wie bei den *N*-Phenoxycarbonylverbindungen. In der Methylester-Reihe hat der Trifluormethyl-Substituent (**32**) den günstigsten Effekt, gefolgt vom Chlor- (**28**) und Brom-Substituenten (**30**). Bei den Ethoxycarbonyl-Verbindungen zeigen Chlor- (**27**) und



Brom-Verbindungen (**29**) ähnliche FAR-Werte, die Trifluormethyl-Verbindung **31** weist einen geringfügig niedrigeren FAR auf. Die durch die Halogen-Substituenten erhöhte Elektronendichte im Molekül und damit die erhöhte Hydrophilie des Phenyl-Restes führte nicht zu einer Verbesserung der inhibitorischen Aktivität. Für eine Bindung an P-gp werden eher hydrophobe Verbindungen bevorzugt. Möglicherweise orientiert sich die 4-Phenyl-Gruppe in einem hydrophoberen Bereich der Bindungstasche.

Die Einführung weiterer Substituenten, wie Methyl- und Methoxy-Gruppen in einen der beiden Aromaten führt zu besseren FAR-Werten. Auch bei diesen Verbindungen ist eine Ethylester-Funktion an C3 vorteilhafter. Darüber hinaus liefert die Substitution des *N*-Benzyl-Restes die aktiveren Verbindungen. Methoxy-Gruppen lieferten schon bei den *N*-Phenoxycarbonylverbindungen als Wasserstoffbrückenakzeptoren gute Ergebnisse. Methyl-Substituenten als lipophile Funktionen erhöhen wahrscheinlich die Hydrophobizität der Verbindungen und verbessern so auch die inhibitorische Aktivität.

Bei den am 4-Phenylring substituierten Verbindungen (**33-38**) decken sich die Ergebnisse des Substitutionsmusters (2-OCH<sub>3</sub>- > 4-CH<sub>3</sub>- > 4-OCH<sub>3</sub>-) nicht mit den Daten der *N*-Phenoxycarbonyl-Derivate (**22-24**). Der *o*-Methoxy-Substituent hat hier nach wie vor den günstigsten Einfluß. Dagegen führte der Methyl-Substituent zu aktiveren Verbindungen als der zuvor günstigere *p*-Methoxy-Substituent. Der Einfluß des Substituenten am Stickstoff ist hier somit von entscheidender Bedeutung. Eine flexiblere, hydrophobe Benzylgruppe führt zu einer anderen Orientierung des Moleküls in der Bindungstasche. Die zusätzlich fehlenden Wasserstoffbrückenfunktionen der *N*-Phenoxycarbonyl-Gruppe läßt wahrscheinlich die Ausrichtung in hydrophobe Bereiche zu. Dadurch ändern sich auch die Umgebungsbedingungen des Phenylrestes, was den veränderten Einfluß der Substituenten erklären kann.

Bei den am *N*-Benzylring substituierten Verbindungen erwies sich die *p*-Methyl-Gruppe (**41** und **42**) am günstigsten. *o*- und *p*-Methoxy-Substituenten liefern ähnliche Ergebnisse, mit einem leichten Vorteil für die *para*-Verbindungen (4-CH<sub>3</sub>- > 4-OCH<sub>3</sub>- > 2-OCH<sub>3</sub>-). Diese Ergebnisse wurden in Resistenzaufhebungsversuchen bestätigt. Die *p*-Methyl-Verbindung **42** hatte einen besseren Einfluß auf die Resistenz als das *p*-Methoxy-Derivat **45**. Diese Ergebnisse belegen die Ausrichtung der *N*-Benzylgruppe in einer hydrophoben Region der P-gp-Bindungstasche.

Der Einfluß einer Naphtyl-Gruppe ist trotz der hohen Lipophilie als eher gering für die inhibitorische Aktivität einzuschätzen. Aber auch hier war eine Substitution am Stickstoff wirkungsvoller.

Die Unterschiede in Art und Stellung der Substituenten dieser monomeren 1,4-

Dihydropyridine lassen auf eine hohe Sensitivität der Bindungsregion schließen. Schon kleine Änderungen in der Position des Methoxy-Substituenten führt zu Veränderungen in der inhibitorischen Aktivität. Die Methoxy-Funktionen sind als potentielle Wasserstoffbrückenbindungsakzeptoren für die Wechselwirkungen in der Bindungstasche von entscheidender Bedeutung. Die eher geringe Wirkung der 4-Naphtyl-Derivate läßt auf eine kleinere Bindungsregion mit einer möglicherweise geringeren Hydrophobizität schließen. In diesem Bereich sind Wasserstoffbrückenbindungsfunktionen von größerer Bedeutung. Diese konnte die P-gp inhibitorische Aktivität steigern. Anders scheint die Bindungsstelle des *N*-Benzyl-Restes gestaltet zu sein. Hier werden hydrophobe, auch voluminöse (Naphtyl)-Reste mit günstigen Effekten bevorzugt. Die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen ist auch in dieser Region möglich aber von eher geringerer Bedeutung.

Die 1,4-Dihydrochinoline zeigen eine moderate bis sehr gute inhibitorische Aktivität. Vergleicht man die Dihydrochinoline mit den entsprechenden Dihydropyridinen läßt sich zunächst kein Vorteil durch den anellierten Benzenring feststellen. Ein *N*-Benzyl-Substituent ist, bezogen auf die P-gp-Inhibitionstendenz, in Kombination mit einem Phenyl-Substituenten an C4 favorisiert. Durch einen *p*-Methoxy-Substituenten am 4-Phenyl-Ring kommt es zu einem enormen Aktivitätsanstieg. **81** ist aus dieser Reihe die Verbindung mit der höchsten P-gp-Hemmung, die schon bei der niedrigsten eingesetzten Konzentration rund 10 mal höher ist als bei Verapamil. Die Ausbildung einer zusätzlichen Wasserstoffbrückenbindung über die Methoxy-Funktion ist für die Inhibition von Vorteil. In Untersuchungen zur Resistenzaufhebung konnte **81** die gute P-gp-Inhibition bestätigen und die Resistenz der MDR-Zellen gegen Colchicin um das 7-fache senken. Dabei waren **81** keinerlei zytotoxische Effekte meßbar. Aber auch ein Methyl-Substituent am Stickstoff und an C4 hat einen günstigen Einfluß. Eine kleine, lipophile Molekülgruppe, scheint gut in die Bindungsregion des P-gp zu passen. Aber auch voluminöse Reste, unterstützt durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, sind in der Lage die potentielle Bindungsregion zu adressieren. Möglicherweise orientieren sich diese Gruppen in unterschiedlicher Weise innerhalb der Bindungsregion. Für die voluminöseren Reste existieren wahrscheinlich hydrophobe Bindungstaschen mit Wasserstoffbrückendonorfunktionen.

Für die homodimeren Käfigstrukturen wurden bereits gute P-gp inhibitorische Aktivitäten nachgewiesen. Dabei wurden gute Wirkungen für *p*-Methoxy-Funktionen in den *N*-Benzyl-Resten und einen Vorteil in der *meta*-Substitution bei Hydroxyl-Gruppen gefunden[120]. Zum einen wurden nun die Effekte von Halogen-Substituenten in *meta*-Position der Phenyl-Reste und der Einfluß weiterer Methoxy-Funktionen in *meta*- und/oder *para*-Position untersucht. Auch wurden Naphtyl-Systeme statt Phenyl- bzw. *N*-Benzyl-Reste eingefügt.

Für die Halogen-Reihe wurden sehr gute Aktivitäten schon bei geringer Konzentration gefunden, dabei hatte der Trifluormethyl-Substituent den größten Einfluß ( $\text{CF}_3 > \text{Cl} > \text{Br}$ ). Bei der geringsten eingesetzten Konzentration von  $0,1 \mu\text{M}$  zeigt **114** im Gegensatz zu Verapamil bereits eine Aktivität. Auch bei den höheren Konzentrationen ist **114** die aktivste Verbindung dieser Reihe mit einer 4-fach höheren Aktivität als Verapamil.

**116** mit einem Naphtylrest am Stickstoff ist ebenfalls bei  $0,1 \mu\text{M}$  aktiv. Im Vergleich mit der Grundstruktur **H17** und der Referenz Verapamil kann die Aktivität durch die Naphtyl-Reste deutlich gesteigert werden. Die Einführung des Naphtyl-Substituenten anstelle des 4-Phenyl-Restes führt zu der inaktiven Verbindung (**115**). Ein voluminöser lipophiler Rest ist von Vorteil für die inhibitorische Aktivität.

Zusätzliche Methoxy-Gruppen im Molekül führen nicht zwangsläufig zu aktiveren Verbindungen. Hier scheint die Stellung der Gruppen von Bedeutung zu sein. Die beste Aktivität zeigt die untoxische Verbindung **121** mit ausschließlicher *para*-ständigen Substituenten. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse scheint eine *para*-Substitution am *N*-Benzyl-Rest vorteilhafter zu sein. Die Einführung einer weiteren Methoxy-Gruppe am *N*-Benzyl-Rest wirkt sich negativ auf die Aktivität aus (**122**). Endgültige Aussagen über den Einfluß der Stellung der Methoxy-Substituenten können aufgrund der momentan noch unvollständigen Datenlage nicht getroffen werden.

Einige käfigdimere Verbindungen aus 3-substituierten Monomeren wurden bereits untersucht und für diese sehr gute inhibitorische Aktivitäten gefunden. Dabei zeigte sich, daß eine aromatische Gruppe am Stickstoff von Vorteil für die Aktivität ist. Wasserstoffbrückenbindungen, z.B. zu Carbamidestern, und die Lipophilie der Reste spielen eine wesentliche Rolle. Die unsubstituierte *N*-Benzyl-Verbindung zeigte bereits sehr gute Ergebnisse[156]. Der Einfluß verschiedener Substituenten in unterschiedlichen Positionen sollte hier untersucht werden. Von diesen Verbindungen liegen bisher nur Ergebnisse für das *ortho*-Methoxy-Derivat **129** vor. Diese Verbindung zeigt eine sehr gute inhibitorische Aktivität.

Leider lassen sich die FAR-Werte der unsubstituierten und der *o*-Methoxyverbindung nicht vergleichen, da die Werte bei unterschiedlichen Konzentrationen ermittelt wurden. Für **129** kann aber eine sehr gute Hemmung durch die Ergebnisse der Aufhebung der Colchicin-Resistenz bestätigt werden. Schon bei der niedrigsten Konzentration von  $0,1 \mu\text{M}$  war **129** in der Lage die Resistenz um 50 % zu reduzieren. Bei  $1 \mu\text{M}$  wird die Resistenz der Zellen nahezu vollständig aufgehoben. Leider zeigten verwandte Verbindungen eine hohe Toxizität auf die Zellen[119]. Inwieweit dies auch auf **129** zutrifft muß noch untersucht werden.

Die Ergebnisse der P-gp-Hemmung bestätigten bisherige Vermutungen, daß für eine gute P-gp-Modulation ein basischer Stickstoff und lipophile Reste notwendige Strukturmerkmale sind[122]. Der Stickstoff, als hydrophiles Ringelement, wird bei den Käfigdimeren durch die Hydroxymethyl-Gruppen ersetzt. Lipophile bzw. hydrophobe Reste am Käfiggrundkörper fördern die P-gp-Aktivität.

Die Erhöhung der Hydrophobizität durch entsprechende Substituenten führt, anders als bei den Monomeren, auch zu einer erhöhten P-gp-Aktivität im Vergleich zur unsubstituierten Struktur (**H17**). Dies wird durch die hohen FAR-Werte von **114** und **116** bestätigt. Potenzielle Wasserstoffbrückenbildner können für die Wechselwirkung mit der Bindungsregion im P-gp ebenfalls von Vorteil sein. **121** mit vier zusätzlichen Methoxy-Funktionen als Wasserstoffbrückenakzeptoren zeigt eine erhöhte P-gp-Inhibition im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung **H17**.

Obwohl in Verbindung **129** zwei Hydroxymethylen-Gruppen fehlen, zeigt sich hier ebenfalls eine erhöhte P-gp-Aktivität. Eine starke Interaktion mit der potentiellen Bindungstasche ist durch die Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit der *o*-Methoxy-Funktion möglich. Die Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungspartner scheint für eine potente Bindung der Substanzen in der Bindungstasche begrenzt zu sein. Bisherige Untersuchungen ermittelten mit 4-6 Wasserstoffbrückenfunktionen die ideale Anzahl[48]. **129** mit insgesamt 4 Funktionen erfüllt diese Bedingung. **121** dagegen liegt mit 8 potenziellen Wasserstoffbrückenbindungspartnern darüber. Dennoch zeigte diese Verbindung die beste P-gp-Inhibition. Also ist nicht nur die Anzahl sondern auch die Art und Stellung der Wasserstoffbrückenfunktionen im Molekül entscheidend. Eine *para*-Substitution wird hier bevorzugt. Allerdings ist die Tendenz zu beobachten, daß sich zusätzliche Gruppen, wie bei **122**, negativ auf die Aktivität auswirken.

Aufgrund der  $C_2$ -Symmetrie des P-gp ist eine symmetrische Struktur der Verbindungen für die Bindung an P-gp möglicherweise von Vorteil. Asymmetrische Käfigheterodimere zeigten eine deutlich geringere P-gp-Aktivität. Auch die Anzahl der Wasserstoffbrücken-

funktionen beeinflusst die Inhibition der asymmetrischen Käfigverbindungen nicht[48]. Das potente Käfighomodimer **121** weist von den hier untersuchten Verbindungen die höchste Symmetrie auf und zeigte so auch die besten inhibitorischen Eigenschaften. Dadurch kann der vermutete  $C_2$ -symmetrische Bindungsmodus gestützt werden.

Durch eine geringe Flexibilität der TMD der beiden Hälften des P-gp wird ein Verlust von Symmetrieelementen offenbar nur schlecht toleriert. Selbst kleine Veränderungen durch den Stellungswechsel von Methoxy-Gruppen führen zu einer verringerten Aktivität.

Die unterschiedlichen Einflüsse der Substituenten bei den monomeren und den käfigdimeren Verbindungen belegt, daß für diese Strukturen wahrscheinlich unterschiedliche Bindungsstellen im P-gp existieren müssen. Neben der Art hat auch die Stellung der Substituenten einen Einfluß auf die inhibitorische Aktivität, was auf eine Regioselektivität der Bindungsregion hinweist.

## 5.2 HIV-Protease-Hemmung

Als eines der Schlüsselenzyme im Vermehrungszyklus des HI-Virus stellt die HIV-Protease ein wichtiges *Target* in der antiretroviralen Therapie dar. Als Homodimer besitzt die Protease ein  $C_2$ -symmetrisches Zentrum. Anhand von Röntgenstrukturanalysen des aktiven Zentrums der HIV-Protease konnten Rückschlüsse auf den optimalen Aufbau von Inhibitoren gezogen werden. Es existieren drei Bindungsregionen. Die S1/S1' und auch die S2/S2'-Region zeichnen sich durch lipophile Eigenschaften (hydrophobe Aminosäurereste, z.B. Isoleucin, Prolin oder Valin) aus und bevorzugen daher hydrophobe, aromatische Strukturen (z.B. Benzyl-Reste), darunter auch voluminöse Substituenten, wie Naphtyl-Reste[159; 160; 114; 161; 112]. In der S3/S3'-Region und auch in der S2/S2'-Bindungsregion wurden Strukturen identifiziert, die in der Lage sind, Wasserstoffbrücken auszubilden (Asparaginsäure, Glycin und Arginin)[162; 163]. Die Einführung von Wasserstoffbrückenfunktionen in die Inhibitorstrukturen erhöht die Bindungsaffinität am aktiven Zentrum des Enzyms.

Neben einer symmetrischen Interaktion zwischen Inhibitor und Bindungstasche wird auch ein asymmetrischer Bindungsmodus vermutet[164; 112]. Auch für symmetrische Inhibitoren wird eine mögliche asymmetrische Bindung diskutiert, an der wahrscheinlich van-der-Waals-Wechselwirkungen einerseits und auch Wasserstoffbrückenbindungen andererseits beteiligt sind. Daneben spielt die Flexibilität der HIV-Protease und insbesondere der ein-

zelenen monomeren Untereinheiten eine große Rolle[165].

Die von *Hilgeroth*[117] und *Wollmann*[121] dargestellten zentrosymmetrischen homodimeren 1,4-Dihydropyridine folgen dem symmetrischen Bindungsmodus. Durch Molecular-Modeling-Untersuchungen konnten die S1/S1'- und S2/S2'-Bindungsregionen des aktiven Zentrums als favorisierte Regionen für die Enzym-Inhibitor-Wechselwirkungen identifiziert werden[117].

Dabei zeigte sich, daß die Einführung von bestimmten Substituenten am Stickstoff die inhibitorische Aktivität im Vergleich zu den *N*-unsubstituierten Derivaten verbessern kann. Benzyl-Substituenten lieferten die besten Ergebnisse. Etwas schwächer war die Hemmung durch die Derivate mit *N-t*-Boc-Substituenten. Ungünstig wirkten sich Methyl-, Phenoxycarbonyl- und Methoxycarbonyl-Substituenten am Stickstoff aus[117].

Die Einführung von Hydroxy-Gruppen in die aromatischen Reste führte zu einer Aktivitätssteigerung, wobei die *meta*-Position an den Phenyl-Resten die besten Ergebnisse liefert. Bei den Methoxy-Substituenten werden die *para*-Position in den *N*-Benzyl-Resten bevorzugt.

Heteroaromatische Strukturen an C6 und C12 führten ebenfalls zu sehr aktiven Verbindungen[121].

Die Einführung von Methoxy-Gruppen als potentielle Wasserstoffbrückenakzeptoren führte nicht zwangsläufig zu aktiveren Verbindungen. Die Wahl des aromatischen Restes war von Bedeutung. Eine *N*-Benzyl-Substitution wurde dabei favorisiert.

Von den in dieser Arbeit dargestellten symmetrischen Dimeren wurde bislang nur **121** auf HIV-Protease-Hemmung getestet. **121** trägt jeweils einen Methoxy-Substituenten an jedem Aromaten des Moleküls. Diese symmetrische Struktur legt einen entsprechenden symmetrischen Bindungsmodus nahe. In Molecular-Modeling-Untersuchungen konnten Wasserstoffbrückenbindungen des Methoxysauerstoffs mit der NH-Funktion von Asp29/29' und Asp30/30' in der S2/S2'-Region gefunden werden[166]. Tatsächlich zeigte Verbindung **121** eine deutliche Steigerung der HIV-Protease-Hemmung ( $K_i = 0,7 \mu\text{M}$ ), obwohl die Methoxy-Substitution an C6 und C12 laut *Wollmann* als eher ungünstig zu bewerten sind[121]. Durch die hohe Symmetrie im Molekül ist dennoch eine optimale Wechselwirkung mit der Bindungsregion der HIV-Protease möglich.

Die heterodimeren Käfigverbindungen lieferten ebenfalls sehr gute Ergebnisse. Obwohl *N*-Benzyl-Gruppen bevorzugt werden, hat der Austausch einer Funktion gegen eine *t*-Boc-Gruppe einen Anstieg der Aktivität zur Folge. Ein asymmetrischer Bindungsmodus mit dem Enzym scheint für die gemischten käfigdimeren Verbindungen zu existieren[164]. Die Einführung von Methoxy-Funktionen hatte in Abhängigkeit von Anzahl und Position

unterschiedliche Einflüsse. Eine einzelne Methoxy-Funktion in *para*-Position am verbliebenen *N*-Benzyl-Rest („**8**“) führte zu dem größten Inhibitionsanstieg ( $K_i = 0,2 \mu\text{M}$ ). Aber auch die *p*-Methoxy-Substitution im 12-Phenyl-Rest („**9**“) lieferte eine sehr gute Hemmung ( $K_i = 0,7 \mu\text{M}$ ). Hier bestätigt sich die Annahme, daß eine Methoxy-Funktion an der *N*-Benzyl-Gruppe favorisiert wird. Durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, möglicherweise in der S2/S2'-Region, wird die Wechselwirkung mit der Bindungstasche verstärkt.

Eine zweite Methoxy-Gruppe als potentielle Wasserstoffbrückenakzeptorfunktion führte zu einem leichten Aktivitätsverlust (**132-134**). Hier war die Stellung der Methoxy-Gruppe von entscheidender Bedeutung. Substituenten an den beiden Phenyl-Resten (**133**) führte zu der gleichen Hemmung wie die äquivalente unsubstituierte Verbindung „**8**“. War nur ein Phenyl-Rest und der *N*-Benzyl-Rest (**132** und **134**) substituiert, waren die Aktivitäten deutlich reduziert und lagen im Bereich der unsubstituierten symmetrischen Äquivalente (**H17** und *N*-*t*-Boc-DHP). In diesem Falle war die Substitution des 6-Phenyl-Restes favorisiert. Die *N*-Benzyl-Funktion spielt bei zwei Methoxy-Funktionen keine große Rolle mehr. Möglicherweise werden die *p*-Methoxyphenyl-Reste an den S2/S2'-Regionen bevorzugt. Sterische Effekte durch die *N*-*t*-Boc-Gruppe verhindern unter Umständen eine Wechselwirkung des *N*-Benzyl-Restes mit den Bindungstaschen des aktiven Zentrums im Enzym.

Eine dritte Methoxy-Funktion und damit eine komplette Substitution der drei Aromaten hatte einen totalen Aktivitätsverlust zur Folge (**135**). Eine Ausbildung weiterer Wasserstoffbrücken schien hier nicht möglich zu sein. Die Orientierung des Inhibitors im aktiven Zentrum verhindert möglicherweise durch die seine asymmetrischen Struktur eine Annäherung entsprechender Wasserstoffbrückendonatoren.

Ein symmetrischer Aufbau des Inhibitors ist offensichtlich keine Voraussetzung für die Hemmung der HIV-Protease. Trotz des  $C_2$ -symmetrischen Aufbaus des aktiven Zentrums zeigen auch asymmetrische Verbindungen eine sehr gute Aktivität. Untersuchungen von *Freedberg et al.* zeigten, daß die hohe Flexibilität des Polypeptid-Gerüsts eine gewisse Sensibilität gegenüber unterschiedlichen Wechselwirkungen mit asymmetrischen Liganden bewirkt[165]. Durch verschiedene flexible Abschnitte im Backbone wird eine optimale Annäherung des Inhibitors an die verschiedenen Bindungsregionen ermöglicht. Die Ausbildung von potentiellen Wasserstoffbrückenbindungen mit der S2/S2'-Region ist für die Bindungsstärke und damit die inhibitorische Aktivität essentiell[167].





## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Entwicklung wirksamer Verbindungen gegen die häufigste Form der zellulären Resistenz spielt nach wie vor eine bedeutende Rolle. Die durch P-gp und andere ABC-Transporter vermittelte Resistenz führt bei zahlreichen Erkrankungen zum Versagen der gängigen Therapien. Krebserkrankungen sind davon am häufigsten betroffen, denn viele der eingesetzten Chemotherapeutika sind P-gp-Substrate. Zudem kann die Expression von P-gp durch die hoch wirksamen Therapieregime induziert werden. Durch das breite Substratspektrum von P-gp sind aber auch viele andere Wirkstoffe betroffen. An der Blut-Hirn-Schranke wird P-gp übermäßig exprimiert. Hier scheitern viele Therapien an der natürlichen Schutzbarriere. Therapierefraktäre Epilepsien sind in der Neurologie ein großes Problem. Bei HIV-Infektionen führt die hochaktive antiretrovirale Therapie durch induktive Effekte der einzelnen Wirkstoffe, vor allem durch die HIV-Protease-Inhibitoren, zur Ausbildung von Resistenzen gegen diese Verbindungsklasse. Die zur Zeit eingesetzten HIV-Protease-Inhibitoren besitzen als P-gp-Substrate zudem eine schlechte orale Bioverfügbarkeit.

Für die, dieser Arbeit zugrundeliegenden, käfigdimeren 1,4-Dihydropyridine wurden sowohl MDR-modulatorische als auch HIV-1-Protease inhibitorische Wirkungen nachgewiesen. Der duale Wirkmechanismus dieser neuen Substanzklasse birgt große Vorteile gegenüber den zur Zeit eingesetzten Verbindungen.

Für diese Arbeit wurden weitere Derivate eingeteilt in drei Verbindungsgruppen synthetisiert, die auf ihre HIV-1-Protease- und P-gp-Inhibition untersucht wurden. Die Synthese symmetrischer, homodimerer 1,4-Dihydropyridine basiert auf der Bestrahlung von monomeren 1,4-Dihydropyridinen bei einer Wellenlänge  $\lambda \geq 270$  nm (Ultra-Vitalux-Lampen) und anschließender Reduktion der Esterstrukturen mit Hilfe komplexer Hydride zu Hydroxymethylen-Gruppen. Die monomeren Strukturen wurden über eine modifizierte Hantzschsche Pyridinsynthese erhalten. Für die asymmetrischen Käfigheterodimere wurden zwei verschiedene monomere Derivate im Verhältnis 1:3 eingesetzt.

Neben den Käfigdimeren mit vier Hydroxymethylen-Gruppen wurden auch Verbindungen mit zwei Hydroxymethylen-Gruppen dargestellt. Diese wurden nach Bestrahlung bei  $\lambda \geq 313$  nm erhalten und anschließend durch komplexe Hydride zu den Zielverbindungen reduziert. Als Monomere wurden unsymmetrisch substituierte 1,4-Dihydropyridine verwendet.

Diese unsymmetrischen Monomere wurden als eigene Verbindungsklasse ebenfalls auf P-gp-Hemmung getestet und dafür strukturell variiert. Als Derivate dieser Verbindungen wurden auch 1,4-Dihydrochinoline dargestellt. Für die Synthese wurden zwei verschiedene Wege verfolgt. Die am 4-Phenyl substituierten Verbindungen wurden über eine Grignard-Addition an aktivierten Nicotinsäureestern erhalten. Die am *N*-Benzyl-Rest variierten Substanzen wurden über eine Tandem-Cyclisierung von  $\beta$ -Enamincarbonyl-Verbindungen mit  $\alpha,\beta$ -ungesättigten Aldehyden dargestellt. Für die Enaminkomponente stand eine einfache Aminadditionsreaktion zur Verfügung. Die Zimtaldehyd-Verbindungen wurden über eine Palladium-katalysierte Kupplung von Aryliodiden mit Acroleindiethylacetal, modifiziert nach *Heck*, dargestellt.

Die monomeren Zielverbindungen sowie die reinen Käfigdimere wurden an einem murinen T-Lymphom-Zellmodell auf ihre P-gp-Inhibition untersucht. Bei den monomeren Dihydropyridinen hatte die Art der Substituenten einen großen Einfluß auf die Aktivität. Bei sonst gleichem Substitutionsmuster waren die Verbindungen mit *N*-Benzylierung am aktivsten im Vergleich zu *N*-Methyl- oder *N*-Phenoxy-carbonyl-Substituenten. Beim Vergleich der Substituenten an C3 zeigten Esterverbindungen die lipophileren Ethylester die besten Ergebnisse. Die Substituenten am 4-Phenyl- und *N*-Benzyl-Rest differenzieren die Stärke der inhibitorischen Aktivität. Dabei spielt auch die Stellung im Ring eine große Rolle.

Am 4-Phenyl-Rest wurden Wasserstoffbrückenbindungsfunktionen in *ortho*-Stellung, wie Methoxy-Gruppen, bevorzugt. Am *N*-Benzyl-Rest lieferten *p*-Methyl-Substituenten die besten Ergebnisse. Diese Reste adressierten verschiedene Bindungsregionen mit unterschiedlichen Eigenschaften, für die eine Regioselektivität vermutet werden kann.

Ein anellierter Benzenring führte zu aktiven 1,4-Dihydrochinolinen. Auch hier waren *N*-Benzylgruppen günstiger. Eine Methoxy-Gruppe als Wasserstoffbrückenbindungsfunktion am 4-Phenylrest führte zu einer vielfach aktiveren Verbindung als Verapamil.

Halogensubstituenten in den Phenylresten konnten die Aktivität der homodimeren Käfigverbindungen im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung steigern. Mit der Einführung von Naphtyl-Gruppen ließ sich die inhibitorische Aktivität weiter erhöhen. Wasserstoffbrückenfunktionen in allem aromatischen Resten führen zu einer sehr aktiven

---

Verbindung. Eine symmetrische Verteilung der Substituenten im Molekül ist hier von Vorteil. Käfighomodimere mit zwei Hydroxymethyl-Gruppen aus asymmetrisch substituierten Monomeren zeigten ebenfalls hohe Aktivitäten. Bei Resistenzaufhebungsuntersuchungen konnte die Resistenz der Zellen nahezu vollständig umgekehrt werden. Die HIV-Protease besitzt durch ihren dimeren Aufbau ein symmetrisches Zentrum, verlangt aber nicht zwangsläufig eine symmetrische Struktur der Inhibitoren. Dies zeigten die hier dargestellten Heterodimere. Trotz fehlender Symmetrie konnte eine gute Hemmung der Protease erreicht werden. Anhand der unterschiedlichen Verteilung von Methoxy-Gruppen lassen sich Tendenzen für favorisierte Bindungsstellen ableiten. Bevorzugte aromatische Reste für die Substitution sind der verbliebene *N*-Benzyl- und der 12-Phenyl-Rest. Aber je mehr Methoxy-Gruppen im Molekül eingebaut werden, desto geringer wird die Aktivität. Durch Anpassung der flexiblen Enzymstruktur an den Inhibitor sind also auch asymmetrische Bindungen möglich.

Es bleibt zu klären, welchen Einfluß die Stellung der Substituenten in den käfigdimeren Verbindungen hat. Die Testung der verbleibenden Strukturen an beiden Zielproteinen wird die Antworten liefern, ob eine symmetrische Verteilung der Methoxy-Gruppen die inhibitorische Aktivität positiv beeinflusst und ob sich weitere Wasserstoffbrückenfunktionen negativ auf die Affinität zum den Zielproteinen auswirken. Bei den monomeren Strukturen könnte eine Substitution in beiden aromatischen Resten mit stellungsvariierten Substituenten die Inhibition des P-gp verbessern. Weitere Wasserstoffbrückenbindungspartner, z.B. Hydroxy- oder Amino-Gruppen, die entsprechende Interaktionen mit den Aminosäuren der Bindungsregionen eingehen können, lassen sich in die aromatischen Reste einführen. Auch die Kombination verschiedener Wasserstoffbrückenfunktionen ist eine vielversprechende Möglichkeit, da die Bindungstaschen für *N*-Benzyl- und Phenyl-Rest unterschiedlich aufgebaut sind. Der Austausch der Reste am Stickstoff oder an C4, z.B. durch Methylgruppen, könnte interessante Ergebnisse liefern. Als vielversprechende Klasse zeigten sich die 1,4-Dihydrochinoline, die weiter untersucht werden sollten.

Die geringe Zytotoxizität macht diese neue Verbindungsklasse der 1,4-Dihydropyridine zu idealen Wirkstoffen. Durch die einfache Synthese der monomeren und dimeren Derivate sind viele Variationen der Strukturen möglich.

Eine Analyse des Bindungsmechanismus und die Identifizierung der Bindungsstelle für die monomeren und dimeren 1,4-Dihydropyridine am P-gp wird helfen Inhibitorstruktur zu optimieren.



# 7 Experimenteller Teil

## 7.1 Methoden und Materialien

### 7.1.1 Allgemeine Methoden

#### 7.1.1.1 Schmelzpunktbestimmung

Die Bestimmung der Schmelzbereiche wurde an einem *Boetius-Heiztischmikroskop* und einem *Mettler FP62 Schmelzpunktbestimmungsgerät* durchgeführt.

#### 7.1.1.2 NMR-Spektroskopie

Die  $^1\text{H}$ NMR-Spektren wurden an einem *Varian Gemini 2000* mit 400 MHz Arbeitsfrequenz und an einem *Varian Inova unity 500* mit 500 MHz Arbeitsfrequenz aufgenommen. Die Angaben der chemischen Verschiebung  $\delta$  in ppm beziehen sich auf das Restresonanzsignal der eingesetzten deuterierten Lösungsmittel. In den Klammern sind für jedes Signal die Multiplizität, die integrierte Protonenzahl, die Kopplungskonstanten  $J$  in Hz sowie die chemische Zuordnung angegeben. Unscharfe Signale mit einer scheinbar geringen Multiplizität sind mit Anführungszeichen gekennzeichnet. Als Lösungsmittel wurden Aceton- $d_6$ ,  $\text{CDCl}_3$  und DMSO- $d_6$  verwendet.

### 7.1.1.3 Massenspektrometrie

Die EI-Massenspektren wurden an einem *AMD 402* der Firma *AMD intectra GmbH* mit einer Ionisierungsenergie von 70 eV aufgenommen. Die ESI-Spektrogramme wurden an einem *Finnigan LCQ Classic* der Firma *Thermo Electron* gemessen.

### 7.1.1.4 IR-Spektroskopie

Für die Aufnahme der IR-Spektren standen ein FT-IR-Spektrometer *IFS 28* der Firma *Bruker* und ein FT-IR-Spektrometer *Spectrum BX* der Firma *Perkin-Elmer* zur Verfügung. Die Signale werden mit der Wellenzahl, der relativen Intensität und der chemischen Zuordnung angegeben.

### 7.1.1.5 Elementaranalyse

Die Elementaranalysen wurden an einem *CHNS-932* Analysenautomaten der Firma *LECO Corporation* im automatischen Mikroverfahren gemessen. Der Halogengehalt wurde titrimetrisch im Halbmikroverfahren bestimmt.

### 7.1.1.6 Chromatographie

#### 7.1.1.6.1 Dünnschichtchromatographie

Die Identität und Reinheit isolierter Zwischen- und Endverbindungen sowie der Reaktionsverlauf wurden dünn-schichtchromatographisch kontrolliert. Dafür wurden mit Kieselgel 60 F<sub>254</sub> beschichtete Aluminiumfolien der Firma *Merck* verwendet. Die Substanzen wurden in geeigneten Lösungsmitteln gelöst und mittels Glaskapillaren aufgetragen. Die Entwicklung der Chromatogramme erfolgte in Chromatographiekammern unter Kammer-sättigung mit den entsprechenden Laufmitteln. Die Detektion erfolgte mit UV-Licht der Wellenlängen 254 nm oder 366 nm durch Fluoreszenzlöschung oder Eigenfluoreszenz der Substanzen.

### 7.1.1.6.2 Säulenchromatographie

Die Trennung und Reinigung einiger Zwischenprodukte erfolgte mit Hilfe säulenchromatographischer Verfahren. Ein Teil der Verbindungen konnte über Normaldrucksäulen mit Kieselgel 60 der Firma *Merck* (Korngröße 63-200  $\mu\text{m}$ ) gereinigt werden. Für andere Verbindungen erwies sich die Verwendung einer MPLC-Anlage der Firma *Büchi Labortechnik GmbH* mit Kieselgel 60 der Firma *Merck* (Korngröße 40-63  $\mu\text{m}$ ) als sinnvoll.

### 7.1.1.6.3 Präparative Dünnschichtchromatographie

Die Reinigung kleinerer Substanzmengen wurde zum Teil auf PSC-Glasplatten der Firma *Merck* (20x20 cm, Kieselgel 60 F<sub>254</sub>, Schichtdicke 1 mm) durchgeführt.

## 7.1.2 Biologische Methoden

### 7.1.2.1 Fluorimetrischer HIV-1 Protease *in vitro* Assay

Grundlage für die Bestimmung HIV-1 Proteaseaktivität bildet der fluorimetrische *in vitro* Assay nach *Toth & Marshall* (1990). Die Messung erfolgte dabei an einem Fluorimeter *f-4500* der Firma *Hitachi* in einer Quarzglasküvette unter imitierten physiologischen Bedingungen ( $\vartheta = 37^\circ\text{C}$ , pH = 6,25). Die Anregungswellenlänge lag bei  $\lambda_{\text{Ex}} = 337 \text{ nm}$ , die Emissionswellenlänge betrug  $\lambda_{\text{Em}} = 410 \text{ nm}$ .

#### Assay-Puffer:

0,1 M MES pH = 6,25; 0,37 M NaCl; 0,1 % BSA

Die Pufferlösung wurde vor der Durchführung des Assays frisch hergestellt. MES und Natriumchlorid wurden in bidestilliertem Wasser vollständig gelöst und mit Natriumhydroxidlösung ( $c = 1 \text{ M}$  und  $c = 10 \text{ M}$ ) auf einen pH-wert von 6,25 eingestellt. Anschließend wurde 0,1 % BSA zugesetzt.

#### Substrat:

Als Substrat diente das Hexapeptid Anthranilyl-HIV-Protease-Substrat ( $M = 940,1 \text{ g/mol}$ ; Abz-Thr-Ile-Nle-*p*-nitro-Phe-Gln-Arg-NH<sub>2</sub>; C<sub>43</sub>H<sub>65</sub>N<sub>33</sub>O<sub>11</sub>) der Firma *Bachem*. Diese Pep-

tid besitzt am *N*-terminalen Ende ein fluorogenes Chromophor (Fluorophor) in Form der 2-Aminobenzoylgruppe (Abz) und wird durch die HIV-1 Protease zwischen Norleucin und *p*-Nitrophenylalanin in zwei Tripeptide gespalten. Die Zunahme der Fluoreszenzemission durch das entstandene Tripeptid Abz-Thr-Ile-Nle wurde anschließend gemessen.

Das Substrat wurde bei  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  gelagert. Vor der Durchführung des Assays wurde eine 10 mM Stammlösung in DMSO hergestellt. Die *Michaelis-Menten*-Konstante für das Enzym-Substrat-Paar beträgt  $K_M = 37 \pm 8\ \mu\text{M}$  [154].

### **Enzym:**

Als Enzym wurde „*rec* HIV-1 Protease (affinity purified)“ (expressed in *Escherichia coli*) der Firma *Bachem* mit einer molaren Masse von 10759 g/mol und einer Konzentration von  $c = 46,5\ \mu\text{M}$  (lt. analytischem Datenblatt der Firma *Bachem*) verwendet. Die Lagerung des Enzyms erfolgte bei  $-86\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Vor der Durchführung des Assays wurde die HIV-1 Protease 30 min in Crash-Eis aufgetaut und unverdünnt im Assay verwendet (Endkonzentration im Assay  $c = 46,5\ \text{nM}$ ).

### **Inhibitor:**

Aus den zu testenden Inhibitoren wurden Verdünnungsreihen mit vier verschiedenen Konzentrationen in DMSO hergestellt.

### **Durchführung des Assays:**

In eine Quarzküvette mit Magnetrührer wurden 980  $\mu\text{l}$  Assay-Puffer 0,1 % BSA (temperiert auf  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) pipettiert. Danach wurden 10  $\mu\text{l}$  der Substrat-Stammlösung und 10  $\mu\text{l}$  der Inhibitorlösung (10  $\mu\text{l}$  reines DMSO für die nicht-inhibierte Messung) zugegeben. Die Konzentration an DMSO lag stets bei  $\leq 2\%$ . Die fluorimetrische Messung wurde gestartet und nach ca. 60 s wurden 1  $\mu\text{l}$  der Enzymlösung zupipettiert.

Durch die enzymatische Spaltung kommt es zu einer Zunahme der Fluoreszenzemission in Abhängigkeit von der Zeit. Dies stellt ein Maß für die Geschwindigkeit der Substrathydrolyse und somit für die HIV-1 Proteaseaktivität dar.

Für jede Inhibitorkonzentration wurden drei Messungen durchgeführt.



### 7.1.2.2 In vitro Zellversuche zur Bestimmung der P-gp inhibitorischen Aktivität

#### Zelllinie:

Als Modellsystem diente die *NCI-L5178Y* Stammzelllinie aus murinen T-Lymphomen. Dabei wurden die parentale Zelllinie (PAR) und die durch Gentransfektion mit einem *pHa MDR/A* Retrovirus und durch Selektion mit Colchicin aus ihr erhaltene P-gp exprimierende MDR-Zelllinie *L5178YvMDR* verwendet. Eine gleichmäßige P-gp Expression konnte durch die Markierung mit dem monoklonalen Antikörper *MRK-16-FITC* und anschließender FACS-Analyse gesichert werden [119].

#### Maus-T-Lymphoma-Zellpräparation:

Die Kultivierung der Zellen erfolgte in McCoy's 5A Medium (ohne Glutamin), welchem 10 % Kälberserum und L-Glutamin (2 mM) zugesetzt wurden, bei 37 °C in einer 5 %igen CO<sub>2</sub>-Atmosphäre. Für die resistente Subzelllinie wurde dem Medium 60 ng/ml Colchicin zugesetzt. Die Zellsuspensionen wurde dreimal pro Woche 1:20 mit frischem Medium verdünnt.

#### 7.1.2.2.1 Durchflußzytometrische Untersuchung

##### Durchflußzytometrie (FACS):

Die Durchflußzytometrie ist eine etablierte Methode zur Bestimmung der P-gp hemmenden Eigenschaften verschiedener Substanzen[168]. Die Untersuchungen erfolgten an einem *FACSCalibur* der Firma *Becton Dickinson*. Die Anregungswellenlänge des Argonlasers lag bei  $\lambda_{\text{Ex}} = 488$  nm, die Emissionswellenlänge betrug  $\lambda_{\text{Em}} = 529$  nm.

Als Fluoreszenzfarbstoff wurde Rhodamin 123 verwendet. Zur Berechnung der inhibitorischen Aktivität der Testsubstanzen wurde von jeder Probe die mittlere Fluoreszenzintensität ermittelt und ins Verhältnis zur unbehandelten Kontrolle gesetzt. Der so erhaltene Wert wurde als FAR-Wert bezeichnet (Fluorescence Activity Ratio).

Bei der Durchflußzytometrie werden die Zellen mit Hilfe eines Laserstrahls nach Größe, Granularität und Zellaufbau charakterisiert. Dafür werden die optischen Signale nach Passieren des Laserstrahls ausgewertet. Die entstehende Vorwärtsstreuung (FSC, Forward Scatter, Lichtbeugung im flachen Winkel) gibt Aufschluß über das Volumen der Zelle, die Seitwärtsstreuung (SSC, Sidward Scatter, Lichtbrechung im 90 °-Winkel) liefert Informationen über Größe, Granularität und Zellinhalt. Zusätzlich werden optische

Signale, wie Fluoreszenzemissionen, z.B. intrazellulär fluoreszierender Substanzen, erfasst und ermöglichen quantitative Aussagen je nach Intensität.

