

Naturstoff-basierte Cytostatika mit verbesserter Tumorselektivität und Potential zur Überwindung von Wirkstoffresistenzen

vorgelegt von

Bernhard Biersack

(Dipl.-Biochem. Univ.)

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades
der Fakultät für Biologie, Chemie und Geowissenschaften
der Universität Bayreuth

Bayreuth, 2009

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Juli 2004 bis September 2008 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert am Lehrstuhl für Organische Chemie I der Universität Bayreuth angefertigt.

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Biologie / Chemie / Geowissenschaften der Universität Bayreuth genehmigten Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.).

Dissertation eingereicht am:	30. Januar 2009
Zulassung durch die Promotionskommission:	16. Februar 2009
Wissenschaftliches Kolloquium:	13. Mai 2009
Amtierender Dekan:	Prof. Dr. Axel Müller

Prüfungsausschuss:

Prof. Dr. Rainer Schobert (Erstgutachter)
Prof. Dr. Karlheinz Seifert (Zweitgutachter)
Prof. Dr. Franz X. Schmid
Prof. Dr. Bernd Wrackmeyer (Vorsitz)

Danksagung

In erster Linie gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Rainer Schobert für die Überlassung des interessanten Themas und die zahlreichen Denkanstöße und Ratschläge, die wesentlich zum Gelingen der Arbeit beitrugen.

Bei allen ehemaligen und aktuellen Mitgliedern des Lehrstuhls möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit über all die Jahre bedanken, insbesondere bei meinem langjährigen Laborkollegen Dr. Ralf Stehle und der Life-Science-Abteilung mit Sebastian Knauer, Miroslava Zoldakova und Katharina Effenberger.

Großer Dank gilt jenen, die mich im Rahmen ihres OC-Mitarbeiterpraktikums oder ihrer Bachelorarbeit unterstützt haben: Ellen Wiedemann, Claudia Szolkowy, René Schmidt, Holger Misslitz, Antje Grotemeier, Jasmin Menzel, Katja Henzler, Maria Quanz, Uwe Schaller, Wolfgang-Andreas Bauer, Clemens Liedel, Carolin Lechner, Matthias Feuerbach, Stephan Weiß, Anne Neubig, Mathis Muth, Sebastian Seibt, Cornelius Friedrichs, Ramona Hilpert, Katja Trenkenschuh, Julia Gensel, Isabella Marr, Jochen Fessler, Julia Beneke, Elena Doblhofer, Eva Betthausen, Christian Pester, Sina Rösler.

Mein besonderer Dank gilt folgenden Kooperationspartnern: Dr. Wieland Voigt, Dr. Thomas Müller und Andrea Dietrich (Innere Medizin IV, Universitätsklinik Halle/Saale), Dr. Reinhard Paschke und Dr. Bernd Kalinowski (Biozentrum Halle/Saale), Dr. Matthias Ocker (Medizinische Klinik 1, Universitätsklinik Erlangen), Dr. Florenz Sasse und Randi Diestel (Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig), Prof. Dr. Günther Bernhardt (Institut für Pharmazie, Universität Regensburg), Prof. Dr. Geoffrey L. Hammond (Child and Family Research Institute, Vancouver), Prof. Dr. Sebastian Wesselborg und Antje Grotemeier (Innere Medizin I, Universitätsklinik Tübingen).

Diese Arbeit wurde durch die DFG im Rahmen der Projekte Scho 402/8-1 (Konjugate von Diaminoplatinkomplexen mit Spirocyclopropanalkylantien - Wechselwirkungen mit DNA und Proteinen) und Scho 402/8-2 (Konjugate von Diaminoplatinkomplexen - Wechselwirkungen mit DNA und Proteinen) großzügig unterstützt.

Inhaltsverzeichnis

1. Allgemeiner Teil	1
1.1. Einführung.....	1
1.2. Metallkomplexe in der Tumorthherapie – Konzepte und Perspektiven.....	6
1.2.1. Platinkomplexe.....	6
1.2.2. Rutheniumkomplexe	16
1.2.3. Sonstige Metallverbindungen mit Antitumoraktivität.....	19
1.3. Alkylanzien – die chemische Waffe gegen Krebs	23
1.3.1. Synthetische Alkylanzien – Lose, Triazene, Nitrosoharnstoffe.....	23
1.3.2. Natürliche Alkylanzien – Mitomycine, Duocarmycine, Illudine	27
1.4. Combretastatine – vom Zauber der Zulu zum Einsatz am Krankenbett	36
1.4.1. Allgemeines zu Combretastatinen, deren Anwendung und Wirkmechanismen ...	36
1.4.2. Synthetische Combretastatin-Analoga mit hohem Antitumor-Potential.....	40
2. Spezieller Teil.....	48
2.1. Zielsetzung	48
2.2. Metallkomplexe.....	49
2.2.1. Etablierung von (6-Aminomethylnicotinat)Pt(II)-Komplexen für die Synthese von Pt-Wirkstoff-Konjugaten.....	49
2.2.2. Terpen-Platin-Konjugate mit Potential zur Überwindung von Cisplatin-Resistenz	57
2.2.3. Steroid- und Triterpen-Konjugate mit Platin(II)-Komplexen	77
2.2.4. Konjugate von Platin(II)-Komplexen mit aromatischen Wirkstoffen.....	86
2.2.5. Ru(η^6 -Aren)-Komplexe mit Steroid-Derivaten und EGFR-Inhibitoren	99
2.2.6. Platin-Konjugate mit Tetronsäuren und Metallkomplexe natürlicher Melophline	106
2.3. Spirocyclopropan-Alkylanzien.....	116
2.3.1. Beiträge zur Synthese von Spirocyclopropan-Konjugaten mit alkylierenden und metallierenden Verbindungen	116
2.3.2. Tumor-selektive Ester von Illudin M.....	121
2.4. Combretastatin-A-4-Derivate.....	130
2.4.1. Konjugate von Combretastatin-Analoga mit Platinmetallen und Alkylanzien ...	130
2.4.2. Synthese Tumor-selektiver Konjugate von Combretastatin-A-4-Analoga	143
2.4.3. Modifizierung <i>cis</i> -stabilisierter Combretastatin-A-4-Analoga zur Verbesserung pharmakologischer Eigenschaften.....	149
2.5. Zusammenfassung	163
2.6. Summary	170
3. Experimenteller Teil	177
3.1 Allgemeine Methoden	177
3.2. Synthese von Amid-Komplexen	178
3.3. Synthese Ester-funktionalisierter Pt-Komplexe	181
3.4. Synthese von Menthan-Platin-Konjugaten.....	190
3.5. Synthese von Platin-Konjugaten bicyclischer Monoterpene und Sesquiterpene	210
3.6. Synthese von Platin-Konjugaten mit nicht-terpenoiden cyclischen Alkoholen, Fettalkoholen und Tocopherol.....	228
3.7. Spacer-verknüpfte (-)-Menthol-Pt-Konjugate	243

3.8. Propylspacer-verknüpfte Terpen-Pt-Konjugate	259
3.9. 2,3-Diaminopropionsäure- und 2,4-Diaminobuttersäureester-Komplexe.....	294
3.10. (-)-Menthol-Konjugate mit Chlorambucil und Ru(Aren)-Komplexen	304
3.11. Steroid-Konjugate mit Pt(II)-Komplexen	308
3.12. Propylspacer-verknüpfte (2-Methoxy-)Estron-Konjugate mit Pt(II)-Komplexen	326
3.13. Pt-Konjugate mit biologisch aktiven Triterpenen	333
3.14. Stilben-Pt-Konjugate	342
3.15. Trisarylethen-Pt-Konjugate	351
3.16. <i>n</i> -1-Di- und Trimethoxyphenyl-substituierte Triarylethen-Pt-Konjugate.....	368
3.17. Pt-Konjugate mit Benzo[<i>h</i>]chinolin-Derivaten	425
3.18. Synthese eines Pt(II)-Konjugats mit einem Fulleren	430
3.19. Ruthenium-Steroid-Konjugate	432
3.20. Ruthenium(II)-Komplexe mit EGFR-Inhibitoren	445
3.21. Tetronsäure-Platin(II)-Konjugate.....	448
3.22. Metall-Komplexe von Melophlinen	453
3.23. Beiträge zur Synthese von Spirocyclopropan-Konjugaten mit alkylierenden und metallierenden Verbindungen	458
3.24. Tumorselektive Illudin-Konjugate	466
3.25. Konjugate cytotoxischer Chalkone mit Platin-Komplexen.....	477
3.26. Konjugate cytotoxischer Chalkone und Oxazole mit Ruthenium-Komplexen.....	491
3.27. Konjugate cytotoxischer Chalkone und Oxazole mit Alkylanzien	504
3.28. Tumor- <i>Targeting</i> cytotoxischer Chalkone und Oxazole.....	511
3.29. Neue Chalkone und Heterocyclus-verbrückte Combretastatin-Analoga mit resistenz- brechendem Potential	525
3.30. 3'-Halogen- und Amino-substituierte Combretastatin-Analoga auf Oxazol- und Imidazol-Basis.....	538
4. Literaturverzeichnis.....	596
5. Publikationen.....	616

Abkürzungsverzeichnis

AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
ABC	<i>ATP-binding cassette</i>
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Ar	Aryl
ATP	Adenosintriphosphat
ATR	<i>absorbance total reflectance</i>
BCNU	Bis(2-chlorethyl)- <i>N</i> -nitrosourea
BCRP	<i>breast cancer resistance protein</i>
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert.</i> -Butoxycarbonyl
Bu	Butyl
CBI	1,2,9,9a-Tetrahydrocyclo-propa[<i>c</i>]benzo[<i>f</i>]indol-8-on
ccc	<i>covalently closed circular</i>
COX	Cyclooxygenase
Cp	Cyclopentadienyl
CPI	1,2,8,8a-Tetrahydro7-methylcyclopropa[3,2- <i>e</i>]indol-4-on
CSA	Camphersulfonsäure
Ctr1p	<i>copper transporter 1 protein</i>
d	Duplett
DACH	1,2-Diaminocyclohexan
DCM	Dichlormethan
DEAD	Diethylazodicarboxylat
DHA	<i>docosaheptaenoic acid</i>
DHP	Dihydropyran
DIAD	Diisopropylazodicarboxylat
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	<i>desoxyribonucleic acid</i>
DNA-PK	DNA-abhängige Proteinkinase
EDC	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EGFR	<i>epidermal growth factor receptor</i>
EI	Elektronenionisation
equiv.	Äquivalent
ER	Estrogenrezeptor
ERCC	<i>excision repair cross complementing</i>
Et	Ethyl
G	Guanin

Gal	Galactose
gef.	gefunden
GEF	<i>G-nucleotide exchange factor</i>
Glc	Glucose
GMP	Guanosinmonophosphat
HMAF	Hydroxymethylacylfulven (Irofulven)
HMG	<i>High mobility group</i>
Hz	Hertz
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
IR	Infrarot
Lost	Alkylierender Kampfstoff (nach <u>Lommel</u> und <u>Steinkopf</u> benannt)
m	Multipllett
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MDR	<i>multidrug resistance</i>
Me	Methyl
MRP2	<i>multidrug-resistance related protein 2</i>
MS	Massenspektroskopie
Ms	Mesyl
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
NAMI-A	Imidazolium- <i>trans</i> -imidazoldimethylsulfoxidtetrachlororuthenat(III)
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NER	Nukleotidexzisionsreparatur
NHEJ	<i>nonhomologous DNA end-joining</i>
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
oc	<i>open circular</i>
OCT	<i>organic cation transporter</i>
p53	Tumorsuppressorprotein (53 kDa)
Pgp	P-Glycoprotein
Ph	Phenyl
PI3-K	Phosphatidylinositol-3-kinase
PP2A	Proteinphosphatase 2A
PPTS	Pyridinium- <i>para</i> -toluolsulfonat
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -Propyl
PUFA	<i>polyunsaturated fatty acid</i>
R	Rest
RAPTA	Ru(η^6 -Aren)(Triaza-7-phosphaadamantan)-Komplexe
R_f	Retentionsfaktor
ROS	<i>reactive oxigen species</i>
RT	Raumtemperatur
RTK	Rezeptortyrosinkinase
s	Singulett
SERM	Selektiver Estrogenrezeptor-Modulator
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin

Smp.	Schmelzpunkt
SRB	Sulforhodamin B
t	Triplett
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl
TEMPO	2,2,6,6-Tetramethylpiperidinyloxyl
Tf	Triflat
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TosMIC	Tosylmethylisocyanid
Ts	Tosyl
TUNEL	<i>TdT-mediated dUTP nick end labeling</i>
UV	Ultraviolett
XAS	<i>X-ray absorption spectroscopy</i>
ZNS	Zentralnervensystem

1. Allgemeiner Teil

1.1. Einführung

Krebs ist neben den Herz-Kreislaufkrankheiten die moderne Krankheit schlechthin, und das obwohl bereits in antiken ägyptischen Quellen um 1550 v. Chr. Tumorerkrankungen und Therapien beschrieben werden und schon der hellenische Urvater der wissenschaftlichen Medizin, Hippokrates von Kos (ca. 460-377 v. Chr.), die Bezeichnung Krebs (*karkinos*) einführte.^[1] Starben die meisten Menschen früher aber hauptsächlich bereits in relativ jungen Jahren an vielerlei jetzt erfolgreich behandelbaren Infektionskrankheiten, gelangten durch die erhebliche Steigerung der Lebenserwartung in den westlich geprägten Gesellschaften die Tumorerkrankungen mehr und mehr in den Vordergrund. Lungen- und Darmkrebs treten dabei geschlechtsunabhängig am häufigsten auf, während bei Männern zusätzlich noch Prostatakrebs und bei Frauen Brustkrebs zu den führenden Krebserkrankungen gehören. Allein im Jahr 2002 starben in Deutschland über 200000 Menschen infolge ihrer Krebserkrankung.^[2]

Das Auftreten von Tumorerkrankungen wurde seit hippokratischen Zeiten mit einer ungleichen Ansammlung sogenannter schwarzer Galle begründet, eine Annahme, die verhängnisvollerweise zu einer Stigmatisierung Erkrankter führte, denen man eine Krebspersönlichkeit unterstellte, die sich psychogen aus Frustration und unterdrückter Wut selbst zerfrisst.^[1] Mittlerweile überholt, zumal statistisch gesehen Melancholiker kein erhöhtes Krebsrisiko zeigen, können durch die Erkenntnisse und den Fortschritt in der Zell- und Molekularbiologie aber seriösere Gründe für die Entstehung von Tumoren gegeben werden. So stellen Krebszellen transformierte Zellen dar, die aufgrund eines Gendefekts in ursprünglich normalen, ausdifferenzierten Zellen in ein unkontrolliertes Wachstum übergegangen sind. Die Ursachen für diesen Defekt können unterschiedlich sein, z.B. Viren, Chemikalien oder energiereiche Strahlung. Entscheidend ist aber, dass die Schädigung in sogenannten Proto-Onkogenen auftritt, die aus diesen Onkogene formt. Das Produkt dieser Gene sind Proteine, die ihrerseits maßgeblich an der Signaltransduktion mitogener Signale oder an der Kontrolle des programmierten Zelltods, der Apoptose, beteiligt sind. Diese Onkoproteine liegen in Krebszellen entweder in veränderter, oft erhöhter Konzentration vor, oder besitzen durch Änderungen in ihrer Struktur eine häufig nicht mehr regulierbare Aktivität, was im Endeffekt zur ungehemmten Zellproliferation führt.^[3]

Schon Hippokrates war klar, dass Krebs schwer bis nicht zu behandeln war und auf operative Eingriffe verzichtet werden sollte, da hierdurch meist eine Verschlimmerung der Krankheit eintrat. Der persische Mediziner Rhazes (865-925 n. Chr.) riet ebenso von Operationen ab, es sei denn, der Tumor werde vollständig entfernt und die Wunde kauterisiert.^[1] Diese Resektion tumorbefallener Gewebe wird bis zum heutigen Tage in der Schulmedizin in Kombination mit einer Strahlen- und Chemotherapie praktiziert. Andere (im wahrsten Sinne) mittelalterliche Methoden handelten von der Verabreichung von Faust'schen „höllischen Latwergen“, zumeist alchemistischen, paracelsischen Laboren entsprungene Arsen-, Blei- oder Quecksilberarzneien, die oft aber mehr schadeten als nützten. Allerdings wurde im Jahr 1910 mit der Entdeckung der Wirkung von Paul Ehrlichs Arsenverbindung Nr. 606 (Salvarsan) auf den Syphilis-Erreger die Hoffnung geboren, ebenso eine „Zauberkugel“ gegen Krebszellen zu finden.^[1]

Die Suche nach geeigneten Verbindungen gestaltete sich aber schwierig und war mitunter von teilweise grotesken Zufällen geprägt. So wurde die Entdeckung von *N*-Losten als Mittel gegen Leukämie im Dezember 1943 durch einen schweren Bombenangriff der deutschen Luftwaffe auf eine US-Flotte im Hafen von Bari, welche Senfgas geladen hatte, eingeleitet.^[4] Die Opfer zeigten einen deutlichen Rückgang an weißen Blutkörperchen. Noch heute werden *N*-Loste wie Chlorambucil (**1**) sowie Weiterentwicklungen wie Cyclophosphamid (**2**) therapeutisch eingesetzt (Abb. 1).

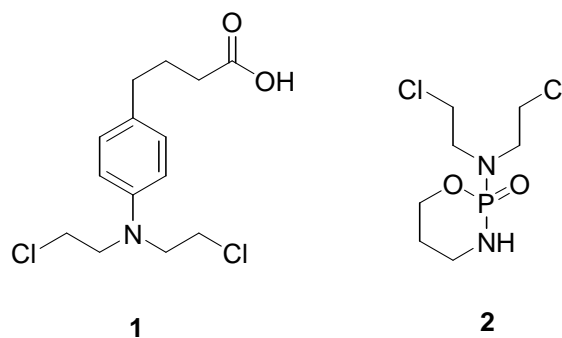


Abb. 1: *N*-Lost-Alkylanzien in der klinischen Anwendung.

Auch verdankte man die Einführung der Platinkomplexe, die in fast der Hälfte aller aktueller Therapieschemata bei soliden Tumoren Verwendung finden, einem glücklichen Zufall. Der Physiker Barnett Rosenberg wollte den Einfluss des elektrischen Feldes auf die Zellteilung von *E. coli* untersuchen, da ihn der Aufbau des Spindelapparats während der Mitose an ein elektrisches Feld zwischen zwei Polen erinnerte. Tatsächlich wurde in einer elektrochemischen Zelle die bakterielle Zellteilung auch unterbunden, allerdings, wie sich

herausstellte, durch in Lösung gegangene Platin-Ionen, die aus den Elektroden stammten und sich mit dem Ammoniumchlorid der Nährlösung unter Lichteinwirkung in aktive Platinkomplexe verwandelten. Die gezielte Synthese verschiedener *cis*- und *trans*-Pt-Komplexe zeigte 1969 schließlich, dass Cisplatin (**3**, Abb. 2) die vielversprechendste Verbindung gegen Krebszellen war und es mittlerweile möglich ist, den Hodenkrebs kurativ zu behandeln.^[5] Ein bekanntes Beispiel ist der ehemalige US-Radprofi Lance Armstrong, der an fortgeschrittenem Hodenkrebs litt, erfolgreich mit Cisplatin behandelt wurde und anschließend siebenmal die Tour-de-France gewinnen konnte.^[6]

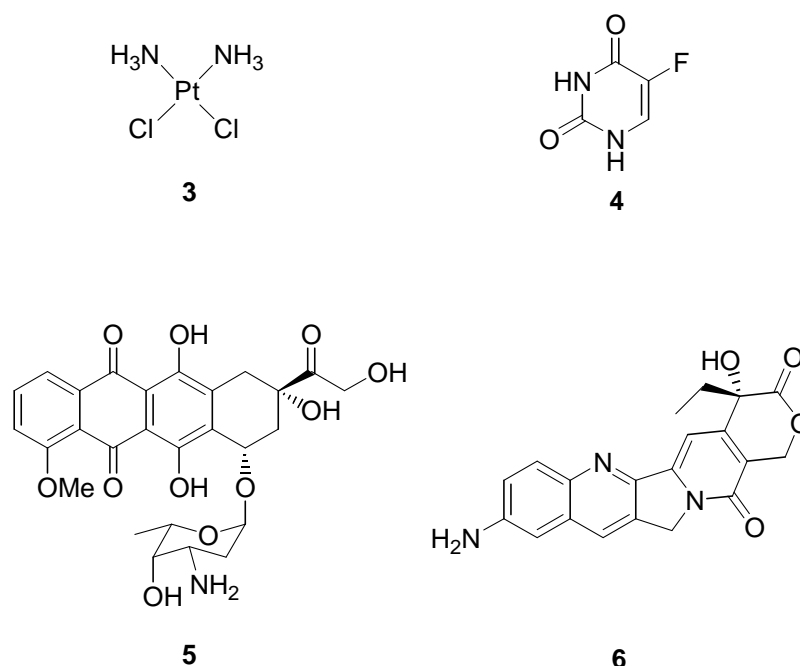


Abb. 2: Etablierte Antitumorverbindungen mit Einfluss auf die DNA.

Die Aktivität der Alkylanzien und Platinkomplexe hängt mit einer direkten Wechselwirkung mit der DNA zusammen. Folglich hat sich die Störung biochemischer Prozesse der DNA zu einem Hauptziel der Chemotherapie entwickelt, verschiedenste Ansätze wie der Einsatz von Antimetaboliten (z.B. 5-Fluoruracil, **4**) oder von Topoisomerase-Inhibitoren (Doxorubicin **5**, Camptothecin **6**) haben einen hohen therapeutischen Stellenwert (Abb. 2).

Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Hemmung von Vorgängen, die mit dem Auf- und Abbau der Mikrotubuli des Spindelapparates während der Zellteilung zusammenhängen. Hier greifen Vinca-Alkaloide und das Taxol (**7**) der Eibe besonders effektiv ein (Abb. 3, nächste Seite).

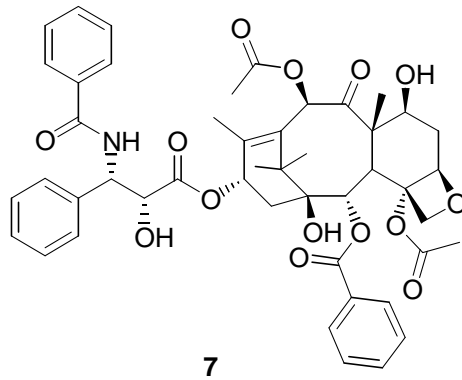


Abb. 3: Struktur des Spindelgiftes Taxol.

Hohe Selektivität weisen Hormone und Hormonrezeptorantagonisten wie Fosfestrol (**8**) und Tamoxifen (**9**) auf, welche bei hormonabhängigen Tumoren der Prostata oder Brust eingesetzt werden können (Abb. 4).^[7] Beachtenswert sind neuere Ergebnisse von selektiven Rezeptortyrosinkinase-Inhibitoren wie Erlotinib (**10**), das bei Lungenkrebs eine Erhöhung der Lebenserwartung bewirken konnte und mittlerweile in Deutschland zugelassen ist (Abb. 4).^[8] Trotz all dieser Errungenschaften und der deutlichen Lebensverlängerung bei ehemals schnell zum Tode führenden Krebserkrankungen ist aber eine vollständige Heilung nur in wenigen Fällen oder bei bestimmten chemosensitiven Tumorarten wie dem Hodenkrebs oder Leukämien im Kindesalter zu erwarten.

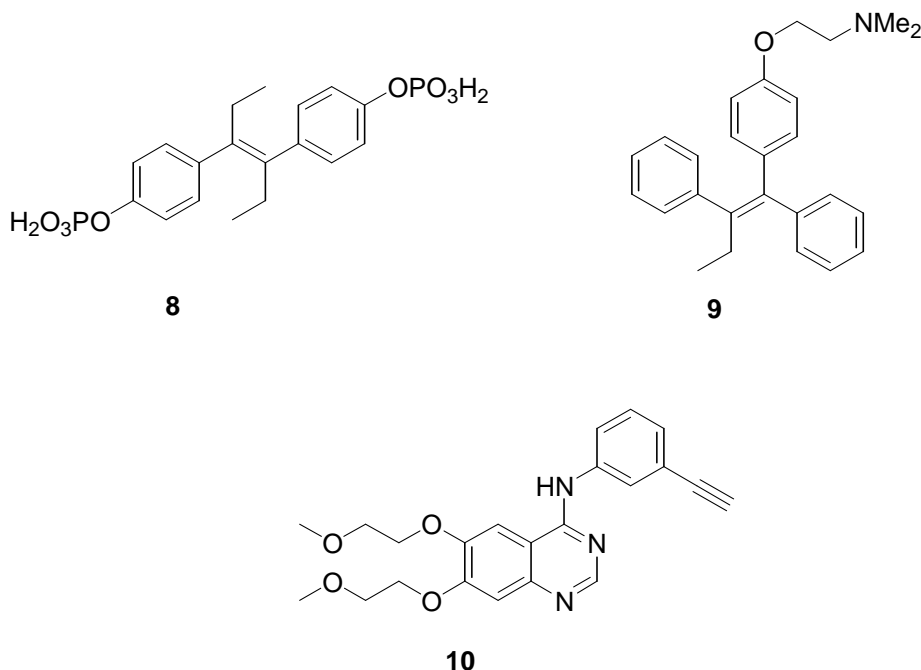


Abb. 4: Selektive Antitumorverbindungen.

Hierfür gibt es viele Gründe. Neben der fehlenden Selektivität vieler Chemotherapeutika, die zu erheblichen Nebenwirkungen und zum Abbruch der Therapie führen kann, entwickeln

Tumorzellen Resistenzmechanismen, die im Endeffekt zur Wirkungslosigkeit der betreffenden Substanz führen. Am Beispiel vom gut untersuchten Cisplatin sind etliche solcher Wege bekannt, die tumorspezifisch von der mangelhaften Wirkstoff-Akkumulation in den Zellen über Inaktivierung durch Reaktion mit Biomolekülen wie Glutathion und verstärkter Reparatur der verursachten Zellschädigung bis hin zu verschiedenen Mechanismen der Inhibierung des programmierten Zelltodes reichen können.^[9] Neuentwicklungen sollten aber nicht nur auf eine Überwindung dieser Resistenzmechanismen zielen, sondern ebenso zu einer Verringerung der Toxizität führen sowie andere pharmakologische Vorteile gegenüber dem altbewährten Material wie eine höhere Wasserlöslichkeit, die Möglichkeit zur oralen Einnahme, erhöhte chemische Stabilität oder eine verbesserte Tumorselektivität besitzen.^[9]

1.2. Metallkomplexe in der Tumorthherapie – Konzepte und Perspektiven

1.2.1. Platinkomplexe

Die medizinische Anwendung von Metallen wurde schon von den frühesten Hochkulturen vorgenommen und reicht bis ins dritte Jahrtausend vor Christus zurück, als die Ägypter begannen, Kupfer zur Sterilisation von Wasser zu verwenden.^[10] Für die Zeit um 1500 v. Chr. sind ebenfalls für das alte Ägypten eisenhaltige Heilmittel belegt sowie die erstmalige Behandlung von Wunden mit Zink. In Arabien und China wurde Gold als nichtessentielles Metall im gleichen Zeitraum bis ins Mittelalter hinein für Arzneien genutzt, basierend auf der Annahme, dass kostbare Metalle heilsame Wirkung besitzen müssten. Im Spätmittelalter und der frühen Neuzeit gelangten durch Paracelsus (1493-1542) und seine Anhänger viele Metalle und Halbmetalle wie Eisen, Blei, Kupfer, Quecksilber, Arsen und Antimon in den oft vom Aberglauben geprägten medizinischen Gebrauch.^[1] Gegen Ende des 19. Jahrhunderts begann aber schließlich die moderne Chemie mit der rationalen Entwicklung wirksamer Metallverbindungen, beginnend mit Gold(I)cyanid gegen Tuberkulose durch Robert Koch (1890), dem bald darauf die bereits erwähnten bahnbrechenden Arbeiten von Paul Ehrlich folgten.^[11]

In der Therapie von Krebs nehmen Platinkomplexe heute einen weiten Raum ein und geben somit den antiken orientalischen und fernöstlichen Vorstellungen von der Wirksamkeit kostbarer Metalle in gewisser Weise Recht. Das kurz Cisplatin genannte *cis*-Diammindichloridoplatin(II), ein wegen der d^8 -Konfiguration von Pt(II) quadratisch-planarer *low-spin*-Komplex, wurde bereits 1844 vom Italiener Michel Peyrone, der unter Liebig in Gießen arbeitete, dargestellt, ohne aber die geringste Vorstellung davon zu haben, welches medizinische Potential in dieser Verbindung steckt.^[6] Heute wird zur Synthese von Cisplatin (**3**) und vieler ähnlicher Cisplatin-Analoga meist die effizientere Methode von Dhara verwendet (Abb. 5).^[12]

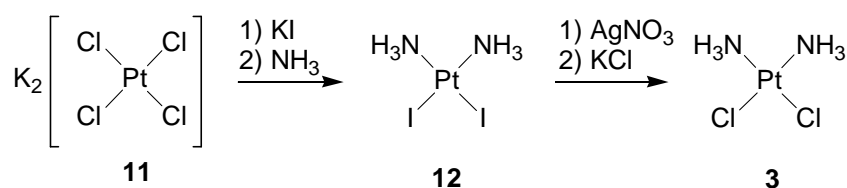


Abb. 5: Synthese von Cisplatin nach Dhara.

Kaliumtetrachloroplatinat (**11**) wird hierbei zunächst mit Kaliumiodid und anschließend mit Ammoniak versetzt. Das sich bildende Diammindiodidoplatin(II) (**12**) wird mit Silbernitrat behandelt, das ausfallende Silberiodid wird entfernt und der entstandene Diaquakomplex mit Kaliumchlorid in das Cisplatin (**3**) überführt.

Wie eingangs erwähnt, wurde die biologische Aktivität von Cisplatin eher zufällig in den 1960er Jahren, also ca. 120 Jahre nach seiner erstmaligen Erwähnung, vom Physiker Barnett Rosenberg entdeckt. Nach erfolgreichem Bestehen klinischer Tests erfolgte 1978 die Zulassung als Einzelpräparat oder in Kombination mit synergetisch wirkenden Cytostatika gegen Hoden- und Eierstockkrebs, Zervix-, Prostata-, Plattenepithel-, Blasen- und Lungenkarzinomen, sowie bei Kopf-Hals-Tumoren. Heilungsraten von über 95% bei rechtzeitiger Diagnose wie im Falle von Hodenkrebs, der mit knapp 9% vierthäufigsten Krebserkrankung bei deutschen Männern unter 60 Jahren (Stand 2002), führten dazu, dass Cisplatin zu einem der drei häufigst angewendeten Antitumormittel weltweit wurde.^[2,9]

In der Klinik wird Cisplatin zumeist intravenös in Chlorid-haltiger Lösung in Dosen von 100 mg/m² Körperoberfläche verabreicht. Nebenwirkungen sind Nierenschädigung, Übelkeit, Gehörschädigung und Neurotoxizität, die durch geeignete Supportivmaßnahmen wie Diureseförderung und Gabe von Antiemetika gelindert werden können.^[9]

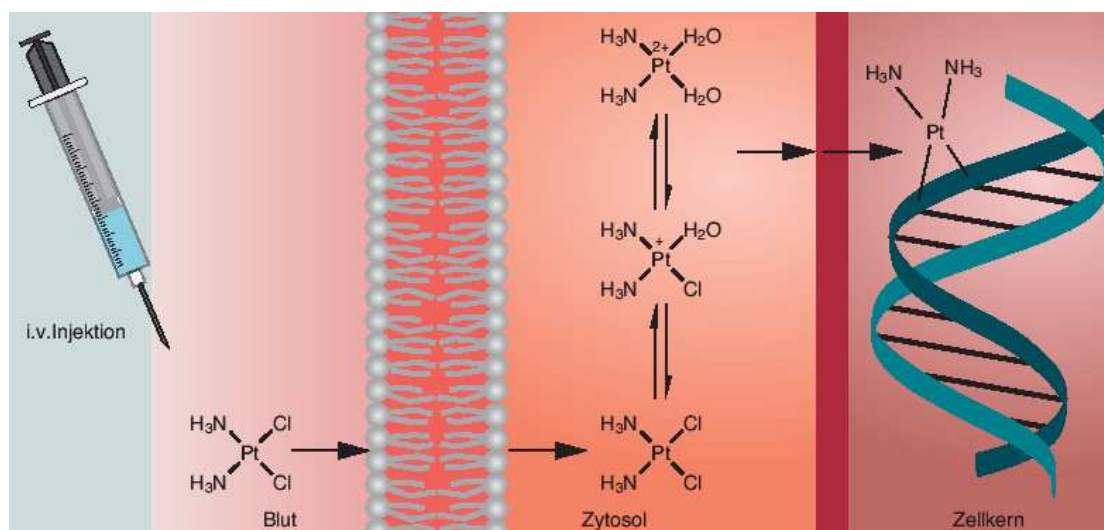


Abb. 6: Transport- und Wirkmechanismus von Cisplatin.^[15]

Aufgrund der hohen Chlorid-Konzentration in der extrazellulären Flüssigkeit als relativ unreaktives Prodrug vorliegend, erfolgt der Transport in die Krebszelle hauptsächlich durch passive Diffusion (Abb. 6), aber auch aktive Aufnahme durch einen Kupfertransporter (Ctr1p) ist bekannt, wahrscheinlich über einen Endocytose-Mechanismus, der durch Ctr1p-gebundene Cisplatin-Moleküle ausgelöst wird.^[13] In der Zelle wird Cisplatin wegen der geringeren

Chlorid-Konzentration im Cytoplasma (20 mM zu 100 mM im Blut) rasch hydrolysiert. Das Ergebnis ist die Bildung hochreaktiver Aqua-Komplexe, die in der Lage sind, mit der DNA zu reagieren. Diese Reaktion erfolgt hauptsächlich über die N7-Atome der Purinbasen in der großen Furche der DNA. Die Hauptaddukte (60-65%) sind 1,2-d(GpG)-Intrastrangverknüpfungen.^[9,11] Das inaktive *trans*-Isomer von Cisplatin kann keine 1,2-Intrastrangverknüpfungen ausbilden, sodass angenommen wird, dass diese Art der Vernetzung eine wichtige Rolle hinsichtlich der Antitumoraktivität von Cisplatin spielt. Außerdem kommt es beim Cisplatin zur Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zwischen dem Ammin-Liganden und einem Sauerstoffatom der 5'-ständigen Phosphatgruppe, welche, wie später Struktur-Aktivitäts-Untersuchungen verschiedener Platinkomplexe zeigten, zur Antitumoraktivität beiträgt (Abb. 7).^[11] Die 1,2-Quervernetzungen werden zudem bevorzugt von HMG-Proteinen (Proteine der *high mobility group*) erkannt, die den DNA-Reparaturvorgang behindern können. Die Cisplatin-induzierte Entwindung und Verbiegung der DNA über diese 1,2-Vernetzungen ist letztlich derart tiefgreifend, dass es zu einer Hemmung der Replikation und Transkription kommt. Schließlich führt diese DNA-Schädigung über einen meist p53-vermittelten Signalweg zum programmierten Zelltod (Apoptose) der Krebszelle.^[9,14]

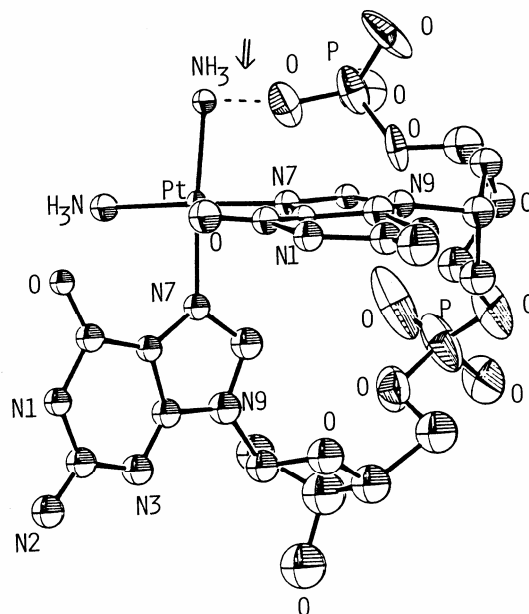


Abb. 7: Kristallstruktur des Komplexes $cis\text{-Pt}(\text{NH}_3)_2[\text{d}(\text{pGpG})]$.^[11]

Allerdings zeigen sich bestimmte Krebsarten resistent gegen eine Cisplatin-Therapie. Eine intrinsische, primäre Cisplatin-Resistenz liegt zum Beispiel beim Darmkrebs vor, der somit nicht mit Cisplatin behandelbar ist. Eierstockkrebs kann nach erfolgter Cisplatin-Therapie

Resistenzen entwickeln mit entsprechend negativen Auswirkungen auf die betroffenen Patienten. Die hierfür relevanten Resistenzmechanismen sind vielfältiger Natur und lassen sich grob in zwei Gruppen einteilen: Mechanismen, die verhindern, dass die Pt-Verbindungen die DNA als Wirkort erreichen und Mechanismen, welche die Einleitung des programmierten Zelltodes durch Cisplatin-DNA-Addukte vermeiden können (Abb. 8).^[9]

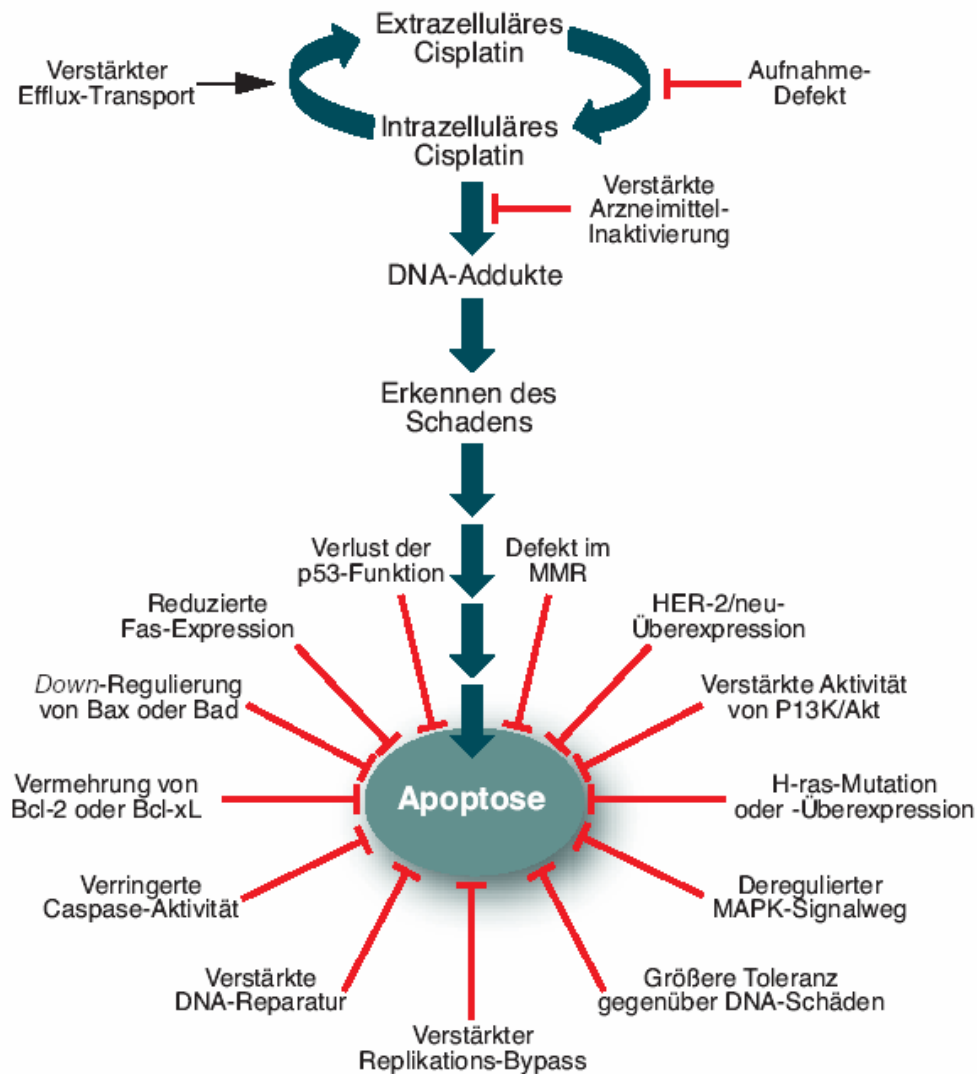


Abb. 8: Resistenzmechanismen gegen Cisplatin.^[9]

Zur ersten Gruppe gehören Wege, die zu einer verringerten Akkumulation in den Zellen führen. Ein Grund liegt in der verringerten Aufnahme der Platinverbindung durch die Zelle, z.B. durch das Fehlen des Kupfertransporters Ctr1p. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Deaktivierung von Cisplatin durch schwefelhaltige Biomoleküle wie Metallothionein und Glutathion. Vor allem Glutathion, ein Tripeptid aus Glutamat, Cystein und Glycin, liegt in

vielen resistenten Zelllinien in hohen Konzentrationen von bis zu 10 mM vor. Über die Thiolgruppe kann Glutathion mit dem thiophilen Cisplatin reagieren. Die Cisplatin-Glutathion-Konjugate werden von bestimmten Vertretern der ABC-Transporter-Familie, den MRP2-Transportern, erkannt und ATP-abhängig aus der Zelle ausgeschleust.^[15,16] Darüberhinaus kann der *trans*-Effekt des Schwefels zur Freisetzung des Ammin-Liganden und damit zur Inaktivierung des Platinkomplexes führen.^[15]

Zur zweiten Kategorie gehört als wichtiger Resistenzfaktor die rechtzeitige und effiziente Reparatur der Cisplatin-DNA-Addukte, bevor die toxische Wirkung der DNA-Schädigungen zur vollen Entfaltung kommen kann. Die Entfernung Cisplatin-modifizierter Nucleobasen erfolgt hauptsächlich über eine Verstärkung der Aktivität der Nukleotid-Exzisions-Reparatur (NER), einem ATP-abhängigen Multiproteinkomplex, der generell bei Nukleotidschäden eingreift, z.B. auch bei der UV-induzierten Bildung von Thyminindimeren.^[14,16] Von zunehmender Bedeutung sind andererseits aber auch verschiedenste Mechanismen, die eine anti-apoptotische Wirkung ausüben. Beispielhaft sei hier die zentrale Rolle des Tumorsuppressorproteins p53 erwähnt, ein durch DNA-Schäden aktivierbarer Transkriptionsfaktor, unter dessen Kontrolle sowohl pro- als auch anti-apoptotische Gene liegen. Ein Verlust der p53-Funktion hat häufig Resistenz zur Folge, weil eine p53-vermittelte Apoptose nicht mehr eingeleitet werden kann und die Zellen deshalb überleben.^[16]

Die Entwicklung von neuen Platinverbindungen war somit von Anfang an ein hochinteressantes Forschungsgebiet mit dem Ziel, das Wirkspektrum von Cisplatin zu erweitern und, nicht zu vergessen, seine Nebenwirkungen zu reduzieren. Nach fast 40 Jahren intensiver Forschung sind aber nur etwa 30 Verbindungen von über 30000 in klinische Tests gelangt, und nur vier davon erlangten bisher Marktreife.^[16] Carboplatin (**13**) zum Beispiel konnte aufgrund seines reaktionsträgen Cyclobutan-1,1-dicarboxylato-Liganden verbunden mit einer erhöhten Stabilität und besseren Wasserlöslichkeit Cisplatin bei der Therapie vieler sensitiver Tumorentitäten verdrängen. Die reaktionsträge Abgangsgruppe verlangt aber nach anderen Erklärungen zum Wirkungsmechanismus der Verbindung (Abb. 9).

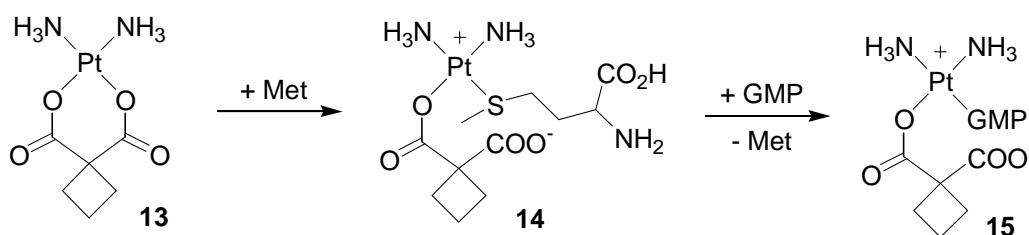


Abb. 9: Aktivierung von Carboplatin durch Methionin.

Wahrscheinlich wird Carboplatin (**13**) über Thioether-Zwischenstufen aktiviert, die einen Angriff auf Nucleobasen zulassen können.^[15] So ist Carboplatin besonders reaktiv gegenüber Methionin unter Öffnung des Dicarboxylat-Rings. Der so aktivierte Komplex **14** reagiert mit Guanin unter Freisetzung des Thioether-Liganden zum Mono-GMP-Addukt **15**, anschließend kann eine Quervernetzung wie beim Cisplatin erfolgen.^[15] Trotz der Reduzierung der Nebenwirkungen konnte aber durch Carboplatin das Problem der Kreuzresistenz nicht beseitigt werden. Dies gelang erstmals mit der Entwicklung von Oxaliplatin (**17**). Im Falle von Oxaliplatin sind sowohl Abgangsgruppe als auch Stickstoff-Ligand im Vergleich zum Cisplatin modifiziert worden. Die Synthese des *trans*-R,R-1,2-Diaminocyclohexan-Pt-Komplexes gestaltet sich hierbei einfacher als die Cisplatinsynthese. Sie kann direkt durch Reaktion des Diaminliganden mit K_2PtCl_4 über die Dichlorido-Verbindung **16** erfolgen und bedarf nicht der vorherigen Umsetzung in die Tetraiodido-Verbindung. Nach der Behandlung mit Silbernitrat kann durch Zugabe von Oxalat Oxaliplatin (**17**) erhalten werden (Abb. 10).^[17]

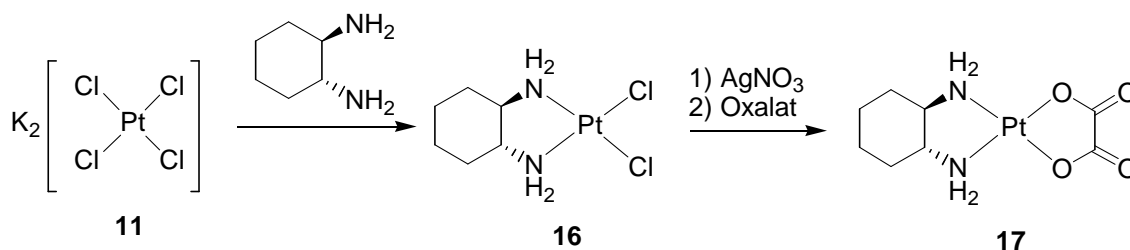


Abb. 10: Synthese von Oxaliplatin (**17**).

Neben der im Vergleich zu Carboplatin reaktiveren Oxalat-Abgangsgruppe wird die Aktivität von Oxaliplatin maßgeblich durch den Neutralliganden *trans*-R,R-1,2-Diaminocyclohexan (DACH) beeinflusst. Die Verbindung zeigt keine Kreuzresistenz beim Dickdarmkarzinom und wird dort in Kombination mit 5-Fluoruracil und Calciumfolinat (FOLFOX-Therapie) klinisch angewendet.^[9] Die *trans*-Konfiguration des DACH-Liganden erlaubt eine DNA-Bindung ähnlich der von Cisplatin, der in Sesselform vorliegende Cyclohexanring behindert die Anlagerung des Proteinkomplexes des zellulären *Mismatch*-Reparatursystems an die Oxaliplatin-DNA-Addukte, was letztlich zur Hemmung der Replikation und Transkription führt.^[9,15] Außerdem konnte eine erhöhte Aufnahme von Oxaliplatin in Darmkrebszellen nachgewiesen werden, die über organische Kationentransporter (OCT) vermittelt wird.^[18] Weitere regional zugelassene Platinverbindungen sind Nedaplatin (**18**, Japan) und Lobaplatin (**19**, China, Abb. 11, nächste Seite). Ersteres ist mit Carboplatin vergleichbar und zeigt entsprechende Eigenschaften. Lobaplatin konnte Resistenzen in Leukämiezellen überwinden und wird in China bei Leukämie, Brust- und kleinzelligem Lungenkrebs angewendet.^[9]

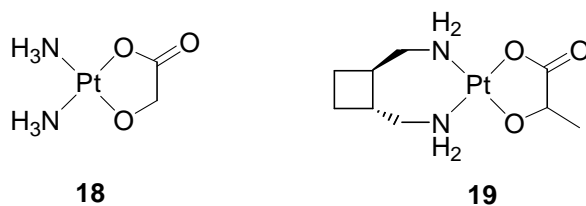


Abb. 11: Strukturen von Nedaplatin (**18**) und Lobaplatin (**19**).

In der Pipeline befinden sich weitere interessante und vielversprechende Platinverbindungen. Picoplatin (**21**) wurde gezielt synthetisiert um die Entgiftung durch Glutathion zu verhindern. Neuere Arbeiten von Hambley führten zu einer einfacheren Synthese von Picoplatin in wenigen Schritten und in guten Ausbeuten.^[19] Zu einer wässrigen K_2PtCl_4 -Lösung wird zunächst Kaliumiodid gegeben und das entstehende K_2PtI_4 anschließend mit 2-Picolin versetzt. Der Amminligand wird durch Zugabe von Ammoniak eingeführt. Der Diiodidokomplex **20** wird letztlich wie bei der Cisplatin-Synthese mittels Silbernitrat und anschließender Reaktion mit Kaliumchlorid in den Dichloridokomplex **21** umgewandelt (Abb. 12).

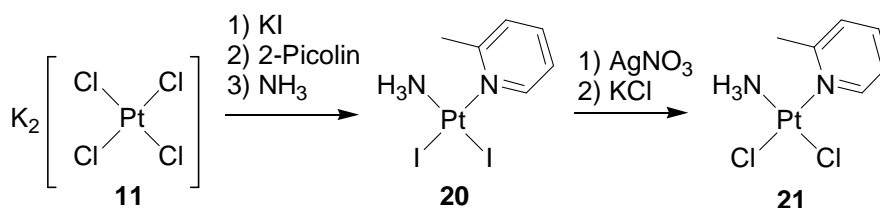


Abb. 12: Synthese von Picoplatin nach Hambley.

Die Stellung des 2-Picolins im Komplex ist entscheidend für die Wirkung von Picoplatin in Cisplatin-resistenten Krebszellen. Die Methylgruppe des 2-Picolin-Liganden liegt über der Molekülebene und behindert einen Angriff von Glutathion oder anderen zellulären Thiolen von dieser Seite. Das sowohl intravenös als auch oral applizierbare Picoplatin wird derzeit bei resistentem kleinzelligem Lungenkrebs (SCLC, Phase III), beim hormonrefraktären Prostatakrebs (Phase II) und als Oxaliplatin-Ersatz beim Darmkarzinom (Phase II) getestet.^[9,20,21]

Pt(IV)-Komplexe sind chemisch inerte und ermöglichen eine orale Applizierbarkeit. Die am weitesten entwickelte Verbindung ist Satraplatin (**24**), welche keine Kreuzresistenz zu Cisplatin zeigt. Die Synthese von Satraplatin startet mit dem entsprechenden Diamindichloridoplatin(II)-Komplex **22**, welcher mit Wasserstoffperoxid zum Pt(IV)-Komplex **23** oxidiert werden kann. Die Hydroxidogruppen am Pt(IV)-Zentrum sind reaktiv

und lassen sich mit aktivierten Carbonsäuren wie Anhydriden oder Säurechloriden in den Carboxylato-Komplex überführen (Abb. 13).^[20,22] Satraplatin (**24**) wies in Phase-II-Studien eine nennenswerte Aktivität bei Ovarial-, Darm-, Brust- und Zervixkarzinomen auf, allerdings wurde kürzlich ein Phase-III-Test am hormonrefraktären Prostatakrebs vorzeitig abgebrochen, da kein Vorteil gegenüber dem Placebo abzusehen war. Der Wirkmechanismus von Satraplatin basiert auf einer Reduktion der Pt(IV)-Verbindung zu einer aktiven Pt(II)-Substanz, die mit der DNA reagieren kann. Diese Reduktion vollzieht sich selektiv im reduktiven Milieu des Tumors, sodass ein günstigeres Nebenwirkungsprofil ohne Nephro- und Neurotoxizität vorliegt.^[9,20]

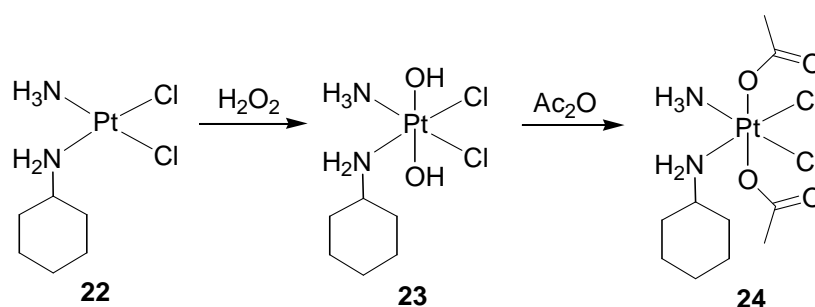


Abb. 13: Synthese von Satraplatin (**25**).

Ungewöhnlich, aber sehr wirkungsvoll, sind multinukleare Platinkomplexe, von denen der wichtigste der trinukleare Komplex BBR3464 (**25**) ist (Abb. 14). Gründe für die hohe Aktivität liegen in der effizienteren DNA-Bindung mit einer fehlenden Erkennung durch die NER und der erhöhten Platin-Akkumulation im Vergleich zu Cisplatin. Die DNA-Addukte der bifunktionellen Substanz werden durch Wasserstoffbrückenbindungen und ionische Wechselwirkungen der zentralen Tetraminplatin-Einheit zusätzlich stabilisiert. Eine Wirkung konnte in Phase-II-Studien für Eierstock- und Lungenkrebs nachgewiesen werden.^[9,20]

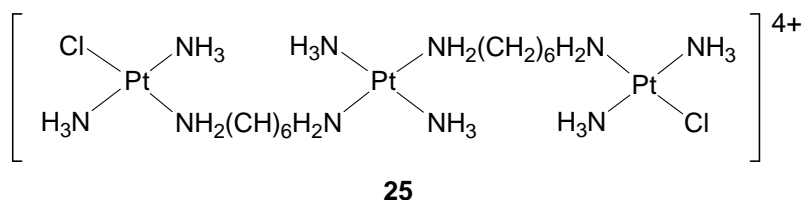


Abb. 14: Struktur von BBR3464.

Weitere erwähnenswerte Verbindungen, die es in klinische Tests geschafft haben, sind die Oxaliplatin-Analoga L-NDDP (**26**) und TRK710 (**27**), wobei die Abgangsgruppen einerseits Decansäure und andererseits 3-Acetyl-5-methyltetronsäure darstellen (Abb. 15).^[20]

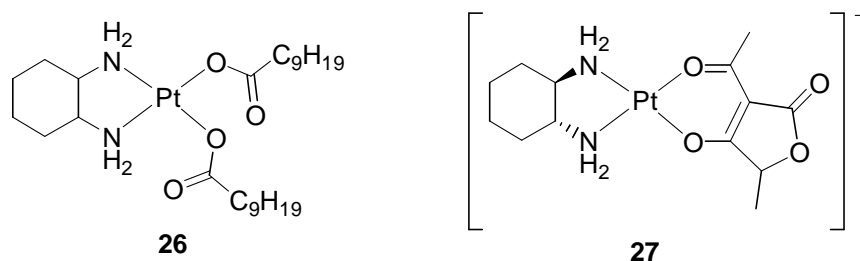


Abb. 15: Strukturen von L-NDDP (**26**) und TRK710 (**27**).

Wie gesagt zeigt das *trans*-Isomer von Cisplatin keine Wirkung. Mittlerweile wurden aber von verschiedenen Arbeitsgruppen (Farrell, Natile, Gibson) aktive *trans*-Platin-Komplexe hergestellt, z.B. mit planaren *N*-Heteroaromaten wie Pyridin oder Chinolin oder mit Iminoether-Liganden, sowie kationische Piperazin-Komplexe, die in Cisplatin-resistenten Formen von Eierstockkrebs wirksam sind und somit das alte Dogma der Unwirksamkeit von *trans*-Platin-Komplexen eindrucksvoll widerlegen.^[20]

Erste Versuche zu einem *Drug-Targeting* von Platinkomplexen führten zur Synthese von Konjugaten mit verschiedenen DNA-Interkalatoren, z.B. Acridinverbindungen oder Anthrachinonen.^[20] Hier konnte jedoch bisher kein bedeutender Durchbruch erzielt werden. Platinphosphonsäure-Verbindungen reichern sich im Knochengewebe an und können zur Behandlung von Knochenkrebs beitragen.^[6] Andere Strategien beinhalten die Verknüpfung von Platin-Komplexen mit Estrogenderivaten zur gezielten Bekämpfung von Brustkrebszellen, mit Porphyrinen, die neben einer verstärkten Aufnahme durch Tumorzellen die Anwendung einer photodynamischen Therapie ermöglichen, und mit Gallensäuren, die eine Akkumulation in Leberzellen und eine längere Verweildauer im Organismus durch Rückabsorption im enterohepatischen Kreislauf bewirken.^[9]

Im Tierversuch konnte z.B. die Ursodeoxycholsäure-Verbindung Bamet UD2 (**28**) eine Verlängerung der Lebenszeit und eine Reduzierung der Lebertumore hervorrufen, die auf einer hohen Anreicherung der Platin-Verbindung im Tumor basieren.^[9] Zur Herstellung von Bamet UD2 wurde das Silbersalz der Gallensäure verwendet, welches mit dem Diiodidokomplex **12** unter Freisetzung von AgI zum (*O,O'*)-Dicholatokomplex reagierte (Abb. 16, nächste Seite).^[23]

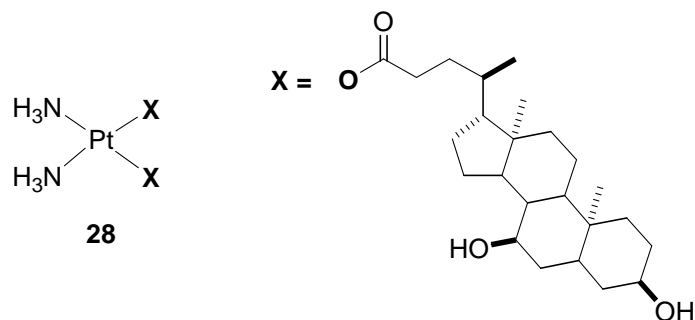


Abb. 16: Struktur von Bamet UD2 (**28**).

Im Falle des seltenen aber nicht behandelbaren Cisplatin-refraktären Hodenkrebses konnte durch Verknüpfung der Platineinheit mit einem THP-geschützten Undecanolderivat (**31**) die primäre Resistenz gebrochen werden. Der Stickstoff-Chelatligand **29** wurde hier mit $(\text{DMSO})_2\text{PtCl}_2$ umgesetzt unter Bildung eines ionischen Mono-DMSO-Komplexes (**30**), welcher mit LiCl effektiv in die Dichloridoverbindung **31**, ganz ohne das Auftreten lästiger Nebenprodukte, überführt werden konnte (Abb. 17).^[24] Die Resistenzbrechung durch diese Substanz ist zum Einen ebenfalls auf eine verstärkte Aufnahme aufgrund der ausgeprägten Lipophilie des Liganden zurückzuführen, zum Anderen wird ein alternativer, Caspase-unabhängiger Weg der Apoptoseinduktion für diese Substanz vermutet.^[9] Dieses Ergebnis ist besonders erwähnenswert, da durch den Vergleich der Aktivitäten in klassisch hochsensitiven testikulären Keimzelltumoren auf der einen Seite und resistenten Formen auf der anderen Seite wichtige Erkenntnisse über die Mechanismen der Cisplatinresistenz erhältlich sind.

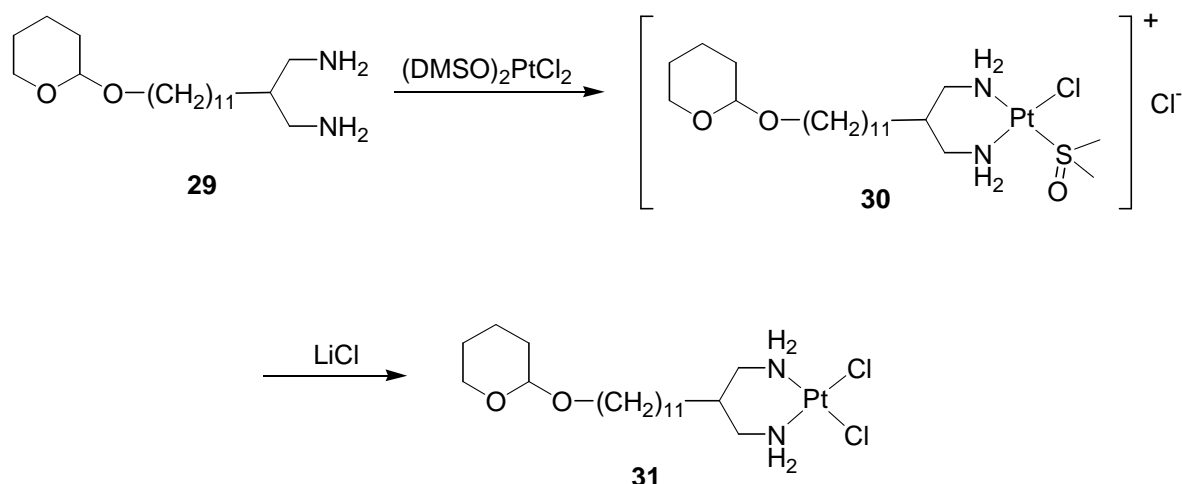


Abb. 17: Synthese des resistenzbrechenden THP-Pt-Konjugats **31**.

Die hier kurz aufgezeigte Heterogenität der eingeschlagenen Wege und die damit verbundene Entwicklung der unterschiedlichsten Platinkomplexe mit erstaunlicher Wirkung bei diversen

resistenten Tumoren gibt alles in allem genügend Grund zur Hoffnung, dass früher oder später eine dem Cisplatin ebenbürtige Verbindung gefunden wird, welche das Wirkungsspektrum von Cisplatin effektiv ergänzen kann. Aber nicht nur Platinkomplexe scheinen in der Lage zu sein, dieses Ziel zu erreichen, mittlerweile schickt sich auch ein anderes Platinmetall an, sich in der Therapie von Cisplatin-resistenten Tumoren zu etablieren, das Ruthenium.

1.2.2. Rutheniumkomplexe

Das hohe Interesse an antitumoraktiven Platinverbindungen führte auch zu einer Intensivierung der Forschung im Bereich anderer Metallkomplexe. Im Besonderen erlangten zwei Rutheniumkomplexe Bedeutung und werden mittlerweile für klinische Phase-II-Studien vorbereitet. Die erste Verbindung, die Eingang in klinische Tests beim nicht-kleinzelligen Lungenkrebs fand, ist das Ruthenat NAMI-A (**33**). Der oktaedrische Ru(III)-Komplex besitzt neben vier Chlorido-Liganden ein über Schwefel gebundenes DMSO- und ein Imidazol-Molekül in *trans*-Stellung. Die Synthese von NAMI-A führt über die Herstellung eines *trans*-(DMSO)₂Ru(III)-Komplexes (**32**) aus RuCl₃ x 3H₂O und DMSO. Diese Zwischenstufe wird mit Imidazol zum NAMI-A (**33**) umgesetzt (Abb. 18).^[25] NAMI-A besitzt keinerlei cytotoxische Aktivität, sondern übt seine Antitumoraktivität über eine Hemmung der Metastasenbildung und Reduktion vorhandener Metastasen aus.^[26]



Abb. 18: Synthese von NAMI-A (**33**).

Diese Wirkung wird nicht über eine DNA-Bindung induziert, vielmehr werden Wechselwirkungen mit Membran-lokalisierter Proteinkinase C und Hemmung des Ras/MAPK-Weges diskutiert, die letztlich den antimetastatischen Effekt hervorrufen.^[27] Die gute Verträglichkeit von NAMI-A könnte neben der fehlenden Cytotoxizität in der Ähnlichkeit von Ruthenium und Eisen und dem hohen Eisenbedarf von Krebszellen begründet liegen, die es NAMI-A ermöglichen könnte, über eine Bindung an den Eisen-Transporter Transferrin selektiv zum Tumor zu gelangen.^[26] Dieser Mechanismus spielt aber

vor allem beim KP1019 (Abb. 19), der zweiten Ru(III)-Verbindung in klinischen Tests, eine Rolle.

KP1019 (**34**) besitzt im Vergleich zu NAMI-A zwei Indazol-Liganden in *trans*-Stellung. Der Wirkstoff wird durch Erhitzen von $\text{RuCl}_3 \times \text{H}_2\text{O}$ in einer Mischung aus Ethanol und HCl und anschließender Behandlung mit einem Überschuss an Indazol hergestellt.^[28]

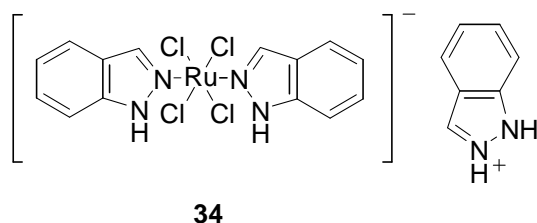


Abb. 19: Struktur von KP1019 (**34**).

Diese Indazolliganden führen neben einer antimetastatischen Eigenschaft auch zu einer signifikanten cytotoxischen Aktivität in Darmkrebszellen, welche sogar die Wirkung von 5-Fluoruracil übertrifft.^[26] KP1019 bindet erwiesenermaßen an die Eisenbindungsstelle von Transferrin und wird dadurch zum Tumor transportiert, der aufgrund seines gesteigerten Eisenbedarfs eine hohe Anzahl an Transferrinrezeptoren besitzt.^[6] Im hypoxischen Tumorgewebe kommt es zur Reduktion der Ru(III)-Verbindung zu einer aktiven Ru(II)-Spezies, die in der Lage ist, Apoptose über den mitochondrialen Weg zu induzieren.^[6] Diese Induktion kann über eine Bindung an die DNA geschehen. Weil sich die durch KP1019 hervorgerufenen Läsionen aber sehr von denen des Cisplatin unterscheiden, sind auch andere Möglichkeiten denkbar. Zumindest was die antimetastatischen Effekte betrifft, scheint es eine mechanistische Schnittmenge zum NAMI-A zu geben.^[19] Ein Negativpunkt ist die beobachtete Ausschleusung durch den ABC-Transporter Pgp, der unter anderem für die Resistenz gegen rein organische Chemotherapeutika wie Doxorubicin und Paclitaxel verantwortlich ist, der aber bei Cisplatin nicht wirksam ist.^[19]

Ru(II)-Aren-Komplexe stellen eine Neuerung in der medizinischen Chemie der Rutheniumverbindungen dar. Der Arenligand stabilisiert den reaktiven Ru(II)-Zustand und verhindert die Oxidation zum inaktiven Ru(III)-Ion. Monofunktionelle, organometallische Ru(II)-Verbindungen vom Typ $[(\text{Aren})\text{Ru}(\text{en})\text{Cl}]^+$, wegen ihrer charakteristischen pseudo-tetraedrischen Struktur auch „Pianostuhl“-Komplexe genannt (Arenligand als Sitz, die Chlorido- und Aminliganden als Stuhlbeine, **35**), konnten Cisplatinresistenz überwinden (Abb. 20, nächste Seite). Diese Verbindungen sind durch eine einfache Umsetzung des jeweiligen Ru(Aren)-Dimers mit Ethylendiamin zugänglich.^[29] Wie beim Cisplatin ist auch

bei Chlorido-Ru(II)-Verbindungen die Ru-Cl-Bindung reaktiv und unterliegt im wässrigen Medium einer Hydrolyse mit anschließender Bindung des Rutheniumzentrums an DNA oder Proteine, in diesem Fall unter Bildung von Monoaddukten. Bestimmte Arenliganden führten zu einer Aktivitätserhöhung, z.B. wenn Anthracenderivate verwendet wurden, die in die DNA interkalieren können (Abb. 21, Verbindung **36**). Die Verwendung von aromatischen Diaminen in Verbindung **37** führte zu einer Überwindung der Pgp-vermittelten Resistenz bei diesen Verbindungen, offensichtlich behindert ein großer aromatischer Rest an dieser Position die Wechselwirkung mit dem Pgp-Transporter.^[26,30]

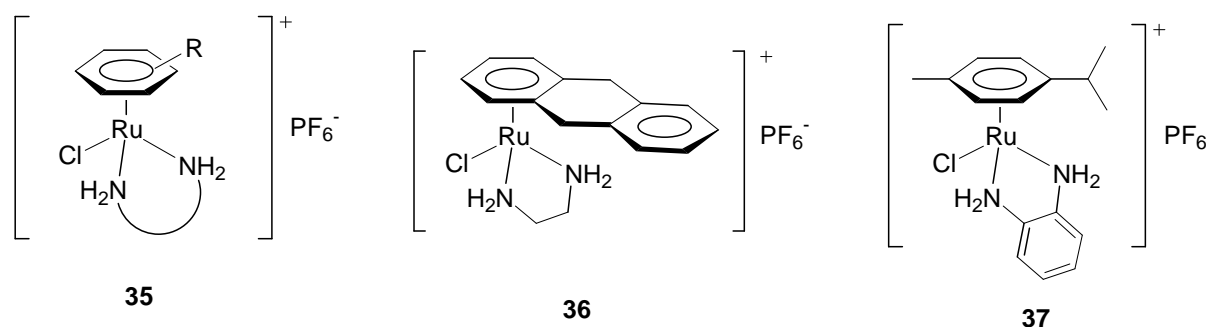


Abb. 20: Strukturen wirksamer kationischer Ru(Aren)Cl-Komplexe.

Andere, bifunktionelle Benzol-Komplexe mit DMSO- (**38**) oder Pyridinliganden (**39**) zeigten Topoisomerase-II-Inhibition (Abb. 21). Ähnliche Komplexe mit dem Phosphorliganden pta (pta = 1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantan), die sogenannten RAPTA-Komplexe (**40**), besitzen anti-metastatische Eigenschaften bei geringer systemischer Toxizität vergleichbar mit NAMI-A, was auf einen ähnlichen Wirkort schließen lässt trotz der großen strukturellen Unterschiede.^[26]

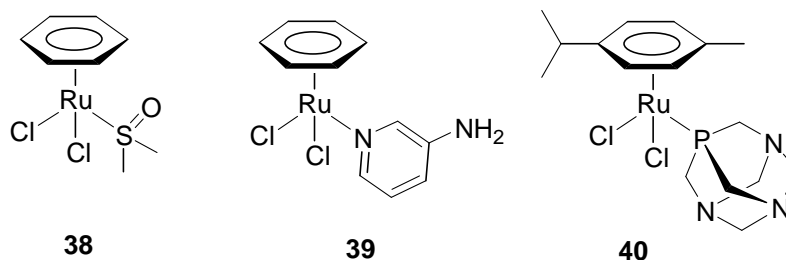


Abb. 21: Beispiele aktiver Ru(Aren)Cl₂-Verbindungen.

Andere erfolgreiche Strategien verfolgten die Verknüpfung von Wirkstoffen mit Ru-Zentren. So wird Ketoconazol bei Hormon-refraktärem Prostatakrebs eingesetzt, da es die Testosteron-Produktion beeinträchtigt. Der Ketoconazol-Komplex **41** (Abb. 22, nächste Seite) führte zu

einer Verstärkung der Wirkung des Antitumor-aktiven Antikörpers C225, einem anti-hEGFR-Mab, in A431-Zellen mit erhöhtem EGF-Rezeptor-Spiegel. Beide Wirkstoffe, Antikörper und Ru-Komplex, zeigten für sich alleine keine Wirkung bei diesem Krebs.

Ein anderes interessantes Beispiel ist der CpRu-Komplex **42** (Abb. 22), ein Ruthenium-Mimick des bekannten Protein-Kinase-Inhibitors Staurosporin. Er zeigte eine stärkere Bindung an die Kinase Pim-1 im Vergleich zu etablierten Hemmern. Damit ist es möglich, völlig neuartige therapeutisch wertvolle Enzym-Inhibitoren auf Übergangsmetallbasis herzustellen.

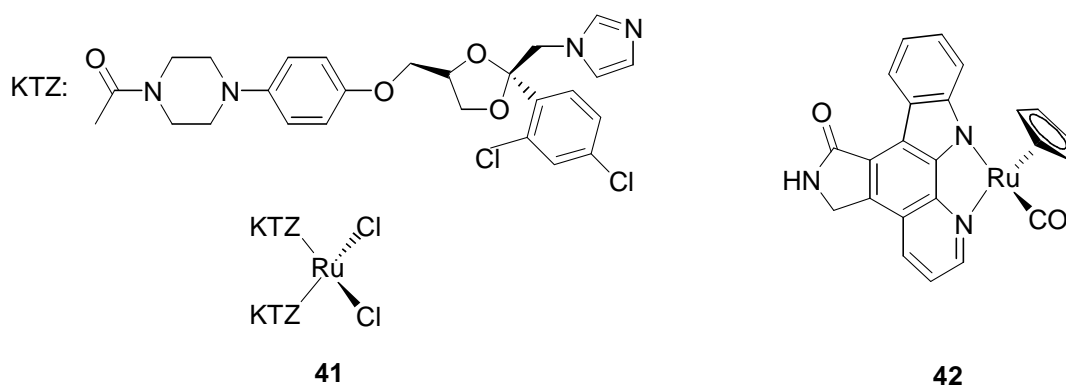


Abb. 22: Strukturen des Bis(KTZ)-Komplexes **41** und des Staurosporin-Mimicks **42**.

All diese Beispiele zeigen, dass Ruthenium-Verbindungen durchaus in der Lage sind, das Indikationsspektrum der Platinkomplexe zu erweitern. Vor allem die hohe Aktivität einiger Vertreter auf Metastasen bei geringer systemischer Toxizität lassen den Schluss zu, dass in absehbarer Zeit Rutheniumkomplexe Marktreife erlangen können.

1.2.3. Sonstige Metallverbindungen mit Antitumoraktivität

Neben Platin und Ruthenium wurden und werden auch die restlichen Vertreter der Platinmetalle Rhodium, Palladium, Osmium und Iridium intensiv untersucht. Da aber die Mehrzahl der Verbindungen den etablierten Pt- und Ru-Verbindungen in ihrer Struktur und Chemie ähneln, z.B. werden oft Pd-Komplexe zusammen mit den jeweiligen Pt-Derivaten veröffentlicht und die Aktivitätsunterschiede diskutiert, wie auch 1,10-Phenanthrolin- oder Aren-Komplexe von Osmium, Rhodium und Iridium häufig als Analoga der jeweiligen Ru-Komplexe vorliegen, wird hier nicht nochmal auf die Eigenheiten dieser Substanzen eingegangen.

Andere relevante Übergangsmetallverbindungen basieren auf den Münzmetallen Kupfer und Gold. So sind Gold(I)-Phosphin-Komplexe wie das Rheumamittel Auranofin (**43**, Abb. 23) in der Lage, die mitochondriale Isoform der Thioredoxin-Reduktase zu inhibieren und Apoptose in Krebszellen auszulösen. Bestimmte Au(I)-Diphosphin-Derivate sind in der Lage, selektiv Tumorzellen zu bekämpfen.^[31] Cu(II)-Komplexe mit 1,10-Phenanthrolin- und *o*-Iodhippursäure-Liganden (**44**, Abb. 23) besitzen hohe Cytotoxizität in Lungenkrebszellen mit IC₅₀-Werten im niedrigen nanomolaren Bereich.^[32,33] Casiopeínas genannte Cu(II)-Komplexe wie z.B. Verbindung **45** (Abb. 23) rufen Apoptose in Krebszellen hervor. Sehr wahrscheinlich wird hier Cu(II) zu Cu(I) reduziert, das in der Lage ist, reaktive Sauerstoff-Spezies über die Fenton- und Haber-Weiss-Reaktion zu generieren. Auch ist eine Interkalation in die DNA und anschließende DNA-Spaltung über den andiskutierten radikalischen Mechanismus möglich.^[34] An dieser Stelle sei auch der Eisen(II)/Bleomycin-Komplex erwähnt, der ebenfalls Sauerstoffradikale produzieren kann, was zur DNA-Spaltung führt.^[11]

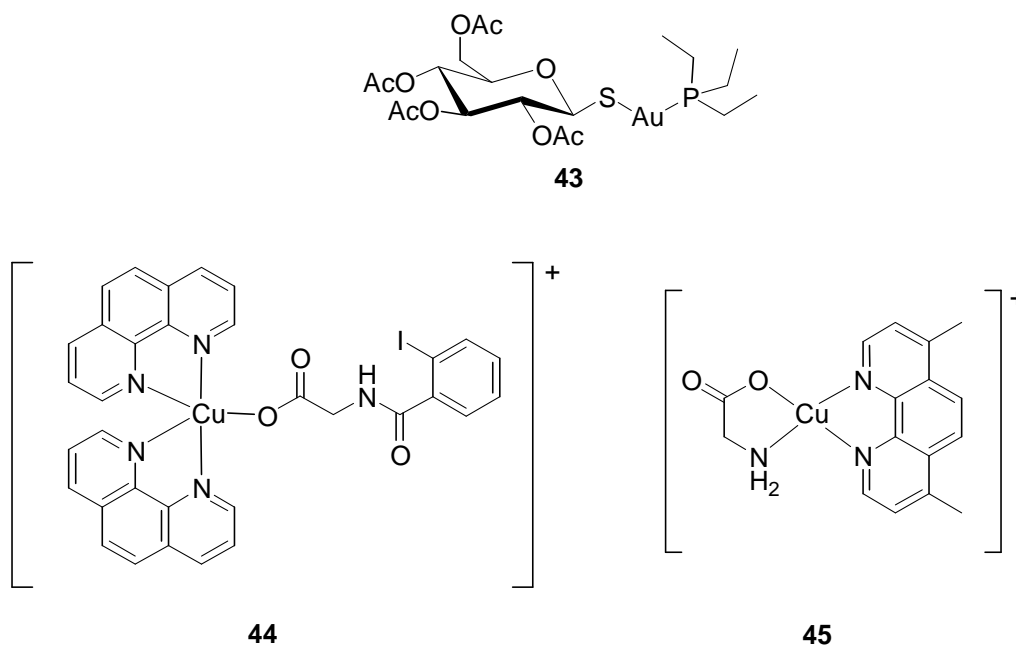


Abb. 23: Strukturen antitumoraktiver Gold- und Kupfer-Komplexe.

Titan(IV)-Verbindungen gewinnen mehr und mehr an Bedeutung, da sie sehr oxophil sind und sich dadurch erheblich von den thiophilen Platinmetallkomplexen unterscheiden, sodass eine Überwindung und Umgehung Cisplatin-relevanter Resistenzmechanismen sehr wahrscheinlich ist. Titanocendichlorid gelangte als erster Vertreter dieser Klasse in klinische Tests mit Wirkung bei Brust-, Lungen- und Darmkarzinomen, doch führte die schwierige Formulierung und die rasche Hydrolyse und Zersetzung der Substanz zu großen

Problemen.^[11] Kürzlich wurden von Tacke Benzyl- und Heteroaryl-substituierte Titanocen-Verbindungen mit vielversprechender Aktivität beim schwer zu behandelnden Nierenzellenkarzinom publiziert. Am Beispiel von Titanocen Y (**48**) kann sehr gut die Synthese dieser Verbindungen nachvollzogen werden (Abb. 24). Beginnend mit einem Fulven (**46**), welches mit LiBEt_3H ein CpLi-Derivat bildet (**47**), wird durch Umsatz dieser Verbindung mit TiCl_4 das entsprechende Titanocendichlorid **48** erhalten. Wie erwartet reagieren diese Titanverbindungen anders als die Platinkomplexe mit der DNA über die Sauerstoffatome des Phosphatrückgrats, allerdings sind auch andere Wirkmechanismen möglich. Diese neuartigen Titanocenverbindungen binden überdies effektiv und reversibel an Serumproteine und können dadurch selektiv zum Tumor transportiert werden.^[35]

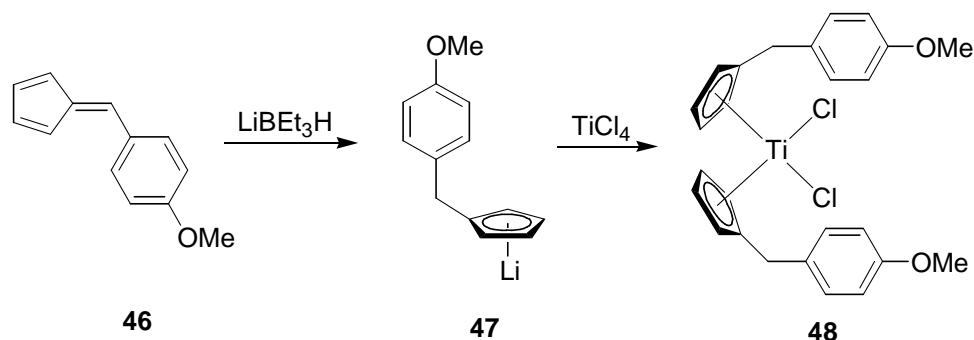


Abb. 24: Synthese von Titanocen Y (**48**).

Das Hauptgruppenmetall Gallium gelangte schon früh in der Form von $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$ in klinische Tests und zeigte Wirkung bei Lymphomen und Blasenkrebs. Der von Keppler entwickelte Galliumkomplex KP46 (**49**, Abb. 25, nächste Seite) besitzt durch die 8-Chinolinol-Liganden eine höhere Lipophilie als $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3$, die zu einer verbesserten Bioverfügbarkeit führt. KP46 kann aus GaCl_3 und 8-Hydroxychinolin mit Kaliumacetat als Base hergestellt werden.^[36] XAS-Studien (*X-ray absorption spectroscopy*) zeigten, dass dieser Ga(III)-Komplex sehr stabil ist und folglich die Liganden einen großen Einfluss auf die Cytotoxizität besitzen.^[37] KP46 inhibiert effektiv die Ribonukleotidreduktase, was zu einer deutlichen Verringerung der dATP-Konzentration führt. Die Substanz hat sich in einem Phase-I-Test als gut verträglich gezeigt mit vielversprechender Wirkung beim Nierenzellenkarzinom.^[6]

Um zu guter Letzt noch die interessante Gruppe der seltenen Erden anzusprechen, soll kurz auf die Lanthan(III)-Verbindung KP772 (**50**, Abb. 25, nächste Seite) eingegangen werden, die ein von drei 1,10-Phenanthrolin-Liganden umgebenes La(III)-Zentrum mit drei Thiocyanat-Molekülen als Gegenion darstellt, und manche Gemeinsamkeit zum oben diskutierten Galliumkomplex KP46 besitzt. Die Verbindung lässt sich einfach durch Reaktion von

Lanthanthiocyanat mit 1,10-Phenanthrolin in alkoholischer Lösung herstellen.^[38] KP772 inhibiert wie das Galliumderivat KP46 die Ribonukleotidreduktase durch Bindung an die Eisenbindungsstelle, hier allerdings unter Reduktion aller dNTP-Pools, und konnte darüber hinaus in verschiedenen MDR-Zellmodellen nicht nur Wirkung zeigen, sondern diese resistenten Zellen für die unwirksam gewordenen Chemotherapeutika resensitivieren, ein Umstand von hoher klinischer Relevanz, der wohl in Zukunft zur Entwicklung von weiteren Seltenerd-Verbindungen mit interessanter Antitumoraktivität führen wird.^[39]

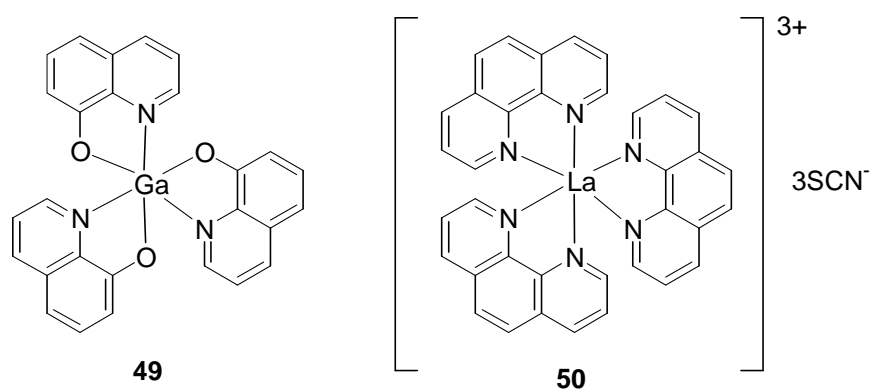


Abb. 25: Strukturen aussichtsreicher antitumoraktiver Ga- und La-Verbindungen.

1.3. Alkylanzien – die chemische Waffe gegen Krebs

1.3.1. Synthetische Alkylanzien – Lose, Triazene, Nitrosoharnstoffe

Die im 1. Weltkrieg eingesetzten Lose verursachten bei kontaminierten Personen einen deutlichen Rückgang der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie). Folgerichtig wurden in den 40er Jahren Überlegungen angestellt, diese Substanzklasse für Leukämien oder auch andere Krebserkrankungen zu nutzen. Phenyl-substituierte *N*-Lose wie Chlorambucil (**1**) haben sich aufgrund ihrer höheren Stabilität und geringeren Reaktivität im Vergleich zu den Kampfgasvorläufern bei der Behandlung der chronischen lymphocytischen Leukämie (CLL) etabliert. Ihre Fähigkeit, kovalente Bindungen mit der DNA eingehen zu können und die Möglichkeit, Quervernetzungen hervorrufen zu können, gibt ihnen eine gewisse Ähnlichkeit zum Cisplatin. Bei den *N*-Losten wie Chlorambucil (**1**) entsteht durch Elimination eines Chloridions ein Carbokation (**51**), welches vom Anilin-Stickstoff unter Bildung eines Aziridiniumions (**52**) angegriffen werden kann (Abb. 26). Beides, Carbokation und Aziridiniumion, können alkylierend wirken (**53**).^[7] Die bevorzugte Alkylierungsstelle ist ebenso wie beim Cisplatin die N7-Position von Guanin, gefolgt von einer Reaktion mit N3-Adenin oder einem weiteren N7-Guanin am gegenüberliegenden DNA-Strang. Diese Quervernetzung ist hauptverantwortlich für den cytotoxischen Effekt der *N*-Loste, da hierdurch die Replikation verhindert wird. Die Alkylierung der Nucleobase führt aber auch zu einer thermolabilen Glycosidbindung, was zu Depurinierung und Strangbruch führen kann.^[40]

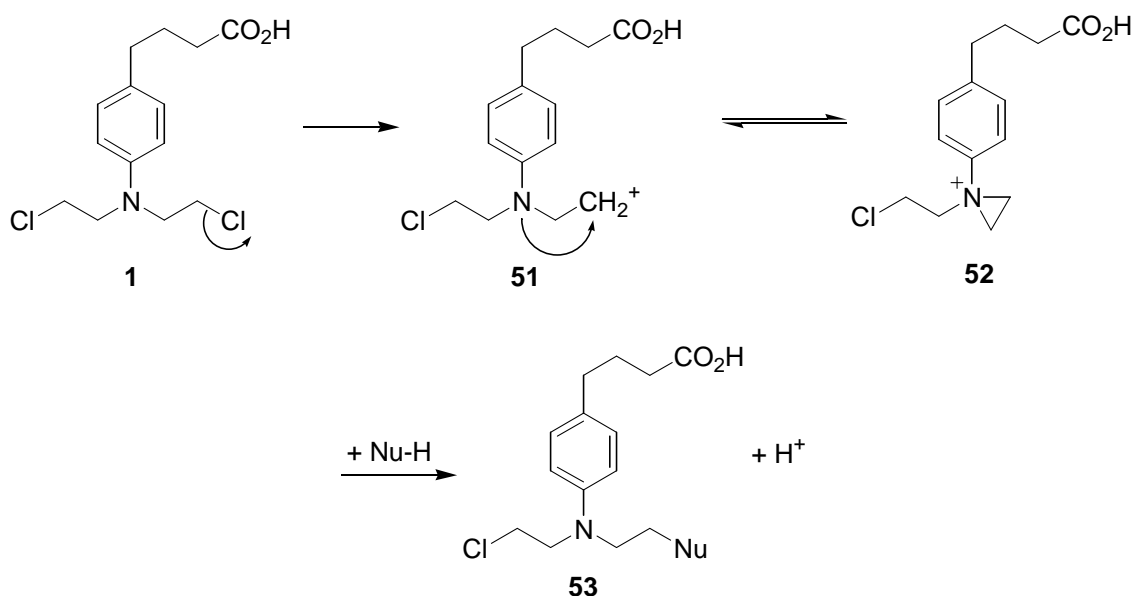


Abb. 26: Wirkungsmechanismus von Chlorambucil (**1**).

Auch der Einsatz von Chlorambucil wird durch primäre und sekundäre Resistenzen beeinträchtigt. Die Mechanismen wie eine verringerte Aufnahme, Metabolisierung durch Glutathion, verstärkte DNA-Reparatur oder p53-Mutation mit erschwerter Apoptoseinduktion stimmen zum Großteil mit denjenigen der Cisplatinresistenz überein. Bezüglich der DNA-Reparatur spielen aber bei den *N*-Losten homologe und nichthomologe Rekombinationsmechanismen eine große Rolle bei der Bildung von Resistenzen. Vor allem die in resistenten Zellen erhöhte Aktivität der nukleären, DNA-bindenden Serin/Threonin-Kinase DNA-PK (DNA-abhängige Proteinkinase), einem Schlüsselenzym bei der Einleitung der NHEJ-Reparatur (*nonhomologous DNA end-joining*), zeigt sich hierfür verantwortlich, lässt aber andererseits durch Verwendung entsprechender DNA-PK-Inhibitoren oder Antisense-Technologien Therapiemöglichkeiten zu.^[40]

Neben den Anilin-Losten wurden auch Oxaphosphinane wie das oral verabreichbare Cyclophosphamid (**2**) erfolgreich in die Krebstherapie eingeführt. Cyclophosphamid selbst ist ein wirkungsloses Prodrug, das im Organismus durch Biotransformation in der Leber den aktiven Wirkstoff *N,N*-Bis(2-chlorethyl)phosphorsäurediamid (**57**) nach Oxidation zum Halbaminal **54** über das offenkettige Zwischenprodukt **55** und Abspaltung von Acrolein (**56**) freisetzt (Abb. 27).^[41]

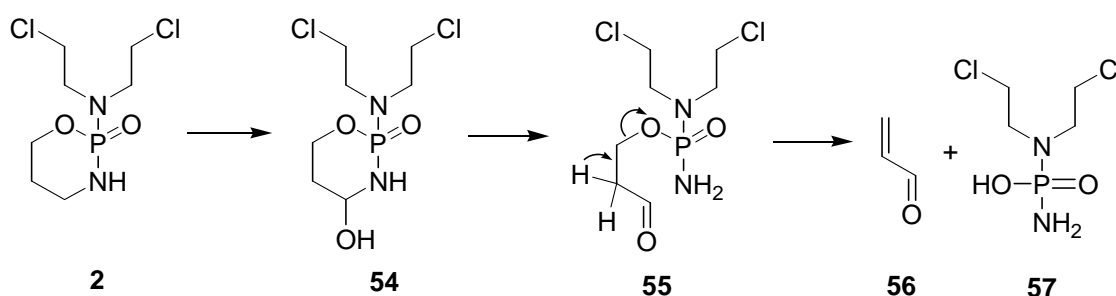


Abb. 27: Aktivierungsmechanismus von Cyclophosphamid (**2**).

Diese Prodrug-Strategie findet auch bei einer weiteren wichtigen Gruppe der Alkylanzien, den Triazen-Verbindungen, Verwendung. Bedeutsame Vertreter sind Dacarbazin (**58**) und das cyclisierte Dacarbazinderivat Temozolomid (**59**, Abb. 28, nächste Seite). Ersteres wird bei Melanomen eingesetzt, das Zweite wegen seiner Fähigkeit, die Blut-Hirn-Schranke überwinden zu können, auch bei Hirntumoren.

Der Wirkmechanismus beruht auf der Bildung von Methyl diazonium-Kationen, welche das eigentliche Alkylanz darstellen, so dass es zu Methylierungen der DNA, bevorzugt an Guaninen, und Chromatinbrüchen kommt.^[7]

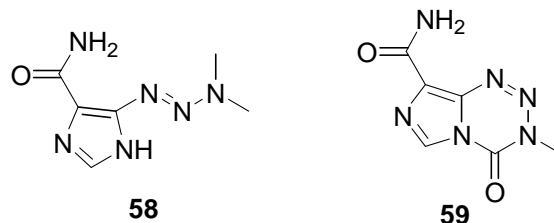


Abb. 28: Strukturen der Triazen-Wirkstoffe Dacarbazin (**58**) und Temozolomid (**59**).

Eine andere Klasse antitumoraktiver Alkylanzien sind die *N*-Nitrosoharnstoffe. Der Wirkstoff Bis(2-chlorethyl)-*N*-nitrosourea (BCNU, Carmustin, **60**) gelangte bis in die klinische Anwendung, unter anderem bei Hirntumoren aufgrund seiner guten Gängigkeit durch die Blut-Hirn-Schranke. Diese Substanz zerfällt im wässrigen Medium zu 2-Chlorethylisocyanat (**62**), einem acylierendem Fragment, und Diazohydroxid **61**, einer hydroxylierten Vorstufe eines Chlorethyldiazoniums, das in Analogie zu den Triazenen alkylierend aktiv ist (Abb. 29).^[7]

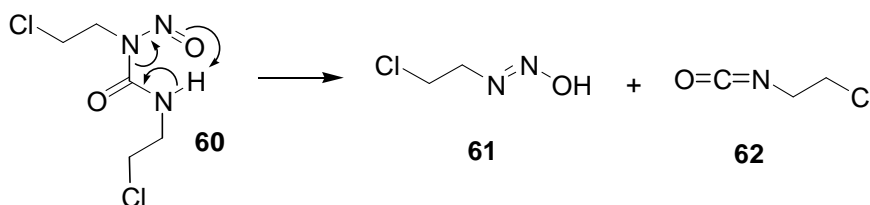


Abb. 29: Zerfall von BCNU (**60**) in reaktive Wirkstoffe.

Wie bei Cisplatin ist neben den diversen Resistenzmechanismen die fehlende Selektivität der Alkylanzien ein großes Problem, welches durch Synthese verschiedenster Konjugate in Angriff genommen wurde. Estramustin (**63**, Abb. 30, nächste Seite) ist ein Estradiol-17-Phosphat, welches an 3-Position über eine Urethanbindung mit einem Nor-*N*-Lost verknüpft ist. Das Hormonfragment transportiert den Wirkstoff selektiv zum hormonabhängigen Tumor. Desweiteren konnten Benzoyl-*N*-Lost-Derivate von Pyrazol-Analoga des Distamycins bessere antileukemische Wirkung zeigen als die nichtmodifizierten Wirkstoffe und die *N*-Lost-Konjugate erfolgreich in Adenin-reiche DNA-Sequenzen dirigiert werden.^[42] Anilin-Loste, die eine Kombination von Chlorambucil mit dem Abl-Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (Gleevec) darstellen (**64**, Abb. 30, nächste Seite), zeigten vielversprechende präklinische

Daten bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML), welche das *bcr-abl*-Onkogen besitzt und die Möglichkeit einer selektiveren CML-Therapie eröffnen.^[43] Die Zerfallsmechanismen der Triazene und Nitrosoharnstoffe sind der Grund dafür, dass sich diese Substanzklassen hervorragend zur Herstellung von Prodrugs mit anderen Amino-funktionalisierten Wirkstoffen eignen. Verschiedene, auf 4-(Phenylamino)-chinazolinen basierende EGFR-Inhibitoren wurden mit Triazen- und Nitrosoharnstoffresten modifiziert, sodass Konjugate entstanden, die selektiv EGFR-überexprimierende Tumorzellen angreifen und beim Zerfall ein alkylierendes Fragment und einen funktionstüchtigen EGFR-Inhibitor bilden, deren kombinierte Wirkung einen Synergieeffekt hervorruft.^[44,45] Beispielhaft sei hier der vielversprechende Vertreter JDA58 (**65**, Abb. 30) erwähnt, welcher effizient durch Umsetzung des entsprechenden aminofunktionalisierten EGFR-Inhibitors mit 2-Chlorethylisocyanat und anschließender regioselektiver Nitrosylierung des Harnstoff-Zwischenprodukts mit NOBF₄ erhalten werden kann.^[45] Die optimale Mischung aus Stabilität und Aktivität führte dazu, dass JDA58 gegenwärtig vom US-amerikanischen *National Cancer Institute* (NCI) genauer unter die Lupe genommen wird und möglicherweise eine neue selektive Antitumorsubstanz auf Nitrosoharnstoff-Basis zur Therapie von EGFR-überexprimierenden Krebsarten in Aussicht ist.^[45]

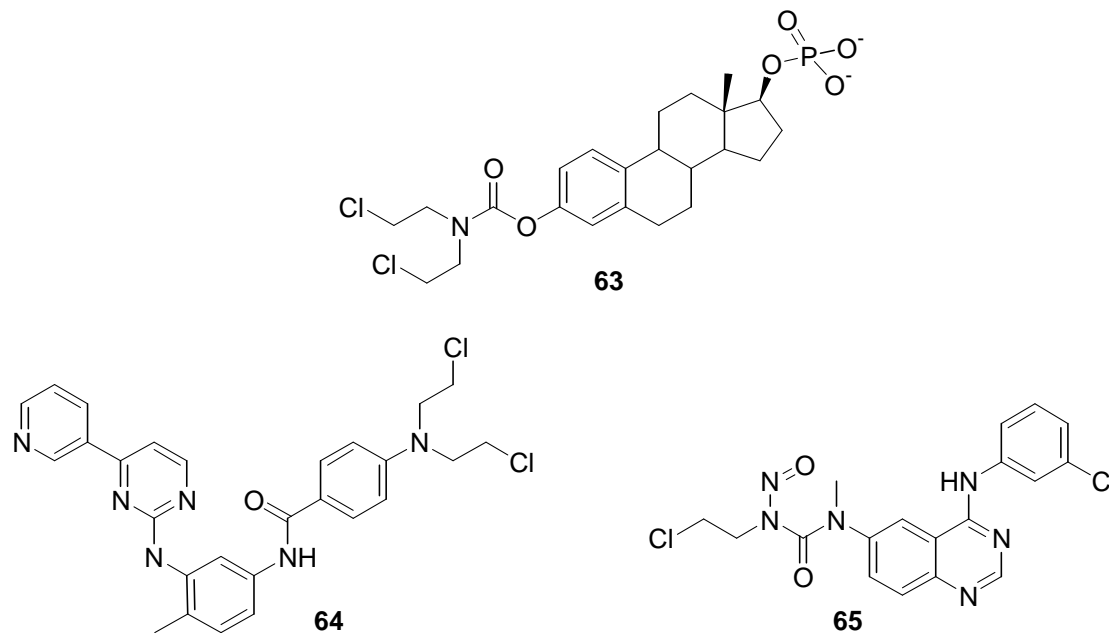


Abb. 30: Strukturen selektiver Alkylanzien.

1.3.2. Natürliche Alkylanzien – Mitomycine, Duocarmycine, Illudine

Die Wirkung klinisch bedeutsamer natürlich vorkommender Alkylanzien beruht auf reaktiven Dreiringsystemen wie Aziridinen und Cyclopropanen. Im Gegensatz zu den labilen Aziridinium-Intermediaten der *N*-Loste sind diese Dreiringsysteme aber relativ stabil und werden häufig erst durch vorgelagerte Reaktionen an anderen Stellen der jeweiligen Moleküle zum cytotoxischen Alkylanz aktiviert.

Die Mitomycine A (**66**), B (**67**), und C (**68**) sind antineoplastisch wirkende Indolderivate mit Aziridin-Funktion und wurden aus verschiedenen *Streptomyces*-Arten (*S. caespitosus*, *S. arduus*, *S. verticillatus*) isoliert (Abb. 31). Vor allem Mitomycin C ist gegenwärtig bei Brust-, Zervix- und Lungenkrebs im klinischen Einsatz.^[46] Es ist ein Prodrug, das durch Bioreduktion des Chinons in das Hydrochinon voraktiviert wird und auch in hypoxischen Regionen des Tumors Wirkung zeigt. Nach der Bioreduktion, die zum Beispiel durch das Flavoenzym DT-Diaphorase katalysiert wird, erfolgt die Eliminierung von Methanol, was letztlich zum aktiven Metaboliten führt. Geeignete Nucleophile können dann entweder den Aziridinring öffnen oder das Urethan substituieren. Beides zusammen kann wiederum zu Quervernetzungen führen.^[7,47] N₂-Guanin ist dabei der bevorzugte Reaktionspartner des Mitomycins an der DNA. Resistenzen lassen sich daher beim Mitomycin C zum Einen auf eine Verringerung der Expression reduzierender Enzyme zurückführen, die den aktivierenden Reduktionsschritt verhindern, aber wie bei anderen Alkylanzien auch auf eine Verstärkung der DNA-Reparatur. Im Falle des Mitomycins ist hierfür ein sauerstoffabhängiges, alkB-Protein-DNA-Reparatur-System im Gespräch. Das alkB-Protein entfernt Alkylgruppen durch Hydroxylierung am α -C-Atom und anschließender Aldehydfreisetzung.^[47] Außerdem werden Peroxidasen, die eine Rückoxidation zum Chinon katalysieren, und der Wirkstoff-ausschleusende ABC-Transporter Pgp als weitere Resistenzfaktoren gehandelt.^[47]

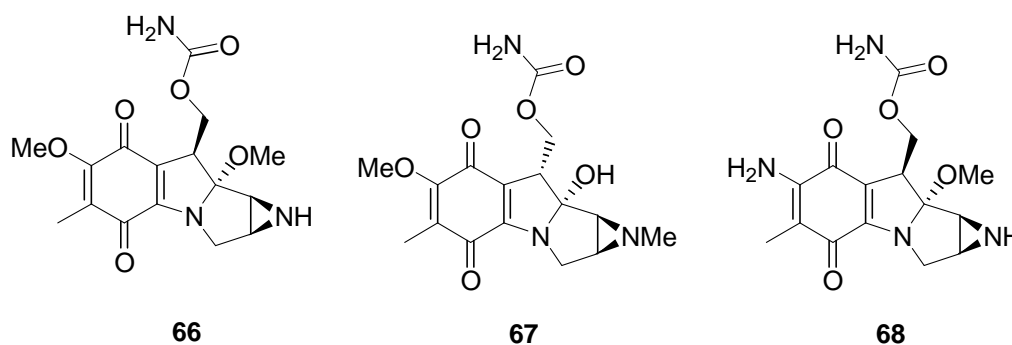


Abb. 31: Strukturen der Mitomycine A (**66**), B (**67**) und C (**68**).

Ebenfalls auf Indolderivaten basieren die Cyclopropylindol-Alkylanzien, deren natürliche Vertreter CC-1065 (**69**) und die strukturell verwandten Duocarmycine A (**70**) und SA (**71**) sind (Abb. 32). Die Geschichte dieser Verbindungen begann 1978 bei Upjohn mit der Isolierung von (+)-CC-1065 aus Kulturen von *Streptomyces zelensis*. 10 Jahre später gelang in Japan durch Kyowa Hakko Kogyo die Isolierung von (+)-Duocarmycin A aus dem am Fuße des Fujiyama heimischen Bakterium *Streptomyces* DO-88, und schließlich zwei Jahre später durch die gleiche Arbeitsgruppe (+)-Duocarmycin SA aus dem Stamm *Streptomyces* DO-113, der ursprünglich im Rokkakudo-Tempel in Kyoto gedieh.^[48]

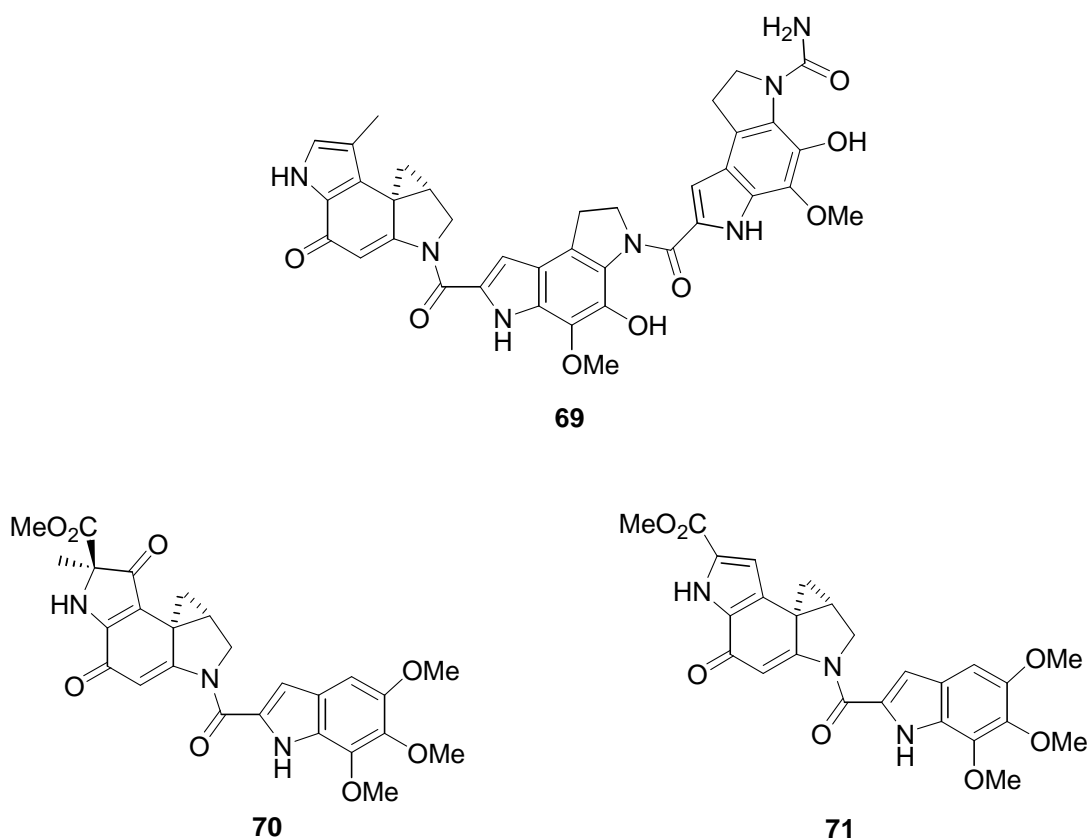


Abb. 32: Strukturen von CC-1065 (**69**) und der Duocarmycine A (**70**) und SA (**71**).

Strukturell gesehen besteht (+)-CC-1065 aus drei Pyrrolo[3,2-*e*]dihydroindol-Einheiten, wobei die A-Einheit (CPI) ein spirocyclisches Cyclopropan enthält, welches für die DNA-Alkylierung verantwortlich ist. Die B- und C-Einheiten sind identisch und für die DNA-Bindungsspezifität maßgeblich verantwortlich.^[49] (+)-CC-1065 zeigte zum Zeitpunkt seiner Entdeckung die bis dahin höchste Antitumor-Aktivität und war ca. 1000-mal aktiver als die damals verwendeten klassischen Wirkstoffe, verursachte aber in Tierversuchen einen verzögerten Tod der Versuchstiere, sodass eine klinische Anwendung dieser Verbindung nicht in Frage kam. Die Duocarmycine unterscheiden sich strukturell leicht im Pharmakophor

von der CC-1065-Verbindung, besitzen aber nur eine weitere Indol-Einheit, einen 5,6,7-Trimethoxyindol-2-carbonsäurerest. Duocarmycine führen nicht zu dem für CC-1065 charakteristischen verzögerten Tod. Außerdem ist Duocarmycin SA (SA = *stable A*) das stabilste und wirksamste Mitglied dieser Verbindungsklasse, wobei Stabilität und Wirkung korrelieren.

Die Wirkung der Cyclopropylindole beruht auf der sequenzspezifischen DNA-Alkylierung. Die reversible Addition des am wenigsten substituierten Cyclopropan-C-Atoms an das Adenin-N3 läuft in bestimmten AT-dominierten Bereichen der kleinen Furche ab. Diese Sequenzspezifität verbunden mit einer hohen Antitumoraktivität erregte das Interesse vieler Forschungsgruppen, die sich einerseits mit der Totalsynthese der meist nur in wenigen Milligramm isolierbaren Naturstoffe befassten, andererseits aber mit der Entwicklung aktiver synthetischer Verwandter der natürlichen Vertreter begannen. So gelang bereits 1981, drei Jahre nach der Entdeckung, Wierenga die erste Synthese des CC-1065-Pharmakophors (CPI) als Mesylamid **77** in 14 Stufen und 4% Gesamtausbeute beginnend mit 4-(Benzyloxy)-1-chlor-2-nitrobenzol (**72**). Schlüsselschritte waren die Winstein-Ar-3'-Alkylierung zur finalen Einführung des Cyclopropan und eine modifizierte Gassman-Oxindol-Synthese zur Bildung des A-Rings in Verbindung **75** (Abb. 33).^[48]

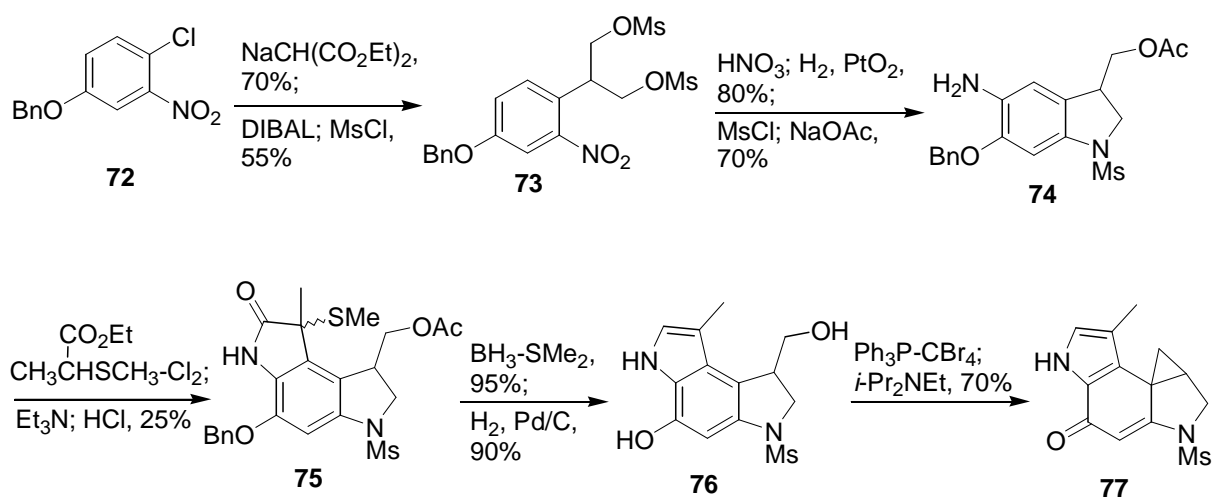


Abb. 33: Erst-Synthese von CPI als Mesylamid **77** nach Wierenga.

Die von Magnus entwickelte Synthese führte in acht Schritten und 10% Gesamtausbeute erstmals zum ungeschützten CPI-Pharmakophor **83**, ausgehend von Ethylsorbat (**78**) unter Verwendung der van-Leusen-Reaktion zur Bildung eines 3,3'-Bipyrrols (**79**).^[48] Dieser Schritt basiert auf der Verwendung des sogenannten TosMIC-Reagenzes (TosMIC = Tosylmethylisocyanid). Auf Phenyl-substituierte Derivate dieses TosMIC-Reagenzes und

deren Verwendung zur Synthese von 4,5-disubstituierten Oxazol- und Imidazolverbindungen wird später in dieser Arbeit noch ausführlicher eingegangen. Die Bildung des B-Rings in Verbindung **81** erfolgt letztlich durch eine effektive Friedel-Crafts-Acylierung mittels Trimethylsilylpolyphosphat (Abb. 34).

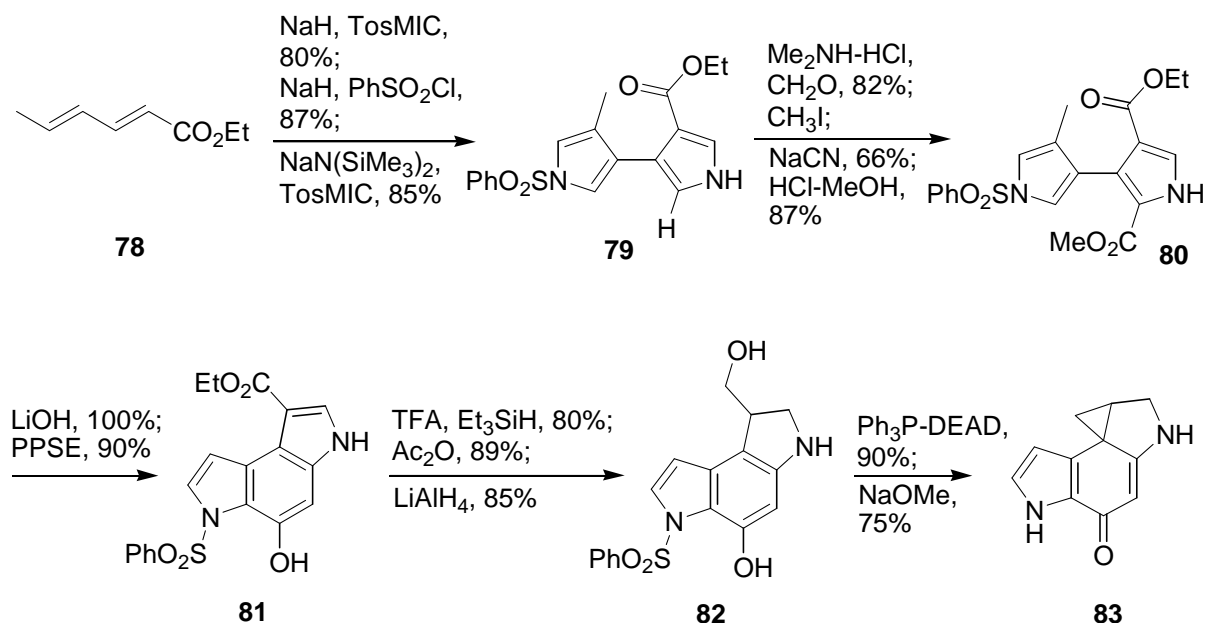


Abb. 34: Erst-Synthese des CPI-Pharmakophors nach Magnus.

Mittlerweile sind weitere Totalsynthesen des CPI-Pharmakophors und der Duocarmycin-Antibiotika von Tietze, Boger und anderen Arbeitsgruppen bekannt. Ein ausführlicher Übersichtsartikel über diese Synthesen wurde von Boger *et al.* publiziert.^[48]

Die vielversprechendste synthetische Abwandlung des Pharmakophors der natürlichen Cyclopropylindole stellt das 1,2,9,9a-Tetrahydrocyclopropa[*c*]benzo[*e*]indol-4-on (CBI) dar. *N*-Boc geschütztes CBI (**89**) konnte von Boger in neun Stufen und 36% Gesamtausbeute erhalten werden (Abb. 35, nächste Seite). Beginnend mit 1,3-Dihydroxynaphthalin (**84**) wird ein *N*-Boc-4-(Benzyloxy)-naphthylamin hergestellt, welches selektiv an 4-Position iodiert wird (**85**). *N*-Alkylierung mit Allylbromid gibt die Ausgangsstufe **86** für die Arylradikal-Alkencyclisierungsreaktion mit Tributylzinnhydrid und TEMPO. Die N-O-Bindung wird mit Zn reduktiv zum Alkohol **87** gespalten. Chromatographische Enantiomerentrennung erfolgt nach Veresterung mit (*R*)-*O*-Acetylmandelsäure. Der Alkohol wird in das Chlorid **88** überführt und anschließend über eine Winstein-Spirocyclisierung das *N*-Boc-geschützte Endprodukt **89** hergestellt.^[48]

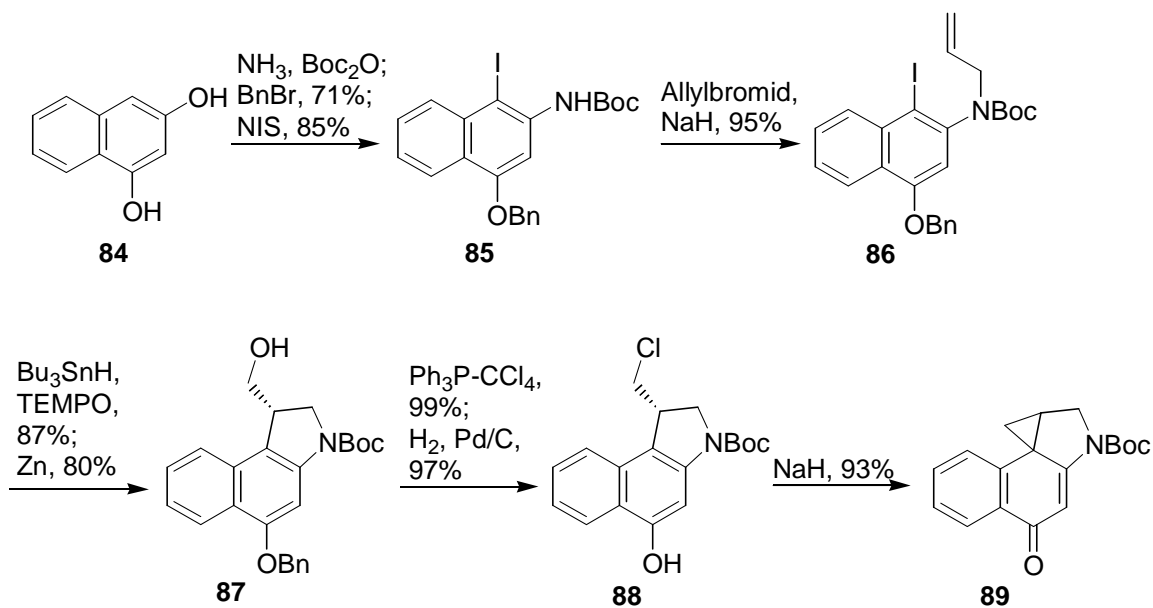


Abb. 35: Synthese von *N*-Boc-geschütztem CBI (**89**) nach Boger.

Die relativ einfache Synthese dieses künstlichen Pharmakophors ermöglichte die Herstellung vieler aussichtsreicher Derivate. Die für die Bindungsspezifität verantwortlichen Indolderivate konnten durch andere, Fluor-substituierte Indolcarbonsäuren ersetzt werden und führten zu einer Aktivitätssteigerung sowie einem Ausbleiben der verzögerten Toxizität.^[50] Konjugate mit Pyrrol- und Imidazolpolyamiden konnten die Sequenzspezifität steigern. Die CPI-Einheit von CC-1065 wurde darüber hinaus erfolgreich zu potenten synthetischen Dimeren verarbeitet. Bizelesin (**90**) wird gerade in klinischen Tests untersucht. Es besitzt einen rigiden 1,3-Bis(2-carbonyl-1H-indol-5-yl)harnstoff-Linker, der sich *in vivo* als überlegen gegenüber flexibleren Methylen-Linkern zeigte (Abb. 36, nächste Seite).^[49] Verbindung AT-760 (**91**), welche einen 3,3'-(1,4-Phenyl)diacryloyl-Linker besitzt, konnte die Wirkung von Bizelesin übertreffen und zudem einen besseren therapeutischen Index sowie geringere Toxizität aufweisen.^[49] Allerdings wurden auch flexiblere, Glutar- und Suberinsäure-verknüpfte *seco*-CBI-Dimere entwickelt mit hoher Wirkung bei Leukämie und Melanom sowie Tumoren der Prostata, Brust und des zentralen Nervensystems. Sie werden vom NCI zur Zeit weiteren *in-vivo*-Tests unterzogen.^[49]

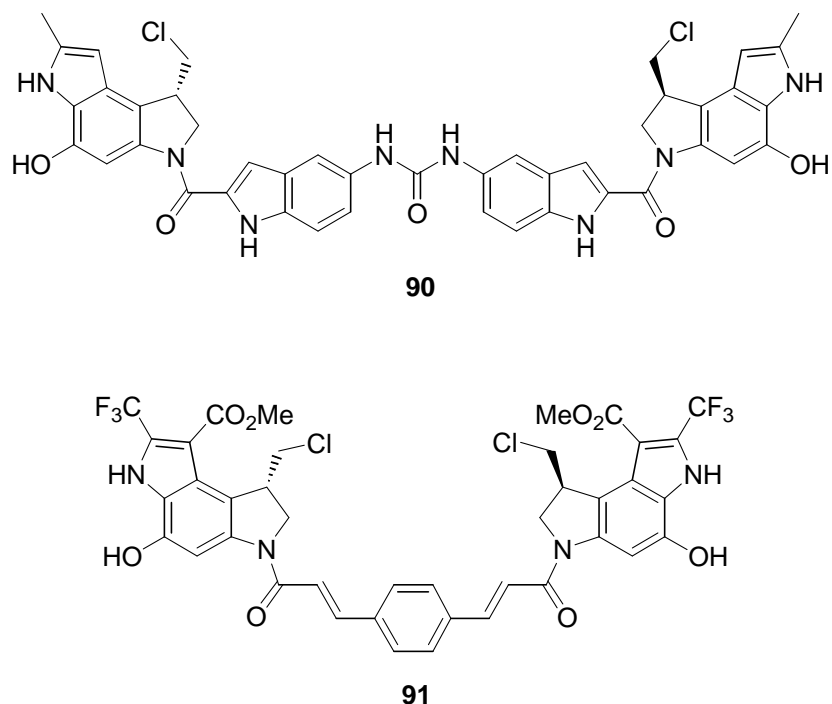


Abb. 36: Strukturen von Bizelesin (**90**) und AT-760 (**91**).

Die Klasse der natürlichen Illudine und ihre semisynthetischen Abkömmlinge besitzen ebenfalls großes Potential als Antitumor-Wirkstoffe. Im Jahre 1950 wurden in New York von Marjorie Anchel und ihren Mitarbeitern zwei verschiedene Verbindungen aus dem Ölbaumpilz *Omphalotus olearius* (ältere Bezeichnungen sind *Omphalotus illudens* bzw. *Clitocybe illudens*) isoliert und auf ihre antibiotische Wirkung getestet.^[51] Eine der Verbindungen zeigte hohe Wirkung bei *Mycobacterium smegma* und wurde daraufhin Illudin M (**92**) getauft, die zweite Verbindung mit ebenfalls hoher Aktivität bei *Staphylococcus aureus* hieß fortan Illudin S (**93**, Abb. 37).

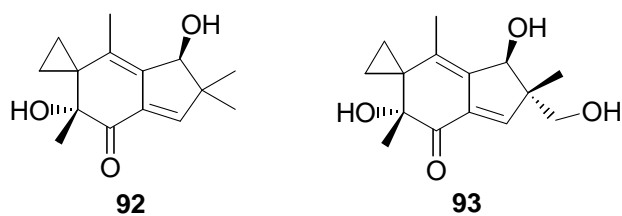


Abb. 37: Strukturen von Illudin M (**92**) und S (**93**).

Weitaus interessanter als ihre antibakterielle Aktivität ist aber ihre cytotoxische Wirkung auf Tumorzellen, wobei sich der IC₅₀-Wert meist im niedrigen einstelligen nanomolaren Bereich (~ 3 nM) befindet. Allerdings zeigten Arbeiten am NCI für beide Substanzen ein nachteiliges Toxizitätsprofil, was zur Suche nach neuen Derivaten mit besseren Eigenschaften zwang.^[52]

Von Vorteil war hierbei, dass Illudin M und S in ausreichenden Mengen aus Flüssigkulturen des Ölbaumpilzes gewonnen werden konnten. Dadurch spielt bei den Illudinen der Zugang über Totalsynthesen eine weit geringere Rolle als bei den Cyclopropylindol-Wirkstoffen. Nachdem die Strukturen der Verbindungen 1963 von Anchel und McMorris aufgeklärt worden waren, ließen sich dann auch Versuche zum Wirkmechanismus und Überlegungen zu einer möglichen Verbesserung der Eigenschaften anstellen. Bei den Illudinen M und S handelt es sich um Sesquiterpene mit funktionalisierter Indan-Struktur, die eine Spirocyclopropan-Gruppe und ein Michael-System besitzen. Daher wurde relativ früh klar, dass man es mit Alkylanzien zu tun hatte. Bei physiologischem pH-Wert sind Illudine zwar unreaktiv gegen Sauerstoff-, Stickstoff- und Halogennukleophile, können aber von Thiolen wie Cystein oder Glutathion im Zuge einer Michael-Addition am α,β -ungesättigten Carbonylsystem angegriffen und aktiviert werden (Abb. 38). Das Cyclohexadien-Intermediat **94** reagiert mit einem weiteren Nukleophil (Wasser, Nucleobasen, Proteine) unter Öffnung des Dreirings und Verlust der tertiären Hydroxygruppe zu einem Phenolderivat (**95**).^[52] Auf diese Weise sind auch Quervernetzungen innerhalb eines Proteins, zwischen zwei Proteinen oder zwischen Protein und DNA möglich.

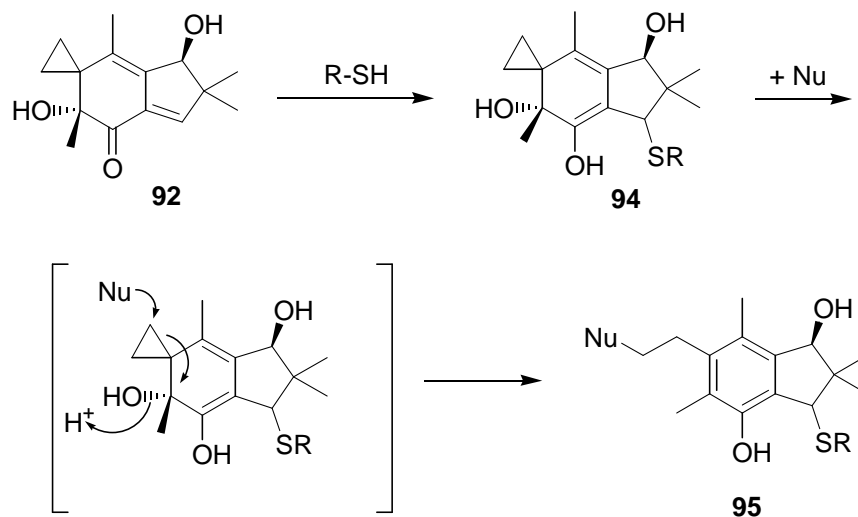


Abb. 38: Wirkmechanismus von Illudinen am Beispiel von Illudin M (**92**).

Illudine wirken an MDR-positiven Krebszellen gleichermaßen wie an den sensitiven Vorläuferzellen. Der durch Illudine induzierte DNA-Schaden unterscheidet sich von dem anderer Alkylanzien, was sich an der andersgearteten Sensitivität gegen bestimmte DNA-Reparaturmechanismen zeigt. Normalerweise sind ERCC1- (*excision repair cross complementing*) und ERCC4-defiziente Zell-Linien am sensitivsten gegenüber DNA-quervernetzende Wirkstoffe, bei den Illudinen sind es dagegen ERCC2- und ERCC3-

Mutanten. Da chemoresistente Tumorzellen oft einen erhöhten Level an ERCC1-Protein, aber nicht an ERCC2 zeigen, erklärt sich die hohe Aktivität der Illudine bei diesen Krebszellen.^[52] Die Reaktivität der natürlichen Illudine war aber augenscheinlich noch zu groß, sodass erste pharmakologische Verbesserungen durch eine Stabilisierung des Michael-Systems der Illudine zu erwarten waren. So wurde zunächst Illudin M mit Pyridiniumdichromat zum Dehydroilludin M (**96**, Abb. 39) oxidiert, welches somit eine zusätzliche stabilisierende Carbonylfunktion besitzt. Die Verbindung reagiert langsamer als Illudin M mit Thiolen oder verdünnter HCl und ist auch um zwei Größenordnungen weniger cytotoxisch, wie *in-vitro*-Versuche an der Leukämie-Linie HL-60 zeigten. Dehydroilludin M (**96**) zeigte bemerkenswerte Antitumoraktivität bei in Nacktmäuse implantiertem metastasierenden Lungenkrebs MV522, die mit der von Mitomycin C vergleichbar war. Reduktion des Tumors und Verlängerung der Lebenszeit konnten festgestellt werden sowie ein Übertreffen der Wirkung von neun anderen bekannten Antitumorwirkstoffen wie Paclitaxel, Doxorubicin oder Cisplatin.^[52] Dieses vielversprechende Ergebnis wurde aber von Illudin-S-Abkömmlingen übertroffen. Wird Illudin S mit verdünnter H₂SO₄ behandelt, entsteht unter Freisetzung von Formaldehyd das Acylfulven (**97**, Abb. 39). Acylfulven (**97**) übertraf trotz geringerer *in-vitro*-Cytotoxizität an HL-60-Zellen die *in-vivo*-Wirkung von Dehydroilludin M, aber auch von Mitomycin C und aller anderer Referenz-Cytostatika, am besagten MV522-Mausmodell.^[52]

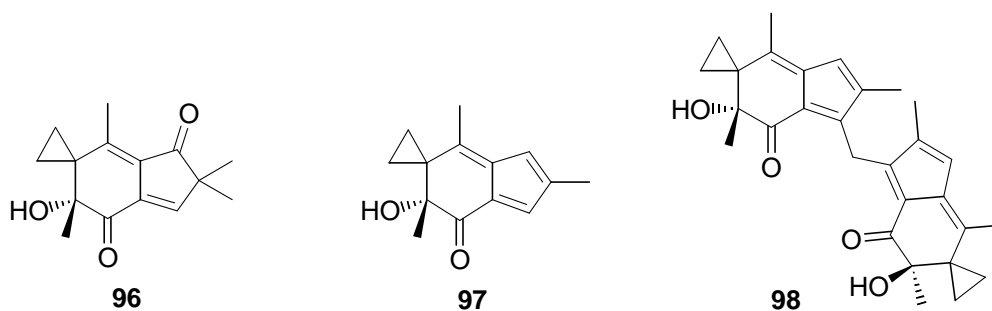


Abb. 39: Strukturen von Dehydroilludin M (**96**), Acylfulven (**97**) und Bisacylfulven (**98**).

Daraufhin wurden viele weitere Acylfulven-Derivate synthetisiert und untersucht, darunter auch Bisacylfulven (**98**, Abb. 39), welches bei der Acylfulvensynthese anfällt, aber nur eine Verbindung war noch effektiver als Acylfulven, das Irofulven (Hydroxymethylacylfulven, HMAF, **100**). Irofulven entsteht bei der Acylfulven- und Bisacylfulven-Synthese in geringen Mengen, konnte aber über eine Reverse-Prins-Reaktion durch Verwendung eines großen Überschusses an Paraformaldehyd, welches die Hydroxymethylierung am Fulvenring forciert, in guten Ausbeuten erhalten werden (Abb. 40, nächste Seite).

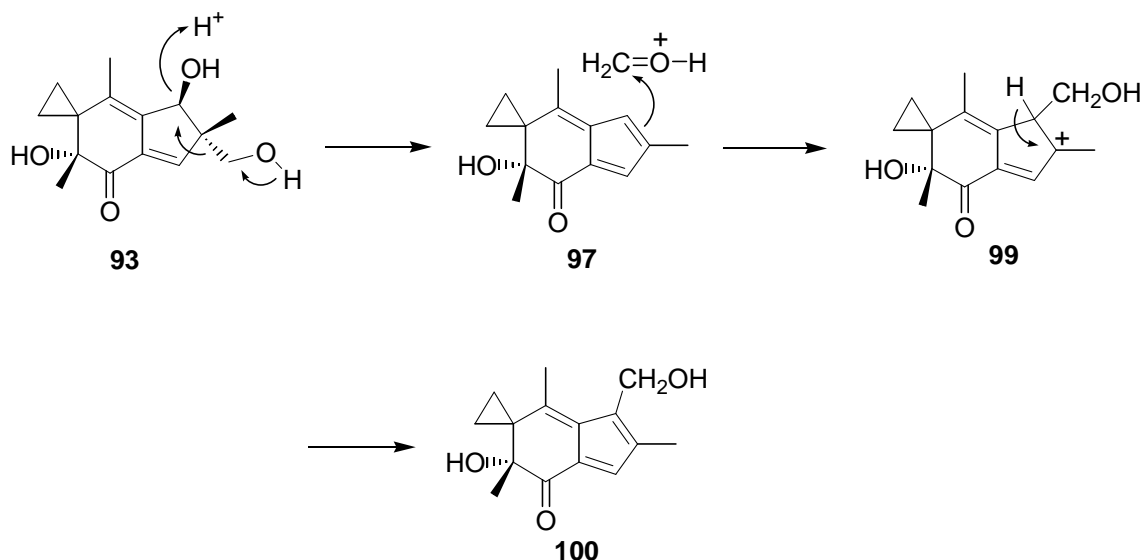


Abb. 40: Mechanismus der Synthese von Irofulven (**100**).

Der neu eingefügte primäre allyliche Alkohol kann dabei als zusätzlicher Angriffspunkt für Nucleophile dienen.^[52] HMAF (**100**) wurde auch am MV522-Mausmodell untersucht und konnte die Lebenserwartung der Mäuse auf das dreifache des Wertes für Mitomycin C steigern. Aber auch an anderen Xenograft-Modellen von MX-1-Brustkrebs und HT-29-Darmkrebs zeigte sich Irofulven effektiv. So konnte am MX-1-Modell bei 29 von 30 Tieren ein kompletter Rückgang des Tumors festgestellt werden. Im DU-145-Prostatakrebsmodell konnte bei fünf von acht Mäusen ein komplettes Verschwinden des Tumors beobachtet werden.^[52] Diese und viele andere positive präklinische Ergebnisse führten schließlich zur klinischen Prüfung der Substanz. In Phase-I-Studien zeigten sich an Nebenwirkungen Knochenmarksuppression (Dosis-limitierend), Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Venenentzündungen und Sehstörungen. Mehrere Phase-II-Studien wurden mit Irofulven daraufhin am Hormon-refraktären Prostatakrebs, am Eierstock-, Pankreas-, Nieren-, Darm-, Lungen- und Brustkrebs vorgenommen. Am vielversprechendsten zeigte sich Irofulven dabei am Prostata- und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Bei den anderen Tumorarten blieb Irofulven aber weitgehend unwirksam.^[53-59] Ein inzwischen abgebrochener Phase-III-Test am Bauchspeicheldrüsenkrebs ließ letztlich auch hier keine Vorteile gegenüber der Referenzsubstanz erkennen, während bei Irofulven-behandelten Brustkrebs-Patientinnen schwere Augenschädigungen durch Zerstörung der Zapfenzellen auftraten.^[60] Weitere Forschungsanstrengungen sind somit vonnöten, damit die durchaus interessanten Eigenschaften der Illudine auch in der Klinik zum Tragen kommen können.