### **Durchführung des Fluoreszenz-Aufnahme-Assays:**

Die beiden Zelllinien wurden zunächst auf eine Anzahl von 1 Mio. Zellen/ml eingestellt. Nach Zentrifugation bei 2000 Upm wurde der Überstand entfernt und die Zellen in frischem Medium resuspendiert. Jeweils 0,5 ml der Zellsuspension wurden in Eppendorfgefäße gegeben und anschließend mit den entsprechenden Konzentrationen der Testsubstanzen versetzt (1:100) und für 20 min inkubiert.

Um die Eigenfluoreszenz der Zellen zu bestimmen, diente eine unbehandelte Probe. Als Positivkontrolle wurden Verapamil und Tariquidar verwendet.

Nach Beendigung der Inkubation wurde 0,5  $\mu$ l Rhodamin 123-Lösung (Stammlösung 0,5 mM) hinzupipettiert und erneut für 40 min inkubiert. Anschließend wurden die Zellen bei 2000 Upm zentrifugiert, das Nährmedium und nicht aufgenommenes Rhodamin 123 entfernt und zweimal mit PBS-Puffer (pH = 7,4) gewaschen. Der Waschüberstand wurde jeweils nach erfolgter Zentrifugation abgesaugt und die Zellen in frischem PBS-Puffer (pH = 7,4) resuspendiert. Anschließend erfolgte die Fluoreszenz-Messung per FACS-Analyse.

### **7.1.2.2.2 Zytotoxizitätsassay (MTT-Test)**

Um die Toxizität der Verbindungen zu charakterisieren, wurde der MTT-Test durchgeführt. Dabei wird kolorimetrisch die intrazelluläre Umwandlung des schwach gelben Farbstoffes MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazoliumbromid) zum dunkelblauen Formazan gemessen. Die Quantifizierung erfolgte photometrisch in einem Plattenreader bei 570 nm.

In 96-well-Platten wurden je nach Substanz bis zu 10 Konzentrationen der Testverbindungen eingesetzt. Es wurde eine Kontrollreihe ohne Zellen für die Eigenabsorption des Mediums sowie eine weitere Kontrollreihe mit Zellen und 1% DMSO als Lösungsmittelkontrolle verwendet. Pro well wurden 100  $\mu$ l der Zellsuspension (500.000 Zellen/ml) mit der entsprechenden Konzentration der Testsubstanz zupipettiert. Anschließend erfolgte eine 24-48 stündige Inkubation bei 37 °C und 5% CO<sub>2</sub>-Atmosphäre. Nach der Inkubation wurden 10  $\mu$ l MTT-Lösung zugegeben und noch einmal 4 Stunden inkubiert. Abschließend erfolgte die Lyse durch 100  $\mu$ l MTT-Puffer (50 g SDS, 374 ml DMSO und

125 ml Essigsäure). Für eine optimale Auflösung der Formazankristalle wurden die Platten mit einem Plattenschüttler 30 min behandelt. Die photometrische Bestimmung der Proben erfolgte bei 570 nm als Doppelmessung und gleichzeitiger Subtraktion des Absorptionswertes der Mediumkontrolle von der zu bestimmenden Probe. Pro Substanz und Konzentration wurde mindestens eine dreifache Bestimmung durchgeführt. Die erhaltenen Mittelwerte und Standardabweichungen wurden im Verhältnis zur DMSO Kontrolle, als 100 % Vitalität berechnet.

### 7.1.2.2.3 Resistenzaufhebung

Für die Untersuchung des Potentials der Testsubstanzen zur Aufhebung der Resistenz wurde der MTT-Test modifiziert. Als zelltoxisches Agens wurde Colchicin in verschiedenen Konzentrationen verwendet. Zusätzlich wurde eine konstante Konzentration des Modulators zugesetzt. Da der Farbstoff MTT (*3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-tetrazoliumbromid*) nur in vitalen Zellen durch mitochondriale Dehydrogenasen zum dunkelblauen Formazan umgesetzt wird, kann auf diese Weise das resistenzaufhebende Potential der Modulatoren ermittelt werden. Die Quantifizierung erfolgte photometrisch in einem *PolarStar Galaxy Microplate Reader* der Firma *BMG Labtech GmbH* bei  $\lambda = 570$  nm.

#### **Durchführung der Untersuchung zur Resistenzaufhebung:**

Die beiden Zelllinien wurden zunächst auf eine Anzahl von 100.000 Zellen/ml eingestellt und anschließend mit sechs verschiedenen Konzentrationen Colchicin (1:100) sowie mit einer konstanten Konzentration des Modulators (1:100) versetzt und auf einer 96-well-Platte verteilt (100  $\mu$ l pro well = 10.000 Zellen pro well). Das Pipettierschema ist in Abbildung 7.1 dargestellt.

Es folgte eine Inkubation bei 37 °C für 48 h. Nach Ende der Inkubationszeit wurden 10  $\mu$ l MTT pro well zupipettiert und nochmals für 4 h inkubiert. Anschließend wurden 100  $\mu$ l pro well des MTT-Lyse-Puffers zugegeben. Um eine optimale Auflösung der Zellen und Formazan-Kristalle zu erreichen, wurde die Platte 30 min aufgeschüttelt.

Schließlich wurden die Platten photometrisch ausgewertet. Die ermittelten Werte wurden ins Verhältnis zur unbehandelten Reihe als 100 % Vitalität gesetzt. Die IC<sub>50</sub>-Werte wurden nach einem sigmoiden Kurvenfit berechnet.

|                             | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zellsuspension              | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| Modulator                   | - | + | + | + | + | + | + | + | - |
| Colchicin /<br>Daunorubicin | - | - |   |   |   |   |   |   | - |

Abbildung 7.1: PIPETTIERSCHEMA RESISTENZAUFHEBUNG

**3-8** enthält Colchicin oder Daunorubicin in aufsteigender Konzentration (0,06 ng/ml; 0,6 ng/ml; 6 ng/ml; 60 ng/ml; 600 ng/ml; 6 µg/ml), **2-8** enthält zusätzlich eine konstante Konzentration des Modulators, **1** enthält nur Zellsuspension (**1+2** dienen zur Kontrolle), **9** enthält nur Medium zum Abgleich der Eigenfluoreszenz

### 7.1.3 Materialien

#### Lösungsmittel:

Alle eingesetzten Lösungsmittel wurden vor der Verwendung nach literaturbekannten Vorschriften[125] getrocknet und frisch destilliert.

#### Reagenzien:

Die verwendeten Chemikalien wurden entweder kommerziell erworben (Bezugsquelle in Klammern) oder aus den Beständen des Instituts für Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bezogen:

---

|  |   |
|--|---|
| 3-Acetylpyridin ( <i>Lancaster</i> )   | Dulbecco's PBS ( <i>Invitrogen GmbH</i> )   |
| Acroleindiethylacetal ( <i>Acros Organics</i> )  | Eisen(III)chlorid Hexahydrat  |
| Ammoniak   | Eisessig ( <i>Roth</i> )  |
| Ammoniumacetat   | Essigsäureethylester  |
| Ammoniumchlorid  | Ethanol   |
| Anisaldehyd  | Ethylnicotinat ( <i>Acros Organics</i> )  |
| 2-Anisaldehyd ( <i>Merck</i> )   | Heptan  |
| Anthraninyl-HIV-Protease-Substrat ( <i>Ba-<br/>chem</i> )                                      | Hexan   |
| Benzaldehyd ( <i>Fluka</i> )   | i-Propylmagnesiumchlorid ( <i>Sigma-Aldrich</i> )                                   |
| Benzylamin ( <i>Fluka</i> )  | Isopropanol   |
| Benzylbromid   | 2-Jodanisol ( <i>Sigma-Aldrich</i> )  |
| 3-Benzyloxy-4-methoxybenzaldehyd ( <i>Sigma-<br/>Aldrich</i> )                                 | 3-Jodanisol ( <i>Sigma-Aldrich</i> )  |
| 4-Benzyloxy-3-methoxybenzaldehyd ( <i>Sigma-<br/>Aldrich</i> )                                 | 4-Jodanisol ( <i>Sigma-Aldrich</i> )  |
| 3-Brombenzaldehyd ( <i>Sigma-Aldrich</i> )   | 3-Jodbenzotrifluorid ( <i>Sigma-Aldrich</i> )                                       |
| 3-Bromjodbenzol ( <i>Sigma-Aldrich</i> )   | Kälberserum (FBS) ( <i>Biochrom AG</i> )  |
| <i>tert.</i> -Butylmethylether   | Kaliumcarbonat ( <i>Merck</i> )   |
| Calciumborhydrid-bis(tetrahydrofuran)<br>( <i>Sigma-Aldrich</i> )                              | Kaliumchlorid   |
| 3-Chlorbenzaldehyd ( <i>Sigma-Aldrich</i> )  | Kieselgel 60 (40-63 $\mu\text{m}$ ) ( <i>Merck</i> )                                |
| 3-Chlorjodbenzol ( <i>Sigma-Aldrich</i> )  | Kieselgel 60 (63-200 $\mu\text{m}$ ) ( <i>Merck</i> )                               |
| Chloroform   | Kieselgel 60 F <sub>254</sub> -Aluminiumfolien ( <i>Merck</i> )                     |
| Cyclohexan ( <i>Roth</i> )   | Kupfer(I)jodid  |
| Dichlormethan  | L5178Y ( <i>Inst. f. Med. Mikrobiologie,<br/>Universität Szeged, Ungarn</i> )       |
| Diethylether   | L5178YvMDR ( <i>Inst. f. Med. Mikrobi-<br/>ologie, Universität Szeged, Ungarn</i> ) |
| 3,4-Dimethoxybenzaldehyd ( <i>Sigma-Aldrich</i> )  | Lithiumaluminiumhydrid ( <i>Fluka</i> )   |
| 3,4-Dimethoxybenzylamin ( <i>Sigma-Aldrich</i> )   | Lithiumchlorid  |
| 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl-<br>tetrazoliumbromid (MTT) ( <i>Sigma-Aldrich</i> ) | McCoy's 5A Medium ohne Glutamin<br>( <i>PAA Laboratories GmbH</i> )                 |
| Dimethylformamid ( <i>Fluka</i> )  | Methanol  |
| Dimethylpropylenharnstoff ( <i>Fluka</i> )   | 3-Methoxybenzaldehyd ( <i>Sigma-Aldrich</i> )                                       |
| Di- <i>tert.</i> Butyldicarbonat   | 2-Methoxybenzylamin ( <i>Sigma-Aldrich</i> )  |
| DMSO 99,5% ( <i>Roth</i> )   | 4-Methoxybenzylamin ( <i>Sigma-Aldrich</i> )  |
|  | 2-Methoxyphenylmagnesiumbromid ( <i>Sigma-<br/>Aldrich</i> )                        |

4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (*Sigma-Aldrich*)  
4-Methylbenzylamin (*Sigma-Aldrich*)  
Methyljodid (*Sigma-Aldrich*)  
Methylmagnesiumchlorid (*Sigma-Aldrich*)  
Methylnicotinat (*Fluka*)  
2-(*N*-Morpholino)-ethansulfonsäure (MES) (*Sigma-Aldrich*)  
Natriumchlorid (Grüssing)  
Naphyacrylaldehyd (*Sigma-Aldrich*)  
1-Naphtaldehyd (*Sigma-Aldrich*)  
1-Naphtalenmethylamin (*Sigma-Aldrich*)  
1-Naphtyljodid (*Sigma-Aldrich*)  
Natriumhydrid-Suspension 60 % (m/m) (*Sigma-Aldrich*)  
Natriumhydroxid (*Grüssing*)  
Natriumsulfat (*Grüssing*)  
Palladium(II)acetat (*Sigma-Aldrich*)  
Petroleumbenzin  
Phenylchlorformiat (*Fluka*)  
Phenylmagnesiumchlorid (*Sigma-Aldrich*)  
Propiolsäureethylester (*Sigma-Aldrich*)  
Propiolsäuremethylester (*Sigma-Aldrich*)  
PSC-Platten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (*Merck*)  
rec HIV-1 Protease (*Bachem*)  
Rhodamin 123 (*Sigma-Aldrich*)  
Rinderserumalbumin (BSA) (*Bachem*)  
Salzsäure 36 % (*Roth*)  
SDS (Natriumdodecylsulfat) (*Merck*)  
Tariquidar (*Synthese Prof. A. Buschauer, Regensburg*)  
Tetrabutylammoniumacetat (*Sigma-Aldrich*)  
Tetrahydrofuran (*Fluka*)  
Toluol  
*p*-Tolylmagnesiumbromid (*Sigma-Aldrich*)  
Triethylamin (*Fluka*)  
3-Trifluormethylbenzaldehyd (*Sigma-Aldrich*)  
Verapamil (*Synopharm GmbH*)  
Zimtaldehyd

**Geräte:**

|  |   |
|--|---|
| Begasungsbrutschrank HeraCell 150                    | <i>Heraeus</i>  |
| Boetius-Heiztischmikroskop                           | <i>VEB Wägetechnik Rapido Radebeul/ VEB<br/>Kombinat NAGEMA</i> |
| Büchi Cartridger C-760                               | <i>Büchi Labortechnik GmbH</i>                                  |
| Büchi Fraction Collector C-660                       | <i>Büchi Labortechnik GmbH</i>                                  |
| Büchi Pump Manager C-615                             | <i>Büchi Labortechnik GmbH</i>                                  |
| Büchi Pump Modul C-601                               | <i>Büchi Labortechnik GmbH</i>                                  |
| Büchi UV Monitor C-630                               | <i>Büchi Labortechnik GmbH</i>                                  |
| CHNS-932 Analysenautomat                             | <i>LECO Corporation</i>   |
| Durchflußzytometer FACSCalibur<br>f-4500 Fluorimeter | <i>Becton Dickinson<br/>Hitachi</i>                             |
| FT-IR-Spektrometer IFS 28                            | <i>Bruker</i>   |
| FT-IR-Spektrometer Spectrum BX                       | <i>Perkin-Elmer</i>   |
| Massenspektrometer AMD 402                           | <i>AMD intectra GmbH</i>  |
| Massenspektrometer Finnigan LCQ Classic              | <i>Thermo Electron</i>  |
| Mettler FP62 Schmelzpunktbestimmungsgerät            | <i>Mettler Toledo</i>   |
| Mikroskop Axiovert 25                                | <i>Carl Zeiss Mikroskopie</i>                                   |
| NMR-Spektrometer Gemini 2000                         | <i>Varian</i>   |
| NMR-Spektrometer Inova unity 500                     | <i>Varian</i>   |
| PolarStar Galaxy Microplate Reader                   | <i>BMG Labtech GmbH</i>   |
| Schüttelinkubator WT16                               | <i>Biometra</i>   |
| Schüttelwasserbad                                    | <i>GFL</i>  |
| Tiefkühlschrank Hera freeze, -86 °C                  | <i>Heraeus</i>  |
| Vortex VF2   | <i>IKA-Labortechnik</i>   |
| Zellzählgerät Casy®1                                 | <i>Schärfe System GmbH</i>                                      |
| Zentrifuge J2-MC (Rotor JA14)                        | <i>Beckmann Coulter</i>   |

**Software:**

|                              |                            |
|------------------------------|----------------------------|
| CellQuest™Pro 4,02           | <i>Becton Dickinson</i>    |
| ChemDraw Ultra 8.0           | <i>CambridgeSoft Corp.</i> |
| FLUOstar Galaxy Version 4,02 | <i>BMG Labtech GmbH</i>    |
| GraphPad Prism®3             | <i>GraphPad Software</i>   |
| Microsoft Excel              | <i>Microsoft</i>           |
| Origin 6.0                   | <i>Microcal Software</i>   |

## 7.2 Synthese der Verbindungen

### 7.2.1 Allgemeine Arbeitsvorschriften

#### AAV1:

*Kondensation von Benzylamin und Propiolsäureestern zu Aminoenylestern*[133]

1 eq Propiolsäureester und 1 eq Benzylamin wurden in Tetrahydrofuran 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck entfernt und der entsprechende Aminoenylester als gelbliches Öl in quantitativen Ausbeuten erhalten.

#### AAV2:

*Palladium-katalysierte Reaktion von Acroleindiethylacetal und Aryliodiden zu den entsprechenden Zimtaldehyden (modifizierte Heck-Reaktion)*[134]

2 eq Aryliodid wurde in Dimethylformamid gelöst und anschließend 3 eq Acroleindiethylacetal, 1 eq Tetrabutylammoniumacetat, 1,5 eq Kaliumcarbonat, 1 eq Kaliumchlorid und 0,03 eq Palladium(II)acetat nacheinander zugegeben. Der Ansatz wurde ca. 2-3 h bei 90 °C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde langsam 2 N Salzsäure zugegeben und weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Ether zugefügt und mit Wasser mehrmals gewaschen. Die Etherphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingengt. Das so erhaltene orangefarbene Öl wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Essigester 90/10).

#### AAV3:

*N-Alkylierung von Nicotinsäure- und 3-Chinolinestern*

1 eq Ester wurde in Isopropanol gelöst und mit 1,5 eq Benzylbromid bzw. Methyliodid versetzt. Der Ansatz wurde bei RT 18 h gerührt. Anschließend wurde mit Ether gewaschen und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgezogen. Nach erneutem Waschen mit Ether wurde das Produkt unter Vakuum im Exsiccator aufbewahrt.



**AAV4:***Grignard-Addition zu 1,4-Dihydropyridinen / 1,4-Dihydrochinolinen*(a) *N-Alkyl-Derivate:*

1 eq Pyridinium- bzw. Chinoliniumsalz wurde in trockenem THF mit 0,2 eq. Lithiumchlorid und 0,1 eq. Kupfer(I)iodid suspendiert. Unter Argonatmosphäre wurden 1,5 eq. Grignard-Reagenz zugetropft und bei entsprechender Temperatur gerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch überwacht. Nach Beendigung der Reaktion wurde zunächst mit 20 %iger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Ether extrahiert. Die Etherphasen wurden anschließend nacheinander mit Ammoniumchlorid (20 %)/konz. Ammoniak-Lösung (1:1), Wasser, 10 %iger HCl-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt. Die Kristallisation erfolgte aus Methanol.

(b) *N-Phenoxy-carbonyl-Derivate:*

1 eq 3-Acetylpyridin bzw. Ethylnicotinat wurde in trockenem THF mit 0,2 eq. Lithiumchlorid und 0,1 eq. Kupfer(I)iodid suspendiert und bei RT gerührt. Anschließend wurde auf -20 °C abgekühlt und langsam 1 eq Phenylchlorformiat zuge-tropft und 15 min bei -20 °C gerührt. Danach wurde 1 eq Grignard-Reagenz unter Argonatmosphäre langsam zugetropft und bis zur vollständigen Umsetzung 15 min bei -20 °C und danach 30 min bei RT gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde zunächst mit 20 %iger Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und dreimal mit Ether extrahiert. Die Etherphasen wurden anschließend nacheinander mit Ammoniumchlorid (20 %)/konz. Ammoniak-Lösung (1:1), Wasser, 10 %iger HCl-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch (Toluol/Methanol 85/15) gereinigt. Die Kristallisation erfolgte aus Methanol.

**AAV5:**

*Cycloaddition von Aminoenylester und Zimtaldehyd zu 3-substituierten 1,4-Dihydropyridinen*[132]

1 eq Zimtaldehyd, 1 eq Aminoenylester wurden in Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von 3 eq Natriumsulfat und 0,05 eq Eisen(III)chlorid-Hexahydrat (5%) wurde unter Argon mind. 12 h bei 40 °C gerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch überwacht. Nach Beendigung der Reaktion wurde filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde das Rohprodukt über MPLC gereinigt. Die so gereinigten 1,4-Dihydropyridine wurden schließlich aus Methanol kristallisiert.

**AAV6:**

*Cyclokondensation von Amin, aromatischem Aldehyd und Propiolsäureestern zu 3,5-disubstituierten 1,4-Dihydropyridinen nach einer modifizierten Vorschrift von Chennat & Eisner (1975)*[141]

1 eq aromatischer Aldehyd, 2 eq Ethyl- oder Methylpropiolat und 1 eq Amin wurden in frisch destilliertem Eisessig gelöst. Anschließend wurde bei ca. 100 °C 1-2 h gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Ansatz auf Raumtemperatur abgekühlt und mit Wasser hydrolysiert. Nach mehrmaliger Extraktion mit Chloroform wurden die getrockneten Chloroformphasen unter vermindertem Druck eingeengt. Das zurückbleibende, gelb bis bräunlich gefärbte, dickflüssige Reaktionsprodukt wurde durch Zugabe von Methanol unter Kühlung ausgefällt.

**AAV7:**

*N-Acylierung der N-unsubstituierten 1,4-Dihydropyridine*[117]

(a) *N-Phenoxycarbonyl-Derivate:*

1 eq des *N*-unsubstituierten 1,4-Dihydropyridinderivates wurde in Dimethylpropylenharnstoff unter Rühren gelöst. Dazu wurde vorsichtig ein 10-molarer Überschuß Natriumhydrid (bzw. Natriumhydrid-Suspension 60%, zuvor mit Petroleumbenzin gewaschen) gegeben. Der Ansatz wurde eine Stunde bei 50 °C gerührt, anschließend wurde Phenylchlorformiat in 14-fachem Überschuß langsam zugegeben und 1-1,5 h bei 70 °C unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz bei 0 °C hydrolysiert und danach in ca. 1 l Eiswasser gegeben. Nach Filtration wurde der ölige Rückstand in Chloroform aufgenommen und mehrmals mit Eiswasser gewaschen.

Die getrockneten Chloroformphasen wurden unter vermindertem Druck eingengt und das Produkt aus Ethanol auskristallisiert[117].

(b) *N-t-Butyloxycarbonyl-Derivate:*

2 eq des *N*-unsubstituierten 1,4-Dihydropyridinderivates wurden in wenig Dimethylformamid (wasserfrei) unter leichtem Erwärmen gelöst. Dazu wurden 30 ml einer 10 %igen Lösung Triethylamin in Dimethylformamid gegeben. Unter Rühren wurde in die Lösung 4 eq Di-*tert.* butyldicarbonat eingetragen und der Ansatz nach einstündigem Rühren bei 60 °C in Eiswasser gegossen, woraus die *N*-Boc-Derivate kristallisierten[169].

**AAV8:**

*Lösungsdimerisierung der 1,4-Dihydropyridine [117]*

1,2 eq monomeres 1,4-Dihydropyridin wurden in trockenem Tetrahydrofuran in einem Quarzglas Kolben gelöst. Nach Durchspülen der Lösung mit Argon wurde der verschlossene Kolben mit einer *Ultra-Vitalux*<sup>®</sup>-Lampe ( $\lambda \geq 270$  nm) in einem Abstand von 60 cm bei Raumtemperatur bestrahlt. Der Verlauf der Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch kontrolliert. Häufig kristallisierten die Käfigdimere teilweise bereits bei der Bestrahlung der Lösung aus. Nach Beendigung der Bestrahlung wurde bereits ausgefallenes Produkt abfiltriert bzw. aus der Lösung unter Kühlung ausgefällt. Die Dimerisierungsprodukte wurden anschließend aus Methanol umkristallisiert.

Die unsymmetrisch-substituierten Monomere wurden mit gefiltertem Licht ( $\lambda \geq 313$  nm) bestrahlt.

**AAV9:**

*Reduktion der Esterfunktionen der käfigdimeren 1,4-Dihydropyridine mit komplexen Hydriden zu den entsprechenden Alkoholgruppen*

(a) *Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid:*

70  $\mu$ mol Dimer wurden in 20 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Nach Durchspülen der Lösung mit Argon wurde noch ca. eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf -8 °C abgekühlt. Danach wurden 1,12 mmol Lithiumaluminiumhydrid (16 facher Überschuß, vierfach pro Estergruppe) als 1,0 molare Lösung in Tetrahydrofuran vorsichtig zum Reaktionsansatz bei -8 °C unter Rühren zuge tropft und drei Stunden bei dieser Temperatur weitergerührt. Der Verlauf der Reaktion wurde dünnschichtchromatografisch verfolgt. Nach vollständi-

ger Umsetzung zum Alkohol wurde überschüssiges Hydrid durch Zugabe von 20 %iger Kaliumhydroxid-Lösung und Eiswasser vorsichtig bei 0 °C hydrolysiert. Anschließend erfolgte die Extraktion des Reaktionsproduktes durch mehrmaliges Ausschütteln mit Chloroform. Die organischen Phasen wurden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Durch Zugabe einer Mischung von Chloroform, Diethylether und Petroleumbenzin zum farblosen, festen bis öligen Rückstand wurde das entsprechende Käfigdimer ausgefällt und anschließend aus Methanol unter Kühlung umkristallisiert.

(b) *Reduktion mit Calciumborhydrid:*

40  $\mu$ mol Dimer wurden in 25 ml trockenem THF gelöst. Anschließend wurde ein 20 facher Überschuß Calciumborhydrid-bis(tetrahydrofuran) zugegeben und unter Argon bis zur vollständigen Umsetzung gerührt. Die Mischung wurde danach mit 12,5 ml Eiswasser und, zur vollständigen Hydrolyse, mit 10 %iger HCl-Lösung versetzt. Der Ansatz wurde eine Stunde im Eisbad gerührt und anschließend dreimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Produkt wurde schließlich aus einer Mischung von Chloroform, Ether und Petrolether ausgefällt.

## 7.2.2 Beschreibung der Verbindungen

### 7.2.2.1 Synthese der 3-substituierten 1,4-Dihydropyridine

#### 7.2.2.1.1 Synthese der Vorstufen

##### 1-Benzyl-3-ethoxycarbonyl-pyridiniumbromid (1)

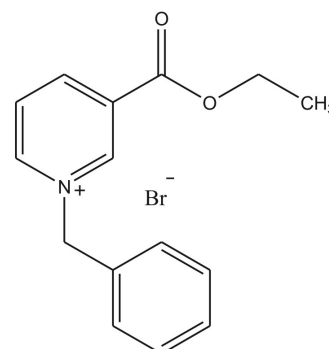
**1** wurde nach AAV3 aus Ethylnicotinat und Benzylbromid in quantitativen Ausbeuten erhalten. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde das Öl noch einmal mit Ether gewaschen und im Exsiccator gelagert. Über Nacht kristallisierte das Öl als weißgelblicher Feststoff. Anschließend wurde der Feststoff in Ether gemörsert und unter Vakuum im Exsiccator aufbewahrt.

Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>Br

Molare Masse: 322,2 g/mol

MS (ESI, m/z): 322 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>] = 1,40 (t, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub> = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,48 (q, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub></sub> = 2,3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,44-7,85 (m, 5H, Ar-H des *N*-Bz); 8,40 (t, <sup>3</sup>J<sub>5/4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 6,8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 9,09 (d, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 8,1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 9,97 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 10,04 (d, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 6,1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)



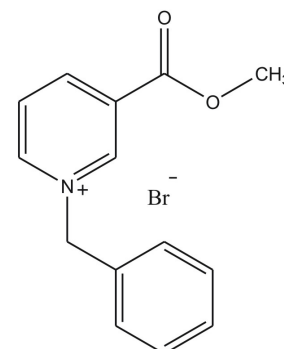
##### 1-Benzyl-3-methoxycarbonyl-pyridiniumbromid (2)

**2** wurde nach AAV3 aus Methylnicotinat und Benzylbromid in quantitativen Ausbeuten erhalten. Nach Abziehen des Lösungsmittels kristallisierte das Öl als hellrosafarbener Feststoff. Der Feststoff wurde nach Zugabe von Ether gemörsert und danach noch einmal mit Ether gewaschen. Das hygroskopische Produkt wurde unter Vakuum im Exsiccator aufbewahrt.

Summenformel: C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>Br

Molare Masse: 308,17 g/mol

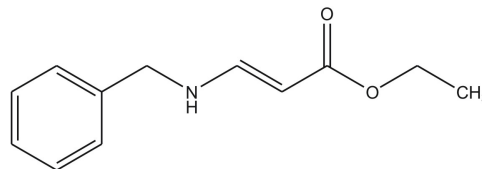
MS (ESI, m/z): 307 (-M)



$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz, Aceton- $d_6$ ] = 4,00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 6,48 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 7,42-7,86 (m, 5H, Ar-H des *N*-Bz); 8,40 (t,  $^3J_{5/4} = ^3J_{5/6} = 6,8$  Hz, 1H, H5); 9,07 (d,  $^3J_{4/5} = 8,1$  Hz, 1H, H4); 9,94 (s, 1H, H2); 10,12 (d,  $^3J_{6/5} = 6,1$  Hz, 1H, H6)

### *cis/trans* Ethyl-3-(benzylamino)acrylat (3)

**3** wurde nach AAV1 aus Benzylamin und Propiolsäureethylester als hellgelbes Öl erhalten. Unter Kühlung kristallisierte die Verbindung.



Summenformel:  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$

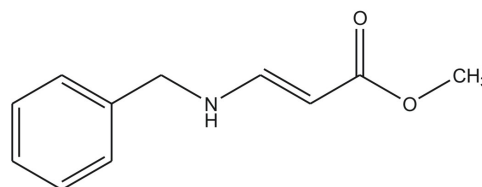
Molare Masse: 205,11 g/mol

MS (ESI, m/z): 206 (+M)

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 1,238-1,262 (m, 3H, *cis/trans* $\text{CH}_3$ ); 4,06-4,12 ( $\text{ABX}_3$ ,  $^2J_{\text{A/B}} = 14,2$  Hz,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3} = 7,2$  Hz, 2H, *cis/trans* $\text{CH}_2$ ); 4,20 (d,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{NH}} = 5,2$  Hz,  $\frac{1}{2}$ H, *trans* $\text{CH}_2$ ); 4,34 (d,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{NH}} = 6,0$  Hz,  $\frac{3}{2}$ H, *cis* $\text{CH}_2$ ); 4,53 (d,  $^3J_{1/2} = 8,0$  Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H1); 4,82 (d,  $^3J_{1/2} = 13,2$  Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H1); 6,67 (dd,  $^3J_{2/1} = 13,2$  Hz,  $^3J_{2/\text{NH}} = 8,1$  Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H2); 7,28-7,34 (m, 5h, Ar-H); 7,57 (dd,  $^3J_{2/1} = 13,2$  Hz,  $^3J_{2/\text{NH}} = 8,1$  Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H2); 8,11 (sbr, 1H, NH)

### *cis/trans* Methyl-3-(benzylamino)acrylat (4)

**4** wurde nach AAV1 aus Benzylamin und Propiolsäuremethylester als hellgelbes Öl erhalten. Unter Kühlung kristallisierte die Verbindung.



Summenformel:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$

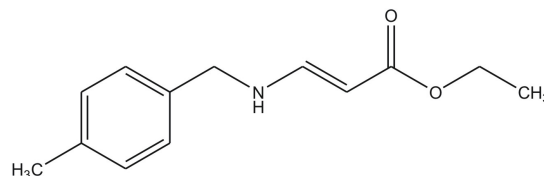
Molare Masse: 191,11 g/mol

MS (ESI, m/z): 214 (+M)

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 3,63 (s,  $\frac{9}{4}$ H, *cis* $\text{CH}_3$ ); 3,64 (s,  $\frac{3}{4}$ H, *trans* $\text{CH}_3$ ); 4,21 (d,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{NH}} = 5,2$  Hz,  $\frac{1}{2}$ H, *trans* $\text{CH}_2$ ); 4,34 (d,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{NH}} = 6,0$  Hz,  $\frac{3}{2}$ H, *cis* $\text{CH}_2$ ); 4,54 (d,  $^3J_{1/2} = 8,0$  Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H1); 4,82 (d,  $^3J_{1/2} = 13,2$  Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H1); 6,67 (dd,  $^3J_{1/\text{NH}} = 12,8$  Hz,  $^3J_{2/1} = 8,0$  Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H2); 7,22- 7,34 (m, 5h, Ar-H); 7,57 (dd,  $^3J_{2/1} = 13,2$  Hz,  $^3J_{2/\text{NH}} = 8,1$  Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H2); 8,10 (sbr, 1H, NH)

***cis/trans* Ethyl-3-(4-methylbenzylamino)acrylat (5)**

**5** wurde nach AAV1 aus 4-Methylbenzylamin und Propiolsäureethylester als hellgelbes Öl erhalten. Unter Kühlung kristallisierte die Verbindung.



Summenformel: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

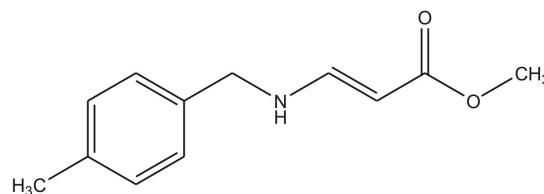
Molare Masse: 219,12 g/mol

MS (ESI, m/z): 220 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,16-1,20 (m, 3H, *cis/trans*CH<sub>3</sub>); 2,26 (s,  $\frac{9}{4}$ H, *cis*CH<sub>3</sub>), 2,27 (s,  $\frac{3}{4}$ H, *trans*CH<sub>3</sub>); 4,00-4,09 (ABX<sub>3</sub>, 2 $\frac{1}{2}$ H, *cis/trans*CH<sub>2</sub> und *cis*CH<sub>2</sub>); 4,22 (d,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{NH}} = 5,9$  Hz,  $\frac{3}{2}$ H, *trans*CH<sub>2</sub>); 4,44 (d,  $^3J_{1/2} = 8,1$  Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H1); 4,72 (d,  $^3J_{1/2} = 13,2$  Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H1); 6,59 (dd,  $^3J_{2/1} = 13,1$  Hz,  $^3J_{2/\text{NH}} = 8,1$  Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H2); 7,07-7,18 (m, 4H, Ar-H des *cis/trans*Bz); 7,50 (dd,  $^3J_{2/1} = 13,2$  Hz,  $^3J_{2/\text{NH}} = 7,9$  Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H2); 8,03 (sbr, 1H, NH)

***cis/trans* Methyl-3-(4-methylbenzylamino)acrylat (6)**

**6** wurde nach AAV1 aus 4-Methylbenzylamin und Propiolsäuremethylester als hellgelbes Öl erhalten. Unter Kühlung kristallisierte die Verbindung.



Summenformel: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

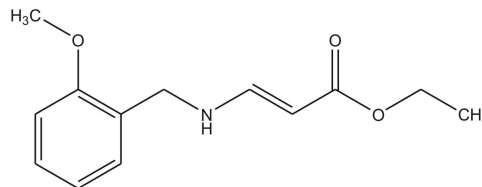
Molare Masse: 205,12 g/mol

MS (ESI, m/z): 206 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 2,26 (s,  $\frac{9}{4}$ H, *cis*CH<sub>3</sub>); 2,27 (s,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*CH<sub>3</sub>); 3,57 (s,  $\frac{9}{4}$ H, *cis*CH<sub>3</sub>), 3,59 (s,  $\frac{3}{4}$ H, *trans*CH<sub>3</sub>); 4,10 (d,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{NH}} = 5,3$  Hz,  $\frac{1}{2}$ H, *trans*CH<sub>2</sub>); 4,24 (d,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{NH}} = 5,9$  Hz,  $\frac{3}{2}$ H, *cis*CH<sub>2</sub>); 4,47 (d,  $^3J_{1/2} = 7,9$  Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H1); 4,76 (d,  $^3J_{1/2} = 13,2$  Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H1); 6,61 (dd,  $^3J_{2/1} = 13,2$  Hz,  $^3J_{2/\text{NH}} = 8,0$  Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H2); 7,07-7,18 (m, 4H, Ar-H des Bz); 7,50 (dd,  $^3J_{2/1} = 13,2$  Hz,  $^3J_{2/\text{NH}} = 8,0$  Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H2); 8,01 (sbr, 1H, NH)

***cis/trans* Ethyl-3-(2-methoxybenzylamino)acrylat (7)**

7 wurde nach AAV1 aus 2-Methoxybenzylamin und Propiolsäureethylester als hellgelbes Öl erhalten. Unter Kühlung kristallisierte die Verbindung.



Summenformel: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

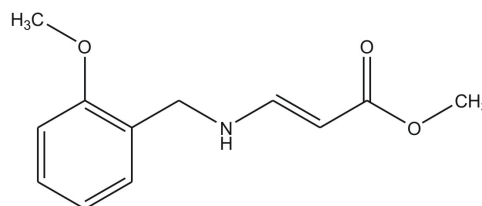
Molare Masse: 235,12 g/mol

MS (ESI, m/z): 236 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,21-1,25 (m, 3H, *cis/trans*CH<sub>3</sub>); 3,82 (s,  $\frac{9}{4}$ H, *cis*OCH<sub>3</sub>), 3,83 (s,  $\frac{3}{4}$ H, *trans*OCH<sub>3</sub>); 4,05-4,12 (ABX<sub>3</sub>, 2H, *cis/trans*CH<sub>2</sub>); 4,20 (d,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{NH}} = 5,7$  Hz,  $\frac{3}{2}$ H, *cis*CH<sub>2</sub>); 4,30 (d,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{NH}} = 6,2$  Hz,  $\frac{1}{2}$ H, *trans*CH<sub>2</sub>); 4,46 (d,  $^3J_{1/2} = 8,0$  Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H1); 4,80 (d,  $^3J_{1/2} = 13,2$  Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H1); 6,68 (dd,  $^3J_{2/1} = 13,1$  Hz,  $^3J_{2/\text{NH}} = 8,1$  Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H2); 6,83-6,92 (m, 2H, H2' und H3' des *cis/trans*Bz); 7,15-7,27 (m, 2H, H1' und H4' des *cis/trans*Bz); 7,53 (dd,  $^3J_{2/1} = 13,2$  Hz,  $^3J_{2/\text{NH}} = 8,4$  Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H2); 8,07 (sbr, 1H, NH)

***cis/trans* Methyl-3-(2-methoxybenzylamino)acrylat (8)**

8 wurde nach AAV1 aus 2-Methoxybenzylamin und Propiolsäuremethylester als hellgelbes Öl erhalten. Unter Kühlung kristallisierte die Verbindung.



Summenformel: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

Molare Masse: 221,12 g/mol

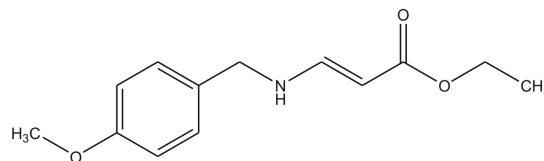
MS (ESI, m/z): 222 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,61 (s,  $\frac{9}{4}$ H, *cis*CH<sub>3</sub>); 3,63 (s,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*CH<sub>3</sub>); 3,82 (s,  $\frac{9}{4}$ H, *cis*OCH<sub>3</sub>), 3,83 (s,  $\frac{3}{4}$ H, *trans*OCH<sub>3</sub>); 4,20 (d,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{NH}} = 5,7$  Hz,  $\frac{3}{2}$ H, *cis*CH<sub>2</sub>); 4,30 (d,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{NH}} = 6,2$  Hz,  $\frac{1}{2}$ H, *trans*CH<sub>2</sub>); 4,47 (d,  $^3J_{1/2} = 8,0$  Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H1); 4,81 (d,  $^3J_{1/2} = 13,2$  Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H1); 6,69 (dd,  $^3J_{2/1} = 13,1$  Hz,  $^3J_{2/\text{NH}} = 8,0$  Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H2); 6,83-6,92 (m, 2H, H2' und H3' des *cis/trans*Bz); 7,15-7,27 (m, 2H, H1' und H4' des *cis/trans*Bz); 7,53 (dd,  $^3J_{2/1} = 13,2$  Hz,  $^3J_{2/\text{NH}} = 8,5$  Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H2); 8,07 (sbr, 1H, NH)



***cis/trans* Ethyl-3-(4-methoxybenzylamino)acrylat (9)**

**9** wurde nach AAV1 aus 4-Methoxybenzylamin und Propiolsäureethylester als hellgelbes Öl erhalten. Unter Kühlung kristallisierte die Verbindung.



Summenformel: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>

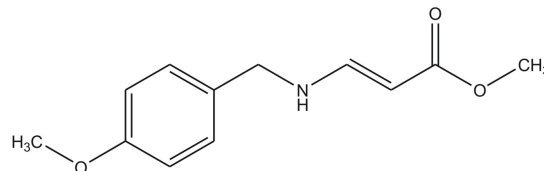
Molare Masse: 235,12 g/mol

MS (ESI, m/z): 236 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,23-1,26 (m, 3H, *cis/trans*CH<sub>3</sub>); 3,78 (s,  $\frac{9}{5}$ H, *cis*OCH<sub>3</sub>); 3,78 (m,  $\frac{6}{5}$ H, *trans*OCH<sub>3</sub>); 4,06-4,14 (m, 2 $\frac{1}{2}$ H, *cis/trans*CH<sub>2</sub>, *trans*NCH<sub>2</sub>); 4,27 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/NH</sub> = 5,8 Hz,  $\frac{3}{2}$ H, *cis*CH<sub>2</sub>); 4,51 (d, <sup>3</sup>J<sub>1/2</sub> = 8,1 Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H1); 4,82 (d, <sup>3</sup>J<sub>1/2</sub> = 13,3 Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H1); 6,66 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2/1</sub> = 13,2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2/NH</sub> = 8,1 Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H2); 6,84-6,87 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems des *cis/trans*Bz); 7,14-7,19 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems des *cis/trans*Bz); 7,55 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2/1</sub> = 13,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2/NH</sub> = 7,8 Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H2); 8,05 (sbr, 1H, NH)

***cis/trans* Methyl-3-(4-methoxybenzylamino)acrylat (10)**

**10** wurde nach AAV1 aus 4-Methoxybenzylamin und Propiolsäuremethylester als hellgelbes Öl erhalten. Unter Kühlung kristallisierte die Verbindung.