1.4. Combretastatine – vom Zauber der Zulu zum Einsatz am Krankenbett

1.4.1. Allgemeines zu Combretastatinen, deren Anwendung und Wirkmechanismen

Tubulin ist ein heterodimeres globuläres Protein mit einem Molekulargewicht von 100000, welches aus den beiden monomeren Formen, α - und β -Tubulin, aufgebaut ist.^[61] Diese Heterodimere können sich schnell GTP-abhängig zu wichtigen molekularen Motoren, den Mikrotubuli, assoziieren. Bei den Mikrotubuli handelt es sich um polymere Röhren oder Hohlzylinder, welche z.B. den mitotischen Spindelapparat ausmachen, aber auch an anderen intrazellulären Transportprozessen beteiligt sind. Die Dissoziation eines Mikrotubulus erfolgt nach GTP-Spaltung an den Enden aber ebenfalls rasch, so dass eine dynamische Instabilität der Mikrotubuli aus einerseits wachsenden Strängen mit GTP-Tubulin am Ende und andererseits zerfallenden Mikrotubuli mit GDP-Tubulin am Ende charakteristisch ist. Diese Eigenschaft ist aber für die biologische Funktion von Bedeutung, da bei der Ausbildung des Spindelapparates erst nach Bindung des labilen Endes an die Kinetochore in den Centromeren von Tochter-Chromosomen die Mikrotubuli stabilisiert werden, die übrigen Tubuli zerfallen wieder.^[61]

Die zentrale Rolle des Spindelapparates bei der Zellteilung brachte die Mikrotubuli früh in den Fokus der Krebsforschung. Vor allem in den 1960er Jahren entdeckte pflanzliche Naturstoffe wie die Vinca-Alkaloide Vinblastin (**101**) und Vincristin (**102**) des Madagaskar-Immergrüns (*Catharanthus roseus*, früher *Vinca rosea*) sowie das Diterpen Taxol (**7**, Paclitaxel) aus der Rinde der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*) werden in der Tumorthherapie verwendet (Abb. 41, nächste Seite).^[62] Beide Stoffgruppen binden an unterschiedliche Stellen am Tubulin, was sich letztlich in ihren unterschiedlichen Auswirkungen auf das Polymerisationsverhalten widerspiegelt. Während die Vinca-Alkaloide die Tubulinpolymerisation hemmen und Anwendung bei Leukämien und dem Hodgkin-Lymphom findet, verhindert Taxol die Depolymerisation der Mikrotubuli, was zu hochstabilen aber nichtfunktionellen Tubulinpolymeren führt. Taxol wird bei Eierstock-, Brust- und Prostatakrebs eingesetzt, der hohe Bedarf wird mittlerweile halbsynthetisch ausgehend von 10-Desacetylbaccatin III (**103**, Abb. 41, nächste Seite) gedeckt, welches ökologisch sinnvoller aus den nachwachsenden Nadeln der europäischen Eibe (*T. baccata*) gewonnen werden kann.^[62,63]

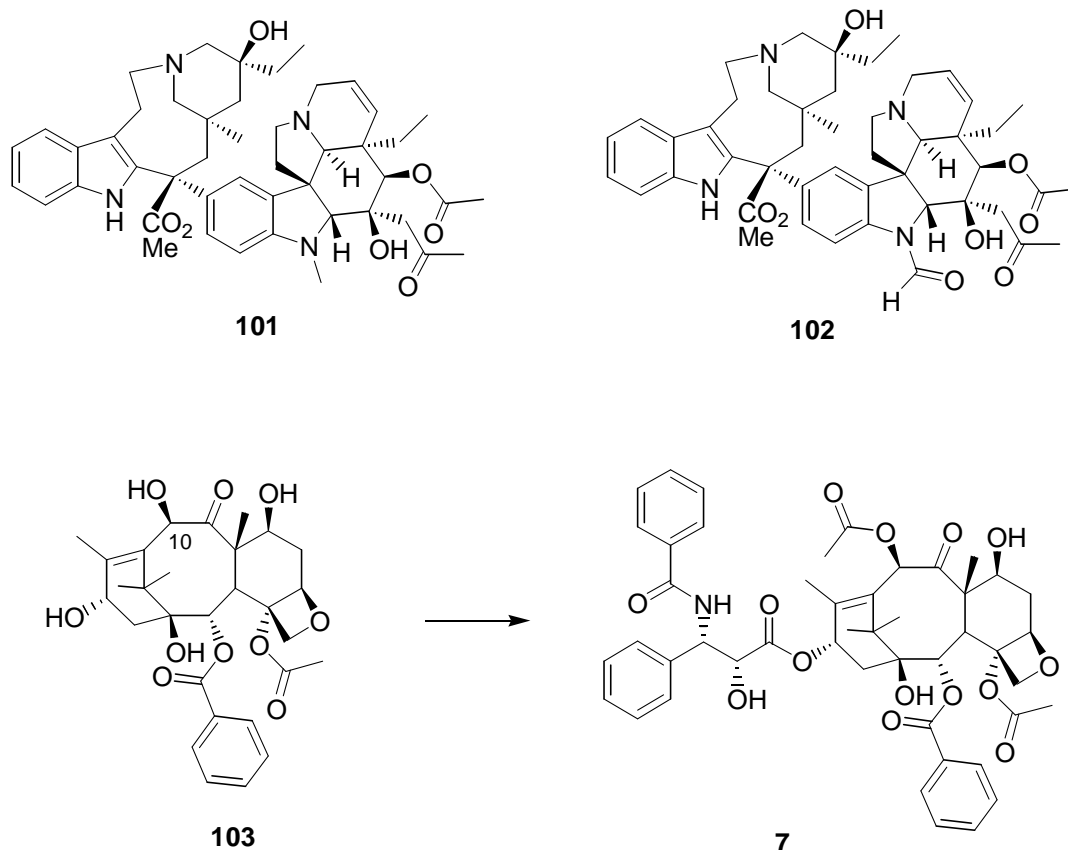


Abb. 41: Strukturen der Spindelgifte Vinblastin (**101**) und Vincristin (**102**), sowie dem Ausgangsstoff der Taxol-Partialsynthese, 10-Desacetylbaaccatin III (**103**).

Ein anderes Spindelgift, das Alkaloid Colchicin (**104**, Abb. 42, nächste Seite), wurde bereits 1820 von Pelletier und Caventou aus der Herbstzeitlosen (Wiesensafran, *Colchicum autumnale*) isoliert.^[63] Die giftige Herbstzeitlose war schon den Ärzten der Antike als Droge bekannt, die Bezeichnung *Colchicum* geht auf Kolchis, das antike Königreich am Ostufer des Schwarzen Meeres, zurück, welches die Heimat der mythischen Giftmischerin Medea und wesentlicher Schauplatz der Argonautensage war.^[64] Die Droge (getrocknete Samen und Knollen der Herbstzeitlosen) wurde schon damals als Mittel gegen Gicht und Gelenkschmerzen in der dafür nötigen Dosierung eingesetzt.^[64] Das Colchicin vermindert hier die Phagozytoseaktivität der Granulocyten und Monocyten und ist in diesem Fall als ein entzündungshemmendes Mittel anzusehen. In der Botanik macht man sich die Eigenschaft des Colchicins als Mitosehemmstoff für die Erzeugung polyploider Züchtungen zunutze.^[64] Colchicin bindet an eine ihm eigene, bestimmte Stelle der β -Tubulin-Einheit und verhindert wie die Vinca-Alkaloide die Tubulinpolymerisation. Die Mitose wird dadurch in der Metaphase gestoppt. Allerdings ist Colchicin zu giftig, um in der Krebstherapie eingesetzt zu werden, sodass weitere Bemühungen notwendig waren, um weniger toxische aber genauso aktive Verbindungen zu entdecken.

Im Jahr 1982 machte Pettit die Entdeckung, dass ein Inhaltsstoff der Borke der Südafrikanischen Buschweide (*Combretum caffrum*) Antitumor-Eigenschaften besitzt.^[65] Dieses Gewächs wurde vom südafrikanischen Stamm der Zulu für okkulte Zauber verwendet, mit denen sie ihren Feinden schaden wollten. Außerdem ist der Honig aus dem Nektar dieser Pflanze stark bitter, wenn auch keine gesundheitliche Gefahr für den Konsumenten besteht.^[66] Pettit nannte den von ihm zuerst entdeckten Stoff Combretastatin (**105**), konnte aber bald darauf aus der gleichen Quelle weitere, wirksamere Verbindungen mit Colchicin-artiger Aktivität isolieren, nämlich 1987 das Combretastatin A-1 (**106**) und 1989 das Combretastatin A-4 (**107**, Abb. 42). Letztere sind *cis*-Stilbene, die aus einer 3,4,5-Trimethoxyphenyl-Einheit und einem *ortho*-Methoxyphenolring bei Combretastatin A-4 bzw. einem Methoxycatecholring bei Combretastatin A-1 bestehen.^[66,67]

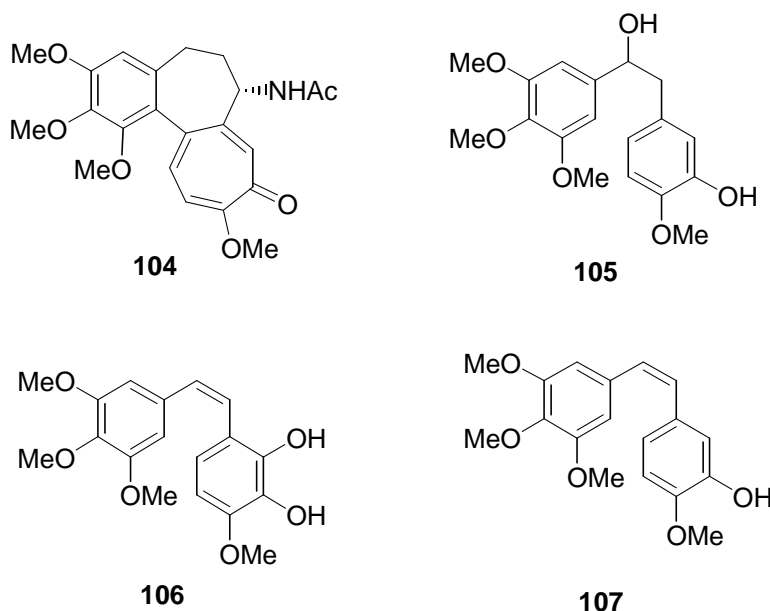


Abb. 42: Strukturen verschiedener Tubulin-bindender Naturstoffe.

Die Bindung der Combretastatine an das Tubulin erfolgt an der Colchicin-Bindungsstelle, was aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten mit Colchicin nicht verwundert. Combretastatin A-4 wurde zunächst als die vielversprechendere Substanz erachtet und genauer untersucht. Es besitzt hohe Cytotoxizität im nanomolaren Bereich bei Leukämien, Lungen- und Darmkrebszellen und wird als eines der wirksamsten bekannten Phytomoleküle angesehen. Außerdem wirkt es bei MDR-positiven Krebszellen, die resistent gegen Vinca-Alkaloide und Taxol sind.^[68] Von klinisch wichtiger Bedeutung ist aber die zusätzliche Fähigkeit von Combretastatin A-4, selektiv das bestehende Blutgefäßsystem des Tumors zu zerstören.^[69] Die ursprünglich flachen Endothelzellen der Gefäße blähen sich hierbei regelrecht auf und

verstopfen auf diese Weise das Blutgefäß. Dieser Effekt tritt schon wenige Minuten nach der Injektion auf, wie entsprechende Experimente an Versuchstieren ergeben haben. Dies ist eine besonders clevere Strategie, da hierdurch der Nachschub der Krebszellen an Nährstoffen und Sauerstoff effektiv abgeschnitten wird und der Tumor schließlich von Innen her abstirbt. Combretastatin A-4 steht damit im ergänzenden Gegensatz zu den zur Zeit hoch gehandelten Angiogenese-Hemmern wie Bevacizumab (Avastin), die nur die Gefäßneubildung inhibieren. Die Kombination aus Bevacizumab und dem Combretastatin-A-4-Phosphatester zeigte eine effizientere Antitumorwirkung, da bei der Combretastatin-A-4-Behandlung meist einige wenige Krebszellen am Rand des Tumors überleben können, die in der Lage sind, neue Gefäße zu bilden, welche sie zum Wachsen benötigen.^[70] Die hochselektive Toxizität auf die Endothelzellen der Tumorgefäße wird gerade intensiv untersucht. Die Expression bestimmter Tubulin-Isotypen könnte hier eine Rolle spielen, aber auch der Einfluss auf noch unbekannte Wirkorte ist nicht auszuschließen. Eine besondere Sensitivität der Endothelzellen gegenüber Combretastatin A-4 ist ebenfalls möglich.^[69] Eine Störung bestimmter biochemischer Prozesse in Endothelzellen wurde bereits nachgewiesen. So konnte zum Einen der VE-Cadherin/ β -Catenin-Komplex inhibiert werden, der für die Zell-Zell-Adhäsion der Endothelzellen verantwortlich ist, mit zusätzlichen negativen Auswirkungen auf den PI3-K/Akt-Weg, einem wichtigen Signalweg der zum Überleben der Zelle notwendig ist.^[71] Außerdem wurde eine Aktivierung des Rho-Signalweges beobachtet, was zu einer Umorganisation des Actin-Cytoskeletts führte.^[72] Ob nun die zuletzt genannten Ziele der Hauptgrund für die antivaskuläre Aktivität sind, oder ob die Inhibition der Tubulinpolymerisation der Auslöser für diese Effekte ist, oder ob das Zusammenspiel all dieser Mechanismen wichtig ist, verbleibt aber vorerst noch unklar.

Um die schlechte Wasserlöslichkeit von Combretastatin A-4 zu verbessern, wird in klinischen Tests das bereits erwähnte Dinatriumphosphat-Prodrug (**108a**, Zybrestat, Abb. 43, nächste Seite) verwendet. Die Phosphatgruppe führt aber nicht nur zu einer besseren Löslichkeit, sondern trägt auch zu einer gewissen Selektivität bei, da sie hauptsächlich erst durch tumoreigene Phosphatasen vor Ort abgespalten wird. Gegenwärtig läuft für Zybrestat eine Phase-III-Studie zur Therapie des anaplastischen Schilddrüsenkarzinoms neben einer Phase-II-Studie am Platin-resistenten Ovarialkarzinom.^[73] Übliche Nebenwirkungen wie Knochenmarkssuppression oder Haarausfall fehlen oder sind nur gering ausgebildet, dafür wurden Herzrhythmusstörungen und Bluthochdruck beobachtet, in einzelnen Fällen auch neurologische Symptome wie Neuropathie, Ataxie, Kopf- und Bauchschmerzen.^[69]

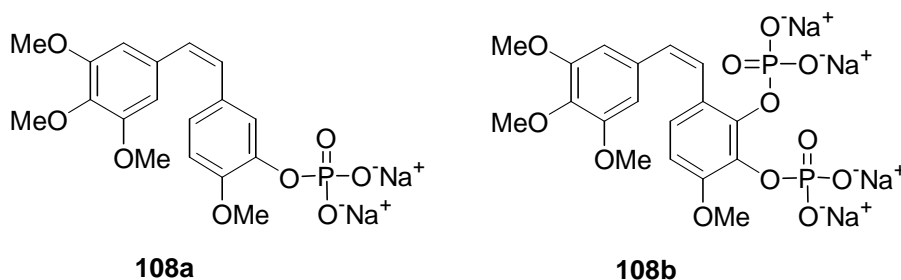


Abb. 43: Strukturen der Phosphat-Prodrugs der Combretastatine A-4 (**108a**) und A-1 (**108b**).

Neben Combretastatin A-4 ist mittlerweile auch das Catecholderivat Combretastatin A-1 als Diphosphat-Prodrug (OXi4503, **108b**) in die erste Phase klinischer Tests eingetreten, da dieses Prodrug zuvor bei verschiedenen Maustumoren eine stärkere antivaskuläre und antitumorale Wirkung als das Combretastatin-A-4-Phosphat (**108a**) aufwies.^[74] Zusätzliche cytotoxische Mechanismen werden als Ursache für diese Wirkungsverstärkung genannt, die mit der Catechol-Einheit zu tun haben. So ist die Oxidation des Catechols zu einem *ortho*-Chinon möglich, welches mit Nucleophilen wie Glutathion reagieren kann. Auch eine Reaktion mit Nucleotiden ist daher nicht ausgeschlossen. Daneben können durch Combretastatin A-1 auch toxische reaktive Sauerstoffspezies (ROS) wie Superoxid und Wasserstoffperoxid gebildet werden, die den oxidativen Stress in der Zelle erhöhen.^[75] Damit scheint eine effektive Ergänzung zu den antivaskulären Eigenschaften der Combretastatine gefunden worden zu sein, inwiefern sich dies positiv in der klinischen Praxis auswirkt, bleibt abzuwarten.

1.4.2. Synthetische Combretastatin-Analoga mit hohem Antitumor-Potential

Die simple Struktur der Combretastatine vereinfacht den synthetischen Zugang erheblich im Vergleich zu den anderen Tubulin-bindenden Naturstoffen, aber auch hier treten manche Schwierigkeiten auf. Um z.B. Combretastatin A-4 zu synthetisieren, werden zwei Reaktionen hauptsächlich verwendet, die Wittigreaktion und die Perkinreaktion. Während bei der Wittigreaktion aus **109** und **110** eine Mischung der (*E*) (**111**) und (*Z*)-Isomere (**112**) auftritt, die meist aufwändig getrennt werden muss (Abb. 44a, nächste Seite), bildet sich bei der Perkinreaktion zwar das richtige (*Z*)-Isomer, doch muss eine Decarboxylierungsreaktion bei hohen Temperaturen durchgeführt werden, um das Endprodukt zu erhalten, was für die Synthese neuer Temperatur-empfindlicher Analoga eventuell hinderlich sein kann (Abb. 44b).^[69]

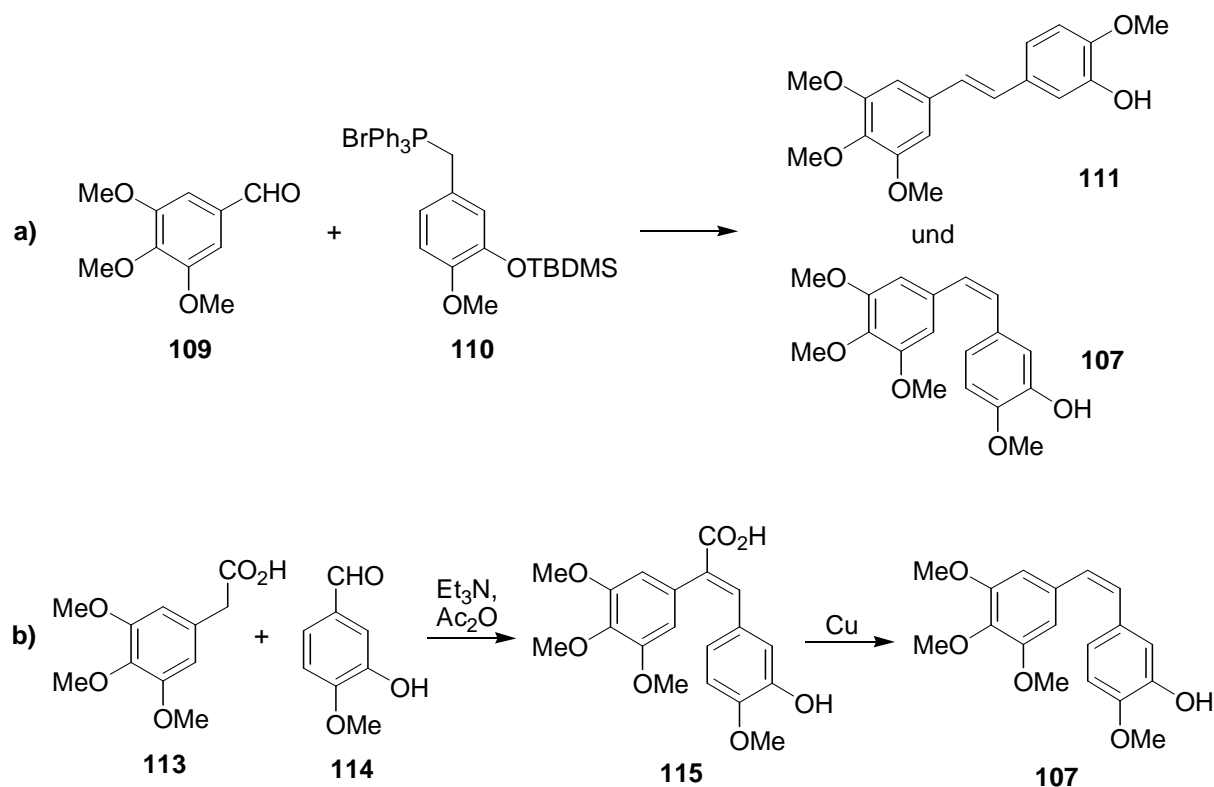


Abb. 44: Die zwei gängigen Syntheserouten zu Combretastatin A-4 (**107**).

Dennoch konnten von verschiedenen Arbeitsgruppen interessante Modifikationen der Combretastatine und Strukturaktivitätsbeziehungen erhalten werden. Vor allem Veränderungen am B-Ring sind hier zu nennen. Die Substitution der Hydroxygruppe gegen eine Aminogruppe durch Ohsumi führte zu einer wirksameren Substanz (AC-7739, **116**, Abb. 45), welche sich als Serinamid-Prodrug (AVE8062, **117**) bereits in klinischen Tests befindet (Phase I).^[69]

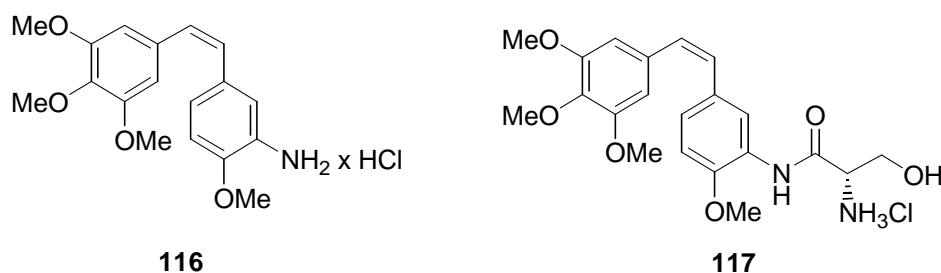


Abb. 45: Strukturen der Amino-Analoga AC-7739 (**116**) und AVE8062 (**117**).

Combretastatin A-4 wird relativ schnell metabolisiert, sodass der Austausch der OH-Gruppe gegen ein Fluoratom, der ebenfalls zu einer aktiven Verbindung (**118**, Abb. 46, nächste Seite) führt, den Vorteil besitzt, dass durch den elektronenziehenden Halogensubstituenten der Aromat gefeit ist gegen elektrophile Substitutionen und dadurch eine metabolisch stabilere

Verbindung erhältlich ist.^[69] Nennenswert ist auch die Synthese eines aktiven Boronsäure-Derivats (**119**, Abb. 46), welches dank der hydrophilen Boronsäure eine bessere Wasserlöslichkeit besitzen sollte, was Prodrug-Strategien überflüssig machen würde.^[69] Der Austausch der Methoxygruppe gegen eine Methylthiogruppe (**120**, Abb. 46) führte ebenfalls zu einer deutlichen Aktivitätssteigerung bei Combretastatin A-4 resistenten Zelllinien.^[76] Die Verwendung von Pyridin- (**121**) und Pyridonderivaten (**122**, Abb. 46) hatte einen geringfügigen Abfall in der cytotoxischen Aktivität bei gleichbleibender Antitubulin-Aktivität zur Folge, während die Wasserlöslichkeit aber erheblich verbessert werden konnte.^[77] In letzter Zeit wurde ebenfalls vermehrt an Combretastatin-A-1-Analoga geforscht und es sind hier vor allem die Aminoverbindungen, die nennenswerte Ergebnisse in den Biotests hervorbrachten. Die 2-Amino-3-hydroxy- (**123**) und 2,3-Diaminoverbindungen (**124**, Abb. 46) zeigten hohe Aktivität mit überlegener Cytotoxizität im Vergleich zum Combretastatin A-1. Auch konnte eine beachtliche antivaskuläre Wirkung beobachtet werden. Eine Überführung in die jeweiligen Hydrochlorid-Salze ist möglich und verbessert die Wasserlöslichkeit ohne einen großen Einfluss auf die biologische Aktivität zu besitzen.^[78,79]

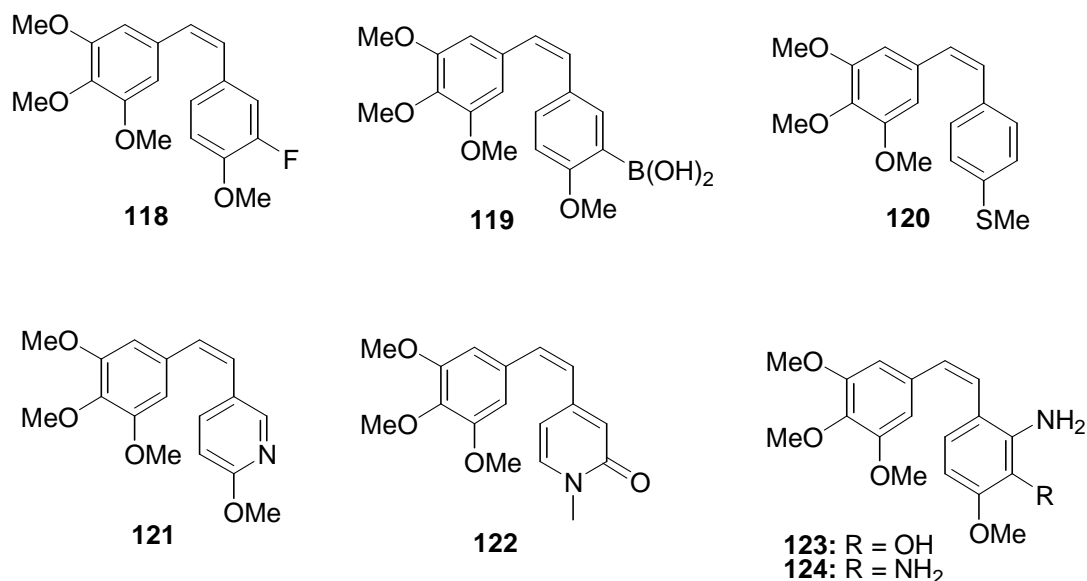


Abb. 46: Strukturen biologisch relevanter B-Ring-variiertes Combretastatin-A-4-Analoga.

Der hier gezeigten Vielzahl an Variationen des B-Ringes stehen vergleichsweise wenige Möglichkeiten zur Modifikation des A-Ringes gegenüber, was die Bedeutung der 3,4,5-Trimethoxyphenyleinheit für die biologische Aktivität von Combretastatin A-1 und A-4 unterstreicht. Nennenswert ist aber der Ersatz der 3-Methoxygruppe gegen die Halogene Fluor (Fluorcombstatin), Chlor oder Brom (**125-127**, Abb. 47, nächste Seite), welche bei bestimmten Tumorarten zu einer stärkeren cytotoxischen Wirkung im Vergleich zu

Combretastatin A-4 führen und generell eine weit bessere Aktivität als das natürlich vorkommende 3-Hydroxy-Analogon Combretastatin A-3 (**128**) aufweisen.^[80] Zusätzlich zeigten diese halogenierten Vertreter eine stärkere Hemmung der Tubulinpolymerisation als Combretastatin A-4.

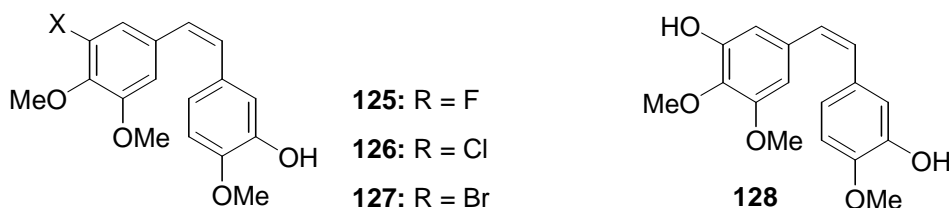
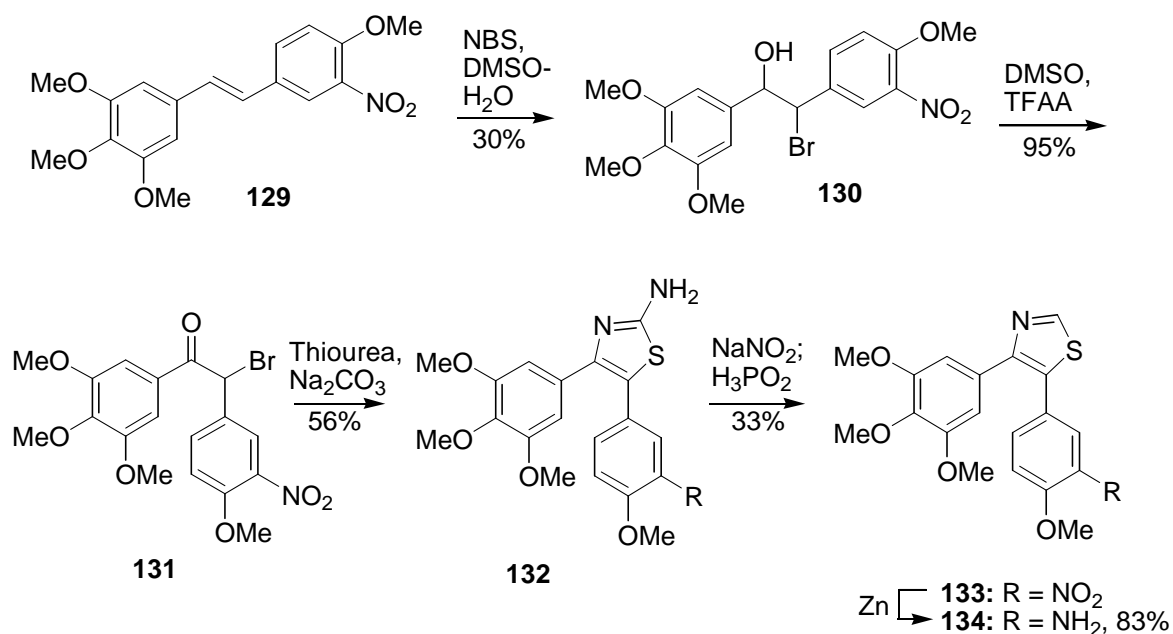
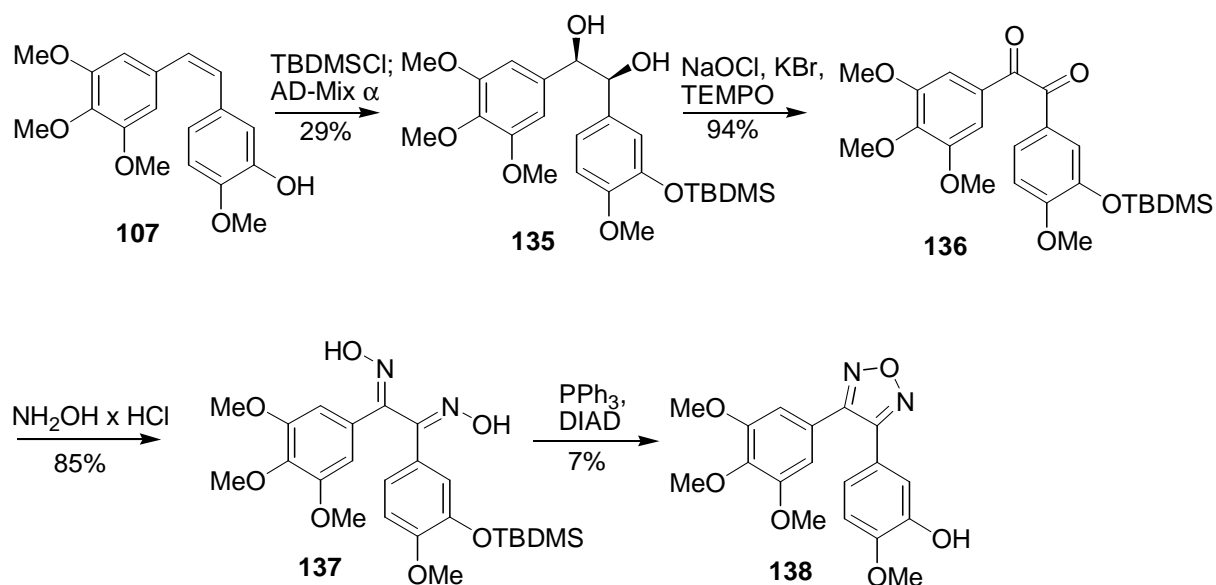


Abb. 47: Strukturen Halogen-substituierter Analoga (**125-127**) von Combretastatin A-3 (**128**).

Eine weitere Modifikation ist der Ersatz der labilen *cis*-Olefin-Brücke gegen chemisch stabilere Brücken. Das *trans*-Isomer von Combretastatin A-4 ist weit unwirksamer als das natürliche *cis*-Stilben. Dies ist insofern problematisch, da in protischen Lösungsmitteln Combretastatin A-4 in das thermisch stabilere *trans*-Stilben isomerisieren kann. Verschiedene Arbeitsgruppen konnten aber zeigen, dass die Stabilisierung des *cis*-Stilbens durch Einbau von heterocyclischen Brücken, hauptsächlich 5-Ringsystemen, zu aktiven Verbindungen führt, welche die Wirkung von Combretastatin A-4 erreichen oder gar übertreffen können.^[63,69] Außerdem können durch Verwendung geeigneter heterocyclischer Systeme die pharmakologischen Eigenschaften wie Wasserlöslichkeit oder Bioverfügbarkeit entscheidend verbessert werden. Ohsumi konnte Tetrazol- und Thiazol-verbrückte Analoga herstellen, die bei intravenöser Gabe in Colon-26-Maustumoren Wirkung zeigten. Bei der Synthese von Letzterem wurde zunächst durch eine Wittig-Reaktion des üblicherweise verwendeten 3,4,5-Trimethoxybenzylphosphoniumbromids mit 4-Methoxy-3-nitrobenzaldehyd eine 1:1-Mischung der entsprechenden (*E*)- und (*Z*)-Stilbene erhalten. Das (*E*)-Stilben (**129**) wurde isoliert und in das Bromhydrin **130** umgesetzt (Abb. 48, nächste Seite). Nach Oxidation zum Keton **131** konnte der Thiazolring durch Reaktion mit Thioharnstoff im Basischen eingeführt werden (**132**). Die Aminofunktion am Thiazolring wurde in das Diazonium-Salz überführt und mit H₃PO₂ reaktiv entfernt (**133**), und schließlich die Nitrogruppe zum Amin reduziert (**134**).^[63]

Abb. 48: Synthese des Thiazol-Analogons **134**.

Ausgehend von Combretastatin A-4 (**107**) konnte Tron eine Furazanverbindung herstellen mit stärkerer Wirkung auf Neuroblastomzellen. Asymmetrische Dihydroxylierung nach Sharpless ergab ein Diol, welches zunächst mit TEMPO und Natriumhypochlorit oxidiert wurde. Die Umsetzung mit Hydroxylamin ergab das Bisoxim, welches schließlich im Basischen den Furazanring bildete (Abb. 49).^[63]

Abb. 49: Synthese des Furazan-Analogons **138**.

Ohsumi konnte ein interessantes Pyrazol-Analogon (**144**) herstellen, welches aktiver als die oben behandelten, von der gleichen Arbeitsgruppe synthetisierten Thiazolverbindungen war

und an die Wirkung von Combretastatin A-4 heranreichte. Durch eine Knoevenagel-Reaktion wurde hier ein (*Z*)-Acrylnitril-derivat (**141**) erhalten, welches mit Trimethylsilyldiazomethan versetzt den Pyrazolring (**142**) formte. Die TMS-Gruppe konnte effektiv entfernt (**143**) und das Produkt durch Reduktion der Nitrogruppe zum Amin **144** synthetisiert werden (Abb. 50).^[63]

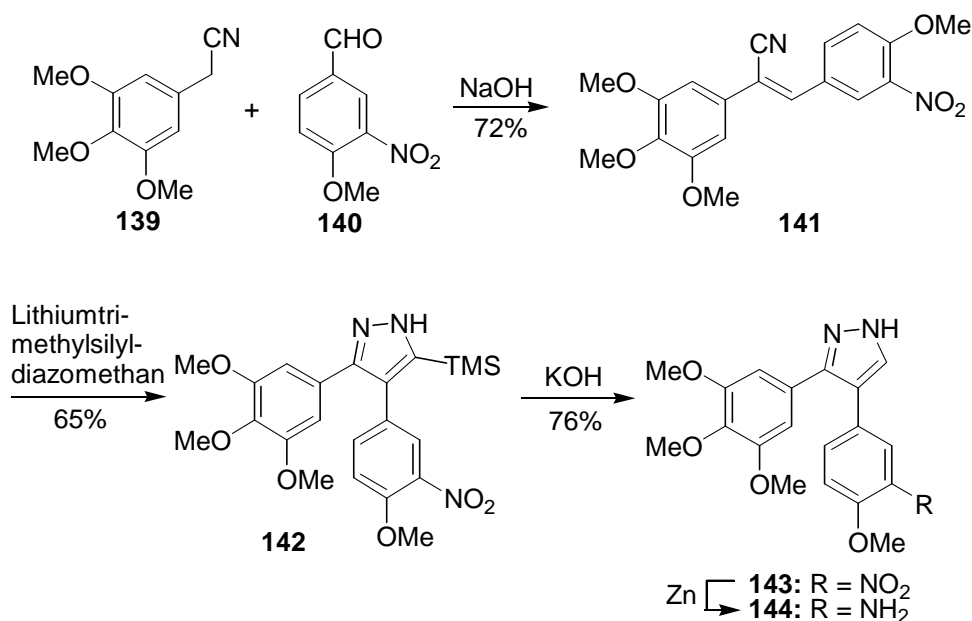


Abb. 50: Synthese des Pyrazol-Analogons **144**.

Wang stellte Oxazol-verbrückte Analoga mit hoher Antitumoraktivität vergleichbar zum Combretastatin A-4 sowie über den gleichen Reaktionsweg *N*-Methylimidazol-derivate her, die eine verbesserte Bioverfügbarkeit zeigten und Versuchstieren oral verabreicht werden konnten. Die Synthese basiert auf der van-Leusen-Reaktion eines TosMIC-Reagenzes (**145**), welches in zwei Stufen aus 3,4,5-Trimethoxybenzaldehyd hergestellt werden konnte, mit dem jeweiligen Aldehyd (**140**, Oxazolsynthese, Abb. 51) oder Imin (Imidazolsynthese).^[81]

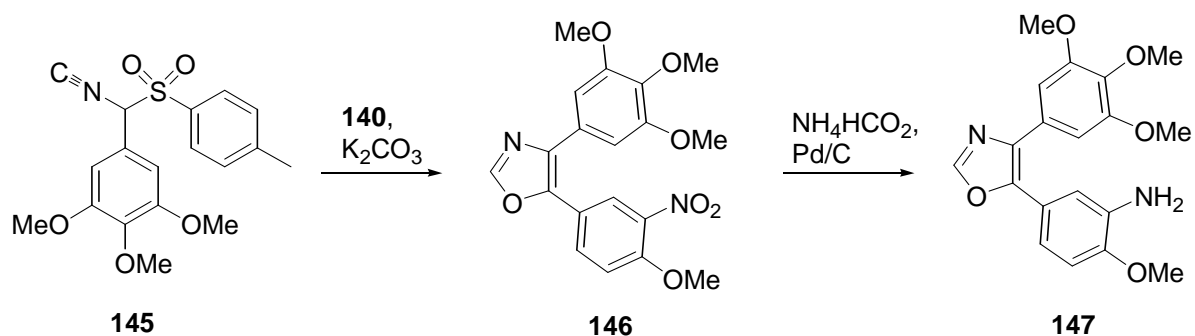


Abb. 51: Synthese des Oxazol-Analogons **147**.

Neben der Möglichkeit, die *cis*-Olefinbrücke über Heterocyclen zu stabilisieren, konnte das Olefin aber auch effektiv durch Sulfonat-, Carbonyl- (Benzophenone) und Oxopropenyl-Linker (Chalkone) ersetzt werden. Sulfonate geben wirksame Analoga, jedoch muss die Frage der Hydrolysestabilität dieser Verbindungen gestellt werden.^[69] Das Phenstatin (**150**) von Pettit ist ein Benzophenon, welches aus dem Benzoesäurederivat **148** über ein Morpholinamid-Intermediat (**149**) und anschließende Reaktion mit dem Lithiumderivat aus 3,4,5-Trimethoxyphenylbromid und *t*-Butyllithium hergestellt werden kann (Abb. 52).^[82]

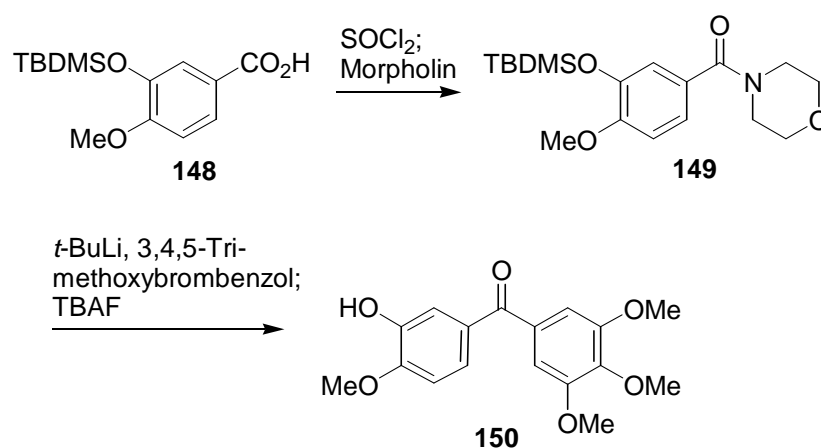


Abb. 52: Synthese von Phenstatin (**150**).

Aktive Chalkon-Derivate (**151**, **152**, Abb. 53) lassen sich im Gramm-Maßstab durch eine einfache Claisen-Schmidt-Reaktion in einem Schritt herstellen und sind daher geradezu prädestiniert für die Erforschung von wirkungsvolleren Verbindungen und Konjugaten.^[83] Außerdem sind Reaktionen des Michael-Systems der Chalkone mit Bionukleophilen möglich. Reaktionen mit Nukleophilen wurden, wie bereits erwähnt, auch mit der erhöhten Aktivität von Combretastatin A-1 in Verbindung gebracht.^[75]

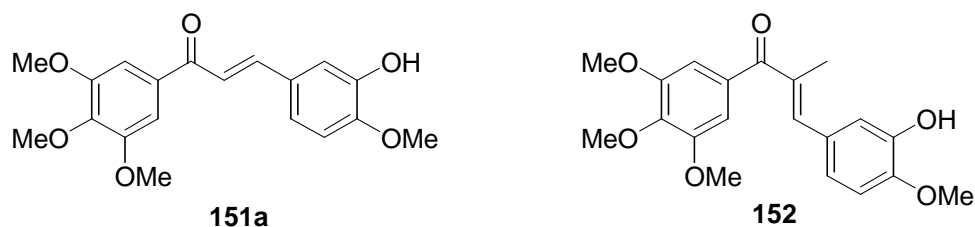


Abb. 53: Chalkon-Analoga von Combretastatin A-4.

Daneben sind verschiedene Chalkon- und Chalkon-ähnliche Derivate bekannt, die biologische Aktivität besitzen, die zum Einen auf der Hemmung der Angiogenese oder der NO-Synthese basieren. Beides sind Effekte, die sich mit der antivaskulären Eigenschaft der Combretastatine

gut kombinieren lassen können, um letztlich effektivere gefäßzerstörende Verbindungen zu erhalten.^[84,85] Zum Anderen wurden funktionalisierte Chalkone entdeckt, die einen starken inhibitorischen Effekt auf die ABC-Transporter Pgp und BCRP ausüben.^[86] Diese Transmembranproteine sind für die Resistenz gegen viele klassische Chemotherapeutika verantwortlich, und eine Hemmung dieser Transporter ist von hoher klinischer Relevanz, um die resistenten Krebszellen für die Chemotherapie zu resensitivieren. Alles in allem sind Chalkone somit eine hochinteressante Substanzklasse, die zur Zeit intensiv erforscht wird und noch einige interessante Verbindungen für die Zukunft erwarten lässt.

2. Spezieller Teil

2.1. Zielsetzung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von antitumoraktiven Verbindungen, welche nicht unerhebliche Vorteile gegenüber den auf dem Markt befindlichen Chemotherapeutika besitzen und Paul Ehrlichs Vorstellung von einer „Zauberkegel“ gegen Krebs ein Stück näher kommen sollten. Es werden neue Metallkomplexe mit Metallen der Platingruppe, hauptsächlich Platin(II)- und auch einige Ruthenium(II)-Verbindungen, vorgestellt, die vor allem auf Tumorselektivität und Überwindung der Chemoresistenz abzielen. Diese Komplexe sind mit verschiedensten organischen Resten, zumeist isoprenoiden Natur- und Wirkstoffen, verknüpft, welche ihrerseits häufig eine nicht zu vernachlässigende biologische Relevanz besitzen und daher für einen möglichen Synergieeffekt prädestiniert sind. Chlorambucil, ein für die Leukämie-Therapie zugelassener *N*-Lost, wurde nach dem selben Prinzip behandelt und die Aktivität der neuen Chlorambucil-Konjugate mit den jeweiligen Metallkomplexen verglichen. Außerdem wurde ein natürlich vorkommendes Alkylanz, Illudin M, auf geeignete Weise derivatisiert, um eine erhöhte Selektivität bei nennenswerter Antitumoraktivität sowie eine Verringerung der Nebenwirkungen zu erreichen. Ein weiterer Aspekt liegt schließlich in der Synthese von Analoga einer weiteren interessanten Naturstoff-Familie, den Combretastatinen, die an die Colchicin-Bindungsstelle des Tubulins binden und beachtliche Antitumor-Eigenschaften besitzen, welche von hoher Cytotoxizität, auch in multiresistenten Krebszellen, bis hin zu starken angiotoxischen Wirkungen reichen. Auch an diesen Combretastatin-Analoga wurden Derivatisierungen vorgenommen, die je nach Zielverbindung zu einer Aktivitätssteigerung und Überwindung von Resistenzmechanismen, zu einer Erhöhung der Selektivität und einer Verringerung der Toxizität, aber auch zu einer verbesserten Stabilität, ausreichender Wasserlöslichkeit oder der Möglichkeit einer oralen Einnahme führen sollen.

2.2. Metallkomplexe

2.2.1. Etablierung von (6-Aminomethylnicotinat)Pt(II)-Komplexen für die Synthese von Pt-Wirkstoff-Konjugaten

Ein grundlegendes Ziel dieser Arbeit war es, Pt(II)-Komplexe mit anderen biologisch aktiven Substanzen zu verknüpfen, um letztendlich wirkungsvollere Verbindungen in die Hand zu bekommen, die entscheidende Vorteile gegenüber den klassischen, auf dem Markt befindlichen Platin-Wirkstoffen besitzen. Um dieses Ziel zu erreichen, wurde ein spezielles aromatisches Stickstoffchelatligenanden-System für Pt(II)-Zentralionen entwickelt, die 6-Aminomethylnicotinsäure (**155a**). Über die Carbonsäure dieses Liganden sollen die ausgewählten Wirkstoffe verknüpft werden und auf diese Weise mit dem cytotoxisch aktiven Pt(II)-Zentrum verbunden werden. Die Wahl der 6-Aminomethylnicotinsäure als Ligand hat mehrere Gründe. Zum Einen sind rein organische DNA-bindende und -schädigende Wirkstoffe bekannt, die *N*-Heteroaromaten besitzen, wie z.B. die Cyclopropylindol-Alkylanzien.^[48] Ein Einfluss des Liganden auf die Aktivität der Pt(II)-Komplexe ist somit denkbar. Außerdem wurden ähnliche 2-Aminoalkylpyridin-Systeme bereits erfolgreich zur Synthese aktiver Pt-Konjugate mit Estrogenen verwendet.^[87] Drittens unterscheidet sich das verwendete Ligandensystem erheblich von den Stickstoffliganden der etablierten Wirkstoffe Cisplatin oder Oxaliplatin, sodass hier am ehesten eine Überwindung Pt-relevanter Resistenzmechanismen zu erwarten ist. Picoplatin, der auf Pt-basierende Wirkstoff mit einem 2-Picolinliganden, konnte wie bereits erwähnt bis in die dritte Phase klinischer Tests vordringen (S. 12).

Das in dieser Arbeit verwendete Ligandensystem der 6-Aminomethylnicotinsäure wurde bereits in einer früheren Arbeit vorgestellt.^[88] Die Route zur Synthese der 6-Aminomethylnicotinsäure startet nach Vorbrücken mit der regioselektiven Nitrilierung des Ausgangsstoffs Nicotinsäure-*N*-oxid (**153a**) zur 6-Cyanonicotinsäure (**154a**), welche anschließend durch Pd-katalysierte Hydrierung in die Aminosäure **155a** überführt werden kann (Abb. 54, nächste Seite).^[89] Auf diese Weise konnte ebenfalls das isomere α -Aminomethylisonicotinsäurederivat (**155b**) aus Isonicotinsäure-*N*-oxid (**153b**) hergestellt werden.

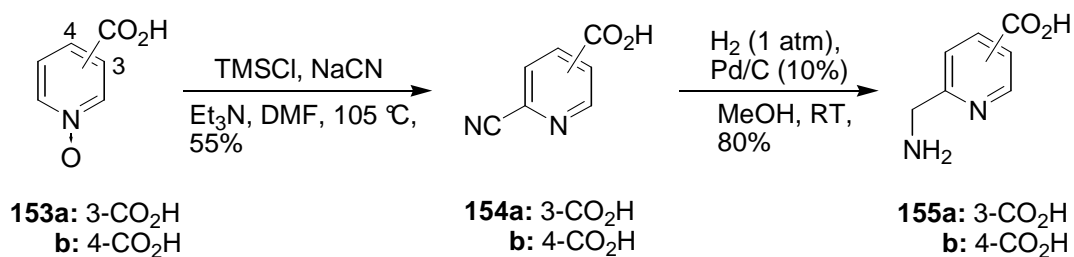


Abb. 54: Synthese der Aminomethylpyridincarbonsäuren **155**.

Anschließend konnten die α -Aminomethyl(iso)nicotinsäuren **155** in 1M HCl mit K₂PtCl₄ zu den carboxyfunktionalisierten Dichloridoplatin(II)-Komplexen **156** umgesetzt werden (Abb. 55).

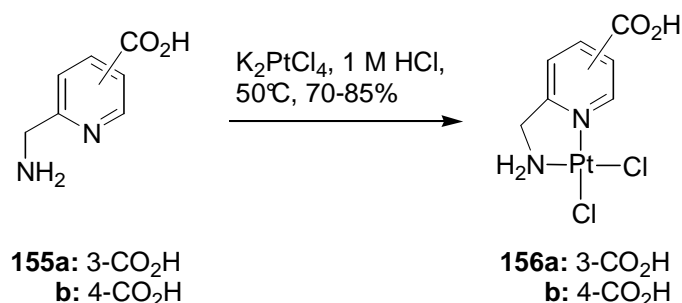


Abb. 55: Synthese der carboxyfunktionalisierten Pt-Komplexe **156**.

Diese Platinkomplexe sind aufgrund ihrer freien Carbonsäuregruppe in der Lage, weitere Reaktionen einzugehen. Dies konnte anhand der erfolgreichen Synthese der Amide **157** aus den Pt-Komplexen **156** mit *N*-Heterocyclen wie Piperidin und Pyrrolidin über ein gemischtes Anhydrid mit Chlorameisensäureethylester bestätigt werden, wobei das Pt(II)-Zentrum als Schutzgruppe für das primäre Amin des Aminomethylnicotinsäure-Liganden fungierte (Abb. 56).

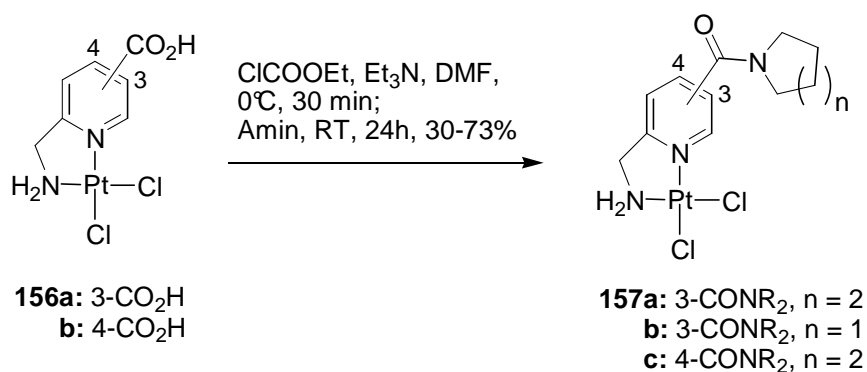


Abb. 56: Synthese der Amid-Komplexe **157**.

Auf diesen vielversprechenden Ergebnissen aufbauend wurden in dieser Arbeit nun zunächst weitere Amid-Komplexe auf Basis aromatischer Amine in Angriff genommen. Als Aminbausteine wurden Anilin und 1-Naphthylamin gewählt und nach der etablierten Methode mit den Pt-Komplexen **156** über das gemischte Anhydrid mit Chlorameisensäureethylester zu den Amid-Enen umgesetzt (Abb. 57).

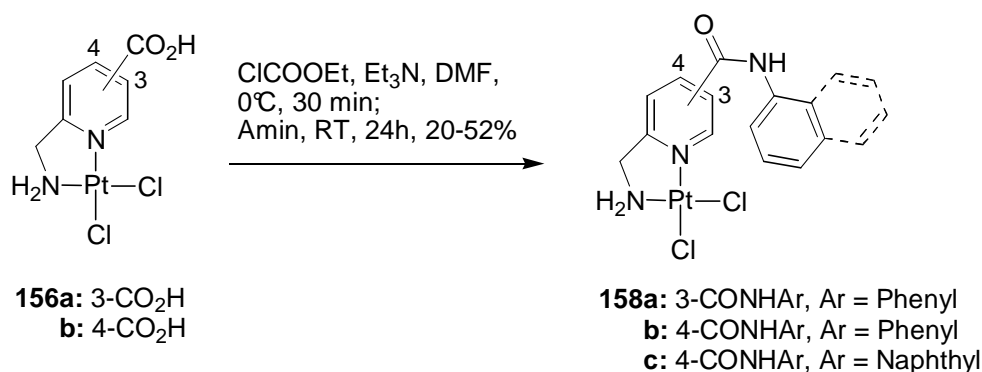


Abb. 57: Synthese der Amid-Komplexe **158**.

Die Produktkomplexe konnten über Kieselgel-Säulenchromatographie als gelbe Feststoffe isoliert und über Elementaranalyse, Massenspektrometrie, NMR-(¹H, ¹³C, ¹⁹⁵Pt) und IR-Spektroskopie identifiziert werden. Die Ausbeute der Anilid-Komplexe ist im erwarteten moderaten Bereich von 33-52%, die Synthese der 1-Naphthylamidverbindungen ging dagegen offenbar wegen sterischer Gründe mit geringerer Effizienz vonstatten (20%). Nichtsdestotrotz ist diese Amidierungs-Methode damit auch prinzipiell auf aromatische Amine anwendbar in Ergänzung zu den bereits behandelten Amid-Enen aus den Stickstoff-Heterocyclen Piperidin und Pyrrolidin.

Aufgrund der Vielzahl biologisch aktiver Wirkstoffe mit Hydroxyfunktion wurde aber auch die Entwicklung einer effizienten Methode zur Herstellung von Esterkonjugaten auf 6-Aminomethylnicotinsäure-Basis angestrebt. Verschiedene Versuche zur Veresterung des Platinkomplexes **156a** mit Alkoholen (z.B. nach Steglich oder Yamaguchi) in Analogie zur erfolgreichen Amidsynthese führten aber zu keinem Ergebnis. Daher wurde die Synthesestrategie soweit verändert, dass zunächst die fertigen 6-Aminomethylnicotinsäureester-Chelatliganden hergestellt wurden, die dann mit K₂PtCl₄ zur Zielsubstanz umgesetzt werden sollten. Diente bei der vom Komplex **156a** ausgehenden Amidsynthese die Dichloridoplatin-Einheit gleichzeitig auch als Schutzgruppe für die primäre Aminogruppe des Aminomethylnicotinat-Liganden, musste nun eine andere, leicht entfernbare Amin-Schutzgruppe verwendet werden, um den Veresterungsschritt durchführen

zu können. Für diesen Zweck wurde die Boc-Schutzgruppe (*t*-Butoxycarbonyl-) verwendet, die effektiv im Säuren wieder abgespalten werden kann. Die Boc-geschützte 6-Aminomethylnicotinsäure **159** konnte in hoher Ausbeute (>90%) durch Umsatz der Aminosäure **155a** mit Di-*tert.*-butyldicarbonat (Boc₂O) im Basischen erhalten werden (Abb. 58).^[90,91] Für die nachfolgende Veresterung der Boc-geschützten Aminosäure mit ausgewählten, repräsentativen Alkoholverbindungen wurde die schonende und effiziente Methode nach Yamaguchi gewählt.^[92] Diese Methode fußt auf der Reaktion der Säurekomponente mit 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid zu einem gemischten Anhydrid als Intermediat, welches nach Einhorn mit dem beigefügten 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin (DMAP) reagieren kann und letztlich den Angriff der Alkohol-Komponente unter Bildung der entsprechenden Ester ermöglicht. Die Carbonylfunktion des 2,4,6-Trichlorbenzoylrests ist hierbei durch die *o*-Chlor-Substituenten sterisch abgeschirmt, sodass fast ausschließlich die gewünschten Produktester gebildet werden. Lediglich bei der Reaktion mit primären Alkoholen wurde die Bildung von 2,4,6-Trichlorbenzoylestern beobachtet, die aber ohne Weiteres chromatographisch vom Produkt abgetrennt werden können. Auf diese Weise wurden Ester von 6-*tert.*-Butoxycarbonylaminomethylnicotinsäure mit den Alkoholen Benzylalkohol, 2-Methyl-2,4-pentandiol, (-)-Menthol und Cholesterin in Ausbeuten von 80-90% erhalten (Abb. 58).^[93]

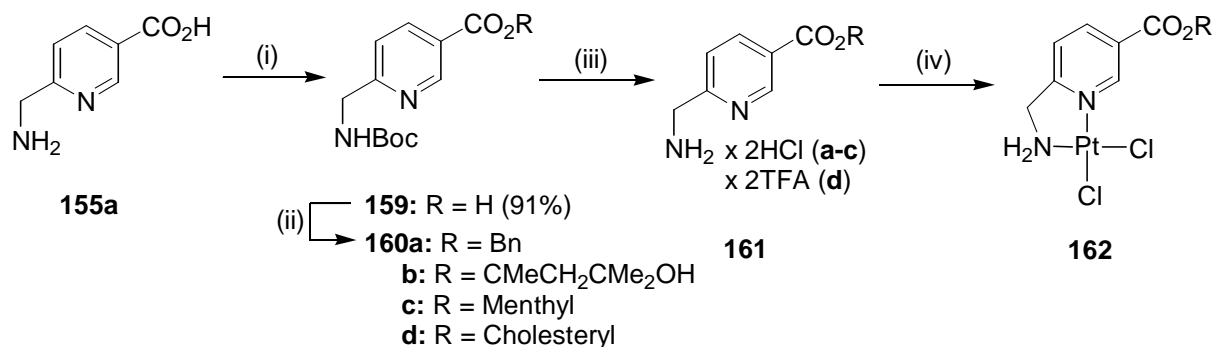


Abb. 58: Reagenzien und Bedingungen: (i) Boc₂O, H₂O/*t*-BuOH, RT, 24 h, 99%; (ii) Et₃N, C₆H₂Cl₃COCl, DMAP, ROH, DMF/Toluol (1:10), RT; 80-90%; (iii) 4M HCl/Dioxan, RT, 65-80% (für **160a-c**), TFA/DCM, RT (für **160d**); (iv) K₂PtCl₄, H₂O, pH 5-6, RT, 40-80%.

Im Falle der Yamaguchi-Reaktion mit 2-Methyl-2,4-pentandiol wurde selektiv der sterisch zugänglichere sekundäre Alkohol verestert, die tertiäre Hydroxygruppe des Moleküls blieb unangetastet. Diese Diskriminierung zwischen sekundären und tertiären Alkoholen durch die Yamaguchi-Methode wird in einem späteren Abschnitt dieser Arbeit noch von Bedeutung sein (Kapitel 2.2.5. und 2.3.1.). Die Boc-Schutzgruppe wurde schließlich durch Behandlung der Ester mit 4M HCl in Dioxan entfernt unter Bildung der entsprechenden farblosen

Bishydrochlorid-Salze in Ausbeuten von 65-80%. Die Anwesenheit von exakt zwei Hydrochlorid-Einheiten konnte per Elementaranalyse ermittelt werden, die Moleküle liegen somit als Ammonium- und Pyridiniumchlorid-Salze vor. Diese Salze wurden abschließend mit einer äquimolaren Menge K_2PtCl_4 in wässrigem THF im leicht sauren Milieu zu den Dichloridoplatin(II)-Komplexen umgesetzt, die als gelbe Feststoffe in Ausbeuten von 40-80% isoliert werden konnten (Abb. 58).

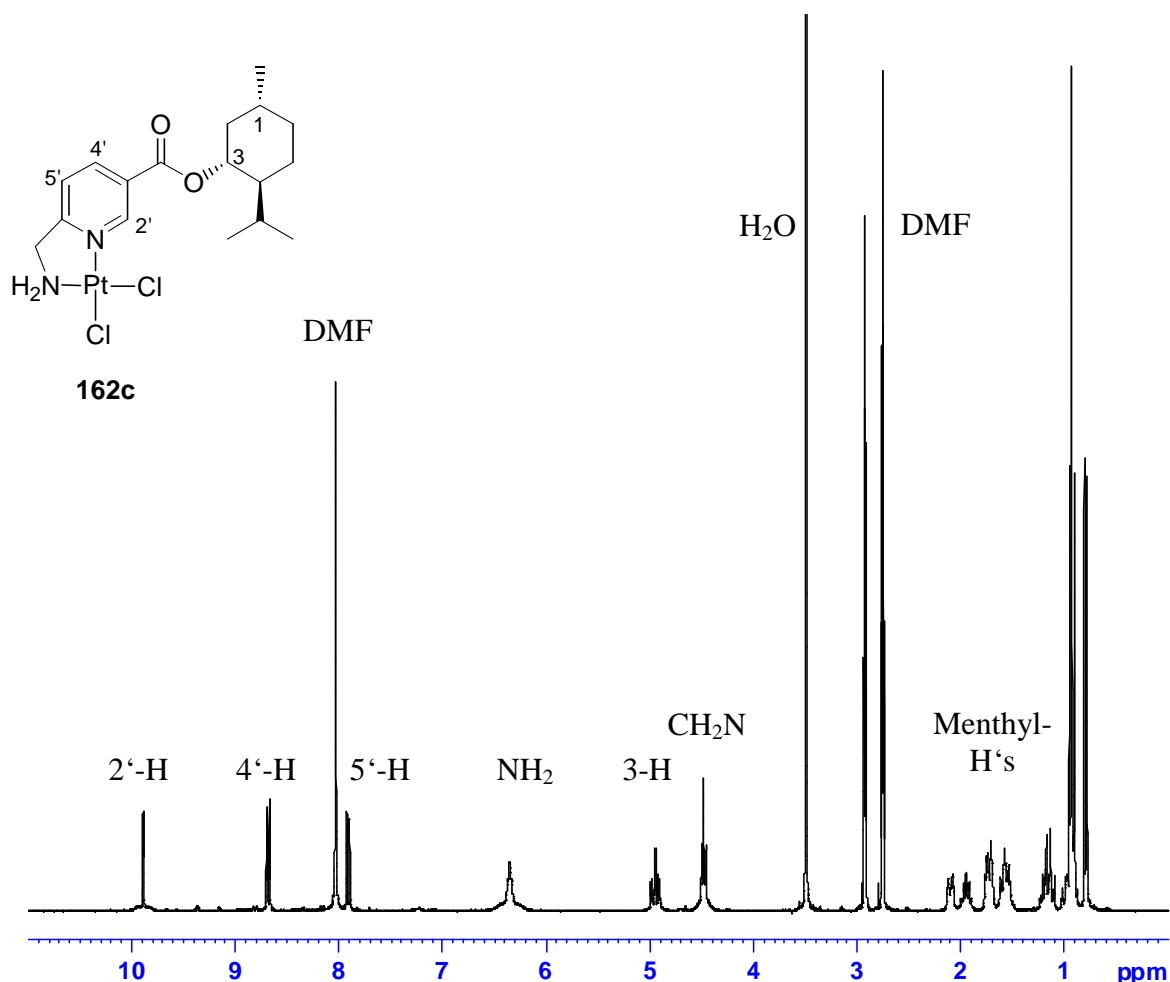


Abb. 59: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **162c** in $\text{DMF-}d_7$.

Bis auf den Cholesterylester-Komplex **162d**, der sich generell als schwer löslich herausstellte, sind die Verbindungen in DMF ausreichend löslich, um gut aufgelöste $^1\text{H-}$, $^{13}\text{C-}$ und $^{195}\text{Pt-}$ NMR-Spektren in $\text{DMF-}d_7$ zu erhalten. Beispielhaft sei hier das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des optisch aktivem (-)-Menthol-Platin-Konjugats **162c** dargestellt, einer Verbindung, von der in dieser Arbeit aufgrund seiner besonderen biologischen Eigenschaften noch öfter die Rede sein wird (Abb. 59). Wie bei den entsprechenden Amidkomplexen sind vor allem die chemischen Verschiebungen der Protonen des 6-Aminomethylnicotinsäure-Liganden aussagekräftig. Es

tritt auch hier die schon bei den Amidkomplexen beobachtbare Tieffeldverschiebung im Vergleich zum Metall-freien Liganden auf, am signifikantesten sicherlich für das Proton 2-H ($\Delta\delta = -0.83$ ppm). Die ^{195}Pt -Satellitensignale sind schwach und breit und überlagern zum Teil mit dem Hauptsignal, was ihre genaue Bestimmung verhindert, dennoch sind sie bei den Signalen von 2-H ($^3J_{\text{PtH}} \sim 32$ Hz) und den Protonen der Aminomethylseitenkette klar zu erkennen und stellen ein weiteres Indiz für die Chelatisierung von Pt(II) dar. Die Signale des (-)-Menthylrestes sind ebenfalls eindeutig zuzuordnen und geben keinerlei Anzeichen für eine Razemisierung zu Neomenthol oder anderen Diastereomeren. Diese Folgerung beruht hauptsächlich auf dem für (-)-Menthol charakteristischen duplizierten Triplettsignal des 3-H-Protons sowie der optischen Aktivität der Verbindung $\{[\alpha]_{\text{D}}^{25} -34.0$ (c 1.0, DMF)}. Die ^{195}Pt -NMR-Signale der Komplexe **162a-d** lagen im Bereich von 2438-2441 ppm [bezüglich $\varepsilon(^{195}\text{Pt}) = 21.4$ MHz] und wiesen Linienbreiten von 250-300 Hz auf in Übereinstimmung mit den Werten der sehr ähnlichen Komplexe **156a** und **158a** (Abb. 60).

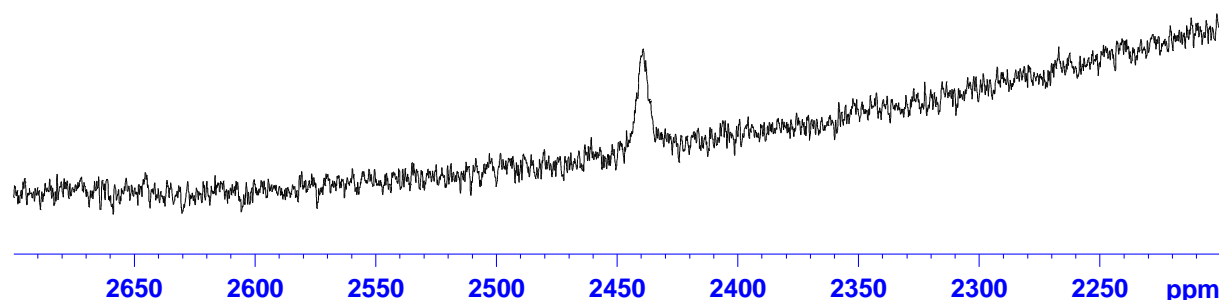


Abb. 60: ^{195}Pt -NMR-Spektrum von **162c** in $\text{DMF-}d_7$.

Es ist bekannt, dass antitumoraktive Pt(II)-Komplexe über die N7-Atome zugänglicher Guanosinreste an die DNA binden und dadurch eine cytotoxische Wirkung hervorrufen. Neben anderen wichtigen Anforderungen wie eine ausreichende Akkumulation des Wirkstoffs in den Zellen und Resistenz gegenüber Deaktivierungs- und Reparaturmechanismen sollten daher zukünftige auf Platin basierende Wirkstoffkandidaten auch effizient mit Guanosin-Derivaten reagieren können. ^1H -NMR-Studien können zur Überprüfung der Wechselwirkung von Dichloridoplatin-Komplexen mit Guanosin-5'-monophosphat (GMP) herangezogen werden und somit erste Informationen über die Bindungsmechanismen dieser Substanzen liefern.^[94] Aus dem hier nun vorhandenen Repertoire an Pt(II)-Komplexen wurden vier Vertreter ausgewählt (**156a**, **156b**, **157a**, **162b**)

und Lösungen dieser Komplexe in einer Konzentration von 8mM mit zwei Äquivalenten des Dinatriumsalzes von 5'-GMP in 10% DMF- d_7 /D $_2$ O bei 37°C bis zu 48 Stunden lang geschüttelt. Im Falle der Carbonsäuren **156a** und **156b**, die sich vollständig in diesem Lösungsmittelgemisch lösten, wurde die Hälfte der vorhandenen GMP-Moleküle innerhalb von drei Stunden an das Pt(II)-Zentrum koordiniert, die Bildung der Bis-GMP-Addukte vollzog sich innerhalb von 20 Stunden (Abb. 61).^[93] Während des Reaktionsverlaufes nahm die Intensität des 8-H^G-Signals des ungebundenen GMP bei 8.26 ppm ab, wobei gleichzeitig neue Signale zwischen 8.7 und 9.1 ppm auftauchten, die dem Pt-gebundenem GMP zuzuordnen sind.