Summenformel: C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>

Molare Masse: 221,12 g/mol

MS (ESI, m/z): 222 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,62 (s,  $\frac{9}{4}$ H, *cis*OCH<sub>3</sub>); 3,64 (m,  $\frac{3}{4}$ H, *trans*OCH<sub>3</sub>); 3,77 (s,  $\frac{9}{4}$ H, *cis*CH<sub>3</sub>); 3,78 (m,  $\frac{3}{4}$ H, *cis/trans*CH<sub>3</sub>); 4,12 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/NH</sub> = 5,1 Hz,  $\frac{3}{2}$ H, *cis*CH<sub>2</sub>); 4,27 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/NH</sub> = 5,9 Hz,  $\frac{3}{2}$ H, *cis*CH<sub>2</sub>); 4,52 (d, <sup>3</sup>J<sub>1/2</sub> = 8,0 Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H1); 4,82 (d, <sup>3</sup>J<sub>1/2</sub> = 13,2 Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H1); 6,66 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2/1</sub> = 13,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2/NH</sub> = 8,1 Hz,  $\frac{3}{4}$ H, *cis*H2); 6,83-6,86 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems des *cis/trans*Bz); 7,14-7,18 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems des *cis/trans*Bz); 7,56 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2/1</sub> = 13,2 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2/NH</sub> = 8,0 Hz,  $\frac{1}{4}$ H, *trans*H2); 8,04 (sbr, 1H, NH)

***cis/trans* Ethyl-3-(naphthylamino)acrylat (11)**

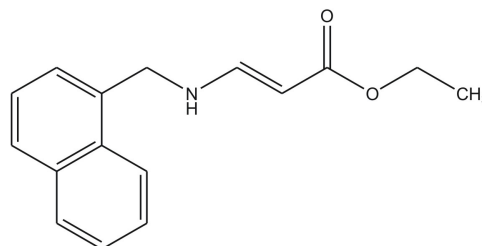
**11** wurde nach AAV1 aus 1-Naphtalenemthylamin und Propiolsäureethylester als gelbes Öl erhalten.

Summenformel: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Molare Masse: 255,12 g/mol

MS (ESI, m/z): 256 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,22-1,28 (m, 3H, *cis/trans*CH<sub>3</sub>); 4,06-4,17 (ABX<sub>3</sub>, 2H, *cis/trans*CH<sub>2</sub>); 4,55 (d, <sup>3</sup>J<sub>1/2</sub> = 8,0 Hz, <sup>3</sup>/<sub>4</sub>H, *cis*H1); 4,60 (sbr, <sup>3</sup>/<sub>2</sub>H, *cis*CH<sub>2</sub>); 4,80 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/NH</sub> = 5,7 Hz, <sup>1</sup>/<sub>2</sub>H, *trans*CH<sub>2</sub>); 4,95 (d, <sup>3</sup>J<sub>1/2</sub> = 13,3 Hz, <sup>1</sup>/<sub>4</sub>H, *trans*H1); 6,72 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2/1</sub> = 13,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2/NH</sub> = 8,1 Hz, <sup>3</sup>/<sub>4</sub>H, *cis*H2); 7,41-7,55 (m, 4H, Ar-H des *cis/trans*Napht); 7,62 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2/1</sub> = 13,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2/NH</sub> = 6,9 Hz, <sup>1</sup>/<sub>4</sub>H, *trans*H2); 7,77-7,93 (m, 3H, Ar-H des *cis/trans*Napht); 8,21 (sbr, 1H, NH)

***cis/trans* Methyl-3-(naphthylamino)acrylat (12)**

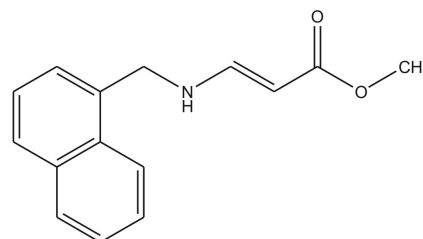
**12** wurde nach AAV1 aus 1-Naphtalenemthylamin und Propiolsäuremethylester als gelbes Öl erhalten.

Summenformel: C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

Molare Masse: 241,12 g/mol

MS (ESI, m/z): 242 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,63 (s, <sup>3</sup>/<sub>4</sub>H, *cis*CH<sub>3</sub>); 3,67 (s, <sup>9</sup>/<sub>4</sub>H, *trans*CH<sub>3</sub>); 4,56 (d, <sup>3</sup>J<sub>1/2</sub> = 8,0 Hz, <sup>3</sup>/<sub>4</sub>H, *cis*H1); 4,60 (sbr, <sup>3</sup>/<sub>2</sub>H, *cis*CH<sub>2</sub>); 4,80 (d, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/NH</sub> = 5,7 Hz, <sup>1</sup>/<sub>2</sub>H, *trans*CH<sub>2</sub>); 4,94 (d, <sup>3</sup>J<sub>1/2</sub> = 13,3 Hz, <sup>1</sup>/<sub>4</sub>H, *trans*H1); 6,73 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2/1</sub> = 13,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2/NH</sub> = 8,1 Hz, <sup>3</sup>/<sub>4</sub>H, *cis*H2); 7,41-7,55 (m, 4H, Ar-H des *cis/trans*Napht); 7,61 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2/1</sub> = 13,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2/NH</sub> = 6,9 Hz, <sup>1</sup>/<sub>4</sub>H, *trans*H2); 7,78-7,93 (m, 3H, Ar-H des *cis/trans*Napht); 8,21 (sbr, 1H, NH)



**3-(3-Chlorphenyl)acrylaldehyd (13)**

**13** wurde nach AAV2 aus 3-Chlorjodobenzol als helles Öl erhalten.

Unter Kühlung kristallisierte die Verbindung.

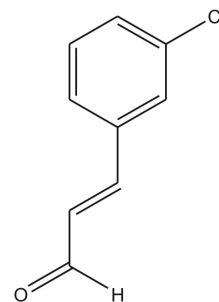
Summenformel: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClO

Molare Masse: 166,02 g/mol

Ausbeute: 78,4 %

MS (ESI, m/z): 167 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 6,69 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2/3</sub> = 15,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2/1</sub> = 7,5 Hz, 1H, H2); 6,33-6,44 (m, 4H, H4', H5', H6' des Ph, H3); 7,53 („s“, 1H, H2' des Ph), 9,70 (d, <sup>3</sup>J<sub>1/2</sub> = 7,5 Hz, 1H, H1)

**3-(3-Bromphenyl)acrylaldehyd (14)**

**14** wurde nach AAV2 aus 3-Bromjodobenzol als helles Öl erhalten.

Unter Kühlung kristallisierte die Verbindung.

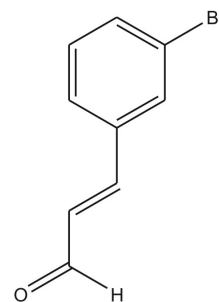
Summenformel: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>BrO

Molare Masse: 209,97 g/mol

Ausbeute: 77 %

MS (ESI, m/z): 211 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 6,69 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2/3</sub> = 15,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2/1</sub> = 7,5 Hz, 1H, H2); 7,29 („t“, 1H, H5' des Ph); 7,39 (d, <sup>3</sup>J<sub>3/2</sub> = 15,9 Hz, 1H, H3); 7,46 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4'/5'</sub> = 7,7 Hz, 1H, H4' des Ph); 7,53 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6'/5'</sub> = 7,9 Hz, 1H, H6' des Ph); 7,68 („s“, 1H, H2' des Ph); 9,68 (d, <sup>3</sup>J<sub>6'/5'</sub> = 7,5 Hz, 1H, H1)



**3-(3-trifluormethylphenyl)acrylaldehyd (15)**

**15** wurde nach AAV2 aus 3-Trifluormethyljodbenzol als helles Öl erhalten. Unter Kühlung kristallisierte die Verbindung.

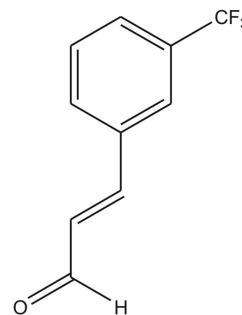
Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>O

Molare Masse: 200,04 g/mol

Ausbeute: 81,3 %

MS (ESI, m/z): 201 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 6,76 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2/3</sub> = 16,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2/1</sub> = 7,5 Hz, 1H, H2); 7,46 (d, <sup>3</sup>J<sub>3/2</sub> = 16,0 Hz, 1H, H3); 7,56 („t“, 1H, H5' des Ph); 7,67 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4'/5'</sub> = 7,8 Hz, 1H, H4' des Ph); 7,73 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6'/5'</sub> = 7,8 Hz, 1H, H6' des Ph); 7,78 („s“, 1H, H2' des Ph); 9,72 (d, <sup>3</sup>J<sub>6'/5'</sub> = 7,5 Hz, 1H, H1)

**3-pTolylacrylaldehyd (16)**

**16** wurde nach AAV2 aus 4-Jodtoluol als gelbes Öl erhalten. Unter Kühlung kristallisierte die Verbindung.

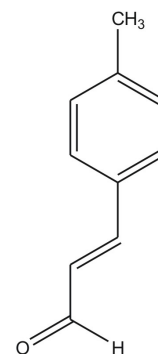
Summenformel: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O

Molare Masse: 146,07 g/mol

Ausbeute: 81,7 %

MS (ESI, m/z): 147 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 2,38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 6,68 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2/3</sub> = 15,8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2/1</sub> = 7,7 Hz, 1H, H2); 7,23 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems); 7,41 (d, <sup>3</sup>J<sub>3/2</sub> = 16,2 Hz, 1H, H3); 7,44 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems); 9,65 (d, <sup>3</sup>J<sub>1/2</sub> = 7,7 Hz, 1H, H1)



**3-Naphtylacrylaldehyd (17)**

**17** wurde nach AAV2 aus 1-Naphtyljodid als gelbes Öl erhalten.

Unter Kühlung kristallisierte die Verbindung.

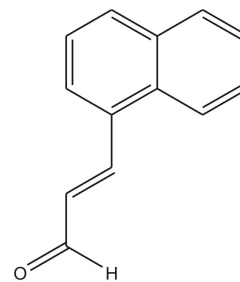
Summenformel: C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O

Molare Masse: 182 g/mol

Ausbeute: 90,38 %

MS (ESI, m/z): 183 (+M)

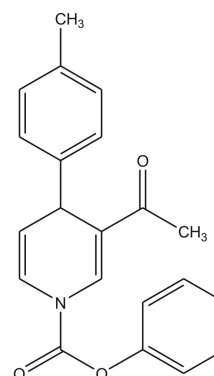
<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 6,84 (dd, <sup>3</sup>J<sub>2/3</sub> = 15,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>2/1</sub> = 7,6 Hz, 1H, H2); 7,49-7,69 (m, 3H, H5', H8' und H9' des Naphtyl); 7,81 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6'/5'</sub> = 7,2 Hz, 1H, H6' des Napht); 7,90 („d“, <sup>3</sup>J<sub>7'/8'</sub> = 8,0 Hz, 1H, H7' des Napht); 7,92 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4'/5'</sub> = 8,2 Hz, 1H, H4' des Napht); 8,16 („d“, <sup>3</sup>J<sub>10'/9'</sub> = 8,4 Hz, 1H, H10' des Napht); 8,29 (d, <sup>3</sup>J<sub>3/2</sub> = 15,7 Hz, 1H, H3); 9,83 (d, <sup>3</sup>J<sub>1/2</sub> = 7,6 Hz, 1H, H1)

**7.2.2.1.2 Synthese der 1,4-Dihydropyridine****3-Acetyl-1-phenyl-4-(4-methylphenyl)pyridin-1,3-(4H)-dicarboxylat (18)**

**18** wurde nach AAV4(b) aus 3-Acetylpyridin und *p*-Tolylmagnesiumchlorid bei Raumtemperatur hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[170] überein.

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

Molare Masse: 333,38 g/mol

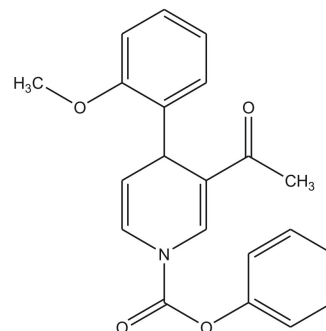


**3-Acetyl-1-phenyl-4-(2-methoxyphenyl)pyridin-1,3-(4*H*)-dicarboxylat (19)**

**19** wurde nach AAV4(b) aus 3-Acetylpyridin und *o*-Methoxyphenylmagnesiumbromid bei Raumtemperatur hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[170] überein.

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>

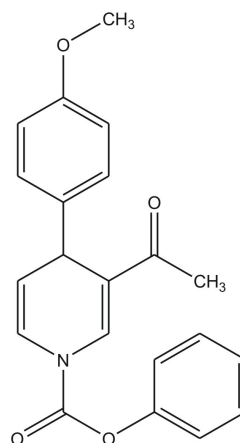
Molare Masse: 349,38 g/mol

**3-Acetyl-1-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-1,3-(4*H*)-dicarboxylat (20)**

**20** wurde nach AAV4(b) aus 3-Acetylpyridin und *p*-Methoxyphenylmagnesiumbromid bei Raumtemperatur hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[170] überein.

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>

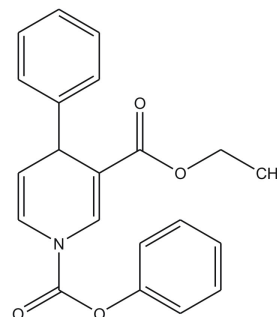
Molare Masse: 349,38 g/mol

**3-Ethyl-1-phenyl-4-phenylpyridin-1,3-(4*H*)-dicarboxylat (21)**

**21** wurde nach AAV4(b) aus Ethylnicotinat und *p*-Methoxyphenylmagnesiumchlorid bei Raumtemperatur hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur überein[157].

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>

Molare Masse: 349,13 g/mol

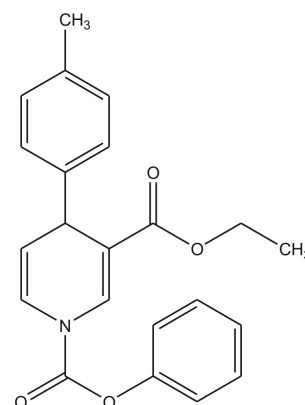


**3-Ethyl-1-phenyl-4-(4-methylphenyl)pyridin-1,3-(4H)-dicarboxylat (22)**

**22** wurde nach AAV4(b) aus Ethylnicotinat und *p*-Tolylmagnesiumchlorid bei Raumtemperatur hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[170] überein.

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>

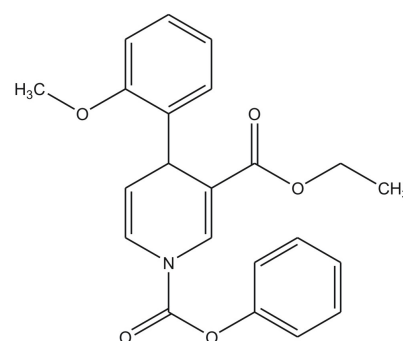
Molare Masse: 363,41 g/mol

**3-Ethyl-1-phenyl-4-(2-methoxyphenyl)pyridin-1,3-(4H)-dicarboxylat (23)**

**23** wurde nach AAV4(b) aus Ethylnicotinat und *o*-Methoxyphenylmagnesiumchlorid bei Raumtemperatur hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[170] überein.

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>

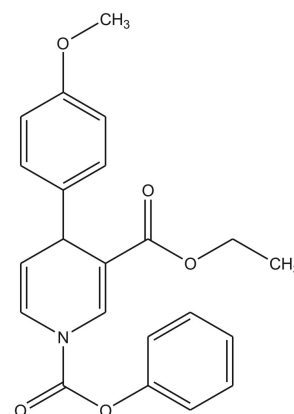
Molare Masse: 379,41 g/mol

**3-Ethyl-1-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-1,3-(4H)-dicarboxylat (24)**

**24** wurde nach AAV4(b) aus Ethylnicotinat und *p*-Methoxyphenylmagnesiumchlorid bei Raumtemperatur hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[170] überein.

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>

Molare Masse: 379,41 g/mol

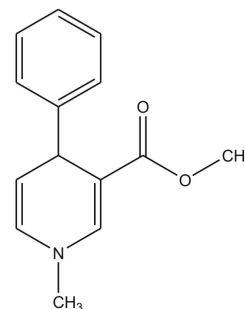


**Methyl-1-methyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (25)**

**25** wurde nach AAV4(a) aus 1-Methyl-3-methoxycarbonylpyridiniumjodid und Phenylmagnesiumchlorid bei Raumtemperatur hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Ethanol. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[152] überein.

Summenformel: C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>

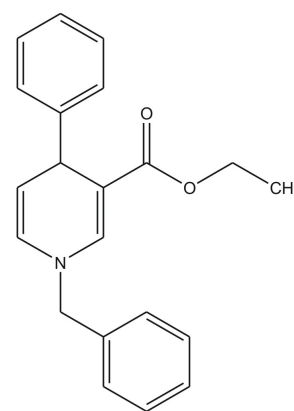
Molare Masse: 229,11 g/mol

**Ethyl-1-benzyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (26)**

**26** wurde nach AAV4(a) aus 1-Benzyl-3-ethoxycarbonylpyridiniumbromid und Phenylmagnesiumchlorid bei Raumtemperatur hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Ethanol. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[152] überein.

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

Molare Masse: 319,16 g/mol

**Ethyl-1-benzyl-4-(3-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (27)**

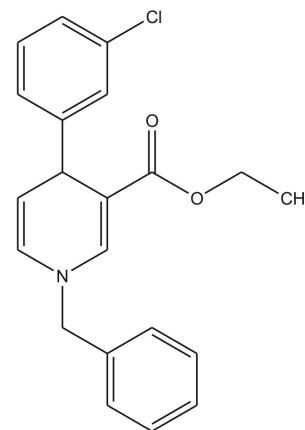
**27** wurde nach AAV4(a) aus **1** und 3-Chlorphenylmagnesiumchlorid (1 mmol 3-Chlorjodbenzol und 1,2 mmol *i*-Propylmagnesiumchlorid in 25 ml THF abs. bei -40 °C unter Argonatmosphäre 1 h rühren) bei -20 °C als gelbes Öl erhalten. Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Heptan 90/10) aufgereinigt.

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>2</sub>

Molare Masse: 353,1 g/mol

MS (ESI, m/z): 354 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,13 (ABX<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub> = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,95-4,10 (ABX<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J<sub>A/B</sub> = 10,3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub></sub> = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,51





(d,  $^3J_{4/5} = 4,7$  Hz, 1H, H4); 4,86 (dd,  $^3J_{5/4} = 4,8$  Hz,  $^3J_{5/6} = 7,8$  Hz, 1H, H5); 5,91 (d,  $^3J_{6/5} = 7,7$  Hz, 1H, H6); 7,10-7,19 (m, 4H, Ar-H des Ph); 7,26-7,39 (m, 6H, H2 und Ar-H des *N*-Bz)

### Methyl-1-benzyl-4-(3-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (28)

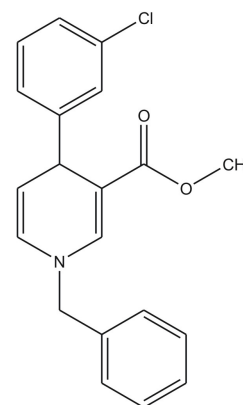
**28** wurde nach AAV4(a) aus **2** und 3-Chlorphenylmagnesiumchlorid (1 mmol 3-Chlorjodbenzol und 1,2 mmol *i*-Propylmagnesiumchlorid in 25 ml THF abs. bei -40 °C unter Argonatmosphäre 1 h rühren) bei -20 °C als gelbes Öl erhalten. Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Heptan 90/10) aufgereinigt.

Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>

Molare Masse: 339,1 g/mol

MS (ESI, m/z): 340 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,57 (s, 3H CH<sub>3</sub>); 4,43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,51 (d,  $^3J_{4/5} = 4,7$  Hz, 1H, H4); 4,86 (dd,  $^3J_{5/4} = 4,8$  Hz,  $^3J_{5/6} = 7,8$  Hz, 1H, H5); 5,92 (d,  $^3J_{6/5} = 7,7$  Hz, 1H, H6); 7,10-7,17 (m, 4H, Ar-H des Ph); 7,25-7,39 (m, 6H, H2 und Ar-H des *N*-Bz)

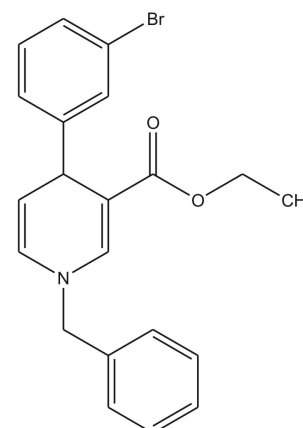


### Ethyl-1-benzyl-4-(3-bromphenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (29)

**29** wurde nach AAV4(a) aus **1** und 3-Bromphenylmagnesiumchlorid (1 mmol 3-Bromjodbenzol und 1,2 mmol *i*-Propylmagnesiumchlorid in 25 ml THF abs. bei -40 °C unter Argonatmosphäre 1 h rühren) bei -20 °C als gelbes Öl erhalten. Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Heptan 90/10) aufgereinigt.

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>2</sub>

Molare Masse: 397,07 g/mol



MS (ESI, m/z): 398 (+M)

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 1,13 ( $\text{ABX}_3$ ,  $^3J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2} = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,95-4,09 ( $\text{ABX}_3$ ,  $^2J_{\text{A/B}} = 10,3$  Hz,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3} = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,43 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,49 (d,  $^3J_{4/5} = 4,7$  Hz, 1H, H4); 4,86 (m, 1H, H5); 5,91 (d,  $^3J_{6/5} = 7,7$  Hz, 1H, H6); 7,01-7,19 (m, 4H, Ar-H des Ph); 7,28-7,48 (m, 6H, H2 und Ar-H des *N*-Bz)

### Methyl-1-benzyl-4-(3-bromphenyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (30)

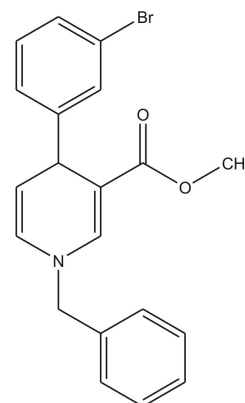
**30** wurde nach AAV4(a) aus **2** und 3-Bromphenylmagnesiumchlorid (1 mmol 3-Bromjodbenzol und 1,2 mmol *i*-Propylmagnesiumchlorid in 25 ml THF abs. bei  $-40$  °C unter Argonatmosphäre 1 h rühren) bei  $-20$  °C als gelbes Öl erhalten. Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Heptan 90/10) aufgereinigt.

Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$

Molare Masse: 383,05 g/mol

MS (ESI, m/z): 384 (+M)

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 3,57 (s, 3H  $\text{CH}_3$ ); 4,43 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,49 (d,  $^3J_{4/5} = 4,7$  Hz, 1H, H4); 4,86 (m, 1H, H5); 5,91 (d,  $^3J_{6/5} = 7,7$  Hz, 1H, H6); 7,01-7,19 (m, 4H, Ar-H des Ph); 7,28-7,49 (m, 6H, H2 und Ar-H des *N*-Bz)



### Ethyl-1-benzyl-1,4-dihydro-4-(3-trifluormethylphenyl)pyridin-3-carboxylat (31)

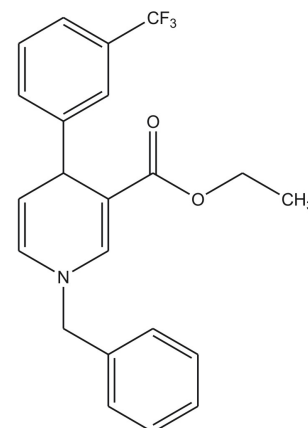
**31** wurde nach AAV4(a) aus **1** und 3-Trifluormethylphenylmagnesiumchlorid (1 mmol 3-Trifluormethyljodbenzol und 1,2 mmol *i*-Propylmagnesiumchlorid in 25 ml THF abs. bei -40 °C unter Argonatmosphäre 1 h rühren) bei -20 °C als gelbes Öl erhalten. Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Heptan 90/10) aufgereinigt.

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

Molare Masse: 387,1 g/mol

MS (ESI, m/z): 410 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,11 (ABX<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub> = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,96-4,07 (ABX<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J<sub>A/B</sub> = 10,3 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub></sub> = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,60 (d, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 4,7 Hz, 1H, H4); 4,87 (m, 1H, H5); 5,94 (d, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,7 Hz, 1H, H6); 7,26-7,53 (m, 10H, H2 und Ar-H des Ph und des *N*-Bz)

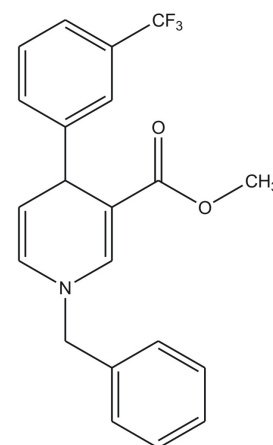


### Methyl-1-benzyl-1,4-dihydro-4-(3-trifluormethylphenyl)pyridin-3-carboxylat (32)

**32** wurde nach AAV4(a) aus **2** und 3-Trifluormethylphenylmagnesiumchlorid (1 mmol 3-Trifluormethyljodbenzol und 1,2 mmol *i*-Propylmagnesiumchlorid in 25 ml THF abs. bei -40 °C unter Argonatmosphäre 1 h rühren) bei -20 °C als gelbes Öl erhalten. Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Heptan 90/10) aufgereinigt.

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>

Molare Masse: 373,13 g/mol



MS (ESI, m/z): 374 (+M)

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 3,56 (s, 3H  $\text{CH}_3$ ); 4,44 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,60 (d,  $^3J_{4/5} = 4,7$  Hz, 1H, H4); 4,88 (m, 1H, H5); 5,95 (d,  $^3J_{6/5} = 7,7$  Hz, 1H, H6); 7,19-7,53 (m, 10H, H2 und Ar-H des Ph und des *N*-Bz)

### Ethyl-1-benzyl-1,4-dihydro-4-tolylpyridin-3-carboxylat (**33**)

**33** wurde nach AAV4(a) aus **1** und *p*-Tolylmagnesiumbromid bei Raumtemperatur als gelbes Öl erhalten. Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Heptan 90/10) aufgereinigt.

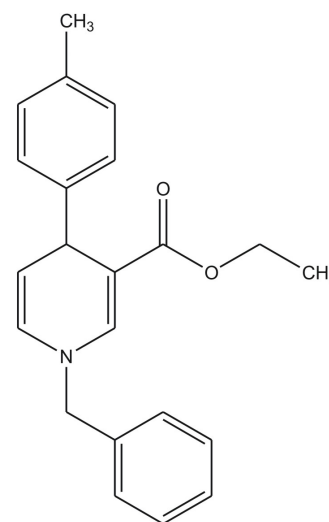
Summenformel:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

Molare Masse: 333,17 g/mol

MS (ESI, m/z): 332 (-M)

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz, Aceton  $d_6$ ] = 1,08 ( $\text{ABX}_3$ ,

$^3J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2} = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,88-3,99 ( $\text{ABX}_3$ ,  $^2J_{\text{A/B}} = 10,9$  Hz,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3} = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,43 (d,  $^3J_{4/5} = 4,9$  Hz, 1H, H4); 4,55 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,85 (dd,  $^3J_{5/4} = 4,9$  Hz,  $^3J_{5/6} = 7,7$  Hz, 1H, H5); 5,94 (dd,  $^3J_{6/5} = 7,8$  Hz,  $^3J_{6/4} = 0,9$  Hz, 1H, H6); 7,01 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H4 des Ph); 7,11 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph); 7,30-7,42 (m, 6H, H2 und Ar-H des *N*-Bz)



**Methyl-1-benzyl-1,4-dihydro-4-tolylpyridin-3-carboxylat (34)**

**34** wurde nach AAV4(a) aus **2** und p-Tolylmagnesiumbromid bei Raumtemperatur hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

Molare Masse: 319,1 g/mol

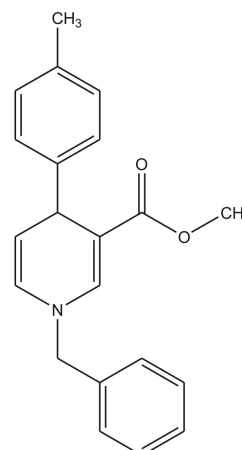
Ausbeute: 24,8 %

MS (ESI, m/z): 318 (-M)

EA: berechnet: C 78,97 %, H 6,63 %, N 4,39 %

gefunden: C 78,26 %, H 6,53 %, N 4,40 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, Aceton d<sub>6</sub>] = 2,23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,48 (s, 3H OCH<sub>3</sub>); 4,41 (d, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 4,9 Hz, 1H, H4); 4,59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,86 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5/4</sub> = 4,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,7 Hz, 1H, H5); 6,11 (dd, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6/4</sub> = 0,9 Hz, 1H, H6); 7,03 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 7,09 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph); 7,30-7,41 (m, 6H, H2 und Ar-H des N-Bz)

**Ethyl-1-benzyl-1,4-dihydro-4-(2-methoxyphenyl)pyridin-3-carboxylat (35)**

**35** wurde nach AAV4(a) aus **1** und 2-Methoxyphenylmagnesiumbromid bei Raumtemperatur hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>

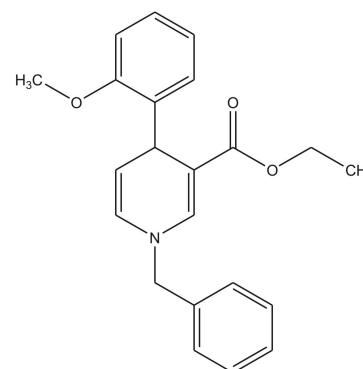
Molare Masse: 349,17 g/mol

MS (ESI, m/z): 349 (M)

EA: berechnet: C 75,62 %, H 6,63 %, N 4,01 %

gefunden: C 74,61 %, H 6,74 %, N 3,71 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, Aceton d<sub>6</sub>] = 1,06 (ABX<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub> = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,94-4,04 (ABX<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J<sub>A/B</sub> = 10,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub></sub> = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,98 (m, 2H, H4/H5); 5,75 (dd, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 6,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6/2</sub> = 1,3 Hz, 1H, H6); 6,80-7,35 (m, 10H, Ar-H des Ph und des N-Bz); 7,47 (s, 1H, H2)



**Methyl-1-benzyl-1,4-dihydro-4-(2-methoxyphenyl)pyridin-3-carboxylat (36)**

**36** wurde nach AAV4(a) aus **2** und 2-Methoxyphenylmagnesiumbromid bei Raumtemperatur hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

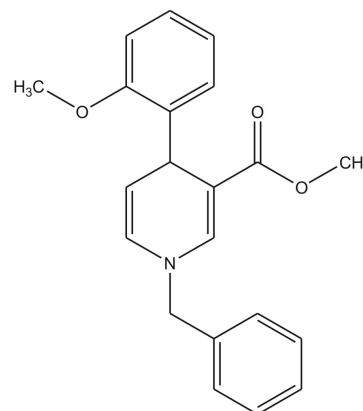
Molare Masse: 335,15 g/mol

MS (ESI, m/z): 335 (M)

EA: berechnet: C 75,20 %, H 6,31 %, N 4,18 %

gefunden: C 74,94 %, H 6,72 %, N 4,06 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, Aceton d<sub>6</sub>] = 3,46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 3H OCH<sub>3</sub>); 4,55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,88 (d, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 4,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 4,94 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5/4</sub> = 4,8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 5,94 (dd, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6/4</sub> = 0,7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 6,82-7,10 (m, 4H, Ar-H des Ph); 7,26-7,38 (m, 5H, Ar-H des *N*-Bz); 7,57 (d, <sup>3</sup>J<sub>2/6</sub> = 1,6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>)

**Ethyl-1-benzyl-1,4-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-3-carboxylat (37)**

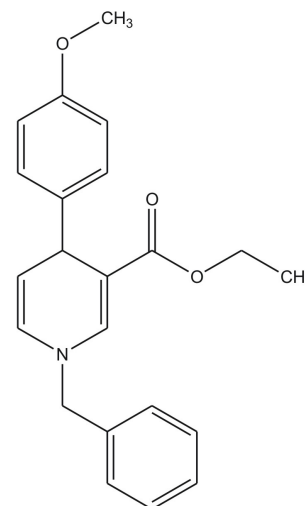
**37** wurde nach AAV4(a) aus **1** und 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid bei Raumtemperatur als gelbes Öl erhalten. Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Heptan 90/10) aufgereinigt.

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>

Molare Masse: 349,17 g/mol

MS (ESI, m/z): 349 (M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, Aceton d<sub>6</sub>] = 1,10 (ABX<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub> = 6,9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,52-3,57 (ABX<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J<sub>A/B</sub> = 13,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub></sub> = 6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,38 (d, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 4,9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 4,59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,86 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5/4</sub> = 4,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 6,11 (dd, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6/4</sub> = 0,8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 6,76 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des Ph); 7,12 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des Ph); 7,27-7,42 (m, 6H, Ar-H des *N*-Bz und H<sub>2</sub>)



**Methyl-1-benzyl-1,4-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-3-carboxylat (38)**

**38** wurde nach AAV4(a) aus **2** und 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid bei Raumtemperatur hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

Molare Masse: 335,15 g/mol

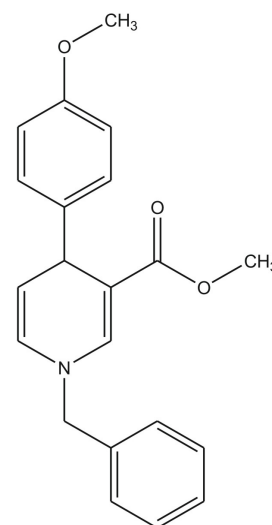
Ausbeute: 24,5 %

MS (ESI, m/z): 358 (+M)

EA: berechnet: C 75,20 %, H 6,31 %, N 4,18 %

gefunden: C 74,87 %, H 6,51 %, N 4,10 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, Aceton d<sub>6</sub>] = 3,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,72 (s, 3H OCH<sub>3</sub>); 4,38 (d, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 4,9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 4,58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,85 (dd, <sup>3</sup>J<sub>5/4</sub> = 4,9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,7 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 6,10 (dd, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>6/2</sub> = 1,6 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 6,77 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des Ph); 7,11 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des Ph); 7,29-7,51 (m, 6H, Ar-H des *N*-Bz und H<sub>2</sub>)

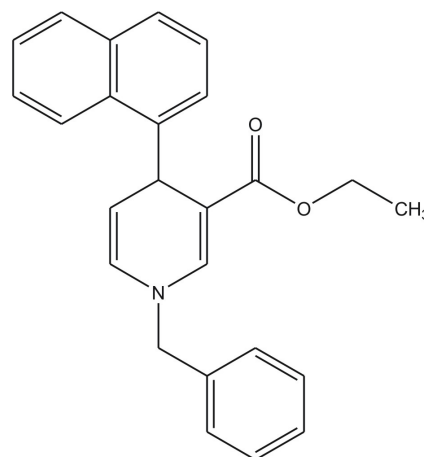
**Ethyl-1-benzyl-1,4-dihydro-4-(1-naphtyl)pyridin-3-carboxylat (39)**

**39** wurde nach AAV5 aus **3** und 3-Naphtylacrylaldehyd als orangefarbenes Öl erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (MPLC, Petrolether/Essigester/Heptan 80/10/10 + 3% Dichlormethan). Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Petrolether/Essigester/Heptan 80/10/10 + 3% Dichlormethan) aufgereinigt.

Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

Molare Masse: 369,17 g/mol

MS (ESI, m/z): 368 (-M)



$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 0,93 (ABX<sub>3</sub>,  $^3J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2} = 7,0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,90-4,05 (m/ABX<sub>3</sub>,  $^2J_{\text{A/B}} = 13,6$  Hz,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3} = 7,0$  Hz, 3H, CH<sub>2</sub> und H4); 4,45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,02 (dd,  $^3J_{5/4} = 5,0$  Hz,  $^3J_{5/6} = 7,7$  Hz, 1H, H5); 5,80 (d,  $^3J_{6/5} = 6,9$  Hz, 1H, H6); 7,18-8,26 (m, 13H, H2, Ar-H des Napht und des *N*-Bz)

### Methyl-1-benzyl-1,4-dihydro-4-(1-naphtyl)pyridin-3-carboxylat (40)

**40** wurde nach AAV5 aus **4** und 3-Naphtylacrylaldehyd als orangefarbenes Öl erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (MPLC, Petrol-ether/Essigester/Heptan 80/10/10 + 3% Dichlormethan). Der gelbe ölige Rückstand kristallisierte in Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

Molare Masse: 355,16 g/mol

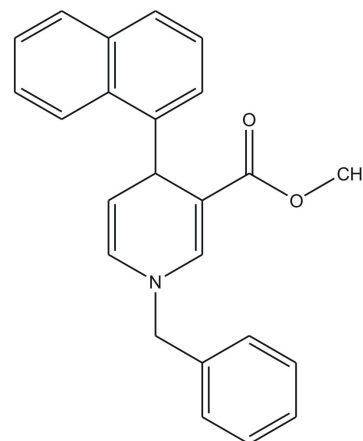
Schmelzpunkt: 126,1 °C

MS (ESI, m/z): 354 (-M)

EA: berechnet: C 81,10 %, H 5,96 %, N 3,94 %

gefunden: C 80,10 %, H 6,30 %, N 3,78 %

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 3,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,04 (dd,  $^3J_{5/4} = 4,69$  Hz,  $^3J_{5/6} = 7,8$  Hz, 1H, H5); 5,37 (d,  $^3J_{4/5} = 4,6$  Hz, 1H, H4); 5,80 (dd,  $^3J_{6/5} = 7,8$  Hz,  $^3J_{6/2} = 1,6$  Hz, 1H, H6); 7,26-7,51 (m, 9H, Ar-H des Napht und des *N*-Bz); 7,56 (d,  $^3J_{2/6} = 1,6$  Hz, 1H, H2); 7,68 („d“,  $^3J_{7/8} = 7,9$  Hz, 1H, H7 des Napht); 7,82 („d“,  $^3J_{4/5} = 7,9$  Hz, 1H, H4 des Napht); 8,24 („d“,  $^3J_{10/9} = 8,4$  Hz, 1H, H10 des Napht)





**Ethyl-1,4-dihydro-1-(4-methylbenzyl)-4-phenylpyridin-3-carboxylat (41)**

**41** wurde nach AAV5 aus **5** und Zimtaldehyd als orangefarbenes Öl erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (MPLC, Cyclohexan/t-Butylmethylether/Dichlormethan 80/15/5). Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Heptan 90/10) aufgereinigt.

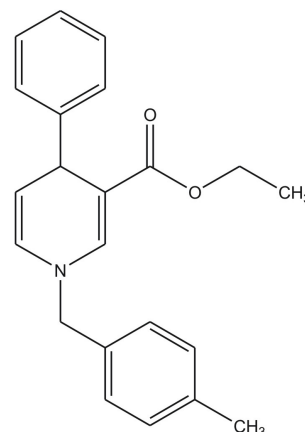
Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

Molare Masse: 333,17 g/mol

MS (ESI, m/z): 333 (M)

IR: 3051 (w, Aryl-H); 2959 (w, aliphatic CH); 2854 (w, CH<sub>3</sub>); 1724 (s, C=O); 1576 (w, aromatic C=C); 1448 (w, CH-Def.); 1247 (m, C-N)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,13 (ABX<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub> = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,00-4,09 (ABX<sub>3</sub>, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,13 (m, 1H, H4); 4,25 (m, 1H, H5); 4,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,77 (m, 1H, H6); 6,73-7,59 (m, 9H, Ar-H des Ph und des Bz); 7,63 (s, 1H, H2)

**Methyl-1,4-dihydro-1-(4-methylbenzyl)-4-phenylpyridin-3-carboxylat (42)**

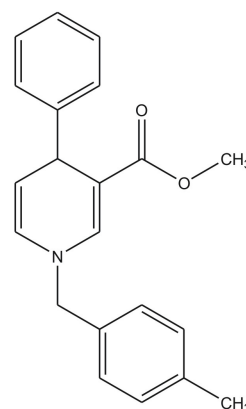
**42** wurde nach AAV5 aus **6** und Zimtaldehyd als orangefarbenes Öl erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (MPLC, Cyclohexan/t-Butylmethylether/Dichlormethan 80/15/5). Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Heptan 90/10) aufgereinigt.

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

Molare Masse: 319,16 g/mol

MS (ESI, m/z): 318 (-M)

IR: 3051 (w, Aryl-H); 2952 (w, aliphatic CH); 2849 (w, CH<sub>3</sub>); 1728 (s, C=O); 1615 (m, aromatic C=C); 1436 (w, CH-Def.); 1250 (w, C-N)



$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 2,25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,24 (m, 1H, H4); 4,42-4,46 (m, 3H,  $\text{CH}_2$  und H5); 5,78 (m, 1H, H6); 6,81-7,49 (m, 9H, Ar-H des Ph und Bz); 7,63 (s, 1H, H2)

### Ethyl-1,4-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-4-phenylpyridin-3-carboxylat (43)

**43** wurde nach AAV5 aus **7** und Zimtaldehyd als orangefarbenes Öl erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (MPLC, Cyclohexan/t-Butylmethylether/Dichlormethan 80/15/5). Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Heptan 90/10) aufgereinigt.

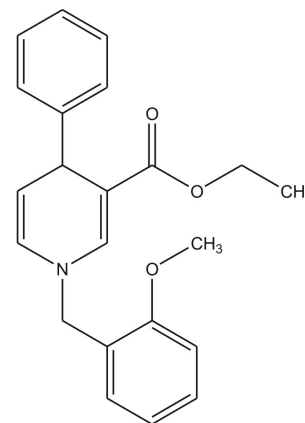
Summenformel:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_3$

Molare Masse: 349,17 g/mol

MS (ESI, m/z): 349 (M)

IR: 3060 (w, Aryl-H); 2981 (w, aliphatic.H); 2871 (w,  $\text{CH}_3$ ); 1723 (s, C=O); 1694 (m, ar. C=C); 1444 (w, CH-Def.); 1246 (m, C-N)

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 1,07 ( $\text{ABX}_3$ ,  $^3J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2} = 7,0 \text{ Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,9-4,03 ( $\text{ABX}_3$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,20 (m, 1H, H4); 4,41-4,49 (m, 3H,  $\text{CH}_2$  und H5); 6,21 (m, 1H, H6); 6,83-7,72 (m, 10H, H2, Ar-H des Ph und des Bz)



**Methyl-1,4-dihydro-1-(2-methoxybenzyl)-4-phenylpyridin-3-carboxylat (44)**

**44** wurde nach AAV5 aus **8** und Zimtaldehyd als orangefarbenes Öl erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (MPLC, Cyclohexan/t-Butylmethylether/Dichlormethan 80/15/5). Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Heptan 90/10) aufgereinigt.

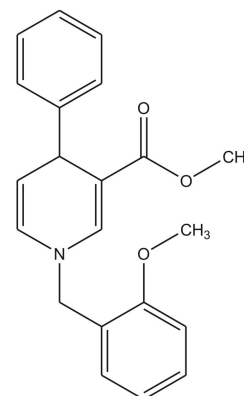
Summenformel:  $C_{21}H_{21}NO_3$

Molare Masse: 335,15 g/mol

MS (ESI, m/z): 336 (+M)

IR: 2955 (m, Aryl-H); 2922 (s, aliphatic CH); 2852 (m,  $CH_3$ ); 1729 (m, C=O); 1601 (w, aromatic C=C); 1463 (w, CH-Def.); 1248 (m, C-N)

$^1H$ NMR:  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $CDCl_3$ ] = 3,81 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3,94 (s, 3H,  $CH_3$ ); 4,05 (m, 1H, H4); 4,09 (m, 2H,  $CH_2$ ); 4,22 (m, 1H, H5); 6,23 (m, 1H, H6); 6,83-7,71 (m, 10H, H2, Ar-H des Ph und *N*-Bz)

**Ethyl-1,4-dihydro-1-(4-methoxybenzyl)-4-phenylpyridin-3-carboxylat (45)**

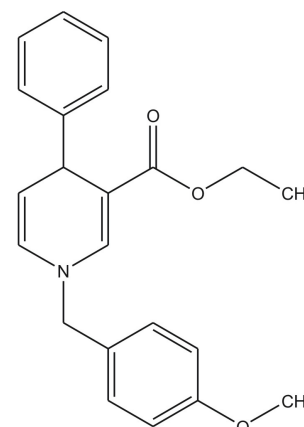
**45** wurde nach AAV5 aus **9** und Zimtaldehyd als orangefarbenes Öl erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (MPLC, Cyclohexan/t-Butylmethylether/Dichlormethan 80/15/5). Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Heptan 90/10) aufgereinigt.

Summenformel:  $C_{22}H_{23}NO_3$

Molare Masse: 349,17 g/mol

MS (ESI, m/z): 349 (M)

IR: 3060 (w, Aryl-H); 2958 (w, aliphatic CH); 2848 (w,  $CH_3$ ); 1728 (m, C=O); 1513 (m, aromatic C=C); 1443 (w, CH-Def.); 1249 (s, C-N)



$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 1,10 ( $\text{ABX}_3$ ,  $^3J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2} = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,97-4,03 ( $\text{ABX}_3$ ,  $^2J_{\text{A/B}} = 14,3$  Hz,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3} = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,35 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,50 (d,  $^3J_{4/5} = 4,9$  Hz, 1H, H4); 4,88 (d,  $^3J_{5/6} = 7,7$  Hz,  $^3J_{5/4} = 4,9$  Hz, 1H, H5); 5,88 (d,  $^3J_{6/5} = 7,9$  Hz, 1H, H6); 6,89 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des *N*-Bz); 6,97-7,49 (m, 8H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des *N*-Bz, Ar-H des Ph und H2)

### Methyl-1,4-dihydro-1-(4-methoxybenzyl)-4-phenylpyridin-3-carboxylat (46)

**46** wurde nach AAV5 aus **10** und Zimtaldehyd als orangefarbenes Öl erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (MPLC, Cyclohexan/*t*-Butylmethylether/Dichlormethan 80/15/5). Eine Kristallisation aus Methanol war nicht möglich. Für die biologische Testung wurde die Verbindung mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Heptan 90/10) aufgereinigt.

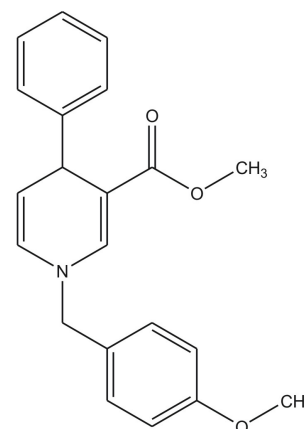
Summenformel:  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$

Molare Masse: 335,15 g/mol

MS (ESI,  $m/z$ ): 335 (M)

IR: 3060 (w, Aryl-H); 2952 (w, aliphatic CH); 2847 (w,  $\text{CH}_3$ ); 1732 (m, C=O); 1610 (m, ar. C=C); 1436 (w, CH-Def.); 1249 (s, C-N)

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 3,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 3,80 (s, 3H  $\text{OCH}_3$ ); 4,35 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,50 (d,  $^3J_{4/5} = 4,8$  Hz, 1H, H4); 4,89 (dd,  $^3J_{5/6} = 7,7$  Hz,  $^3J_{5/4} = 4,8$  Hz, 1H, H5); 5,88 (dd,  $^3J_{6/5} = 7,8$  Hz, 1H, H6); 6,90 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des *N*-Bz); 7,12-7,49 (m, 8H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des *N*-Bz, Ar-H des Ph und H2)



**Ethyl-1,4-dihydro-1-(1-naphtyl)-4-phenylpyridin-3-carboxylat (47)**

**47** wurde nach AAV5 aus **11** und Zimtaldehyd als orange-farbenes Öl erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (MPLC, Petrolether/Essigester/Heptan 80/10/10 + 3% Dichlormethan). Der gelbe ölige Rückstand kristallisierte aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

Molare Masse: 369,17 g/mol

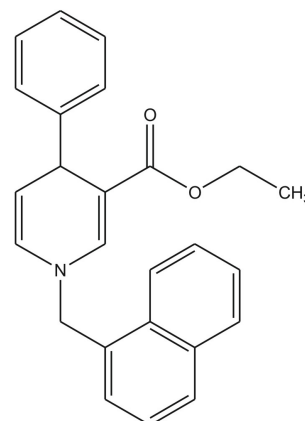
Schmelzbereich: 145-148 °C

MS (ESI, m/z): 369 (M)

EA: berechnet: C 81,27 %, H 6,27 %, N 3,79 %

gefunden: C 80,55 %, H 6,61 %, N 3,67 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,09 (ABX<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub> = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,93-4,07 (ABX<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J<sub>A/B</sub> = 10,6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub></sub> = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,55 (d, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 4,8 Hz, 1H, H4); 4,89-4,92 (m, 3H, CH<sub>2</sub> und H5); 5,93 (d, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,9 Hz, 1H, H6); 7,11-7,59 (m, 10H, Ar-H des Ph, des Napht und H2); 7,81 („d“, <sup>3</sup>J<sub>10/9</sub> = 8,3 Hz, 1H, H10 des Napht); 7,88-7,92 (m, 2H, H4 und H7 des Napht)

**Methyl-1,4-dihydro-1-(1-naphtyl)-4-phenylpyridin-3-carboxylat (48)**

**48** wurde nach AAV5 aus **12** und Zimtaldehyd als orangefarbenes Öl erhalten. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (MPLC, Petrolether/Essigester/Heptan 80/10/10 + 3% Dichlormethan). Der gelbe ölige Rückstand kristallisierte aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

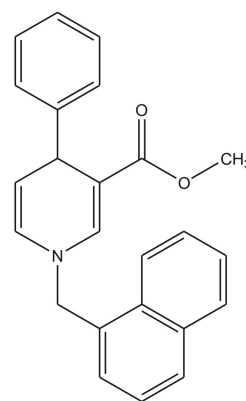
Molare Masse: 355,16 g/mol

Schmelzbereich: 135-137 °C

MS (ESI, m/z): 353 (-M)

EA: berechnet: C 81,10 %, H 5,96 %, N 3,94 %

gefunden: C 81,05 %, H 6,04 %, N 3,94 %



$^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 3,54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,55 (d,  $^3J_{4/5} = 4,7$  Hz, 1H, H4); 4,89-4,93 (m, 3H,  $\text{CH}_2$  und H5); 5,94 (dd,  $^3J_{6/5} = 7,8$  Hz,  $^4J_{6/2} = 1,6$  Hz, 1H, H6); 7,11-7,59 (m, 10H, Ar-H des Ph, des Napht und H2); 7,81 („d“,  $^3J_{10/9} = 8,3$  Hz, 1H, H10 des Napht); 7,88-7,91 (m, 2H, H4 und H7 des Napht)

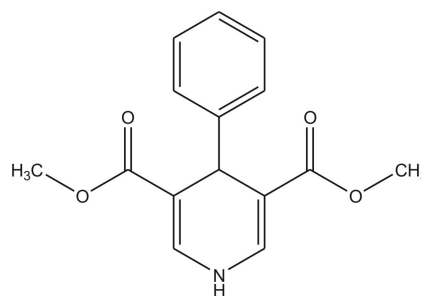
### 7.2.2.2 Synthese der 3,5-disubstituierten 1,4-Dihydropyridine

#### Dimethyl-1,4-dihydro-4-phenylpyridin-3,5-dicarboxylat (49)

**49** wurde nach AAV6 aus Ammoniumacetat, Benzaldehyd und Methylpropiolat hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Ethanol. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[141] überein.

Summenformel:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

Molare Masse: 273,28 g/mol

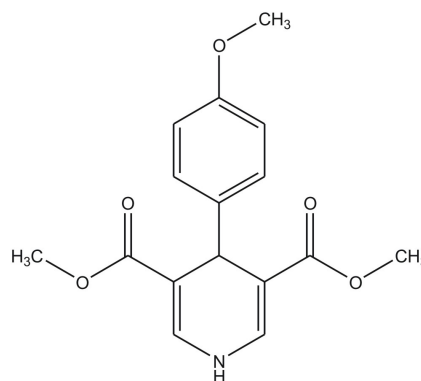


#### Dimethyl-1,4-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (50)

**50** wurde nach AAV6 aus Ammoniumacetat, Anisaldehyd und Methylpropiolat hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Ethanol. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[141] überein.

Summenformel:  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_5$

Molare Masse: 303,11 g/mol

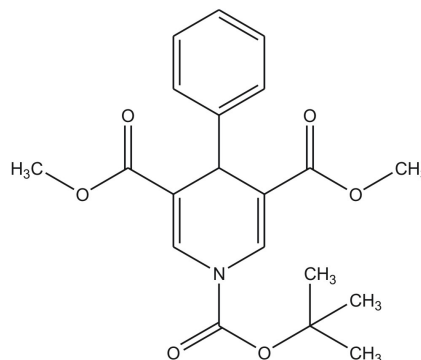


#### 1-tert-butyl-3,5-dimethyl-4-phenylpyridin-1,3,5(4H)-tricarboxylat (51)

**51** wurde nach AAV7(b) aus 4A, Di-tert. Butyldicarbonat und Triethylamin hergestellt. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[117] überein.

Summenformel:  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$

Molare Masse: 373,41 g/mol

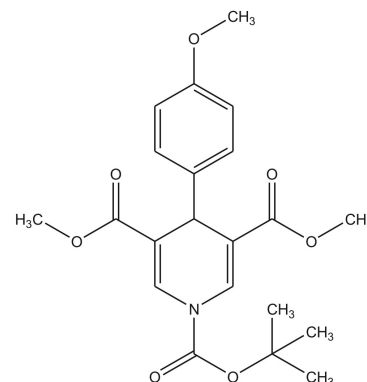


**1-*tert*-butyl-3,5-dimethyl-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-1,3,5(4*H*)-tricarboxylat (52)**

**52** wurde nach AAV7(b) aus 4AOCH<sub>3</sub>, Triethylamin und Di-*tert.* Butyldicarbonat hergestellt. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[117] überein.

Summenformel: C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub>

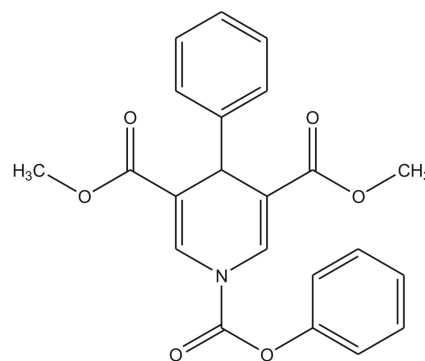
Molare Masse: 403,16 g/mol

**3,5-Dimethyl-1-phenyl-4-phenylpyridin-1,3,5(4*H*)-tricarboxylat (53)**

**53** wurde nach AAV7(a) aus 4A, Phenylchlorformiat und Natriumhydrid hergestellt. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[117] überein.

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>

Molare Masse: 393,12 g/mol

**3,5-Dimethyl-1-phenyl-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-1,3,5(4*H*)-tricarboxylat (54)**

**54** wurde nach AAV7(a) aus 4AOCH<sub>3</sub>, Phenylchlorformiat und Natriumhydrid hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Ethanol als beigefarbener Feststoff.

Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>7</sub>

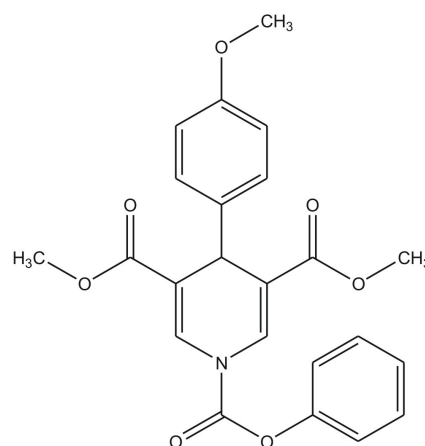
Molare Masse: 423,13 g/mol

Ausbeute: 92,3%

Schmelzbereich: 71-73 °C

MS (ESI, m/z): 446 (+M)

IR: 3058 (w, Aryl-H); 2955 (w, aliphatic CH); 2845 (w, CH<sub>3</sub>); 1774 (s, C=O); 1591 (m, aromatic C=C); 1457 (m, CH-Def.); 1230 (s, C-N)



EA: berechnet: C 65,24 %, H 5,00 %, N 3,31 %

gefunden: C 71,15 %, H 4,89 %, N 3,21 %

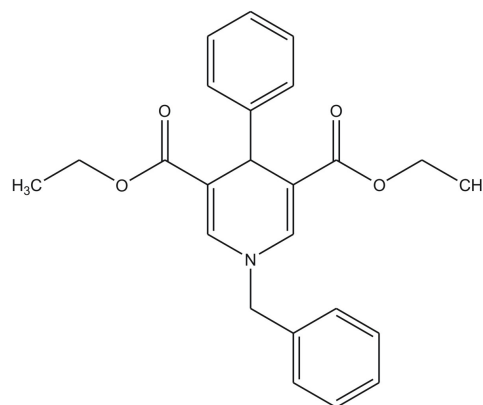
<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>] = 3,65 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,81 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 6,81 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des Ph); 7,23 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des Ph); 7,28-7,37 (m, 5H, Ar-H des COOPh); 8,08 (s, 2H, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub>)

### Diethyl-1-benzyl-1,4-dihydro-4-phenylpyridin-3,5-dicarboxylat (55)

**55** wurde nach AAV6 aus Benzaldehyd, Propiolsäureethylester und Benzylamin erhalten. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[117] überein.

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>

Molare Masse: 391,18 g/mol

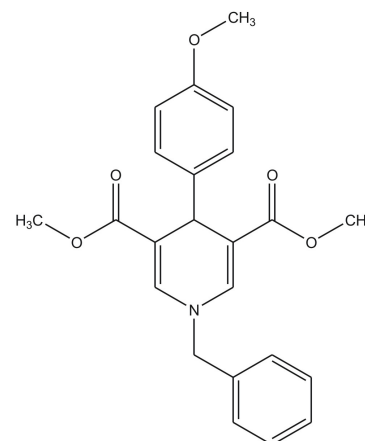


### Dimethyl-1-benzyl-1,4-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (56)

**56** wurde nach AAV6 aus 4-Methoxybenzaldehyd, Propiolsäuremethylester und Benzylamin hergestellt. Die experimentellen Daten stimmen mit der Literatur[117] überein.

Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>

Molare Masse: 393,16 g/mol





### Dimethyl-1,4-dihydro-1-(4-methoxybenzyl)pyridin-4-phenyl-3,5-dicarboxylat (57)

57 wurde nach AAV6 aus Benzaldehyd, Propiolsäuremethylester und 4-Methoxybenzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>

Molare Masse: 393,16 g/mol

Ausbeute: 48,8 %

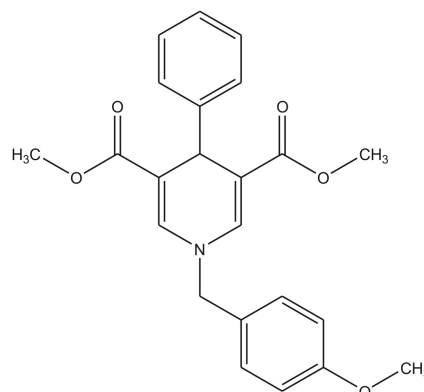
Schmelzbereich: 118-120 °C

MS (ESI, m/z): 416 (+M)

IR: 3063 (w, Aryl-H); 2949 (m, aliphatic CH); 2837 (w, CH<sub>3</sub>); 1686 (s, C=O); 1660 (s, N-C=C); 1570 (m, ar. C=C); 1514 (s, CH-Def.); 1285 (m, C-N)

EA: berechnet: C 68,07 %, H 5,95 %, N 3,31 % gefunden: C 68,15 %, H 5,88 %, N 3,21 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>] = 3,53 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,83 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 6,68 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des N-Bz); 7,05-7,21 (m, 5H, Ar-H des Ph); 7,34 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des N-Bz); 7,41 (s, 2H, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub>)



### Dimethyl-1-benzyl-4-(3-chlorphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (58)

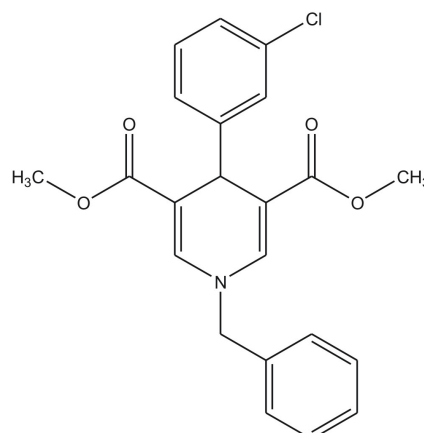
58 wurde nach AAV6 aus 3-Chlorbenzaldehyd, Propiolsäuremethylester und Benzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub>

Molare Masse: 397,11 g/mol

Ausbeute: 35,6 %

Schmelzbereich: 150,5-152 °C



MS (EI, m/z): 397 (M)

IR: 3064 (w, Aryl-H); 2950 (w, aliphatic.CH); 1702 (s, C=O); 1582 (m, ar. C=C); 1470 (s, CH-Def.); 1283 (m, C-N)

EA: berechnet: C 66,42 %, H 5,07 %, Cl 8,91 %, N 3,52 %

gefunden: C 66,29 %, H 5,01 %, Cl 8,95 %, N 3,53 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>] = 3,55 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 4,84 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 4,86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,11-7,22 (m, 4H, Ar-H des Ph); 7,33-7,43 (m, 5H, Ar-H des *N*-Bz); 7,47 (s, 2H, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub>)

### Dimethyl-4-(3-bromphenyl)-1-benzyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (59)

**59** wurde nach AAV6 aus 3-Brombenzaldehyd, Propiolsäuremethylester und Benzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>BrNO<sub>4</sub>

Molare Masse: 411,06 g/mol

Ausbeute: 36,1 %

Schmelzbereich: 145-148 °C

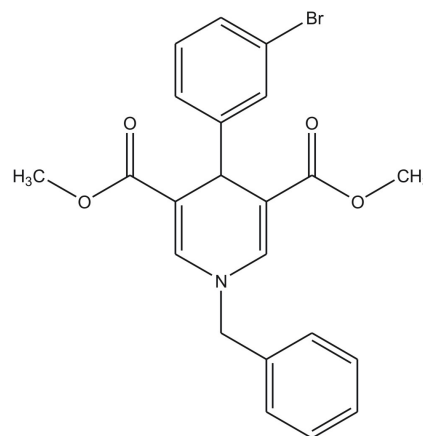
MS (EI, m/z): 441 (M)

IR: 3084 (w, Aryl-H); 2951 (w, aliphatic.CH); 1697 (s, C=O); 1582 (m, ar. C=C); 1471 (m, CH-Def.); 1281 (s, C-N)

EA: berechnet: C 59,74 %, H 4,56 %, Br 18,07 %, N 3,17 %

gefunden: C 59,91 %, H 4,44 %, Br 16,10 %, N 3,17 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>] = 3,55 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 4,83 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 4,86 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,13 („t“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,8 Hz, 1H, H<sub>5</sub> des Ph); 7,21 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,8 Hz, 1H, H<sub>6</sub> des Ph); 7,27 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 7,8 Hz, 1H, H<sub>4</sub> des Ph); 7,38 („s“, 1H, H<sub>2</sub> des Ph); 7,40-7,43 (m, 5H, Ar-H des *N*-Bz); 7,46 (s, 2H, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub>)



**Dimethyl-1-benzyl-1,4-dihydro-4-(3-trifluormethylphenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (60)**

**60** wurde nach AAV6 aus 3-Trifluormethylbenzaldehyd, Propiolsäuremethylester und Benzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>

Molare Masse: 431,13 g/mol

Ausbeute: 36,9%

Schmelzbereich: 135-137 °C

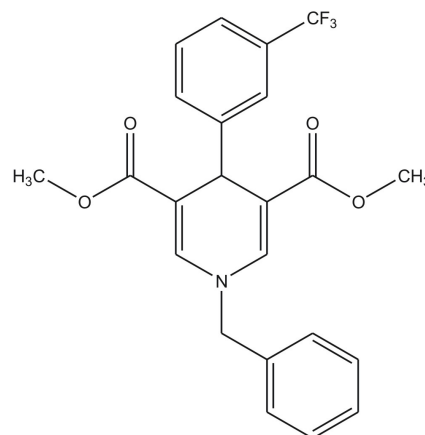
MS (EI, m/z): 431 (M)

IR: 3086 (w, Aryl-H); 2952 (m, aliphatic CH); 1698 (s, C=O); 1583 (s, ar. C=C); 1496 (m, CH-Def.); 1283 (s, C-N)

EA: berechnet: C 64,03 %, H 4,67 %, N 3,25 %

gefunden: C 64,01 %, H 4,72 %, N 3,27 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>] = 3,54 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 4,87 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,94 (s, 1H, H4); 7,37 („m“, 1H, H5 des Ph); 7,41 (m, 5H, Ar-H des N-Bz); 7,44 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,8 Hz, 1H, H6 des Ph); 7,49 (s, 2H, H2 und H6); 7,50 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 7,4 Hz, 1H, H4 des Ph); 7,54 („s“, 1H, H2 des Ph)

**Dimethyl-1-benzyl-1,4-dihydro-4-(1-naphtyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (61)**

**61** wurde nach AAV6 aus 1-Naphtaldehyd, Methylpropiolat und Benzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als beige-gelber Feststoff.

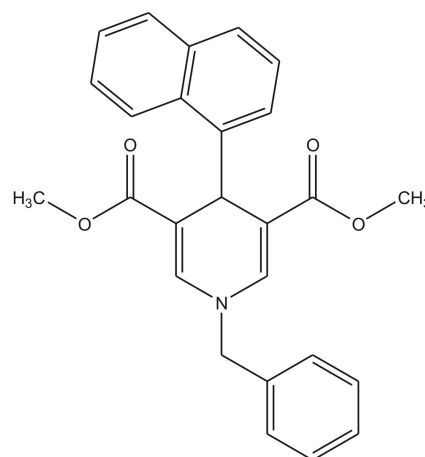
Summenformel: C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>

Molare Masse: 413,16 g/mol

Ausbeute: 33,5%

Schmelzbereich: 185-189 °C

MS (EI, m/z): 413 (M)



IR: 3059 (w, Aryl-H); 2949 (m, aliphatic.CH); 1694 (s, C=O); 1582 (s, ar. C=C); 1452 (m, CH-Def.); 1281 (s, C-N)

EA: berechnet: C 75,53 %, H 5,61 %, N 3,39 %

gefunden: C 74,71 %, H 5,51 %, N 3,03 %

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>] = 3,38 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 4,90 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,67 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 7,28 („t“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,8 Hz, 1H, H<sub>5</sub> des Napht); 7,34 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6/4</sub> = 1,3 Hz, 1H, H<sub>6</sub> des Napht); 7,41 (m, 2H, H<sub>8</sub> und H<sub>9</sub> des Napht); 7,45-7,49 (m, 7H, H<sub>2</sub>, H<sub>6</sub> und Ar-H des *N*-Bz); 7,64 („d“, <sup>3</sup>J<sub>7/8</sub> = 7,9 Hz, 1H, H<sub>7</sub> des Napht); 7,76 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 8,6 Hz, 1H, H<sub>4</sub> des Napht); 8,62 („d“, <sup>3</sup>J<sub>10/9</sub> = 8,6 Hz, 1H, H<sub>10</sub> des Napht)

### Dimethyl-1,4-dihydro-1-(napht-1-ylmethyl)-4-(1-phenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (62)

**62** wurde nach AAV6 aus Benzaldehyd, Propionsäuremethylester und 1-Naphtalenmethylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als beige-gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>

Molare Masse: 413,16 g/mol

Ausbeute: 50,7 %

Schmelzbereich: 130-133 °C

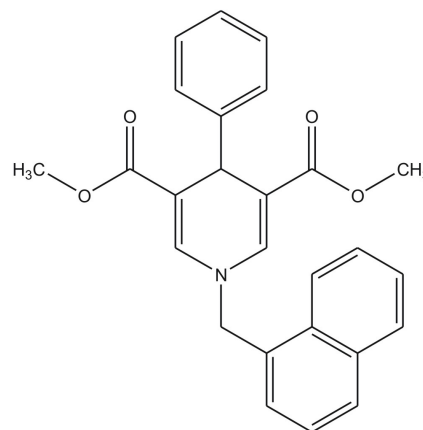
MS (ESI, m/z): 436 (+M)

IR: 3059 (w, Aryl-H); 2949 (w, aliphatic.CH); 1706 (s, C=O); 1578 (s, ar. C=C); 1437 (m, CH-Def.); 1282 (m, C-N)

EA: berechnet: C 75,53 %, H 5,61 %, N 3,39 %

gefunden: C 75,40 %, H 5,71 %, N 3,15 %

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>] = 3,52 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 4,86 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 5,33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 7,03-7,18 (m, 5H, Ar-H des Ph); 7,50 (s, 2H, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub>); 7,52-7,65 (m, 4H, H<sub>5</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> und H<sub>9</sub> des Napht); 7,93 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 7,2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4/6</sub> = 1,3 Hz, 1H, H<sub>4</sub> des Napht); 7,98 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6/4</sub> = 1,3 Hz, 1H, H<sub>6</sub> des Napht); 8,12 („d“, <sup>3</sup>J<sub>10/9</sub> = 8,2 Hz, 1H, H<sub>10</sub> des Napht)



### Dimethyl-1,4-dihydro-1-(3-methoxybenzyl)-4-(3-methoxyphenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (63)

**63** wurde nach AAV6 aus 3-Methoxybenzaldehyd, Propiolsäuremethylester und 3-Methoxybenzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>

Molare Masse: 423,27 g/mol

Ausbeute: 33,5 %

Schmelzbereich: 138-140 °C

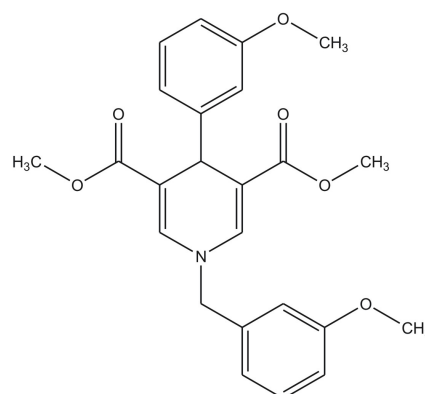
MS (ES, m/z): 423 (M)

IR: 3087 (w, Aryl-H); 2950 (m, aliphatic CH); 2836 (m, CH<sub>3</sub>); 1711 (s, C=O); 1586 (s, aromatic C=C); 1437 (m, CH-Def.); 1283 (m, C-N)

EA: berechnet: C 68,07 %, H 5,95 %, N 3,31 %

gefunden: C 67,93 %, H 5,90 %, N 3,14 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,60 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,88 (s, 1H, H4); 6,66 (,d“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4/6</sub> = 2,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4/2</sub> = 0,9 Hz, 1H, H4 des Ph); 6,76 (,s“, 1H, H2 des Ph); 6,82-6,89 (m, 4H, H6 des Ph, H2, H4 und H6 des N-Bz); 7,11 (,t“, <sup>3</sup>J<sub>5/4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,9 Hz, 1H, H5 des Ph); 7,24 (s, 2H, H2/H6), 7,28 (,t“, <sup>3</sup>J<sub>5/4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,9 Hz, 1H, H5“ des N-Bz)



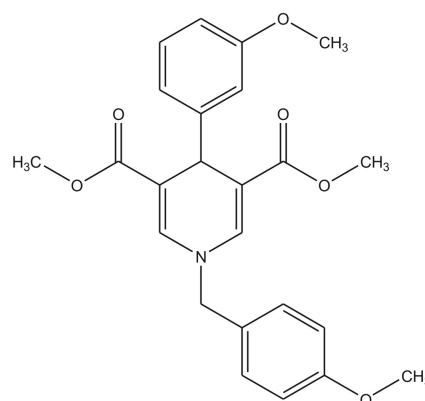
### Dimethyl-1,4-dihydro-1-(4-methoxybenzyl)-4-(3-methoxyphenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (64)

**64** wurde nach AAV6 aus 3-Methoxybenzaldehyd, Propiolsäuremethylester und 4-Methoxybenzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>

Molare Masse: 423,27 g/mol

Ausbeute: 88,7 %



Schmelzbereich: 122-124 °C

MS (ESI, m/z): 446 (+M)

IR: 2997 (w, Aryl-H); 2949 (m, aliphatic CH); 2836 (w, CH<sub>3</sub>); 1705 (s, C=O); 1583 (s, aromatic C=C); 1437 (m, CH-Def.); 1280 (s, C-N)

EA: berechnet: C 68,07 %, H 5,95 %, N 3,31 %

gefunden: C 67,31 %, H 5,84 %, N 3,21 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,60 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,87 (s, 1H, H4); 6,66 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4/6</sub> = 2,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4/2</sub> = 0,8 Hz, 1H, H4 des Ph); 6,80 („s“, 1H, H2 des Ph); 6,84 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,6 Hz, 1H, H6 des Ph); 6,88 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des N-Bz); 7,11 („t“, <sup>3</sup>J<sub>5/4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,9 Hz, 1H, H5 des Ph); 7,17 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des N-Bz); 7,24 (s, 2H, H2 und H6)

### Dimethyl-1,4-dihydro-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-4-(3-methoxyphenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (65)

**65** wurde nach AAV6 aus 3-Methoxybenzaldehyd, Propiolsäuremethylester und 3,4-Dimethoxybenzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>

Molare Masse: 453,18 g/mol

Ausbeute: 89,4 %

Schmelzbereich: 116-117 °C

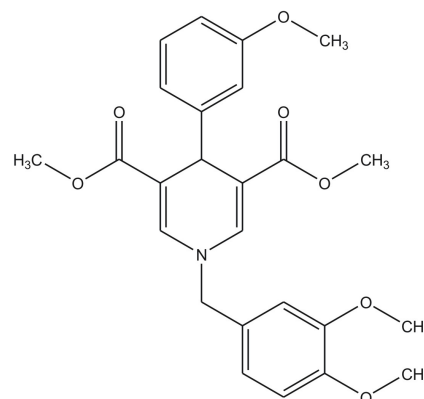
MS (ES, m/z): 453 (M)

IR: 3077 (w, Aryl-H); 2949 (m, aliphatic CH); 2836 (m, CH<sub>3</sub>); 1709 (s, C=O); 1582 (s, aromatic C=C); 1437 (m, CH-Def.); 1280 (s, C-N)

EA: berechnet: C 66,21 %, H 6,00 %, N 3,09 %

gefunden: C 66,35 %, H 6,03 %, N 3,13 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,60 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,88 (s, 1H, H4); 6,66 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4/6</sub> = 2,5 Hz, 1H, H4 des Ph); 6,73 („s“, 1H, H2 des Ph); 6,79-6,87 (m, 4H,



H6 des Ph, H2, H5 und H6 des *N*-Bz); 7,11 („t“,  $^3J_{5/4} = ^3J_{5/6} = 7,9$  Hz, 1H, H5 des Ph); 7,25 (s, 2H, H2 und H6)

**Dimethyl-1,4-dihydro-1-(3-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (66)**

**66** wurde nach AAV6 aus 4-Methoxybenzaldehyd, Propiolsäuremethylester und 3-methoxybenzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>

Molare Masse: 423,27 g/mol

Ausbeute: 53,6 %

Schmelzbereich: 144-146 °C

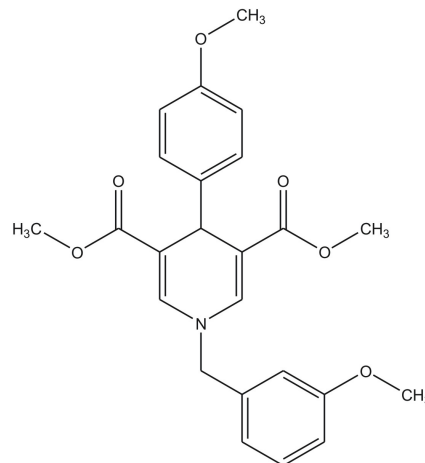
MS (ES, m/z): 423 (M)

IR: 2995 (w, Aryl-H); 2955 (m, aliphatic CH); 2833 (m, CH<sub>3</sub>); 1698 (s, C=O); 1578 (s, aromatic C=C); 1442 (m, CH-Def.); 1283 (m, C-N)

EA: berechnet: C 68,07 %, H 5,95 %, N 3,31 %

gefunden: C 67,86 %, H 5,91 %, N 3,23 %

<sup>1</sup>H-NMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,59 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,83 (s, 1H, H4); 6,74 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 6,76 („s“, 1H, H2 des *N*-Bz); 6,82 („d“,  $^3J_{6/5} = 7,6$  Hz, 1H, H6 des *N*-Bz); 6,87 („d“,  $^3J_{4/5} = 8,2$  Hz,  $^4J_{4/6} = 2,4$  Hz, 1H, H4 des Ph); 7,24 (s, 2H, H2 und H6); 7,30 („t“,  $^3J_{5/4} = ^3J_{5/6} = 7,9$  Hz, 1H, H5" des *N*-Bz)



**Dimethyl-1,4-dihydro-1-(4-methoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (67)**

**67** wurde nach AAV6 aus 4-Methoxybenzaldehyd, Propiolsäuremethylester und 4-Methoxybenzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>

Molare Masse: 423,27 g/mol

Ausbeute: 40 %

Schmelzbereich: 128,5-130 °C

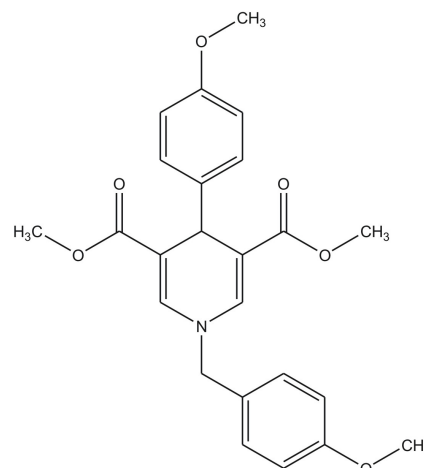
MS (ESI, m/z): 422 (-M)

IR: 3064 (w, Aryl-H); 2951 (m, aliphatic CH); 2838 (m, CH<sub>3</sub>); 1690 (s, C=O); 1574 (s, aromatic C=C); 1440 (m, CH-Def.); 1284 (m, C-N)

EA: berechnet: C 68,07 %, H 5,95 %, N 3,31 %

gefunden: C 68,15 %, H 5,88 %, N 3,21 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>] = 3,53 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,74 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,76 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 6,71 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des Ph); 6,98 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des N-Bz); 7,08 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des Ph); 7,33 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des N-Bz); 7,38 (s, 2H, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub>)





### Dimethyl-1,4-dihydro-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-4-(4-methoxyphenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (68)

**68** wurde nach AAV6 aus 4-Methoxybenzaldehyd, Propiolsäuremethylester und 3,4-Dimethoxybenzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>

Molare Masse: 453,18 g/mol

Ausbeute: 92,9%

Schmelzbereich: 161-164 °C

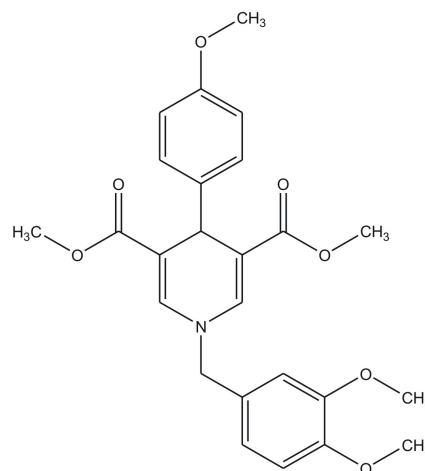
MS (ES, m/z): 453 (M)

IR: 2994 (w, Aryl-H); 2949 (m, aliphatic CH); 2835 (m, CH<sub>3</sub>); 1703 (s, C=O); 1581 (s, aromatic C=C); 1440 (m, CH-Def.); 1283 (s, C-N)

EA: berechnet: C 66,21 %, H 6,00 %, N 3,09 %

gefunden: C 66,04 %, H 5,94 %, N 2,98 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,59 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,83 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 6,71-6,74 (m, 3H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des Ph und H<sub>2</sub> des *N*-Bz); 6,81 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 8,1 Hz, 1H, H<sub>6</sub> des *N*-Bz); 6,85 („d“, <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 8,1 Hz, 1H, H<sub>5</sub> des *N*-Bz); 7,16 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des Ph); 7,23 (s, 2H, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub>)



**Dimethyl-1,4-dihydro-1-(3-methoxybenzyl)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (69)**

**69** wurde nach AAV6 aus 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, Propiolsäuremethylester und 3-Methoxybenzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>

Molare Masse: 453,18 g/mol

Ausbeute: 44,2 %

Schmelzbereich: 158,5-159,5 °C

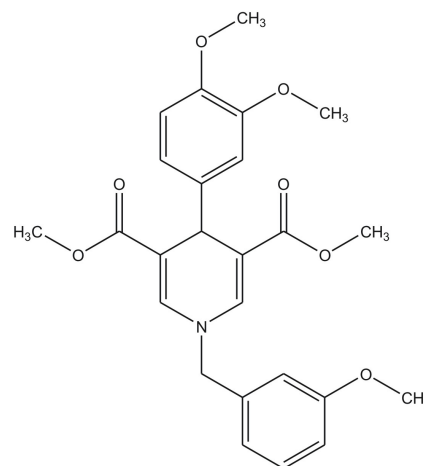
MS (ES, m/z): 453 (M)

IR: 3077 (w, Aryl-H); 2950 (m, aliphatic CH); 2837 (m, CH<sub>3</sub>); 1690 (s, C=O); 1579 (s, ar. C=C); 1444 (m, CH-Def.); 1280 (s, C-N)

EA: berechnet: C 66,21 %, H 6,00 %, N 3,09 %

gefunden: C 66,42 %, H 6,00 %, N 2,99 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,61 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 3,75 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub> des Ph); 3,79 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,84 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 6,71 („d“, <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 8,2 Hz, 1H, H<sub>5</sub> des Ph); 6,77-6,87 (m, 5H, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des Ph, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub> und H<sub>6</sub> des *N*-Bz); 7,24 (s, 2H, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub>); 7,28 („t“, <sup>3</sup>J<sub>5/4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,9 Hz, 1H, H<sub>5</sub> des *N*-Bz)



### Dimethyl-1,4-dihydro-1-(4-methoxybenzyl)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (70)

**70** wurde nach AAV6 aus 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, Propiolsäuremethylester und 4-Methoxybenzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>

Molare Masse: 453,18 g/mol

Ausbeute: 32,4 %

Schmelzbereich: 142,5-143,5 °C

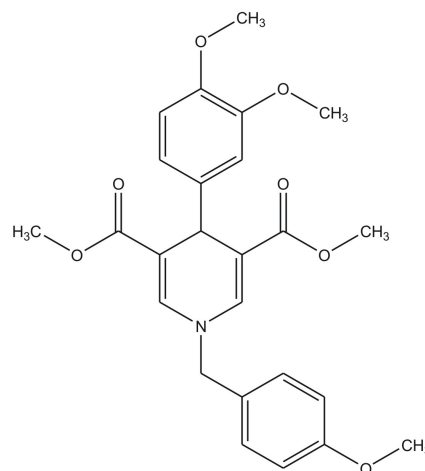
MS (ES, m/z): 453 (M)

IR: 3083 (w, Aryl-H); 2953 (m, aliphatic CH); 2836 (m, CH<sub>3</sub>); 1693 (s, C=O); 1581 (s, aromatic C=C); 1463 (m, CH-Def.); 1281 (s, C-N)

EA: berechnet: C 66,21 %, H 6,00 %, N 3,09 %

gefunden: C 66,25 %, H 5,87 %, N 2,94 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,60 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,83 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 6,70 („d“, <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 8,2 Hz, 1H, H<sub>5</sub> des Ph); 6,75 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6/2</sub> = 1,9 Hz, 1H, H<sub>6</sub> des Ph); 6,79 („d“, <sup>4</sup>J<sub>2/6</sub> = 1,9 Hz, 1H, H<sub>2</sub> des Ph); 6,90 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des *N*-Bz); 7,17 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des *N*-Bz); 7,24 (s, 2H, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub>)



### Dimethyl-1,4-dihydro-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3,5-dicarboxylat (71)

**71** wurde nach AAV6 aus 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, Propiolsäuremethylester, und 3,4-Dimethoxybenzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Methanol als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>8</sub>

Molare Masse: 483,19 g/mol

Ausbeute: 37,9 %

Schmelzbereich: 169,5-172 °C

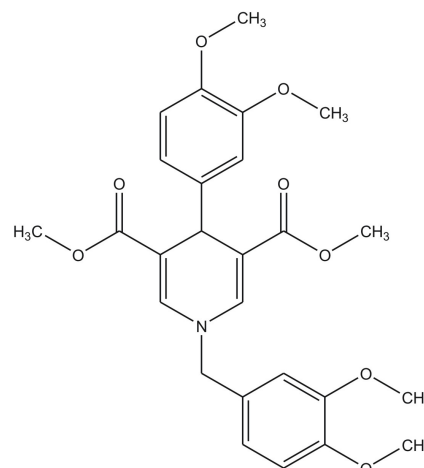
MS (ES, m/z): 483 (M)

IR: 3080 (w, Aryl-H); 2947 (m, aliphatic CH); 2837 (m, CH<sub>3</sub>); 1711 (s, C=O); 1585 (s, arom. C=C); 1441 (m, CH-Def.); 1280 (s, C-N)

EA: berechnet: C 64,59 %, H 6,05 %, N 2,90 %

gefunden: C 63,99 %, H 6,06 %, N 2,77 %

<sup>1</sup>H-NMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,61 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,84 (s, 1H, H4); 6,69 („d“, <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 8,2 Hz, 1H, H5 des Ph); 6,72 („s“, 1H, H2 des Ph); 6,74 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>2/6</sub> = 1,9 Hz, 1H, H6 des Ph); 6,80-6,86 (m, 3H, H2, H5 und H6 des N-Bz); 7,25 (s, 2H, H2 und H6)



### Dimethyl-1-benzyl-4-(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (72)

**72** wurde nach AAV6 aus 3-Benzyloxy-4-Methoxybenzaldehyd, Propiolsäuremethylester und Benzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Ether als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>

Molare Masse: 499,2 g/mol

Ausbeute: 23,9%

Schmelzbereich: 86,5-87,5 °C

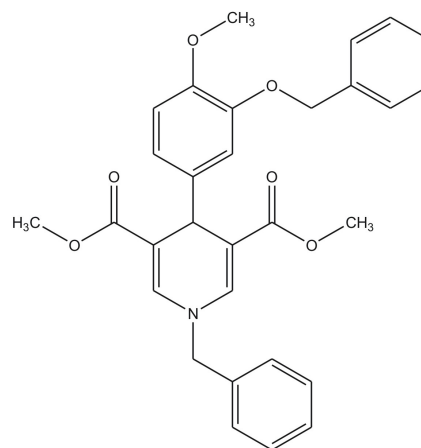
MS (ES, m/z): 498 (-M)

IR: 3064 (w, Aryl-H); 2948 (m, aliphatic CH); 2836 (m, CH<sub>3</sub>); 1703 (s, C=O); 1579 (s, aromatic C=C); 1439 (m, CH-Def.); 1282 (m, C-N)

EA: berechnet: C 72,13%, H 5,85%, N 2,80%

gefunden: C 72,19%, H 5,75%, N 2,46%

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,56 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,79 (s, 1H, H4); 5,00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,74 („d“, <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,9 Hz, 1H, H5 des Ph); 6,80-6,83 (m, 2H, H2 und H6 des Ph); 7,21 (s, 2H, H2 und H6); 7,25-7,37 (m, 10H, Ar-H des N-Bz, Ar-H des O-Bz)



**Dimethyl-1-benzyl-4-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat (73)**

**73** wurde nach AAV6 aus 4-Benzyloxy-3-methoxybenzaldehyd, Propiolsäuremethylester und Benzylamin hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus Ether als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>

Molare Masse: 499,2 g/mol

Ausbeute: 36,1 %

Schmelzbereich: 121-123,5 °C

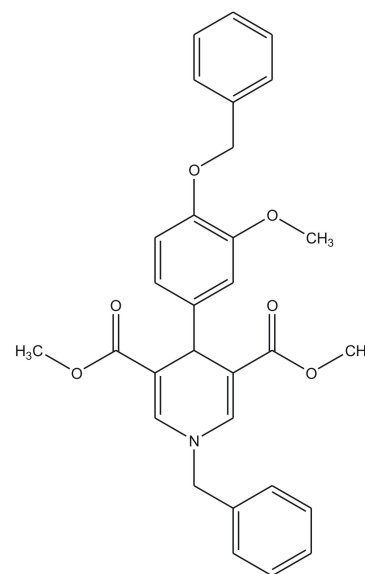
MS (ES, m/z): 499 (M)

IR: 3065 (w, Aryl-H); 2948 (m, aliphatic CH); 2838 (w, CH<sub>3</sub>); 1693 (s, C=O); 1574 (s, ar. C=C); 1439 (m, CH-Def.); 1271 (m, C-N)

EA: berechnet: C 72,13 %, H 5,85 %, N 2,80 %

gefunden: C 72,31 %, H 5,79 %, N 2,61 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,60 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,83 (s, 1H, H4); 5,06 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,71 („s“, 2H, H5 und H6 des Ph); 6,83 („s“, 1H, H2 des Ph); 7,24 (s, 2H, H2 und H6); 7,25-7,40 (m, 10H, Ar-H des *N*-Bz, Ar-H des *O*-Bz)

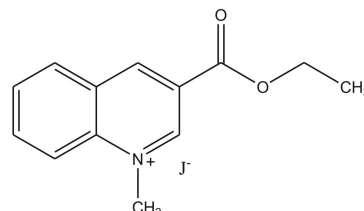


## 7.2.2.3 1,4-Dihydrochinoline

## 7.2.2.3.1 Synthese der Vorstufen

## 3-(Ethoxycarbonyl)-1-methylchinoliniumsalz (74)

74 wurde nach AAV3 aus Ethylchinolin-3-carboxylat und Methyljodid hergestellt. Das Ethylchinolin-3-carboxylat wurde bei 85-100 °C aufgeschmolzen, das Methyljodid zugegeben und 20 min bei 80-110°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Produkt mit Ether 1 h gerührt und anschließend filtriert, zerkleinert und getrocknet. Der orangefarbene Feststoff wurde trocken gelagert.