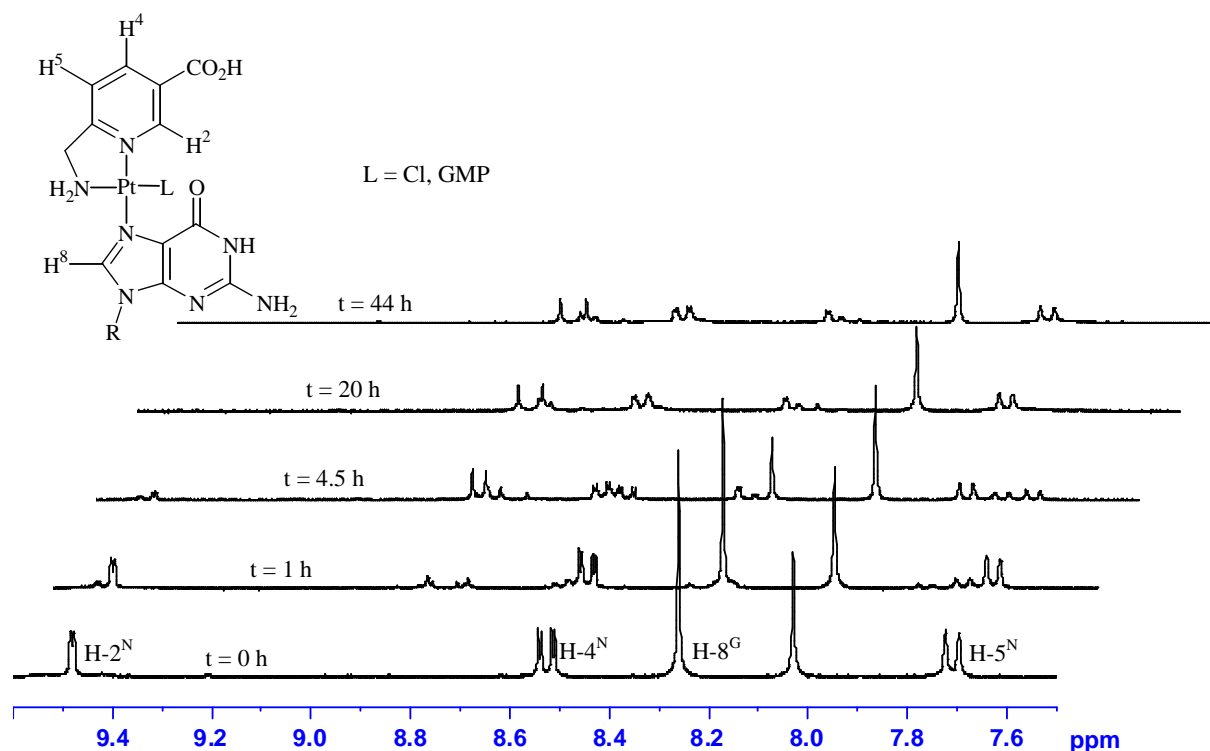


Abb. 61: ¹H-NMR-Studie der Reaktion von **156a** mit 2 equiv. GMP in 10% DMF- d_7 /D $_2$ O bei 37°C.

Interessanterweise verschoben sich auch die Protonen 4-H^N und 5-H^N des Aminomethylnicotinat-Liganden leicht ins Tieffeld, z.B. bei Verbindung **156a** von 8.53 und 7.71 ppm im Ausgangskomplex auf 8.58 und 7.85 ppm im Bis-GMP-Addukt. Ein kleineres Signal bei 7.77 ppm, welches nur zu Beginn der Reaktion zwischen einer und viereinhalb Stunden nach dem Start sichtbar war, ist sehr wahrscheinlich dem zunächst gebildeten GMP-Monoaddukt mit Pt(II) zuzuschreiben. Eine weitere Auffälligkeit war die Abnahme des 2-H^N-Signals, im Falle von **156a** bei 9.48 ppm gelegen, welches letztlich im Bis-GMP-Komplex komplett verschwunden war, offenbar aufgrund von H-Brückenbildung mit nahegelegenen Gruppen des GMP-Liganden in *cis*-Stellung zum Pyridin. Ein kleineres Signal bei 9.51 ppm

stammte demzufolge von dem 2-H^N des entsprechenden mono-GMP-Addukts mit dem GMP-Liganden in *trans*-Stellung zum Pyridinring. Diese ¹H-NMR-Studien liefern somit auch Hinweise für den Ablauf der Koordinierung von zwei Molekülen GMP an das 6-Aminomethylnicotinsäureplatin-Zentrum. Es entsteht offenbar zunächst ein GMP-Monoaddukt, welches ein GMP-Molekül *trans* zum Pyridinring trägt, der sterisch zugänglicheren Position im quadratisch-planaren Pt(II)-Komplex. Dieses Mono-GMP-Addukt reagiert daraufhin mit einem weiteren GMP-Molekül zum Bis-Addukt, bei dem es vermutlich zur Ausbildung einer H-Brücke zwischen 2-H^N und diesem zweiten GMP-Liganden in *cis*-Stellung kommt. An dieser Stelle sei nochmals auf die Signifikanz der Bildung von H-Brücken hinsichtlich der cytotoxischen Wirkung von Cisplatin hingewiesen (S. 8).

Die längere Reaktionszeit der Verbindungen **157a** und **162b** beruht weniger auf einer schwächeren Reaktivität denn auf einer anfänglich geringeren Löslichkeit in 10% DMF-*d*₇/D₂O. Über Nacht gingen aber diese Komplexe in Lösung unter Bildung der erwarteten Bis-GMP-Komplexe (Abb. 62). Die ungleich größere Anzahl an 8-H^G-Signalen bei den GMP-Addukten mit **162b** im Vergleich zu **156a** spiegelt wahrscheinlich die Anwesenheit eines Stereozentrums in der *razemischen* Esterseitenkette wider, welches zur Bildung von Diastereomeren führt. Eine andere Erklärung könnte aber auch die Bildung von Rotameren aufgrund des sperrigen Esterrestes sein.

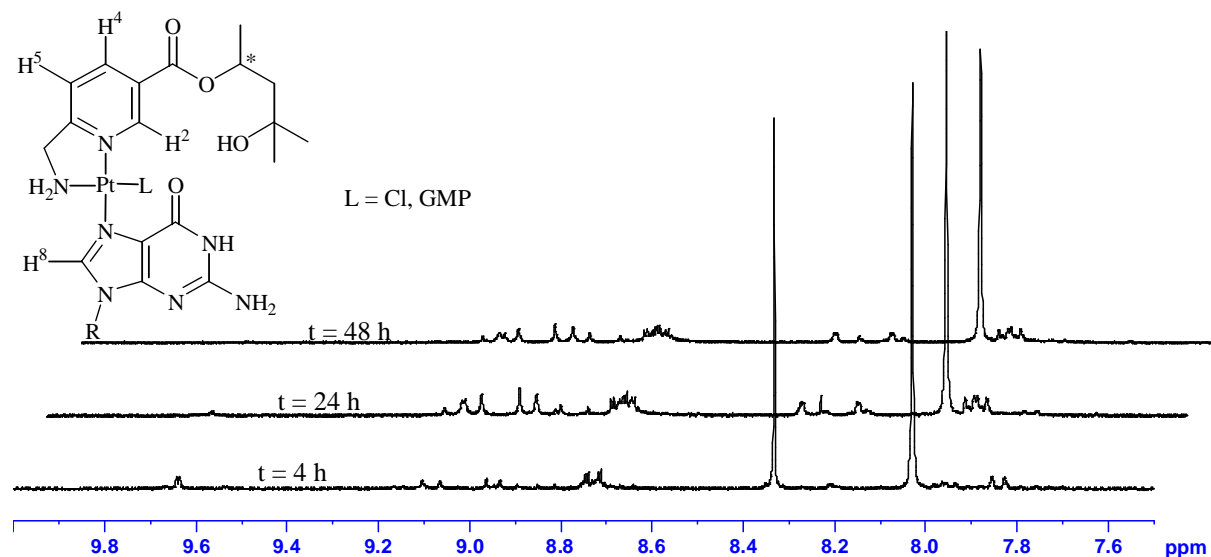


Abb. 62: ¹H-NMR-Studie der Reaktion von **162b** mit 2 equiv. GMP in 10% DMF-*d*₇/D₂O bei 37°C.

2.2.2. Terpen-Platin-Konjugate mit Potential zur Überwindung von Cisplatin-Resistenz

Die bis dato hergestellten Platin-Komplexe waren eigentlich nur als Modellverbindungen zur Etablierung geeigneter Synthesemethoden für die zukünftige Verknüpfung komplizierterer und wertvollerer Antitumor- und *Shuttle*-Verbindungen mit zugänglichen Amino- oder Hydroxyfunktionen geplant. Es konnte aber am hiesigen Lehrstuhl festgestellt werden, dass von allen nun vorhandenen Komplexen **156**, **157** und **162** der (-)-Menthylester-Komplex **162c** als einziger Vertreter einen merklichen Einfluss auf das Wanderungsverhalten des Plasmids pBR322 besaß und damit auf die Tertiärstruktur von DNA einwirken konnte, sowie signifikante cytotoxische Wirkung auf die am Lehrstuhl verwendeten Krebszellen, Leukämiezellen des Typs HL-60 ($IC_{50} = 8.0 \mu\text{M}$) und Zellen des Melanoms 518A2 ($IC_{50} = 7.4 \mu\text{M}$), aufwies.^[95] Die 24-Stunden-Wirkung auf die Melanomzellen übertraf indes sogar die Aktivität von Cisplatin ($IC_{50} = 35 \mu\text{M}$) um das Fünffache. Darüber hinaus konnte im Falle der HL-60-Zellen eine Induktion der Apoptose, der klassischen Form des programmierten Zelltodes, über einschlägige Fluoreszenz-Assays (TUNEL und Annexin V) bei zwei Drittel aller sterbenden Krebszellen eindeutig nachgewiesen werden.^[95] Die möglichen Hydrolyseprodukte (-)-Menthol und Pt-Komplex **156a** zeigten keine Wirkung bis $50 \mu\text{M}$.

An der Klinik für Innere Medizin IV der MLU Halle/Saale wurden weitere Untersuchungen, unter anderem an testikulären Keimzelltumoren, vorgenommen. Von den drei getesteten Zelllinien sprach der Cisplatin-resistente Hodenkrebs 1411HP am besten auf das (-)-Menthol-Konjugat an, die Wirkung überstieg diejenige von Cisplatin um ca. das Doppelte. Die chemosensitiven Zellen der Linien H12.1 (Hodenkrebs) und MCF-7 (hormonabhängiger Brustkrebs) sprachen weniger gut an (Abb. 63, nächste Seite).^[95] Das Wirkprofil von **162c** ist eine Umkehrung des Profils etablierter Antitumor-Verbindungen wie Cisplatin oder Doxorubicin. Die beobachtete Sensitivität des Cisplatin-resistenten Hodenkrebses konnte von Mitarbeitern der Abteilung für Medizinisch-Pharmazeutische Chemie des Biozentrums Halle/Saale auf eine deutlich erhöhte Aufnahme im Vergleich zu Cisplatin und zu den anderen verwendeten Zelllinien zurückgeführt werden.^[95]

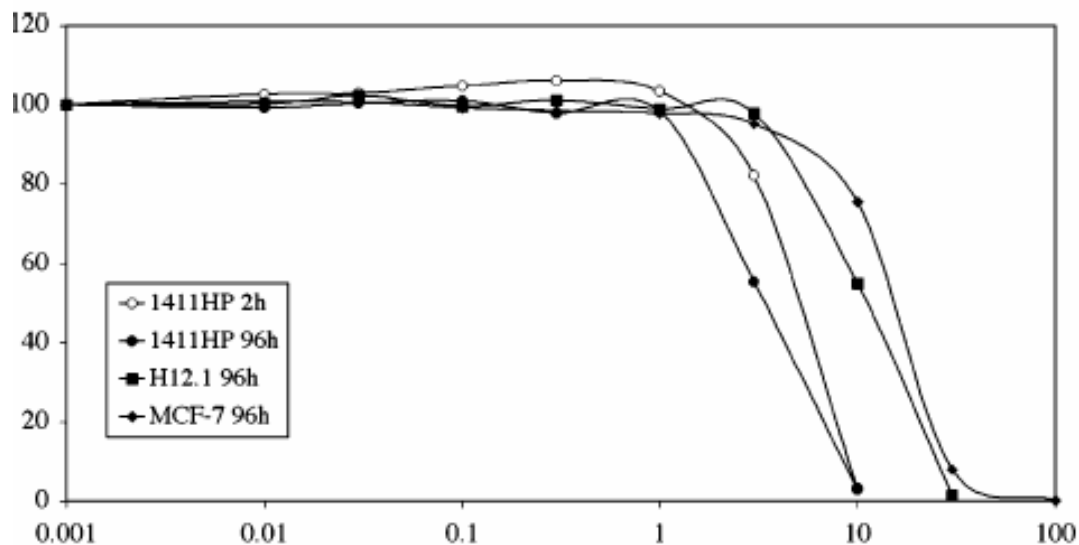


Abb. 63: Bestimmung der Cytotoxizität von **162c** auf die Zelllinien 1411HP (Cisplatin-resistenter Hodenkrebs), H12.1 (Cisplatin-sensitiver Hodenkrebs) und MCF-7 (Brustkrebs) nach 2h bzw. 96h Inkubation via SRB-Assay (y-Achse: lebende Zellen in %; x-Achse: [**162c**] in µM).^[95]

Allerdings weist die eher durchschnittliche Aufnahmerate des ebenfalls gut ansprechenden Melanoms 518A2 darauf hin, dass weitere noch unbekannte Mechanismen beteiligt sind (Abb. 64). Da sich die Aktivität des Menthol-Pt-Konjugates bereits nach zwei Stunden nahezu vollständig entfaltet hatte, sind sehr wahrscheinlich bereits Ziele in den Membranen der attackierten Krebszelle von Bedeutung, die zeitlich gesehen früh mit dem Wirkstoff in Kontakt treten würden. Für ein solches Szenario würde auch die hydrophobe (-)-Menthylgruppe sprechen, die eine Anreicherung des Pt-Komplexes in hydrophoben Bestandteilen der Zelle bewirken sollte.

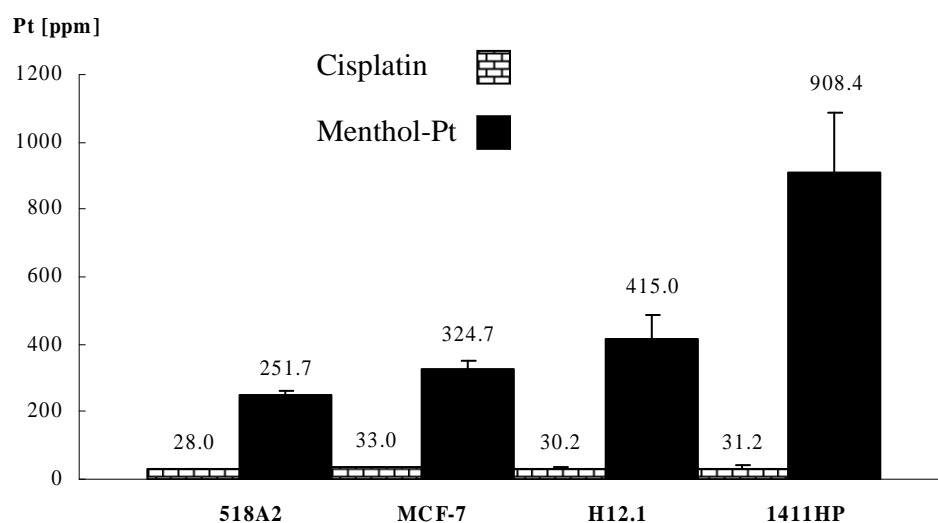


Abb. 64: Messung der Aufnahme der Pt-Komplexe Cisplatin und Menthol-Pt (**162c**) über AAS als Pt-Gehalt (in ppm) lyophilisierter Krebszellen nach 2 h Inkubation mit äquimolaren Dosen (30 µM).^[95]

Systematische Studien mit Terpen-Pt-Komplexen wurden daraufhin unternommen. (-)-Menthol selbst besitzt bereits eine gewisse Antitumor-Aktivität. Es konnte in bestimmten Prostatakrebszellen (LNCaP) den Ca^{2+} -Kanal TRPM8 (*transient receptor potential melastatine family member 8*) aktivieren und dadurch einen durchgehenden Influx dieses Kations bewirken, der zum Tod der Zellen durch Apoptose führte.^[96,97] Außerdem wurde von einem nekrotischen Effekt auf Leukämiezellen des Typs HL-60 bei hohen Konzentrationen an (-)-Menthol berichtet.^[98]

Von Interesse war daher zunächst die Frage, ob auch andere Menthol-Isomere in Verbindung mit dem Pt-Zentrum wirksame Substanzen ergeben würden. Hierfür wurden (+)-Menthol (*ent-c*), (+)- und (-)-Neomenthol (*e* und *ent-e*) sowie (+)-Isomenthol (*f*) ausgewählt. Diese Terpene wurden analog zum (-)-Menthol-Konjugat über die Boc-geschützten Ester **160** nach Entschützung zum jeweiligen Ammoniumsalz **161** mit K_2PtCl_4 zu den entsprechenden Pt-Konjugaten **162** umgesetzt (Abb. 65).

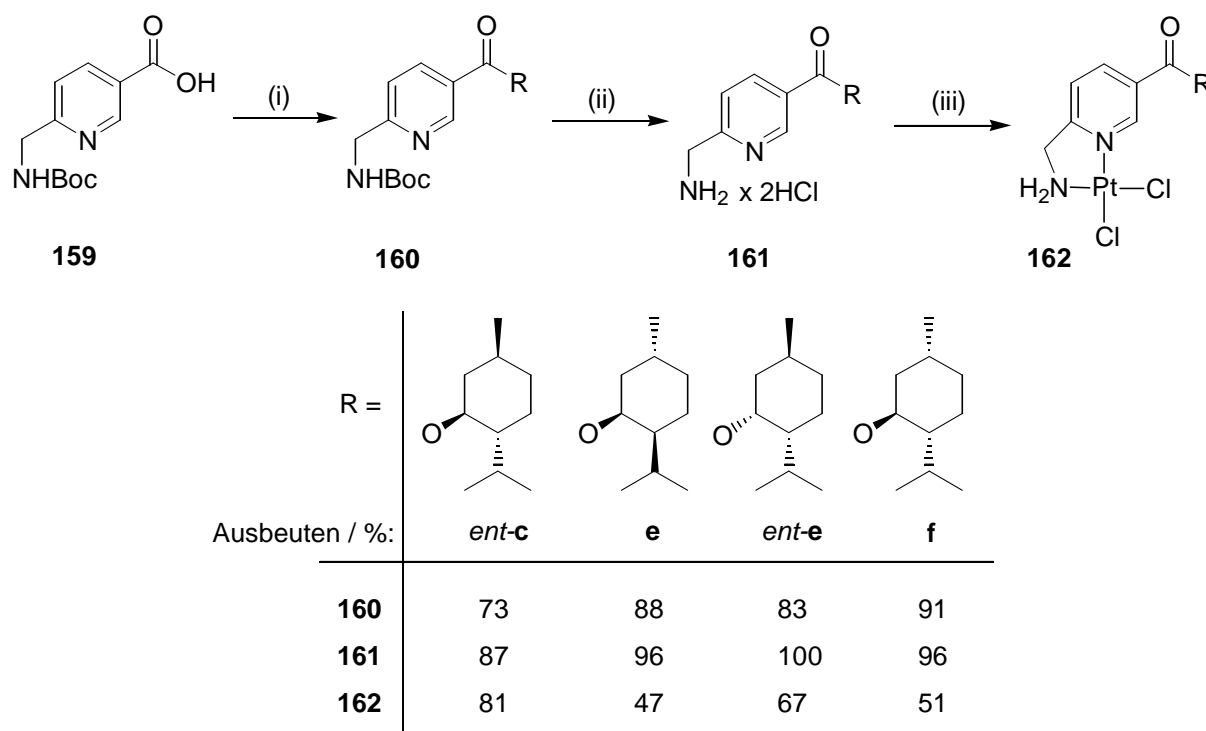


Abb. 65: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, ROH, DMF/Toluol (1:10), RT; (ii) 4M HCl/Dioxan, RT; (iii) K_2PtCl_4 , H_2O , pH 5-6, RT.

Die Änderung der Konfiguration bestimmter Stereozentren in den Pt-Komplexen *ent*-**162c**, **162e**, *ent*-**162e** und **162f** im Vergleich zum (-)-Menthol-Pt-Konjugat **162c** zog durchaus einen Effekt nach sich. Zeigte *ent*-**162c** bei den HL-60-Zellen eine dem Enantiomer **162c** vergleichbare Aktivität, war die Substanz dagegen bei den Melanomzellen 518A2 bereits nur noch halb so wirksam als **162c** (Tab. 1). Ähnliches konnte auch bei dem Neomenthol-Enantiomerenpaar beobachtet werden. Hier war das (-)-Neomenthyl-Konjugat *ent*-**162e** bei den Melanomzellen etwas schwächer als der (+)-Neomenthyl-Vertreter **162e**. Letzterer zeigte bei beiden verwendeten Zelllinien eine dem (-)-Menthol-Komplex **162c** vergleichbare Aktivität. Das (+)-Isomenthyl-Derivat **162f** zeigte deutlich höhere IC₅₀-Werte.^[95] Das unterschiedliche Verhalten der einzelnen Enantiomere und Diastereomere lässt den Schluss zu, dass eine diastereomere Diskriminierung durch das Angriffsziel erfolgt. Ob es sich hierbei um Wechselwirkungen mit Membranen, Proteinen oder helikaler DNA handelt, wird gegenwärtig untersucht.

Substanz/ Zelllinie	Cisplatin	162c	<i>ent</i> - 162c	162e	<i>ent</i> - 162e	162f
518A2	35	7.4 (±0.1)	15.5 (±1.1)	8.3 (±0.8)	12 (±5.0)	30.7 (±3.9)
HL-60	3.5	8 (±1.0)	7 (±0.2)	9.8 (±3.2)	- ^a	14.5 (±2.7)

Tabelle 1: Über MTT-Tests bestimmte *in-vitro*-Cytotoxizität (IC₅₀-Werte in µM) der Verbindungen **162c,e,f** und Cisplatin auf Krebszellen der Linien 518A2 (Melanom) und HL-60 (Leukämie) nach 24h.

^a Kein Testergebnis vorliegend.

Aus der Gruppe der Menthanderivate wurden weitere Vertreter ausgewählt, die sich von Menthol in der Position der Hydroxygruppe und/oder im Sättigungsgrad unterscheiden, und zwar (-)-Carvomenthol (**g**), (-)-Dihydrocarveol (**h**), (-)-Isopulegol (**i**), Thymol (**j**) und (-)-Perilla-Alkohol (**k**). Diese Terpene wurden nach der bewährten, für die Mentylester-Konjugate beschriebenen Methode in die jeweiligen Pt(II)-Komplexe überführt (Abb. 66).^[99] Interessanterweise wies der Carvomenthylester **162g** im Vergleich zu **162c** eine etwas höhere Aktivität bei den Melanomzellen 518A2 auf, während die Wirkung bei den HL-60-Leukämiezellen geringer war (Tab. 2, nächste Seite). Die Verbindung zeigte somit eine deutliche Präferenz für das Melanom. Dies ist ein interessanter Umstand, ist es doch häufig so, dass Leukämiezellen sensitiver gegenüber klassischen Chemotherapeutika sind als Zellen solider Tumorarten (siehe Cisplatin, Tab. 1).

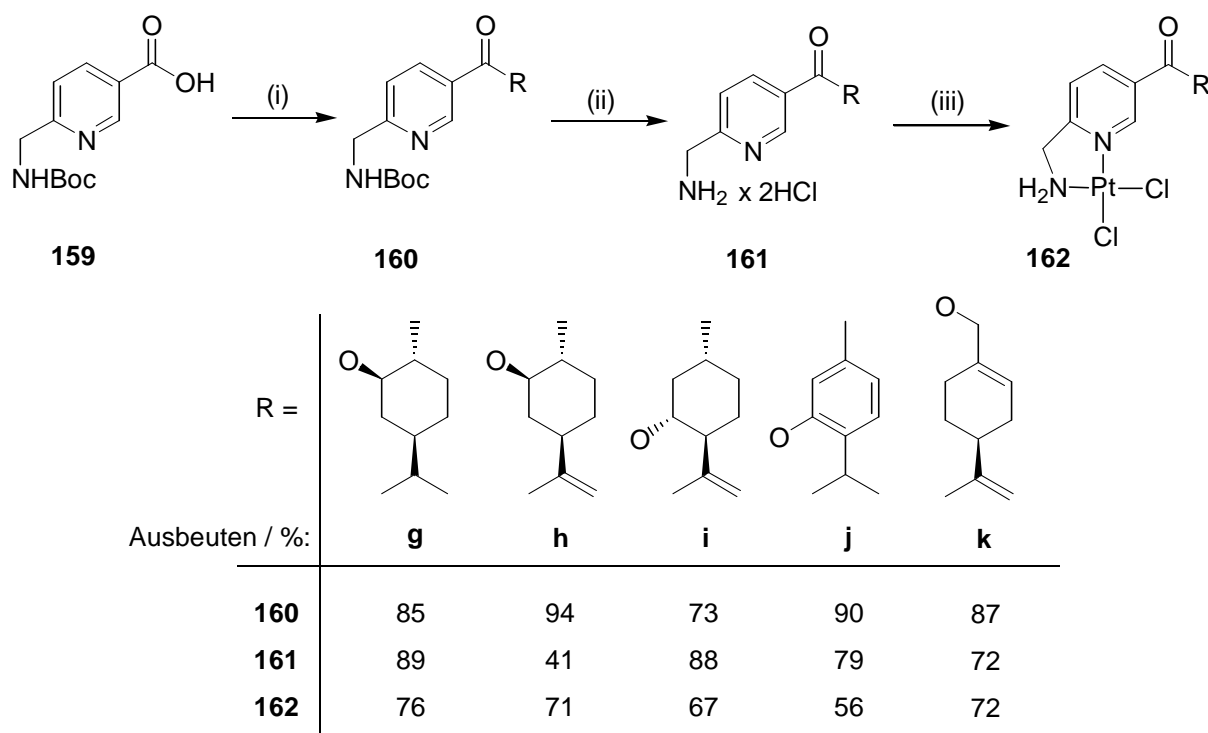


Abb. 66: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et₃N, C₆H₂Cl₃COCl, DMAP, ROH, DMF/Toluol (1:10), RT; (ii) 4M HCl/Dioxan, RT; (iii) K₂PtCl₄, H₂O, pH 5-6, RT.

Substanz/ Zelllinie	162g	162h	162i	162j	162k
518A2	6.38 (±2.7)	9.5 (±1.1)	11.8 (±1.8)	39.7 (±4.9)	>50
HL-60	9.9 (±5.3)	10 (±0.2)	7.63 (±2.1)	24.5 (±2.5)	- ^a

Tabelle 2: Über MTT-Tests bestimmte *in-vitro*-Cytotoxizität (IC₅₀-Werte in µM) der Verbindungen **162g-k** auf Krebszellen der Linien 518A2 (Melanom) und HL-60 (Leukämie) nach 24h. ^a Kein Testergebnis vorliegend.

Das Dihydrocarveol-Konjugat **162h** dagegen war in beiden Zelllinien etwas geringer wirksam als **162c**. Im Gegensatz dazu wirkte das Isopulegol-Derivat **162i** bei den HL-60-Zellen besser als bei den 518A2-Zellen. Es sollte aber dennoch erwähnt werden, dass alle drei Komplex-Konjugate eine höhere 24-Stunden-Wirkung auf das Melanom 518A2 erzielen konnten als Cisplatin. Bei beiden Zelllinien deutlich geringer wirksam war der Komplex **162j**, welcher eine aromatische Thymyl-Komponente aufweist. Es wird ersichtlich, dass vor allem bei den 518A2-Zellen eine zunehmende Ungesättigtheit der Terpenkomponente zu einem Wirkungsabfall führt. Vollkommen wirkungslos im getesteten Konzentrationsbereich war das Konjugat mit dem Perilla-Alkohol (**162k**). Hier wurde das Pt(II)-Zentrum über einen

primären Ester an der 1-Methylgruppe verknüpft. Dagegen wird dem Perilla-Alkohol an sich eine Antitumor-Wirkung zugeschrieben, wenn auch erst bei hohen Konzentrationen.^[100]

Weitere Terpensysteme, wie z.B. bicyclische Monoterpene, wurden auf ihre Eignung für Konjugate dieser Art untersucht. Es wurden Verbindungen mit Fenchan-, Bornan- und Pinan-Gerüst sowie einige Sesquiterpene mit Cedran-Struktur bzw. (-)-Isolongifolol ausgewählt und mit dem Pt(II)-Zentrum nach der bewährten Syntheseroute verbunden. Auf diese Weise konnten Pt(II)-Komplexe mit (+)-Fenchyl- (**162l**), (-)-Bornyl- (**162m**), Isobornyl- (**162n**), (-)-Isopinocampheyl- (**162o**) und (-)-Myrtanyl-Rest (**162p**) erhalten werden (Abb. 67). Auch hier konnten interessante Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ausgemacht werden. Bei den HL-60-Leukämiezellen wurde eine generell hohe Aktivität für die bicyclischen Monoterpene-Konjugate **162l-p** nachgewiesen, welche die Wirkung von **162c** übertraf (Tab. 3).^[95,99]

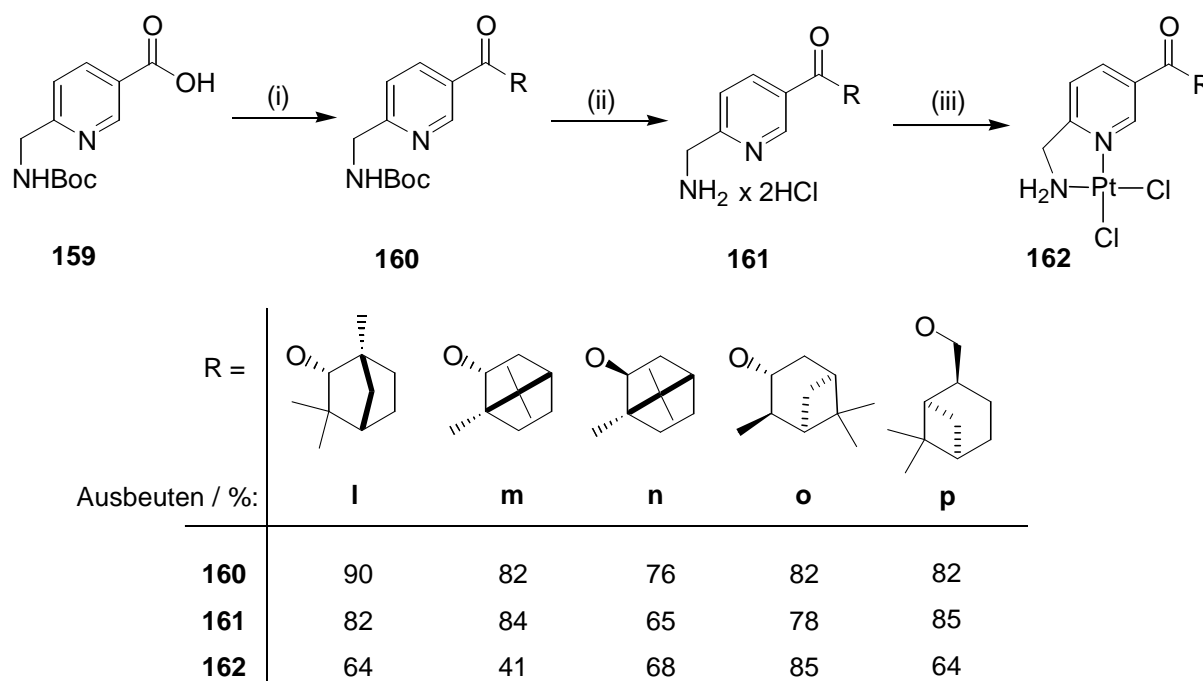


Abb. 67: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et₃N, C₆H₂Cl₃COCl, DMAP, ROH, DMF/Toluol (1:10), RT; (ii) 4M HCl/Dioxan, RT; (iii) K₂PtCl₄, H₂O, pH 5-6, RT.

Substanz/ Zelllinie	162l	162m	162n	162o	162p
518A2	21.2 (±8.6)	18.1 (±0.6)	11.3 (±3.9)	8.25 (±4.9)	45
HL-60	5.2 (±1.1)	5.2 (±0.9)	5.17 (±0.3)	5.17 (±1.8)	6.25 (±3.9)

Tabelle 3: Über MTT-Tests bestimmte *in-vitro*-Cytotoxizität (IC₅₀-Werte in µM) der Verbindungen **162l-p** auf Krebszellen der Linien 518A2 (Melanom) und HL-60 (Leukämie) nach 24h.

Allerdings unterscheidet sich der Effekt auf das Melanom 518A2 innerhalb dieser Gruppe sehr. Das (-)-Myrtaanol-Konjugat **162p** zeigte hier eine schwache Aktivität, die sogar unter der von Cisplatin lag.^[99] Es ist denkbar, dass die Verknüpfung über einen primären Alkohol nicht vorteilhaft ist, ganz in Übereinstimmung mit dem schwachen Abschneiden des Perillyl-Konjugats **162k**. Über eine bessere, wenn auch immer noch bescheidene Wirkung auf die Melanom-Zellen verfügten die (+)-Fenchyl- und (-)-Bornyl-Konjugate **162l** und **162m**.^[95] Mit den Isobornyl- und (-)-Isopinocampheyl-Komplexen konnte man in den Aktivitätsbereich des (-)-Menthol-Komplexes **162c** vorstoßen.^[99] Im Vergleich zu **162c** zeigen alle bicyclischen Monoterpenyl-Vertretern **162l-p** eine sichtbare Erhöhung der Wirkung auf die Leukämiezellen HL-60, obgleich diese antileukämische Wirkung zum Teil sehr selektiv ist. Außerdem wurden Sesquiterpen-Vertreter mit Cedran-Struktur bzw. (-)-Isolongifolol ausgewählt und mit dem Pt(II)-Zentrum nach der bewährten Syntheseroute verbunden, so dass Pt(II)-Komplexe mit (+)-Cedrenyl- (**162q**), Cedranyl- (**162r**) und (-)-Isolongifolylrest (**162s**) erhalten werden konnten (Abb. 68).

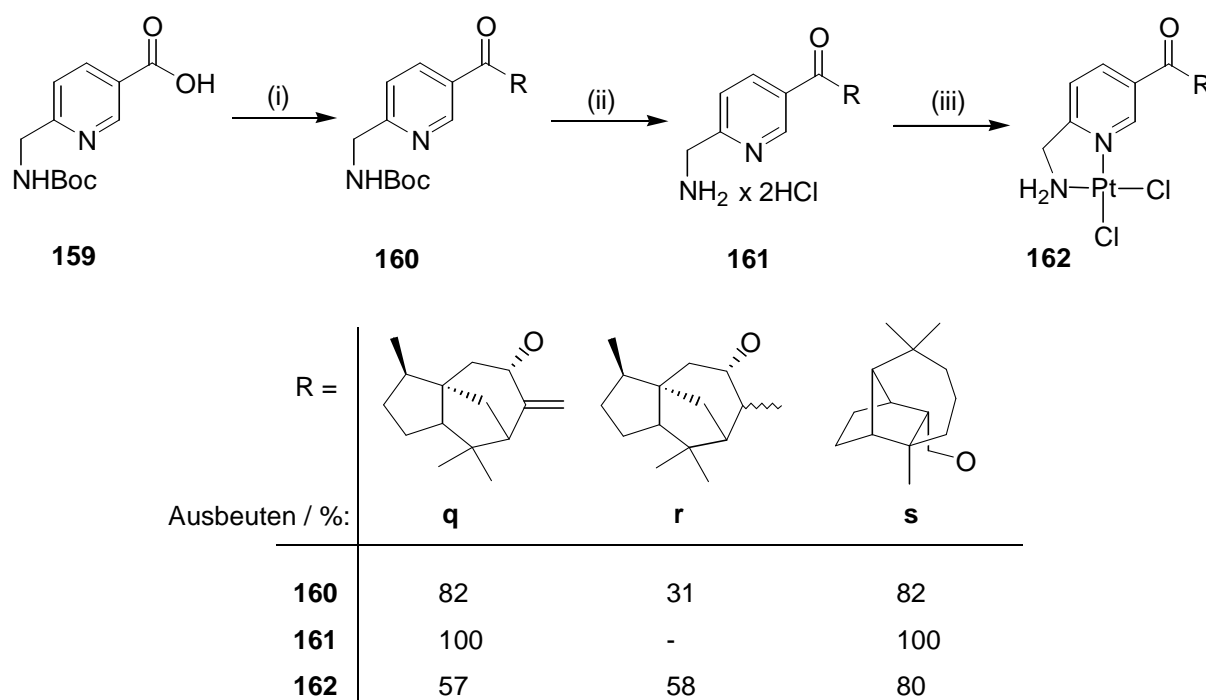


Abb. 68: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, ROH, DMF/Toluol (1:10), RT; (ii) 4M HCl/Dioxan, RT; (iii) K_2PtCl_4 , H_2O , pH 5-6, RT.

Während das (-)-Isolongifolol-Konjugat **162s** bei beiden Zelltypen eher schwach abschnitt, waren die Verbindungen mit Cedran-Gerüst, **162q** und **162r**, beim Melanom 518A2 sehr aktiv, **162q** sogar geringfügig besser als der bisherige Carvomenthyl-Spitzenreiter **162g** (Tab.

4).^[99] Verbindung **162q** zeigte aber auch eine hohe antileukämische Wirkung, welche im Bereich der bicyclischen Monoterpene **162l-p** anzutreffen war. Offenbar vereint diese Verbindung die für eine hohe Aktivität in beiden Zell-Linien notwendigen strukturellen Eigenschaften.

Substanz/ Zelllinie	162q	162r	162s
518A2	6.17 (± 0.8)	7	21.5 (± 15)
HL-60	5.0 (± 1.0)	13	29 (± 14)

Tabelle 4: Über MTT-Tests bestimmte *in-vitro*-Cytotoxizität (IC_{50} -Werte in μM) der Verbindungen **162l-p** auf Krebszellen der Linien 518A2 (Melanom) und HL-60 (Leukämie) nach 24h.

Die drei vielversprechendsten Verbindungen dieser zweiten Serie, die Komplexe **162g**, **162o** und **162q**, wurden schließlich an der Klinik für Innere Medizin IV der MLU Halle/Saale ausführlicher an einer ausgewählten Gruppe von acht verschiedenen Hoden-, Darm-, Zervix- und Plattenepithelkarzinomen untersucht (Abb. 69). Die Wirkungsspektren der Carvomenthyl- und Isopinocampheyl-Verbindungen **162g** und **162o** zeigten große Ähnlichkeit und IC_{50} -Werte im Bereich von 5-20 μM mit einer Präferenz für die beiden Hodentumore H12.1 und 1411HP sowie dem Darmkrebs SW480.

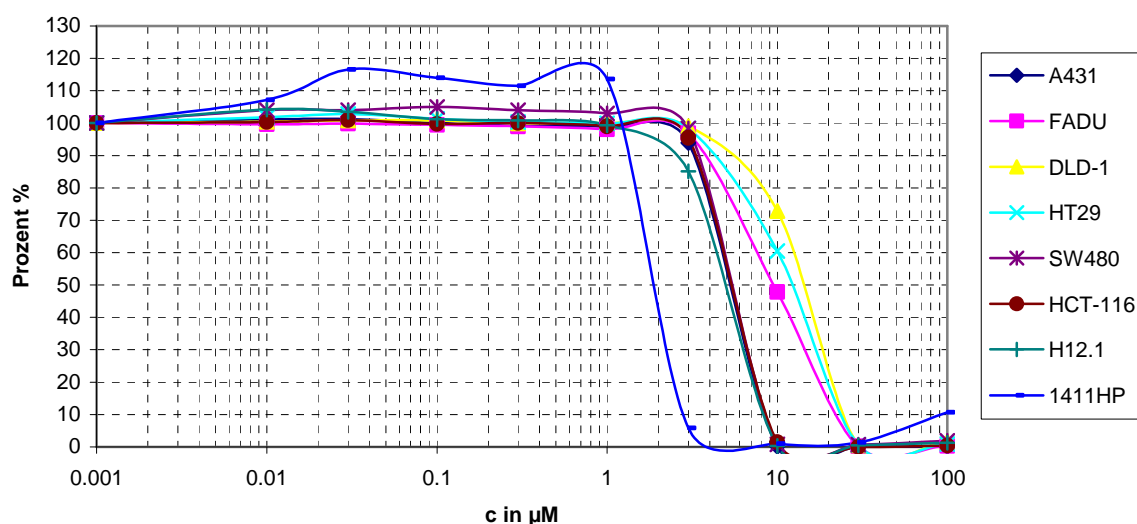


Abb. 69: Bestimmung der Cytotoxizität von **162q** auf die Zelllinien A431 (Zervixkarzinom), FADU (Kopf/Hals-Tumor), DLD-1 (Darmkrebs), HT-29 (Darmkrebs), SW480 (Darmkrebs), HCT-116 (Darmkrebs), 1411HP (Hodenkrebs) und H12.1 (Hodenkrebs) nach 96h Inkubation via SRB-Assay (y-Achse: lebende Zellen in %; x-Achse: [**162q**] in μM).^[140]

Im Vergleich dazu konnte das (+)-Cedrenyl-Derivat **162q** nicht nur den Darmkrebs HCT-116 effektiver bekämpfen, mit Abstand am wirkungsvollsten erwies sich die Verbindung beim Cisplatin-resistenten Hodentumor 1411HP, ganz in Analogie zum (-)-Menthol-Derivat **162c** etwa doppelt so wirksam als Cisplatin. Der (+)-Cedrenyl-Komplex **162q** ist damit neben Verbindung **162c** der zweite Platinkomplex mit deutlich höherer Aktivität beim Cisplatin-resistenten Hodenkrebs 1411HP als beim Cisplatin-sensitiven H12.1-Hodentumor.

Außerdem konnte in einem am Institut für Pharmazie der Universität Regensburg durchgeführten *Regrowth*-Experiment an HT-29-Darmkrebszellen gezeigt werden, dass Verbindung **162q** bei einer Fix-Konzentration von 10 μM die Darmkrebszellen über einen Zeitraum von 150 Stunden abtötet und ein Wiederauwachsen der Zellkulturen effektiver als **162c** unterdrückt.^[99] Cedrenyl-Pt-Konjugat **162q** besitzt damit im Vergleich zum (-)-Menthol-Konjugat **162c** verbesserte Eigenschaften.

In Experimenten zur Ermittlung der Gel-elektrophoretischen Mobilität von platinieren Plasmiden zeigte sich, dass die Wechselwirkung der Komplexe **162** mit der DNA vom Terpenrest abhängt, dies aber selten mit einer erhöhten Cytotoxizität zusammenhängt. So zeigten die Konjugate mit bicyclischen Monoterpenen **162l-n** eine deutliche Bandenretardation der verwendeten Plasmid-DNA pBR322, was einer Entwindung des ursprünglich überspiralisierten Plasmids und folglich einem Einfluss des Pt-Komplexes auf die DNA-Struktur entspricht, während andererseits zum Beispiel die allgemein gut wirkende Verbindung **162q** keinen derartigen Einfluss zu besitzen scheint und die DNA im überspiralisierten ccc-Zustand bleibt (Abb. 70).^[99] Dies weist sehr auf einen alternativen Wirkort hin, der von diesen Verbindungen angegriffen wird.

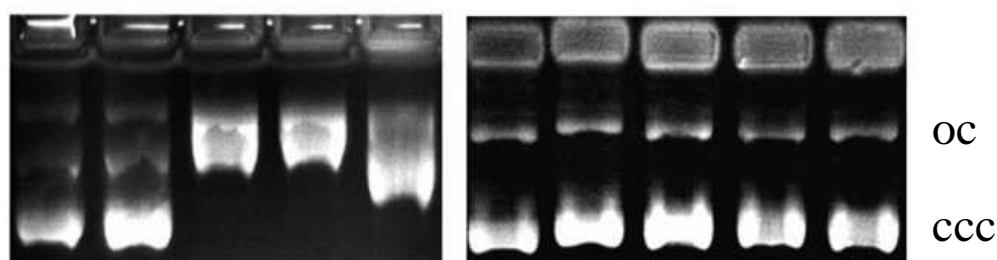


Abb. 70: Veränderung der Gel-elektrophoretischen Mobilität des Plasmids pBR322 nach Inkubation mit unterschiedlichen Konzentrationen an Komplexen **162m** (links) und **162q** (rechts) in DMSO (oc = *open circular*, ccc = *covalently closed circular*). Konzentrationen (in μM): Bahn 1 (von links): 0, Bahn 2: 5, Bahn 3: 20, Bahn 4: 40, Bahn 5: 60.^[99]

Die Wechselwirkung mit dem Nukleotid GMP konnte wie bereits erwähnt über $^1\text{H-NMR}$ -Studien nachgewiesen werden. Da sich aber die Hinweise auf einen alternativen Wirkort fernab der DNA verdichtet haben, wurden mit den Menthol- und Fenchol-Konjugaten **162c** und **162l** zusätzliche Tests durchgeführt, die eine Reaktion mit Thiol-haltigen Aminosäuren evaluieren sollten. Da durch die hydrophoben Terpen-Reste der beiden Verbindungen diese sich bevorzugt in ebenso hydrophoben Bereichen der Zelle aufhalten sollten, wurden wasserfreie Bedingungen gewählt, um zu erkennen, ob eine direkte Reaktion der besagten Komplexe mit schwefelhaltigen Aminosäuren ohne vorherige Hydrolyse möglich ist. Hierzu wurden die Komplexe **162c** und **162l** mit einem zehnfachen Überschuss an *N*-Acetyl-L-cystein (= Reaktion pseudo-erster Ordnung) in $\text{DMF-}d_7$ gelöst und in einem NMR-Röhrchen über mehrere Tage bei Raumtemperatur inkubiert. Zu bestimmten Zeiten wurden von den Proben $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aufgenommen, um den Verlauf der Reaktion zu dokumentieren. Beispielhaft sind die Spektren von **162l** in Abhängigkeit von der Zeit in Abb. 71 dargestellt.

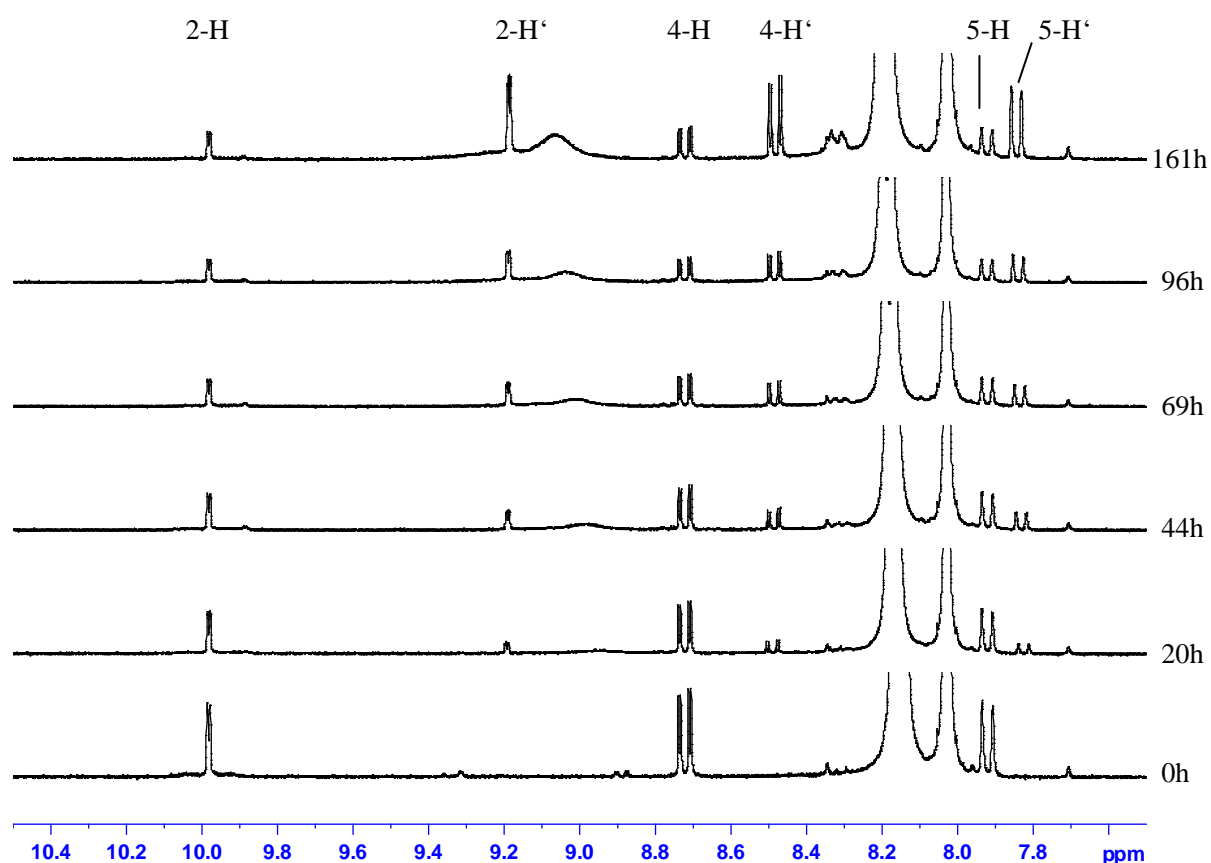


Abb. 71: $^1\text{H-NMR}$ -Studie der Reaktion von **162l** (5 mM) mit 10 equiv. *N*-Acetyl-L-cystein (50 mM) in $\text{DMF-}d_7$ bei RT.

Erstaunlicherweise lief die Reaktion sauber ab und bildete offenbar nur ein Koordinationsprodukt, welches hochfeldverschobene Signale des Pyridinliganden zeigte. Dies weist entweder auf einen Austausch des sich in *trans*-Stellung zum Pyridin befindenden Chlorido-Liganden gegen ein Cysteinat mit folgender Schwächung der Pyridin-Pt-Bindung aufgrund des *trans*-Effektes hin, eine andere Möglichkeit wäre aber auch die direkte Verdrängung des weichen Pyridinliganden durch den weichen Schwefel des Cysteinderivats unter Öffnung des Chelatrings (Abb. 72). Eine Reaktion der Dichloridoplatin(II)-Komplexe **162** mit Schwefel-Nukleophilen in Abwesenheit von aktivierenden Wassermolekülen konnte somit nachgewiesen werden, und könnte daher durchaus eine Rolle für die cytotoxische Wirkung der genannten Terpen-Konjugate spielen.

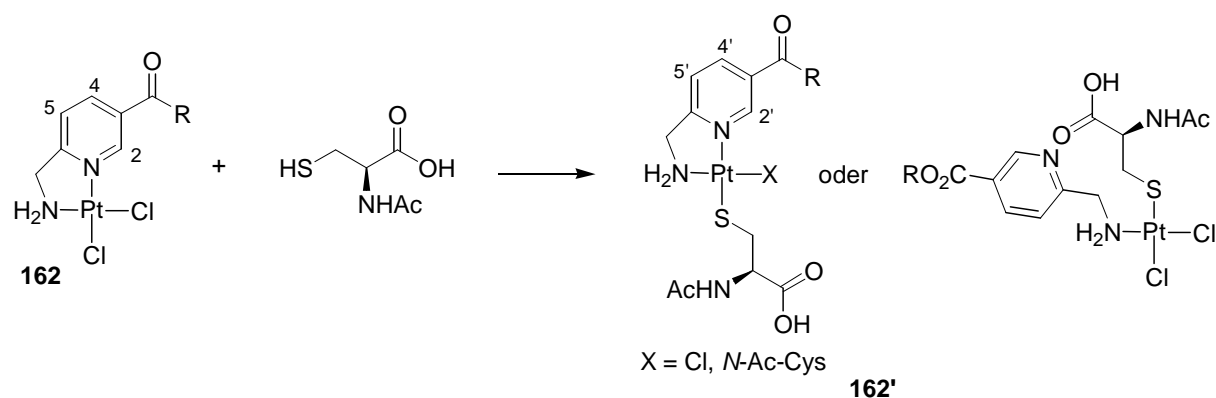


Abb. 72: Mögliche Produkte **162'** der Reaktion von Platinkomplexen **162** mit *N*-Acetyl-L-cystein.

Die erstaunliche Cytotoxizität der hier behandelten Terpen-Pt-Komplexe führte zu der Frage, inwiefern eine bestimmte Terpenstruktur für die Ausbildung der Aktivität notwendig ist und ob es nicht auch ähnlich strukturierten, nicht-terpenoiden Alkoholen gelingen könnte, in Konjugation mit einem Platin-Zentrum aktive Verbindungen zu bilden. Zu diesem Zweck wurden verschiedene cyclische Alkohole, Fettalkohole und α -Tocopherol über die Ester **163** nach Entschützung zu den Ammonium-Salzen **164** in die Pt-Komplexe **165** umgesetzt (Abb. 73, nächste Seite).

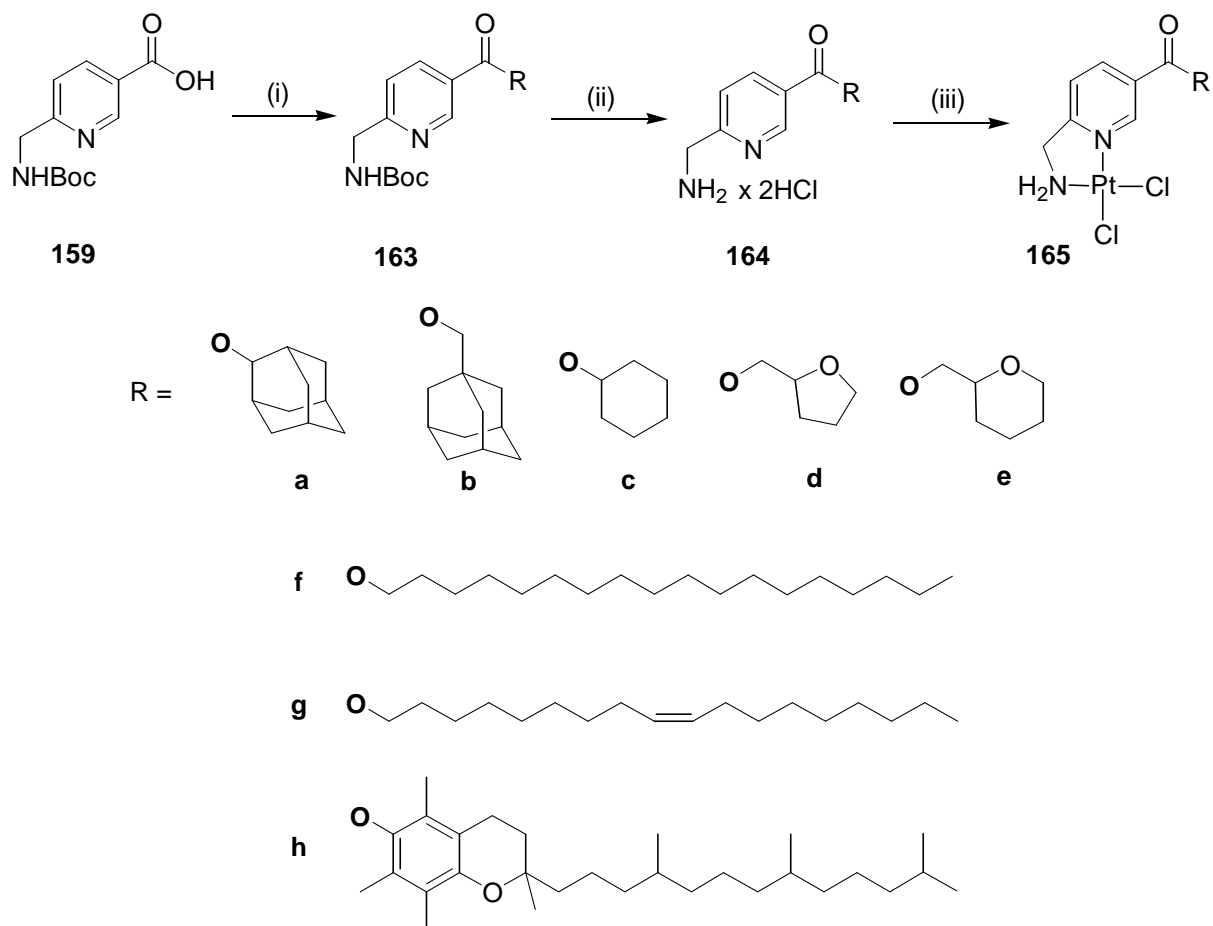


Abb. 73: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, ROH, DMF/Toluol (1:10), RT, 79-96%; (ii) 4M HCl/Dioxan, RT, 48-90%; (iii) K_2PtCl_4 , H_2O , pH 5-6, RT, 50-97%.

Die Testergebnisse waren nahezu eindeutig. Lediglich die Adamantan-Derivate **165a** und **165b** zeigten nennenswerte Aktivität bei den Leukämiezellen HL-60, wobei das 2-Adamantanyl-Konjugat **165a** aber mit einem IC_{50} -Wert von $6.9 \mu\text{M}$ durchaus im vorderen Bereich angesiedelt war.^[95] Die anderen Ester-Konjugate mit Cyclohexanol (**165c**), Tetrahydrofuran-1-methanol (**165d**), Tetrahydropyran-1-methanol (**165e**), Stearylalkohol (**165f**), Oleylalkohol (**165g**) und Tocopherol (**165h**) waren bei beiden verwendeten Zell-Linien, Leukämie HL-60 und Melanom 518A2, unwirksam. Dieses Ergebnis macht deutlich, dass für hohe Aktivität nicht nur ein beliebiges hydrophobes Anhängsel benötigt wird.

Der nächste Schritt nach der Identifizierung bestimmter Aktivität zeigender Terpen-Moleküle war die Untersuchung des richtigen Abstands zwischen Terpen- und Platin-Komponente. Oft ist es so, dass durch den Einsatz geeigneter Linker störende und wirkungsmindernde Wechselwirkungen in Konjugatsystemen reduziert werden können. Es werden sogar häufig "magische" Spacer-Längen aufgefunden, die zu einem Maximum an Aktivität führen. Es

gibt einige Beispiele, die lange Alkyl-Linker als Optimum angeben. Die Arbeitsgruppen um Bérubé und Paschke entdeckten unabhängig voneinander, dass Undecyl-Linker ideal für eine Verknüpfung von Pt(II)-Komplexen mit Estrogenen oder Gallensäuren sind.^[87,101,102] Andererseits fand Gibson bei einer Serie von Pt-Anthrachinon-Konjugaten heraus, dass kürzere Propyl-Linker wirkungssteigernd waren, obwohl aufgrund des kurzen Linkers nur einer der beiden Wirkstoffkomponenten im intakten Konjugat mit der DNA adäquat interagieren konnte.^[103]

Zunächst wurde der Einfluss von verschiedenen Alkyl-Spacern mit Kettenlängen von zwei bis elf Kohlenstoffatomen auf die Wirkung von (-)-Menthol-Pt-Konjugaten bei HL-60-Leukämie- und 518A2-Melanomzellen untersucht. Der Ausgangsalkohol Menthoxyethanol (**168a**) wurde durch Reduktion von Menthoxyessigsäure (**167a**) mit BH_3 -THF hergestellt (Abb. 74a).

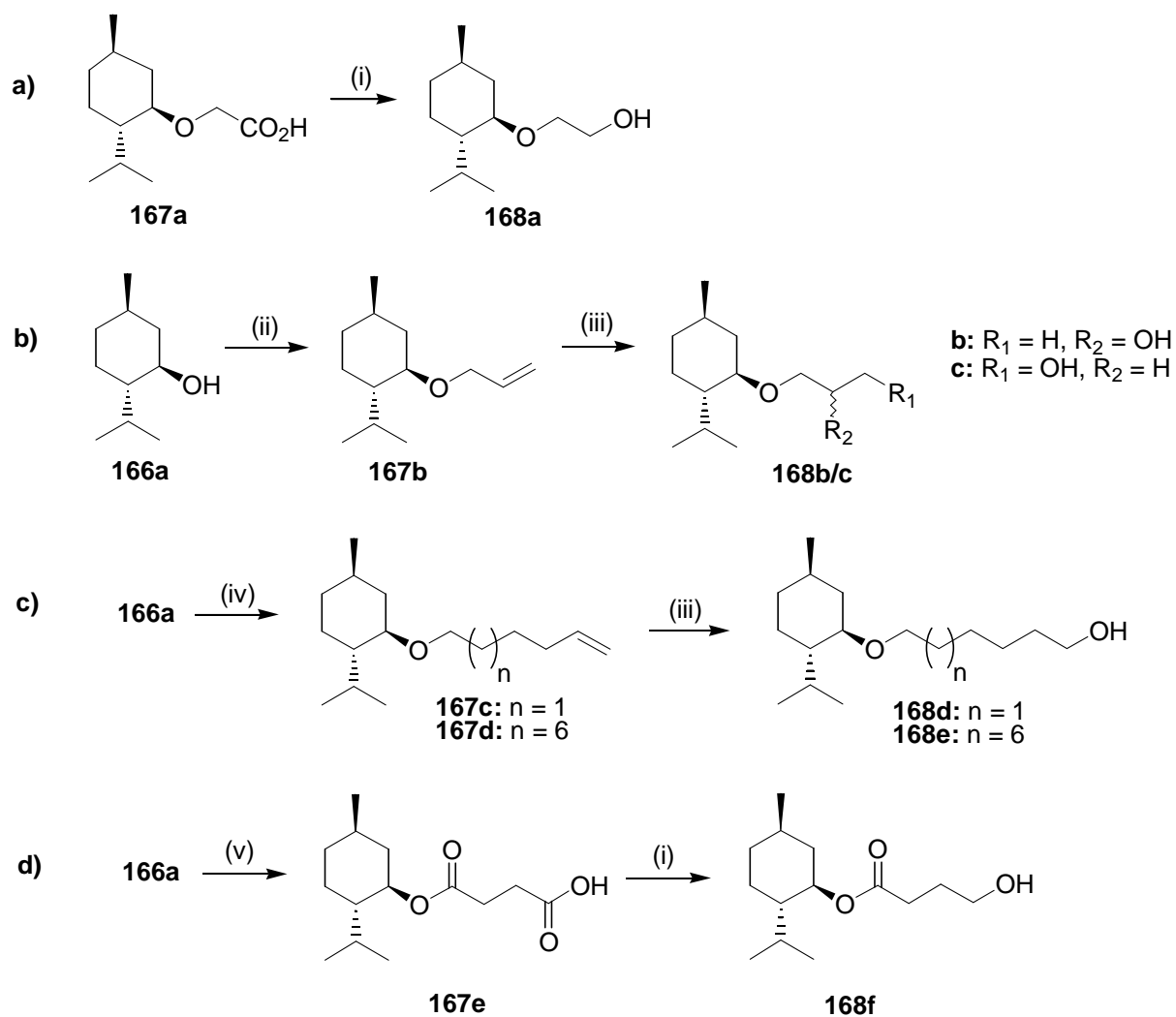


Abb. 74: Reagenzien und Bedingungen: (i) 1M BH_3 -THF, RT; (ii) Allylbromid, NaH, DMF, RT, 16 h; (iii) 1M BH_3 -THF, RT, 1 h; NaOH, H_2O_2 , RT, 1 h; (iv) 1-Iodalken, KOH, DMSO, RT, 16 h. (v) Succinanhydrid, DMF, RT, 16 h.

Die Synthese der Methoxyalkanole **168b-e** gelang durch Williamson-Veretherung von (-)-Menthol (**166a**) mit dem jeweils benötigten Brom- bzw. Iodalken und NaH bzw. KOH als Base.^[104,105] Anschließend erfolgte die Umsetzung der Methoxy-Alkene **167b-d** zum jeweiligen primären Alkohol, dem Anti-Markownikow-Produkt, über die Brown'sche Hydroborierung mit $\text{BH}_3\text{-THF}$ und anschließender Oxidation mit $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ (Abb. 74b,c).^[104] Nur im Falle des Allylethers **167b** bildete sich der sekundäre Alkohol 1-Menthoxipropan-2-ol (**168b**), wie im $^1\text{H-NMR}$ ersichtlich wurde als 1:1-Mischung der beiden Diastereomere, neben dem Hauptprodukt, 3-Menthoxipropan-1-ol (**167c**), im Verhältnis von 1:3. Beide Reaktionsprodukte konnten chromatographisch getrennt und weiterverwendet werden. Der 4-Hydroxybuttersäureester **168f** wurde durch selektive Reduktion der freien Carbonsäure des Halbesters **167e** mit $\text{BH}_3\text{-THF}$ hergestellt (Abb. 74d).^[106,107]

All diese Alkohole **168** wurden mit Boc-geschützter 6-Aminomethylnicotinsäure **159** über die Yamaguchi-Methode verestert (**169**), mit 4M HCl/Dioxan oder 50% TFA/DCM zu den Salzen **170** entschützt und diese mit K_2PtCl_4 zu den Pt-Komplexen **171** umgesetzt (Abb. 75).

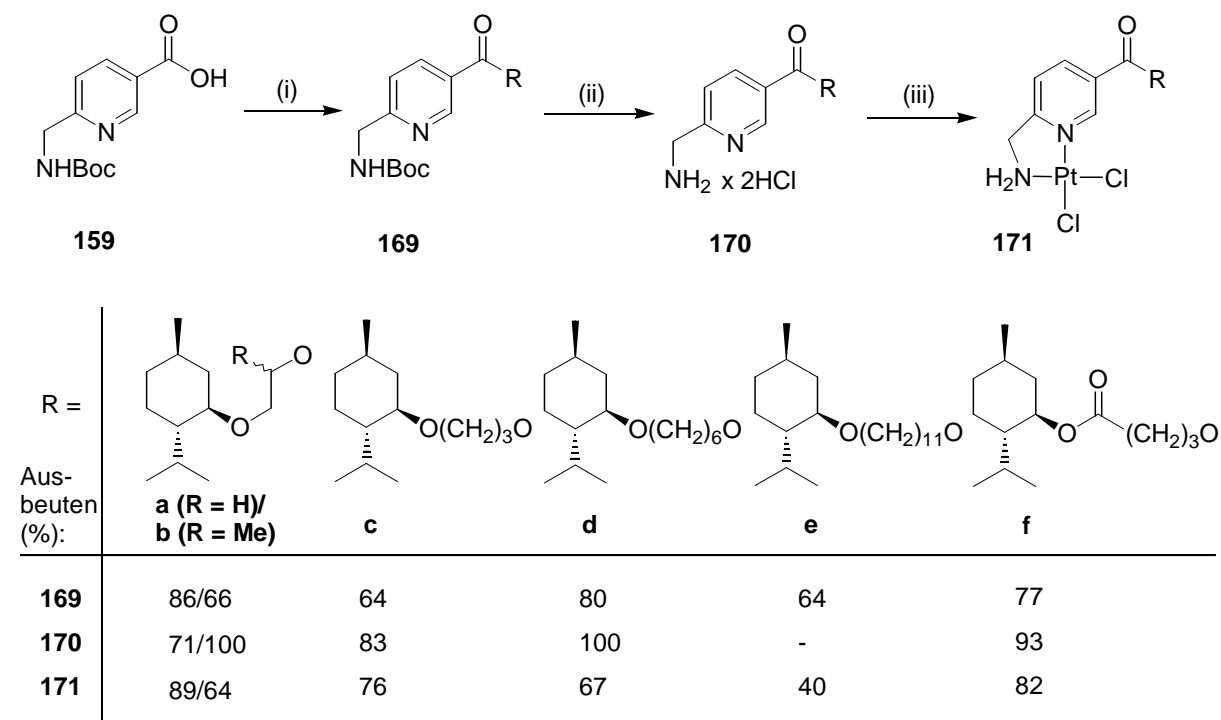


Abb. 75: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, ROH, DMF/Toluol (1:10), RT; (ii) 4M HCl/Dioxan, RT; (iii) K_2PtCl_4 , H_2O , pH 5-6, RT.

Die Cytotoxizitätstests lieferten ein unerwartetes Ergebnis. Sowohl die Verwendung eines extrem kurzen Ethylen-Linkers in Verbindung **171a** als auch die langen Linker in den Hexyl- und Undecyl-Verbindungen **171d** und **171e** führten zu einer Abnahme oder gar zu einem Verschwinden der cytotoxischen Aktivität. Nur die Wirkung der Isopropyl- und Propyl-verknüpften Menthol-Pt-Konjugate **171b** und **171c** sowie des Butyryl-Derivats **171f** war signifikant (Tab. 5). Erwähnenswert ist Verbindung **171b**, die einen IC₅₀-Wert von 3.0 µM beim Melanom 518A2 lieferte. Auch die Wirkung bei der Leukämie-Linie HL-60 war im Spitzenbereich angesiedelt. Die Komplexe **171c** und **171f** zeigten eine schwächere Aktivität im Vergleich zu **171b**. Dagegen konnte **171c** beim Langzeit-*Regrowth*-Test an der HT-29-Linie ähnlich wie die Cedrenyl-Verbindung **162q** überzeugen, sowie den ebenfalls von **162q** bekannten selektiven Effekt auf die Cisplatin-resistente 1411HP-Linie aufweisen. Die Propyl- und Isopropyl-Linker scheinen je nach Krebsart einen positiven Einfluss zu besitzen.