Summenformel: C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>JNO<sub>2</sub><sup>+</sup>

Molare Masse: 216,10 g/mol

Schmelzbereich: 203-205 °C

MS (ESI, m/z): 217 (+M)

IR: 3052 (m, Aryl-H); 2988 (m, aliphatic CH); 1712 (s, C=O); 1629 (s, aromatic C=C); 1455 (m, CH-Def.); 1375 (s, CH<sub>3</sub>); 1280 (m, C-N)

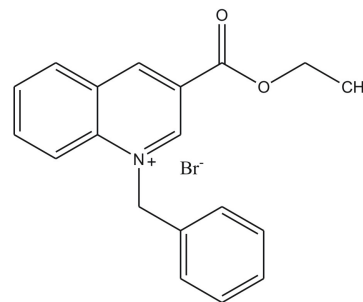
EA: berechnet: C 45,50 %, H 4,11 %, N 4,08 %

gefunden: C 45,45 %, H 4,01 %, N 4,03 %

<sup>1</sup>H-NMR: δ [ppm, 400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>] = 1,52 (t, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub> = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,56 (q, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub></sub> = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,99 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 8,06 (t, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6/7</sub> = 7,4 Hz, 1H, H6); 8,24 (m, 2H, H5 und H7); 8,54 (d, <sup>3</sup>J<sub>8/7</sub> = 8,9 Hz, 1H, H8); 9,47 (s, 1H, H2); 10,30 (s, 1H, H4)

**1-Benzyl-3-(ethoxycarbonyl)-chinoliniumsalz (75)**

**75** wurde nach AAV3 aus Ethylchinolin-3-carboxylat und Benzylbromid hergestellt. Das Ethylchinolin-3-carboxylat wurde bei 85-100 °C aufgeschmolzen, das Benzylbromid zugegeben und 20 min bei 80-110°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wurde das Produkt mit Ether 1 h gerührt und anschließend filtriert, zerkleinert und getrocknet. Der gelbe Feststoff wurde trocken gelagert.



Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>

Molare Masse: 292,13 g/mol

Schmelzbereich: 138-140 °C

MS (ESI, m/z): 293 (+M)

IR: 3045 (w, Aryl-H); 2981 (m, aliphatic CH); 1727 (s, C=O); 1524 (s, ar. C=C); 1455 (m, CH-Def.); 1382 (s, CH<sub>3</sub>); 1273 (m, C-N)

EA: berechnet: C 61,30 %, H 4,87 %, N 3,76 %

gefunden: C 60,85 %, H 4,79 %, N 3,68 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, Aceton-d<sub>6</sub>] = 1,50 (t, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub> = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 4,52 (q, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub></sub> = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,88 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 7,31-7,45 (m, 5H, Ar-H des N-Bz); 7,95 (t, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6/7</sub> = 7,5 Hz, 1H, H6); 8,23 (t, <sup>3</sup>J<sub>6/7</sub> = <sup>3</sup>J<sub>7/8</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>7/5</sub> = 1,5 Hz, 1H, H7); 8,34 (d, <sup>3</sup>J<sub>8/7</sub> = 8,9 Hz, 1H, H8); 9,50 (s, 1H, H2); 10,74 (d, <sup>4</sup>J<sub>4/2</sub> = 1,6 Hz, 1H, H4)

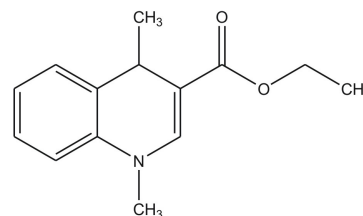
**7.2.2.3.2 Synthese der 1,4-Dihydrochinoline****Ethyl-1,4-dimethyl-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat (76)**

**76** wurde nach AAV4 aus N-MC und Methylmagnesiumchlorid bei RT hergestellt und kristallisierte als schwarzbrauner Feststoff.

Summenformel: C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Molare Masse: 231,13 g/mol

Schmelzpunkt: 61,1 °C





MS (ESI, m/z): 232 (+M)

IR: 2960 (m, aliphatic CH), 1685 (s, C=O); 1644 (s, N-C=C); 1575 (m, ar. C=C); 1482 (s, CH-Def.); 1287 (m, C-N)

EA: berechnet: C 72,70 %, H 7,41 %, N 6,06 %

gefunden: C 70,18 %, H 7,42 %, N 5,63 %

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,20 (d,  $^3J_{\text{CH}_3/4}$  = 6,7 Hz, 3H, 4-CH<sub>3</sub>); 1,28 (ABX<sub>3</sub>,  $^3J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2}$  = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,26 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,97 (q,  $^3J_{4/\text{CH}_3}$  = 6,7 Hz, 1H, H4); 4,19 (ABX<sub>3</sub>,  $^2J_{\text{A/B}}$  = 10,8 Hz,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3}$  = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 6,78 (d,  $^3J_{8/7}$  = 8,1 Hz, 1H, H8); 6,99 (t,  $^3J_{6/5} = ^3J_{6/7} = 7,4$  Hz,  $^4J_{6/8} = 1,1$  Hz, 1H, H6); 7,14 (m, 2H, H5 und H7); 7,28 (s, 1H, H2)

### Ethyl-1-methyl-4-phenyl-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat (77)

**77** wurde nach AAV4 aus N-MC und Phenylmagnesiumchlorid bei RT hergestellt und kristallisierte als gelber Feststoff

Summenformel: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

Molare Masse: 293,14 g/mol

Schmelzbereich: 120-122 °C

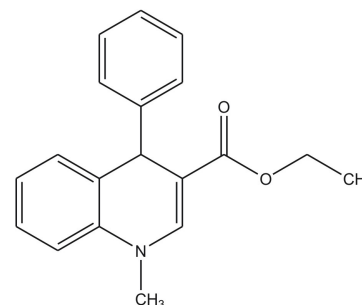
MS (ESI, m/z): 294 (+M)

IR: 3017 (w, Aryl-H), 2977 (w, aliphatic CH), 1686 (s, C=O); 1633 (s, N-C=C); 1573 (m, ar. C=C); 1480 (s, CH-Def.); 1289 (m, C-N)

EA: berechnet: C 77,79 %, H 6,53 %, N 4,77 %

gefunden: C 77,39 %, H 6,38 %, N 4,65 %

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,18 (ABX<sub>3</sub>,  $^3J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2}$  = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,35 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 4,08 (ABX<sub>3</sub>,  $^2J_{\text{A/B}}$  = 10,8 Hz,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3}$  = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,13 (s, 2H, H4); 6,86 (d,  $^3J_{8/7} = 8,1$  Hz,  $^5J_{8/5} = 0,7$  Hz, 1H, H8); 6,92 (t,  $^3J_{6/5} = ^3J_{6/7} = 7,4$  Hz,  $^4J_{6/8} = 1,1$  Hz, 1H, H6); 7,06-7,22 (m, 7H, H5, H7 und Ar-H des Ph); 7,45 (s, 1H, H2)



**Ethyl-1-methyl-4-(4-methoxyphenyl)-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat (78)**

**78** wurde nach AAV4 aus N-MC und 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid bei RT hergestellt und kristallisierte als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

Molare Masse: 323,15 g/mol

Schmelzbereich: 91-93 °C

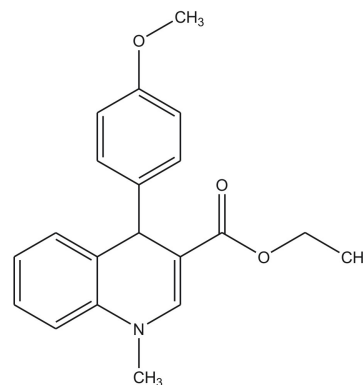
MS (ESI, m/z): 323 (M)

IR: 3054 (w, Aryl-H), 2981 (w, aliphatic CH), 2896 (w, CH<sub>3</sub>); 1693 (s, C=O); 1627 (s, N-C=C); 1571 (m, ar. C=C); 1483 (s, CH-Def.); 1300 (m, C-N)

EA: berechnet: C 74,28 %, H 6,55 %, N 4,33 %

gefunden: C 74,28 %, H 6,36 %, N 4,29 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,19 (ABX<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub> = 7,2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,34 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>); 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,07 (ABX<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J<sub>A/B</sub> = 10,8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub></sub> = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,07 (s, 2H, H4); 6,73 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 6,84 (d, <sup>3</sup>J<sub>8/7</sub> = 8,1 Hz, 1H, H8); 6,92 (t, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6/7</sub> = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6/8</sub> = 1,1 Hz, 1H, H6); 7,07-7,27 (m, 6H, H5, H7 und H2 und H6 des Ph); 7,43 (s, 1H, H2)

**Ethyl-1-benzyl-4-methyl-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat (79)**

**79** wurde nach AAV4 aus N-BC und Methylmagnesiumchlorid bei RT hergestellt und kristallisierte als dunkelgelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

Molare Masse: 307,16 g/mol

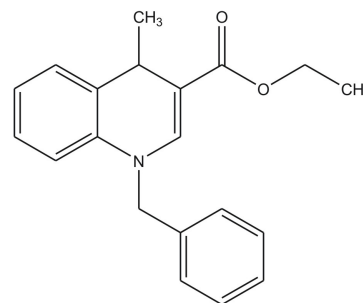
Schmelzpunkt: 83,2 °C

MS (ESI, m/z): 308 (+M)

IR: 3019 (w, Aryl-H); 2958 (m, aliphatic CH); 1685 (s, C=O); 1641 (s, N-C=C); 1574 (m, ar. C=C); 1489 (s, CH-Def.); 1294 (m, C-N)

EA: berechnet: C 78,15 %, H 6,89 %, N 4,56 %

gefunden: C 77,46 %, H 6,83 %, N 4,48 %



$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 1,26 (d,  $^3J_{\text{CH}_3/4}$  = 6,7 Hz, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ); 1,28 (ABX<sub>3</sub>,  $^3J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2}$  = 7,1 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,01 (q,  $^3J_{4/\text{CH}_3}$  = 6,7 Hz, 1H, H4); 4,20 (ABX<sub>3</sub>,  $^2J_{\text{A/B}}$  = 10,8 Hz,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3}$  = 7,1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,83 (AB,  $^2J_{\text{A/B}}$  = 16,8 Hz, 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 6,64 (d,  $^3J_{8/7}$  = 7,9 Hz,  $^4J_{8/5}$  = 1,3 Hz, 1H, H8); 6,91-7,00 (m, 2H, H6 und H7); 7,13 (d,  $^3J_{5/6}$  = 7,4 Hz,  $^4J_{6/7}$  = 1,3 Hz, 1H, H5); 7,20-7,32 (m, 5H, Ar-H des Ph); 7,42 (s, 1H, H2)

### Ethyl-1-benzyl-4-phenyl-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat (80)

80 wurde nach AAV4 aus N-BC und Phenylmagnesiumchlorid bei RT hergestellt und kristallisierte als weißgelblicher Feststoff.

Summenformel:  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_2$

Molare Masse: 369,17 g/mol

Schmelzbereich: 97-99 °C

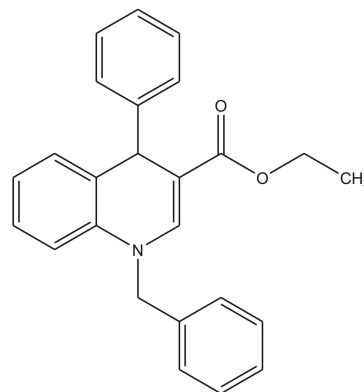
MS (ESI, m/z): 370 (+M)

IR: 3027 (w, Aryl-H); 2946 (m, aliph. CH); 1689 (s, C=O); 1634 (s, N-C=C); 1574 (m, ar. C=C); 1489 (s, CH-Def.); 1298 (m, C-N)

EA: berechnet: C 81,27 %, H 6,27 %, N 3,79 %

gefunden: C 80,01 %, H 6,16 %, N 3,65 %

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 1,18 (ABX<sub>3</sub>,  $^3J_{\text{CH}_3/\text{CH}_2}$  = 7,1 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4,08 (ABX<sub>3</sub>,  $^2J_{\text{A/B}}$  = 10,8 Hz,  $^3J_{\text{CH}_2/\text{CH}_3}$  = 7,1 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,91 (AB,  $^2J_{\text{A/B}}$  = 16,7 Hz, 2H, N- $\text{CH}_2$ ); 5,18 (s, 2H, H4); 6,75 (d,  $^3J_{8/7}$  = 8,2 Hz,  $^5J_{8/5}$  = 0,7 Hz, 1H, H8); 6,87 (t,  $^3J_{6/5} = ^3J_{6/7} = 7,4$  Hz,  $^4J_{6/8} = 1,1$  Hz, 1H, H6); 6,98 (t,  $^3J_{7/6} = ^3J_{7/8} = 7,4$  Hz,  $^4J_{7/5} = 1,1$  Hz, 1H, H7); 7,08 (d,  $^3J_{5/6} = 8,0$  Hz,  $^4J_{5/7} = 1,6$  Hz, 1H, H5); 7,18-7,35 (m, 10H, Ar-H des Ph und Ar-H des N-Bz); 7,59 (s, 1H, H2)



**Ethyl-1-benzyl-4-(4-methoxyphenyl)-1,4-dihydrochinolin-3-carboxylat (81)**

**81** wurde nach AAV4 aus N-BC und 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid bei RT hergestellt und kristallisierte als gelber Feststoff.

Summenformel: C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>

Molare Masse: 399,18 g/mol

Schmelzpunkt: 79,3 °C

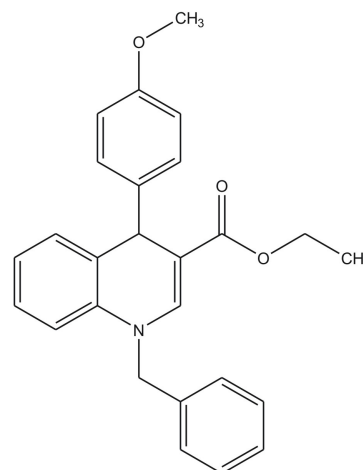
MS (ESI, m/z): 398 (-M)

IR: 3019 (w, Aryl-H); 2961 (m, aliph. CH); 2862 (w, OCH<sub>3</sub>); 1685 (s, C=O); 1631 (s, N-C=C); 1574 (m, ar. C=C); 1487 (s, CH-Def.); 1298 (m, C-N)

EA: berechnet: C 78,17 %, H 6,31 %, N 3,51 %

gefunden: C 77,91 %, H 6,07 %, N 3,51 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,19 (ABX<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>3</sub>/CH<sub>2</sub></sub> = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,09 (ABX<sub>3</sub>, <sup>2</sup>J<sub>A/B</sub> = 10,8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CH<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub></sub> = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,90 (AB, <sup>2</sup>J<sub>A/B</sub> = 16,7 Hz, 2H, N-CH<sub>2</sub>); 5,13 (s, 2H, H4); 6,74 (m, 3H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems des Ph und H8); 6,87 (t, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>6/7</sub> = 7,4 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6/8</sub> = 1,0 Hz, 1H, H6); 6,97 (t, <sup>3</sup>J<sub>7/6</sub> = <sup>3</sup>J<sub>7/8</sub> = 8,6 Hz, <sup>4</sup>J<sub>7/5</sub> = 1,5 Hz, 1H, H7); 7,07 (d, <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5/7</sub> = 1,3 Hz, 1H, H5); 7,14 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems des Ph); 7,25-7,35 (m, 5H, Ar-H des N-Bz); 7,57 (s, 1H, H2)



## 7.2.2.4 Synthese der dimeren 1,4-Dihydropyridine

## 7.2.2.4.1 Darstellung der Homodimere

**Tetramethyl-3,9-dibenzyl-6,12-bis(3-chlorphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (82)**

**82** wurde nach AAV8 aus **58** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff, teils während der Bestrahlung, teils unter Kühlung aus der Lösung.

Summenformel: C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molare Masse: 794,2 g/mol

Ausbeute: 38,8 %

Schmelzpunkt: 245,9 °C

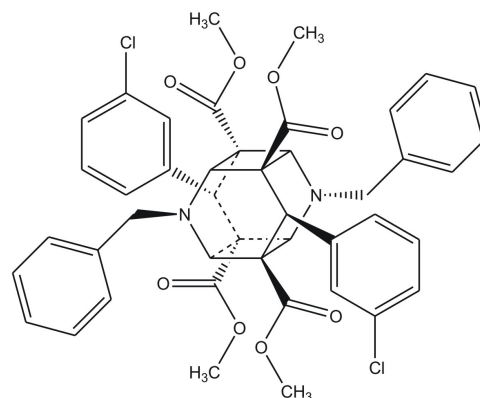
MS (ESI, m/z): 795 (+M)

IR: 3063 (w, Aryl-H); 2953 (w, aliphatic CH); 2874 (w, CH<sub>3</sub>); 1731 (s, C=O); 1594 (w, aromatic C=C); 1430 (m, CH-Def.); 1283 (m, C-N)

EA: berechnet: C 66,42 %, H 5,07 %, Cl 8,91 %, N 3,52 %

gefunden: C 66,31 %, H 5,14 %, Cl 8,60 %, N 3,49 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,54 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 4,24 (s, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub>); 4,26 (s, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>12</sub>); 4,42 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,98-7,02 (m, 4H, H<sub>4'</sub> und H<sub>6'</sub> des Ph); 7,09-7,12 (m, 2H, H<sub>2'</sub> des Ph); 7,27-7,29 (m, 12H, H<sub>5'</sub> des Ph, Ar-H des *N*-Bz)



**Tetramethyl-3,9-dibenzyl-6,12-bis(3-bromphenyl)-3,9-diazahehexacyclo-  
[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (83)**

**83** wurde nach AAV8 aus **59** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff, teils während der Bestrahlung, teils unter Kühlung aus der Lösung.

Summenformel: C<sub>44</sub>H<sub>40</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molare Masse: 884,6 g/mol

Ausbeute: 36,1 %

Schmelzpunkt: 244,9 °C

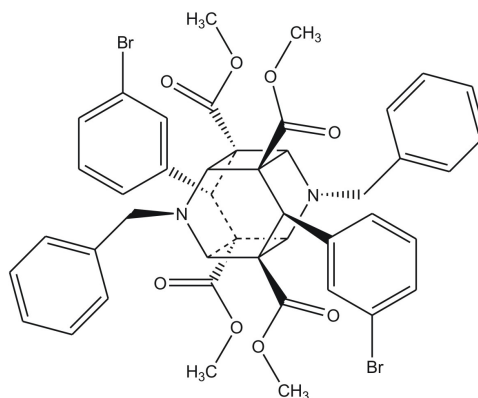
MS (ESI, m/z): 907 (+M)

IR: 3061 (w, Aryl-H); 2954 (m, aliphatic CH); 2875 (w, CH<sub>3</sub>); 1733 (s, C=O); 1592 (w, aromatic C=C); 1429 (m, CH-Def.); 1286 (m, C-N)

EA: berechnet: C 59,74 %, H 4,56 %, Br 18,07 %, N 3,17 %

gefunden: C 60,03 %, H 4,61 %, Br 17,56 %, N 3,15 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,55 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 4,24 (s, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub>); 4,25 (s, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>12</sub>); 4,42 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,93 („t“, <sup>3</sup>J<sub>5/4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5'/6'</sub> = 7,8 Hz, 2H, H<sub>5</sub> des Ph); 7,02 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 8,0 Hz, 2H, H<sub>6</sub> des Ph); 7,25-7,29 (m, 12H, H<sub>4</sub> des Ph, Ar-H des N-Bz); 7,41 („s“, 2H, H<sub>2</sub> des Ph)



**Tetramethyl-3,9-dibenzyl-6,12-bis(3-trifluormethylphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (84)**

**84** wurde nach AAV8 aus **60** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff, teils während der Bestrahlung, teils unter Kühlung aus der Lösung.

Summenformel: C<sub>46</sub>H<sub>40</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molare Masse: 862,3 g/mol

Ausbeute: 30,4 %

Schmelzpunkt: 241,3 °C

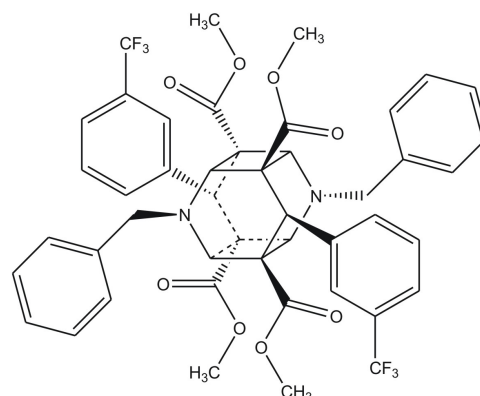
MS (ESI, m/z): 885 (+M)

IR: 3060 (w, Aryl-H); 2961 (m, aliphatic CH); 2876 (w, CH<sub>3</sub>); 1735 (s, C=O); 1595 (w, ar. C=C); 1430 (m, CH-Def.); 1291 (m, C-N); 1220 (s, ar. CF<sub>3</sub>)

EA: berechnet: C 64,03 %, H 4,67 %, F 13,21 %, N 3,52 %

gefunden: C 64,28 %, H 4,94 %, N 3,29 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,54 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 4,28 (s, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub>); 4,32 (s, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>12</sub>); 4,42 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,15 („t“, <sup>3</sup>J<sub>5/4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,8 Hz, 2H, H<sub>5</sub> des Ph); 7,22-7,31 (m, 12H, H<sub>6</sub> des Ph, Ar-H des N-Bz); 7,38 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 7,8 Hz, 2H, H<sub>4</sub> des Ph); 7,42 („s“, 2H, H<sub>2</sub> des Ph)



**Tetramethyl-3,9-dibenzyl-6,12-bis(1-naphtyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (85)**

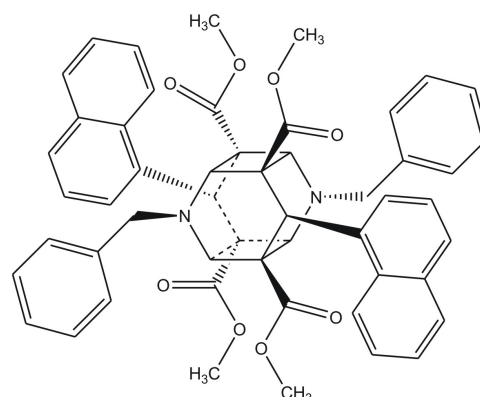
**85** wurde nach AAV8 aus **61** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff, teils während der Bestrahlung, teils unter Kühlung aus der Lösung.

Summenformel: C<sub>52</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molare Masse: 826,3 g/mol

Ausbeute: 30,2 %

Schmelzpunkt: 244,2 °C



MS (ESI, m/z): 849 (+M)

IR: 3060 (w, Aryl-H); 2952 (w, aliphatic.CH); 2854 (w, CH<sub>3</sub>); 1727 (s, C=O); 1599 (w, aromatic.C=C); 1433 (m, CH-Def.); 1284 (m, C-N)

EA: berechnet: C 75,53 %, H 5,61 %, N 3,39 %

gefunden: C 74,91 %, H 5,75 %, N 3,39 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,10 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 4,44 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,76 (s, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub>); 5,20 (s, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>12</sub>); 7,15 („t“, <sup>3</sup>J<sub>5/4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,8 Hz, 2H, H<sub>5</sub> des Napht); 7,23 („t“, <sup>3</sup>J<sub>9/8</sub> = <sup>3</sup>J<sub>9/10</sub> = 7,2 Hz, 2H, H<sub>9</sub> des Napht); 7,36-7,50 (m, 12H, H<sub>8</sub> des Napht, Ar-H des *N*-Bz); 7,61 („d“, <sup>3</sup>J<sub>7/8</sub> = 8,4 Hz, 2H, H<sub>7</sub> des Napht); 7,74 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 8,3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4/10</sub> = 0,7 Hz, 2H, H<sub>4</sub> des Napht); 7,88 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,3 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6/4</sub> = 1,2 Hz, 2H, H<sub>6</sub> des Napht); 8,07 („d“, <sup>3</sup>J<sub>10/9</sub> = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>10/4</sub> = 0,9 Hz, 2H, H<sub>10</sub> des Napht)

**Tetramethyl-3,9-di-(napht-1-ylmethyl)-6,12-diphenyl-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (86)**

**86** wurde nach AAV8 aus **62** in 15 ml THF abs. hergestellt und wurde nach fraktionierter Kristallisation unter Kühlung als weißer Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>52</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molare Masse: 826,3 g/mol

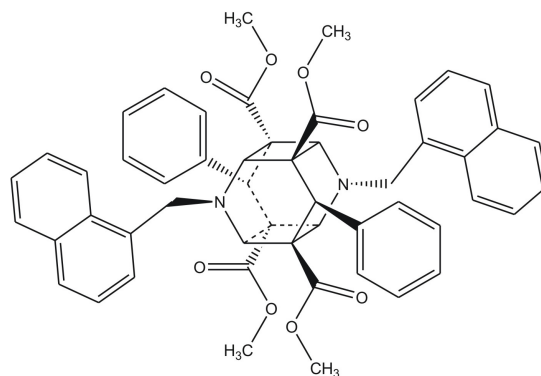
Ausbeute: 13,4 %

Schmelzpunkt: 255,4 °C

MS (ESI, m/z): 849 (+M)

IR: 3062 (w, Aryl-H); 2952 (w, aliphatic.CH); 2855 (w, CH<sub>3</sub>); 1729 (s, C=O); 1599 (w, aromatic.C=C); 1430 (m, CH-Def.); 1296 (m, C-N)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,52 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 4,35 (s, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>12</sub>); 4,48 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,86 (s, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub>); 7,13 (m, 2H, H<sub>5</sub> des Napht); 7,33 („t“, <sup>3</sup>J<sub>9/8</sub> = <sup>3</sup>J<sub>9/10</sub> = 7,0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>9/7</sub> = 1,4 Hz, 2H, H<sub>9</sub> des Napht); 7,39 („t“, <sup>3</sup>J<sub>8/7</sub> = <sup>3</sup>J<sub>8/9</sub> = 7,0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>8/10</sub> = 1,0 Hz, 2H, H<sub>8</sub> des Napht); 7,43-7,47 (m, 12H, H<sub>7</sub> des Napht, Ar-H des Ph); 7,79 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 8,2 Hz, 2H, H<sub>4</sub> des Napht); 7,85 „d“, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 8,4 Hz, 2H, H<sub>6</sub> des Napht); 7,89 („d“, <sup>3</sup>J<sub>10/9</sub> = 8,3 Hz, 2H, H<sub>10</sub> des Napht)





**Tetramethyl-3,9-di-(3-methoxybenzyl)-6,12-bis(3-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (87)**

**87** wurde nach AAV8 aus **63** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff, teils während der Bestrahlung, teils unter Kühlung aus der Lösung.

Summenformel: C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

Molare Masse: 846,34 g/mol

Ausbeute: 31,2 %

Schmelzpunkt: 206,5 °C

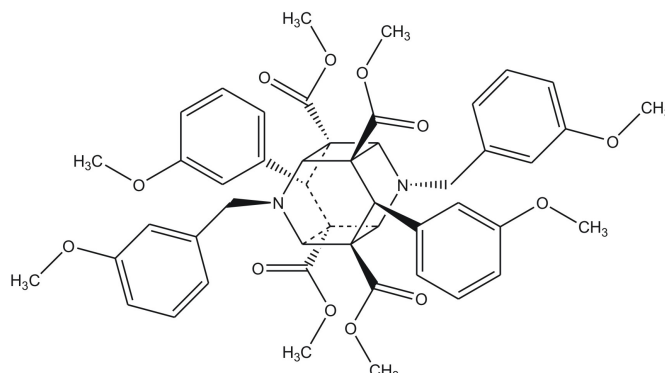
MS (ESI, m/z): 868 (+M)

IR: 3008 (w, Aryl-H); 2951 (m, aliphatic CH); 2873 (w, CH<sub>3</sub>); 1737 (s, C=O); 1586 (s, aromatic C=C); 1434 (m, CH-Def.); 1280 (m, C-N)

EA: berechnet: C 68,07 %, H 5,95 %, N 3,31 %

gefunden: C 67,56 %, H 5,96 %, N 3,30 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,51 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,55 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 3,64 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,28 (s, 6H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub> und H<sub>12</sub>); 4,46 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,66 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4/2/6</sub> = 2,1 Hz, 2H, H<sub>4</sub> des Ph); 6,73 (d, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,9 Hz, 2H, H<sub>6</sub> des Ph); 6,76 („m“, 6H, H<sub>2</sub> des Ph, H<sub>2</sub> und H<sub>4</sub> des N-Bz); 6,84 (d, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,5 Hz, 2H, H<sub>6</sub> des N-Bz); 7,03 („t“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,9 Hz, 2H, H<sub>5</sub> des Ph); 7,16 („t“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 8,9 Hz, 2H, H<sub>5</sub> des N-Bz)



**Tetramethyl-3,9-di-(4-methoxybenzyl)-6,12-bis(3-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (88)**

**88** wurde nach AAV8 aus **64** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff, teils während der Bestrahlung, teils unter Kühlung aus der Lösung.

Summenformel: C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

Molare Masse: 846,34 g/mol

Ausbeute: 48,2 %

Schmelzpunkt: 220,3 °C

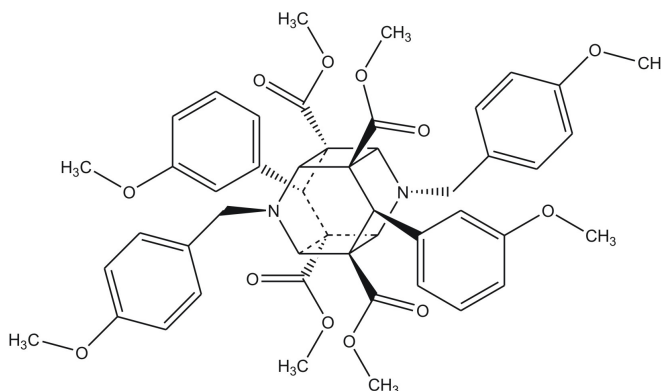
MS (ESI, m/z): 868 (+M)

IR: 3004 (w, Aryl-H); 2951 (m, aliphatic CH); 2870 (w, CH<sub>3</sub>); 1736 (s, C=O); 1583 (m, aromatic C=C); 1433 (m, CH-Def.); 1279 (s, C-N)

EA: berechnet: C 68,07 %, H 5,95 %, N 3,31 %

gefunden: C 67,53 %, H 6,52 %, N 3,09 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,54 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 3,66 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,77 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,22 (s, 4H, H2, H4, H8, und H10); 4,25 (s, 2H, H6 und H12); 4,37 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,65 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4/2/6</sub> = 2,3 Hz, 2H, H4 des Ph); 6,69 (d, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,8 Hz, 2H, H6 des Ph); 6,75 („s“, 2H, H2 des Ph); 6,79 (m, 4H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des N-Bz); 7,00 („t“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,9 Hz, 2H, H5 des Ph); 7,17 (m, 4H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des N-Bz)



**Tetramethyl-3,9-di-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,12-bis(3-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (89)**

**89** wurde nach AAV8 aus **65** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff, teils während der Bestrahlung, teils unter Kühlung aus der Lösung.

Summenformel: C<sub>50</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>

Molare Masse: 906,36 g/mol

Ausbeute: 52,7 %

Schmelzpunkt: 216,8 °C

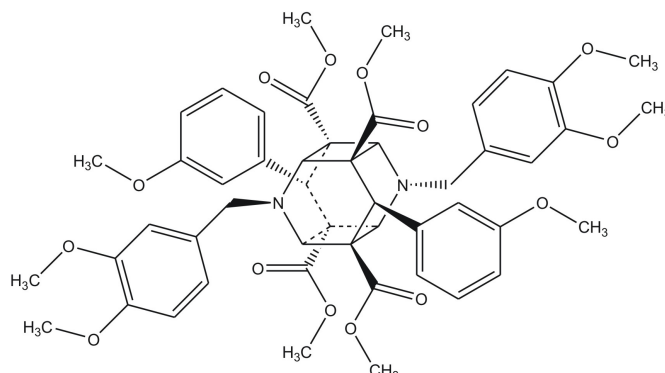
MS (ESI, m/z): 929 (+M)

IR: 3077 (w, Aryl-H); 2953 (m, aliphatic CH); 2834 (m, CH<sub>3</sub>); 1732 (s, C=O); 1592 (m, aromatic C=C); 1437 (m, CH-Def.); 1281 (s, C-N)

EA: berechnet: C 66,21 %, H 6,00 %, N 3,09 %, O 24,70 %

gefunden: C 66,16 %, H 6,46 %, N 3,00 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,46 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,52 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 3,64 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,83 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,25 (s, 4H, H2, H4, H8, und H10); 4,28 (s, 2H, H6 und H12); 4,41 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,65 („d“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>4/2/6</sub> = 2,2 Hz, 2H, H4 des Ph); 6,71-6,76 (m, 8H, H2 und H6 des Ph, H5 und H6 des N-Bz); 6,79 („s“, 2H, H2 des N-Bz); 7,04 („t“, 2H, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,9 Hz, 2H, H5 des Ph)



**Tetramethyl-3,9-di-(4-methoxybenzyl)-6,12-bis(3-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (90)**

**90** wurde nach AAV8 aus **66** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus der Lösung als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

Molare Masse: 846,34 g/mol

Ausbeute: 36,1 %

Schmelzpunkt: 258,5 °C

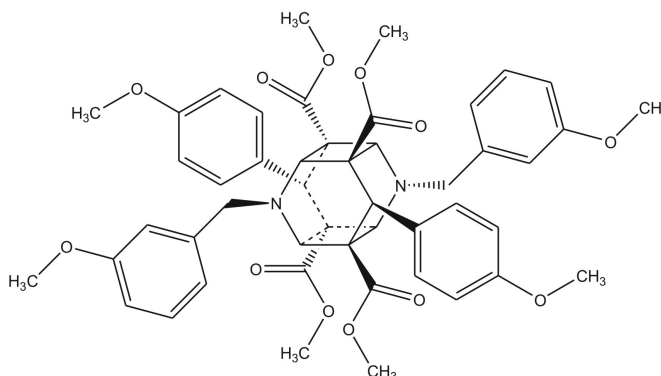
MS (ESI, m/z): 846 (M)

IR: 3006 (w, Aryl-H); 2955 (m, aliphatic CH); 2837 (m, CH<sub>3</sub>); 1733 (s, C=O); 1585 (m, aromatic C=C); 1438 (m, CH-Def.); 1295 (s, C-N)

EA: berechnet: C 68,07 %, H 5,95 %, N 3,31 %

gefunden: C 67,88 %, H 5,95 %, N 3,32 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,48 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 3,53 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,67 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,17 (s, 2H, H6 und H12); 4,19 (s, 4H, H2, H4, H8, und H10); 4,37 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,56 (m, 4H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 6,63-7,12 (m, 8H, Ar-H des N-Bz); 7,01 (m, 4H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph)



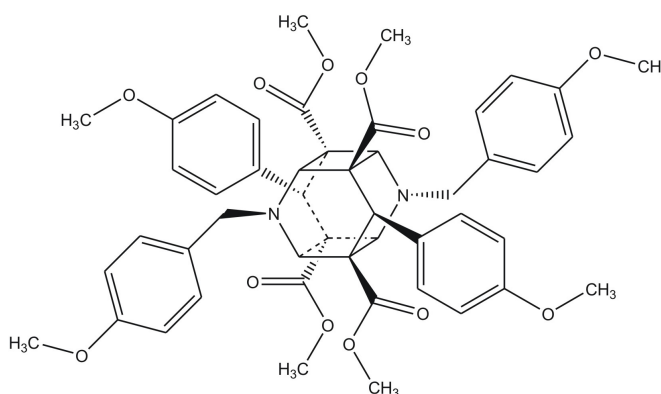
**Tetramethyl-3,9-di-(4-methoxybenzyl)-6,12-bis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (91)**

**91** wurde nach AAV8 aus **67** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff, teils während der Bestrahlung, teils unter Kühlung aus der Lösung.

Summenformel: C<sub>48</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

Molare Masse: 846,34 g/mol

MS (ESI, m/z): 869 (+M)



IR: 2984 (w, Aryl-H); 2954 (m, aliphatic CH); 2835 (w, CH<sub>3</sub>); 1733 (s, C=O); 1585 (w, aromatic C=C); 1461 (m, CH-Def.); 1294 (s, C-N)

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,53 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 3,74 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,78 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,22 (s, 6H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub> und H<sub>12</sub>); 4,37 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,60 (m, 4H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des Ph); 6,81 (m, 4H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems des *N*-Bz); 7,01 (m, 4H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des Ph); 7,20 (m, 4H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des *N*-Bz)

**Tetramethyl-3,9-di-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,12-bis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (92)**

**92** wurde nach AAV8 aus **68** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff, teils während der Bestrahlung, teils unter Kühlung aus der Lösung.

Summenformel: C<sub>50</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>

Molare Masse: 906,36 g/mol

Ausbeute: 43,9 %

Schmelzpunkt: 229,8 °C

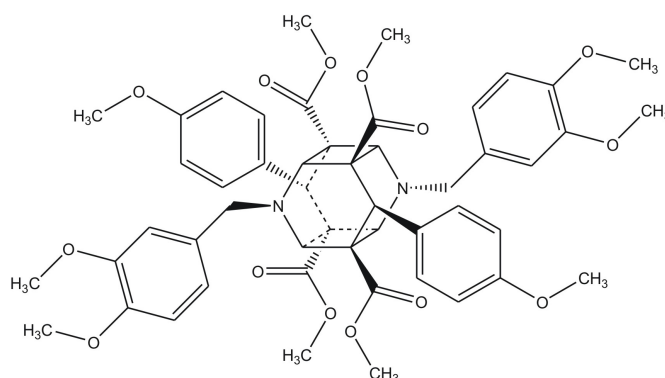
MS (ESI, m/z): 928 (+M)

IR: 3005 (w, Aryl-H); 2949 (m, aliphatic CH); 2838 (w, CH<sub>3</sub>); 1738 (s, C=O); 1588 (w, aromatic C=C); 1432 (m, CH-Def.); 1299 (m, C-N)

EA: berechnet: C 66,21 %, H 6,00 %, N 3,09 %

gefunden: C 66,69 %, H 5,91 %, N 3,06 %

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,52 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 3,55 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,71 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,84 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,24 (s, 6H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>12</sub>); 4,40 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,64 (m, 4H, BB' Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des Ph); 6,72-6,82 (m, H<sub>6</sub>, Ar-H des *N*-Bz); 7,06 (m, 4H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des Ph)



**Tetramethyl-3,9-di-(3-methoxybenzyl)-6,12-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (93)**

**93** wurde nach AAV8 aus **69** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff, teils während der Bestrahlung, teils unter Kühlung aus der Lösung.

Summenformel: C<sub>50</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>

Molare Masse: 906,36 g/mol

Ausbeute: 41,6 %

Schmelzpunkt: 229,7 °C

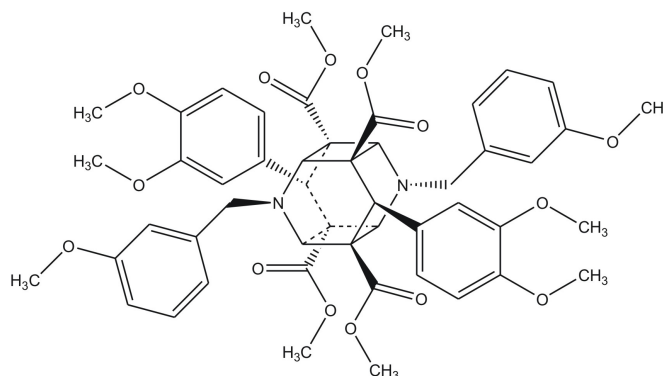
MS (ESI, m/z): 929 (+M)

IR: 2998 (w, Aryl-H); 2951 (w, aliphatic CH); 2837 (w, CH<sub>3</sub>); 1727 (s, C=O); 1601 (m, ar. C=C); 1435 (m, CH-Def.); 1263 (s, C-N)

EA: berechnet: C 66,21 %, H 6,00 %, N 3,09 %

gefunden: C 66,28 %, H 6,07 %, N 3,16 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,51 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,55 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 3,65 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,21 (s, 2H, H2 und H6); 4,28 (s, 4H, H2, H4, H8 und H10); 4,45 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,58-6,82 (m, 6H, H2, H5 und H6 des Ph und H2, H4 und H6 des *N*-Bz); 6,72-6,82 („t“, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 7,9 Hz, 2H, H5 des *N*-Bz)



**Tetramethyl-3,9-di-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,12-bis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (94)**

**94** wurde nach AAV8 aus **70** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte unter Kühlung aus der Lösung als weißer Feststoff.

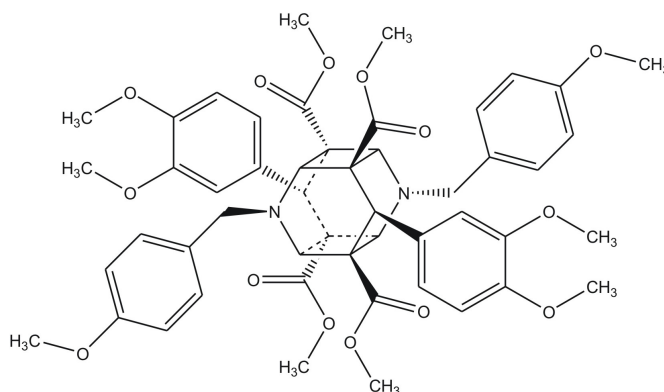
Summenformel: C<sub>50</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>14</sub>

Molare Masse: 906,36 g/mol

Ausbeute: 7,9 %

MS (ESI, m/z): 929 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,54 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 3,65 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,76 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,19 (s, 2H, H6 und H12); 4,24 (s, 4H, H2, H4, H8, und H10); 4,38 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,58 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 8,9 Hz, 2H, H6 des Ph); 6,67 (m, 4H, H2, und H5 des Ph); 6,80 (m, 4H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des N-Bz); 7,15 (m, 4H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des N-Bz)



**Tetramethyl-3,9-di-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,12-bis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (95)**

**95** wurde nach AAV8 aus **71** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff, teils während der Bestrahlung, teils unter Kühlung aus der Lösung.

Summenformel: C<sub>52</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>16</sub>

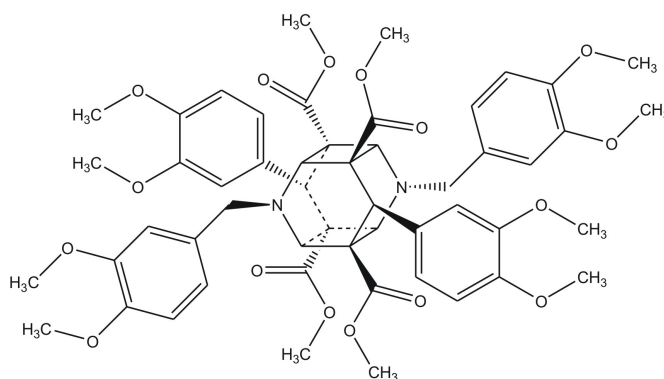
Molare Masse: 966,38 g/mol

Ausbeute: 27,6 %

Schmelzbereich: 228,1 °C

MS (ESI, m/z): 990 (+M)

IR: 3002 (w, Aryl-H); 2951 (w, aliphatic CH); 2838 (w, CH<sub>3</sub>); 1731 (s, C=O); 1590 (w, ar.)



C=C); 1428 (m, CH-Def.); 1302 (m, C-N)

EA: berechnet: C 66,21 %, H 6,00 %, N 3,09 %

gefunden: C 64,73 %, H 5,98 %, N 2,89 %

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,47 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,54 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 3,65 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,76 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,81 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>) 4,19 (s, 2H, H6 und H12); 4,24 (s, 4H, H2, H4, H8, und H10); 4,38 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,58 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 8,9 Hz, 2H, H6 des Ph); 6,67 (m, 4H, H2 und H5 des Ph); 6,80 (m, 4H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des *N*-Bz); 7,15 (m, 4H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des *N*-Bz)

**Tetramethyl-3,9-dibenzyl-6,12-bis(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (96)**

**96** wurde nach AAV8 aus **72** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff, teils während der Bestrahlung, teils unter Kühlung aus der Lösung.

Summenformel: C<sub>60</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

Molare Masse: 998,4 g/mol

Ausbeute: 30,0 %

Schmelzbereich: 212-214 °C

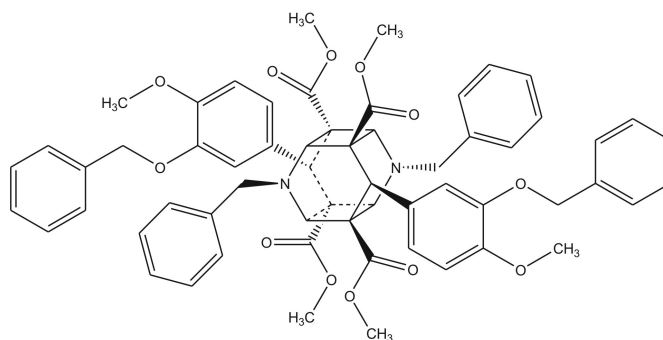
MS (ESI, m/z): 1021 (+M)

IR: 3061 (w, Aryl-H); 2949 (w, aliph. CH); 2874 (w, CH<sub>3</sub>); 1732 (s, C=O); 1586 (w, ar. C=C); 1428 (m, CH-Def.); 1278 (m, C-N)

EA: berechnet: C 72,13 %, H 5,85 %, N 2,80 %

gefunden: C 70,07 %, H 5,93 %, N 2,66 %

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,48 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,16 (s, 2H, H6 und H12); 4,22 (s, 4H, H2, H4, H8 und H10); 4,38 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,84 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,58-6,76 (m, 6H, Ar-H des Ph); 7,18-7,35 (m, 20H, Ar-H des *N*-Bz und des *O*-Bz)





**Tetramethyl-3,9-dibenzyl-6,12-bis(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (97)**

**97** wurde nach AAV8 aus **73** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff, teils während der Bestrahlung, teils unter Kühlung aus der Lösung.

Summenformel: C<sub>60</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

Molare Masse: 998,4 g/mol

Ausbeute: 37,0 %

Schmelzbereich: 210-211 °C

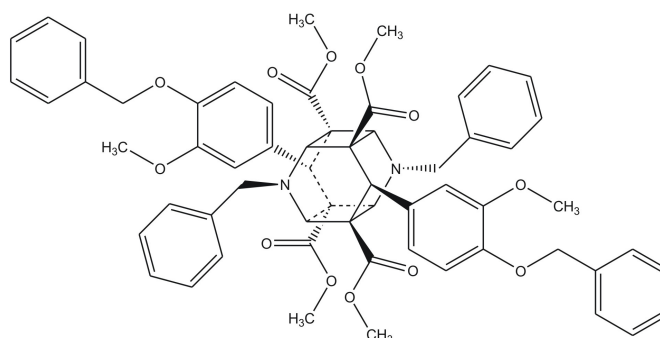
MS (ESI, m/z): 1021 (+M)

IR: 3061 (w, Aryl-H); 2950 (m, aliphatic CH); 2872 (w, CH<sub>3</sub>); 1733 (s, C=O); 1589 (w, aromatic C=C); 1434 (m, CHDef.); 1264 (m, C-N)

EA: berechnet: C 72,13 %, H 5,85 %, N 2,80 %

gefunden: C 71,32 %, H 6,60 %, N 2,51 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,54 (s, 12H, COOCH<sub>3</sub>); 3,80 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,16 (s, 2H, H6 und H12); 4,22 (s, 4H, H2, H4, H8 und H10); 4,38 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,84 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,58-6,76 (m, 6H, Ar-H des Ph); 7,19-7,35 (m, 20H, Ar-H des N-Bz und des O-Bz)



### 7.2.2.4.2 Darstellung der Homodimere aus unsymmetrisch substituierten Monomeren

#### Dimethyl-3,9-dibenzyl-6,12-ditoly-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,11-dicarboxylat (98)

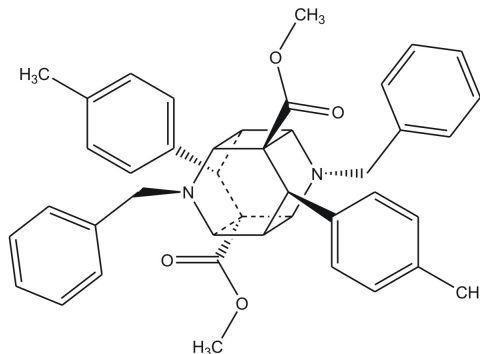
**98** wurde nach AAV8 aus **34** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte unter Kühlung als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Molare Masse: 638,3 g/mol

MS (ESI, m/z): 638 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 2,34 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 3,12 (dt, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>7/8</sub> = 4,8 Hz, 2H, H4 und H8); 3,35 (m, 4H, CH<sub>2A/B</sub>); 3,56 (m, 2H, H5 und H7); 3,68 (m, 8H, COOCH<sub>3</sub> und H6 und H12); 4,83 (m, 2H, H2, und H10); 6,33 (m, 4H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 6,96 (m, 4H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph); 7,00-7,14 (m, 10H, Ar-H des *N*-Bz)



#### Dimethyl-3,9-dibenzyl-6,12-bis(2-methoxyphenyl)-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,11-dicarboxylat (99)

**99** wurde nach AAV8 aus **36** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte unter Kühlung als weißer Feststoff.

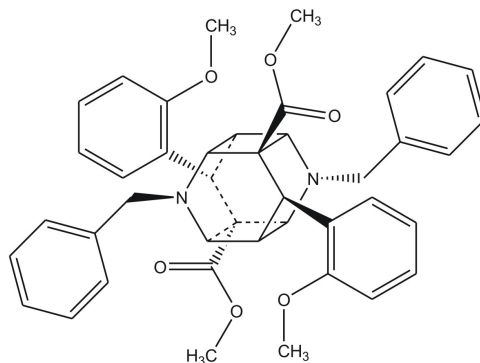
Summenformel: C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

Molare Masse: 670,3 g/mol

Schmelzbereich: 240-242 °C

MS (ESI, m/z): 671 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,31 (dt, <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = <sup>3</sup>J<sub>7/8</sub> = 4,5 Hz, 2H, H4 und H8); 3,46 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 3,47-3,50 (ddd, <sup>3</sup>J<sub>H/H</sub> = 9,7; 2,6 Hz, 2H, H5 und H7); 3,86 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,13 (d, <sup>2</sup>J<sub>HB/HA</sub> = 13,5 Hz, 2H, CH<sub>2B</sub>); 4,16 (d, <sup>2</sup>J<sub>HA/HB</sub> = 13,5 Hz, 2H, CH<sub>2A</sub>); 4,24 (d,



$^3J_{6/5} = ^3J_{12/7} = 2,5$  Hz, 2H, H6 und H12); 4,30 (dt,  $^3J_{2/7} = ^3J_{10/5} = 8,3$  Hz, 2H, H2, und H10); 6,76-7,04 (m, 8H, Ar-H des Ph); 7,10-7,14 (m, 10H, Ar-H des *N*-Bz)

**Dimethyl-3,9-dibenzyl-6,12-ditoly-3,9-diazahehexacyclo-  
[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,11-dicarboxylat (100)**

**100** wurde nach AAV8 aus **38** in 15 ml THF abs. hergestellt und kristallisierte unter Kühlung als weißer Feststoff.

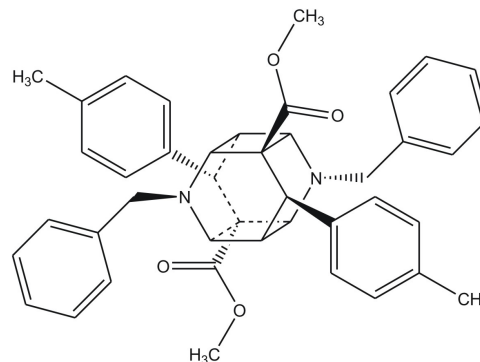
Summenformel: C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Molare Masse: 638,3 g/mol

Schmelzbereich: 179-181 °C

MS (ESI, m/z): 638 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,10 (dt,  $^3J_{4/5} = ^3J_{7/8} = 4,7$  Hz, 2H, H4 und H8); 3,33 (m, 4H, CH<sub>2A/B</sub>); 3,54-3,57 (m, 2H, H5 und H7); 3,69 (s, 6H, COOCH<sub>3</sub>); 3,78 (s, 2H, H6 und H12); 3,80 (s, 6H, CH<sub>3</sub>); 4,82 (m, 2H, H2, und H10); 6,42 (m, 4H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 6,80 (m, 4H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph); 6,99-7,07 (m, 10H, Ar-H des *N*-Bz)



## 7.2.2.4.3 Darstellung der Heterodimere

**Tetramethyl-3-(4-methoxybenzyl)-9-*tert.*butylcarbonyl-6-phenyl-12-(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat(101)**

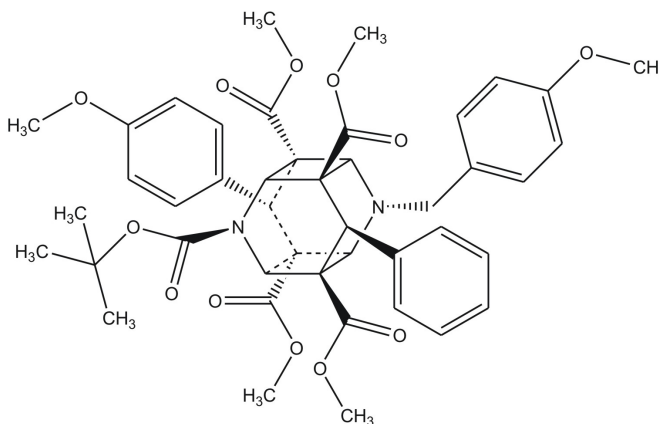
**101** wurde nach AAV8 aus 0,31 eq **57** und 1 eq **52** in 15 ml THF abs. hergestellt. Nach fraktionierter Fällung unter Kühlung wurde **101** als weißer Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

Molare Masse: 796,33 g/mol

MS (ES, m/z): 819 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3,47 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,54 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,61 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,64 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,65 (s, 1H, H12); 3,66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,21 (s, 1H, H2); 4,26 (s, 1H, H4); 4,30 (s, 1H, H6); 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,25 (s, 1H, H8); 5,45 (s, 1H, H10); 6,67 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 6,78 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des *N*-Bz); 6,86 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph); 7,01 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des *N*-Bz); 7,06-7,10 (m, 5H, Ar-H des Ph)

**Tetramethyl-3-benzyl-9-*tert.*butylcarbonyl-6,12-bis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (102)**

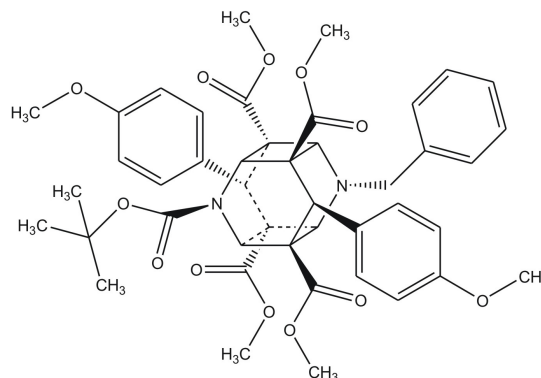
**102** wurde nach AAV8 aus 0,31 eq **56** und 1 eq **52** in 15 ml THF abs. hergestellt. Nach fraktionierter Fällung unter Kühlung wurde **102** als weißer Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

Molare Masse: 796,33 g/mol

MS (ES, m/z): 819 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3,48 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,53



(s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,62 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,64 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,65 (s, 1H, H12); 3,66 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,21 (s, 1H, H2); 4,26 (s, 1H, H4); 4,30 (s, 1H, H6); 4,33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,27 (s, 1H, H8); 5,46 (s, 1H, H10); 6,64 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 6,68 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 6,87 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph); 7,13 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des ph); 7,18-7,28 (m, 5H, Ar-H des *N*-Bz)

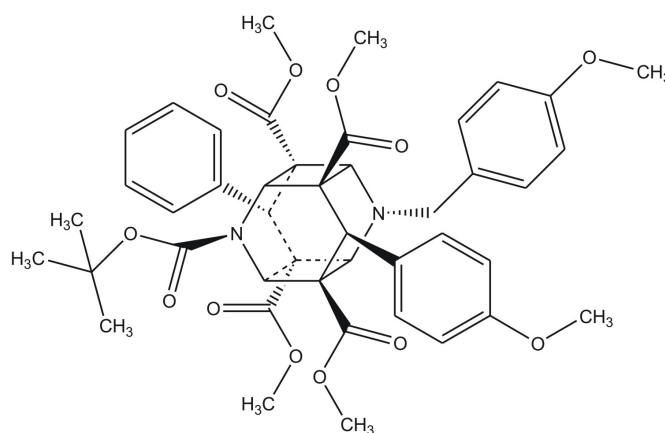
**Tetramethyl-3-(4-methoxybenzyl)-9-*tert.*butylcarbonyl-6-(4-methoxyphenyl)-12-phenyl-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (103)**

**103** wurde nach AAV8 aus 0,31 eq **67** und 1 eq **51** in 15 ml THF abs. hergestellt nach fraktionierter Fällung unter Kühlung wurde **103** als weißer Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>44</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

Molare Masse: 796,33 g/mol

MS (ES, m/z): 819 (+M)



<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3,48 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,54 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,62 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,63 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,64 (s, 1H, H12); 3,67 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,21 (s, 1H, H2); 4,27 (s, 1H, H4); 4,31 (s, 1H, H6); 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,25 (s, 1H, H8); 5,45 (s, 1H, H10); 6,54 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 6,78 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des *N*-Bz); 6,98-7,05 (m, 5H, Ar-H des Ph); 7,09 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph); 7,21 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des *N*-Bz)

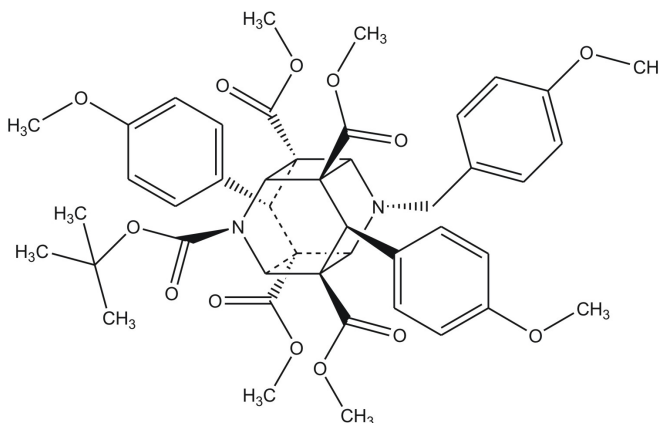
**Tetramethyl-3-(4-methoxybenzyl)-9-*tert.*butylcarbonyl-6,12-bis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (104)**

**104** wurde nach AAV8 aus 0,31 eq **67** und 1 eq **52** in 15 ml THF abs. hergestellt. Nach fraktionierter Fällung unter Kühlung wurde **104** als weißer Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>45</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>

Molare Masse: 826,33 g/mol

MS (ES, m/z): 859 (+M)



<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 1,47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 3,48 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,53 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,62 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,64 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,65 (s, 1H, H<sub>12</sub>); 3,66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,21 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 4,26 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 4,30 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 4,34 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,25 (s, 1H, H<sub>8</sub>); 5,45 (s, 1H, H<sub>10</sub>); 6,54 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des Ph); 6,63 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des Ph); 6,78 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des *N*-Bz); 6,86 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des Ph); 7,09 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des Ph); 7,21 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des *N*-Bz)

**1,5-Diethyl-7,11-dimethyl-3-benzyl-9-ethoxyphenyl-6,12-diphenyl-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (105)**

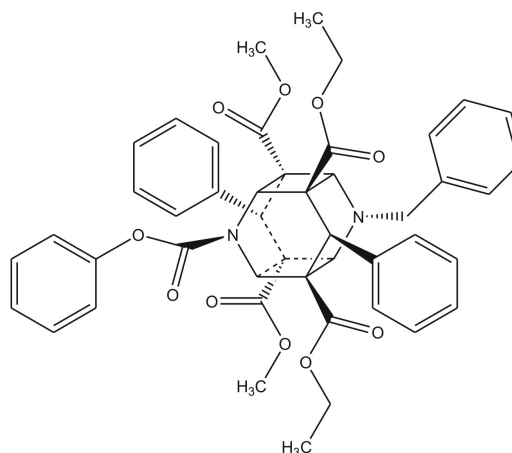
**105** wurde nach AAV8 aus 0,31 eq **55** und 1 eq **53** in 15 ml THF abs. hergestellt. Nach fraktionierter Fällung unter Kühlung wurde **105** als weißer Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>48</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

Molare Masse: 844,3 g/mol

MS (ES, m/z): 867 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 0,94



( $ABX_3$ ,  $^3J_{CH_3/CH_2} = 7,2 \text{ Hz}$ , 3H,  $CH_3$ ); 0,96  
 ( $ABX_3$ ,  $^3J_{CH_3/CH_2} = 7,1 \text{ Hz}$ , 3H,  $CH_3$ ); 3,57 (s, 3H,  $COOCH_3$ ); 3,60 (s, 1H, H12); 3,64  
 (s, 3H,  $COOCH_3$ ); 3,92-3,97 ( $ABX_3$ , 4H,  $COOCH_3$ ); 4,30 (s, 1H, H2); 4,36 (s, 1H, H4);  
 4,41 (s, 1H, H6); 4,47 (s, 2H,  $CH_2$ ); 5,34 (s, 1H, H8); 5,53 (s, 1H, H10); 6,98-7,36 (m,  
 20H, Ar-H des Ph, Ar-H des *N*-Bz und des  $COOPh$ )

**1,5-Diethyl-7,11-dimethyl-3-benzyl-9-ethoxyphenyl-6-phenyl-12-(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (106)**

**106** wurde nach AAV8 aus 0,31 eq **55** und 1 eq **54** in 15 ml THF abs. hergestellt. Nach fraktionierter Fällung unter Kühlung wurde **106** als weißer Feststoff erhalten

Summenformel:  $C_{46}H_{44}N_2O_{11}$

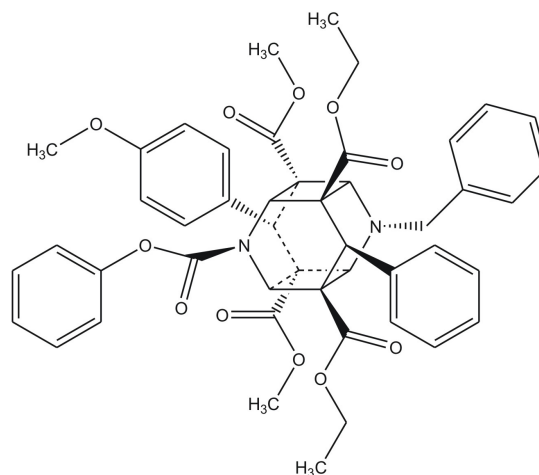
Molare Masse: 814,8 g/mol

Ausbeute: 40,2 %

Schmelzbereich: 166-169 °C

MS (ES, m/z): 837 (+M)

$^1H$ NMR:  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $CDCl_3$ ] = 0,88 ( $ABX_3$ ,  $^3J_{CH_3/CH_2} = 7,0 \text{ Hz}$ , 3H,  $CH_3$ ); 0,94  
 ( $ABX_3$ ,  $^3J_{CH_3/CH_2} = 7,0 \text{ Hz}$ , 3H,  $CH_3$ ); 3,63 (s, 3H,  $COOCH_3$ ); 3,66 (s, 3H,  $COOCH_3$ ); 3,73  
 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3,75 (s, 1H, H12); 3,73 (s, 3H,  $OCH_3$ ); 3,88-3,96 ( $ABX_3$ ,  $^2J_{A/B} = 13,4 \text{ Hz}$ ,  
 $^3J_{CH_2/CH_3} = 7,0 \text{ Hz}$ , 2H,  $CH_2$ ); 4,32 (s, 1H, H8); 4,39 (s, 1H, H10); 4,46 (s, 1H, H6); 4,47 (s,  
 2H,  $CH_2$ ); 5,57 (s, 1H, H2); 5,60 (s, 1H, H4); 6,75 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems,  
 H3 und H5 des Ph); 6,98 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph);  
 7,06-7,41 (m, 15H, Ar-H des Ph, Ar-H des *N*-Bz, Ar-H des  $COOPh$ )



**Tetramethyl-3-(4-methoxybenzyl)-9-ethoxyphenyl-6,12-diphenyl-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (107)**

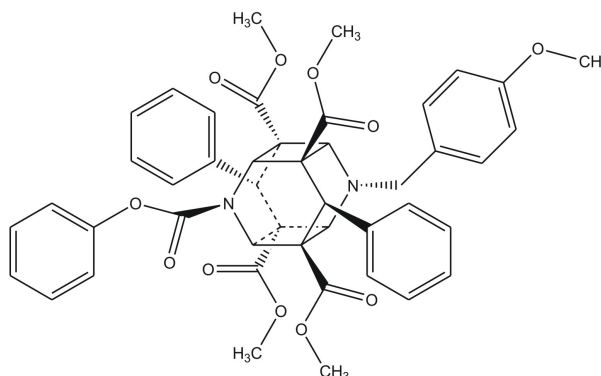
**107** wurde nach AAV8 aus 0,31 eq **57** und 1 eq **53** in 15 ml THF abs. hergestellt. Nach fraktionierter Fällung unter Kühlung wurde **107** als weißer Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>45</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>

Molare Masse: 786,28 g/mol

MS (ES, m/z): 809 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,47 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,49 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,62 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,66 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,74 (s, 1H, H<sub>12</sub>); 4,32 (s, 1H, H<sub>8</sub>); 4,35 (s, 1H, H<sub>10</sub>); 4,41 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 4,42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,58 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 5,62 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 6,86-7,37 (m, 19H, Ar-H des Ph, Ar-H des *N*-Bz, Ar-H des COOPh)



**Tetramethyl-3-benzyl-9-ethoxyphenyl-6-(4-methoxyphenyl)-12-phenyl-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (108)**

**108** wurde nach AAV8 aus 0,31 eq **56** und 1 eq **53** in 15 ml THF abs. hergestellt. Nach fraktionierter Fällung unter Kühlung wurde **108** als weißer Feststoff erhalten.

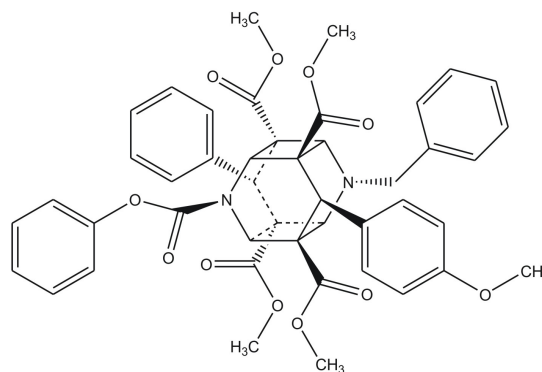
Summenformel: C<sub>45</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>11</sub>

Molare Masse: 786,2 g/mol

Schmelzbereich: 225-227 °C

MS (ES, m/z): 809 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,48 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,50 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,62 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,66 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,73 (s, 1H, H<sub>12</sub>); 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,35 (s, 1H, H<sub>8</sub>); 4,41 (s, 1H, H<sub>10</sub>); 4,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,50 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 5,57 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 5,61 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 6,64 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des Ph); 7,05-7,39 (m, 15H, Ar-H des Ph, Ar-H des *N*-Bz, Ar-H des COOPh); 7,13 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des Ph)





**Tetramethyl-3-(4-methoxybenzyl)-9-ethoxyphenyl-6-phenyl-12-(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (109)**

**109** wurde nach AAV8 aus 0,31 eq **57** und 1 eq **54** in 15 ml THF abs. hergestellt. Nach fraktionierter Fällung unter Kühlung wurde **109** als weißer Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>46</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

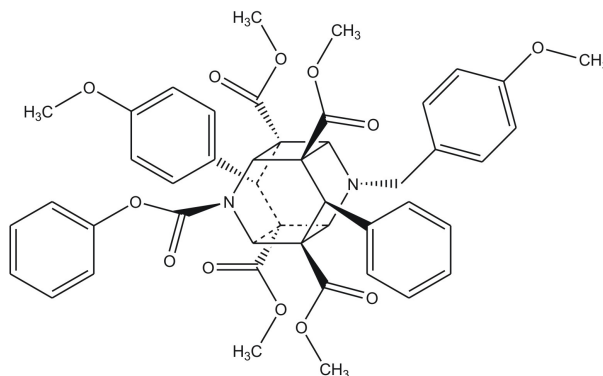
Molare Masse: 816,29 g/mol

Ausbeute: 47,1 %

Schmelzbereich: 243-245 °C

MS (ES, m/z): 839 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>] = 3,46 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,48 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,63 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,67 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>); 3,74 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,76 (s, 1H, H<sub>12</sub>); 4,27 (s, 1H, H<sub>8</sub>); 4,32 (s, 1H, H<sub>10</sub>); 4,38 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 4,40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,57 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 5,60 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 6,74 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des Ph); 6,78 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des *N*-Bz); 6,85 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des *N*-Bz); 6,97-7,43 (m, 10H, Ar-H des Ph, Ar-H des COOPh); 7,06 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des Ph)



**Tetramethyl-3-benzyl-9-ethoxyphenyl-6,12-bis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (110)**

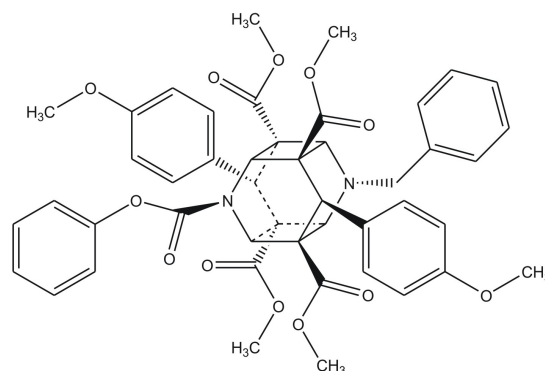
**110** wurde nach AAV8 aus 0,31 eq **56** und 1 eq **54** in 15 ml THF abs. hergestellt. Nach fraktionierter Fällung unter Kühlung wurde **110** als weißer Feststoff erhalten.

Summenformel: C<sub>46</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

Molare Masse: 816,29 g/mol

Ausbeute: 25,2 %

Schmelzbereich: 243-245 °C



MS (ES, m/z): 839 (+M)

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 3,48 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3,50 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3,63 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3,67 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3,72 (s, 1H, H12); 3,74 (s, 6H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,34 (s, 1H, H8); 4,39 (s, 1H, H10); 4,45 (s, 1H, H6); 4,47 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,57 (s, 1H, H2); 5,60 (s, 1H, H4); 6,64 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 6,74 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 6,97 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph); 7,07-7,36 (m, 10H, Ar-H des *N*-Bz, Ar-H des COOPh); 7,13 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph)

**Tetramethyl-3-(4-methoxybenzyl)-9-ethoxyphenyl-6,12-bis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan-1,5,7,11-tetracarboxylat (111)**

**111** wurde nach AAV8 aus 0,31 eq **67** und 1 eq **54** in 15 ml THF abs. hergestellt. Nach fraktionierter Fällung unter Kühlung wurde **111** als weißer Feststoff erhalten.

Summenformel:  $\text{C}_{47}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{13}$

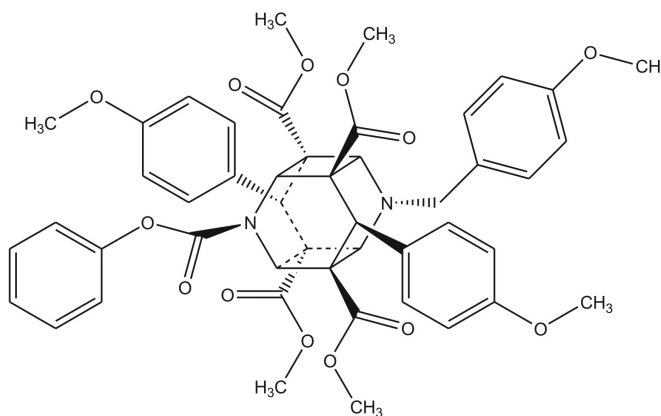
Molare Masse: 846,87 g/mol

Ausbeute: 56,7 %

Schmelzbereich: 188,5-190 °C

MS (ES, m/z): 869 (+M)

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ] = 3,48 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3,50 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3,62 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3,67 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ); 3,72 (s, 9H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,73 (s, 1H, H12); 4,32 (s, 1H, H8); 4,37 (s, 1H, H10); 4,45 (s, 1H, H6); 4,48 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 5,51 (s, 1H, H2); 5,54 (s, 1H, H4); 6,67-7,52 (m, 17H, Ar-H des Ph, Ar-H des *N*-Bz, Ar-H des COOPh)



## 7.2.2.5 Synthese der alkoholischen Dimere

## 7.2.2.5.1 Darstellung der Homodimere

**3,9-Dibenzyl-1,5,7,11-tetrakishydroxymethyl-6,12-bis(3-chlorphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (112)**

**112** wurde nach AAV9(a) aus **82** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Molare Masse: 682,24 g/mol

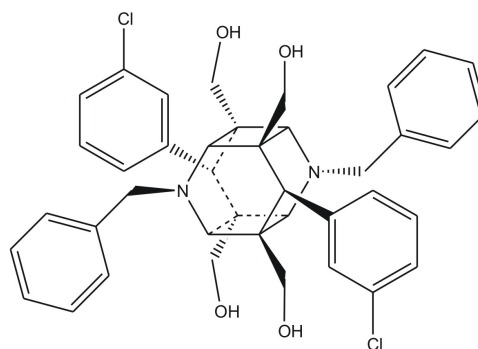
Ausbeute: 54,9%

Schmelzpunkt: 240 °C

MS (ESI, m/z): 684 (+M)

IR: 3352 (s, OH); 3061 (m, Aryl-H); 2926 (s, aliph. CH); 1592 (w, ar. C=C); 1436 (m, CH-Def.); 1348 (m, OH-Def.); 1265 (m, C-N); 1076 (s, CH<sub>2</sub>OH)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,94 (s, 2H, H<sub>4</sub> und H<sub>10</sub>); 3,04 (s, 2H, H<sub>2</sub> und H<sub>8</sub>); 3,15-3,19 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,48 (s, 2H, H<sub>6</sub>,H<sub>12</sub>); 4,09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,14 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,54 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 6,88-8,00 (m, 8H, Ar-H des Ph); 7,19-7,39 (m, 10H, Ar-H des *N*-Bz)

**3,9-Dibenzyl-1,5,7,11-tetrakishydroxymethyl-6,12-bis(3-bromphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (113)**

**113** wurde nach AAV9(a) aus **83** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

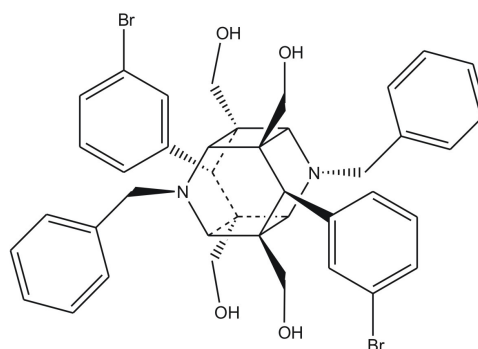
Summenformel: C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Molare Masse: 770,14 g/mol

Schmelzbereich: 200-203 °C

MS (ESI, m/z): 771 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,95 (m, 4H, H<sub>2</sub>; H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub> und H<sub>10</sub>); 3,02-3,16 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,49 (s, 2H, H<sub>6</sub>,H<sub>12</sub>); 4,09 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,54



(X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 6,88-8,14 (m, 8H, Ar-H des Ph); 7,18-7,31 (m, 10H, Ar-H des *N*-Bz)

**3,9-Dibenzyl-1,5,7,11-tetrakis(4-hydroxymethyl-2-(trifluoromethyl)phenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (114)**

**114** wurde nach AAV9(a) aus **84** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>42</sub>H<sub>40</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Molare Masse: 750,29 g/mol

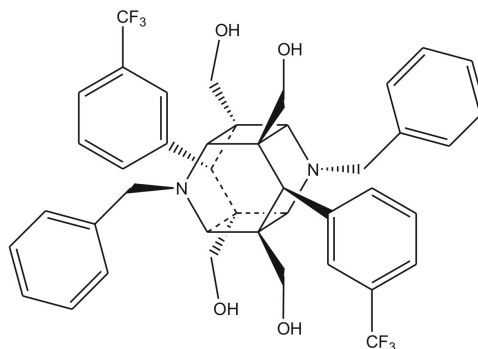
Ausbeute: 45,1 %

Schmelzbereich: 227-229 °C

MS (ESI, m/z): 751 (+M)

IR: 3209 (br, OH); 3068 (w, Aryl-H); 2918 (m, aliph. CH); 1733 (s, C=C); 1429 (m, CH-Def.); 1328 (m, OH-Def.); 1267 (m, C-N); 1220 (m, ar. CF<sub>3</sub>); 1077 (m, CH<sub>2</sub>OH)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,96 (s, 2H, H2 und H8); 2,98 (s, 2H, H4 und H10); 3,00-3,19 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,76 (s, 2H, H6 und H12); 4,11 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,60 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 7,12-7,45 (m, 18H, Ar-H des Ph und des *N*-Bz)



**3,9-Dibenzyl-1,5,7,11-tetrakis(1-naphthyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (115)**

**115** wurde nach AAV9(a) aus **85** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>48</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

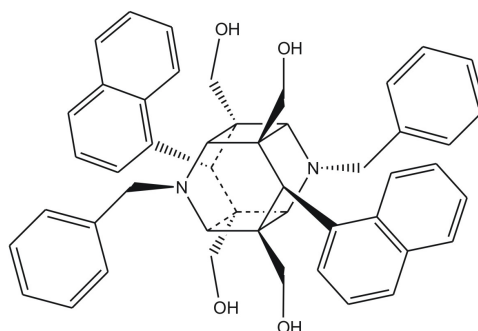
Molare Masse: 714,35 g/mol

Ausbeute: 54,8 %

Schmelzbereich: 243-245 °C

MS (ESI, m/z): 715 (+M)