Substanz/ Zelllinie	171a	171b	171c	171d	171e	171f
518A2	> 50	3.0 (±2.4)	10.0 (±5.6)	34	> 50	11.7 (±4.0)
HL-60	- ^a	5	5.75 (±1.8)	- ^a	- ^a	7

Tabelle 5: Über MTT-Tests bestimmte *in-vitro*-Cytotoxizität (IC₅₀-Werte in µM) der Verbindungen **171a-f** auf Krebszellen der Linien 518A2 (Melanom) und HL-60 (Leukämie) nach 24h. ^a Kein Testergebnis vorliegend.

Folglich wurden die Propyl- und Isopropylalkohole **ent-168b/c** und **168g-p** aus (+)-Menthol (**ent-b/c**), (+)-Neomenthol (**g/h**), (-)-Carvomenthol (**i/j**), (+)-Fenchol (**k/l**), (-)-Isopinocampheol (**m/n**) und (-)-Isolongifolol (**o/p**) nach der für (-)-Menthol beschriebenen Methode synthetisiert (Abb. 76, nächste Seite). Diese Alkohole wurden schließlich auf bewährte Weise zu den Pt-Konjugaten **ent-171b/c** und **171g-p** umgesetzt (Abb. 77, nächste Seite).

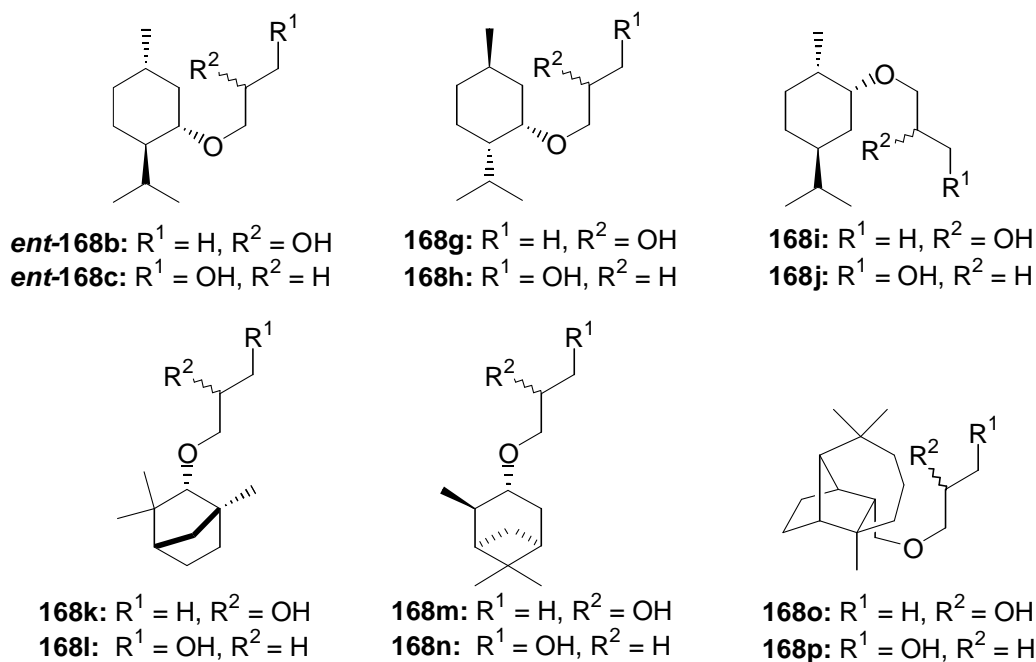


Abb. 76: Auflistung der analog zu **168b,c** hergestellten Terpenoxy(iso-)propanole.

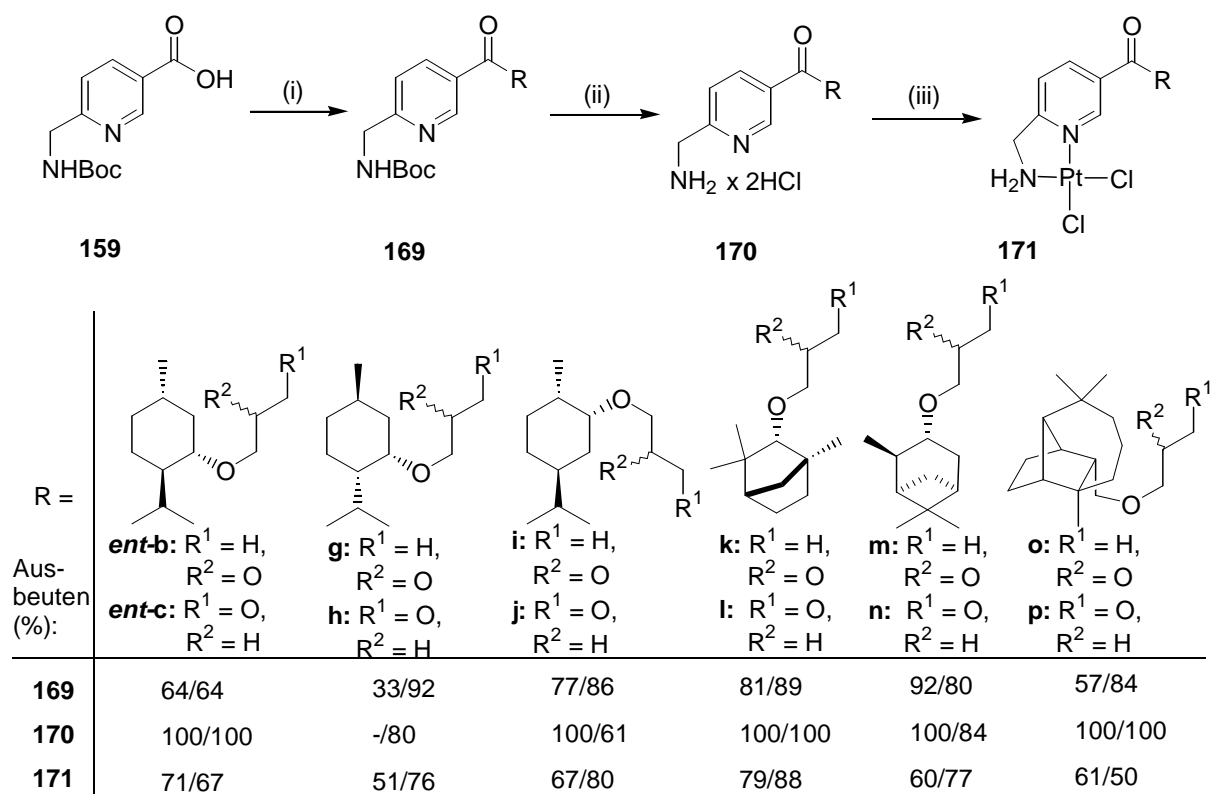


Abb. 77: Reagenzien und Bedingungen: (i) $Et_3N, C_6H_2Cl_3COCl, DMAP, ROH, DMF/Toluol (1:10), RT$; (ii) $4M HCl/Dioxan, RT$; (iii) $K_2PtCl_4, H_2O, pH 5-6, RT$.

Substanz/ Zelllinie	<i>ent</i> -171b	<i>ent</i> -171c	171g	171h	171i	171j
518A2	5.0 (±2.0)	5.0 (±1.4)	2.7 (±0.35)	5.0 (±1.2)	3.8 (±0.35)	25
HL-60	15	13	14	14	19 (±4.2)	25 (±7.1)

Substanz/ Zelllinie	171k	171l	171m	171n	171o	171p
518A2	15 (±11.3)	22	9.67 (±1.2)	> 50	3.75 (±1.1)	13
HL-60	50	36	15 (±5.0)	> 50	11 (±2.8)	22 (±4.2)

Tabelle 6: Über MTT-Tests bestimmte *in-vitro*-Cytotoxizität (IC₅₀-Werte in µM) der Verbindungen *ent*-171b,c und 171g-p auf die Krebszellen 518A2 (Melanom) und HL-60 (Leukämie) nach 24h.

Bei allen Isopropyl-verknüpften Konjugaten war die Aktivität beim Melanom 518A2 im Vergleich zum jeweiligen direkt verknüpften Konjugat deutlich erhöht, bei den (+)-Menthyl- und Neomenthylresten auch die Propyl-gespacerten Verbindungen (Tab. 6). Der Komplex **171g** lieferte mit einem IC₅₀-Wert von 2.7 µM die neue Bestmarke. Ansonsten bewirkten die Propyl-Spacer keinen Effekt oder reduzierten die Wirkung deutlich, am drastischsten war dies am Beispiel der Isopinocampheyl-Verbindung **171n**. Bei der chemosensitiven Leukämie HL-60 war mit Ausnahme der Isolongifolol-Derivate generell eine Abnahme der Wirkung sichtbar, auch hier wurde also wieder ein gewisses Maß an Tumorspezifität (Anti-Melanom-Wirkung) erreicht.

Da nun die Bedeutung gewisser Terpenkomponenten für die hohe Aktivität bei bestimmten resistenten Zelllinien klar geworden und in diesem Zusammenhang der "magische" Abstand zwischen Pt-Einheit und Terpenrest in Gestalt von Propyl-Spacern ermittelt worden ist, sollte auch der Einfluss des *N,N*-Chelatliganden geklärt werden. Zu diesem Zweck wurden racemische 2,3-Diaminopropionat- oder 2,4-Diaminobutyrat-Liganden eingesetzt und die Auswirkungen dieser Modifikation auf die Aktivität untersucht. Die Diaminopropionat- und -butyrat-Komplexe **178** und **179** wurden ähnlich wie die 6-Aminomethylnicotinat-Komplexe **162** durch Reaktion der Ammoniumtrifluoracetat-Salze **176** und **177** mit K₂PtCl₄ nach TFA-Entschützung der Ester **174** und **175** erhalten, welche ihrerseits wiederum durch Yamaguchi-Veresterung der *N*-Boc-geschützten Diaminosäuren **172** und **173**^[94] mit (-)-Menthol, (+)-Neomenthol, (-)-Borneol, (+)-Fenchol oder 2-Adamantanol hergestellt wurden (Abb. 78, nächste Seite).

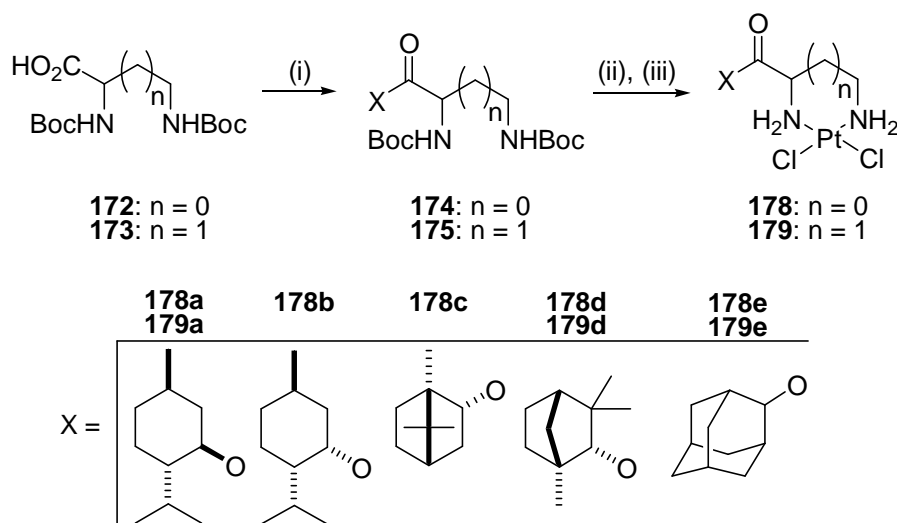


Abb. 78: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, ROH, DMF/Toluol (1:10), RT; (ii) 50% TFA/DCM, RT; (iii) K_2PtCl_4 , H_2O , pH 5-6, RT.

Die Komplexe **178** und **179** wurden als gelbbraune Feststoffe erhalten. Erwähnenswert ist die Hochfeldverschiebung der ^{195}Pt -Signale der Komplexe **178** ($\delta = 2263$ ppm) und **179** ($\delta = 2254$ ppm) im Vergleich zu den analogen Nicotinsäurekomplexen **162** ($\delta \sim 2440$ ppm) um knapp 200 ppm (Abb. 79).

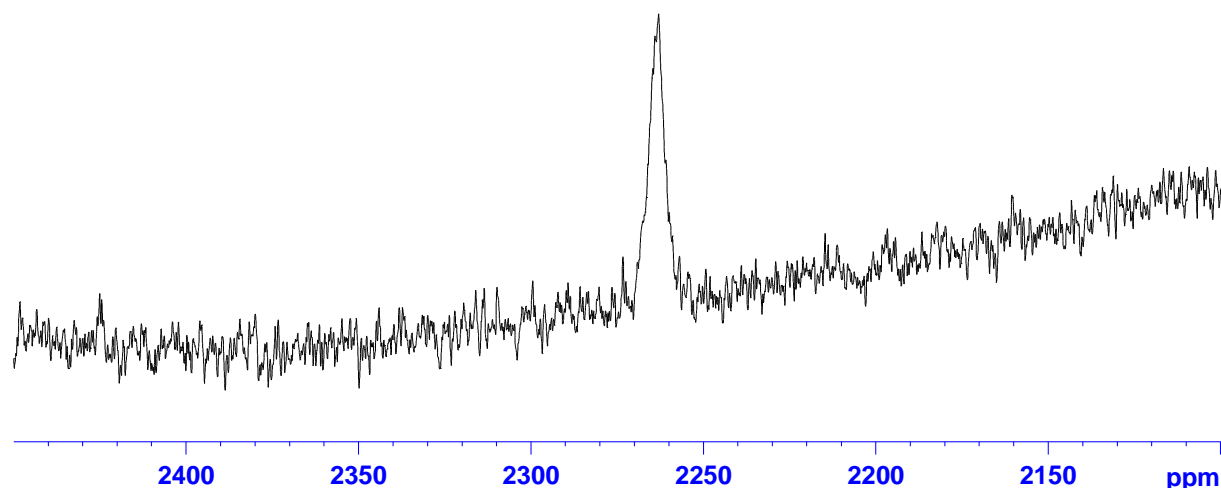


Abb. 79: Chemische Verschiebung von **178a** im ^{195}Pt -NMR-Spektrum in $\text{DMF}-d_7$ [bezüglich $\Xi(^{195}\text{Pt}) = 21.4$ MHz].

Die Aktivitätstests der Komplexe **178** und **179** brachten folgende Erkenntnisse zu Tage. Die Wirkung beim Melanom 518A2 war nur bei den Komplexen **178a/b** und **179a** sichtbar, blieb aber mit einem IC_{50} -Wert von ca. 30 μM schwach. Offenbar ist die Nicotinsäurekomponente essentiell für eine hohe Wirkung bei der Melanomlinie. Dagegen zeigten **178a** und **179a** bei HT-29 einen persistenten Effekt bei einer Konzentration von 10 μM , wie schon für das Cedrenyl-Konjugat **162q** beobachtet, sowie Komplex **179a** eine selektive Wirkung auf den Hodenkrebs 1411HP. Der Ersatz des 6-Aminomethylnicotinats gegen die beschriebenen gesättigten Liganden führt also nur beim Melanom 518A2 zu einem Aktivitätsverlust, im *Regrowth*-Assay am Darmkrebs HT-29 sind dagegen die Diaminopropionat- und -butyrat-Liganden überlegen, wie die (-)-Menthol-Komplexe **178a** und **179a** bewiesen haben (Abb. 80).

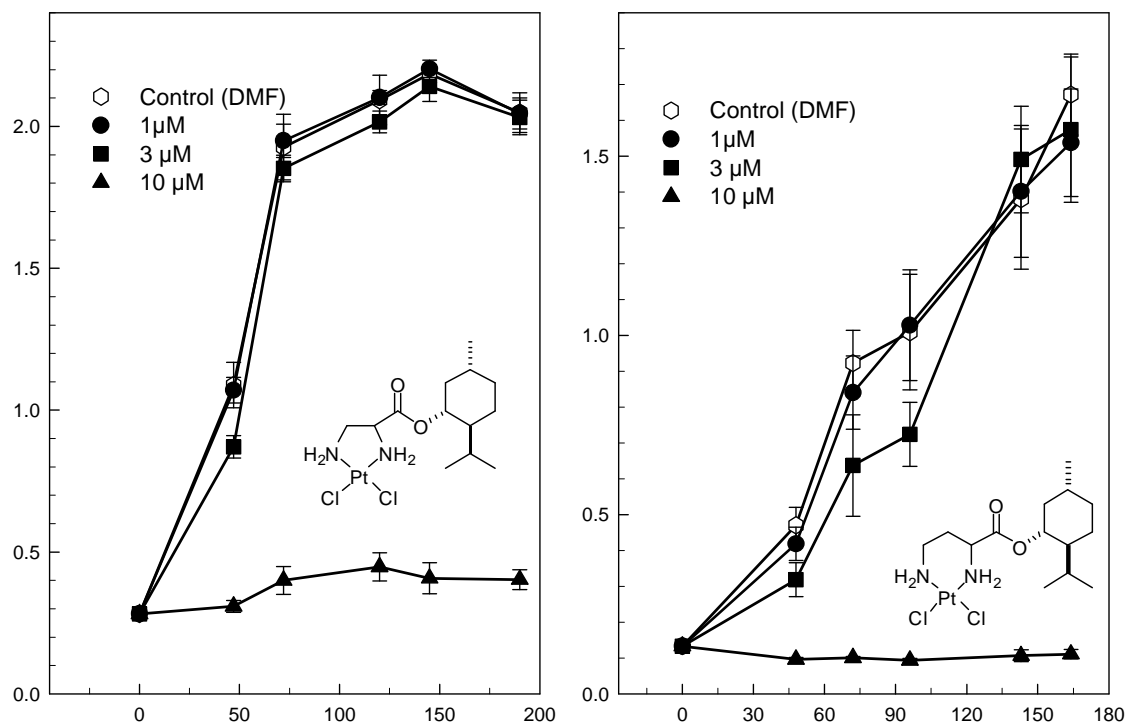


Abb. 80: Bestimmung der Wachstumsinhibition von HT-29-Darmkrebszellen durch die Pt-Komplexe **178a** (links) und **179a** (rechts) bei den angegebenen Konzentrationen via Kristallviolett-Färbung (y-Achse: Absorption bei 578 nm; x-Achse: Inkubationszeit in h).^[99]

Des Weiteren wurde das Pt-Komplex-Fragment gegen ein Alkylanz, Chlorambucil, und gegen eine Ru(η^6 -*p*-Cymol)-Einheit ausgetauscht. Die Ruthenium-Menthol-Konjugate **181a** und **181b** wurden über die jeweiligen Isonicotinsäureester **180** und Reaktion dieser Ester mit $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ erhalten (Abb. 81).^[108,109]

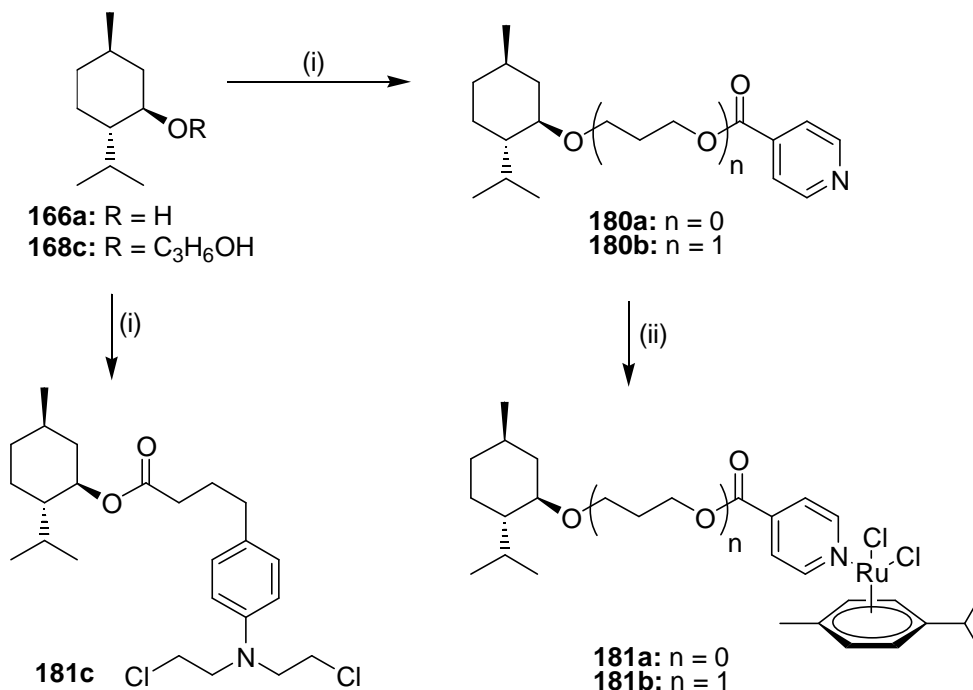


Abb. 81: Reagenzien und Bedingungen: (i) Carbonsäure, Et₃N, C₆H₂Cl₃COCl, DMAP, DMF/Toluol (1:10), RT; (ii) $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$, DCM, RT.

Die gut aufgelösten ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der beiden Ru-Komplexe zeigten eine deutliche Tieffeldverschiebung der Pyridin-Protonen und Pyridin-Kohlenstoffe an Position 2 und 6 im Vergleich zum Metall-freien Liganden als Indiz für die geglückte Koordination der Isonicotinsäurekomponente an Ru(II). Der Chlorambucil-Ester **181c** konnte durch einfache Veresterung von Chlorambucil mit (-)-Menthol über die Yamaguchi-Variante synthetisiert werden. Diese Modifikationen erbrachten aber im Zelltest kein positives Ergebnis. Die Ru-Komplexe wurden an den chemoresistenten Krebslinien Kb-V1 (Zervixkarzinom) und MCF-7/Topo (Brustkrebs) untersucht, besaßen aber mit einem IC₅₀-Wert von 50 μM bzw. 60 μM eine deutlich schwächere Aktivität als das Menthol-Pt-Konjugat **7c** (IC₅₀ = 17 μM bzw. 13 μM), so dass keine weiteren Tests vorgenommen wurden.^[110] Der Chlorambucil-Ester **181c** zeigte bei den HL-60-Zellen keine Aktivität im verwendeten Konzentrationsbereich bis 50 μM. Diese Ergebnisse unterstreichen deutlich die Relevanz der Pt-Komponente für die hohe Aktivität der jeweiligen Pt-Terpen-Konjugate.

2.2.3. Steroid- und Triterpen-Konjugate mit Platin(II)-Komplexen

Cisplatin ist eine toxische Verbindung, die starke Nebenwirkungen verursacht und viele Risiken birgt.^[9] Die Suche nach tumorselektiven Pt-Komplexen ist folglich ein aktuelles Forschungsgebiet. Vielversprechende Kandidaten sind Pt-Konjugate mit biologisch aktiven *Shuttle*-Komponenten wie Porphyrinen (**182a**) und Hormonen (**182b**) (Abb. 82).^[101,111]

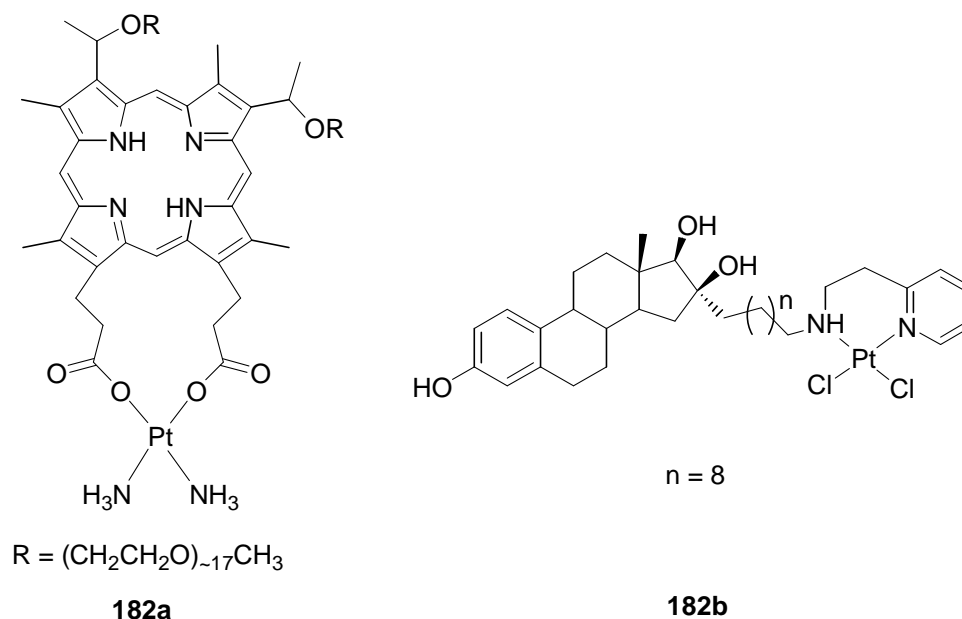


Abb. 82: Tumorselektive Porphyrin- und Steroid-Platin-Konjugate.

Sexualhormone wie Estradiol oder Testosteron spielen eine große Rolle bei der Ätiologie und dem Wachstum vieler Brust- und Prostatakrebsarten. Dem Grundsatz folgend, dass für die Bindung von 17 β -Estradiol-Derivaten an den nukleären Estrogenrezeptor ER $_{\alpha}$ eine freie 3-OH-Gruppe wichtiger ist als eine freie 17-OH-Gruppe, sind die meisten Pt-Konjugate fernab vom A-Ring des Steroids verknüpft, z.B. über die C-16 und C-17-Kohlenstoffe am D-Ring (vgl. **182b**).^[112,113] Andererseits gibt es Hormon-bindende Serumproteine wie das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG), dem inzwischen eine große Bedeutung bei der Entstehung Hormon-abhängiger Tumorarten zugeschrieben wird, sodass hochaffine Liganden für dieses Protein mittlerweile gefragt sind.^[114] SHBG ist ein dimeres Transportprotein mit zwei Bindungstaschen, die sowohl von einem Estrogen als auch von einem Androgen besetzt werden können. SHBG kann mit noch weitgehend unerforschten Rezeptoren der Zellmembranen Wechselwirkungen eingehen, die zur Einleitung bestimmter Signalwege führen, welche Zellwachstum und Funktion beeinflussen. Interessanterweise schlüpfen

Estrogene mit dem D-Ring voran in die Bindungstasche des SHBG, was im Hinblick auf eine Konjugatbildung mit Pt-Komplexen eine Verknüpfung über den zugänglicheren A-Ring, z.B. über die 3-OH-Position, erfordern würde. Androgene dagegen werden über den A-Ring gebunden, sodass eine Verknüpfung über den D-Ring notwendig wäre.^[115] Außerdem liegt in unmittelbarer Nähe zur Steroid-Bindungstasche eine Zink-Bindungstelle, sodass hier zusätzliche Wechselwirkungen mit Metallkonjugaten denkbar sind.

Deshalb wurde nun die Synthese neuer (6-Aminomethylnicotinat)dichloridoplatin(II)-Komplexe mit diversen Steroiden, die Relevanz im Hinblick auf eine Bindung an Transportglobuline und nukleäre Rezeptoren besitzen, entweder über die 3-O- oder die 17-O-Position als Ester verknüpft in Angriff genommen.

Die Steroid-Platin-Komplexe **185** wurden analog zu den Terpen-Konjugaten durch Reaktion der Chlorid- und Trifluoressigsäure-Salze der jeweiligen 6-Ammoniummethylnicotinsäureester **184** mit K_2PtCl_4 hergestellt (Abb. 83).

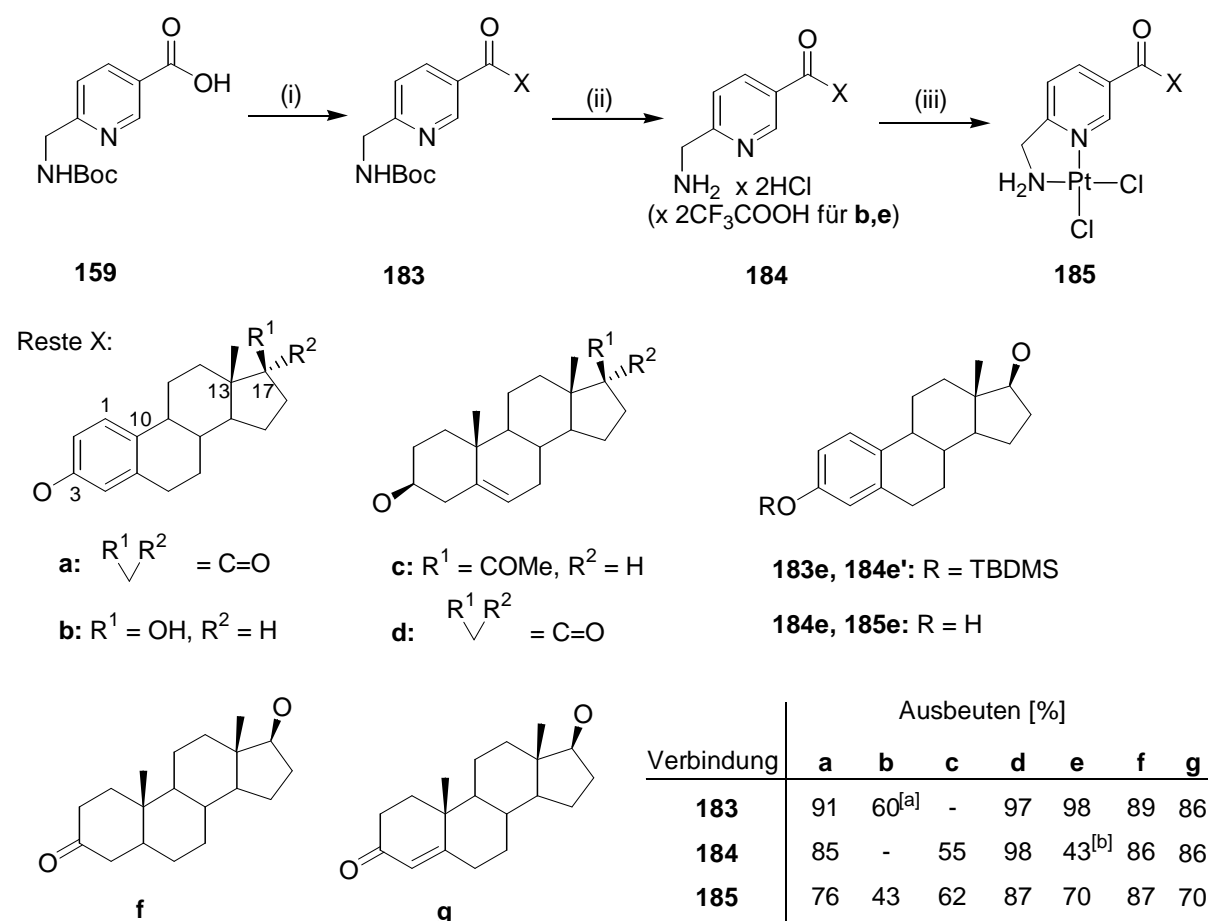


Abb. 83: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , $C_6H_2Cl_3COCl$, DMAP, Steroidalkohol, DMF/Toluol, RT, 16 h; [a] **183b** aus **183a**: $NABH_4$, THF, RT, 24 h; (ii) 4 M HCl/Dioxan, RT, 1 h (für **a,c-g**); TFA/DCM (1:1), 1 h (für **b**); (iii) K_2PtCl_4 , H_2O/THF , RT, 24 h; [b] über zwei Stufen via **184e'**; (- in Ausbeuten = nicht isoliert).

Beginnend mit der Veresterung der *N*-Boc-geschützten 6-Aminomethylnicotinsäure (**159**) mit den jeweiligen Steroidalkoholen zu den Estern **183** wurde anschließend die Boc-Schutzgruppe durch 4M HCl/Dioxan oder 50% TFA/DCM entfernt. Auf diese Weise wurden Estron (**a**), Pregnenolon (**c**) und Dehydro-*epi*-androsteron (**d**) über den Sauerstoff an Position 3 verknüpft, während Dihydrotestosteron (**f**) und Testosteron (**g**) über dem C-17-Sauerstoff verestert wurden. Estradiol konnte jeweils über beide möglichen Positionen verknüpft werden. Der 3-*O*-Ester **183b** wurde aus dem Estron-Ester **183a** durch Reduktion mit NaBH₄ erhalten.

Eine alternative Syntheseroute konnte ausgehend von 17-*O*-*tert.*-Butyldimethylsilyl(TBDMS)-geschütztem Estradiol über den Bis-geschützten 3-*O*-Ester **183b'** beschriften werden (Abb. 84). Beide Schutzgruppen konnten mit 4M HCl in Dioxan unter Bildung von **184b** entfernt werden. Der 17-*O*-Ester **183e** wurde ausgehend von 3-*O*-TBDMS-geschütztem Estradiol synthetisiert.

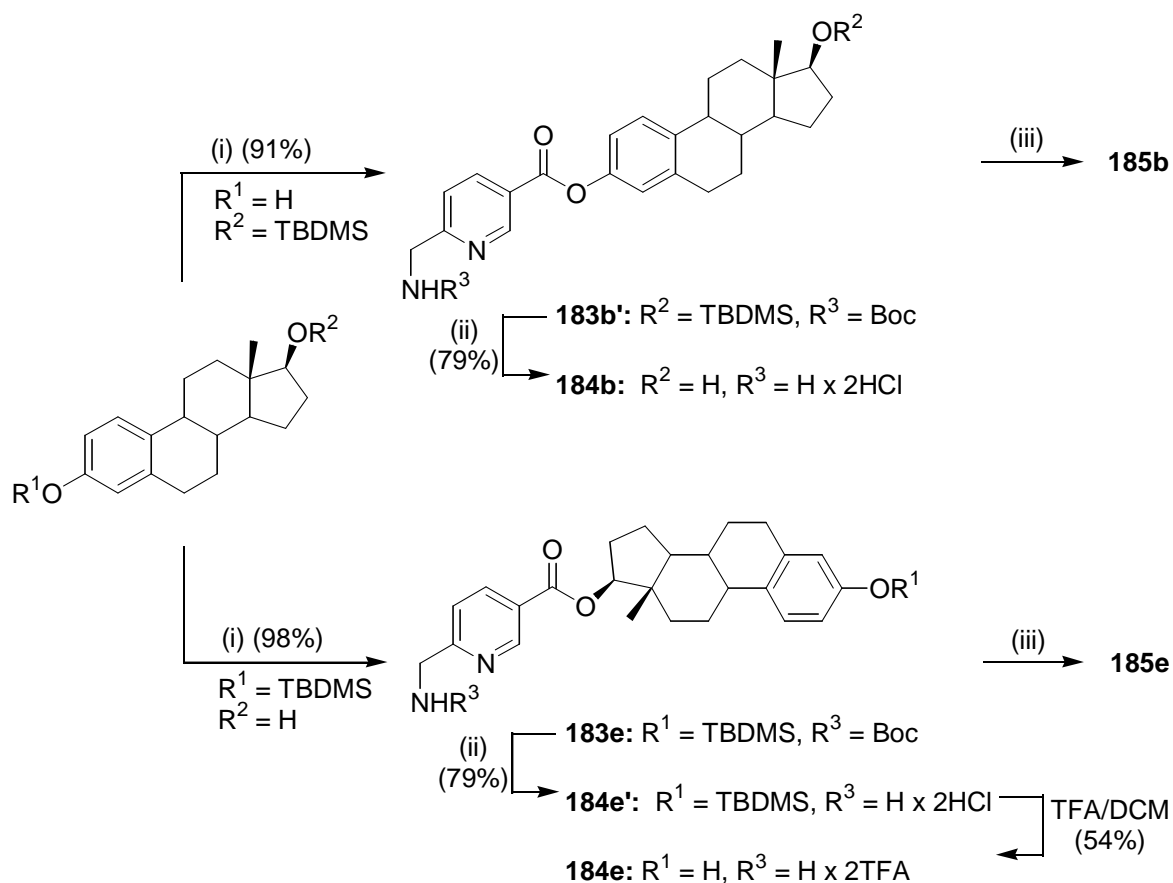


Abb. 84: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et₃N, C₆H₂Cl₃COCl, DMAP, Steroidalkohol, DMF/Toluol, RT, 16 h; (ii) 4 M HCl/Dioxan, RT, 1 h; (iii) K₂PtCl₄, H₂O/THF, RT, 24 h.

Die Reaktion mit HCl in Dioxan führte aber nur zu einer Freisetzung der Aminofunktion (**184e'**), der Phenyl-Silylether zeigte sich unbeeindruckt und konnte erst nach zusätzlicher Behandlung mit 50% TFA in DCM unter Bildung des gewünschten Phenols **184e** als Trifluoracetat-Salz gespalten werden (Abb. 84). Abschließend wurden diese Salze mit K_2PtCl_4 in einem Wasser/THF-Gemisch bei Raumtemperatur unter leicht sauren Bedingungen zu den Komplexen **185** umgesetzt.

Ihre 1H -NMR-Spektren zeigten die bereits für die analogen Terpen-Konjugate beschriebene Tieffeldverschiebung des 2-H-Protons (z.B. $\Delta\delta = -0.86$ ppm für das Estron-Paar **184a/185a**) sowie ^{195}Pt -Satelliten für die 2-H- und die exocyclischen NH_2 - und CH_2 -Protonen des 6-Aminomethylnicotinatsystems (Abb. 85). Die ^{195}Pt -NMR-Signale lagen zwischen 2439-2441 ppm [bezüglich $\mathcal{E}(^{195}Pt) = 21.4$ MHz] und offenbarten Linienbreiten von 250-300 Hz in Übereinstimmung mit den Werten ähnlicher Pt-Konjugate auf 6-Aminomethylnicotinat-Basis.

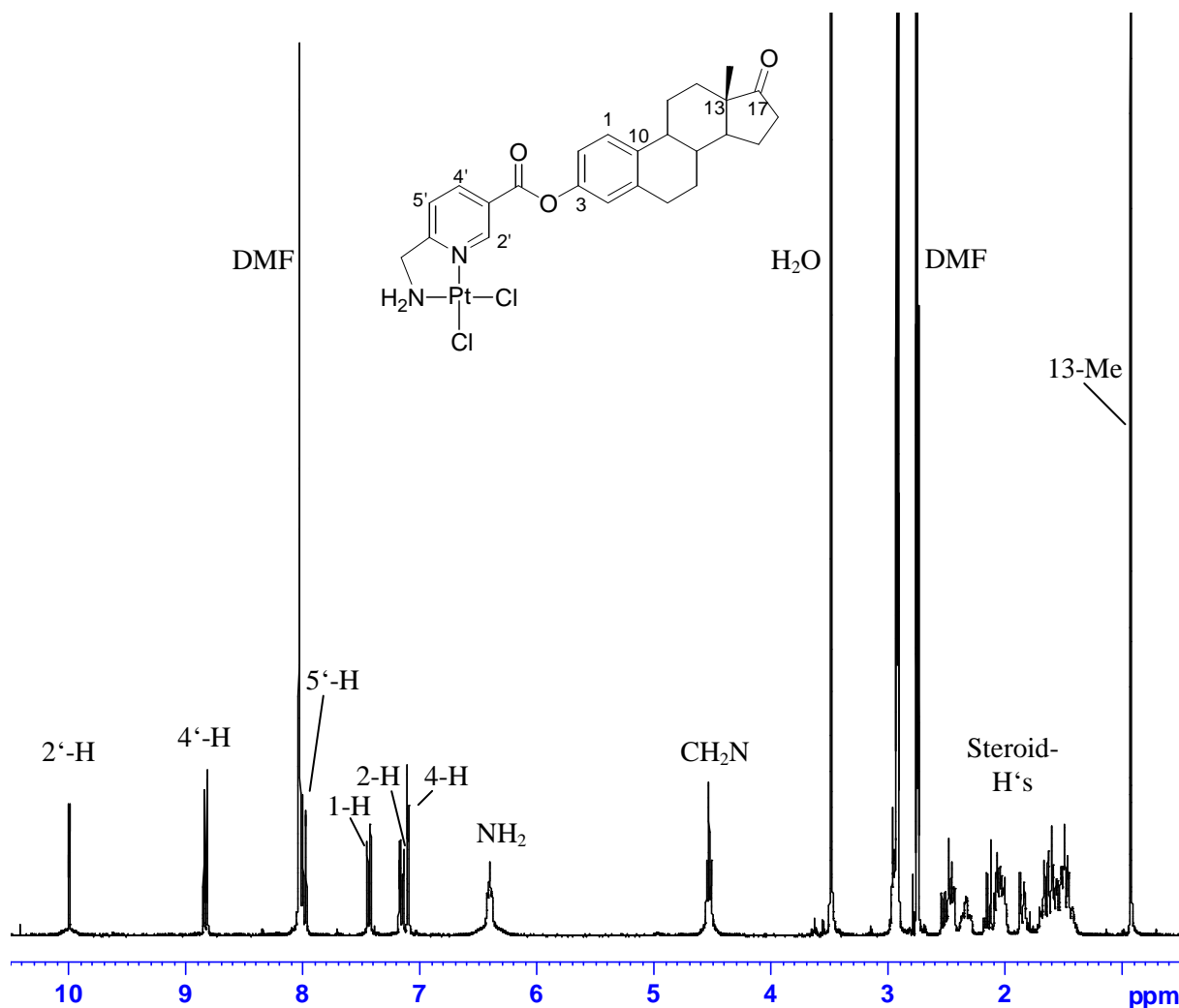


Abb. 85: 1H -NMR-Spektrum von **185a** in $DMF-d_7$.

Aufgrund der Relevanz von Serumproteinen für den Transport von Ruthenium- und Titanocen-Wirkstoffen war es zunächst von Interesse, ob die neuen Steroid-Pt-Konjugate in der Lage waren, an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) zu binden, und ob die Orientierung der Steroide in der Bindungstasche ausschlaggebend für die Affinität der einzelnen Konjugate ist. Am *Child and Family Research Institute* in Vancouver/Kanada fanden Prof. Geoffrey L. Hammond und seine Mitarbeiter heraus, dass nur die 3-*O*-verknüpften Estrogen-Konjugate **185a/b** und die 17-*O*-verknüpften Androgen-Konjugate **185f/g** an SHBG binden, während das 17-*O*-verknüpfte Estradiol-Konjugat **185e** und das 3-*O*-verknüpfte Androgen **185d** keine Affinität aufwiesen. Dies bestätigte die vorherige Annahme, dass bestimmte Positionen der jeweiligen Steroide aufgrund ihrer unterschiedlichen Orientierung in der Bindungsstelle besonders günstig für Verknüpfungen mit anderen Wirkstoffen sind. Genauere Tests bescheinigten dem Estradiol-Konjugat **185b** die höchste Affinität ($IC_{50} = 470 \text{ nM}$), gefolgt vom Estron-Konjugat **185a** ($IC_{50} = 1230 \text{ nM}$) und dem Testosteron-Derivat **185g** ($IC_{50} = 2780 \text{ nM}$).^[116] Für Komplex **185b** wurde daraufhin am Institut für Pharmazie der Universität Regensburg (Prof. G. Bernhardt) eine hohe Affinität für den Estrogenrezeptor ER_{α} gefunden ($K_i = 27.5 \text{ nM}$).^[116] Damit waren bereits zwei Voraussetzungen für einen gelenkten Transport des Komplexes zur Zelle und innerhalb der Zelle zur DNA gegeben. Außerdem zeigte die Substanz eine selektive Wirkung auf den Hormon-abhängigen Brustkrebs MCF-7 und konnte bereits bei einer Konzentration von $10 \mu\text{M}$ einen deutlichen wachstumshemmenden Effekt entfalten, welcher stärker war als beim 17-*O*-verknüpften Derivat **185e**.^[116]

Auf diesen vielversprechenden Ergebnissen aufbauend wurde im Rahmen dieser Arbeit versucht, die Bindung der Pt-Komplex-Konjugate zum SHBG zu verstärken. Estradiol-Derivate mit bestimmten Substituenten an der Position 2 des Steroidgerüsts, wie z.B. Halogenen oder einer Methoxygruppe, konnten die Affinität zum SHBG signifikant erhöhen. Dies geschieht zum Teil durch zusätzliche Wechselwirkungen mit Aminosäureresten der bereits erwähnten Zink-Bindungsstelle.^[117] Der natürliche Metabolit 2-Methoxyestradiol ist bekannt für seine cytotoxische und anti-angiogene Wirkung.^[118,119] Dies wäre ein weiterer positiver Aspekt für entsprechende Pt-Konjugatsysteme neben der Affinität zum SHBG und damit verbundener Selektivitätsvorteile. Geplant war zunächst die Synthese von 2-Methoxyestron (**190b**) und die anschließende Verknüpfung dieses Steroids mit dem 6-(Aminomethylnicotinsäure)Pt(II)-Rest über einen Propyl-Linker analog zu den Terpenoxypropyl-Estern **171**. Zum Vergleich wurde das entsprechende unsubstituierte Estron-Propyl-Konjugat hergestellt. Nach einer modifizierten Vorschrift von Cushman *et al.*

wurde Bis-THP-geschütztes Estradiol **186** mit *sec*-BuLi, Trimethylborat und H₂O₂ zur 2-Hydroxyverbindung **187** oxidiert (Abb. 86).^[120] Methylierung mit Iodmethan und Entschützung im Säuren ergaben 2-Methoxyestradiol (**189**), welches schließlich nach Oppenauer zum 2-Methoxyestron (**190b**) oxidiert wurde.^[120]

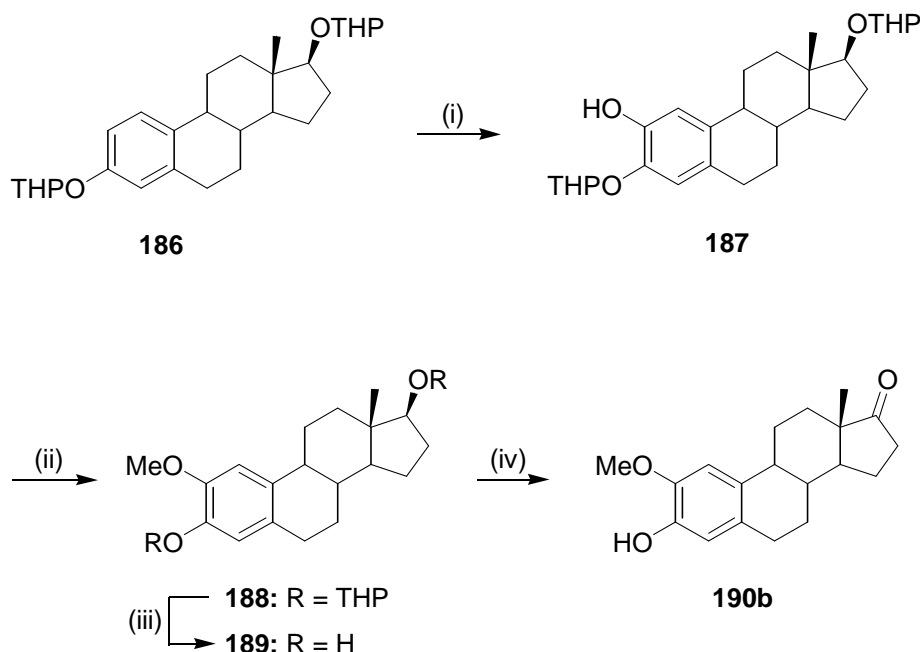


Abb. 86: Reagenzien und Bedingungen: (i) *sec*-BuLi, THF, -78°C, 2 h; B(OMe)₃, 5 h, RT; H₂O₂ (30%), 1 M NaOH, 8 h, RT, 33%; (ii) MeI, TBAI, K₂CO₃, DMF, 20 h, RT, 93%; (iii) PPTS, EtOH, 2 h, Rückfluss, 47%; (iv) Al(*i*PrO)₃, Cyclohexanon, Toluol, 20 h, Rückfluss, 89%.

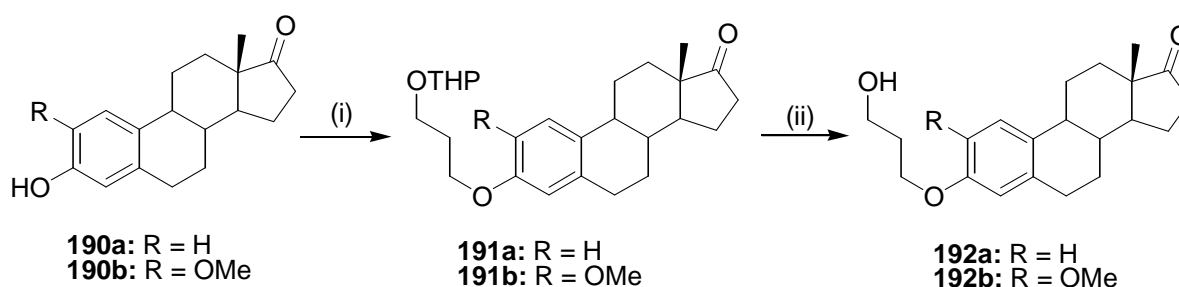


Abb. 87: Reagenzien und Bedingungen: (i) THPO(CH₂)₃Br, K₂CO₃, TBAI, DMF, 24 h, RT, 93%; (ii) PPTS, EtOH, 1 h, Rückfluss, 87%.

Estron (**190a**) und 2-Methoxyestron (**190b**) wurden anschließend mit THP-geschütztem 3-Brompropan-1-ol verethert (**191**) und die THP-Gruppe mit PPTS in Ethanol entfernt (Abb. 87). Die entstandenen Alkohole **192** wurden über die Yamaguchi-Methode mit Boc-geschützter 6-Aminomethylnicotinsäure (**159**) zu den Estern **193** umgesetzt, die Ester mit 4M HCl/Dioxan entschützt, die entstandenen HCl-Salze **194** mit K₂PtCl₄ in die beiden

Zielkomplexe **195** überführt und entsprechend den analogen Steroid-Pt-Komplexen charakterisiert (Abb. 88).

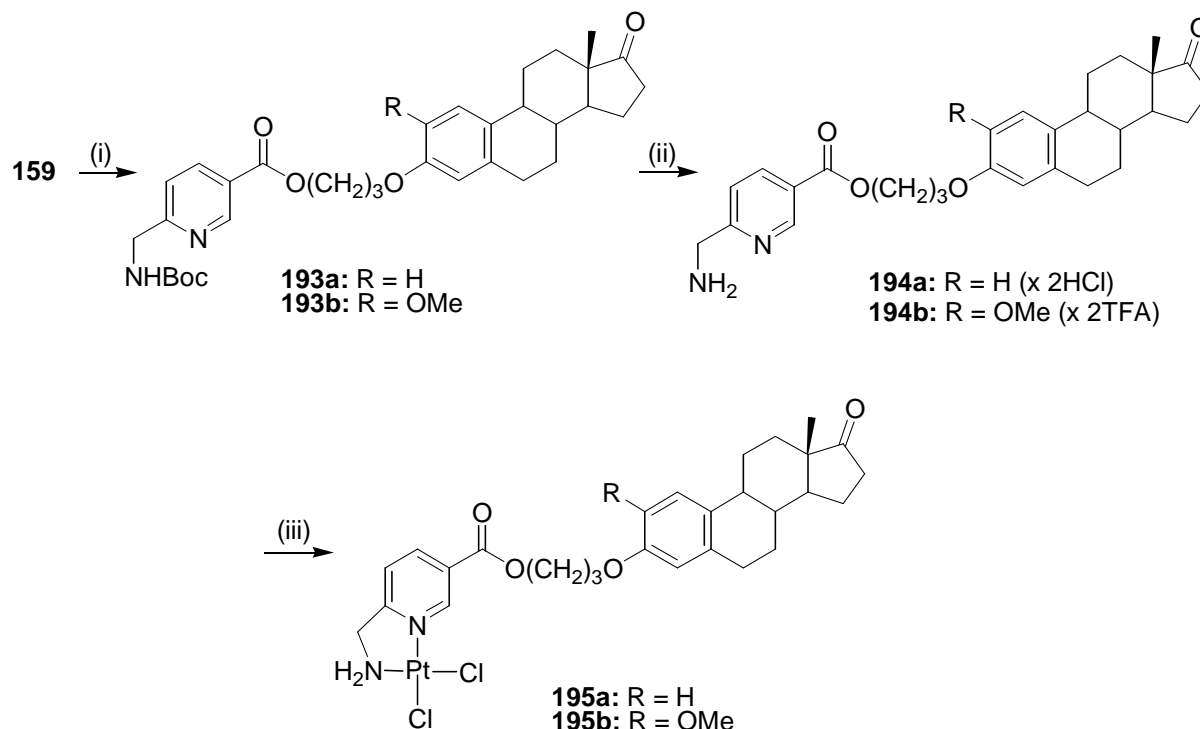


Abb. 88: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , $C_6H_2Cl_3COCl$, DMAP, **192**, DMF/Toluol, RT, 16 h, 65-70%; (ii) 4 M HCl/Dioxan, RT, 1 h (für **a**); TFA/DCM (1:1) RT, 1 h (für **b**), 100%; (iii) K_2PtCl_4 , H_2O/THF , RT, 24 h, 64-67%.

Das 1H -NMR-Spektrum des 2-Methoxyestron-Konjugats weist neben dem neu eingeführten Methoxy-Signal ($\delta = 3.80$ ppm) das hierdurch entstandene Singulett des 1-H-Protons ($\delta = 6.90$ ppm) als besondere Merkmale im Vergleich zum Estron-Analogen auf, das entsprechende ^{13}C -NMR-Spektrum ebenfalls die neue Methoxygruppe ($\delta = 55.9$ ppm) und die deutliche Tieffeldverschiebung des nun quartären C-2-Kohlenstoffs ($\delta = 146.8$ ppm vs. 112.4 ppm). Beide Komplex-Verbindungen werden gegenwärtig am *Child and Family Research Institute* in Vancouver unter der Leitung von Prof. Geoffrey L. Hammond auf ihre Affinität zum SHBG untersucht.

Die Synthese der Vielzahl von Steroid-Pt-Konjugaten zeigte allgemein, dass auch größere organische Moleküle problemlos mit dem (6-Aminomethylnicotinat)Pt-Rest zu Konjugaten verknüpft werden können. Es bot sich daher als Weiterführung des Steroid-Projekts bzw. zur Komplettierung der Palette von Isoprenoid-Pt-Konjugaten an, auch antitumoraktive Triterpene auf die gleiche Art und Weise mit Pt-Komplexen zu verknüpfen. Das pentacyclische Triterpen Betulinsäure (**196a**) zum Beispiel ist eine vielversprechende Verbindung gegen verschiedenste Krankheiten wie Krebs, AIDS oder Malaria.^[121] Die kosteneffektive und ökologisch vertretbare sowie in hohen Ausbeuten durchführbare

Isolierung aus der abgefallenen, nachwachsenden Borke von Platanen (20 mg Betulinsäure aus 1 g Borke) unterstreicht das Potential der Betulinsäure als zukünftigen Wirkstoff bzw. Ausgangsstoff für wirksamere Derivate.^[122] Die Antitumor-Aktivität der Betulinsäure betrifft u.a. Melanome, Neuroblastome, Glioblastome, Leukämien, Eierstock-, Brust- und Darmkrebs. Die Verbindung ist nicht toxisch gegenüber normalen Zellen.^[123,124] Die Wachstumsinhibierende Aktivität der Betulinsäure ist hierbei eng mit der Aktivierung des mitochondrialen Apoptose-Signalweges verknüpft. Proteine der Bcl-2-Familie (z.B. Bcl-2, Mcl-1 oder Bax) spielen hierbei eine große Rolle. Betulinsäure erhöht in Melanomzellen den Spiegel an anti-apoptotischem Mcl-1 über den PI3K/Akt-Weg, während in Lungen- und Darmkrebszellen eine Erniedrigung der Bcl-2-Konzentration und Erhöhung des pro-apoptotischen Bax-Proteins beobachtet werden konnte.^[124,125] Diese Unterschiede sollten ebenso bei der Anwendung weiterer Antitumorverbindungen, entweder in Kombination mit Betulinsäure oder bei der Synthese von Konjugaten in Betracht gezogen werden. Folglich wären im Falle der Melanome Mcl-1-*Antisense*-Oligonukleotide oder Inhibitoren des PI3K/Akt-Weges vorteilhaft, bei den Lungen- und Darmkrebszellen etablierte Antitumorverbindungen wie Cisplatin.

Für die hier geplante Platin-Konjugat-Synthese wurden neben der Betulinsäure auch Dihydrobetulinsäure (**196b**), welches ein stärkerer Topoisomerase-I-Inhibitor als Betulinsäure ist, sowie Betulin (**196c**) als Ausgangsalkohole verwendet (Abb. 89).^[126] Dihydrobetulinsäure wurde durch Pd-kat. Hydrierung der Betulinsäure hergestellt, selektiv 28-*O*-THP-geschütztes Betulin (**196d**) durch Reaktion von Betulin mit einem Äquivalent DHP synthetisiert.^[127,128]

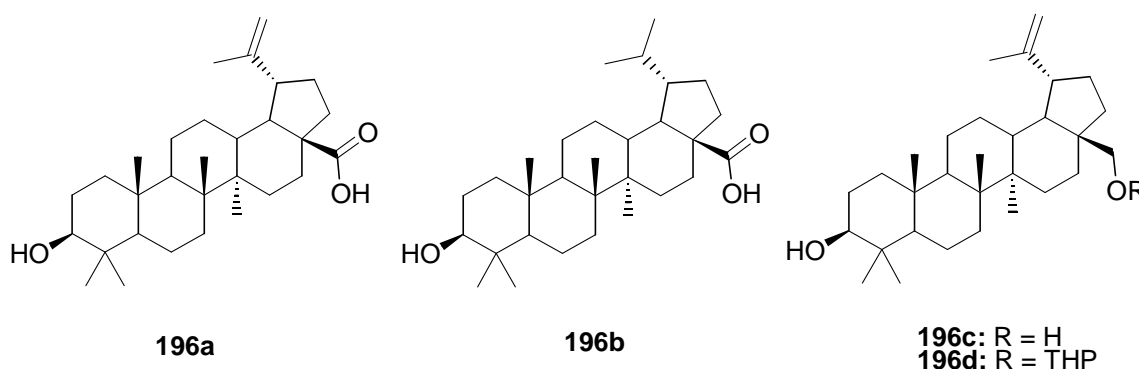


Abb. 89: Strukturen der verwendeten Betulinsäure- und Betulinderivate **196**.

28-*O*-THP-geschütztes Betulin, Betulinsäure und Dihydrobetulinsäure wurden anschließend über die Yamaguchi-Methode mit Boc-geschützter 6-Aminomethylnicotinsäure über die Hydroxygruppe an Position 3 verestert (Abb. 90).

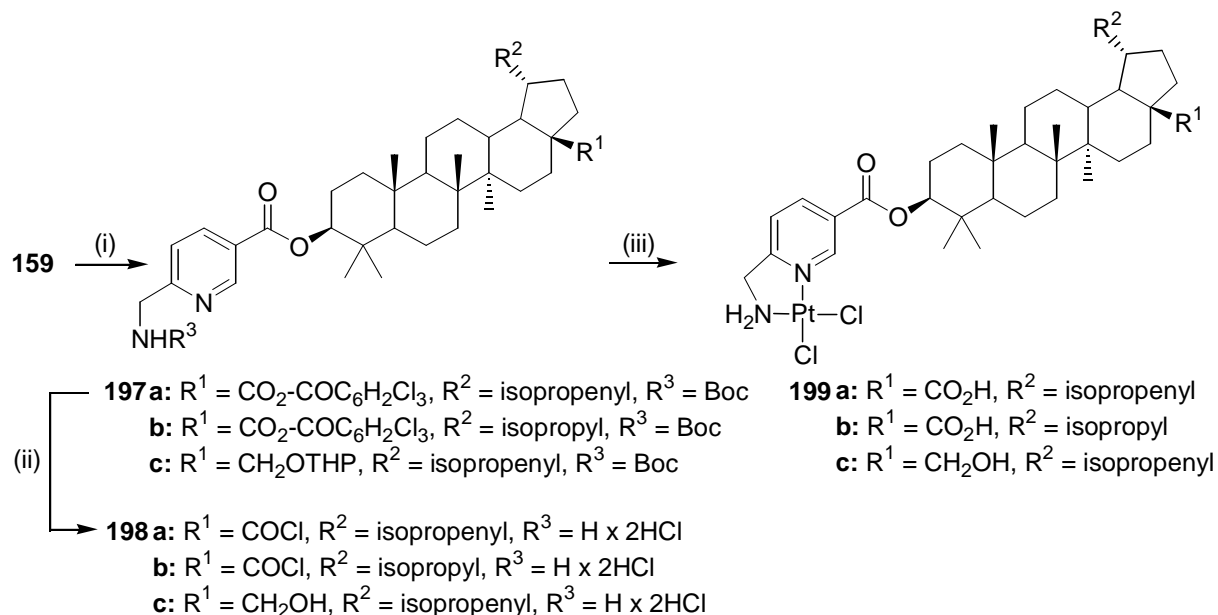


Abb. 90: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, **196**, DMF/Toluol, RT, 16 h; (ii) 4 M HCl/Dioxan, RT, 1 h; (iii) K_2PtCl_4 , $\text{H}_2\text{O/THF}$, RT, 24 h.

Erstaunlicherweise wurde im Falle der beiden Betulinsäurederivate **197a/b** das gemischte Anhydrid als Hauptprodukt erhalten, welches sich aus dem Überschuss an 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid mit der 28-Carbonsäurefunktion gebildet hatte und offenbar stabil genug war, um Waschvorgänge mit Wasser und die Säulenchromatographie über Kieselgel zu überstehen. Offenbar stören die benachbarten D- und E-Ringe des Triterpens den nukleophilen Angriff an diese Carbonylgruppe. Die Entfernung sowohl der Boc-Schutzgruppe als auch des 2,4,6-Trichlorbenzoylrestes wurde schließlich durch Behandlung mit 4M HCl in Dioxan erreicht. Hier bildete sich bei den Betulinsäurederivaten **198a/b** eine Säurechloridfunktionalität. Die 28-*O*-THP-Gruppe des Betulinmonoesters **197d** wurde unter diesen Bedingungen ebenfalls entfernt. Die Reaktion der Ammoniumsalze **198** mit K_2PtCl_4 in wässrigem THF bei pH 4 ergab die Platinkomplexe **199**, wobei die Säurechloridfunktion der Betulinsäurederivate **198a/b** letztlich zur gewünschten Carbonsäure hydrolysierte.

Ebenso wurde ein Chlorambucil-Konjugat (**200**) mit Betulinsäure über die Yamaguchi-Variante hergestellt, mit einem doppelten Überschuss an 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid, um das entsprechende gemischte Anhydrid mit der 28-Carbonsäure zu erhalten. Diese Verbindung besitzt somit neben der alkylierenden Chlorambucil-Komponente auch ein

acylierendes Strukturmerkmal an den peripheren Positionen 3 und 28 des Betulinoyl-Gerüsts (Abb. 91).

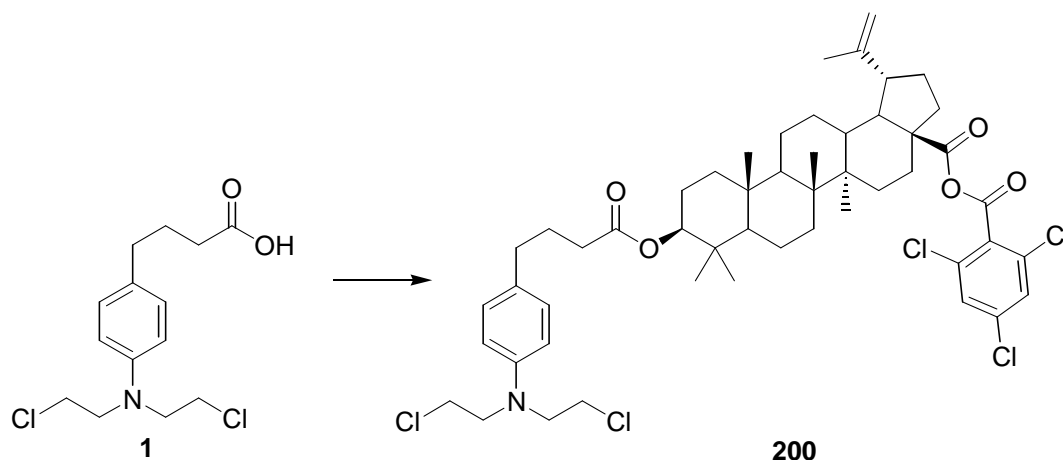


Abb. 91: Reagenzien und Bedingungen: Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, **196a**, DMF/Toluol, RT, 16 h.

Die cytotoxische Aktivität der Triterpenkonjugate konnte aber nicht überzeugen und lag für die Platinkomplexe **199** bei den 518A2-Melanomzellen bei einem IC_{50} -Wert zwischen 40-50 μM nach 48-stündiger Inkubation.^[110] Es muss aber erwähnt werden, dass in diesen Tests die vermeintliche Positivkontrolle Betulinsäure noch etwas schwächer wirkte, sodass weitere Tests, auch an Krebszellen anderer Art, wünschenswert wären, wurde doch der Betulinsäure an sich in der Patentliteratur eine gewisse Aktivität bescheinigt.^[129]

2.2.4. Konjugate von Platin(II)-Komplexen mit aromatischen Wirkstoffen

Brustkrebs gehört wie eingangs schon erwähnt zu den führenden Krebserkrankungen bei Frauen. Hormon-abhängige ER(+)-Brustkrebsvarianten können effizient mit selektiven Estrogenrezeptor-Modulatoren (SERM) wie dem Triphenylethen-Derivat Tamoxifen (**9**) behandelt werden, während die Kontrolle Hormon-unabhängiger ER(-)-Tumorformen vor allem im fortgeschrittenen Stadium und bei Metastasen ein großes Problem darstellt.^[130] Ein Weg, Resistenzen dieser Art zu überwinden, ist die kovalente Verknüpfung von cytotoxischen Wirkstoffen mit *Shuttle*-Komponenten, die ihren Transport zum oder ihre Anreicherung im Tumor durch Bindung an bestimmte Rezeptoren, Enzyme oder andere tumorrelevante Ziele erleichtern können. Im vorherigen Kapitel wurde mit dem Estradiol-Pt-Konjugat **185b** eine Verbindung gefunden, die eine gewisse Selektivität aufgrund seiner hohen Bindungsaffinitäten zu einem Transportglobulin und dem Estrogenrezeptor α erwarten lässt.

Allerdings birgt die Verwendung von Estrogenen wie Estradiol für Konjugatsysteme die Gefahr, dass die cytotoxische Wirkung des verwendeten Wirkstoffs durch die wachstumsfördernde Eigenschaft des Steroidhormons gemildert, wenn nicht sogar gänzlich aufgehoben wird.^[131] Dies war offenbar für das Estradiol-Konjugat **185b** nicht der Fall, wie die selektive Wirkung auf den hormonabhängigen Tumor MCF-7 bewies, dennoch wurden weitere Studien mit anderen Estrogenrezeptor-Agonisten und Tamoxifen-ähnlichen Triphenylethen-Derivaten unternommen.

Diese Strategie ist nicht neu. So konnte z.B. bereits Bérubé *et al.* moderat wirksame Pt(II)-Komplexe mit Triphenylethen-Anhängsel synthetisieren, die interessanterweise beim Hormon-refraktären Brustkrebs sogar etwas aktiver waren als bei der Hormon-abhängigen Variante. Als Grund wurde eine erhöhte Membrangängigkeit und damit eine verbesserte Aufnahme dieser lipophilen Substanzen durch die Krebszellen vermutet.^[132] In dieser Arbeit wurde versucht, Konjugate von 6-Aminomethylnicotinat-Platin-Komplexen mit ähnlichen 1,2-Diphenylethylen- und Triphenylethylen-Resten herzustellen, um mehr über die Aktivität dieser Substanzen auf verschiedene Brustkrebsarten, aber auch im Hinblick auf eine Bindung an Proteine wie ER α und SHBG, zu erfahren.

Zunächst wurden Pt-Konjugate mit dem nicht-steroidalen Estrogen Diethylstilbestrol (**201a**) und seinem gesättigten Analogon *meso*-Hexestrol (**201b**) hergestellt (Abb. 92).

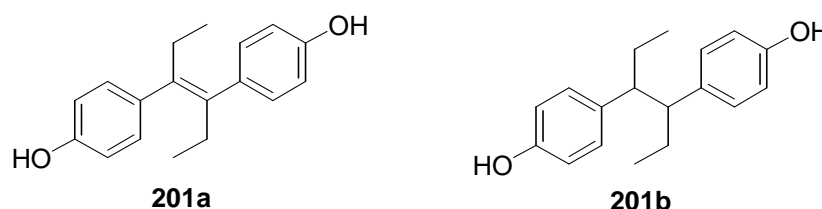


Abb. 92: Strukturen von Diethylstilbestrol (**201a**) und *meso*-Hexestrol (**201b**).

Die Yamaguchi-Veresterung der Boc-geschützten 6-Aminomethylnicotinsäure **159** mit Diethylstilbestrol oder -hexestrol ergab die Ester **202**. Verbindung **202a** wurde hierbei als Isomerengemisch (*cis/trans* = 1/3) erhalten, entsprechende Hinweise wurden im ¹H-NMR-Spektrum der Verbindung entdeckt. Die Diester **202c** und **202d** wurden als Nebenprodukte der Reaktion von **159** mit Hexestrol erhalten. Entschützung im Säuren ergab die Ammoniumsalze **203**, die letztlich mit K₂PtCl₄ zu den Dichloridoplatin-Komplexen **204** umgesetzt werden konnten (Abb. 93, nächste Seite). Im Laufe dieser Reaktionen nahm im Falle der Stilbestrol-Verbindungen der Anteil des sich anfangs bei der Veresterung gebildeten *cis*-Isomers wieder deutlich ab (*cis/trans* = 1/12 für **204a**).

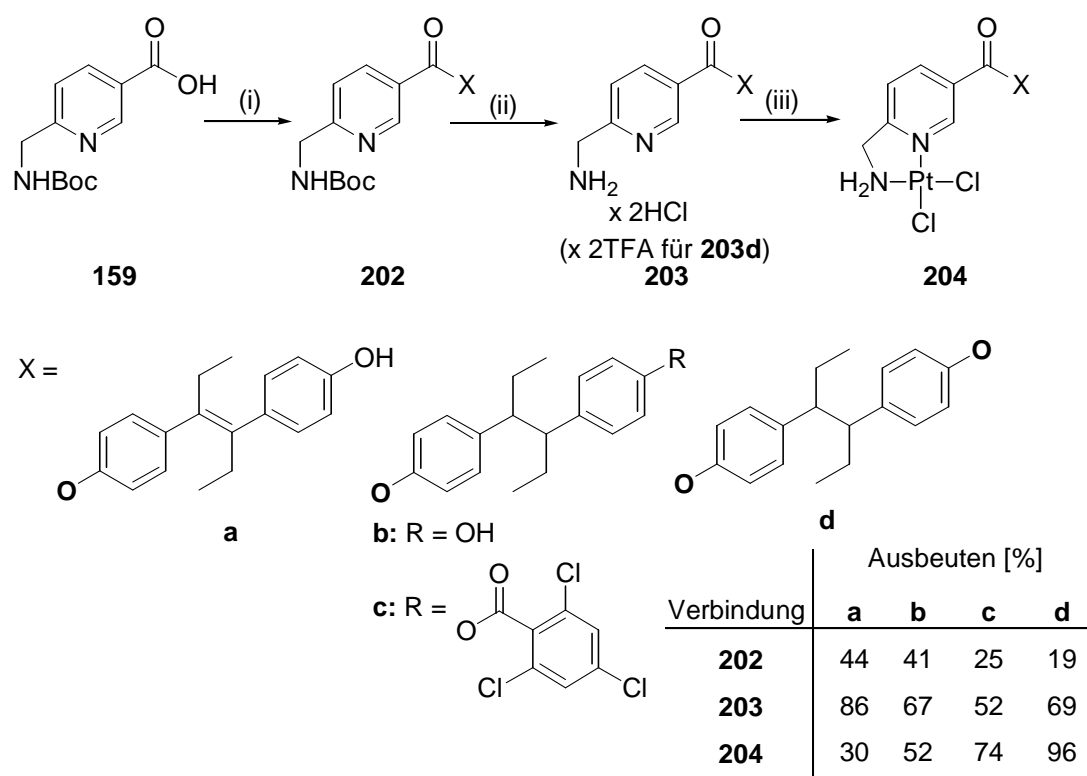


Abb. 93: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, **196**, DMF/Toluol, RT, 16 h; (ii) 4 M HCl/Dioxan, RT, 1 h (für **203a-c**); TFA/DCM (1:1), RT, 1 h (für **203d**); (iii) K_2PtCl_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, RT, 24 h.

Diese Verbindungen **204a-d** wurden wie die entsprechenden Steroid-Komplexe auf ihre Affinität zum $\text{ER}\alpha$ und SHBG sowie die Aktivität auf drei verschiedene Brustkrebs-Linien, MCF-7 (ER^+), MCF-7 (ER^-) und MDA-MB-231 (ER^-), getestet. Die cytotoxische Aktivität der vier Testsubstanzen auf die angeführten Krebszellen war gering. Komplex **204a** wies die höchste Affinität für $\text{ER}\alpha$ auf ($K_i = 14.6 \text{ nM}$), gefolgt vom Trichlorbenzoyl-Derivat **204d** ($K_i = 47.1 \text{ nM}$). **204a** kam damit der Affinität der Positivkontrolle 4-Hydroxytamoxifen ($K_i = 3.8 \text{ nM}$) erfreulich nahe. Die Verbindungen **204b** und **204c** fielen im Vergleich dazu deutlich ab.^[133] Außerdem zeigte keine der Verbindungen eine nennenswerte Affinität zum SHBG. Komplex **204a** band zwar stärker als das Estradiol-Konjugat **185b** an den $\text{ER}\alpha$, zeigte aber keine Wirkung auf die verwendeten Krebszellen. Folglich ist für eine selektive cytotoxische Wirkung auf ER^+ -Zellen eine starke Bindung an $\text{ER}\alpha$ offenbar nicht notwendig. Vermutlich verursacht die Estradiol-Komponente von **185b** die beobachtete cytotoxische Aktivität über andere Mechanismen. Außerdem ist die Diskriminierung zwischen steroidal und nicht-steroidal Estrogenen durch das SHBG erwähnenswert, letztere wurden vom SHBG überhaupt nicht erkannt, wogegen der $\text{ER}\alpha$ durchaus beide Substanztypen binden kann.

Konnte das Stilbestrol-Konjugat **204a** in seiner Antitumorwirkung auch nicht überzeugen, so wurde dennoch die Synthese von Tamoxifen-ähnlichen Trisarylethen-Derivaten begonnen, die ebenfalls mit einem Pt(II)-Fragment verknüpft werden sollten. Als Ausgangsalcohole wurden die 7,7,8-Trisaryloct-7-en-1-ole **210** gewählt, welche nach einer bekannten Vorschrift aus den kommerziell erhältlichen Desoxybenzoin **208a** und Desoxyanisoin **208b** hergestellt wurden.^[134] Die für den Alkylierungsschritt benötigte Iodverbindung **207** wurde aus 6-Bromhexan-1-ol (**205**) nach THP-Schützung der Hydroxyfunktion (**206**) und Finkelstein-Reaktion mit Natriumiodid in Aceton erhalten (Abb. 94a). Der Alkylierung zu **209** folgte eine Grignard-Reaktion mit dem entsprechenden Arylmagnesiumbromid und schließlich die Eliminierung von Wasser mit gleichzeitiger Entschützung des primären Alkohols unter Ausbildung der hydroxyfunktionalisierten Olefine **210** (Abb. 94b).

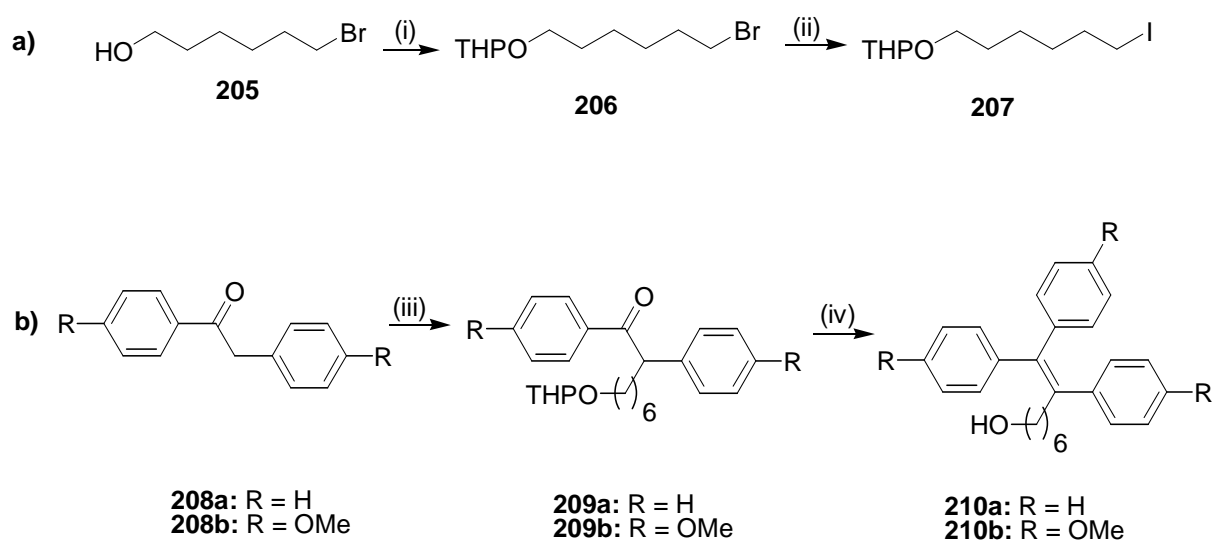


Abb. 94: Reagenzien und Bedingungen: (i) DHP, PPTS, DCM, RT, 4 h; (ii) NaI, Aceton, RT, 24 h; (iii) NaH, **207**, THF, RT, 24 h; (iv) 1. ArMgBr, THF, RT, 3 h; 2. PPTS, EtOH, Rückfluss, 1 h.^[134]

Die Alkohole **210** wurden schließlich analog zu den Steroid-Komplexen **185** mit Boc-geschützter 6-Aminomethylnicotinsäure verestert, die Ester **211** im Säuren zu den Ammoniumsalzen **212** entschützt und diese schließlich mit K_2PtCl_4 zu den Komplexen **213** umgesetzt (Abb. 95, nächste Seite).

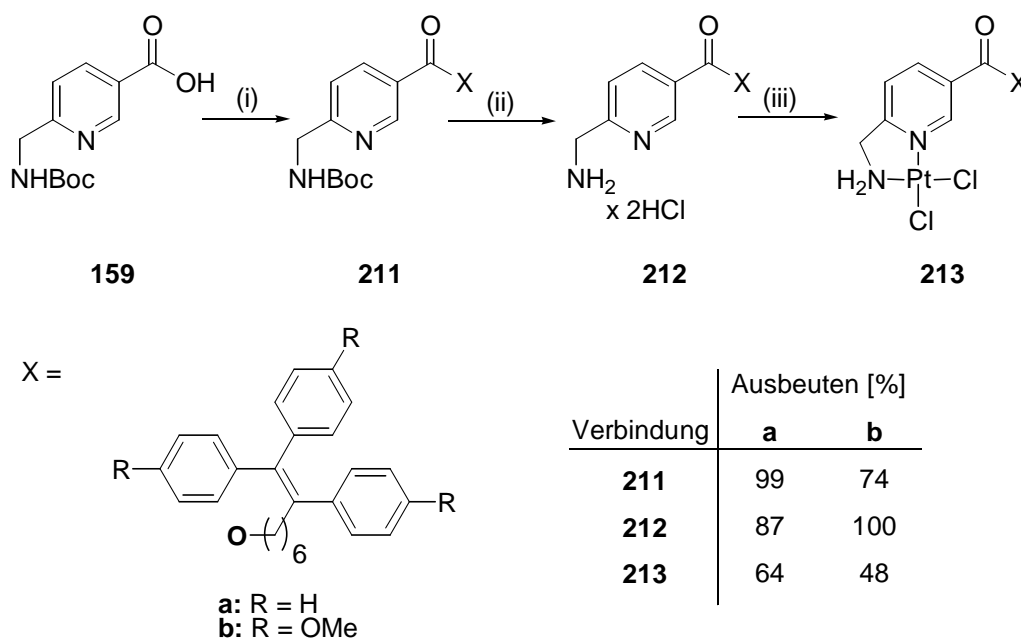


Abb. 95: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et₃N, C₆H₂Cl₃COCl, DMAP, **210**, DMF/Toluol, RT, 16 h; (ii) 4 M HCl/Dioxan, RT, 1 h; (iii) K₂PtCl₄, H₂O/THF, RT, 24 h.

Während in den Proteinbindungsassays für beide Verbindungen **213a** und **213b** weder zu ER noch zu SHBG eine signifikante Affinität erkennbar war, konnte **213b** selektiv das Wachstum der Hormon-refraktären Krebsart MDA-MB-231 bei einer Konzentration von 10 µM hemmen. Die Verbindung zeigte dagegen keine Wirkung auf MCF-7-Zellen, weder auf die ER(+)- noch auf die ER(-)-Variante.^[133] Im Gegensatz zu den MCF-7-Zellen hängen die Zellen des Typs MDA-MB-231 von einem durchgehend aktivierten ERK-Signalweg ab.^[135] Möglicherweise wird dieser Signalweg durch den Triarylethen-Komplex **213b** beeinträchtigt. Vom strukturell verwandten Tamoxifen ist bekannt, dass es die Proteinkinase C hemmt und in Melanomzellen über den IGF-1-Signalweg Apoptose auslöst, also durchaus ein Eingriff in überlebenswichtige Signalwege der Krebszelle durch Verbindungen dieser Art erfolgen kann.^[136]

Die selektive Wirkung von **213b** auf den ER(-)-Tumor MDA-MB-231 gab letztlich den Ausschlag, weiter an dieser Substanzklasse zu forschen. So wurden zusätzliche Derivate **213c-g** mit längeren Linkern von 8-12 Kohlenstoffen auf analoge Weise zu **213a/b** synthetisiert (Abb. 96, nächste Seite).

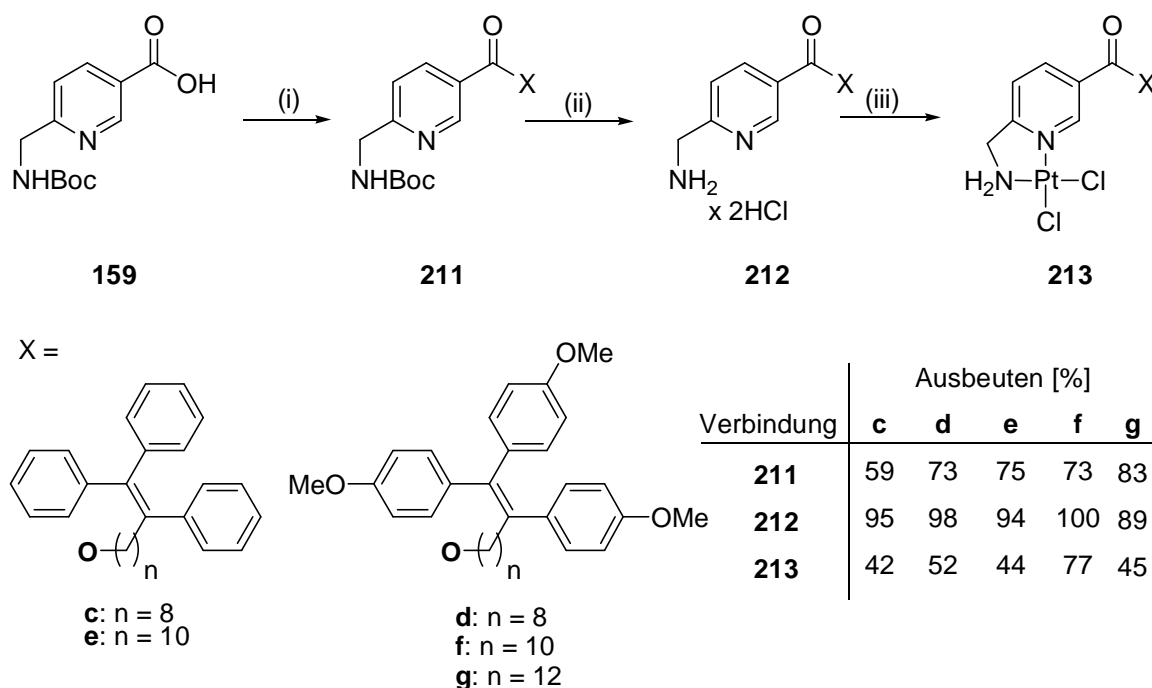


Abb. 96: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, **210c-g**, DMF/Toluol, RT, 16 h; (ii) 4 M HCl/Dioxan, RT, 1 h; (iii) K_2PtCl_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, RT, 24 h.

Außerdem wurde die (*n*-1)-Phenylgruppe variiert und diese Position mit 3,4-Dimethoxy-, 3,5-Dimethoxy- oder 3,4,5-Trimethoxyphenylringen besetzt, und auf diese Weise Struktur motive verwendet, die in biologisch aktiven Stilbenen wie Piceatannol (**214a**), Pterostilben (**214b**) oder Combretastatin A-4 (**107**) vorkommen (Abb. 97).

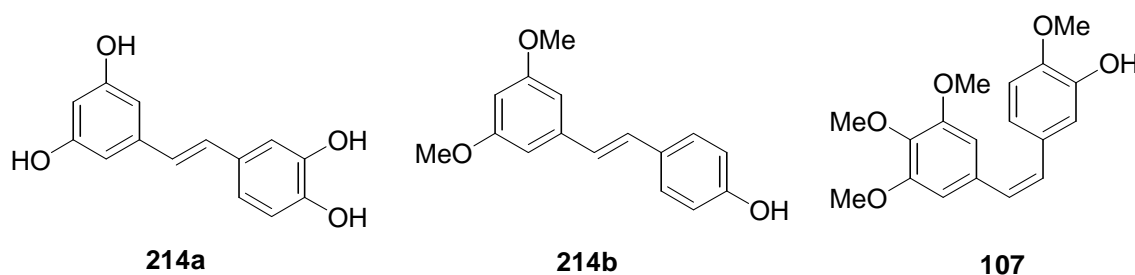


Abb. 97: Strukturen der biologisch aktiven Stilbene Piceatannol (**214a**), Pterostilben (**214b**) und Combretastatin A-4 (**107**).

Die hierfür benötigten Benzylphenylketone **216a-c** wurden durch Friedel-Crafts-Acylierung von Anisol mit dem Phenylacetylchlorid **215a** (Abb. 98a, nächste Seite), Grignard-Reaktion von 3,5-Dimethoxybenzylchlorid (**215b**) mit aktiviertem Mangan (Mn^*) und Anisoylchlorid oder Homologisierung von 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (**215c**) über eine Aryldiazomethan-Zwischenstufe erhalten (Abb. 98b).^[137,138] Die Synthese des 3,4,5-Trimethoxyphenyl-Derivats **216c** über diesen Weg ist literaturbekannt.^[138]

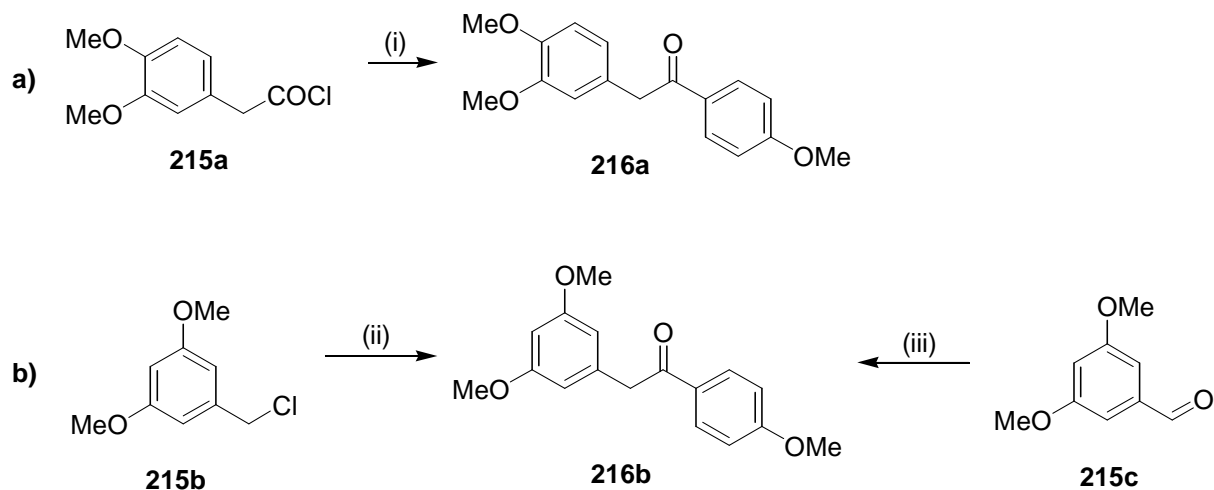
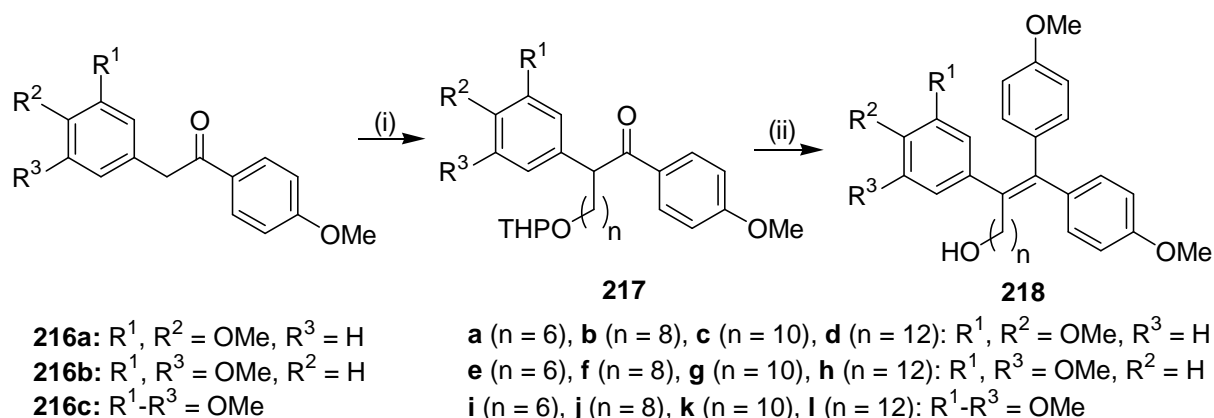


Abb. 98: Reagenzien und Bedingungen: (i) AlCl_3 , Anisol, 1,2-Dichlorethan, 16 h, RT, 71%; (ii) MnCl_2 , Li, Naphthalin, THF, 1 h, RT; dann Anisoylchlorid, THF, 20 min, RT, 56%; (iii) *p*-TsNHNH₂, EtOH, 40 min, RT, dann NaOEt, Anisaldehyd, 3 d, 50°C, 52%.

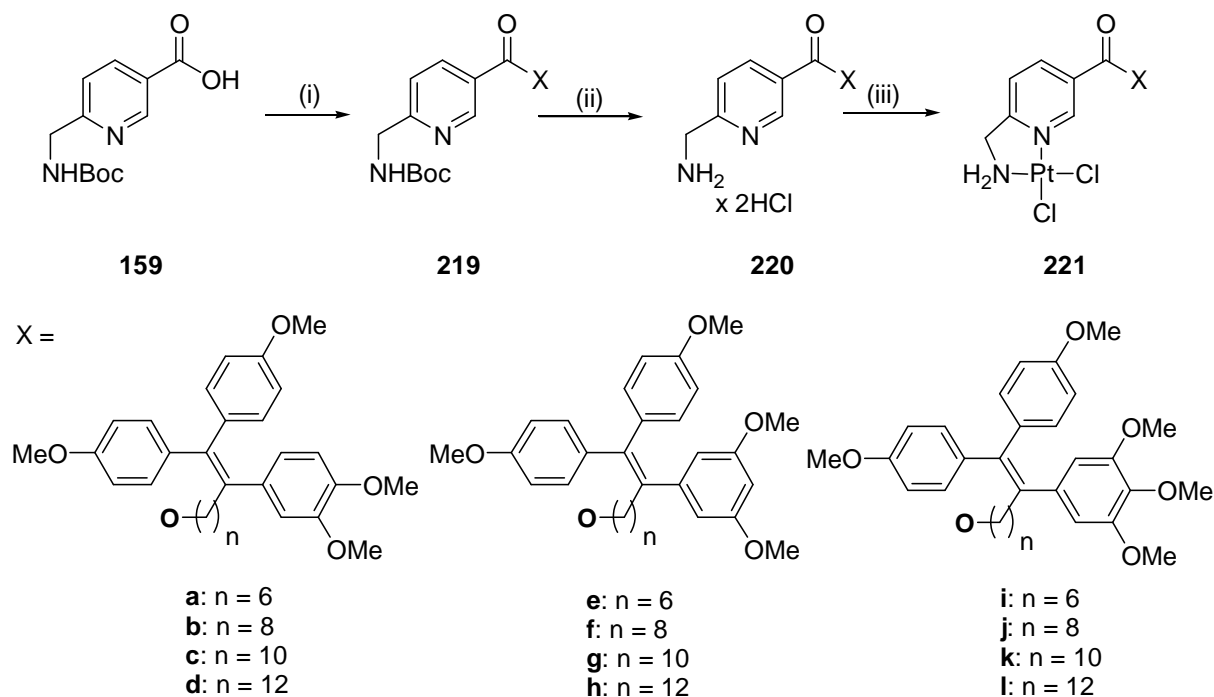
Diese Benzylphenylketone **216** wurden mit den jeweiligen THP-geschützten Iodalkanolen zu **217** alkyliert. Anschließend wurde mittels *p*-Methoxyphenylmagnesiumbromid der dritte Aromat eingefügt und mit einer katalytischen Menge an PPTS in Ethanol dehydratisiert, wobei gleichzeitig die THP-Schutzgruppe unter Bildung der primären Alkohole **218** entfernt werden konnte (Abb. 99).



Verbindung	Ausbeuten [%]											
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
217	52	64	86	66	51	65	72	50	57	33	57	47
218	65	77	81	76	69	68	47	88	66	91	63	86

Abb. 99: Reagenzien und Bedingungen: (i) NaH, THPO-Alkylid, THF, RT, 24 h; (ii) 1. *p*-MeO-PhMgBr, THF, RT, 3 h; 2. PPTS, EtOH, Rückfluss, 1 h.

Die Alkohole **218** wurden auf bewährte Weise über die nach Yamaguchi hergestellten, Boc-geschützten Ester **219** und die entschützten Ammoniumsalze **220** zu den Platin-Zielverbindungen **221** umgesetzt (Abb. 100).^[139]



Verbindung	Ausbeuten [%]											
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l
219	70	77	87	74	68	74	96	80	84	78	83	64
220	100	98	98	100	100	98	100	97	100	97	100	100
221	40	60	47	43	56	80	55	52	73	76	56	60

Abb. 100: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, **218**, DMF/Toluol, RT, 16 h; (ii) 4 M HCl/Dioxan, RT, 1 h; (iii) K_2PtCl_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, RT, 24 h.

Aus den Benzylphenylketonen **216a-c** wurden zusätzlich die entsprechenden nicht-alkylierten Triarylethen-Verbindungen **222a-c** zu Vergleichszwecken hergestellt (Abb. 101, nächste Seite). Ein wachstumshemmender Effekt auf die drei verwendeten ER(+)- und ER(-)-Brustkrebs-Linien war jedoch weder bei den Derivaten **213c-g** noch bei den Komplexen **221** im verwendeten Konzentrationsbereich bis 10 μM zu erkennen. Lediglich die Trimethoxyphenyl-Kontrolle **222c** zeigte bei einer Konzentration von 10 μM Wirkung bei Zellen des Hormon-abhängigen Typs MCF-7. Erste Untersuchungen sowohl an einer sensitiven (H12.1) als auch an einer resistenten Hodenkrebslinie (1411HP) gaben aber immerhin Hinweise darauf, dass unsubstituierte Vertreter wie **213e** in der Lage sind, hochselektiv auf Zellen des chemoresistenten 1411HP-Typs einzuwirken, während

methoxylierte Derivate wie **213f/g** und **221j** deutlich schwächer abschnitten. Auch hier wird eine bevorzugte Aufnahme der unsubstituierten, und damit im Vergleich zu den Methoxygruppen-tragenden Konjugaten hydrophoberen, Verbindung **213e** durch die Krebszellen diskutiert, ganz in Analogie zu den antitumoraktiven Terpen-Platin-Konjugaten (trotz der doch deutlichen strukturellen Unterschiede).^[140]

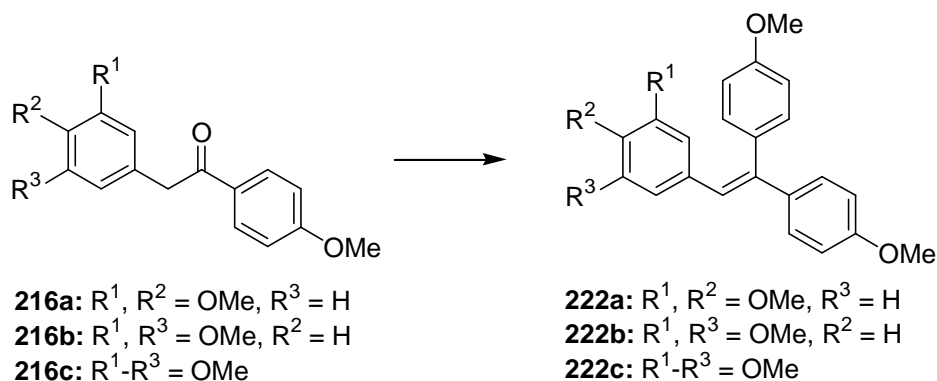


Abb. 101: Reagenzien und Bedingungen: 1. *p*-MeO-PhMgBr, THF, RT, 3 h; 2. PPTS, EtOH, Rückfluss, 1 h.

Neben Stilbenkonjugaten wurden weitere biologisch aktive Aromaten-Systeme für Kombinationen mit Platinkomplexen in Betracht gezogen, z.B. leicht zugängliche Topoisomerase-Inhibitoren auf Benzo[*h*]chinolin-Basis. Eine Phase-I-Studie der Kombination des Topoisomerase-Inhibitors und Camptothecin-Abkömmlings Irinotecan mit Oxaliplatin hatte eine erstaunliche Wirkung bei Patienten mit 5-Fluoruracil-resistentem Darmkrebs ergeben.^[141,142]

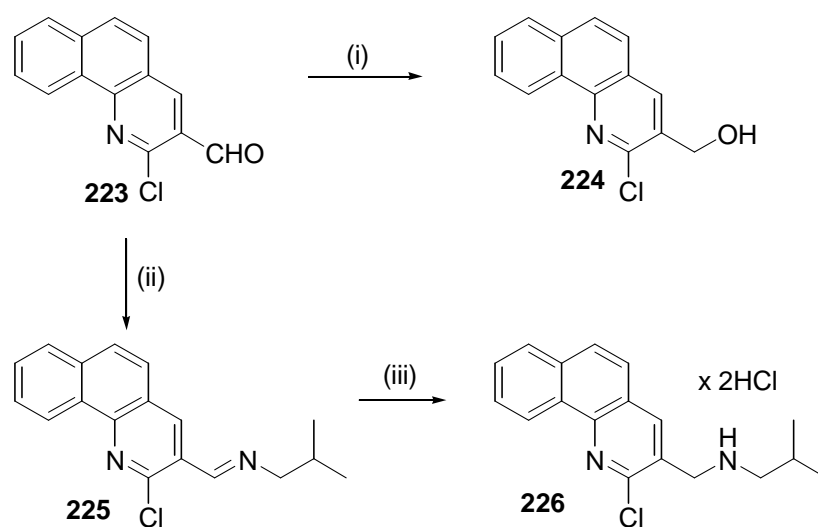


Abb. 102: Reagenzien und Bedingungen: (i) NaBH_4 , THF/EtOH, RT, 3 d, 66%; (ii) Isobutylamin, EtOH, 60°C, 24 h, 60%; (iii) NaBH_4 , EtOH, RT, 2 d, dann HCl/Dioxan/Diethylether, 80%.

Das benötigte Benzo[*h*]chinolin **223** wurde über eine einfache Vilsmeier-Reaktion mit 1-Naphthylamid erhalten.^[141] Aldehyd **223** wurde einerseits mit NaBH₄ zum Alkohol **224** reduziert, während das Isobutylammoniumchlorid-Salz **226** über die Schiff-Base **225** durch Reduktion mit NaBH₄ und Aussalzen des daraus resultierenden sekundärenamins mittels HCl in Dioxan/Diethylether erhalten wurde (Abb. 102, vorherige Seite).

Die Verknüpfung des Alkohols **224** mit *N*-Boc-geschützter 6-Aminomethylnicotinsäure **159** zum Ester **227** wurde einmal mehr über die Yamaguchi-Methode durchgeführt. Nach Entschützung zum Liganden **228** in 4M HCl/Dioxan wurde letztlich durch Umsatz mit K₂PtCl₄ der Dichloridoplatin(II)-Komplex **229** synthetisiert (Abb. 103).

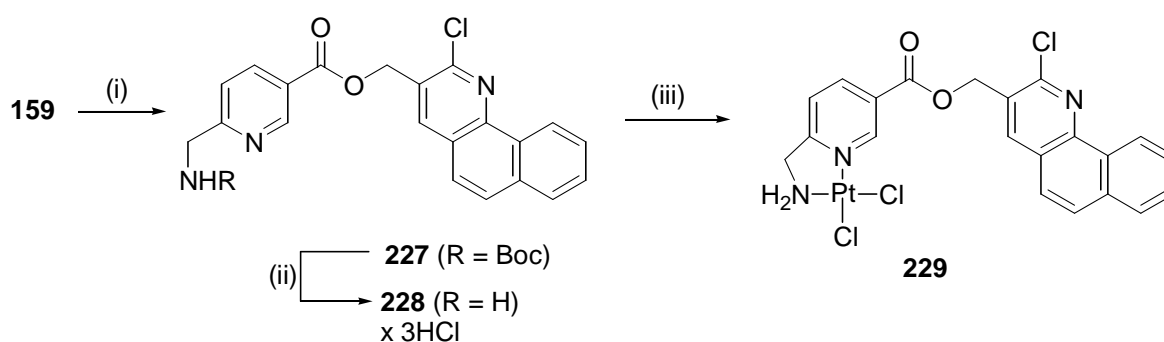


Abb. 103: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et₃N, C₆H₂Cl₃COCl, DMAP, **224**, DMF/Toluol, RT, 16 h, 81%; (ii) 4 M HCl/Dioxan, RT, 1 h, 80%; (iii) K₂PtCl₄, H₂O/THF, RT, 24 h, 32%.

Wie bereits berichtet werden Amid-Komplexe am besten durch Reaktion der komplexierten Aminosäure mit dem entsprechenden Amin hergestellt.^[93] Demzufolge wurde der Amid-Komplex **230** aus dem Carboxy-funktionalisierten Platinkomplex **156a** über ein gemischtes Anhydrid mit Chlorameisensäureethylester erhalten (Abb. 104).

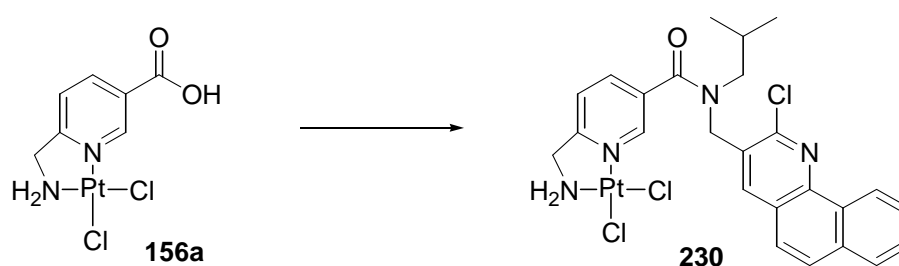


Abb. 104: Reagenzien und Bedingungen: ClCOOEt, Et₃N, DMF, 0°C, 30 min, dann **226**, Et₃N, RT, 24 h, 23%.

Der Chlorameisensäureester reagierte hierbei ausschließlich mit der Carboxylgruppe, da die Dichloridoplatin-Einheit als Schutzgruppe für das primäre Amin agierte, und konnte daraufhin mit dem Ammoniumsalz **226** und einer ausreichenden Menge an Et₃N zum

Freisetzen des Amins erfolgreich umgesetzt werden. Die Charakterisierung der beiden Verbindungen erfolgte analog zu den anderen bereits behandelten Pt-Komplexen. Lediglich der Ester-Komplex **229** zeigte eine zu geringe Löslichkeit in DMF und musste daher für NMR-Messungen in DMSO- d_6 gelöst werden. In diesem speziellen Fall wurden für den Aminomethylnicotinat-Rest weitere Signale entdeckt, die von einem Austausch der Chlorido-Liganden gegen DMSO- d_6 des Lösungsmittels stammen mussten. Das ^1H -NMR-Spektrum einer zwei Wochen alten Probe zeigte ausschließlich diese neuen Signale, welche in Übereinstimmung mit Ergebnissen aus einschlägiger Literatur einem Komplex mit S-gebundenem DMSO- d_6 -Liganden zugeschrieben wurden.^[143,144]

Um den Einfluss dieser Benzo[*h*]chinolin-Platin-Komplexeconjugate auf die Tertiärstruktur von DNA zu evaluieren, wurden *Bandshift*-Assays mit pBR322-Plasmid-DNA durchgeführt. Die Verringerung der Mobilität der Plasmid-DNA-Bande mit zunehmender Wirkstoff-Konzentration ist ein Maß für die Stärke und Art der Wechselwirkung von Platinkomplexen mit DNA, die einer Entwindung des überspiralisierten Plasmids aus der natürlichen ccc-Form (*covalently closed circular*) in die oc-Form (*open circular*) entspricht. Während hierbei der Ester-Komplex **229** keinen Einfluss auf die Struktur der Plasmid-DNA aufweisen konnte, verursachte die Amid-Verbindung **230** bereits bei niedrigen Konzentrationen eine deutliche Bandenretardation (Abb. 105).^[145] Bei einer Konzentration von 60 μM fielen die oc- und ccc-Formen zu einer einzigen Bande zusammen (Koaleszenzpunkt).

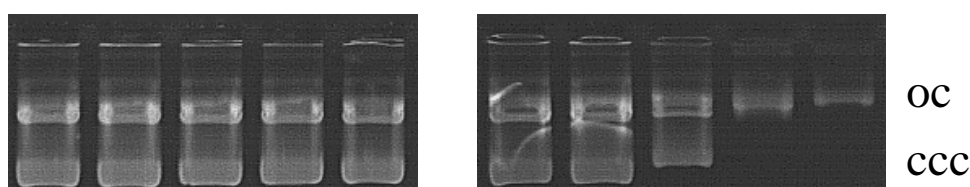


Abb. 105: Veränderung der Gel-elektrophoretischen Mobilität von Plasmid pBR322 nach Inkubation mit verschiedenen Konzentrationen der Komplexe **229** (links) und **230** (rechts) in DMSO (oc = *open circular*, ccc = *covalently closed circular*). Von links: Bahn 1: 0 μM , Bahn 2: 5 μM , Bahn 3: 20 μM , Bahn 4: 40 μM , Bahn 5: 60 μM .^[145]

Vermutlich ist der zusätzliche Isobutylrest von Komplex **230** im Vergleich zu **229** ausschlaggebend für den DNA-schädigenden Charakter von Komplex **230**. Die Benzo[*h*]chinolin-Vorstufen **225** und **226** zeigten keinerlei Einfluss auf das Wanderungsverhalten der Plasmid-DNA, was die Bedeutung der Platin-Komponente für die Wirkung der Verbindung **230** unterstreicht. In ersten Cytotoxizitätstests konnte Komplex **230** nur bei der Leukämie HL-60 eine moderate Aktivität ($\text{IC}_{50} = 25 \mu\text{M}$) aufzeigen, beim Melanom 518A2 blieb die Substanz bis zu einer Konzentration von 50 μM wirkungslos.^[145]

Eine Spezialform sp^2 -hybridisierter Kohlenstoffe ist das *Buckminster*-Fulleren C_{60} . Es besitzt biologische wie photodynamische Effekte, neuroprotektive Wirkungen, anti-apoptotische Funktionen und anti-HIV-Aktivität.^[146] Bereits die Bestrahlung mit sichtbarem Licht regt Fullerene in den Triplett-Zustand an, wodurch molekularer Sauerstoff in den reaktiven Singulett-Zustand überführt werden kann. Bestimmte Succinat-funktionalisierte Fullerene (**231**) photoinduzierten DNA-Spaltung an Stellen mit Guaninbasen und zeigten einen lichtabhängigen cytotoxischen Effekt auf HeLa-S3-Zellen, der im Dunkeln völlig fehlt (Abb. 106).^[147]

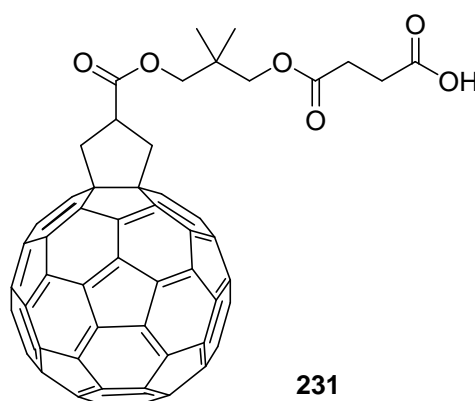


Abb. 106: Struktur eines lichtabhängig cytotoxischen, Succinat-funktionalisierten Fulleren.

Im Licht dieser Erkenntnisse wurde ein Platin-Fulleren-Konjugat geplant, welches gewisse Vorteile hinsichtlich der DNA-spaltenden Aktivität mit sich bringen müsste. Durch die Fähigkeit des Pt(II)-Metallions koordinative Bindungen mit der DNA eingehen zu können, sollte die photoreaktive Fulleren-Komponente des Konjugats in die räumliche Nähe des DNA-Moleküls gebracht werden und damit die photoinduzierte DNA-spaltende Wirkung im Vergleich zu unsubstituierten Fullerenen erhöht werden können. Als geeignetes hydroxyfunktionalisiertes Fulleren wurde von Prof. Hirsch (Universität Erlangen-Nürnberg) die Verbindung PW191 (**232**) dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt (Abb. 107, nächste Seite). Dieser Alkohol wurde analog zu den Triarylethen-Konjugaten **213** mit Boc-geschützter 6-Aminomethylnicotinsäure **159** verestert (**233**), die Boc-Gruppe in 4M HCl/Dioxan entfernt (**234**) und schließlich das Platin-Fulleren-Konjugat **235** durch Umsetzung mit K_2PtCl_4 im leicht Sauren hergestellt, welches anders als die meisten der bisher synthetisierten gelb- bis ockerfarbenen Dichloridoplatin-Komplexe als dunkelbrauner Feststoff isoliert wurde. Eine Bioevaluierung dieser interessanten Komplexverbindung **235** an Plasmid-DNA oder an Tumorzellen, die vor allem den Einfluss von sichtbarem Licht auf die Aktivität berücksichtigen sollte, steht aber zu diesem Zeitpunkt noch aus.

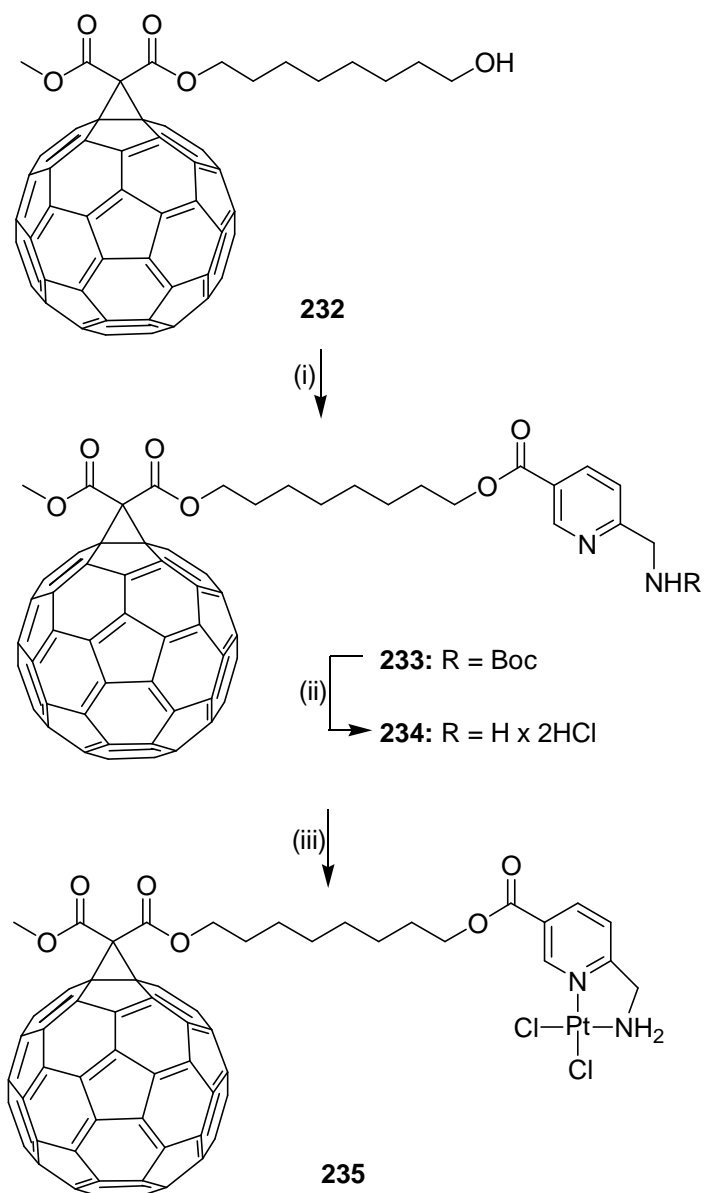


Abb. 107: Reagenzien und Bedingungen: (i) **159**, Et₃N, C₆H₂Cl₃COCl, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h, 78%; (ii) 4 M HCl/Dioxan, RT, 1 h, 92%; (iii) K₂PtCl₄, H₂O/THF, RT, 24 h, 92%.

2.2.5. Ru(η^6 -Aren)-Komplexe mit Steroid-Derivaten und EGFR-Inhibitoren

Im folgenden Kapitel werden weitere Ruthenium-Konjugate vorgestellt, die einerseits wie im Falle der Pt-Konjugate mit Estrogenen ebenso einen *Targeting*-Effekt erzielen sollen, andererseits aber mit Wirkstoffen kombiniert wurden, die aufgrund ihrer Labilität oder anderer Gründe bisher (noch) nicht mit einem Pt(II)-Zentrum verknüpft werden konnten.

Zunächst wurden Ruthenium(II)-Konjugate mit Steroiden synthetisiert, die sich an den entsprechenden Pt-Analoga mit hoher SHBG-Bindungsaffinität orientierten, mit dem Ziel, den Einfluss der Ru(η^6 -Aren)-Komponente auf die Affinität im Vergleich zu den Pt-Analoga zu bestimmen. Anstelle der 6-Aminomethylnicotinsäure bei den Pt-Konjugaten wurden bei den Ru(η^6 -Aren)-Komplexen jedoch Isonicotinsäurederivate als monodentate Liganden verwendet. Zur Synthese dieser Liganden wurden die ausgewählten Steroide Estron (**a**) und (Dihydro-)Testosteron (**b,c**) jeweils mit Isonicotinsäure (**236**) unter Yamaguchi-Bedingungen verestert (Abb. 108). Diese Isonicotinate **237** wurden anschließend mit einem halben Äquivalent des jeweiligen Dimers $[\text{Ru}(\eta^6\text{-Aren})\text{Cl}_2]_2$ mit *p*-Cymol oder Benzol als η^6 -Aren-Liganden unter milden Bedingungen zu den Komplexen **238** umgesetzt, die als ockerfarbene bis braune Feststoffe isoliert werden konnten.

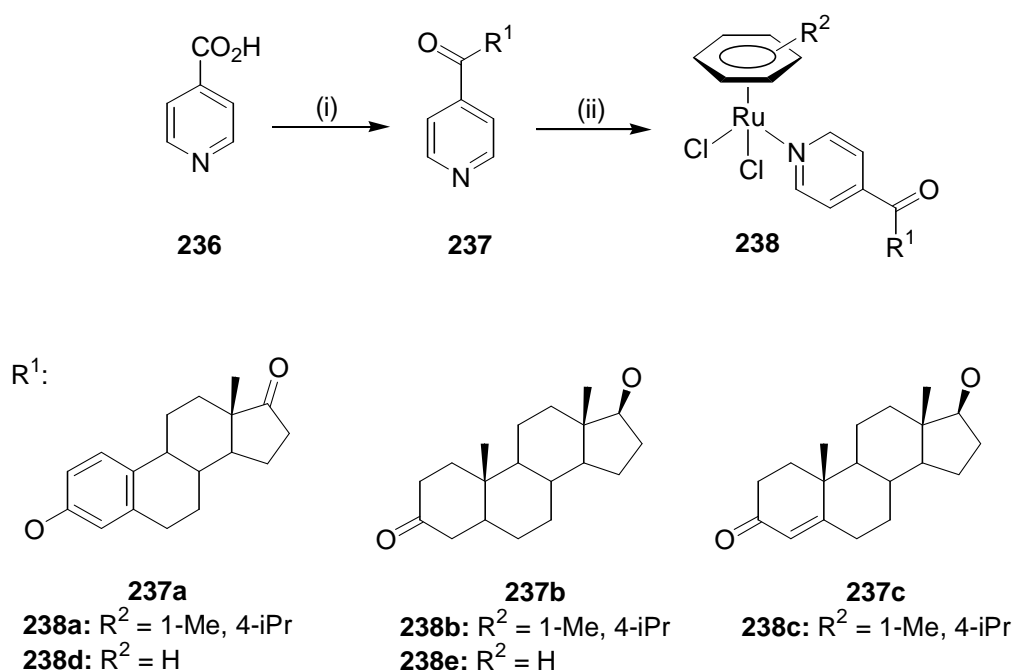


Abb. 108: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, Steroid, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h, 64-95%; (ii) $[\text{Ru}(\text{Cymol})\text{Cl}_2]_2$, DCM, RT, 3 h, 90-94% (für **238a-c**); $[\text{Ru}(\text{Benzol})\text{Cl}_2]_2$, DMF, RT, 3 h, 42-63% (für **238d,e**).

Der kommerziell nicht erhältliche Ausgangsstoff $[\text{Ru}(\eta^6\text{-Benzol})\text{Cl}_2]_2$ seinerseits wurde nach Winkhaus durch Umsetzung von $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ mit 1,3-Cyclohexadien in Ethanol erhalten.^[148] Aufgrund der schlechten Löslichkeit dieser Verbindung in DCM, dem normalerweise für diese Komplexbildungsreaktion verwendeten Lösungsmittel, wurden die $\eta^6\text{-Benzol}$ -Komplexe **238d,e** in DMF hergestellt.

Von den diamagnetischen Ruthenium(II)-Verbindungen **238** konnten aussagekräftige ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren gewonnen werden. Neben den charakteristischen $\text{Ru}(\eta^6\text{-Aren})$ -Aromatensignalen im höheren Feld (zwischen $\delta = 5.0\text{-}5.5$ ppm) im Vergleich zu nichtkoordinierten Aromaten wurde bei den Komplexen eine Tieffeldverschiebung der Pyridin-Protonen des Isonicotinatliganden an Position 2 und 6 beobachtet, welche auf die Koordinierung des $\text{Ru}(\text{II})$ -Zentrums zurückzuführen ist (Abb. 109). Die unter EI-Bedingungen erhaltenen Massenspektren ergaben zwar keine Signale für Molekülionen, es konnten aber die Isonicotinatliganden neben verschiedenen $\text{Ru}(\text{Aren})$ -Fragmenten detektiert werden.

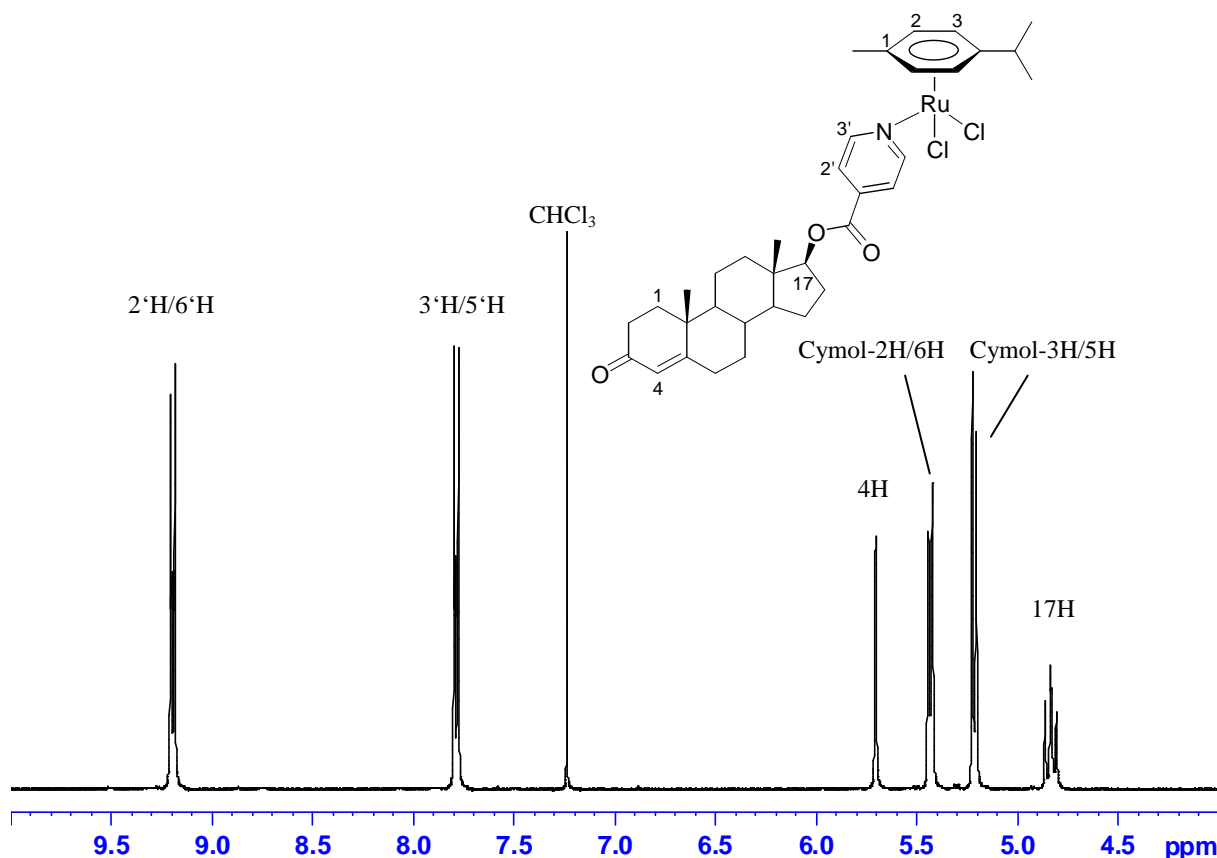


Abb. 109: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **238c** in CDCl_3 .

Neben den Isonicotinsäureestern mit natürlichen Estrogenen und Androgenen wurde der Antitumorwirkstoff Abirateron (**242b**) ebenfalls zur Synthese von Ru(η^6 -Aren)-Konjugaten ausgewählt. Abirateron ist ein halbsynthetisch herstellbares Steroid, welches durch Hemmung von Cytochrom P450_{17 α} die Biosynthese von Androgenen in Prostatatumoren effektiv unterbindet.^[149] Die hohe inhibierende Aktivität von Abirateron basiert auf einer Koordination des Eisenzentrums von Cytochrom P450_{17 α} über den 3-Pyridylrest des Wirkstoffs. Das gut verträgliche Acetat-Prodrug von Abirateron (CB7630, **242a**) befindet sich mittlerweile in klinischen Studien der Phase III bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs, nachdem bereits abgeschlossene Studien unter anderem eine starke Abnahme des Prostata-spezifischen Antigens (PSA), einen sichtlichen Rückgang der Knochenmetastasen und eine deutliche Verbesserung des allgemeinen Befindens der Patienten feststellen konnten.^[150]

Die Synthese von Abirateron konnte, wie in der Literatur beschrieben, ausgehend von Dehydro-*epi*-androsteron (**239**) realisiert werden.^[149] Hierbei wurde zunächst **239** acetyliert und das Acetat **240** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Anwesenheit einer sperrigen Base in das Enoltriflat **241** umgesetzt. Die darauf folgende Suzuki-Kupplung mit Diethyl-(3-pyridyl)-boran führte zum Abirateron-Acetat (**242a**), welches letztlich zu Abirateron (**242b**) verseift werden konnte (Abb. 110).

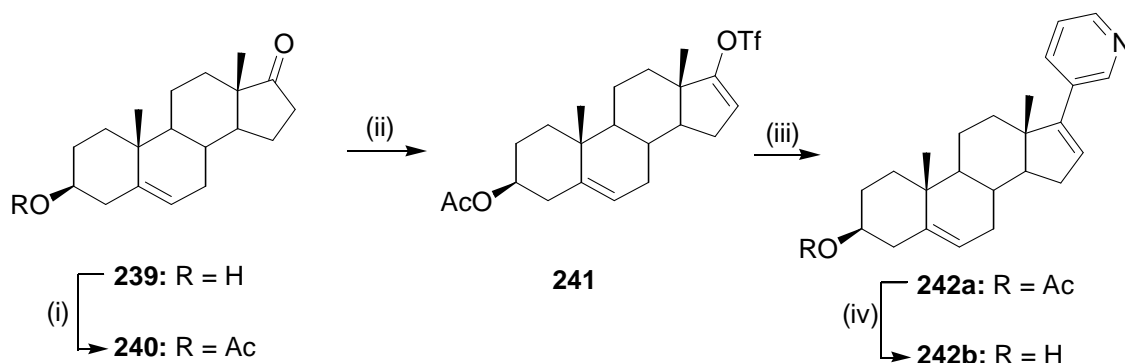


Abb. 110: Reagenzien und Bedingungen: (i) Ac₂O, BF₃-OEt₂, DCM; (ii) Tf₂O, Base, DCM; (iii) 3-PyBEt₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Na₂CO₃, THF/H₂O; (iv) NaOH, MeOH/H₂O.^[149]

Sowohl Abirateron als auch Abirateron-Acetat wurden anschließend mit [Ru(η^6 -*p*-Cymol)Cl₂]₂ zu den entsprechenden Ru(II)-Komplexen **243** umgesetzt (Abb. 111a, nächste Seite). Auch hier ließ sich der Einfluss des Ruthenium-Ions auf den Pyridinrest NMR-spektroskopisch in Form einer Tieffeldverschiebung der ¹H und ¹³C-Signale in direkter Nachbarschaft zum koordinierten Stickstoff beobachten. Zu Vergleichszwecken wurde zusätzlich ein Chlorambucilester **243c** aus **242b** und Chlorambucil synthetisiert (Abb. 111b).

Diese Abirateron-Konjugate **243** werden, wie auch die anderen Steroid-Konjugate **238**, gegenwärtig am *Child and Family Research Institute* in Vancouver von der Arbeitsgruppe von Prof. Geoffrey L. Hammond auf ihre Affinität zum Sexualhormon-bindenden Globulin (SHBG) untersucht.

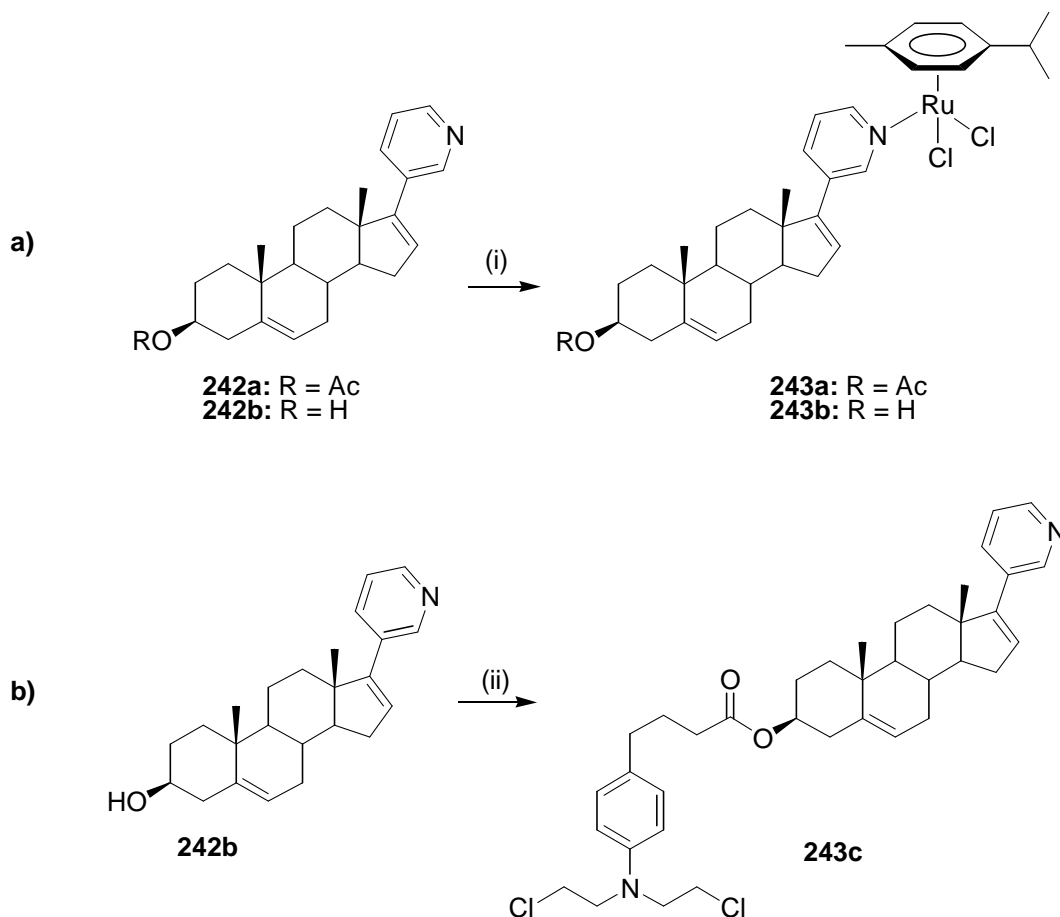


Abb. 111: Reagenzien und Bedingungen: (i) $[\text{Ru}(\text{Cymol})\text{Cl}_2]_2$, DCM, RT, 3 h, 78-96%; (ii) Chlorambucil, Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h, 41%.

Neben diesen Steroid-Ruthenium-Konjugaten mit angestrebter Tumorselektivität wurde ein $\text{Ru}(\eta^6\text{-Aren})$ -Komplex-Konjugat von Digitoxigenin (**244**) hergestellt. Die Droge Digitalis wird bekanntlich seit Langem bei Herzinsuffizienz angewendet. In letzter Zeit mehrten sich aber die Anzeichen, dass herzwirksame Glycoside bösartige Brust- und Nierenkrebserkrankungen vorbeugen und das Rückfallrisiko nach einer Mastektomie deutlich verringern können. Erst kürzlich zeigte eine spanische Arbeitsgruppe, dass Digitoxin und sein Aglykon Digitoxigenin eine hohe cytotoxische Wirkung auf chemoresistente Nierenkrebszellen ausüben. Diese Aktivität basiert vermutlich auf einer Inhibition der Topoisomerase II.^[151] In dieser Hinsicht sind Digitalis-Steroide als Konjugatpartner für Ruthenium-Komplexe

besonders interessant, wurde doch für bestimmte $\text{Ru}(\eta^6\text{-Aren})$ -Verbindungen (z.B. **38**, Abb. 21) ebenfalls eine inhibierende Wirkung auf Topoisomerase II nachgewiesen.

Wie bei den Estrogen- und Androgen-Konjugaten **238** war es auch hier notwendig, einen geeigneten Liganden in Form eines Isonicotinats am Steroid anzubringen. Die Yamaguchi-Methode führte zu einer selektiven Veresterung der sekundären Hydroxygruppe an Position 3. Dieser Isonicotinsäureester **245** konnte mit einem halben Äquivalent $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ zum entsprechenden $\text{Ru}(\text{II})$ -Komplex **246a** umgesetzt werden (Abb. 112). Zu Vergleichszwecken wurde ebenso ein analoger Chlorambucilester **246b** synthetisiert. Die labile tertiäre 14-OH-Gruppe des Digitoxygenins blieb unter diesen Reaktionsbedingungen erhalten, wie aus den ^{13}C -NMR-Spektren der Ester **246** in Übereinstimmung mit Literaturwerten von Digitoxygenin ersichtlich wurde ($\delta = 85.5$ ppm bzw. 83.7 ppm).^[152] Außerdem zeigten die IR-Spektren der Konjugate **246** eine charakteristische OH-Valenzschwingung ($\nu_{\text{max}} = 3455$ cm^{-1} bzw. 3534 cm^{-1}).

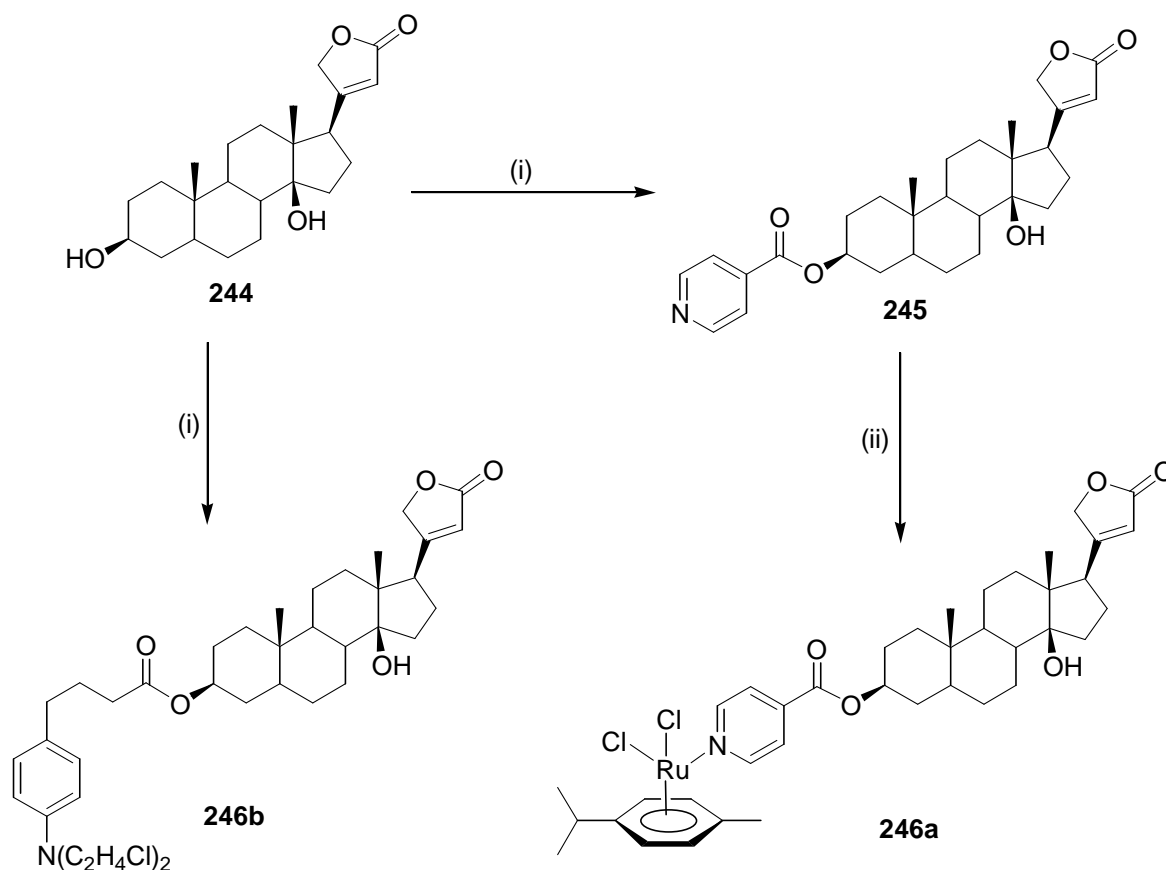


Abb. 112: Reagenzien und Bedingungen: (i) Carbonsäure, Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h, 43% (**245**) bzw. 90% (**246b**); (ii) $[\text{Ru}(\text{Cymol})\text{Cl}_2]_2$, DCM, RT, 3 h, 65%.

Die cytotoxische Aktivität der Ru- und Senf-Konjugate **246** wurde an Melanomzellen 518A2 und Leukämiezellen HL-60 getestet. Beide Verbindungen übten eine hohe Cytotoxizität aus, die vom niedrigen mikromolaren bis in den nanomolaren Bereich, im Besonderen bei den HL-60-Zellen, reichte.^[110] Aufgrund dieser vielversprechenden Ergebnisse werden gegenwärtig weiterführende Tests durchgeführt, um mehr über den Wirkmechanismus dieser Digitoxigenin-Konjugate zu erfahren.