IR: 3406 (br, OH); 3062 (w, Aryl-H); 2952 (s, aliph. CH); 1725 (s, C=C); 1429 (w, CH-Def.); 1377 (w, OH-def.); 1263 (m, C-N); 1090 (m, CH<sub>2</sub>OH)



$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,95-3,11 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,16 (s, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub> und H<sub>10</sub>); 3,49 (s, 2H, H<sub>6</sub> und H<sub>12</sub>); 4,29 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 4,45 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 7,12 („t“,  $^3J_{5/4} = ^3J_{5/6} = 7,8$  Hz, 4H, H<sub>5</sub> des Napht); 7,31 („t“,  $^3J_{9/8} = ^3J_{9/10} = 7,2$  Hz, 4H, H<sub>9</sub> des Napht); 7,37-7,46 (m, 10H, Ar-H des *N*-Bz); 7,49 („d“,  $^3J_{8/7} = 7,2$  Hz, 4H, H<sub>8</sub> des Napht); 7,62 („d“,  $^3J_{7/8} = 8,1$  Hz, 4H, H<sub>7</sub> des Napht); 7,79 („d“,  $^3J_{4/5} = 8,3$  Hz, 4H, H<sub>4</sub> des Napht); 8,33 („d“,  $^3J_{10/9} = 8,3$  Hz, 4H, H<sub>10</sub> des Napht); 8,51 („d“,  $^3J_{6/5} = 7,4$  Hz, 4H, H<sub>6</sub> des Napht)

**3,9-Bis(1-naphtyl)-1,5,7,11-tetrakishydroxymethyl-6,12-diphenyl-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (116)**

**116** wurde nach AAV9(a) aus **86** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>48</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

Molare Masse: 714,35 g/mol

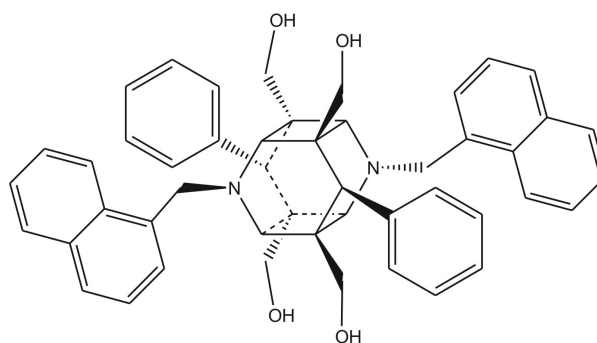
Ausbeute: 66,9%

Schmelzbereich: 243-245 °C

MS (ESI, m/z): 715 (+M)

IR: 3440 (br, OH); 3059 (s, Aryl-H); 2953 (s, aliphatic CH); 1727 (m, C=C); 1455 (m, CH-Def.); 1377 (m, OH-Def.); 1264 (m, C-N); 1066 (m, CH<sub>2</sub>OH)

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 3,01-3,22 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,17 (s, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub> und H<sub>10</sub>); 3,44 (s, 2H, H<sub>6</sub> und H<sub>12</sub>); 3,73 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,55 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 6,74 („t“,  $^3J_{5/4} = ^3J_{5/6} = 7,3$  Hz, 4H, H<sub>5</sub> des Napht); 6,97 („t“,  $^3J_{9/8} = ^3J_{9/10} = 7,4$  Hz, 4H, H<sub>9</sub> des Napht); 7,17 („d“,  $^3J_{8/7} = 7,8$  Hz, 4H, H<sub>8</sub> des Napht); 7,28-7,51 (m, 10H, Ar-H des *N*-Bz); 7,55 („d“,  $^3J_{6/5} = 7,8$  Hz, 4H, H<sub>6</sub> des Napht); 7,83 („d“,  $^3J_{7/8} = 8,3$  Hz, 4H, H<sub>7</sub> des Napht); 7,96 („d“,  $^3J_{4/5} = 8,1$  Hz, 4H, H<sub>4</sub> des Napht); 8,08 („d“,  $^3J_{10/9} = 7,4$  Hz, 4H, H<sub>10</sub> des Napht)



**3,9-Bis(3-methoxybenzyl)-1,5,7,11-tetrakis(3-methoxyphenyl)-6,12-bis(3-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (117)**

**117** wurde nach AAV9(a) aus **87** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>44</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

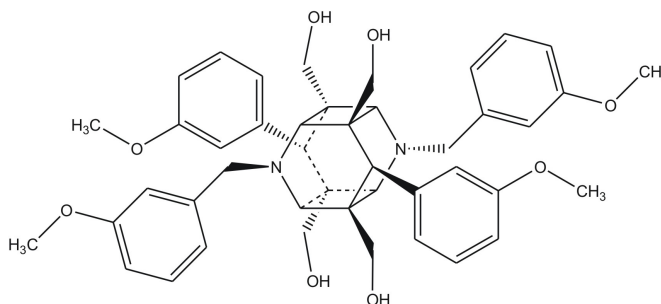
Molare Masse: 734,36 g/mol

Schmelzbereich: 98-100 °C

MS (ESI, m/z): 735 (+M)

IR: 3428 (br, OH); 3001 (w, Aryl-H); 2954 (s, aliphatic CH); 2869 (s, CH<sub>3</sub>); 1597 (m, C=C); 1455 (m, CH-Def.); 1378 (m, OH-Def.); 1259 (m, C-N); 1073 (m, CH<sub>2</sub>OH)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,96 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub> und H<sub>10</sub>); 3,09-3,18 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,52 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,58 (m, 2H, H<sub>6</sub> und H<sub>12</sub>); 3,63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,10-4,17 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,39-4,44 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 6,62-7,48 (m, 8H, Ar-H des Ph); 6,83-6,92 (m, 8H, Ar-H des N-Bz)



**3,9-Bis(4-methoxybenzyl)-1,5,7,11-tetrakis(4-methoxyphenyl)-6,12-bis(3-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (118)**

**118** wurde nach AAV9(a) aus **88** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>44</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

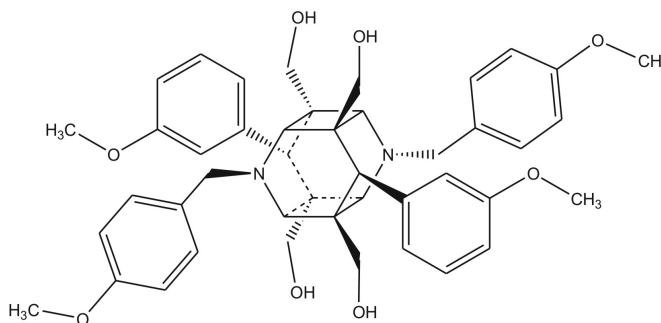
Molare Masse: 734,36 g/mol

Ausbeute: 37,8 %

Schmelzbereich: 206-208 °C

MS (ESI, m/z): 733 (-M)

IR: 3376 (br, OH); 3006 (w, Aryl-H); 2953 (s, aliphatic CH); 2835 (s, CH<sub>3</sub>); 1607 (m, C=C); 1463 (m, CH-Def.); 1259 (m, C-N); 1073 (m, CH<sub>2</sub>OH)



EA: berechnet: C 71,91 %, H 6,86 %, N 3,81 %

gefunden: C 69,63 %, H 6,72 %, N 3,90 %

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,90 (s, 2H, H4 und H10); 2,93 (s, 2H, H2, und H8); 3,06-3,21 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,57 (m, 2H, H6 und H12); 3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,03 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,37-4,39 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 6,61-7,53 (m, 8H, Ar-H des Ph); 6,86 (m, 4H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des *N*-Bz); 7,25 (m, 4H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des *N*-Bz)

### 3,9-Bis(3,4-dimethoxybenzyl)-1,5,7,11-tetrakishydroxymethyl-6,12-bis(3-methoxyphenyl)-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (119)

**119** wurde nach AAV9(a) aus **89** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>46</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

Molare Masse: 794,38 g/mol

Ausbeute: 40,5 %

Schmelzbereich: 200-203 °C

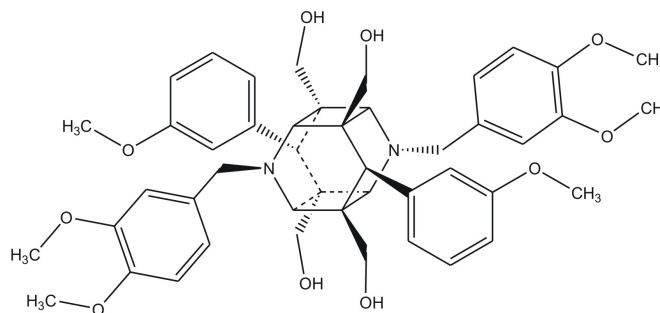
MS (ESI, m/z): 817 (+M)

IR: 3536 (br, OH); 3071 (w, Aryl-H); 2933 (s, aliphatic CH); 2830 (m, CH<sub>3</sub>); 1603 (m, C=C); 1464 (m, CH-Def.); 1259 (s, C-N); 1027 (m, CH<sub>2</sub>OH)

EA: berechnet: C 69,50 %, H 6,85 %, N 3,52 %

gefunden: C 69,00 %, H 6,67 %, N 3,77 %

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,93-2,97 (m, 4H, H2, H4, H8 und H10); 3,09-3,21 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,53 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,58 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,59 (s, 2H, H6 und H12); 3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,07 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,36-4,409 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 6,63-7,48 (m, 8H, Ar-H des Ph); 6,79-6,87 (m, 6H, Ar-H des *N*-Bz)



**3,9-Bis(3-methoxybenzyl)-1,5,7,11-tetrakis(4-methoxyphenyl)-6,12-bis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (120)**

**120** wurde nach AAV9(a) aus **90** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>44</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molare Masse: 734,36 g/mol

Ausbeute: 37,8 %

Schmelzbereich: 203-205 °C

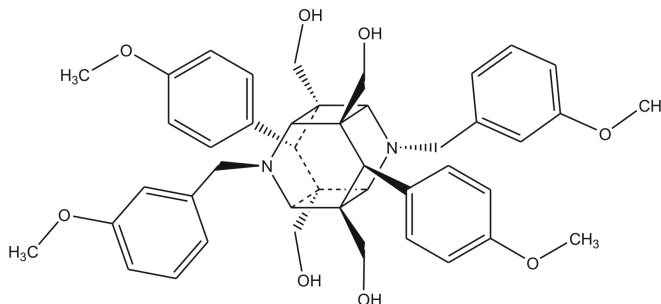
MS (ESI, m/z): 735 (+M)

IR: 3442 (br, OH); 3068 (w, Aryl-H); 2915 (s, aliphatic CH); 2835 (m, CH<sub>3</sub>); 1608 (m, C=C); 1455 (m, CH-Def.); 1252 (s, C-N); 1038 (m, CH<sub>2</sub>OH)

EA: berechnet: C 71,91 %, H 6,86 %, N 3,81 %

gefunden: C 68,87 %, H 6,90 %, N 3,548 %

<sup>1</sup>H-NMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,92 (s, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub> und H<sub>10</sub>); 3,09-3,19 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,58 (s, 2H, H<sub>6</sub> und H<sub>12</sub>); 3,64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,08 (m, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,39 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 6,52 („d“, <sup>3</sup>J<sub>Ar-H</sub> = 8,6 Hz, 2H, H<sub>5</sub> des Ph); 6,68 („d“, <sup>3</sup>J<sub>Ar-H</sub> = 8,4 Hz, 2H, H<sub>3</sub> des Ph); 6,78 („d“, <sup>3</sup>J<sub>Ar-H</sub> = 8,0 Hz, 2H, H<sub>2</sub> des Ph); 6,85-7,22 (m, 4H, Ar-H des *N*-Bz); 7,01 („d“, <sup>3</sup>J<sub>Ar-H</sub> = 8,6 Hz, 2H, H<sub>6</sub> des Ph)



**3,9-Bis(4-methoxybenzyl)-1,5,7,11-tetrakis(4-methoxyphenyl)-6,12-bis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (121)**

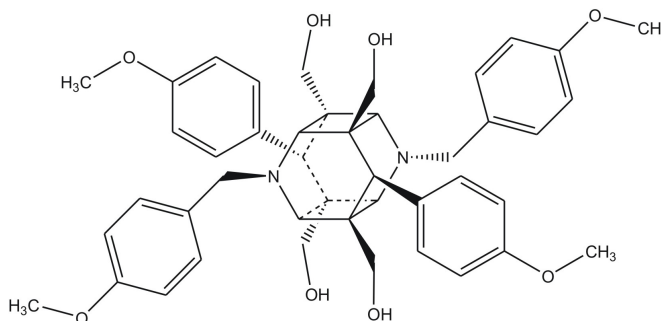
**121** wurde nach AAV9(a) aus **91** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>44</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molare Masse: 734,36 g/mol

MS (ESI, m/z): 757 (+M)

IR: 3357 (br, OH); 3081 (w, Aryl-H); 2926 (m, aliphatic CH); 2835 (m,





CH<sub>3</sub>); 1609 (m, C=C); 1462 (m, CH-Def.); 1246 (s, C-N); 1077 (m, CH<sub>2</sub>OH)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,89 (s, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub> und H<sub>10</sub>); 3,05-3,16 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,57 (s, 2H, H<sub>6</sub> und H<sub>12</sub>); 3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,02 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,36 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 6,53 („d“, <sup>3</sup>J<sub>Ar-H</sub> = 8,7 Hz, 2H, H<sub>5</sub> des Ph); 6,67 („d“, <sup>3</sup>J<sub>Ar-H</sub> = 8,4 Hz, 2H, H<sub>3</sub> des Ph); 6,88 (m, 4H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des *N*-Bz); 7,17 („d“, <sup>3</sup>J<sub>Ar-H</sub> = 8,4 Hz, 2H, H<sub>2</sub> des Ph); 7,24 (m, 4H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des *N*-Bz); 7,70 („d“, <sup>3</sup>J<sub>Ar-H</sub> = 8,7 Hz, 2H, H<sub>6</sub> des Ph)

### 3,9-Bis(3,4-dimethoxybenzyl)-1,5,7,11-tetrakis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (122)

**122** wurde nach AAV9(a) aus **92** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>44</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

Molare Masse: 794,38 g/mol

Ausbeute: 19,5%

Schmelzbereich: 204-206 °C

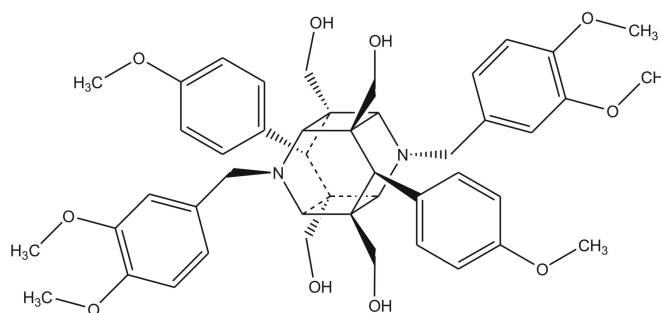
MS (ESI, m/z): 817 (+M)

IR: 3536 (br, OH); 3072 (w, Aryl-H); 2954 (s, aliphatic CH); 2837 (m, CH<sub>3</sub>); 1607 (m, C=C); 1463 (m, CH-Def.); 1259 (s, C-N); 1072 (m, CH<sub>2</sub>OH)

EA: berechnet: C 69,50 %, H 6,85 %, N 3,52 %

gefunden: C 67,37 %, H 6,87 %, N 3,53 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,91 (s, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub> und H<sub>10</sub>); 3,10-3,20 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,58 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,61 (s, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>12</sub>); 3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,05 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,35 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 6,57 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>5</sub> des Ph); 6,67 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> des Ph); 6,80-6,86 (m, 6H, Ar-H des *N*-Bz); 7,21 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> des Ph); 7,72 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>6</sub> des Ph)



**3,9-Bis(3-methoxybenzyl)-1,5,7,11-tetrakishydroxymethyl-6,12-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (123)**

**123** wurde nach AAV9(a) aus **93** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>44</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

Molare Masse: 794,38 g/mol

Ausbeute: 27,9 %

Schmelzbereich: 179-181,5 °C

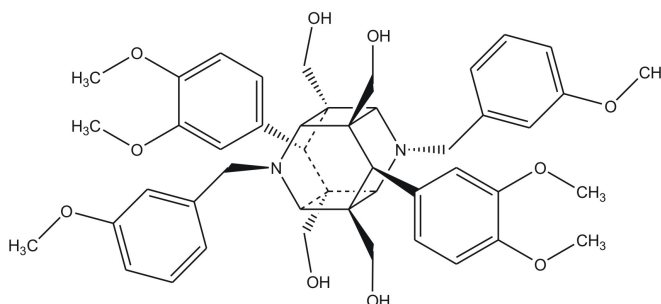
MS (ESI, m/z): 817 (+M)

IR: 3478 (br, OH); 3072 (w, Aryl-H); 2930 (s, aliphatic CH); 2869 (m, CH<sub>3</sub>); 1599 (m, C=C); 1463 (m, CH-Def.); 1258 (s, C-N); 1073 (m, CH<sub>2</sub>OH)

EA: berechnet: C 69,50 %, H 6,85 %, N 3,52 %

gefunden: C 67,21 %, H 6,69 %, N 3,32 %

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,91 (m, 2H, H4 und H10); 3,05 (m, 2H, H2 und H8); 3,19-3,24 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,44 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,53 (s, 2H, H6, H12); 3,64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,08 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,40 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 6,68-7,40 (m, 6H, Ar-H des Ph); 6,80-6,89 (m, 8H, Ar-H des *N*-Bz)



**3,9-Bis(4-methoxybenzyl)-1,5,7,11-tetrakishydroxymethyl-6,12-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (124)**

**124** wurde nach AAV9(a) aus **94** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

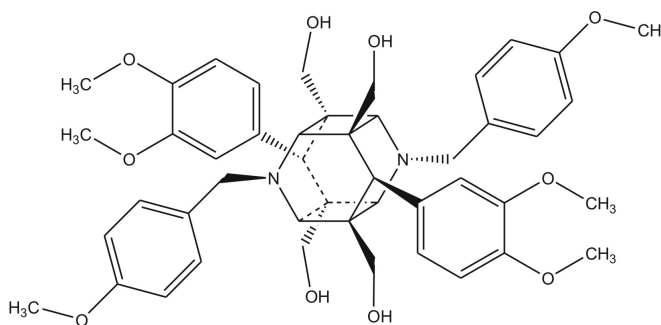
Summenformel: C<sub>44</sub>H<sub>53</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>

Molare Masse: 794,38 g/mol

Ausbeute: 35,8 %

Schmelzbereich: 206-208 °C

MS (ESI, m/z): 817 (+M)



IR: 3487 (br, OH); 3071 (w, Aryl-H); 2929 (m, aliphatic.CH); 2868 (m, CH<sub>3</sub>); 1609 (m, C=C); 1463 (m, CH-Def.); 1249 (s, C-N); 1073 (m, CH<sub>2</sub>OH)

EA: berechnet: C 69,50 %, H 6,85 %, N 3,52 %

gefunden: C 68,48 %, H 6,60 %, N 3,52 %

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,91 (m, 2H, H<sub>4</sub> und H<sub>10</sub>); 3,01 (m, 2H, H<sub>2</sub> und H<sub>8</sub>); 3,11-3,16 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,53 (s, 2H, H<sub>6</sub>,H<sub>12</sub>); 3,70 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,02 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 4,36 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 6,53-7,44 (m, 6H, Ar-H des Ph); 6,86 (m, 4H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des *N*-Bz); 7,23 (m, 4H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des *N*-Bz)

**3,9-Bis(3,4-dimethoxybenzyl)-1,5,7,11-tetrakis-hydroxymethyl-6,12-bis(3,4-dimethoxyphenyl)-3,9-diaza-hexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (125)**

**125** wurde nach AAV9(a) aus **95** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>42</sub>H<sub>59</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>

Molare Masse: 854,5 g/mol

Ausbeute: 90,3 %

Schmelzpunkt: 229,5 °C

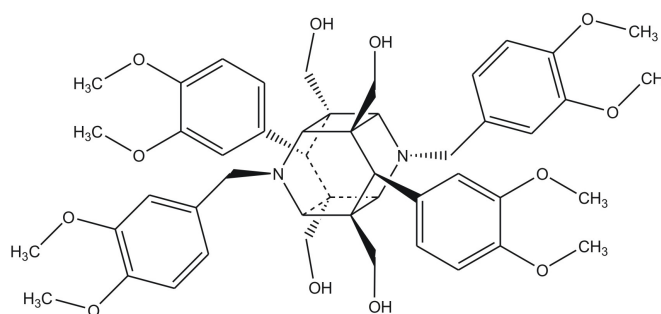
MS (ESI, m/z): 877 (+M)

IR: 3323 (br, OH); 3018 (w, Aryl-H); 2926 (m, aliphatic.CH); 2835 (m, CH<sub>3</sub>); 1594 (m, C=C); 1463 (m, CH-Def.); 1255 (s, C-N); 1072 (m, CH<sub>2</sub>OH)

EA: berechnet: C 67,43 %, H 6,84 %, N 3,28 %

gefunden: C 67,24 %, H 6,60 %, N 3,22 %

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,91 (m, 2H, H<sub>4</sub> und H<sub>10</sub>); 3,01 (m, 2H, H<sub>2</sub> und H<sub>8</sub>); 3,12-3,20 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,54 (s, 2H, H<sub>6</sub>,H<sub>12</sub>); 3,59 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4,05 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,36 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 6,57-7,43 (m, 6H, Ar-H des Ph); 6,80-6,93 (m, 6H, Ar-H des *N*-Bz)



**3,9-Dibenzyl-1,5,7,11-tetrakis(3-benzyloxy-4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (126)**

**126** wurde nach AAV9(a) aus **96** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>56</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molare Masse: 886,42 g/mol

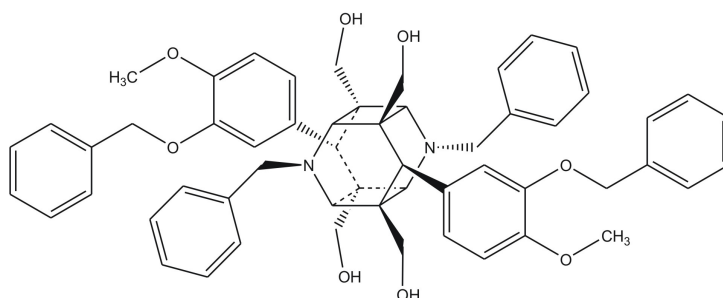
Ausbeute: 20,3 %

Schmelzbereich: 213-215 °C

MS (ESI, m/z): 887 (+M)

IR: 3449 (br, OH); 3081 (w, Aryl-H); 2919 (w, aliphatic CH); 2865 (w, CH<sub>3</sub>); 1587 (m, C=C); 1454 (m, CH-Def.); 1255 (s, C-N); 1072 (m, CH<sub>2</sub>OH)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,88 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>8</sub> und H<sub>10</sub>); 3,09-3,15 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,40 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,74 (s, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>12</sub>); 4,11 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,38 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 4,81 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,71-7,36 (m, 26H, Ar-H des Ph, des O-Bz und des N-Bz)



**3,9-Dibenzyl-1,5,7,11-tetrakis(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (127)**

**127** wurde nach AAV9(a) aus **97** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>56</sub>H<sub>58</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molare Masse: 886,42 g/mol

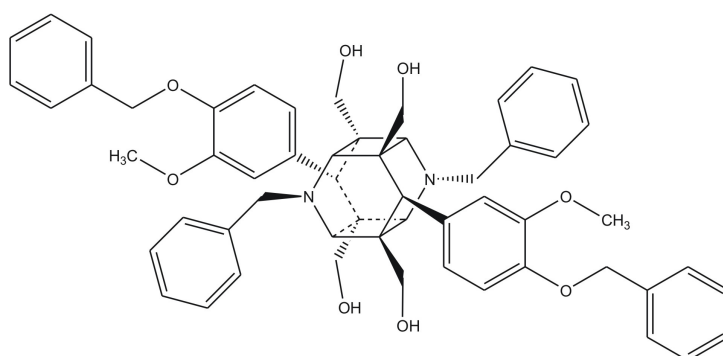
Ausbeute: 56,1 %

Schmelzbereich: 235-238 °C

MS (ESI, m/z): 887 (+M)

IR: 3448 (br, OH); 3071 (w, Aryl-H); 2916 (w, aliphatic CH); 2871 (w, CH<sub>3</sub>); 1584 (m, C=C); 1455 (m, CH-Def.); 1253 (s, C-N); 1072 (m, CH<sub>2</sub>OH)

EA: berechnet: C 75,82 %, H 6,59 %, N 3,16 %



gefunden: C 73,5 %, H 6,58 %, N 3,02 %

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,89 (m, 2H, H4 und H10); 3,03 (m, 2H, H2 und H8); 3,13-3,21 (AB-Teil des ABX-Systems, 8H, CH<sub>2</sub>OH); 3,71 (s, 2H, H6,H12); 3,73 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 4,08 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,20 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,41 (X-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 5,00 (s, 4H, CH<sub>2</sub>); 6,57-7,44 (m, 26H, Ar-H des Ph, des *O*-Bz und des *N*-Bz)

### 7.2.2.5.2 Darstellung der Homodimere aus unsymmetrisch substituierten Monomeren

#### 3,9-Dibenzyl-1,11-dikishydroxymethyl-6,12-bis(4-methylphenyl)-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (128)

**128** wurde nach AAV9(a) aus **98** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

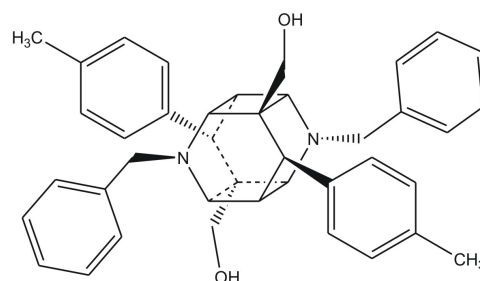
Summenformel: C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

Molare Masse: 598,31 g/mol

MS (ESI, m/z): 599 (+M)

$^1\text{HNMR}$ :  $\delta$  [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,50

(3H, CH<sub>3</sub> überlagert vom DMSO-Peak); 3,24 (s, 2H, H4 und H8); 3,28 (s, 2H, H2 und H10); 3,40-3,48 (AB-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 3,52 (s, 2H, H6,H12); 3,62 (s, 1H, H5); 3,64 (s, 1H, H7); 3,69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 3,79 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,69 (X-Teil des ABX-Systems, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 6,39 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H5 des Ph); 6,85 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 des Ph); 7,02 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 des Ph); 7,03 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H6 des Ph); 7,11-7,35 (m, 10H, Ar-H des *N*-Bz)



### 3,9-Dibenzyl-1,11-dikishydroxymethyl-6,12-bis(2-methoxyphenyl)-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (129)

**129** wurde nach AAV9(a) aus **99** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>40</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

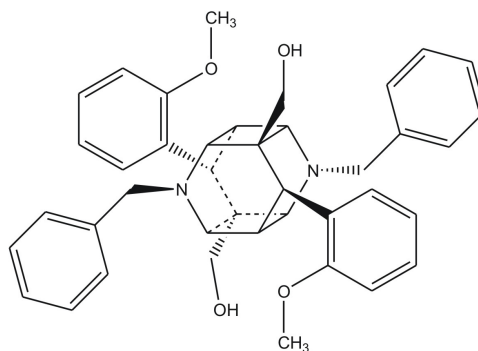
Molare Masse: 614,31 g/mol

Ausbeute: 16,9 %

Schmelzbereich: 238-239 °C

MS (ESI, m/z): 615 (+M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 3,25 (s, 2H, H4 und H8); 3,27 (s, 2H, H2 und H10); 3,44-3,47 (AB-Teil des ABX-Systems, 4H, CH<sub>2</sub>OH); 3,49 (s, 2H, H6,H12); 3,80 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 3,97 (d, <sup>3</sup>J<sub>H/H</sub> = 1,9 Hz, H5 und H7); 4,03 (d, <sup>2</sup>J<sub>HB/HA</sub> = 13,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>B); 4,09 (d, <sup>2</sup>J<sub>HA/HB</sub> = 13,5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>A); 4,40 (X-Teil des ABX-Systems, 2H, CH<sub>2</sub>OH); 6,71 („t“, <sup>3</sup>J<sub>4/3</sub> = <sup>3</sup>J<sub>4/5</sub> = 7,4 Hz, 2H, H4 des Ph); 6,87 („d“, <sup>3</sup>J<sub>3/4</sub> = 8,0 Hz, 2H, H3 des Ph); 7,09 („t“, <sup>3</sup>J<sub>5/4</sub> = <sup>3</sup>J<sub>5/6</sub> = 8,1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>5/3</sub> = 1,5 Hz, 2H, H5 des Ph); 7,19-7,27 (m, 10H, Ar-H des N-Bz); 7,42 („d“, <sup>3</sup>J<sub>6/5</sub> = 7,5 Hz, <sup>4</sup>J<sub>6/4</sub> = 1,4 Hz, 2H, H6 des Ph)



#### 7.2.2.5.3 Darstellung der Heterodimere

### 1,5,7,11-Tetrakishydroxymethyl-3-(4-methoxybenzyl)-9-tert.butylcarbonyl-6-phenyl-12-(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (132)

**132** wurde nach AAV9(a) aus **101** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

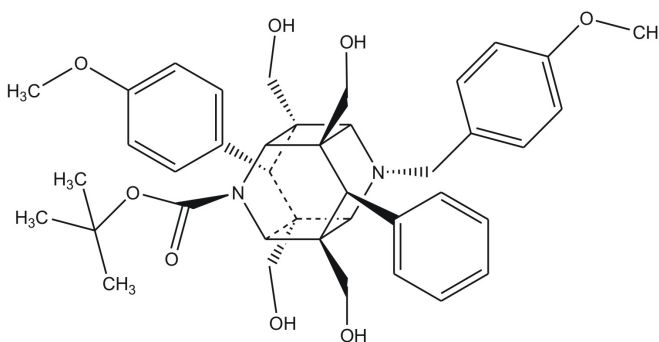
Summenformel: C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molare Masse: 684,34 g/mol

Schmelzbereich: 140-142 °C

MS (ESI, m/z): 684 (M)

<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 1,41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)); 2,64 (s, 1H, H12); 2,89



(AB-Teil des ABX-Systems,  ${}^2J_{B/A} = 12,0$  Hz,  ${}^3J_{B/OH} = 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_B$  an C7 o. C1); 2,92 (AB-Teil des ABX-Systems,  ${}^2J_{A/B} = 12,0$  Hz,  ${}^3J_{A/OH} = 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_A$  an C7 o. C1); 2,95 (AB-Teil des ABX-Systems,  ${}^2J_{B/A} = 10,0$  Hz,  ${}^3J_{B/OH} = 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_B$  an C1 o. C7); 3,00 (AB-Teil des ABX-Systems,  ${}^2J_{B/A} = 10,0$  Hz,  ${}^3J_{B/OH} = 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_B$  an C11 o. C5); 3,11 (AB-Teil des ABX-Systems,  ${}^2J_{B/A} = 11,7$  Hz,  ${}^3J_{B/OH} = 4,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_A$  an C5 o. C11); 3,19 (AB-Teil des ABX-Systems,  ${}^2J_{A/B} = 10,0$  Hz,  ${}^3J_{A/OH} = 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_A$  an C1 o. C7); 3,49 (s, 1H, H6); 3,51 (AB-Teil des ABX-Systems,  ${}^2J_{A/B} = 11,7$  Hz,  ${}^3J_{A/OH} = 4,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_A$  an C5 o. C11); 3,59 (AB-Teil des ABX-Systems,  ${}^2J_{A/B} = 10,0$  Hz,  ${}^3J_{A/OH} = 4,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_A$  an C11 o. C5); 3,70 (s, 1H, H2); 3,71 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,79 (s, 1H, H4); 4,04 (s, 3H,  $\text{CH}_2$  und H10); 4,12 (s, 1H, H8); 4,40 (X Teil des ABX-Systems, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$  an C1 o. C7); 4,44 (X Teil des ABX-Systems, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$  an C1 o. C7); 4,51 (X Teil des ABX-Systems, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$  an C5 o. C11); 4,55 (X Teil des ABX-Systems, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$  an C5 o. C11); 6,69 (BB'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H3 und H5 des Ph); 6,79 (AA'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H2 und H6 des Ph); 6,90 (BB'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H3 und H5 des *N*-Bz); 6,99-8,00 (m, 5H, Ar-H des Ph); 7,29 (AA'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H2 und H6 des *N*-Bz)

### 1,5,7,11-Tetrakis(hydroxymethyl)-3-benzyl-9-*tert.*butylcarbonyl-6,12-bis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazaheptacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (133)

**133** wurde nach AAV9(a) aus **102** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

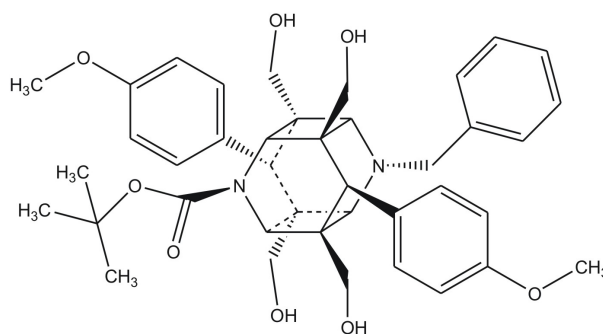
Summenformel: C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molare Masse: 684,34 g/mol

Schmelzbereich: 140-142 °C

MS (ESI, m/z): 684 (M)

<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 1,41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)); 2,59 (s, 1H, H12); 2,89 (AB-Teil des ABX-Systems,  ${}^2J_{B/A} = 12,0$  Hz,  ${}^3J_{B/OH} = 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_B$  an C7 o. C1); 2,92 (AB-Teil des ABX-Systems,  ${}^2J_{A/B} = 12,0$  Hz,  ${}^3J_{A/OH} = 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_A$  an C7 o. C1); 2,97 (AB-Teil des ABX-Systems,  ${}^2J_{B/A} = 10,0$  Hz,  ${}^3J_{B/OH} = 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_B$  an C1 o. C7); 3,01 (AB-Teil des ABX-Systems,  ${}^2J_{B/A} = 10,0$  Hz,  ${}^3J_{B/OH} = 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_B$  an C11 o. C5); 3,16 (AB-Teil des ABX-Systems,  ${}^2J_{B/A} = 11,7$  Hz,  ${}^3J_{B/OH} = 4,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_A$  an C5 o. C11); 3,20 (AB-Teil des ABX-Systems,  ${}^2J_{A/B} = 10,0$  Hz,  ${}^3J_{A/OH} = 4,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_A$  an C1 o. C7); 3,49





(s, 1H, H6); 3,50 (AB-Teil des ABX-Systems,  $^2J_{A/B} = 11,7$  Hz,  $^3J_{A/OH} = 4,0$  Hz, 1H, **CH<sub>A</sub>** an C5 o. C11); 3,60 (AB-Teil des ABX-Systems,  $^2J_{A/B} = 10,0$  Hz,  $^3J_{A/OH} = 4,0$  Hz, 1H, **CH<sub>A</sub>** an C11 o. C5); 3,68 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**); 3,70 (s, 1H, H2); 3,71 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**); 3,78 (s, 1H, H4); 4,04 (s, 1H, H8); 4,10 (s, 3H, **CH<sub>2</sub>** und H10); 4,39 (X Teil des ABX-Systems, 1H, **CH<sub>2</sub>OH** an C1 o. C7); 4,42 (X Teil des ABX-Systems, 1H, **CH<sub>2</sub>OH** an C1 o. C7); 4,53 (X Teil des ABX-Systems, 1H, **CH<sub>2</sub>OH** an C5 o. C11); 4,56 (X Teil des ABX-Systems, 1H, **CH<sub>2</sub>OH** an C5 o. C11); 6,53 (BB'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H3 und H5 des Ph); 6,65 (BB'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H3 und H5 des Ph); 6,77 (AA'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H2 und H6 des Ph); 6,91-7,86 (m, 5H, Ar-H des *N*-Bz); 7,33 (AA'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H2 und H6 des Ph)

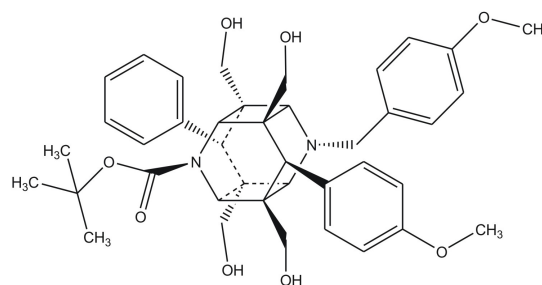
**1,5,7,11-Tetrakishydroxymethyl-3-(4-methoxybenzyl)-9-*tert.*butylcarbonyl-6-(4-methoxyphenyl)-12-phenyl-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (134)**

**134** wurde nach AAV9(a) aus **103** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molare Masse: 684,34 g/mol

MS (ESI, m/z): 684 (M)



<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 1,42 (s, 9H, C(**CH<sub>3</sub>**)); 2,66 (s, 1H, H12); 2,92 (AB-Teil des ABX-Systems,  $^2J_{B/A} = 10,8$  Hz,  $^3J_{B/OH} = 4,3$  Hz, 1H, **CH<sub>B</sub>** an C7 o. C1); 2,96 (m, 2H, **CH<sub>A</sub>** an C7 o. C1 und H6); 3,02 (AB-Teil des ABX-Systems,  $^2J_{B/A} = 10,5$  Hz,  $^3J_{B/OH} = 4,3$  Hz, 1H, **CH<sub>B</sub>** an C1 o. C7); 3,08 (AB-Teil des ABX-Systems,  $^2J_{B/A} = 10,3$  Hz,  $^3J_{B/OH} = 4,3$  Hz, 1H, **CH<sub>B</sub>** an C11 o. C5); 3,14 (AB-Teil des ABX-Systems,  $^2J_{B/A} = 11,3$  Hz,  $^3J_{B/OH} = 4,3$  Hz, 1H, **CH<sub>A</sub>** an C5 o. C11); 3,16 (AB-Teil des ABX-Systems,  $^2J_{A/B} = 10,5$  Hz,  $^3J_{A/OH} = 4,3$  Hz, 1H, **CH<sub>A</sub>** an C1 o. C7); 3,54 (AB-Teil des ABX-Systems,  $^2J_{A/B} = 11,3$  Hz,  $^3J_{A/OH} = 4,3$  Hz, 1H, **CH<sub>A</sub>** an C5 o. C11); 3,63 (AB-Teil des ABX-Systems,  $^2J_{A/B} = 10,3$  Hz,  $^3J_{A/OH} = 4,3$  Hz, 1H, **CH<sub>A</sub>** an C11 o. C5); 3,65 (s, 1H, H2); 3,68 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**); 3,74 (s, 3H, **OCH<sub>3</sub>**); 3,86 (s, 1H, H4); 4,08 (s, 1H, H8); 4,14 (s, 2H, **CH<sub>2</sub>**); 4,16 (s, 1H, H10); 4,42 (X Teil des ABX-Systems, 1H, **CH<sub>2</sub>OH** an C1 o. C7); 4,46 (X Teil des ABX-Systems, 1H, **CH<sub>2</sub>OH** an C1 o. C7); 4,56 (X Teil des ABX-Systems, 1H, **CH<sub>2</sub>OH** an C5 o. C11); 4,60 (X Teil des ABX-Systems, 1H, **CH<sub>2</sub>OH** an C5 o. C11); 6,53 (BB'-Teil des AA'BB'-



Systems, 2H, H3 und H5 des Ph); 6,90 (BB'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H3 und H5 des N-Bz); 7,29 (AA'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H2 und H6 des N-Bz); 7,33 (AA'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H2 und H6 des Ph); 6,96-7,98 (m, 5H, Ar-H des Ph)

**1,5,7,11-Tetrakishydroxymethyl-3-(4-methoxybenzyl)-9-tert.butylcarbonyl-6,12-bis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (135)**

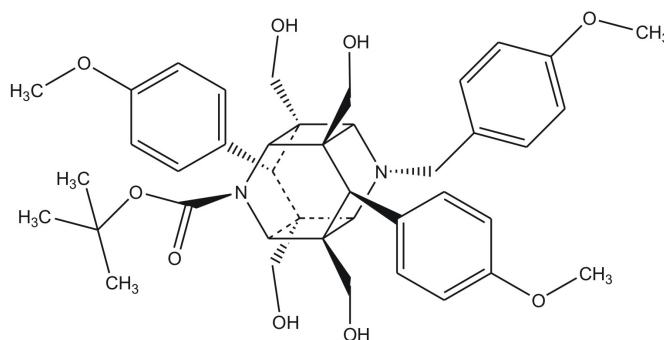
**135** wurde nach AAV9(a) aus **104** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>41</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>

Molare Masse: 714,35 g/mol

Schmelzbereich: 138-140 °C

MS (ESI, m/z): 714 (M)



<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 1,40 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)); 2,58 (s, 1H, H<sub>12</sub>); 2,89 (AB-Teil des ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>B/A</sub> = 12,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>B/OH</sub> = 4,5 Hz, 1H, CH<sub>B</sub> an C7 o. C1); 2,92 (AB-Teil des ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>A/B</sub> = 12,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>A/OH</sub> = 4,5 Hz, 1H, CH<sub>A</sub> an C7 o. C1); 2,96 (AB-Teil des ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>B/A</sub> = 10,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>B/OH</sub> = 4,5 Hz, 1H, CH<sub>B</sub> an C1 o. C7); 3,01 (AB-Teil des ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>B/A</sub> = 10,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>B/OH</sub> = 4,5 Hz, 1H, CH<sub>B</sub> an C11 o. C5); 3,10 (AB-Teil des ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>B/A</sub> = 11,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>B/OH</sub> = 4,0 Hz, 1H, CH<sub>A</sub> an C5 o. C11); 3,17 (AB-Teil des ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>A/B</sub> = 10,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>A/OH</sub> = 4,5 Hz, 1H, CH<sub>A</sub> an C1 o. C7); 3,49 (s, 1H, H<sub>6</sub>); 3,51 (AB-Teil des ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>A/B</sub> = 11,7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>A/OH</sub> = 4,0 Hz, 1H, CH<sub>A</sub> an C5 o. C11); 3,59 (AB-Teil des ABX-Systems, <sup>2</sup>J<sub>A/B</sub> = 10,0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>A/OH</sub> = 4,0 Hz, 1H, CH<sub>A</sub> an C11 o. C5); 3,69 (s, 4H, OCH<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>); 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,78 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 4,03 (s, 3H, CH<sub>2</sub> und H<sub>10</sub>); 4,10 (s, 1H, H<sub>8</sub>); 4,37 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C1 o. C7); 4,41 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C1 o. C7); 4,50 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C5 o. C11); 4,54 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C5 o. C11); 6,60 (BB'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H3 und H5 des Ph); 6,67 (BB'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H3 und H5 des Ph); 6,78 (AA'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H2 und H6 des Ph); 6,90 (BB'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H3 und H5 des N-Bz); 7,28 (AA'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H2 und H6 des N-Bz); 7,33 (AA'-Teil des AA'BB'-Systems, 2H, H2 und H6 des Ph)

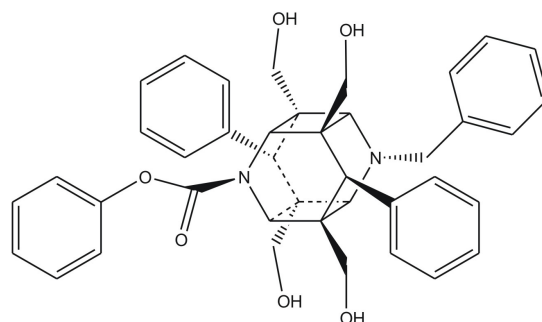
**1,5,7,11-Tetrakishydroxymethyl-3-benzyl-9-ethoxycarbonylphenyl-6,12-bisphenyl-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (136)**

**136** wurde nach AAV9(b) aus **105** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>40</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>

Molare Masse: 614,3 g/mol

MS (ESI, m/z): 637 (+M)



<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,64 (s, 1H, H<sub>12</sub>); 2,94 (s, 2H, H<sub>6</sub>); 3,01 (m, 1H, CH<sub>B</sub> an C7 o. C1); 3,05 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C7 o. C1); 3,13 (m, 1H, CH<sub>B</sub> an C1 o. C7); 3,24 (m, 1H, CH<sub>B</sub> an C11 o. C5); 3,27 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C5 o. C11); 3,30 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C1 o. C7); 3,59 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C5 o. C11); 3,67 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C11 o. C5); 3,95 (s, 1H, H<sub>2</sub> und H<sub>4</sub>); 4,17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,24 (s, 1H, H<sub>8</sub>); 4,39 (s, 1H, H<sub>10</sub>); 4,61 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C1 o. C7); 4,65 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C1 o. C7); 4,72 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C5 o. C11); 4,77 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C5 o. C11); 7,05-7,51 (m, 20H, Ar-H des Ph, Ar-H des N-Bz, Ar-H des COOPh)

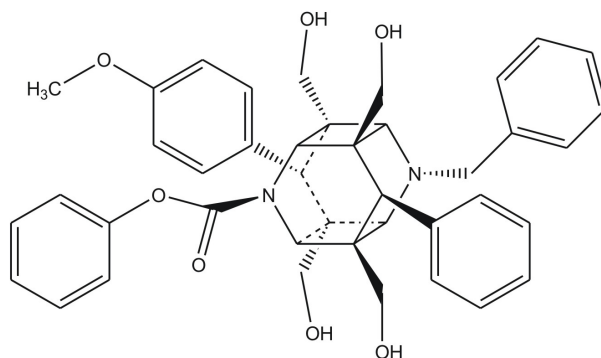
**1,5,7,11-Tetrakishydroxymethyl-3-benzyl-9-ethoxycarbonylphenyl-6-phenyl-12-(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahehexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (137)**

**137** wurde nach AAV9(b) aus **106** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>

Molare Masse: 704,31 g/mol

MS (ESI, m/z): 727 (+M)



<sup>1</sup>HNMR:  $\delta$  [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,62 (s, 1H, H<sub>12</sub>); 2,87 (m, 1H, CH<sub>B</sub> an C7 o. C1); 2,90 (s, 2H, H<sub>6</sub>); 2,93 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C7 o. C1); 3,02 (m, 1H, CH<sub>B</sub> an C1 o. C7); 3,10 (m, 1H, CH<sub>B</sub> an C11 o. C5); 3,13 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C5 o. C11); 3,18 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C1 o. C7); 3,54 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C5 o. C11); 3,63 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C11 o. C5); 3,74 (s, 3H,

OCH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 1H, H2); 3,86 (s, 1H, H4); 4,06 (s, 1H, H8); 4,07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,19 (s, 1H, H10); 4,56 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C1 o. C7); 4,60 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C1 o. C7); 4,64 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C5 o. C11); 4,70 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C5 o. C11); 6,68 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 6,81 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 7,01 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph); 7,11-7,43 (m, 10H, Ar-H des *N*-Bz, Ar-H des COOPh); 7,25 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph)

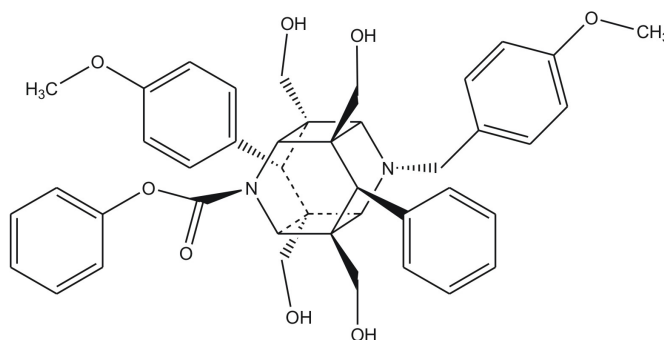
**1,5,7,11-Tetrakis(4-methoxyphenyl)-3-(4-methoxybenzyl)-9-ethoxycarbonylphenyl-6-phenyl-12-(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo[6.4.0.0<sup>2,7</sup>.0<sup>4,11</sup>.0<sup>5,10</sup>]dodecan (138)**

**138** wurde nach AAV9(b) aus **109** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molare Masse: 704,31 g/mol

MS (ESI, m/z): 727 (+M)



<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,62 (s, 1H, H12); 2,87 (m, 1H, CH<sub>B</sub> an C7 o. C1); 2,90 (s, 2H, H6); 2,93 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C7 o. C1); 3,02 (m, 1H, CH<sub>B</sub> an C1 o. C7); 3,10 (m, 1H, CH<sub>B</sub> an C11 o. C5); 3,13 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C5 o. C11); 3,18 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C1 o. C7); 3,54 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C5 o. C11); 3,63 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C11 o. C5); 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 1H, H2); 3,86 (s, 1H, H4); 4,06 (s, 1H, H8); 4,07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,19 (s, 1H, H10); 4,56 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C1 o. C7); 4,60 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C1 o. C7); 4,64 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C5 o. C11); 4,70 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C5 o. C11); 6,82 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 6,90 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des *N*-Bz); 7,10 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph); 7,12-7,47 (m, 10H, Ar-H des Ph, Ar-H des COOPh); 7,31 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des *N*-Bz)

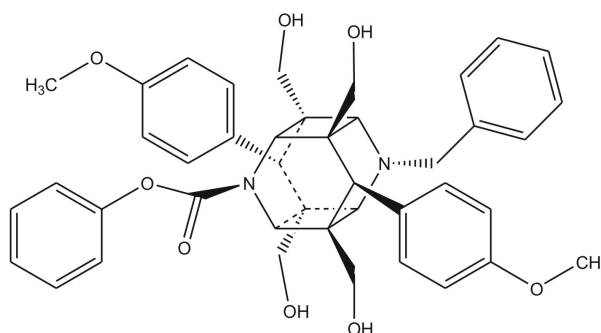
**1,5,7,11-Tetrakis(4-hydroxymethyl)-3-benzyl-9-ethoxycarbonylphenyl-6,12-bis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (139)**

**139** wurde nach AAV9(b) aus **110** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>42</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

Molare Masse: 704,31 g/mol

MS (ESI, m/z): 727 (+M)



<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,62 (s, 1H, H<sub>12</sub>); 2,87 (m, 1H, CH<sub>B</sub> an C7 o. C1); 2,90 (s, 2H, H<sub>6</sub>); 2,93 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C7 o. C1); 3,02 (m, 1H, CH<sub>B</sub> an C1 o. C7); 3,10 (m, 1H, CH<sub>B</sub> an C11 o. C5); 3,13 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C5 o. C11); 3,18 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C1 o. C7); 3,54 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C5 o. C11); 3,63 (m, 1H, CH<sub>A</sub> an C11 o. C5); 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 1H, H<sub>2</sub>); 3,86 (s, 1H, H<sub>4</sub>); 4,06 (s, 1H, H<sub>8</sub>); 4,07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,19 (s, 1H, H<sub>10</sub>); 4,56 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C1 o. C7); 4,60 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C1 o. C7); 4,64 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C5 o. C11); 4,70 (X Teil des ABX-Systems, 1H, CH<sub>2</sub>OH an C5 o. C11); 6,68 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des Ph); 6,81 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>3</sub> und H<sub>5</sub> des Ph); 7,01 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des Ph); 7,11-7,43 (m, 10H, Ar-H des *N*-Bz, Ar-H des COOPh); 7,25 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H<sub>2</sub> und H<sub>6</sub> des Ph)

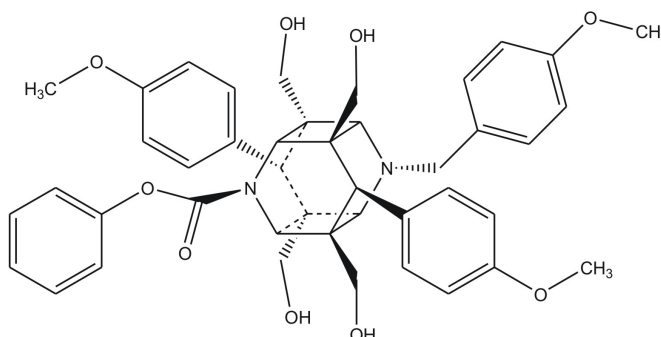
**1,5,7,11-Tetrakis(4-hydroxymethyl)-3-(4-methoxybenzyl)-9-ethoxycarbonylphenyl-6,12-bis(4-methoxyphenyl)-3,9-diazahexacyclo-[6.4.0.0<sup>2.7</sup>.0<sup>4.11</sup>.0<sup>5.10</sup>]dodecan (140)**

**140** wurde nach AAV9(b) aus **111** hergestellt und kristallisierte als weißer Feststoff.

Summenformel: C<sub>43</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>

Molare Masse: 734,32 g/mol

MS (ESI, m/z): 757 (+M)



<sup>1</sup>HNMR: δ [ppm, 500 MHz, DMSO – d<sub>6</sub>] = 2,64 (s, 1H, H<sub>12</sub>); 2,80 (m, 1H, CH<sub>B</sub> an C7 o.

C1); 2,87 (s, 2H, H6); 2,90 (m, 1H,  $\text{CH}_A$  an C7 o. C1); 3,04 (m, 1H,  $\text{CH}_B$  an C1 o. C7); 3,13 (m, 1H,  $\text{CH}_B$  an C11 o. C5); 3,18 (m, 1H,  $\text{CH}_A$  an C5 o. C11); 3,124 (m, 1H,  $\text{CH}_A$  an C1 o. C7); 3,55 (m, 1H,  $\text{CH}_A$  an C5 o. C11); 3,66 (m, 1H,  $\text{CH}_A$  an C11 o. C5); 3,73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3,88 (s, 2H, H2 und H4); 4,08 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,20 (s, 1H, H8); 4,35 (s, 1H, H10); 4,55 (X Teil des ABX-Systems, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$  an C1 o. C7); 4,59 (X Teil des ABX-Systems, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$  an C1 o. C7); 4,65 (X Teil des ABX-Systems, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$  an C5 o. C11); 4,70 (X Teil des ABX-Systems, 1H,  $\text{CH}_2\text{OH}$  an C5 o. C11); 6,16 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 6,95 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des Ph); 7,11 (m, 2H, BB'-Teil des AA'BB'-Systems, H3 und H5 des *N*-Bz); 7,14-7,28 (m, 5H, Ar-H des COOPh); 7,34 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph); 7,48 7,34 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des Ph); 7,90 (m, 2H, AA'-Teil des AA'BB'-Systems, H2 und H6 des *N*-Bz)



# Literaturverzeichnis

- [1] Ozben, T. *FEBS Lett.* **580**(12), 2903 – 2909 (2006).
- [2] Gottesman, M. M. and Ling, V. *FEBS Lett.* **580**, 998–1009 (2006).
- [3] Choi, C.-H. *Cancer Cell Int.* **5**(1), 30 (2005).
- [4] Gilman, A. and Philips, F. *Science* **103**, 409–415 (1946).
- [5] Staud, F., Ceckova, M., Micuda, S., and Pavek, P. In *Multi-Drug Resistance in Cancer*, Zhou, J., editor, volume 596 of *Methods in Molecular Biology*, 199–222. Humana Press (2010).
- [6] Loo, T. and Clarke, D. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **329**, 419–422 (2005).
- [7] Dano, K. *Biochim. Biophys. Act.* **323**, 466–483 (1973).
- [8] Juliano, R. and Ling, V. *Biochim. Biophys. Act.* **455**(1), 152 – 162 (1976).
- [9] Hrycyna, C., Airan, L., Germann, U., Ambudkar, S., Pastan, I., and Gottesmann, M. *Biochemistry* **37**, 13660–13673 (1998).
- [10] Aller, S., Yu, J., Ward, A., Yue, W., Chittaboina, S., Zhou, R., Harrell, P., Yen-phuong, T., Zhand, Q., Urbatsch, I., and Chand, G. *Science* **323**, 1718–1722 (2009).
- [11] Gripar, J., Ramachandra, M., Hrycyna, C., Dey, S., and Ambudkar, S. *J. Membr. Biol.* **173**, 203–214 (2000).
- [12] Rosenberg, M. F., Callaghan, R., Modok, S., Higgins, C. F., and Ford, R. C. *J. Biol. Chem.* **280**(4), 2857–2862 (2005).
- [13] Loo, T. W. and Clarke, D. M. *J. Biol. Chem.* **273**(24), 14671–14674 (1998).

- [14] Gerlach, J. H., Endicott, J. A., Juranka, P. F., Henderson, G., Sarangi, F., Deuchars, K. L., and Ling, V. *Nature* **324**(6096), 485–489 December (1986).
- [15] Raviv, Y., Pollard, H. B., Bruggemann, E. P., Pastan, I., and Gottesman, M. M. *J. Biol. Chem.* **265**(7), 3975–80 (1990).
- [16] Higgins, C. F. and Gottesman, M. M. *Trends Biochem. Sci.* **17**(1), 18 – 21 (1992).
- [17] Shapiro, A. and Ling, V. *Eur. J. Biochem.* **250**, 130–137 (1997).
- [18] Safa, A. *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents* **4**, 1–17 (2004).
- [19] Higgins, C. *Nature* **446**, 749–757 (2007).
- [20] Szakács, G., Paterson, J. K., Ludwig, J. A., Booth-Genthe, C., and Gottesman, M. M. *Nature Rev. Drug Dis.* **5**, 219–234 (2006).
- [21] Fang, L., Zhang, G., Li, C., Zheng, X., Zhu, L., Xiao, J. J., Szakacs, G., Nadas, J., Chan, K. K., Wang, P. G., and Sun, D. *J. Med. Chem.* **49**(3), 932–941 (2006).
- [22] Battisti, R. F., Zhong, Y., Fang, L., Gibbs, S., Shen, J., Nadas, J., Zhang, G., and Sun, D. *Mol. Pharm.* **4**(1), 140–153 (2007).
- [23] Brooks, T., Kennedy, D., Gruol, D., Ojima, I., Baer, M., and Bernacki, R. *Anticancer Res.* **24**, 409–416 (2004).
- [24] Ojima, I., Borella, C. P., Wu, X., Bounaud, P.-Y., Oderda, C. F., Sturm, M., Miller, M. L., Chakravarty, S., Chen, J., Huang, Q., Pera, P., Brooks, T. A., Baer, M. R., and Bernacki, R. J. *J. Med. Chem.* **48**(6), 2218–2228 (2005).
- [25] Hasegawa, T., Bai, J., Zhang, S., Wang, J., Matsubara, J., Kawakami, J., Tomida, A., Tsuruo, T., Hirose, K., Sakai, J., Kikuchi, M., Abe, M., and Ando, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17**(4), 1122 – 1126 (2007).
- [26] Beer, M., Lenaz, L., Amadori, D., and Group, O. S. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)* **26**(15), suppl. 1066 (2008).
- [27] Singh, P. and Paul, K. *Bioorg. Med. Chem.* **14**(21), 7183 – 7186 (2006).
- [28] Dai, C., Tiwari, A., Wu, C., Su, X., Wang, S., Liu, D., Ashby, C., Huang, Y., Robey, R., Liang, Y., Chen, L., Shi, C., Ambudkar, S., Chen, Z., and Fu, L. *Cancer Res.* **68**, 7905–7914 (2008).



- [29] Heffeter, P., Jakupec, M., Körner, W., Chiba, P., Pirker, C., Dornetshuber, R., Elbing, L., Sutterlüty, H., Micksche, M., Keppler, B., and Berger, W. *Biochem. Pharmacol.* **73**, 1873–1886 (2007).
- [30] Riganti, C., Voena, C., Kopecka, J., Corsetto, P. A., Montorfano, G., Enrico, E., Costamagna, C., Rizzo, A. M., Ghigo, D., and Bosia, A. *Mol. Pharm.* **8**(3), 683–700 (2011).
- [31] Levine, A. M., Tulpule, A., Espina, B., Sherrod, A., Boswell, W. D., Lieberman, R. D., Nathwani, B. N., and Welles, L. *J. Clin. Oncol.* **22**(13), 2662–2670 (2004).
- [32] Mistry, P., Stewart, A., Dangerfield, W., Okiji, S., Liddle, C., Bootle, D., Plumb, J., Templeton, D., and Charlton, P. *Cancer Res.* **61**, 749–758 (2001).
- [33] Mi, Q., Cui, B., Lantvit, D., Reyes-Lim, E., Chai, H., Pezzuto, J., Kinghorn, A., and Swanson, S. *Anticancer Res.* **23**, 3607–3616 (2003).
- [34] Chang, C., Liang, Y., Klutz, A., Hsu, C., Lin, C., Mold, D., Chou, T., Lee, Y., and Huang, R. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **58**, 640–653 (2006).
- [35] Baumert, C. and Hilgeroth, A. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **9**, 415–436 (2009).
- [36] Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., and Sakurai, Y. *Cancer Res.* **41**(5), 1967–1972 (1981).
- [37] Tan, B., Piwnica-Worms, D., and Ratner, L. *Curr. Opin. Oncol.* **12**, 450–458 (2000).
- [38] Wu, D., Yin, L., and Lu, H. *World J. Gastroenterol.* **13**, 2234–2237 (2007).
- [39] Gillet, J.-P., Efferth, T., and Remacle, J. *Biochim. Biophys. Acta* **1775**(2), 237 – 262 (2007).
- [40] Holtt, V., Kouba, M., Dietel, M., and Vogt, G. *Biochem. Pharmacol.* **43**, 2601–2608 (1992).
- [41] Twentyman, P. and Bleehen, N. *Eur. J. Cancer* **27**, 1639–1642 (1991).
- [42] Schmid, D., Staudacher, D. L., Loew, H. G., Spieckermann, P. G., Ecker, G. F., Kopp, S., and Chiba, P. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **307**(2), 589–596 (2003).
- [43] Chearwae, W., Anuchapreeda, S., Nandigama, K., Ambudkar, S., and Limtrakul, P. *Biochem. Pharmacol.* **68**(10), 2043 – 2052 (2004).

- [44] Limtrakul, P., Chearwae, W., Shukla, S., Phisalpong, C., and Ambudkar, S. *Mol. Cell. Biochem.* **296**, 85–95 (2007).
- [45] Yallapu, M. M., Jaggi, M., and Chauhan, S. C. *Drug Discovery Today* **17**(1/2), 71 – 80 (2012).
- [46] Robey, R., Shukla, S., Finley, E., Oldham, R., Barnett, D., Ambudkar, S., Fojo, T., and Bates, S. *Biochem. Pharmacol.* **75**, 1302–1312 (2008).
- [47] Rosenberg, M. F., Callaghan, R., Ford, R. C., and Higgins, C. F. *J. Biol. Chem.* **272**, 10685–10694 (1997).
- [48] Wollmann, J., Richter, M., Molnár, J., and Hilgeroth, A. *ChemBioChem* **6**, 1353–1356 (2005).
- [49] Hilgeroth, A., Molnár, J., and De Clerq, E. *Angew. Chem.* **114**, 3772–3775 (2002).
- [50] Robert, J. and Jarry, C. *J. Med. Chem.* **46**, 4805–4817 (2003).
- [51] Lin, J. H. and Yamazaki, M. *Drug Metab. Rev.* **35**, 417–454 (2003).
- [52] Relling, M. V. *Ther. Drug Monit.* **18**, 350–356 (1996).
- [53] Millward, M. J., Cantwell, B., Munro, N., Robinson, A., Corris, P., and Harris, A. *Br. J. Cancer* **67**, 1031–1035 (1993).
- [54] Milroy, R. *Br. J. Cancer* **68**, 813–818 (1993).
- [55] List, A. F. e. a. *Blood* **98**, 3212–3220 (2001).
- [56] Kolitz, J. E. e. a. *J. Clin. Oncol.* **22**, 4290–4301 (2004).
- [57] Sonneveld, P., Suciú, S., Weijermans, P., Beksac, M., Neuwirtova, R., Solbu, G., Lokhorst, H., Van Der Lelie, J., Dohner, H., Gerhartz, H., Segeren, C., Willemze, R., and Lowenberg, B. *Br. J. Haematol.* **115**, 895–902 (2001).
- [58] Joly, F. J. C. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **21**, Abstract 806 (2002).
- [59] Lhommé, C., Joly, F., Walker, J., Lissoni, A., Nicoletto, M., Manikhas, G., Baeke-landt, M., Gordon, A., Fracasso, P., Mietlowski, W., Jones, G., and Dugan, M. *J. Clin. Oncol.* **26**, 2674–2682 (2008).

- [60] Saeki, T., Nomizu, T., Toi, M., Ito, Y., Noguchi, S., Kobayashi, T., Asaga, T., Minami, H., Yamamoto, N., Aogi, K., Ikeda, T., Ohashi, Y., Sato, W., and Tsuruo, T. *J. Clin. Oncol.* **25**, 411–417 (2007).
- [61] Cripe, L. D., Uno, H., Paietta, E. M., Litzow, M. R., Ketterling, R. P., Bennett, J. M., Rowe, J. M., Lazarus, H. M., Luger, S., and Tallman, M. S. *Blood* **116**, 4077–4085 (2010).
- [62] Benet, L. Z., Cummins, C. L., and Wu, C. Y. *Int. J. Pharm.* **277**, 3–9 (2004).
- [63] Böhme, M., Buchler, M., Müller, M., and Keppler, D. *FEBS Lett.* **333**, 193–196 (1993).
- [64] Ruff, P., Vorobiof, D., Jordaan, J., Demetriou, G., Moodley, S., Nosworthy, A., Werner, I., Raats, J., and Burgess, L. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* **64**, 763–768 (2009).
- [65] Fox, E. and Bates, S. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **7**(4), 447–459 (2007).
- [66] Zhou, S.-F. *Xenobiotica* **38**(7-8), 802–832 (2008).
- [67] Lee, B., Li, Z., French, K., Zhuang, Y., Xia, Z., and Smith, C. *J. Med. Chem.* **14**, 7138–7145 (2004).
- [68] O’Connor, R. *Anticancer Res.* **27**, 1267–1272 (2007).
- [69] Thomas, H. and Coley, H. *Cancer Control* **10**, 159–165 (2003).
- [70] Owen, A., Chandler, B., and Back, D. *Fundament. Clin. Pharmacol.* **19**, 283–296 (2005).
- [71] Sankatsing, S., Beijnen, J., Schinkel, A., Lange, J., and Prins, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**, 1073–1081 (2004).
- [72] Kim, R. *Top HIV Med.* **11**, 136–139 (2003).
- [73] Shen, H., Cheng, T., Preffer, F. I., Dombkowski, D., Tomasson, M. H., Golan, D. E., Yang, O., Hofmann, W., Sodroski, J. G., Luster, A. D., and Scadden, D. T. *J. Virol.* **73**, 728–737 (1999).
- [74] Fromm, M. *Trends Pharmacol. Sci.* **25**, 423–429 (2004).

- [75] Lucia, M., Anu, R. and Handley, M., Gillet, J., Wu, C., De Donatis, G., Cauda, R., and Gottesman, M. *Brit. J. Cancer* **105**, 513 – 522 (2011).
- [76] Tulpule, A. *Curr. Opin. Oncol.* **17**, 466–468 (2005).
- [77] Tulpule, A., Sherrod, A., Dharmapala, D., Young, L. L., Espina, B. M., Sanchez, M. N., Gill, P. S., and Levine, A. M. *Leukemia Research* **26**, 121–127 (2002).
- [78] Zhang, C., Zuo, Z., Kwan, P., and Baum, L. *Epilepsia* **52**(10), 1894–1904 (2011).
- [79] Zhang, C., Kwan, P., Zuo, Z., and Baum, L. *Adv. Drug Del.Rev.* , In Press (2011).
- [80] UNAIDS. World AIDS Day Report, (2011).
- [81] Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin, 46, 415-428 (2011).
- [82] Stock, I. *MMP* **34**, 190–198 (2011).
- [83] Modrow, S., Falke, D., Truyen, U., and Schätzl, H., editors. *Molekulare Virologie*. Spektrum Akademischer Verlag, (2010).
- [84] Stock, I. *Bakterien, Viren, Wirkstoffe. Mikrobiologie für Pharmazeuten und Mediziner*. Govi-Verlag, (2009).
- [85] Herzmann, C., Duesberg, U., and Arasteh, K. *Medizinische Klinik* **99**, 323–325 (2004).
- [86] Kuritzkes, D., Kar, S., and Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **7**, 15–16 (2008).
- [87] Deeks, S. G., Kar, S., Gubernick, S. I., and Kirkpatrick, P. *Nat. Rev. Drug Discov.* **7**, 117–118 (2008).
- [88] Blair, W. S., Cao, J., Jackson, L., Jimenez, J., Peng, Q., Wu, H., Isaacson, J., Butler, S. L., Chu, A., Graham, J., Malfait, A.-M., Tortorella, M., and Patick, A. K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 3554–3561 (2007).
- [89] Boucher, C. A. B. and Larder, B. A. *Viral Variation and Therapeutic Strategies in HIV-Infection*. MediTech Media, (1994).
- [90] Larder, B., Kemp, S., and Harrigan, P. *Science* **269**, 696–699 (1995).
- [91] Loveday, C., Kaye, S., Semple, M., Ayliffe, V., Tedder, R., Tenant-Flowers, M., and Weller, I. *Lancet* **345**, 820–824 (1995).

- [92] Persaud, D., Ray, S., Kajdas, J., Ahonkhai, A., Siberry, G., Ferguson, K., C.Ziemniak, Quinn, T., Casazza, J., Zeichner, S., Gange, S., and Watson, D. *AIDS Res. Human Retrovir.* **23**, 381–390 (2007).
- [93] Chun, T. W., Engel, D., Berrey, M. M., Shea, T., Corey, L., and Fauci, A. S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 8869–8873 (1998).
- [94] Blankson, J. N., P. D. and Siliciano, R. F. *Annu. Rev. Med.* **53**, 557–593 (2002).
- [95] Popovic, M., Tenner-Racz, K., Pelser, C., Stellbrink, H.-J., van Lunzen, J., Lewis, G., Kalyanaraman, V. S., Gallo, R. C., and Racz, P. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **102**, 14807–14812 (2005).
- [96] Kramer-Hammerle, S., Rothenaigner, I., Wolff, H., Bell, J. E., and Brack-Werner, R. *Virus Res.* **111**, 194–213 (2005).
- [97] Pomerantz, R. J., Kuritzkes, D. R., de la Monte, S. M., Rota, T. R., Baker, A. S., Albert, D., Bor, D. H., Feldman, E. L., Schooley, R. T., , and Hirsch, M. S. *N. Engl. J. Med.* **317**, 1643–1647 (1987).
- [98] Brack-Werner, R. *AIDS* **13**, 1–22 (1999).
- [99] McArthur, J., Brew, B., and Nath, A. *Lancet Neurol.* **4**, 543–555 (2005).
- [100] Navia, M., Fitzgerald, P., McKeever, B., Leu, C., Heimbach, J., Wayne, K., Sigal, I., Darke, P., and Springer, J. *Nature* **337**, 615–620 (1989).
- [101] Das, A., Prashar, V., Mahale, S., Serre, L., Ferrer, J.-L., and Hosur, M. V. *PNAS* **103**, 18464–18469 (2006).
- [102] Pokorná, J., Machala, L., Rezáčová, P., and Konvalinka, J. *Viruses* **1**, 1209–1239 (2009).
- [103] von der Helm, K. *Biol. Chem.* **377**, 765–774 (1996).
- [104] Dandache, S., Sevigny, G., Yelle, J., Stranix, B., Parkin, N., Schapiro, J., Wainberg, M., and Wu, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 4036–4043 (2007).
- [105] Mimoto, T., Nojima, S., Terashima, K., Takaku, H., Shintani, M., and Hayashi, H. *Bioorg. Med. Chem.* **16**, 1299 – 1308 (2008).

- [106] Hazen, R., Harvey, R., Ferris, R., Craig, C., Yates, P., Griffin, P., Miller, J., Kaldor, I., Ray, J., Samano, V., Furfine, E., Spaltenstein, A., Hale, M., Tung, R., St Clair, M., Hanlon, M., and Boone, L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **51**, 3147–3154 (2007).
- [107] Dierynck, I., Van Marck, H., Van Ginderen, M., Jonckers, T., Nalam, M., Schiffer, C., Raoof, A., Kraus, G., and Picchio, G. *Antimicrob. Agents Chemother.* **55**, 5723–31 (2011).
- [108] Cihlar, T., He, G., Liu, X., Chen, J., Hatada, M., Swaminathan, S., McDermott, M., Yang, Z., Mulato, A., Chen, X., Leavitt, S., Stray, K., and Lee, W. *J. Mol. Biol.* **363**, 635–647 (2006).
- [109] Ghosh, A., Sridhar, P., Leshchenko, S., Hussain, A., Li, J., Kovalevsky, A., Walters, D., Wedekind, J., Grum-Tokars, V., Das, D., Koh, Y., Maeda, K., Gatanaga, H., Weber, I., and Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **49**, 5252–5261 (2006).
- [110] Ghosh, A., Leshchenko-Yashchuk, S., Anderson, D., Baldrige, A., Noetzel, M., Miller, H. B., Tie, Y., Wang, Y., Koh, Y., Weber, I., and Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **52**, 3902–3914 (2009).
- [111] Lam, P., Jadhav, P., Eyermann, C., Hodge, C., Ru, Y., Bacheler, L., Meek, J., Otto, M., Rayner, M., and Wong, Y. *Science* **263**, 380–384 (1994).
- [112] Bäckbro, K., Löwgren, S., Österlund, K., Atepo, J., Unge, T., Hultén, J., Bonham, N., Schaal, W., Karlén, A., and Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **40**(6), 898–902 (1997).
- [113] Erickson-Viitanen, S., Klabe, R., Cawood, P., O’Neal, P., and Meek, J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **38**, 1628–1634 (1994).
- [114] Lam, P., Ru, Y., Jadhav, P., Aldrich, P., DeLucca, G., Eyermann, C., Chang, C., Emmett, G., Holler, E., Daneker, W., Li, L., Confalone, P., McHugh, R., Han, Q., Li, R., Markwalder, J., Seitz, S., Sharpe, T., Bacheler, L., Rayner, M., Klabe, R., Shum, L., Winslow, D., Kornhauser, D., and Hodge, C. *J. Med. Chem.* **39**, 3514–3525 (1996).
- [115] DeLucca, G. and Lam, P. *Drugs Fut.* **23**, 987–994 (1998).
- [116] Aristoff, P. *Drugs Fut.* **23**, 995–999 (1998).

- [117] Hilgeroth, A. *Habilitation*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, (2000).
- [118] Hilgeroth, A. and Langner, A. *Arch. Pharm Pharm. Med. Chem.* **333**, 32–34 (2000).
- [119] Richter, M. *Dissertation*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, (2005).
- [120] Coburger, C. *Dissertation*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, (2011).
- [121] Wollmann, J. *Dissertation*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, (2008).
- [122] Triggle, D. J. *Cell. Mol. Neurobiol.* **23**, 293–303 (2003).
- [123] Comins, D. and Abdullah, A. *J. Org. Chem.* **47**(22), 4315–4319 (1982).
- [124] Reetz, M. and Kindler, A. *J. Organometall.Chem.* **502**(1-2), C5–C7 (1995).
- [125] Becker, H., Berger, W., Domscke, G., Fanghänel, E., Faust, J., Fischer, M., Gentz, F., Gewalt, K., Gluch, R., Mayer, R., Müller, K., Pavel, D., Schmidt, H., Schollberg, K., Schwetlick, K., Seiler, E., and Zeppenfeld, G. *Organikum*. Wiley-VCH, 20. Auflage, (1999).
- [126] Comins, D. and Mantlo, N. *J. Heterocyc. Chem.* **20**(5), 1239–1243 (1983).
- [127] Voigt, B. *Dissertation*, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, (2007).
- [128] Lamborg, M., Burton, R., and Kaplan, N. *J. Am. Chem. Soc.* **79**(23), 6173–6177 (1957).
- [129] Anderson, A. and Berkelhammer, G. *J. Am. Chem. Soc.* **80**(4), 992–999 (1958).
- [130] Knochel, P., Dohle, W., Gommermann, N., Kneisel, F., Kopp, F., Korn, T., Sapountzis, I., and Vu, V. *Angew. Chem.* **115**(36), 4438–4456 (2003).
- [131] Knochel, P., Dohle, W., Gommermann, N., Kneisel, F., Kopp, F., Korn, T., Sapountzis, I., and Vu, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**(36), 4302–4320 (2003).
- [132] Vohra, R., Bruneau, C., and Renaud, J. *Adv. Synth. Catal.* **348**(18), 2571–2574 (2006).
- [133] Koike, T., Tanabe, M., Takeuchi, N., and Tobinga, S. *Chem. Pharm. Bull.* **45**, 1117–1119 (1997).
- [134] Battistuzzi, G., Cacchi, S., and Fabrizi, G. *Org. Lett.* **5**, 777–780 (2003).

- [135] Jeffery, T. and Galland, J. *Tetrahedron Lett.* **35**(24), 4103–4106 (1994).
- [136] Jeffery, T. and David, M. *Tetrahedron Lett.* **39**(32), 5751–5754 (1998).
- [137] Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **19**, 1287–1289 (1984).
- [138] Jeffery, T. *Tetrahedron* **52**(30), 10113–10130 (1996).
- [139] Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*. Spektrum Akademischer Verlag, 2. Auflage, (2002).
- [140] Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **215**(1), 1–82 (1882).
- [141] Chennat, T. and Eisner, U. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **10**, 926–929 (1975).
- [142] Lusic, V. and Dubur, G. *Chem. Heterocyc. Comp.* **18**, 813–818 (1982).
- [143] Chekavichus, B., Sausin, A., and Dubur, G. *Chem. Heterocyc. Comp.* **18**, 818–823 (1982).
- [144] Hilgeroth, A. *Dissertation*, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, (1994).
- [145] Sausin, A., Lusic, V., Dubur, G., and Beilis, Y. I. *Chem. Heterocyc. Comp.* **14**, 1226–1231 (1978).
- [146] Eisner, U., Williams, J., Matthews, B., and Ziffer, H. *Tetrahedron* **26**, 899–909 (1970).
- [147] Ebel, S., Schütz, H., and Nornitschek, A. *Arzneim. Forsch.* **28**(12), 2188–2193 (1978).
- [148] Schloßmann, K. *Arzneim. Forsch.* **22**(1), 60–62 (1972).
- [149] Thoma, K. and Klimek, R. *Pharm. Ind.* **47**(2), 207–215 (1985).
- [150] Thoma, K. and Klimek, R. *Pharm. Ind.* **47**(3), 319–327 (1985).
- [151] Kuthan, J. and Kurfürst, A. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **21**(2), 191–261 (1982).
- [152] Hilgeroth, A. and Baumeister, U. *Chem. Eur. J.* **7**(21), 4599–4603 (2001).
- [153] Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **65**(1-2), 55 – 63 (1983).



- [154] Toth, M. and Marshall, G. *Int. J. Pept. Prot. Res.* **36**(6), 544–550 (1990).
- [155] Coburger, C., Wollmann, J., Baumert, C., Krug, M., Molnár, J., Lage, H., and Hilgeroth, A. *J. Med. Chem.* **51**, 5871–5874 (2008).
- [156] Richter, M., Molnár, J., and Hilgeroth, A. *J. Med. Chem.* **49**, 2838–2840 (2006).
- [157] Hilgeroth, A., Heinemann, F., and Baumeister, U. *Heterocycles* **57**(6), 1003–1016 (2002).
- [158] Weaver, J., Szabo jr., G., Pine, p.S., G. M., and Goldenberg, S. *Int. J. Cancer* **54**, 456–461 (1993).
- [159] Nugiel, D., Jacobs, K., Worley, T., Patel, M., Kaltenbach, R., Meyer, D., Jadhav, P., De Lucca, G., Smyser, T., Klabe, R., Bacheler, L., Rayner, M., and Seitz, S. *J. Med. Chem.* **39**(11), 2156–2169 (1996).
- [160] Nugiel, D., Jacobs, K. and Cornelius, L., Chang, C., Jadhav, P., Holler, E., Klabe, R., Bacheler, L., Cordova, B., Garber, S., Reid, C., Logue, K., Gorey-Feret, L., Lam, G. N., Erickson-Viitanen, S., and Seitz, S. *J. Med. Chem.* **40**(10), 1465–1474 (1997).
- [161] Chen, Z., Li, Y., Chen, E., Hall, D., Darke, P., Culberson, C., Shafer, J., and Kuo, L. *J. Biol. Chem.* **269**(42), 26344–26348 (1994).
- [162] Lee, T., Laco, G., Torbett, B., Fox, H., Lerner, D., Elder, J., and Wong, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 939–944 (1998).
- [163] Weber, I., Zhang, Y., and Töszer, J. *Viral Protease and Antiviral Protease Inhibitor Therapy*, chapter 2, 25–45. Springer Netherlands (2009).
- [164] Dreyer, G., Boehm, J., Chenera, B., DesJarlais, R., Hassell, A., Meek, T., Tomaszek, T., and Lewis, M. *Biochemistry* **32**, 937–947 (1993).
- [165] Freedberg, D., Wang, Y., Stahl, S., Kaufman, J., Wingfield, P., Kiso, Y., and Torchia, D. *J. Am. Chem. Soc.* **120**(31), 7916–7923 (1998).
- [166] Wollmann, J., Baumert, C., Erlenkamp, G., Sippl, W., and Hilgeroth, A. *ChemBioChem* **9**, 874–878 (2008).
- [167] Wlodawer, A. and Erickson, J. *Ann. Rev. Biochem.* **62**(1), 543–585 (1993).

- [168] Lee, J., Paull, K., Alvarez, M., Hose, C., Monks, A., Grever, M., Fojo, A., and Bates, S. *Mol. Pharmacol.* **46**(4), 627–638 (1994).
- [169] Ponnusamy, E., Fotadar, U., Spisni, A., and Fiat, D. *Synthesis* **1986**(01), 48–49 (1986).
- [170] Voigt, B., Coburger, C., Molnár, J., and Hilgeroth, A. *Bioorg. Med. Chem.* **15**(15), 5110–5113 (2007).

# Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den wichtigsten Personen bedanken, ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht entstanden wäre:

- PD Dr. Andreas Hilgeroth für das interessante, umfangreiche Thema und die Möglichkeit diese Arbeit selbstständig in seiner Arbeitsgruppe anzufertigen. Die sehr gute Betreuung, insbesondere seine ständige Diskussionsbereitschaft und die Hinweise und Anregungen trugen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.
- PD Dr. Hauke Lilie für die Möglichkeit zur Durchführung des HIV-Protease-Assays und der FACS-Analysen in seiner Arbeitsgruppe.
- Prof. Dr. Andreas Langner und seiner Arbeitsgruppe für die gute Zusammenarbeit und der Nutzung von Laborräumen und Geräten.
- Prof. Dr. Peter Imming und seiner Arbeitsgruppe für die Nutzung der MPLC-Anlage.
- Herrn Dr. Claudius Coburger für die schöne Zusammenarbeit und die ausführliche Einführung in die Zellversuche sowie Herrn Dr. Jörg Wollmann für die Einarbeitung in die HIV-Protease-Testung.
- Frau M. Seifert für die Testung der monomeren Verbindungen im Rahmen ihrer Diplomarbeit.
- Herrn J. Heweker für die Synthese der 1,4-Dihydrochinoline.
- Frau Woigk und Frau Leissring für die Anfertigung der Massenspektren, Frau Brandt für die Durchführung der Elementaranalysen, Frau Rudolph und Frau Lunow für

die Messung der IR-Spektren sowie Herrn Dr. D. Ströhl und dessen Mitarbeitern für die Aufnahme der NMR-Spektren.

- Meiner gesamten Arbeitsgruppe und den Kollegen der „Mittagsrunde“ für die schöne Doktorandenzeit und die Zeit darüberhinaus.
- Claudia, Suse und Bob für ihre Zeit und ihre hilfreichen Kommentare.
- Meinen Eltern und Stephan für ihre Geduld und Unterstützung vor allem in den energieverzehrenden Phasen der Entstehung dieser Arbeit.

# Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich gemäß §5 (2) b und (2) c der Promotionsordnung der Naturwissenschaftlichen Fakultät I – Biowissenschaften der Martin-Luther-Universität, daß ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegeben Hilfsmittel und Quellen angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Ich erkläre ferner, daß diese Arbeit in gleicher oder ähnlicher Form bisher keiner anderen Prüfbehörde zur Erlangung des Doktorgrades vorgelegt wurde.