EGFR-Inhibitoren wie das eingangs schon erwähnte Erlotinib (**10**) finden immer häufiger Anwendung bei der Behandlung von schwer therapierbaren Lungen- und Darmkrebs-erkrankungen. Speziell bei Tumoren des Magen-Darm-Trakts konnten Kombinationen von EGFR-Inhibitoren mit Oxaliplatin deutliche Synergie-Effekte erzielen.^[153]

Der zugelassene Wirkstoff Erlotinib gehört zur Klasse der Chinolin-abgeleiteten EGFR-Inhibitoren. Eine andere große Gruppe von EGFR-Inhibitoren stellen die sogenannten Tyrphostine dar. Für eine Verknüpfung mit Ru(η^6 -Aren)-Komplexen wurden die Pyridin-substituierten Tyrphostine RG-13022 (**247a**) und das teils demethylierte Analogon **247b** verwendet (Abb. 113). RG-13022 ist ein bewährter EGFR-Inhibitor mit eindrucksvoller *in-vitro*- und *in-vivo*-Aktivität bei EGFR-abhängigen Tumorarten wie Plattenepithelkarzinomen.^[154]

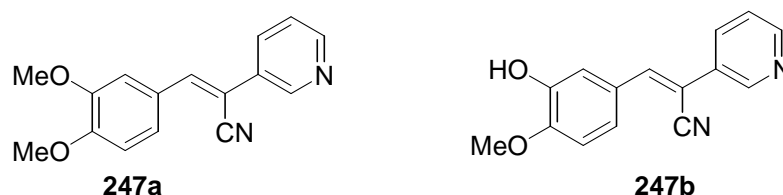


Abb. 113: Strukturen der EGFR-Inhibitoren und Tyrphostin-Derivate **247**.

RG-13022 inhibiert überdies das hormonabhängige Wachstum von Brustkrebszellen, was auf einen bedeutenden Einfluss von RTK-Signalwegen auf die Estrogen-Aktivität schließen lässt.^[155] Das Interesse an entsprechenden Ru-Konjugaten wurde zusätzlich durch den beobachteten Synergie-Effekt des Ruthenium-Komplexes **41** (Abb. 22) in Kombination mit einem EGFR-Antikörper im EGFR-exprimierenden Zervixkarzinom A431 erhöht.^[156]

RG-13022 (**247a**) und dessen Demethyl-Analogon **247b** konnten über eine Knoevenagel-Reaktion von Pyridin-3-ylacetonitril mit Veratrumaldehyd bzw. Isovanillin in heißem Ethanol mit einigen Tropfen Piperidin synthetisiert werden.^[157] Die Liganden **247** wurden anschließend mit dem entsprechenden Dimer $[\text{Ru}(\eta^6\text{-Aren})\text{Cl}_2]_2$ (Aren = *p*-Cymol oder

Toluol) zu den Dichloridoruthenium-Komplexen **248** in hohen Ausbeuten umgesetzt (Abb. 114).

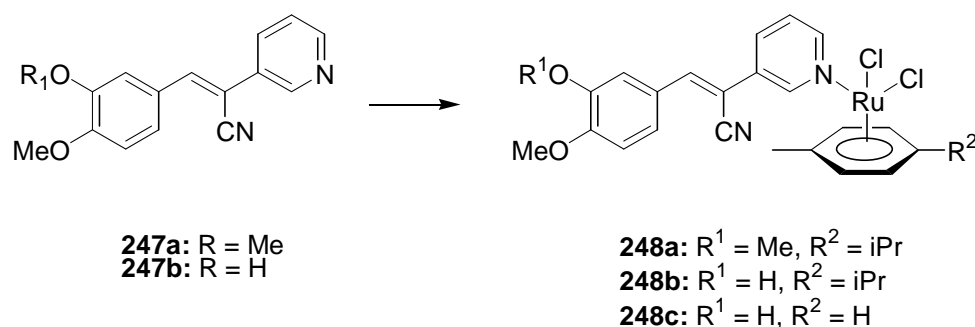


Abb. 114: Reagenzien und Bedingungen: (i) [Ru(Aren)Cl₂]₂, DCM/MeOH, RT, 3 h, 86-91%;

Unter diesen Reaktionsbedingungen wurde das Ru(II)-Zentrum ausschließlich an den Pyridin-Stickstoff koordiniert. Der kommerziell nicht erhältliche Ausgangsstoff [Ru(η⁶-Toluol)Cl₂]₂ wurde in Übereinstimmung mit der Synthese der analogen η⁶-Benzol-Verbindung nach Winkhaus durch Umsetzung von RuCl₃·xH₂O mit 1-Methyl-1,4-cyclohexadien in Ethanol erhalten.^[148]

Charakteristisch für die Verbindungen **248** ist die CN-Schwingung in den jeweiligen IR-Spektren ($\nu_{\max} = 2207\text{-}2210\text{ cm}^{-1}$). Ansonsten finden sich auch bei diesen Ruthenium-Komplexen die im Vergleich zum nichtkoordinierten Liganden typischen Tieffeldverschiebungen in den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren der dem Stickstoff benachbarten Kerne des Pyridinringes.

Die Tyrphostin-Ruthenium-Komplexe **248** werden gegenwärtig am hiesigen Lehrstuhl auf ihre Antitumor-Aktivität untersucht. Erste Ergebnisse am Melanom 518A2 ergaben hier für Komplex **248b** ein schnelleres Einsetzen der cytotoxischen Aktivität im Vergleich zum Ligand **247b**, möglicherweise aufgrund einer besseren Aufnahme des Komplexes **248b** wegen des hydrophoben η⁶-Cymol-Liganden.^[110] Die cytotoxische Wirkung von Ligand **247b** nimmt erstaunlicherweise nicht ab nach erfolgter Komplexbildung an ein Ru(II)-Zentrum, die IC₅₀-Werte beider Verbindungen **247/248b** unterscheiden sich nur unwesentlich beim Melanom 518A2 nach 48 h und bei der Leukämie HL-60 nach 24 h.

2.2.6. Platin-Konjugate mit Tetronsäuren und Metallkomplexe natürlicher Melopline

Biologisch aktive Tetronsäuren konnten aus einer Vielzahl verschiedenster Organismen wie Bakterien, Pilzen, Flechten oder Schwämmen isoliert werden. Besonders interessant sind 3-Acyltetronsäuren, die einerseits starke Metallchelatoren sind, andererseits wegen ihrer stereoelektronischen Ähnlichkeit mit dem Phosphatanion potentielle Inhibitoren von Proteinkinasen und -phosphatasen darstellen.^[158] Der bakterielle Naturstoff RK-682 (*5R*)-**249** ist hierfür ein gutes Beispiel (Abb. 115). Ursprünglich als Tetronat-Salz aus den Stämmen *Actinomycetes* DSM 7357, *Streptomyces* sp. 88-682 und *Streptomyces* sp. AL-462 isoliert, zeigte RK-682 hemmende Wirkung auf medizinisch relevante Ziele wie die HIV-1-Protease, die Heparanase, die dual-spezifische Phosphatase VHR (*vaccinia VH1-related phosphatase*) und die Proteintyrosinphosphatase CD45.^[159-163] Modifikation des Naturstoffs durch Veresterung der primären Alkoholgruppe, z.B. mit carboxyfunktionalisierten Benzophenonen (**250**), konnte die hemmende Wirkung auf die Phosphatase Cdc25B um das Fünffache erhöhen (Abb. 115).^[164]

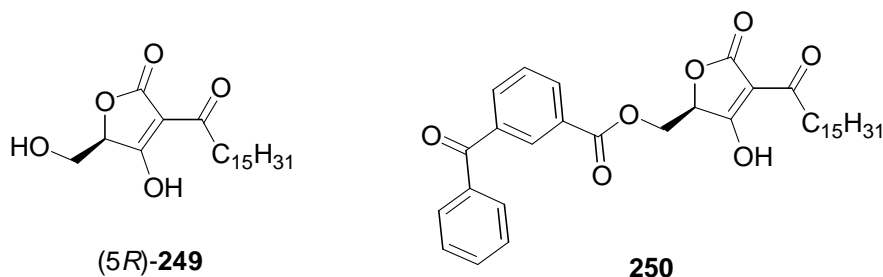


Abb. 115: Strukturen der Proteintyrosinphosphatase-Inhibitoren RK-682 (**249**) und des Benzophenon-Konjugats **250**.

Einfache 3-Acetyltetronsäuren haben wie bereits erwähnt als Abgangsliganden in kationischen (*1R,2R*)-Cyclohexandiaminplatin(II)-Komplexen wie (*5S*)-**27** (TRK-710) Verwendung gefunden (Abb. 15).^[165] Dies führte immerhin zu einer Verbindung, die aufgrund ihrer resistenzbrechenden Wirkung Eingang in klinische Tests fand. Im Gegensatz dazu wurde in dieser Arbeit eine kovalente Verknüpfung von 3-Acyltetronsäuren mit Platinkomplexen angestrebt, um die für die biologische Aktivität relevante Tetronat-Gruppe freizuhalten. Für kovalente Konjugate dieser Art bietet sich RK-682 aufgrund seiner primären Hydroxygruppe an, über die als Ester der andere Wirkstoffpartner angebracht werden kann. Außerdem wurde am hiesigen Lehrstuhl eine effiziente Synthese von RK-682 ausgearbeitet, sodass ausreichende Mengen für weitere Umsetzungen vorrätig waren.^[166]

So konnte Boc-geschützte 6-Aminomethylnicotinsäure mit racemischem RK-682 (**249a**) sowie den 5-Methyldodecanoyl- (**249b**) und 4-Methyldodecanoyl-Analoga (**249c**) selektiv zu den primären Estern **251** über die Yamaguchi-Methode mit Ausbeuten von 30-40% umgesetzt werden, eine Schützung des Tetronsäure-Enols war nicht notwendig. Die Entschützung im Sauren und Reaktion des intermediären HCl-Salzes mit K_2PtCl_4 bei pH 4 ergab die Tetronsäure-Platin-Konjugate **252** mit Stickstoff-koordinierten Pt(II)-Zentralionen.

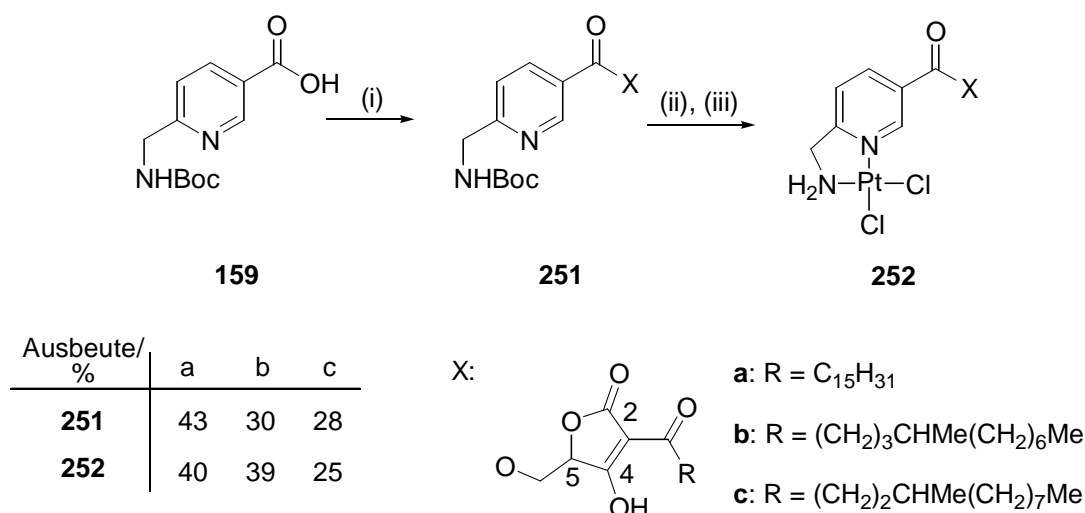


Abb. 116: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et₃N, C₆H₂Cl₃COCl, DMAP, **249**, DMF/Toluol, RT, 16 h; (ii) 4 M HCl/Dioxan, RT, 1 h; (iii) K₂PtCl₄, H₂O/THF, RT, 24 h.

Die IR-Spektren der Komplexe zeigten scharfe Signale für die Carbonyl-Gruppen. Die gut aufgelösten ¹H-NMR-Spektren glichen sehr denjenigen anderer 6-Aminomethylnicotinat-Komplexe mit breiten ¹⁹⁵Pt-Satellitensignalen für das Proton 2-H und die exocyclischen NH₂- und CH₂-Protonen des 6-Aminomethylnicotinats. Die Tieffeldverschiebung des 2-H-Protons des Komplexes im Vergleich zum Pt-freien Liganden war auch hier ersichtlich (z.B. Δδ = -0.7 ppm für **251a/252a**). Auffällig war die geringfügige Tieffeldverschiebung der ¹⁹⁵Pt-Signale der Komplexe **252** [δ = 2445-2449 ppm bezüglich Ξ(¹⁹⁵Pt) = 21.4 MHz] im Vergleich zu ähnlichen Pt(II)-Komplexen (δ ~ 2440 ppm). Die 3-Acyltetronsäure-Komponente der Komplexe **252** übt somit einen leichten entschirmenden Effekt auf das Platin-Zentralion aus. In ersten Biotests konnte aber noch keine nennenswerte Aktivität der Komplexe **252** nachgewiesen werden, weder war ein Einfluss auf das Wanderungsverhalten von Plasmid-DNA im Agarosegel noch eine inhibierende Wirkung auf Darmkrebszellen des Typs HT-29 bis zu einer Wirkstoffkonzentration von 10 μM ersichtlich. Erfolgversprechende Tests zur Bestimmung der Proteinbindungsaffinität bezüglich der Cdc25-Phosphatase oder der Heparanase wurden bisher noch nicht durchgeführt.

3-Acyltetramsäuren, die *N*-Analoge der 3-Acyltetronsäuren, besitzen oftmals ebenfalls bemerkenswerte antibiotische und antineoplastische Eigenschaften, die zumeist auf ihren Fähigkeiten, essentielle Metallkationen komplexieren zu können, basieren. Eine relativ junge Gruppe pharmakologisch interessanter 3-Acyl-*N*-methyltetramsäuren stellen die Melophline dar, welche aus dem in tropischen Gewässern vor Indonesien und Palau vorkommenden Schwamm *Melophlus sarasinorum* in nicht-komplexierter Form isoliert werden konnten (Abb. 117). Die Melophline A (**253a**) und B (**253b**) wurden im Jahr 2000 zuerst isoliert und zeigten cytotoxische Wirkung auf HL-60-Leukämiezellen bei einer Konzentration 0.2-0.4 µg/ml sowie einen Stopp im Zellzyklus *H-ras*-transformierter NIH/3T3-Zellen während der G₁-Phase.^[167] Die im Jahr 2003 publizierten Melophline C-O zeigten zwar zunächst keine cytotoxische Aktivität, vor allem Melophlin C (**253c**) konnte aber mit bemerkenswerter antibiotischer Wirkung auf *Bacillus subtilis* und *Staphylococcus aureus* sowie fungizider Wirkung beim pathogenen Pilz *Candida albicans* aufwarten. Lediglich moderate Wirkung auf diese Organismen zeigten die Melophline G (**253g**) und I.^[168] Zuletzt wurden 2006 die Melophline P-S entdeckt, wobei für Melophlin R eine signifikante Cytotoxizität bei Leukämiezellen des Typs L1210 festgestellt wurde (IC₅₀ = 0.85 µM).^[169]

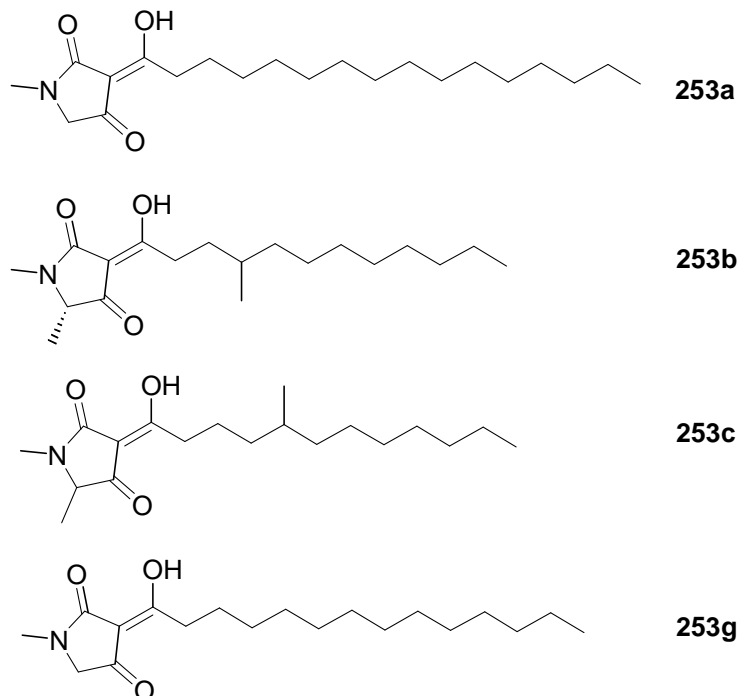


Abb. 117: Strukturen der marinen Naturstoffe Melophlin A (**253a**), B (**253b**), C (**253c**) und G (**253g**).

Ob die bemerkenswerten biologischen Eigenschaften der verschiedenen Melophline von einer Komplexbindung bestimmter Metallionen abhängen, sollte an den sieben mittlerweile synthetisch zugänglichen Melophlin-Vertretern (A-C, G, P-R) untersucht werden.^[170,171] Die

von Schobert und Jagusch entwickelte Totalsynthese sei kurz am Beispiel von Melophlin A (**253a**) erklärt. Sarcosin-*tert.*-butylester (**254**) wird mit dem immobilisierten Ylid Ph₃PCCO und anschließender Behandlung mit TFA zum *N*-Methylpyrrolidin-2,4-dion **255** umgesetzt. Der Palmitoylrest wird über eine Jones-Acylierung eingeführt und der sich hierbei bildende BF₂-Komplex **256a** in kochendem Methanol in das freie Melophlin A (**253a**) überführt (Abb. 118).^[170]

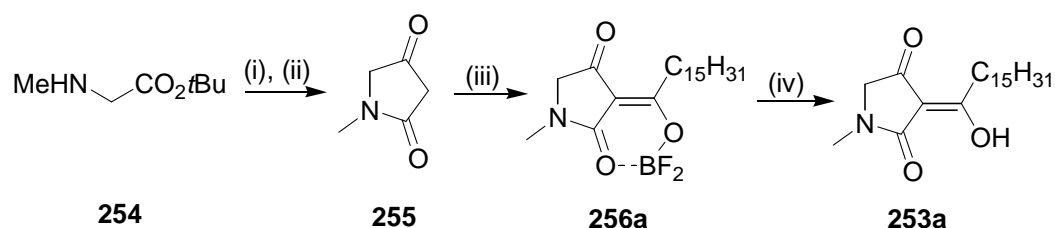


Abb. 118: Reagenzien und Bedingungen: (i) PS-Ph₃PCCO, μ W, THF, 120°C, 30 min; (ii) TFA, RT, 3 h; (iii) Palmitoylchlorid, BF₃-Et₂O, Mikrowelle, 100°C, 45 min; (iv) MeOH, Rückfluss, 2 h.^[170]

Da von Melophlin A eine cytotoxische Aktivität auf Leukämiezellen bekannt war, wurde es zunächst auch als Ligand für essentielle Metallionen wie Ca²⁺, Mg²⁺ und Zn²⁺ herangezogen. Die entsprechenden neutralen Melophlin-A-Komplexe **257a-c** wurden durch Zugabe einer wässrigen Lösung der jeweiligen Metallsalze CaCO₃, Mg(OAc)₂·4H₂O oder Zn(OAc)₂·2H₂O, zu einer methanolischen Lösung von zwei Äquivalenten Melophlin A (**253a**) nach einer kürzlich veröffentlichten Methode zur Synthese von Metallkomplexen mit β -Diketosäuren in hohen Ausbeuten von über 90% hergestellt (Abb. 119).^[172] Analog wurde außerdem der Ca(II)-Komplex **257d** mit dem 3-Myristoyl-Derivat Melophlin G (**253g**) synthetisiert.

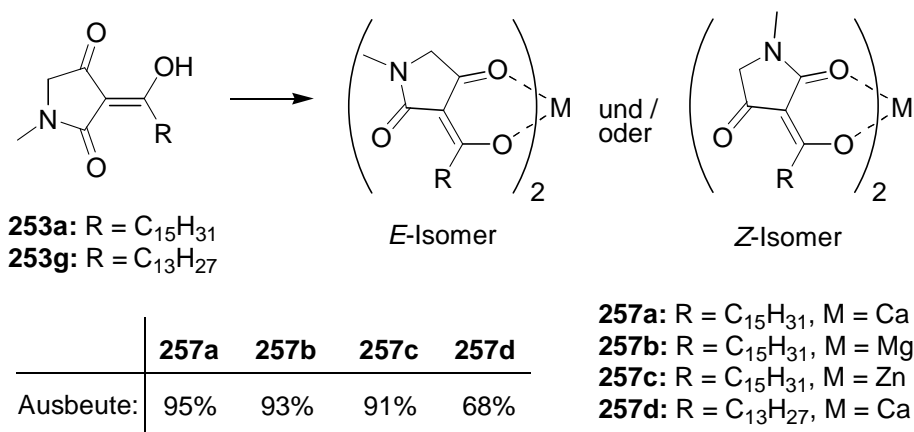


Abb. 119: Reagenzien und Bedingungen: CaCO₃ (für **257a,d**) bzw. M^{II}(OAc)₂ (für **257b**, M = Mg und **257c**, M = Zn), H₂O/MeOH, RT, 30 min.

Die Komplexe **257** wurden als farblose (Ca-Komplexe) bis gelb-orangefarbene (Mg- und Zn-Komplexe) Feststoffe erhalten. Die neutralen Komplexe waren in den meisten organischen Lösungsmitteln und in Wasser unlöslich, gut aufgelöste $^1\text{H-NMR}$ -Spektren konnten aber in $\text{DMSO-}d_6$ erhalten werden. Hier zeigten sich Hochfeldverschiebungen der 5-H und *N*-Methyl-Protonen im Vergleich zu den freien Melophlinen A und G. Dieses Phänomen konnte bereits früher bei einem Komplex des Toxins Tenuazonsäure mit Mg(II) beobachtet werden.^[173]

Die UV-Vis-Spektren der Melophlin-A-Komplexe von Mg(II) und Zn(II) in Methanol wiesen zwei Maxima bei Wellenlängen auf, die den Maxima des freien Melophlins entsprechen (Tab. 7). Die Absorptionskoeffizienten der Bis(Melophlinato)-Komplexe waren naturgemäß höher als bei Melophlin A, jedoch deutlich geringer als der doppelte Wert von freiem Melophlin A, was auf den komplexgebundenen Melophlinat-Zustand hinweist. Die Komplexe blieben demnach auch bis zu sechs Tage lang in dieser methanolischen Lösung ($0.25 \mu\text{M}$) stabil, die UV-Spektren änderten sich in diesem Zeitraum nicht. Die IR-Spektren der Komplexe zeigten starke Banden für die chelatisierten Carbonyle ($\nu_{\text{max}} = 1583\text{-}1597 \text{ cm}^{-1}$) unabhängig von ihrer Keton- oder Amid-Natur sowie eine schwächere Bande für das verbleibende nicht-chelatisierte Carbonyl ($\nu_{\text{max}} = 1647\text{-}1675 \text{ cm}^{-1}$, Tab. 7).

Verbindung	$\lambda_{(\text{max})} (\epsilon)$	$\nu_{\text{max}} (\text{C=O})$ nicht-chelatisiert	$\nu_{\text{max}} (\text{C=O})$ chelatisiert	$\nu_{\text{max}} (\text{C=C})$ chelatisiert
253a	244 (9000), 284 (15000)	-	-	-
257a	-	1657 (w)	1597 (s)	1467 (s)
257b	244 (16960), 283 (20280)	1647 (m)	1590 (s)	1494 (s)
257c	242 (16240), 284 (19640)	1675 (w), 1649 (w)	1583 (s)	1499 (s)
257d	-	1658 (w)	1596 (s)	1467 (s)

Tabelle 7: UV-Absorptionen (Lösungen in Methanol; Wellenlängen [nm], Extinktionskoeffizienten [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]) und Infrarotabsorptionen (ATR, [cm^{-1}]) von Melophlin A und dessen Komplexen. ^a Werte aus Referenz [167].

Die Frequenz von Letzterem erlaubt eine vorläufige Zuordnung der *Z*- und *E*-Konfigurationen in Analogie zur Analyse der IR-Spektren ähnlicher Metallkomplexe der Tenuazonsäure.^[173] Komplexe mit einer Absorptionsbande im typischen Amid-Carbonyl-Bereich, wie der Mg-Komplex und die beiden Calcium-Komplexe, sind sehr wahrscheinlich *E*-konfiguriert mit koordinativ gebundenem Keton-Sauerstoff. Die Zn-Verbindung weist zwei Banden in den typischen Keton- und Amid-Regionen auf und deutet damit eher auf eine nicht näher definierbare Mischung an *E*- und *Z*-Isomeren hin. Daneben wurde einzig beim Mg(II) -Komplex **257b** eine OH-Schwingung beobachtet, der genaue Wassergehalt wurde per

Thermogravimetrie genauer bestimmt und erbrachte schließlich das Ergebnis, dass zwei Wassermoleküle in dieser Verbindung vorliegen. Die unter EI-Bedingungen erhaltenen Massenspektren der Komplexe waren ebenfalls aufschlussreich. Der Mg(II)-Komplex wies in Entsprechung zu den drei dominierenden Isotopen ^{24}Mg , ^{25}Mg und ^{26}Mg drei Signale für das intakte Molekül ohne Wasser auf [$m/z = 724$ (10%), 725 (7%), 726 (7%)]. Daneben konnten weitere intensive Ionen verschiedenen Tetramat-Mg-Fragmenten mit verkleinerten 3-Acyl-Seitenketten zugeordnet werden. Die Zink-Verbindung **257c** ergab hier geringere Intensitäten im Vergleich zum Mg(II)-Analogon. Offensichtlich ist die Bindung des Zinks an das Melophlin A schwächer als die des Magnesiums. Mg^{2+} ist ein hartes Elektrophil, das auch in der Natur hauptsächlich mit Oxoliganden (z.B. Triphosphaten) inerte Komplexe bildet, während Zn^{2+} weichere *N*- und *S*-Liganden wie Histidin oder Cystein bevorzugt.^[11]

Die biologische Aktivität der Melophlin-A-Komplexe **257a-c** wurde in der Arbeitsgruppe Sasse am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig an ausgewählten Tumorarten evaluiert und mit der Wirkung von Melophlin A (**253a**) verglichen.^[174] Die hierfür verwendeten Krebszellen waren das humane Zervixkarzinom KB-3-1, das Nierenkarzinom A-498, die Leukämiezellen U-937 sowie die transformierten Mausfibroblasten L929. Die Mg(II)- und Zn(II)-Komplexe **257b,c** zeigten hier keine Vor- oder Nachteile im Vergleich zu nicht-komplexiertem Melophlin A (Tab. 8).

Verbindung/Zell-Linie	KB-3-1	A-498	U-937	L929
253a	26	20	8.8	24
257a	10	9.4	6.1	8.1
257b	12	8.3	5.4	12
257c	10	9.8	3.9	12

Tabelle 8: Über MTT-Tests erhaltene inhibierende Konzentrationen IC_{50}^a (in μM nach 5 Tagen Inkubationszeit) von Melophlin A (**253a**) und dessen Metallkomplexen auf die Krebslinien KB-3-1 (humanes Zervixkarzinom), A-498 (Nierenkarzinom), U-937 (Leukämie) und L929 (transformierte Mausfibroblasten).^[174]

Dagegen zeigte der Ca(II)-Komplex **257a** bei den transformierten Mausfibroblasten L929 eine erhöhte Aktivität im Vergleich zu freiem Melophlin A, während die Leukämie-Zelllinie in geringerem Umfang anspricht.^[174] Möglicherweise führt eine Dissoziation des Ca^{2+} -Ions vom Melophlin A zu einem erhöhten toxischen Effekt auf die transformierten Fibroblasten bzw. der geringeren Aktivität in den Leukämiezellen. Freies Ca^{2+} ist ein bekannter *second messenger* mit Einfluss auf Signaltransduktionswege, die Zellwachstum und Apoptose sowohl bei gesunden als auch bei Krebszellen steuern können.^[3] Im Großen und Ganzen bleibt also

die Wirkungsverstärkung durch Ca^{2+} bei den transformierten Fibroblasten L929 am Ende stehen. Die Mg(II)- und Zn(II)-Ionen zeigten wie gesehen keinen signifikanten Einfluss auf die cytotoxische Aktivität von Melophlin A, könnten aber gerade deshalb für die Herstellung wasserlöslicher Melophlin-A-Verbindungen Verwendung finden.

Melophlin C (**253c**) zeigt bessere Wirkung als Melophlin A sowohl bei den beschriebenen Tumorzellen als auch bei bestimmten Bakterien.^[171] Melophlin C wurde deshalb als Ligand für Metallionen verwendet, die ihrerseits Antitumor-Aktivität erwarten lassen, wie z.B. Ga(III)-, La(III)- oder Ru(II)-Ionen, Letztere in Form von $\text{Ru}(\eta^6\text{-Aren})$ -Komplexen. Die Ga(III)- und La(III)-Komplexe mit Melophlin C (**258a,b**) wurden durch Umsetzung der Nitrat-Salze $\text{Ga}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ und $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ mit drei Äquivalenten Melophlin C und Triethylamin erhalten (Abb. 120).

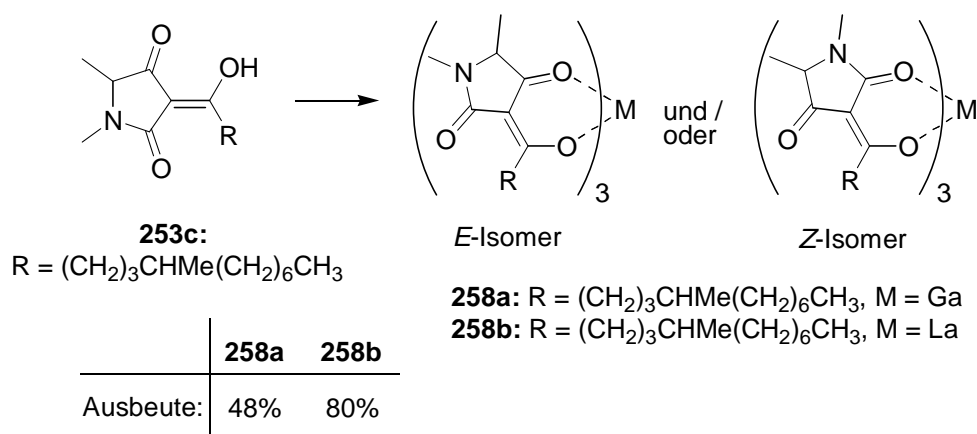


Abb. 120: Reagenzien und Bedingungen: $\text{M}^{\text{III}}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**258a:** M = Ga; **258b:** M = La), $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, RT, 30 min.

Ein Ruthenium(II)(η^6 -Aren)-Komplex **258c** mit (5S)-Melophlin C als *O,O*-Chelatligand wurde in einer Ausbeute von 78% durch Reaktion des Letzteren mit Triethylamin und einem halben Äquivalent $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ hergestellt (Abb. 121). Der Ru-Komplex **258c** wurde hierbei als brauner Feststoff erhalten.

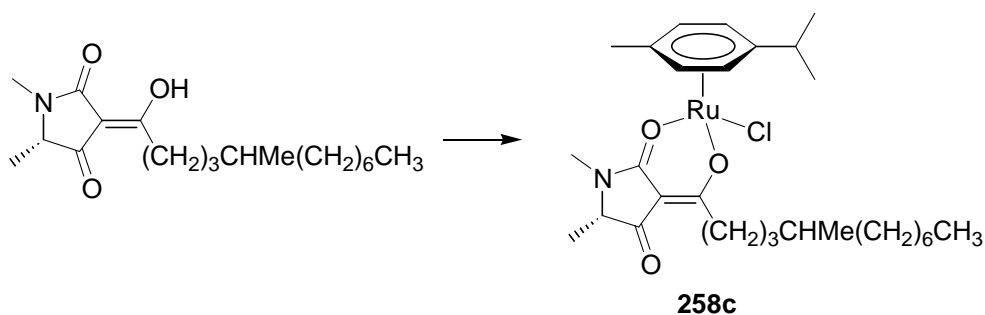


Abb. 121: Reagenzien und Bedingungen: Et_3N , $[\text{Ru}(\text{Cymol})\text{Cl}_2]_2$, DMF, RT, 3 h, 78%.

Die UV-Spektren der Melophlin-C-Komplexe **258** zeigten Maxima bei 284-286 nm, die dem Melophlin C entsprachen, allerdings auch hier mit verminderter Absorption im Vergleich zum freien Melophlin, was auf einen Metall-gebundenen Melophlinat-Zustand hinwies (Tab. 9). Die Melophlin-C-Komplexe **258** zeigten sich wie die Komplexe von Melophlin A (**257**) in methanolischer Lösung über sechs Tage hinweg stabil, die Absorptionsspektren ließen keinerlei Veränderungen erkennen.

Von den Melophlin-C-Komplexen **258** konnten aufgrund der guten Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln ^{13}C -NMR-Spektren erhalten werden. Im Falle der Ga(III)- und La(III)-Komplexe **258a,b** konnte eine Tieffeldverschiebung der CO-Kohlenstoffe, hauptsächlich des C-1'-Kohlenstoffs, im Vergleich zum freien Melophlin C beobachtet werden. Das ^1H -NMR-Spektrum von **258c** wies auf ein nicht näher spezifizierbares Isomergemisch dreier Verbindungen im Verhältnis von 5:4:1 hin. Die EI-Massenspektren unterschieden sich in mancher Hinsicht. Während für den Ga(III)-Komplex **258a** kein Molekül-Ion nachweisbar war, konnten vom La(III)-Komplex **258b** und dem Ru(II)-Komplex **258c** entsprechende Signale verzeichnet werden, im Falle des Ruthenium-Komplexes als Signalschar der dominierenden Ru-Isotope. Außerdem konnten aussagekräftige Signale von Metall-Tetramat-Fragmenten von **258b** und **258c** ausgemacht werden. Dies deutet auf eine gewisse Stabilität dieser Komplexe im Gegensatz zum Gallium-Derivat **258a** hin. Die IR-Spektren der Melophlin-C-Komplexe konnten in Analogie zu den Komplexen von Melophlin A Hinweise auf die Konfiguration des 3-Acyltetramat-Liganden geben. Während die Lanthan(III)-Verbindung **258b** ähnlich wie der Zink(II)-Komplex **257c** zwei schwache Banden in den typischen Amid- und Ketonregionen zeigte und daher ein Gemisch der *E*- und *Z*-Isomere darstellt, konnten die Gallium(III)- und Ruthenium(II)-Verbindungen starke Absorptionen im höheren Keton-Carbonyl-Bereich aufweisen und sind somit als vorwiegend *Z*-konfiguriert anzusehen (Tab. 9).

Verbindung	$\lambda_{(\text{max})}$ (ϵ)	ν_{max} (C=O) nicht-chelatisiert	ν_{max} (C=O) chelatisiert	ν_{max} (C=C) chelatisiert
253c^a	248 (7940), 286 (13180)	–	–	–
258a	284 (14040)	1695 (m), 1644 (w)	1585 (s)	1497 (s)
258b	246 (13520), 286 (18760)	1674 (w), 1650 (w)	1586 (s)	1484 (s)
258c	230 (19640), 286 (8600)	1670 (s)	1587 (s)	1480 (s)

Tabelle 9: UV-Absorptionen (Lösungen in Methanol; Wellenlängen [nm], Extinktionskoeffizienten [$\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$]) und Infrarotabsorptionen (ATR, [cm^{-1}]) von Melophlin C und dessen Komplexen **258**. ^a Werte aus Referenz [168].

Die Melophlin-C-Komplexe **258** wurden wie die Melophlin-A-Verbindungen **257** an vier verschiedenen Tumor-Zelllinien des Helmholtz-Zentrums in Braunschweig getestet. Die an sich schon gute aber wenig selektive Wirkung von Melophlin C konnte in den Koordinationsverbindungen zum Teil erheblich verbessert werden. Hierbei zeigten die drei neuen Melophlin-C-Komplexe eine deutliche Präferenz für das Nierenkarzinom A-498 und die Leukämie U-937, wobei der Lanthankomplex **258b** ($IC_{50} = 0.54 \mu\text{M}$ bzw. $0.4 \mu\text{M}$) und der Rutheniumkomplex **258c** ($IC_{50} = 1.0 \mu\text{M}$ bzw. $1.3 \mu\text{M}$) am besten abschnitten. Die Wirkung auf die transformierten Mausfibroblasten L929 war im Vergleich dazu vier- bis fünfmal geringer (Tab. 10).

Verbindung/Zell-Linie	KB-3-1	A-498	U-937	L929
253c	3.7	3.7	2.8	3.4
258a	7.7	2.7	4.0	7.7
258b	1.9	0.54	0.4	2.5
258c	2.2	1.0	1.3	3.9

Tabelle 10: Über MTT-Tests erhaltene inhibierende Konzentrationen IC_{50}^a (in μM nach 5 Tagen Inkubationszeit) von Melophlin C (**253c**) und dessen Metallkomplexen **258** auf die Krebslinien KB-3-1 (humanes Zervixkarzinom), A-498 (Nierenkarzinom), U-937 (Leukämie) und L929 (transformierte Mausfibroblasten).^[174]

Dieser Gewinn an Selektivität ist besonders erwähnenswert, gehört doch der Nierenkrebs A-498 zu jenen Krebsarten, die den ABC-Transporter Pgp exprimieren, eine Membranpumpe, die bestimmte Ruthenium-Wirkstoffe eliminieren kann.^[30] Sadler et al. fanden heraus, dass $\text{Ru}(\eta^6\text{-Aren})$ -Komplexe mit sperrigen unpolaren *N,N*-Chelatliganden wie 1,2-Diaminobenzol schlechtere Substrate für den Pgp-Transporter bildeten und auf diese Weise die Kreuzresistenz zu Doxorubicin und anderen Wirkstoffen brechen konnten.^[30] Dies könnte auch eine Erklärung für das gute Abschneiden von **258c** auf die Pgp-exprimierenden A-498-Zellen sein, hier hervorgerufen durch ein raumgreifendes Melophlin C als *O,O*-Chelatligand. Ebenso ist mit KP772 (**50**, Abb. 25) ein Lanthankomplex bekannt, der re-sensitivierende Effekte auf MDR-positive Zellen gezeigt hat und nebenbei als Ribonukleotidreduktase-Inhibitor agiert.^[39] Ob der Lanthankomplex **258b** ähnliche Wirkmechanismen initiiert ist zum jetzigen Zeitpunkt aber noch offen.

Im Gegensatz zu Melophlin A konnte für Melophlin C neben der antitumoralen Aktivität auch eine moderate antibiotische Wirkung auf die Gram-positiven Bakterien *Staphylococcus aureus* und *Mycobacterium phlei* sowie auf das Gram-negative Bakterium *E. coli tolC* beobachtet werden.^[171] Die Melophlin-C-Komplexe **258** konnten darüber hinaus auch bei

dem Melophlin-C-resistenten Gram-positiven Bakterium *Micrococcus luteus* eine sichtbare Wirkung erzielen.^[174] Generell schnitt in diesen Tests der Gallium-Komplex **258a** im Vergleich zu den anderen Komplexen besser ab und konnte auch die Wirkung von Melophlin C bei *M. phlei* übertreffen. Interessanterweise waren bis auf *E. coli tolC* alle anderen getesteten Gram-negativen Bakterien (*K. pneumoniae* und *P. aeruginosa*) resistent gegen die Melophlinverbindungen. Dies ist in Übereinstimmung mit anderen einfachen 3-Acyltetramat-Verbindungen, die ebenfalls eine deutliche Präferenz für Gram-positive Bakterien gezeigt haben.^[175]

Dennoch bleibt trotz dieser sichtbaren antibiotischen Wirkung der Melophlin-C-Komplexe die äußerst gute antitumorale Aktivität der La(III)- und Ru(II)-Komplexe **258b** und **258c** vor allem auf den Nierenkrebs A-498 als wichtigstes Ergebnis dieser Studien am Ende stehen und rechtfertigt daher weitere Forschungen auf diesem Gebiet, sei es die Synthese weiterer Tetramat-Lanthan- bzw. Tetramat-Rutheniumkomplexe oder die Aufklärung der zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen der bereits vorhandenen vielversprechenden Metallverbindungen.

2.3. Spirocyclopropan-Alkylanzien

2.3.1. Beiträge zur Synthese von Spirocyclopropan-Konjugaten mit alkylierenden und metallierenden Verbindungen

Spirocyclopropan-Verbindungen haben mit der Entdeckung der äußerst cytotoxischen Duocarmycine (**70**, **71**, Abb. 32) und Illudine (**92**, **93**, Abb. 37) ein zunehmendes Interesse seitens der Onkologie erfahren. Der ungewöhnliche, meist durch vorgelagerte enzymatische Reaktionen ausgelöste Reaktionsmechanismus, der sich von dem der meisten klassischen Alkylanzien und Kampfgasabkömmlingen in vielerlei Hinsicht unterscheidet, verspricht eine Überwindung klassischer Resistenzmechanismen. Das Potential dieser Substanzklasse wird durch den Erfolg des Illudin-Abkömmlings Irofulven (**100**, Abb. 40) belegt, welches bis in klinische Tests der Phase III vordringen konnte.

Da die natürlichen Spirocyclopropane, wenn nicht direkt auf mühsame Weise aus der biologischen Quelle isoliert, nur über vielstufige Synthesen zugänglich sind, wurde zunächst versucht, einfache synthetische Hydroxy-funktionalisierte Spirocyclopropan-Verbindungen herzustellen. Diese wurden dann als Modellverbindungen für weitere Konjugate mit Metallkomplexen oder *N*-Losten verwendet.

Eine Möglichkeit, Spirocyclopropane herzustellen, ist die Rh-katalysierte Zersetzung von 2-Diazoketonen bei massivem Überschuss an Olefin.^[176] So wurde ausgehend von 4-Hydroxycyclohexanon (**259**) über die TBDMS-geschützte Form **260** mittels Natriumethanolat und Ameisensäureethylester und das hierbei entstehende Zwischenprodukt **261** zunächst das 2-Diazocyclohexanon **262** durch Reaktion von **261** mit *p*-Toluolsulfonsäureazid erhalten (Abb. 122).

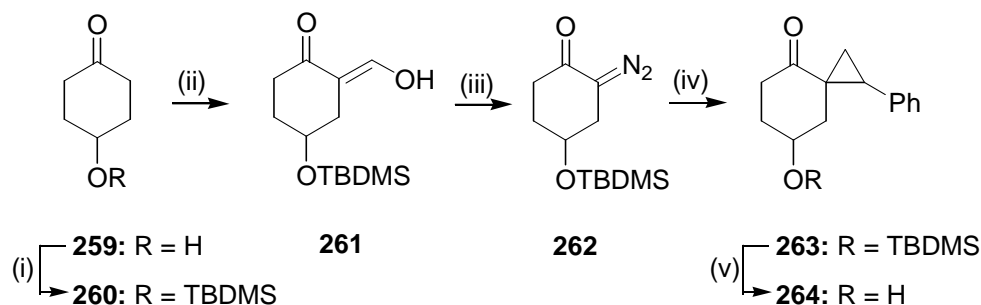


Abb. 122: Reagenzien und Bedingungen: (i) TBDMSCl, DMAP, Et₃N, DMF, 24 h, 59%; (ii) NaOEt, HCO₂Et, THF, RT, 24 h, 50%; (iii) *p*-TsN₃, Et₃N, DCM, RT, 24 h, 40%; (iv) Rh₂(OAc)₄, Styrol, 24 h, RT, 62%; (v) TBAF, THF, RT, 2 h, 59%.

Die Diazo-Verbindung **262** konnte anschließend in Styrol gelöst in Anwesenheit katalytischer Mengen von $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ zum Phenyl-substituierten Spirocyclopropan **263** in einer Ausbeute von 62% umgesetzt werden. Den NMR-Spektren zufolge lag **263** als Diastereomerenpaar im Verhältnis von 3:1 vor, eine weitere Auftrennung wurde nicht durchgeführt. Die Silyl-Schutzgruppe von **263** wurde schließlich mit TBAF entfernt, was zur gewünschten Zielverbindung, dem Hydroxy-funktionalisierten Spirocyclopropan **264**, führte. Diese Verbindung konnte mit Boc-geschützter 6-Aminomethylnicotinsäure (**159**) nach Yamaguchi erfolgreich zum Ester **265** umgesetzt werden. Die darauffolgende Entschützung mit 4M HCl in Dioxan und die Umsetzung mit K_2PtCl_4 ergaben jedoch den Platinkomplex **266**, welcher anstelle eines Spirocyclopropylketons einen Furanring aufwies (Abb. 123).

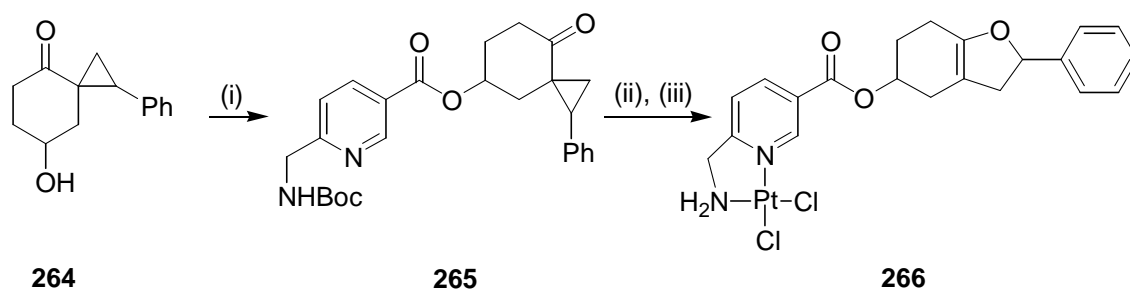


Abb. 123: Reagenzien und Bedingungen: (i) **159**, Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h, 77%; (ii) 4 M HCl/Dioxan, RT, 1 h; (iii) K_2PtCl_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$, RT, 24 h, 35%.

Offenbar unterlief bereits bei der Entschützung im Säuren der Cyclopropanring von **265** einer Ringöffnung (**265a**) mit darauffolgendem Ringschluss mit der benachbarten Carbonyl-Gruppe zu einem entschützten Dihydrofuran-Intermediat (**265b**), welches letztlich mit K_2PtCl_4 zum Platinkomplex **266** umgesetzt wurde (Abb. 124).

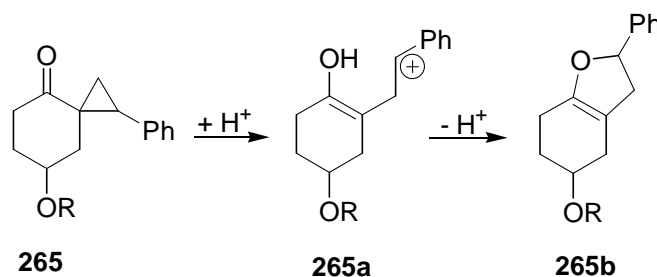


Abb. 124: Mutmaßlicher Mechanismus der Dihydrofuranring-Bildung aus dem α -Spirocyclopropylketon **265** im Säuren.

Weitere Bemühungen, Konjugate mit dem Alkohol **264** zu synthetisieren, wurden aufgegeben, zumal es in der Zwischenzeit am hiesigen Lehrstuhl gelang, den Naturstoff

Illudin M (**92**) im Gramm-Maßstab aus dem Kulturmedium des Pilzes *Omphalotus olearius* zu isolieren.^[177] Daher wurde im Folgenden versucht, dieses natürliche bioaktive Spirocyclopropan-Derivat mit anderen DNA-schädigenden Komponenten zu verknüpfen.

Da die Synthese von Pt(II)-Komplexen wie **266** eine Schützung der Aminogruppen verlangt, deren Entschützung wiederum, je nach Art der Schutzgruppe im sauren, basischen oder reduktiven Milieu, zwangsläufig zu Reaktionen mit dem Illudin-Gerüst führen würde, wurde die Strategie nun verändert mit dem Ziel, Dichloridoruthenium(η^6 -Aren)-Komplexe als Dichloridoplatin-Analoga zu verwenden, um auf diese Weise die Schutzgruppen-Chemie zu umgehen. Hier ist theoretisch, wie bereits am Beispiel der entsprechenden Steroid-Konjugate ersichtlich wurde, anstelle eines Chelatliganden ein monodentater Pyridin-Ligand ausreichend, um die jeweiligen Ru(η^6 -Aren)-Komplexe in guten Ausbeuten zu erhalten. Allerdings führte auch diese Strategie in eine Sackgasse, da bereits der Isonicotinsäureester **267** von Illudin M so reaktiv war, dass kein sauberes Produkt erhalten werden konnte, weil der vorhandene Pyridinring bereits in erheblichem Maße das Illudin-Molekül angegriffen hatte (Abb. 125).

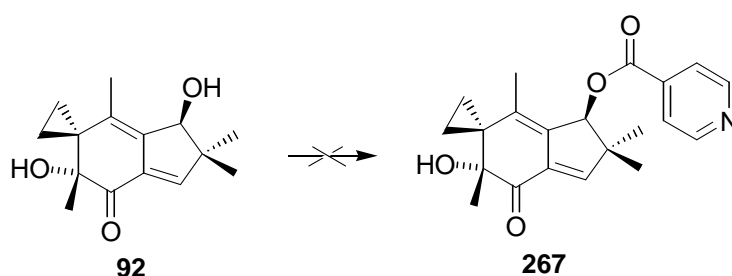


Abb. 125: Reagenzien und Bedingungen: **236**, Et₃N, C₆H₂Cl₃COCl, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h.

So wurde vorerst von weiteren möglichen Metall-Konjugaten Abstand genommen und stattdessen versucht, klinisch relevante Alkylanzien, die einen anderen Wirkmechanismus als die Illudine besitzen, mit Letzteren zu verknüpfen. Ein relativ einfach strukturiertes und in der Klinik seit langem eingesetztes Beispiel ist der *N*-Lost Chlorambucil (**1**), der in dieser Arbeit bereits als Komponente von Menthol- (**181c**, Abb. 81), Steroid- (**246b**, Abb. 112) und Betulinsäure-Konjugaten (**200**, Abb. 91) aufgetreten ist. Chlorambucil konnte erfolgreich mit Illudin M über die Yamaguchi-Methode zum Ester **268** in einer Ausbeute von 66% umgesetzt werden (Abb. 126, nächste Seite). Hierbei wurde selektiv die sekundäre Hydroxygruppe von Illudin M verestert. Die Analyse von **268** erbrachte eine deutliche Tieffeldverschiebung des 3-H-Protons im ¹H-NMR-Spektrum von **268** ($\delta = 5.66$ ppm) im Vergleich zum freien Illudin M ($\delta = 4.35$ ppm) aufgrund der eingeführten Estergruppe an dieser Position.^[178] Das IR-

Spektrum von **268** zeigte eine Esterbande ($\nu_{\max} = 1726 \text{ cm}^{-1}$) neben der Ketonbande ($\nu_{\max} = 1696 \text{ cm}^{-1}$) sowie das OH-Signal der tertiären Hydroxygruppe ($\nu_{\max} = 3495 \text{ cm}^{-1}$).

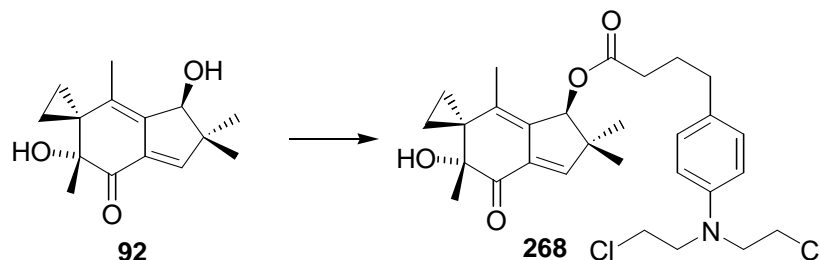


Abb. 126: Reagenzien und Bedingungen: **236**, Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h, 66%.

Zu Vergleichszwecken wurde ein synthetisches Spirocyclopropan-Derivat **270** für eine Verknüpfung mit Chlorambucil ausgewählt (Abb. 127).^[179,180] Spirocyclopropane dieser Art sind von Interesse, da sie nachgewiesenermaßen alkylierend wirken und außerdem mit bestimmten Aminen zu herbiziden Wirkstoffen reagieren können.^[180,181]

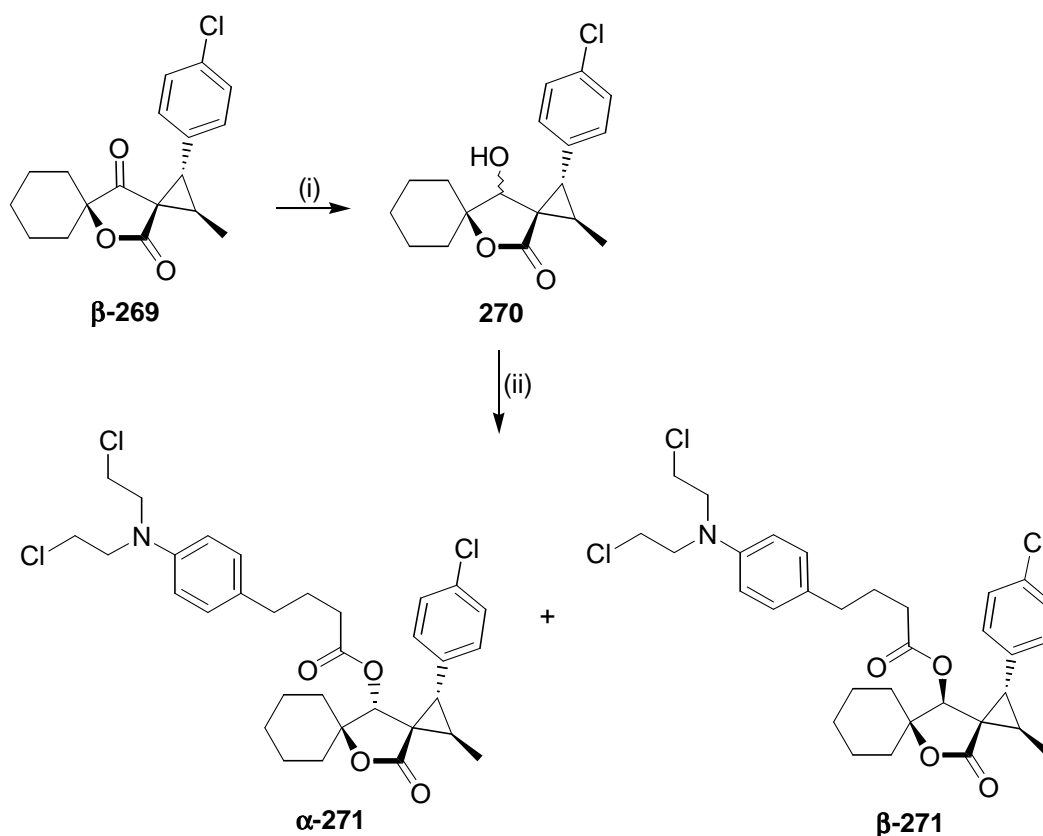


Abb. 127: Reagenzien und Bedingungen: (i) NaBH_4 , MeOH, RT, 2 h, 40%; (ii) **1**, Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h, 69%.

Die Reduktion des Furan-2,4-dion-Diastereomers **β -269** mit NaBH_4 führte zum sekundären Alkohol **270** als 1:3-Mischung der Diastereomere α and β , die nicht weiter aufgetrennt wurde.^[182] Dieser Alkohol **270** wurde wie vorher bereits der Illudin-M-Ester **268** über die

Yamaguchi-Methode mit Chlorambucil zum Ester **271** umgesetzt (Abb. 127). Die entstehenden Ester-Diastereomere α -**271** and β -**271** konnten auf dieser Stufe chromatographisch getrennt werden, wobei das in geringerer Menge anfallende α -**271** (18%) als farbloses Öl und das Hauptprodukt β -**271** (51%) als farbloser Feststoff erhalten werden konnten.

Aufschlussreich sind die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden Chlorambucil-Ester, die Aussagen über die Stereochemie am neuen Stereozentrum an Kohlenstoff 4 des Dispirolactons zulassen. Die chemische Verschiebung der Butyl-Protonen der Chlorambucil-Komponente von **271** ist im Falle des β -Diastereomers im Vergleich zum α -Diastereomer gegen Hochfeld verschoben. Dies lässt sich nur durch eine Abschirmung der Butyl-Protonen durch den räumlich nahestehenden *p*-Chlorphenylrest im β -Diastereomer erklären. Gleichzeitig ist das Signal für das 4-H-Proton beim β -Diastereomer ($\delta = 5.08$ ppm) im Vergleich zum α -Diastereomer ($\delta = 4.67$ ppm) deutlich tieffeldverschoben (Abb. 128).

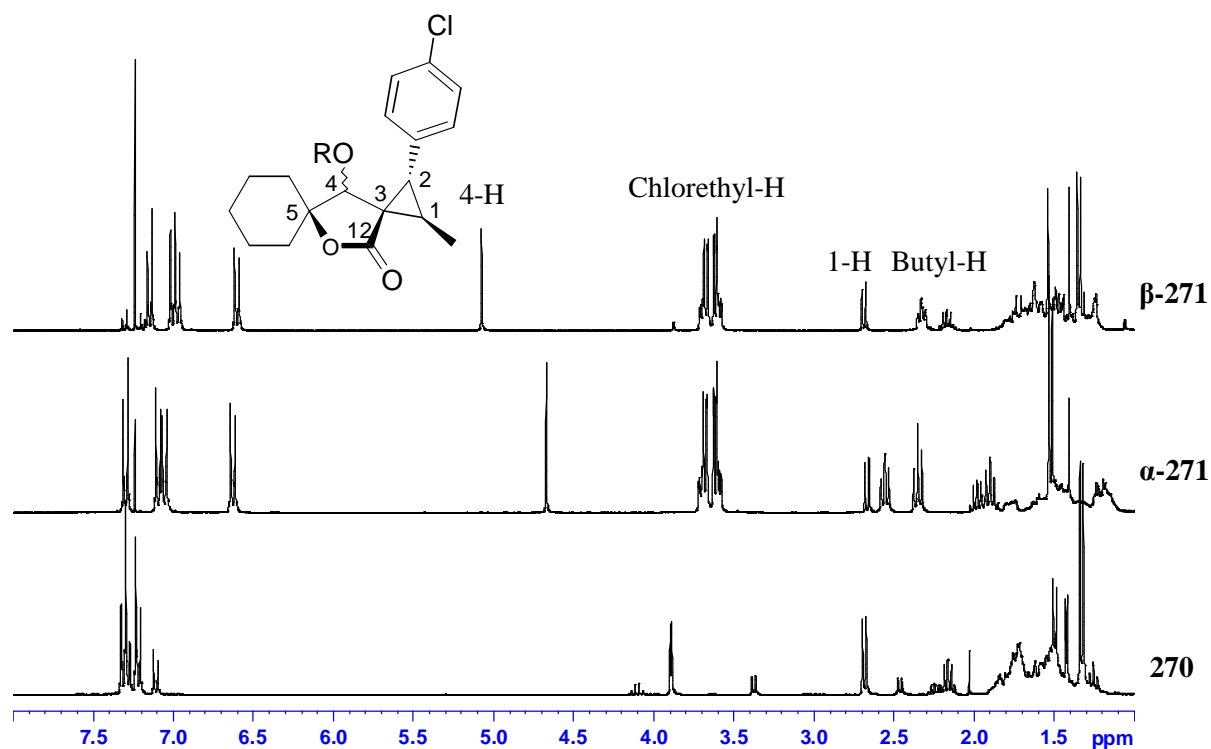


Abb. 128: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Alkohols **270** und der beiden Ester-Diastereomere von **271** in CDCl_3 .

Diese spektroskopischen Ergebnisse stimmen mit der Annahme überein, dass bei der Reduktion von **269** mit NaBH_4 der Angriff des Hydrid-Ions am prochiralen Carbonyl-Kohlenstoff von **269** bevorzugt von der vom Chlorphenyl-Substituenten abgewandten Si-

Seite (in der Abbildung von unten) unter Bildung des hauptsächlich entstehenden β -Diastereomers von **270** erfolgt, da der Phenylrest den Angriff des Hydrids von der entgegengesetzten Seite erschwert (Abb. 129).

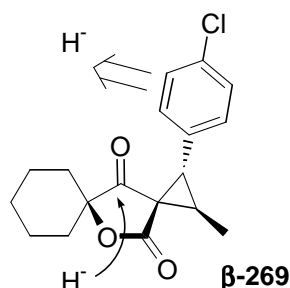


Abb. 129: Schematische Darstellung des Einflusses der Cyclopropyl-Substituenten auf die Reduktion von β -**269** mit NaBH_4 .

Erste Biotests ergaben, dass das β -Diastereomer von **271** immerhin moderate Wirkung auf Melanomzellen des Typs 518A2 ($\text{IC}_{50} = 37 \mu\text{M}$) zeigte, während Leukämiezellen HL-60 nicht ansprachen.^[110] Ungleich besser schnitt aber das Illudin-Konjugat **268** ab. In einer durch die Arbeitsgruppe Ocker an der Uniklinik Erlangen durchgeführten Studie an den beiden Tumorzelllinien Panc-1 (Pankreaskarzinom) und HT-29 (Darmkrebs) sowie dem normalen, gesunden Hautfibroblasten HF besaß **268** zwar bei einer Wirkstoff-Konzentration von $1 \mu\text{M}$ eine geringere cytotoxische Grundaktivität als Illudin M. Während allerdings Illudin M bei dieser Konzentration Krebszellen wie gesunde Hautfibroblasten gleichermaßen unselektiv abtötete, zeigte das Chlorambucil-Konjugat **268** bei dem Pankreaskrebs Panc-1 eine mehr als doppelt so starke cytotoxische Wirkung und eine vier- bis sechsmal so hohe Apoptoseinduktion als bei den anderen beiden getesteten Zellarten.^[177] Dieser Gewinn an Selektivität vor allem im Hinblick auf die gesunden Fibroblasten ist von besonderer Relevanz und rechtfertigt weitere Forschungen an Ester-Konjugaten von Illudin M, deren Ergebnisse im nächsten Kapitel ausführlich dargelegt werden.

2.3.2. Tumor-selektive Ester von Illudin M

Das nachteilige Toxizitätsprofil der Illudine M und S (**92**, **93**) verhinderte ihre klinische Anwendung trotz vielversprechender *in-vitro*-Aktivität gegen kultivierte Tumorzellen.^[52] Verschiedene Anstrengungen, die Toxizität der Illudine zu verringern, führten wie bereits eingangs erwähnt unter anderem zur Synthese von Irofulven (**100**), welches in fortgeschrittene Phasen klinischer Testung vordringen konnte.^[53-59] Allerdings zeigte Irofulven in vielen dieser Studien keine Vorteile gegenüber klassischen Wirkstoffen, im

Gegenteil wurden schwere Nebenwirkungen nach Hochdosis-Therapien diagnostiziert, z.B. Augenschäden bei Brustkrebspatientinnen.^[60] Das Ziel dieser Arbeit bestand nun darin, Illudin M durch geeignete Derivatisierung mit anderen biologisch aktiven Substanzen in Verbindungen zu überführen, welche die cytotoxische Aktivität von Illudin M bei gleichzeitig erhöhter Selektivität hinsichtlich Tumorzellen konservieren.

Das Chlorambucil-Konjugat **268** konnte wie im vorherigen Kapitel gezeigt bereits eine gewisse Selektivität hervorrufen. Offenbar führt eine Veresterung der sekundären Hydroxygruppe von Illudin M bereits zu einem deutlichen Rückgang der unspezifischen Toxizität. Um die Selektivität zu erhöhen wurden nun zunächst essentielle Fettsäuren ausgewählt, die ähnlich wie bei Verbindung **268** mit der sekundären Hydroxygruppe des Illudins verestert entsprechende Konjugate liefern sollten.

Polyungesättigte Fettsäuren (PUFAs) spielen eine wichtige Rolle hinsichtlich der Entstehung und des Wachstums von Tumoren. In Fischen vorkommende Fettsäuren wie Docosahexaensäure (DHA) können vor der Entstehung von Brust-, Darm- und Prostatakrebs schützen. Traditionell Fisch-konsumierende Gesellschaften (z.B. in Japan) zeigten ein signifikant geringeres Auftreten dieser in der westlichen Welt im hohen Maße vorkommenden Krebserkrankungen.^[183,184] Viele Studien haben sich deshalb seither mit PUFAs beschäftigt und erbrachten zum Teil erstaunliche Ergebnisse. Neben der erhöhten Aufnahme von PUFAs durch Krebszellen liegen weitere Wirkmechanismen in der Bildung toxischer reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), der Modulierung von Hormonrezeptoren, der Hemmung der Akt-Kinase und von NFκB, und im Besonderen für die ω-3-Fettsäuren in einer Hemmung der Bildung des Tumorpromoters 13-Hydroxyoctadecadiensäure (13-HODE) aufgrund reduzierter Linolsäure-Aufnahme.^[185-189]

Diese Eigenschaften hat man sich schließlich in Konjugaten mit klassischen Antitumorwirkstoffen zunutze gemacht, vor allem Derivate von DHA mit Taxol, Camptothecin und Doxorubicin zeigten deutlich verbesserte therapeutische Indizes bei Versuchsmäusen im Vergleich zu den nicht-modifizierten Wirkstoffen, obwohl die *in-vitro*-Cytotoxizität der DHA-Konjugate weit geringer ausgebildet war.^[190-192] Das Taxolkonjugat Taxoprexin (**272**) gelangte sogar als Taxol-Ersatz in klinische Tests, konnte jedoch am humanen Studienobjekt bisher noch nicht überzeugen.^[193] Erst kürzlich wurde aber ein DHA-Konjugat mit dem Taxoid SB-T-1214 der zweiten Generation (**273**) bekannt, welches weit effektiver als Taxoprexin Mäuse mit dem Taxol-resistenten Pgp(+)-Darmkrebs DLD-1 kurieren konnte (Abb. 130, nächste Seite).^[194]

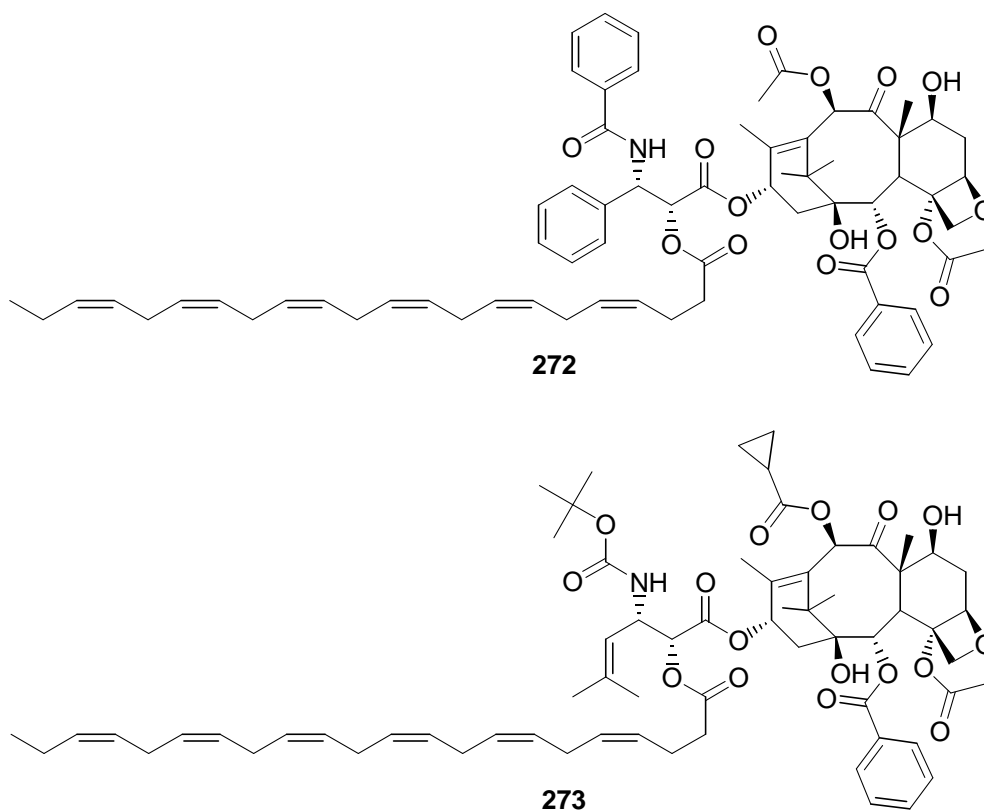


Abb. 130: Strukturen von Taxoprexin (**272**) und des DHA-Konjugats mit SB-T-1214 (**273**).

Diese vielversprechenden Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen rechtfertigten somit die Synthese ähnlicher Fettsäurekonjugate mit Illudin M. Als mehrfach ungesättigte Fettsäuren, welche bereits eine gewisse Antitumor-Aktivität gezeigt haben, wurden α -Linolensäure (**a**), γ -Linolensäure (**b**) und Docosahexaensäure (**c**) ausgewählt und mit Illudin M (**92**) über die bewährte Yamaguchi-Methode zu den Esterkonjugaten **274** umgesetzt (Abb. 131).

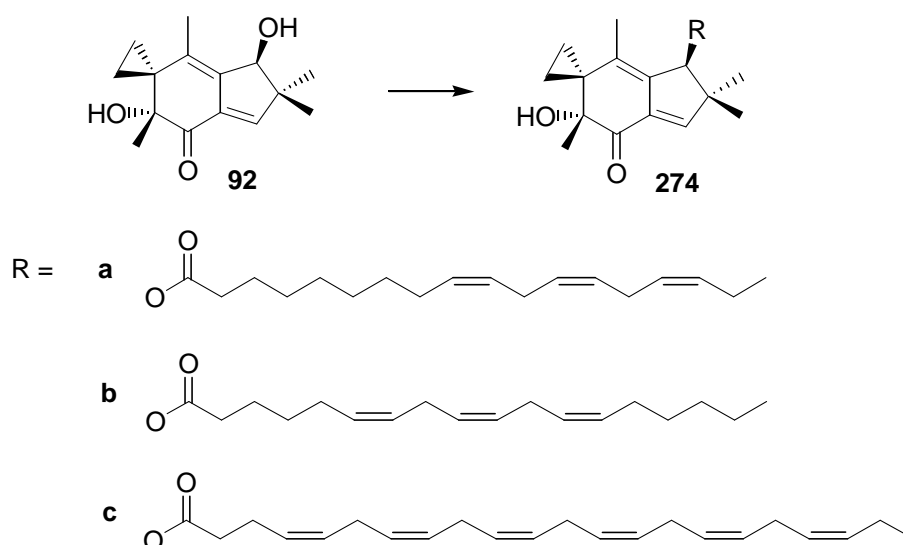


Abb. 131: Reagenzien und Bedingungen: Fettsäure, Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h, 65-75%.

Die in guten Ausbeuten (65-75%) erhaltenen Produkte lagen als zähe Öle vor. Analog zum Senf-Konjugat **268** war auch bei den Fettsäureestern **274** in den $^1\text{H-NMR}$ -Spekten die Tieffeldverschiebung des Protons 3-H neben dem auftretenden OH-Signal der tertiären Hydroxygruppe ein Indiz für die erfolgte selektive Veresterung an der Position 3 des Illudin-Gerüsts. Dementsprechend zeigten die IR-Spektren von **274** breite OH-Signale ($\nu_{\text{max}} = 3487\text{-}3491\text{ cm}^{-1}$) neben den Ester- ($\nu_{\text{max}} = 1731\text{-}1733\text{ cm}^{-1}$) und Keton-Banden ($\nu_{\text{max}} = 1699\text{ cm}^{-1}$). Die unter EI-Bedingungen erhaltenen Massenspektren wiesen für die Linolensäureester **274a/b** höhere Intensitäten des Molekülsignals im Vergleich zum DHA-Konjugat **274c** auf und sind daher offenbar stabiler unter diesen Bedingungen.

In ersten *in-vitro*-Biotests der Prodrugs **274a** und **274c** an sechs ausgewählten Hoden-, Darm-, Zervix- und Plattenepithelkarzinomen, die am Institut für Innere Medizin IV der Uniklinik Halle/Saale durchgeführt wurden, zeigte sich, dass die Fettsäureester von Illudin M wie gewünscht eine deutlich geringere Cytotoxizität als das freie Illudin M aufwiesen, das DHA-Konjugat **274c** aber je nach Zellart mit IC_{50} -Werten (96 h) zwischen $0.5\text{-}5\text{ }\mu\text{M}$ generell die bessere Wirkung der beiden Konjugate erzielte, welche sich im Wirkungsbereich von Cisplatin bewegte. Aussagekräftigere *in-vivo*-Tests stehen aber noch aus.

Neben den Fettsäurekonjugaten **274a-c** wurden weitere carboxyfunkionalisierte Verbindungen mit Illudin M verknüpft, die eine höhere Selektivität und Synergie in entsprechenden Illudinkonjugaten versprachen. Zum Beispiel werden Porphyrine von Tumorzellen verstärkt aufgenommen, um den gesteigerten Energiebedarf zu decken. Porphyrine können überdies einen photodynamischen Effekt ausüben und somit vor allem bei DNA-schädigenden Wirkstoffen Synergieeffekte hervorrufen. Dies wurde von Brunner *et al.* am Beispiel von Pt(II)-Komplexen mit Porphyrinen als Dicarboxylato-Liganden gezeigt.^[195] Eine andere interessante Carbonsäure ist die *all-trans*-Retinsäure, welche als Ligand des nukleären Rezeptors RAR (*receptor for all-trans retinoic acid*) biologische Effekte auf Tumorzellen ausübt und als Konjugat mit DNA-alkylierenden Substanzen diese theoretisch im Verbund mit dem Rezeptorprotein zur DNA transportieren kann.^[196]

In dieser Arbeit wurden folglich ein Diester von Protoporphyrin IX mit zwei Äquivalenten Illudin M sowie ein Illudinkonjugat mit *all-trans*-Retinsäure hergestellt. Die Veresterungen wurden nach Yamaguchi durchgeführt und ergaben zum Einen den Protoporphyrin-XI-Diester **274d** als tiefroten Feststoff in einer Ausbeute von 30%, zum Anderen den Retinsäureester **274e** als gelbes Öl in einer Ausbeute von 36% (Abb. 132, nächste Seite). Ansonsten ergaben sich die bereits für die Konjugate **268** und **274a-c** beobachteten Eigenheiten der Ester in den NMR- und IR-Spektren. Die beiden Esterkonjugate befinden

sich gerade in der Anfangsphase biologischer Testung, sodass aktuell noch keine aussagekräftigen Ergebnisse vorliegen.

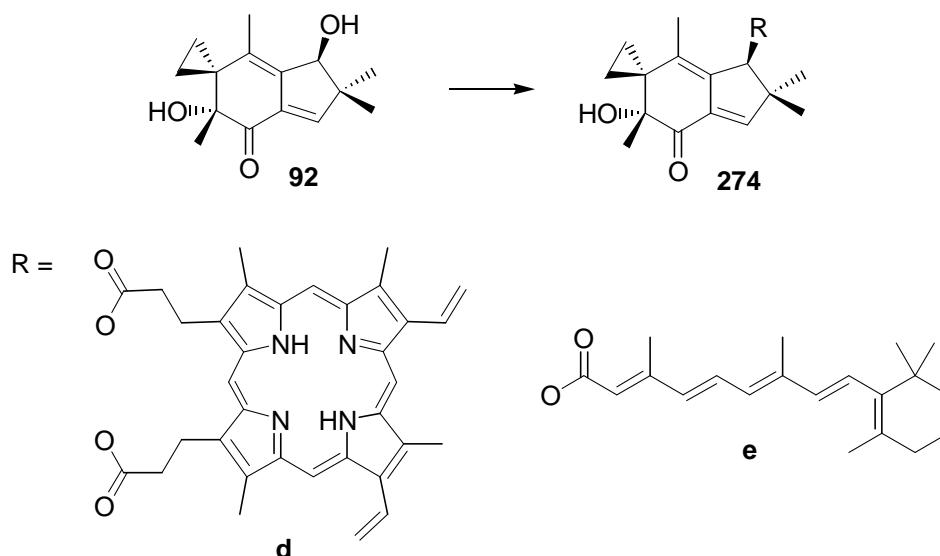


Abb. 132: Reagenzien und Bedingungen: Carbonsäure, Et₃N, C₆H₂Cl₃COCl, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h, 30-36%.

Endothall (1-Oxabicyclo[2.2.1.]heptan-2,3-dicarbonsäure) ist die offene Dicarbonsäureform des Anhydrids Demethylcantharidin, dem weniger toxischen Demethyl-Analogon des Naturstoffs Cantharidin der Spanischen Fliege (*Cantharis vesicatoria*), welche als getrockneter Käfer in der traditionellen chinesischen Medizin bei der Behandlung von Leber-, Lungen- und Magen-Darmtumoren Anwendung findet.^[197] Cantharidin-Verbindungen hemmen die Serin-Threonin-Proteinphosphatase 2A (PP2A), was im Hinblick auf DNA-schädigende Wirkstoffe von Bedeutung ist, da dieses Enzym eine Rolle bei der Einleitung der Nukleotid-Exzisions-Reparatur spielt.^[198,199]

Dementsprechend konnten erste vielversprechende Platinkomplexe mit Endothall als *O,O*-Chelatliganden positive Effekte bei Cisplatin-resistenten Krebsformen hervorrufen, und zwar vor allem bei Lebertumoren, die einen erhöhten PP2A-Spiegel besitzen.^[200] Folglich sollte ein dimeres Konjugat von Endothall mit Illudin M ebenfalls eine duale Wirkung ausüben, einerseits die Alkylierung der DNA oder anderer relevanter Biomoleküle, andererseits die Hemmung von PP2A durch die Endothall-Komponente nach erfolgter Hydrolyse.

Ein anderes Molekül mit einem ergänzenden Wirkmechanismus, welches mit Illudin M verknüpft werden sollte, ist die 2,2'-Bipyridyl-5,5'-dicarbonsäure. Neben seiner Rolle als Interkalator ist diese Verbindung zudem in der Lage, mit Metallionen wie Cu(II) oder Fe(III), die unter physiologischen Bedingungen in der Zelle vorliegen, Komplexverbindungen einzugehen.^[201] Ein entsprechender Diester mit Illudin M sollte sozusagen in der Krebszelle

vor Ort zu einem Metall-Illudin-Konjugat reagieren, welches in der Lage ist, DNA oder andere Biomoleküle über verschiedene Mechanismen zu attackieren, sei es über direkte Alkylierung durch das Illudin, über Interkalation der Bipyridyl-Komponente oder über Radikalbildung durch komplexgebundene Kupfer- und Eisen-Ionen.

Die Diester **274f/g** wurden ausgehend von den Dicarbonsäuren Endothall und 2,2'-Bipyridyl-5,5'-dicarbonsäure mit zwei Äquivalenten Illudin M nach der Yamaguchi-Methode mit Ausbeuten von 36% (**274f**) und 51% (**274g**) hergestellt (Abb. 133).

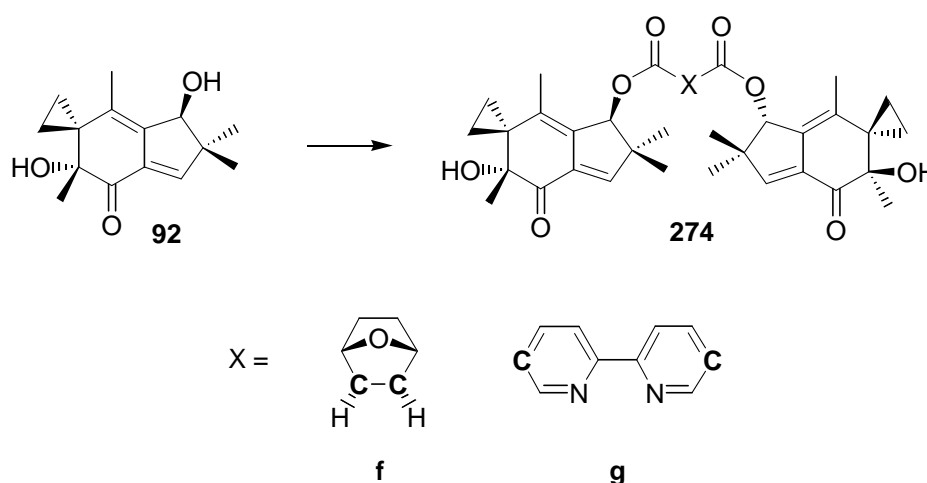


Abb. 133: Reagenzien und Bedingungen: Dicarbonsäure, Et₃N, C₆H₂Cl₃COCl, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h, 36-51%.

Das für die Synthese von **274f** eingesetzte Endothall wurde aus dem im Handel erhältlichen Anhydrid Demethylcantharidin über das in verdünnter NaHCO₃-Lösung entstehende Dinatriumsalz erhalten.^[202,203] Aus einer wässrigen Lösung dieses Dinatriumsalzes konnte schließlich nach Behandlung mit verdünnter wässriger HCl-Lösung und Extraktion mit Essigester die freie Dicarbonsäure Endothall erhalten werden. Die Veresterung zu **274f** mit dem Dinatriumsalz von Endothall erfolgte nach dem selben Schema, allerdings mit etwas geringerer Ausbeute (30%).

Auffällig war in den ¹H-NMR-Spektren die deutlichere Entschirmung des 3-H-Protons des Illudin-Restes beim aromatischen Ester **274g** (δ = 5.91 ppm) im Vergleich zu den aliphatischen/alicyclischen Ester-Derivaten **274a-c/f** (δ = 5.62-5.65 ppm, Abb. 134, nächste Seite). Zudem war bei **274f** eine Aufspaltung der Signale für 3-H und 1-H des Illudins sowie der Endothallprotonen der α-Kohlenstoffe ersichtlich, die wahrscheinlich auf Rotamere aufgrund der räumlichen Nähe der Illudinkomponenten zurückzuführen sind.

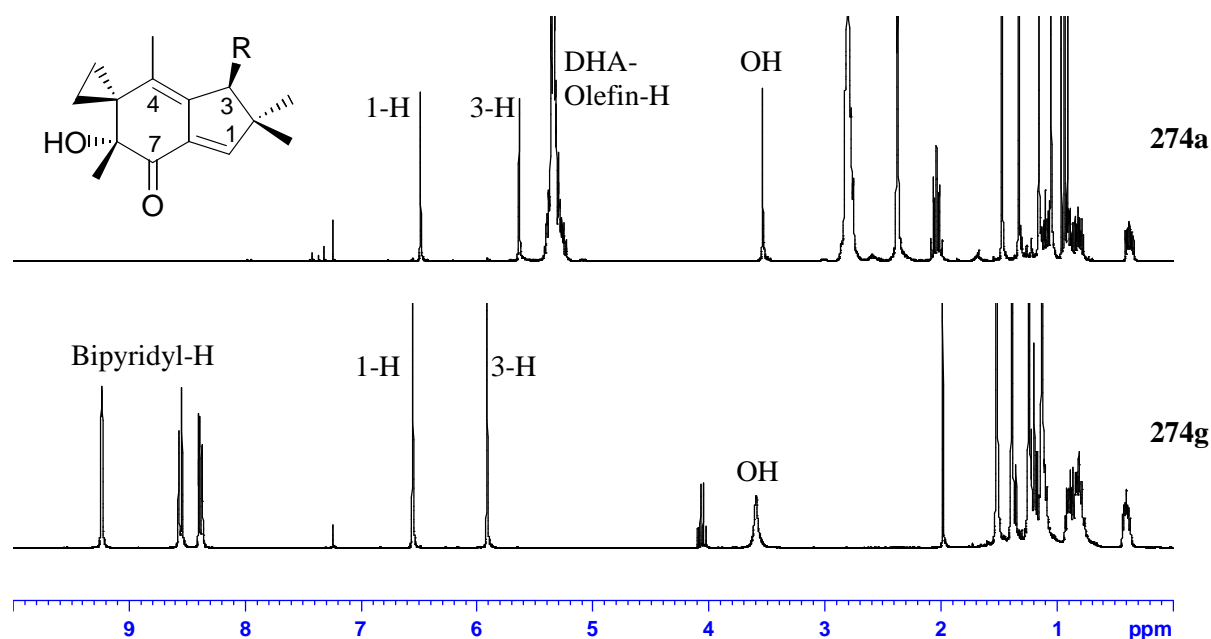


Abb. 134: ¹H-NMR-Spektren der Illudin-Ester **274a** und **274g** in CDCl₃.

Die beiden Wirkstoffkandidaten **274f** und **274g** wurden an der Universitätsklinik Erlangen in der Arbeitsgruppe von Dr. Ocker am Bauchspeicheldrüsenkrebs Panc-1 und am Darmkrebs HT-29 sowie der Hautfibroblastenlinie HF auf ihre Cytotoxizität und Fähigkeit zur Induktion der Apoptose untersucht. Bei einer Wirkstoff-Konzentration von 1 μM zeigten die beiden Diester **274f/g** eine halb so starke Toxizität gegenüber gesunden Hautfibroblasten als das Illudin M (**92**), während gleichzeitig die cytotoxische Wirkung auf die Panc-1-Zellen um das Doppelte erhöht war (Tab. 11).^[177]

Vitale Zellen [%]	Panc-1	HT-29	HF
92	12.3 ± 9.6	3.8 ± 11.4	28.1 ± 14.6
274f	6.4 ± 7.4	3.0 ± 0.0	49.3 ± 10.3
274g	7.3 ± 5.0	10.8 ± 3.9	47.8 ± 16.5
Apoptose [%]			
92	86.0 ± 1.5	47.9 ± 0.1	88.9 ± 0.8
274f	74.0 ± 1.5	52.9 ± 1.4	33.1 ± 12.8
274g	62.1 ± 15.6	21.3 ± 1.9	14.3 ± 0.5

Tabelle 11: Vitale und apoptotische Zellen (in %) des Pankreaskarzinoms Panc-1, des Darmkrebses HT-29 und der nicht-malignen Fibroblasten HF nach 120 h Inkubation mit 1 μM **92** und **274f,g**.^[177]

Das Konjugat **274f** war auch beim HT-29-Tumor geringfügig aktiver als das freie Illudin M. Bei diesen Zellen war auch die durch **274f** hervorgerufene Apoptoserate etwas höher als bei Illudin M, das wiederum bei Panc-1 und bei den Fibroblasten HF höhere Apoptose-Werte als

die Diester aufwies. Als Fazit lässt sich sagen, dass die Diester **274f/g** neben einer reduzierten Toxizität auf gesunde Zellen (HF) vor allem beim Bauchspeicheldrüsenkrebs Panc-1 eine erhöhte cytotoxische Aktivität, wenn auch mit einer leicht geringeren Apoptoserate, im Vergleich zu Illudin M besitzen, und daher für eine zukünftige *in-vivo*-Anwendung bei entsprechenden Testmäusen besonders qualifiziert sind.

Als nächstes wurden die Dicarbonsäuren Phthalsäure, Terephthalsäure, 1,4-Phenylendiacylsäure und *cis*-1,2-Cyclohexandicarbonsäure als rigide Linkersysteme für eventuelle Illudin-Dimere ausgewählt, welche unterschiedliche Sättigungsgrade des Ringsystems und Abstände zwischen den beiden Carbonsäure-Resten aufweisen. Die Diester **274h-k** wurden analog zu den Verbindungen **274f/g** aus den genannten Dicarbonsäuren mit zwei Äquivalenten Illudin M über die Yamaguchi-Methode in Ausbeuten von 22-62% hergestellt (Abb. 135).^[202]

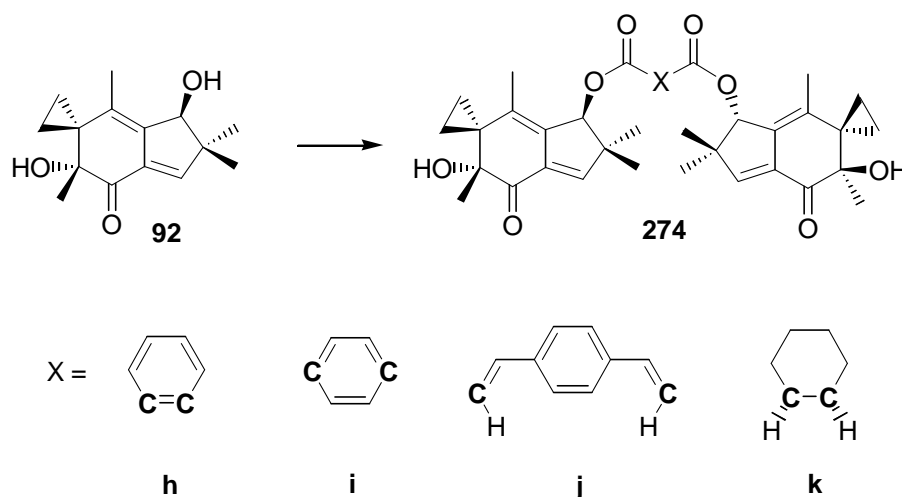


Abb. 135: Reagenzien und Bedingungen: Dicarbonsäure, Et₃N, C₆H₂Cl₃COCl, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h, 22-62%.

Die aromatischen Konjugate **274h-j** wurden als farblose Feststoffe mit Schmelzpunkten von 76°C für den Phthalester **274h**, 91°C für den Terephthalester **274i** und 101°C für den Phenylendiacylester **274j**, der 1,2-Cyclohexandicarbonsäureester **274k** als farbloses Öl isoliert. Die ¹H-NMR-Spektren der ungesättigten Ester **274h-j** zeigten eine Tieffeldverschiebung der 3-H-Protonen des Illudin-Gerüsts ($\delta = 5.77$ - 5.89 ppm) im Vergleich zum gesättigten Carbocyclus-Analogon **274k** ($\delta = 5.61$ ppm, 5.64 ppm, Abb. 136, nächste Seite). Die beiden 3-H-Protonen von **274k** sind chemisch nicht äquivalent und geben zwei verschiedene Signale, ein Effekt, welcher bereits beim Endothall-Diester **274f** beobachtet wurde.

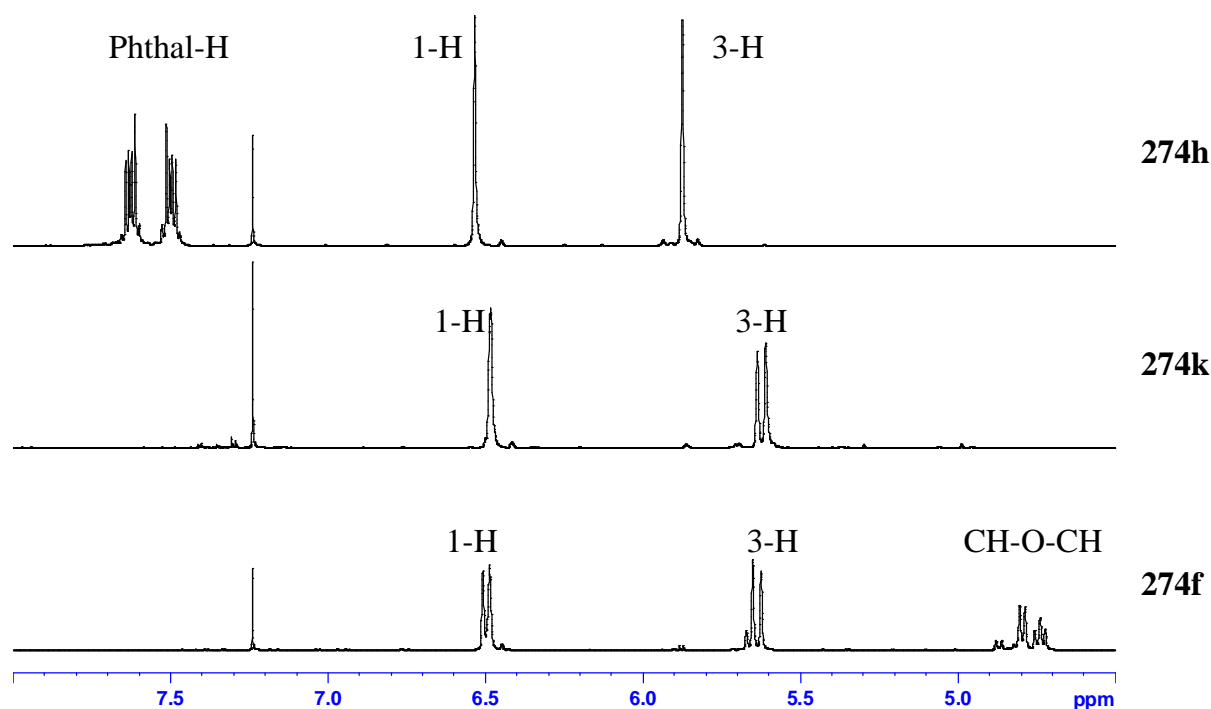


Abb. 136: ^1H -NMR-Spektren der Illudin-Ester **274f**, **h** und **k** in CDCl_3 .

In ersten biologischen Tests zeigte der Phthalester **274h** eine gute Aktivität ähnlich dem Endothalldiester **274f** bei Melanom 518A2 und Leukämie HL-60 ($\text{IC}_{50} = 1 \mu\text{M}$). Auch die IC_{50} -Werte der Terephthal- und 1,4-Phenylendiacrylester **274i/j** befanden sich im einstelligen μM -Bereich, während der Cyclohexandicarbonsäureester **274k** eine deutlich schwächere Wirkung zeigte ($\text{IC}_{50} > 10 \mu\text{M}$).^[202] Somit bewirkte im Vergleich zur Endothal-Leitsubstanz **274f** das Fehlen der Sauerstoffbrücke bei **274k** einen Rückgang der Cytotoxizität, welcher durch Einsatz eines aromatischen Systems aber, wie im Falle des Phthalesters **274h**, kompensiert werden konnte. Allerdings sind weitere Forschungen hinsichtlich der Selektivität der neuen Verbindungen **274h-k** im Vergleich zu gesunden teilungsfähigen Zellen notwendig.

2.4. Combretastatin-A-4-Derivate

2.4.1. Konjugate von Combretastatin-Analoga mit Platinmetallen und Alkylanzien

Der Tumorgefäß-zerstörende Wirkmechanismus von Combretastatin A-4 zieht den Nachteil nach sich, dass am Rande des Tumorgewebes Krebszellen überleben können. Diese Tumorreste bergen ein enormes Rückfallrisiko. Nun konnten diese Reste durch den zusätzlichen Einsatz von Angiogenesehemmern oder klassischen Antitumormitteln wie Cisplatin oder Taxol erfolgreich bekämpft werden.^[204]

Eine andere Möglichkeit besteht aber darin, Wirkstoffe dieser Art direkt mit Combretastatin A-4 oder deren wirksamen Analoga kovalent mit Metallkomplexen oder alkylierenden Substanzen zu verknüpfen, um die Möglichkeit einer konzertierten Aktion beider Wirkstoffe zu verbessern. Da es sich bei Combretastatin A-4 um ein Phenolderivat handelt, erscheint eine Verknüpfung mit anderen Wirkstoffen über Ester- oder Etherbindungen am naheliegendsten. Weil aber das thermodynamisch bevorzugte *trans*-Isomer von Combretastatin A-4 weit weniger aktiv ist, sollten stabilere Combretastatin-Analoga für diese Konjugate verwendet werden.

Chemisch stabile Analoga sind z.B. die Methoxy-funktionalisierten Chalkone **151a** und **152** (Abb. 53), welche eine hohe Cytotoxizität bei Leukämiezellen des Typs K562 zeigten.^[83] Das Chalkon **151a** ist über eine einfache Claisen-Schmidt-Reaktion im Gramm-Maßstab aus Isovanillin und 3,4,5-Trimethoxyacetophenon zugänglich.

Zunächst waren Konjugate mit Dichloridoplatin-Komplexen geplant, die entweder mit dem Stickstoffligandensystem 6-Aminomethylnicotinsäure direkt über Ester oder per zwischengeschaltetem Alkyl-Spacer mit dem Chalkon **151a** verknüpft werden sollten. Die Hydroxyalkyl-funktionalisierten Chalkone **276** wurden durch Williamson-Veretherung von Chalkon **151a** mit dem entsprechenden Tetrahydropyranloxyalkylbromid in Anwesenheit von K_2CO_3 sowie einer katalytischen Menge TBAI und anschließender Entschützung der entstandenen THP-Ether **275** mittels PPTS in Ethanol hergestellt (Abb. 137, nächste Seite).

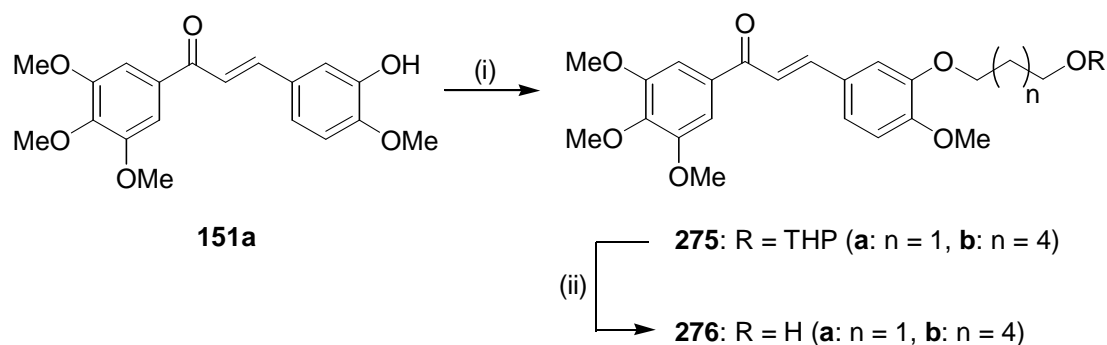


Abb. 137: Reagenzien und Bedingungen: (i) THP-Alkylbromid, K_2CO_3 , TBAI, DMF, RT, 24 h, 95-99%; (ii) PPTS, EtOH, Rückfluss, 1 h, 81-84%.

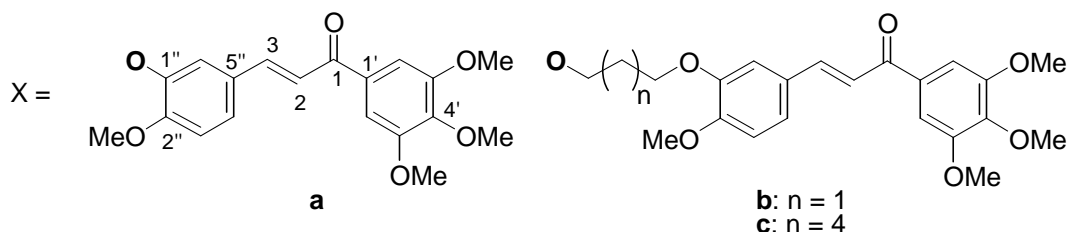
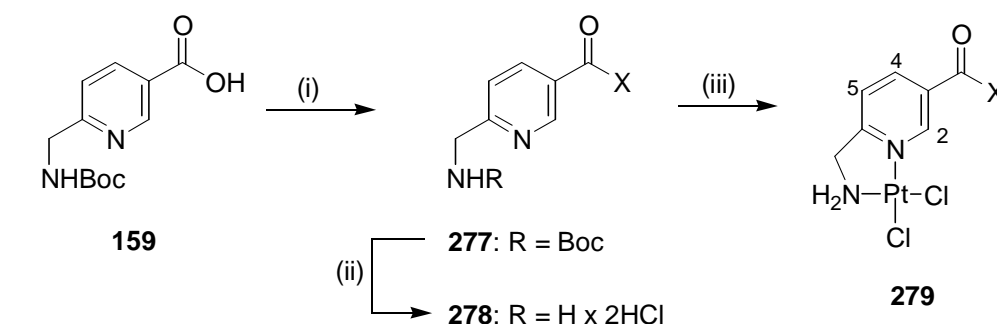


Abb. 138: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , $C_6H_2Cl_3COCl$, DMAP, ROH, DMF/Toluol (1:10), RT, 16 h, 63-79%; (ii) 4M HCl/Dioxan, RT, 1 h, 83-100%; (iii) K_2PtCl_4 , H_2O , pH 5-6, RT, 24 h, 69-77%.

Die Boc-geschützte 6-Aminomethylnicotinsäure (**159**) wurde daraufhin mit den Alkoholen **151a** und **276** über die Yamaguchi-Methode zu den Estern **277** umgesetzt (Abb. 138). Die Entschützung der Aminogruppe in HCl/Dioxan lieferte die HCl-Salze **278**, welche mit K_2PtCl_4 versetzt in wässrigem THF unter leicht sauren Bedingungen (pH 5-6) die Pt(II)-Komplexe **279a-c** in guten Ausbeuten (60-80%) ergaben.

Die Komplexe wurden als gelbe Feststoffe erhalten, deren Zersetzungspunkte in der Reihe von **279a** ($>250^\circ C$) über **279b** ($226^\circ C$) nach **279c** ($185-190^\circ C$) abnahmen. Die *trans*-Konfiguration der Chalkon-Komponente blieb in den Komplexen erhalten, was an den Kopplungskonstanten der betreffenden Olefin-Protonen zu sehen war ($^3J = 15.5$ Hz). Im Vergleich zu den Alkylestern **279b/c** wiesen die 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren des Phenylesters **279a** signifikante Signale wie die des Protons 2-H oder des Ester-Kohlenstoffs bei etwas

tieferem Feld auf (Abb. 139). Die Verschiebung der ^{195}Pt -Signale war in einem engen Bereich angesiedelt ($\delta = 2439\text{-}2441$ ppm) und stimmte mit der chemischen Verschiebung ähnlicher in dieser Arbeit behandelter Pt(II)-Komplexe überein.

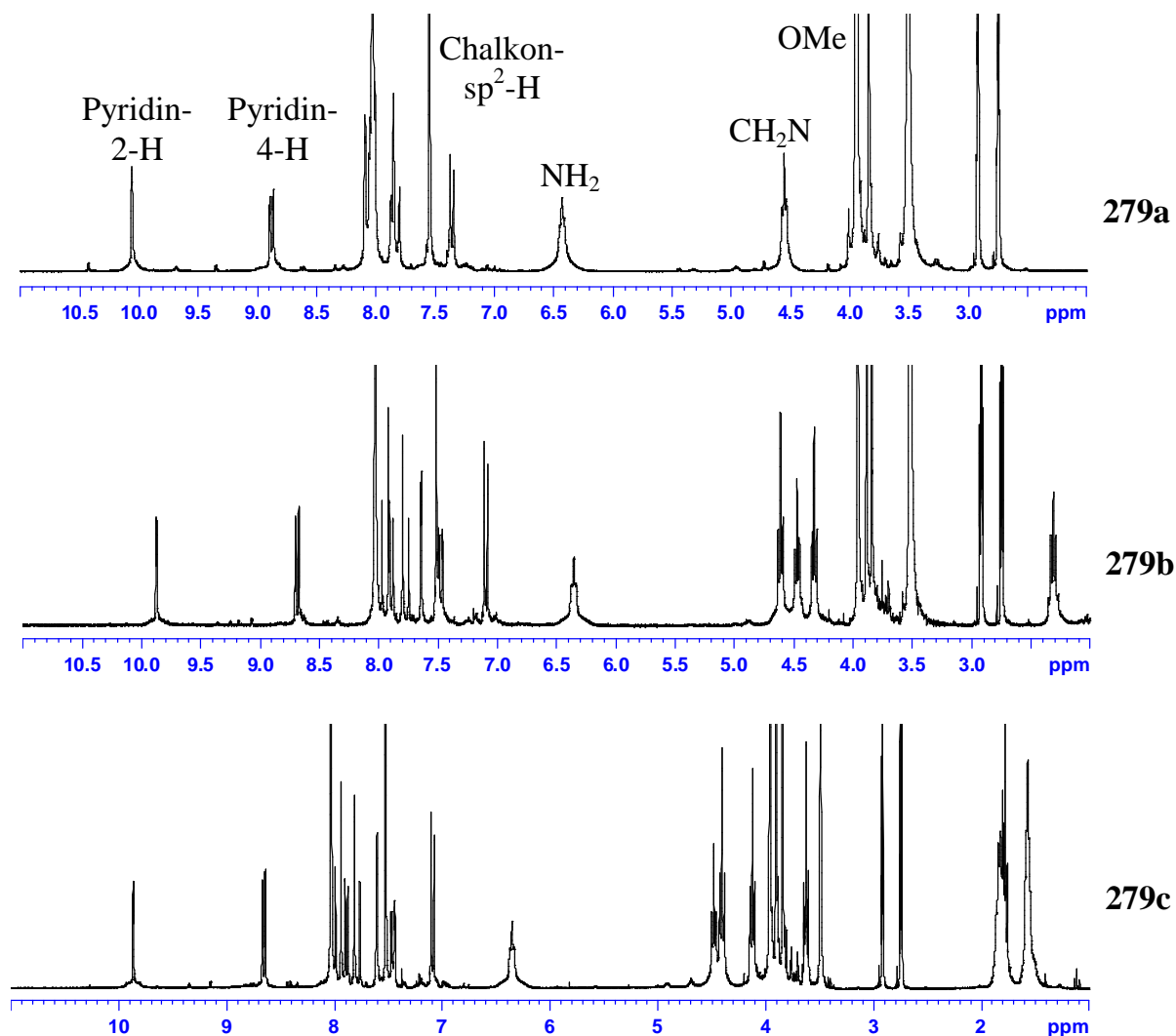


Abb. 139: ^1H -NMR-Spektren der Komplexe **279** in $\text{DMF-}d_7$.

Die biologische Aktivität der Verbindungen **279** sowie des Chalkons **151a** wurde unter der Leitung von Prof. Schmoll am Institut für Innere Medizin IV der Universitätsklinik Halle/Saale untersucht. *In-vitro*-Cytotoxizitätstests an 21 Tumorzelllinien von neun verschiedenen Entitäten (Hoden, Darm, Lunge, Kopf/Hals, Zervix, Brust, Ovarien, Haut und Schilddrüse) ergaben, dass das Chalkon **151a** in den meisten Fällen eine stärkere Wirkung als das Chalkon-Konjugat **279a** besaß.^[205] Die Wirkung beider Verbindungen befand sich dabei häufig im zweistelligen nanomolaren Bereich und war damit um das Hundertfache stärker als im Falle von Cisplatin. Die große Übereinstimmung des Wirkprofils von **151a** und **279a** könnte unter anderem auf eine mögliche Hydrolyse von **279a** zum aktiven Chalkon **151a** in

den Zellen hinweisen. Zwar war wie erwähnt das Chalkon **151a** in den meisten Fällen aktiver als das Konjugat, in einem Fall, dem Darmkrebs SW480, war aber das Pt-Konjugat **279a** wirksamer. Dies ist erwähnenswert, da dieser Tumor im Vergleich zu den meisten anderen verwendeten Tumortypen schlechter auf das Chalkon **151a** ansprach.^[205] Hier scheint die Pt-Komponente entweder einen zusätzlichen cytotoxischen Effekt auszuüben oder auf irgendeine Weise den Resistenzmechanismus dieser Krebszellen zu umgehen.

Außerdem wurden weitere Unterschiede gefunden, die das Wiederauwachsen von Tumorzellkulturen nach einmaliger Behandlung betreffen. So konnte das Konjugat **279a** nach 96-stündiger Inkubation bereits bei einer Konzentration von 0.1 μM Zellen der Cisplatin-resistenten Lungen- und Hodenkrebsarten A427 und 1411HP effektiver als das Chalkon **151a** am Wiederauwachsen hindern (Abb. 140).^[205] Die Gründe für die größere Effizienz von **279a** bei diesen Tumorarten könnten einerseits in einem zusätzlichen, Pt-spezifischen Wirkmechanismus liegen (z.B. DNA-Schädigung), es wäre aber auch eine nachhaltigere Speicherung des Pt-Konjugats über Methionin-haltige Proteine und damit eine längere Verfügbarkeit des Wirkstoffs in der Zelle denkbar, was gegen eine zügige Hydrolyse der Verbindung spricht.

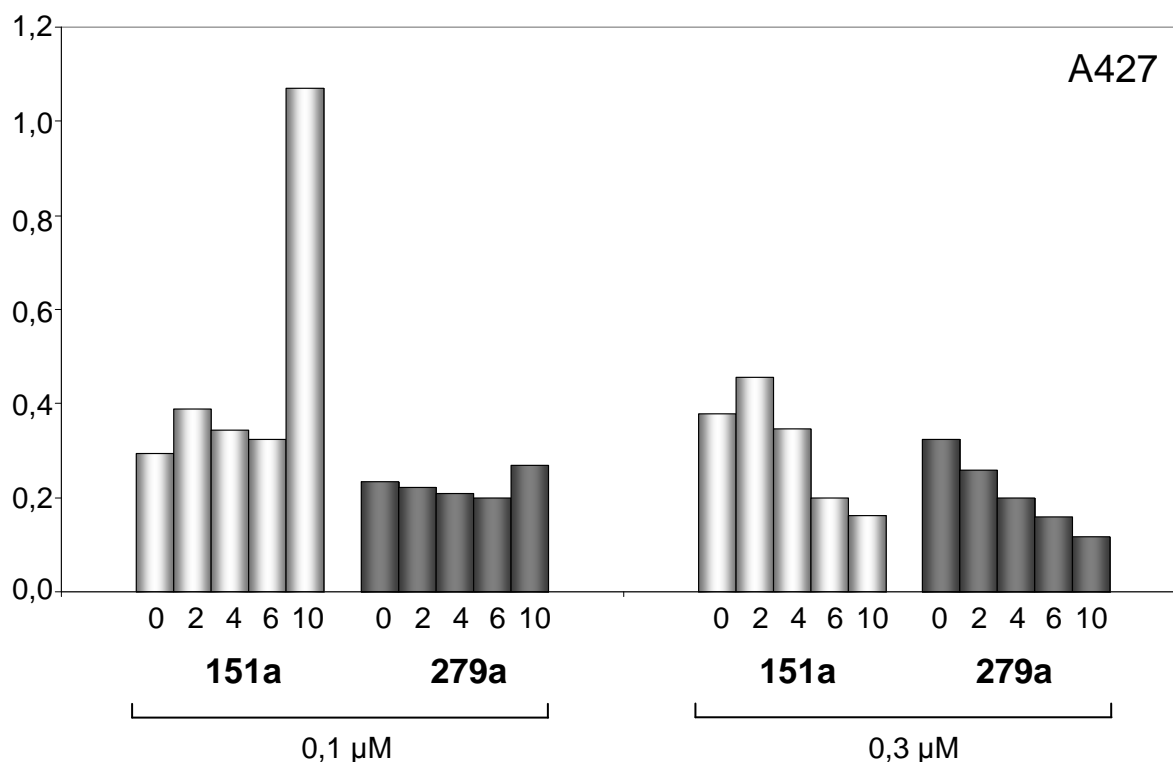


Abb. 140: Wachstumshemmung einer Zellkultur des nicht-kleinzelligen Lungenkrebses A427 über 10 Tage nach 96 h Behandlung mit den angegebenen Konzentrationen an **151a** und **279a** über SRB-Tests. X-Achse: Zeit (in d) nach 96 h Inkubation, Y-Achse: OD bei 570 nm.^[205]

Die Wirkung der Spacer-verknüpften Konjugate **279b/c** war mit IC_{50} -Werten im ein- bis zweistelligen mikromolaren Bereich deutlich geringer ausgeprägt und zeigte auch Unterschiede im Profil, ein Hinweis auf andersgeartete Wirkmechanismen im Vergleich zu **151a** und **279a**.^[205] Komplex **279c** mit dem längeren Hexyl-Spacer zwischen Chalkon- und Pt-Komponente war meist aktiver als **279b**, was offenbar auf einer Reduzierung gegenseitiger störender Einflüsse der beiden Konjugat-Komponenten bei längerem Linker basierte.

Hinsichtlich möglicher Wirkmechanismen wurde eine Hemmung der Tubulinpolymerisation durch **279a** bereits bei einer niedrigen Konzentration (3 μ M) beobachtet. Diese Hemmung war nur unwesentlich geringer als beim Chalkon **151a**, was mit dem leichten Unterschied in der durchschnittlichen *in-vitro*-Cytotoxizität beider Verbindungen bei Tumorzellen übereinstimmt.^[205] Tubulin scheint somit das primäre Angriffsziel von Komplex **279a** zu sein. Dagegen wurde eine Bindung an DNA bei den Konjugaten **279a** und **279c** erst bei hohen Konzentrationen (100 μ M) nachgewiesen, diese war ca. viermal schwächer im Vergleich zu Cisplatin.^[205] Es ist dennoch möglich, dass dieser schwache Effekt genügt, um die Unterschiede im Vergleich zu Chalkon **151a** hinsichtlich der Wachstumshemmung einiger Krebsarten hervorzurufen.

Die beobachtete Wirkungsverstärkung des Pt-Konjugats **279a** bei bestimmten resistenten Krebsarten war Grund genug, weitere Forschungen auf diesem Gebiet durchzuführen. Diesbezüglich sollte nun einerseits das Stickstoff-Ligandengerüst von **279a** gegen racemisches 2,3-Diaminopropionat ersetzt werden, andererseits das aktivere 2-Methyl-Derivat **152** als Chalkon-Komponente verwendet werden. Die Boc-geschützten Ester **280**, analog zu den Estern **277** über die Yamaguchi-Veresterung synthetisiert, wurden mit TFA zu den jeweiligen Amin-Intermediaten entschützt, welche mit K_2PtCl_4 versetzt die gelbbraunen Komplexe **281** ergaben (Abb. 141, nächste Seite). Erwähnenswert ist im Falle des 2,3-Diaminopropionsäureesters **281a** die charakteristische chemische Verschiebung im ^{195}Pt -NMR-Spektrum ($\delta = 2259$ ppm), welche in diesem Bereich bereits für ähnliche Terpen-Konjugate **178** beobachtet werden konnte, und die sich deutlich von der Verschiebung des analogen Nicotinsäure-Komplexes **279a** ($\delta = 2441$ ppm) bzw. von **281b** ($\delta = 2440$ ppm) unterscheiden ließ. Auffällig war auch die Keton-Verschiebung der 2-Methylchalkon-Komponente von **281b** ($\delta = 197.7$ ppm), welche sich im Vergleich zu den Chalkon-Komplexen **279** bei tieferem Feld befand.

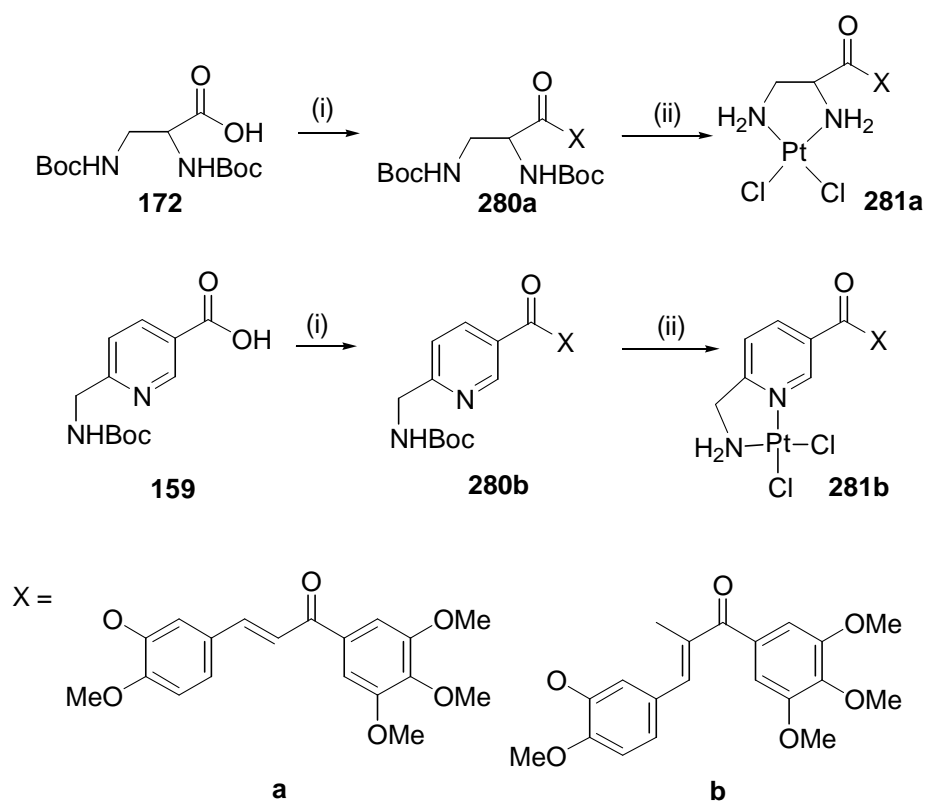


Abb. 141: Reagenzien und Bedingungen: (i) Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, ROH, DMF/Toluol (1:10), RT, 16 h, 30-52%; (ii) a) 4M HCl/Dioxan, RT, 1 h; b) K_2PtCl_4 , H_2O , pH 5-6, RT, 24 h, 37-42%.

Dies ist ein Indiz für die Abwesenheit eines sich über das ganze Molekül erstreckenden konjugierten π -Elektronensystems, und somit eine Bestätigung der in der Kristallstruktur von Chalkon **152** beobachteten strukturellen Merkmale, in der sich die beiden Phenylringe nicht in einer Ebene befanden, ein Umstand der für die Erhöhung der cytotoxischen Aktivität dieses Chalkons maßgeblich zu sein scheint.

Die beiden Komplexe **281** befinden sich gerade am hiesigen Lehrstuhl in biologischen Tests. Erste Ergebnisse am Melanom 518A2 lassen aber in beiden Fällen auf eine Wirkungsverstärkung im Vergleich zu **279a** schließen.^[110]

Konjugate wie **279** und **281** sind vor allem bei hartnäckigen Tumorarten besser wirksam als die freien Chalkone. Daher wurden auch Ruthenium-Komplexe hergestellt, die in vielen Fällen deutlich von Pt-Wirkstoffen unterscheidbare Wirkmechanismen aufweisen. Damit sollten speziell Probleme wie Metastasenbekämpfung und Selektivität angegangen werden.

Die Synthese von Ruthenium(Aren)-Konjugaten basierte auf den bereits beschriebenen Arbeiten an entsprechenden Steroid-Konjugaten. Chalkon **151a** wurde mit Isonicotinsäure verestert (diesmal unter Steglich-Bedingungen mit DCC/DMAP), und anschließend der Ester

282a mit einem halben Äquivalent an $[\text{Ru}(\text{Aren})\text{Cl}_2]_2$ (wobei Aren = *p*-Cymol oder Toluol) zu den Produkten **283a/b** umgesetzt (Abb. 142).

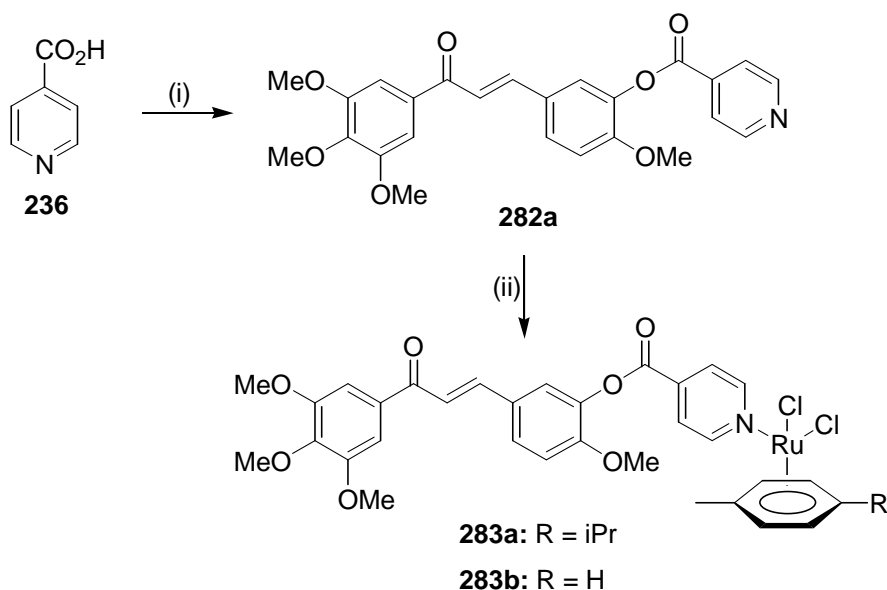


Abb. 142: Reagenzien und Bedingungen: (i) DCC, DMAP, **151a**, DCM, RT, 2 h, 62%; (ii) $[\text{Ru}(\text{Aren})\text{Cl}_2]_2$, DCM, RT, 3 h, 85% (**283a**), 95% (**283b**).

Zur Untersuchung von Struktur-Aktivitätsbeziehungen wurden weitere Derivate von **151** mit variabler Anzahl und Position der Methoxygruppen am Ring A synthetisiert. Dies orientierte sich an biologisch aktiven Chalkonen. Der methylierte Resacetophenon-Anteil von **151b** ist ein strukturelles Merkmal eines starken und selektiven Inhibitors des BCRP-Transporters (ABCG2).^[86] Mittlerweile wurde auch für das Chalkon **151a** am hiesigen Lehrstuhl eine inhibierende Funktion auf den BCRP-Transporter festgestellt.^[110] Dieser ist verantwortlich für die Resistenz von Tumorstammzellen (SP-Zellen) und das hohe Rückfallrisiko bestimmter Tumorarten mit hohem Anteil an diesen Stammzellen.^[206] Das Trimethylpyrogallol-Derivat **151c** besitzt ähnlich wie **151a** eine hohe Cytotoxizität aufgrund der Hemmung der Tubulinpolymerisation.^[207] Die methylierte Phloroglucin-Komponente von **151d** schien verantwortlich für die inhibierende Wirkung ähnlicher Verbindungen auf die NO-Synthese.^[85] Die Herstellung dieser Chalkone startete bei den billigen Ausgangsstoffen Resorcinol **284a** und Pyrogallol **284b**, welche über eine Friedel-Crafts-Acylierung mit Essigsäure und ZnCl_2 in die Acetophenone **285** überführt wurden. Diese wurden mit Iodmethan und K_2CO_3 in DMF zu den Methylethern **286** umgesetzt, welche schließlich mit Isovanillin in einer Claisen-Schmidt-Reaktion zu den gewünschten Chalkonen **151** reagierten (Abb. 143, nächste Seite).^[207-209]

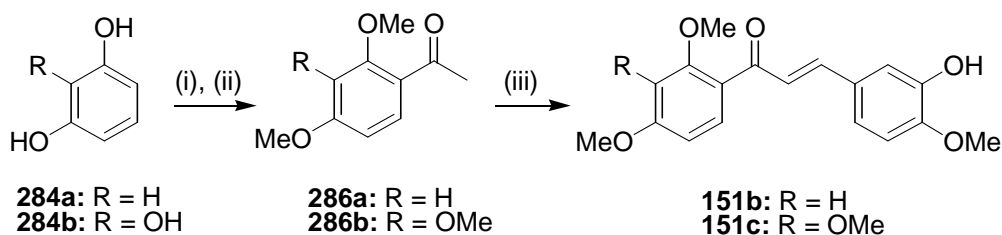


Abb. 143: Reagenzien und Bedingungen: (i) ZnCl_2 , AcOH ; (ii) MeI , K_2CO_3 , DMF ; (iii) Isovanillin, NaOH , MeOH .

Analog wurde im Falle des 2,4,6-Trimethoxy-Derivats **151d** kommerziell erhältliches 2,4,6-Trimethoxyacetophenon (**286c**) für den letzten Schritt eingesetzt. Diese Chalkone wurden mit Isonicotinsäure über die Yamaguchi-Methode verestert, und die erhaltenen Ester **282b-d** mit $[\text{Ru}(\eta^6\text{-Aren})\text{Cl}_2]_2$ zu den Komplexen **283c-g** umgesetzt (Abb. 144).^[210]

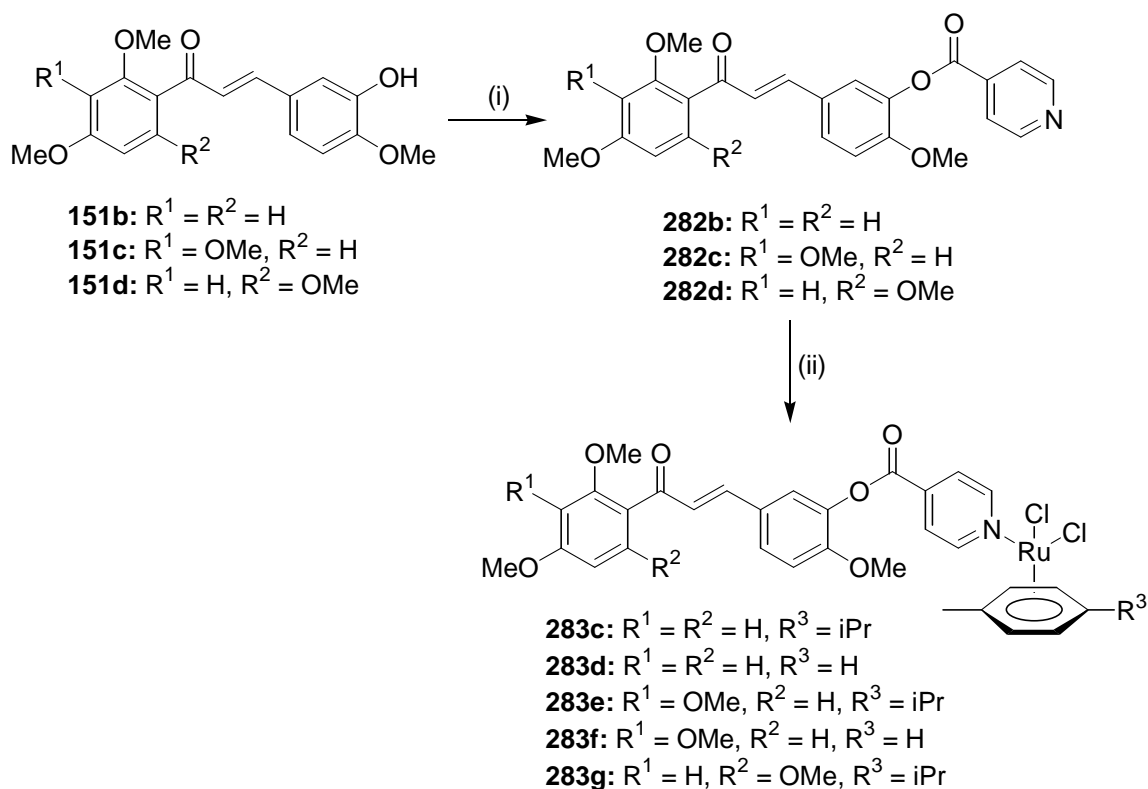


Abb. 144: Reagenzien und Bedingungen: (i) Isonicotinsäure, Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP , DMF/Toluol , RT , 16 h , $43\text{-}95\%$; (ii) $[\text{Ru}(\eta^6\text{-Aren})\text{Cl}_2]_2$, DCM , RT , 3 h , $83\text{-}100\%$.

Die Ru-Verbindungen **283** wurden bei diesem letzten Schritt als ockergelbe bis braune Feststoffe in hohen Ausbeuten erhalten. Sie sind in organischen Lösungsmitteln wie Essigester oder Chloroform löslich. Signifikant sind die Tieffeldverschiebungen der Proton- und Kohlenstoffsignale der Positionen 2 und 6 der Isonicotinat-Ringe von **283** im Vergleich zu den ungebundenen Liganden **282**, was auf den Einfluss des koordinierten Ru(II) -Ions

zurückgeführt werden kann (Abb. 145). Die Verschiebungen der Aromatensignale der Arenliganden sind bei höherem Feld angesiedelt und weisen auf Ru(II)-koordinierte Aromaten hin. In allen Fällen blieb die *trans*-Konfiguration der Chalkone erhalten, wie die Kopplungskonstanten der Olefin-Protonen zeigten ($^3J > 15$ Hz).

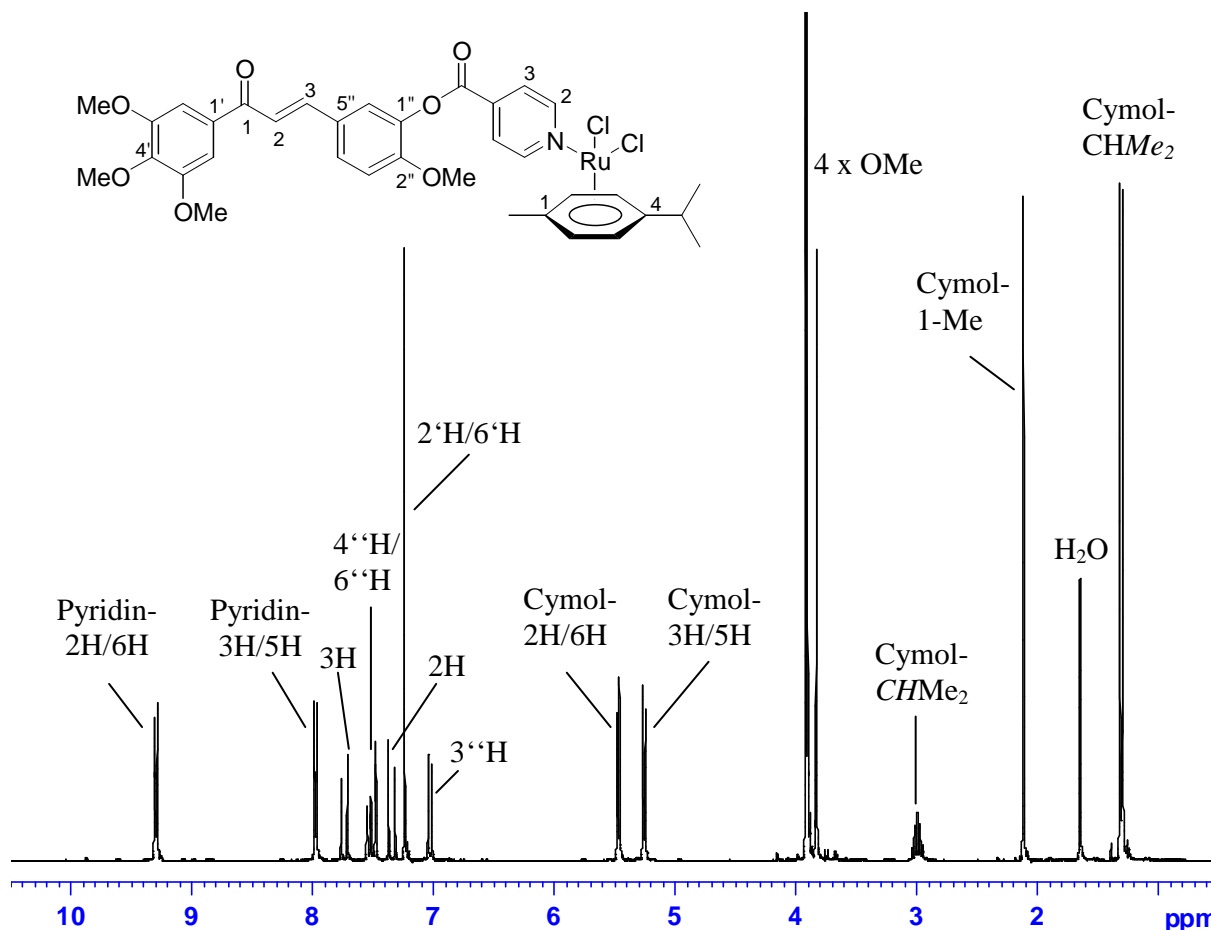


Abb. 145: ^1H -NMR-Spektrum des Komplexes **283a** in CDCl_3 .

Die Verbindungen **283** werden gerade auf Bioaktivität getestet. Erste Trends lassen sich am Melanom 518A2 erkennen und deuten auf eine hohe Wirksamkeit der Konjugate **283a** und **283e** hin, generell schnitten die *p*-Cymol-kordinierten Verbindungen besser ab als die entsprechenden Toluol-Analoga.^[210]

Neben den Chalkonen der Ru-Konjugate **283** wurde auch ein hochaktives Oxazol-verbrücktes Combretastatin-A-4-Analogon (**285**) als vielversprechender Kandidat für eine Verknüpfung mit einem Ru(II)-Zentrum ausgewählt. Die Synthese des 4,5-disubstituierten Oxazols **285** ist bekannt.^[81] *O*-Benzyl-geschütztes Isovanillin wird hierfür zunächst mit dem TosMIC-Reagenz **145** im Basischen über eine van-Leusen-Reaktion zum Benzyl-geschützten Oxazol

284 umgesetzt, welches schließlich durch eine Pd-katalysierte Transferhydrierung zu **285** entschützt wird (Abb. 146).

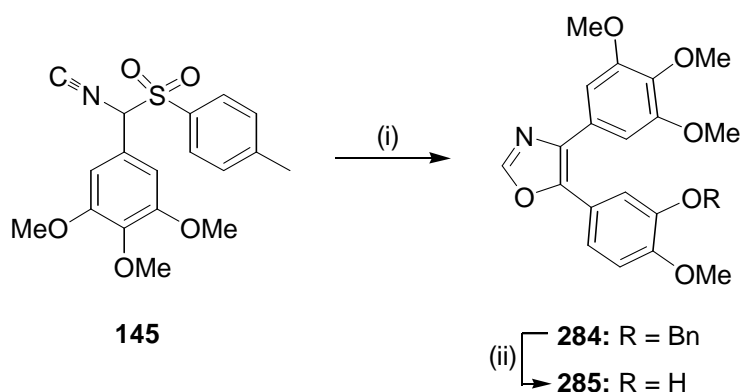


Abb. 146: Reagenzien und Bedingungen: (i) Bn-Isovanillin, K_2CO_3 , DME/MeOH, Rückfluss, 2 h; (ii) HCO_2NH_4 , Pd/C (5%), MeOH, Rückfluss, 2 h.

Analog zu den Chalkon-Derivaten **151** wurde dieses Oxazol **285** daraufhin mit Isonicotinsäure verestert und dieser Ester **286** schließlich mit dem jeweiligen Ru(Aren)-Dimer in die Komplexe **287** überführt. Der Oxazol-Stickstoff von **286** wurde offenbar von dem benachbarten Trimethoxyphenyl-Rest abgeschirmt und blieb daher unkoordiniert, sodass selektiv die Komplexe **287** gebildet wurden (Abb. 147).

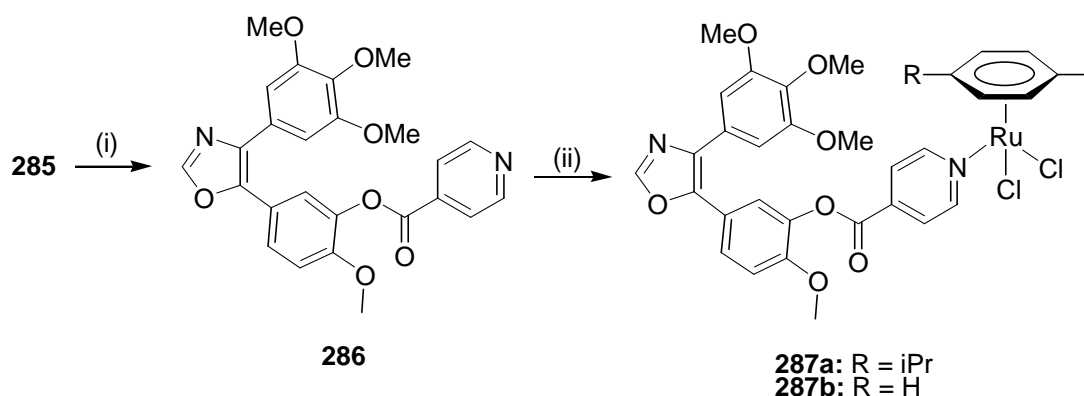


Abb. 147: Reagenzien und Bedingungen: (i) Isonicotinsäure, Et_3N , $C_6H_2Cl_3COCl$, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h, 61%; (ii) $[Ru(Aren)Cl_2]_2$, DCM, RT, 3 h, 71-75%.

Die 1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Komplexe **287** zeigten auch hier die erwartete Tieffeldverschiebung der Isonicotinat-Protonen 2-H und 6-H ($\Delta\delta = -0.47$ ppm für **287a**) und der entsprechenden Kohlenstoffe C-2 und C-6 ($\Delta\delta = -5.2$ ppm für **287a**) im Vergleich zu den Ruthenium-freien Liganden. Darüber hinaus waren weitere kleinere abgeschirmter

Protonen des η^6 -Arenliganden neben den Hauptsignalen sichtbar (Abb. 148). Diese Signale wurden einem Isomer oder Rotamer des Komplexes (Verhältnis 1:6) zugeordnet, in welchem der η^6 -Arenligand offenbar eine Abschirmung durch das benachbarte Combretastatin-Analogon erfuhr, da auch dessen Protonen, mit Ausnahme von dem des Oxazolrings, verbreiterte Signale im Vergleich zum Liganden **286** lieferten.

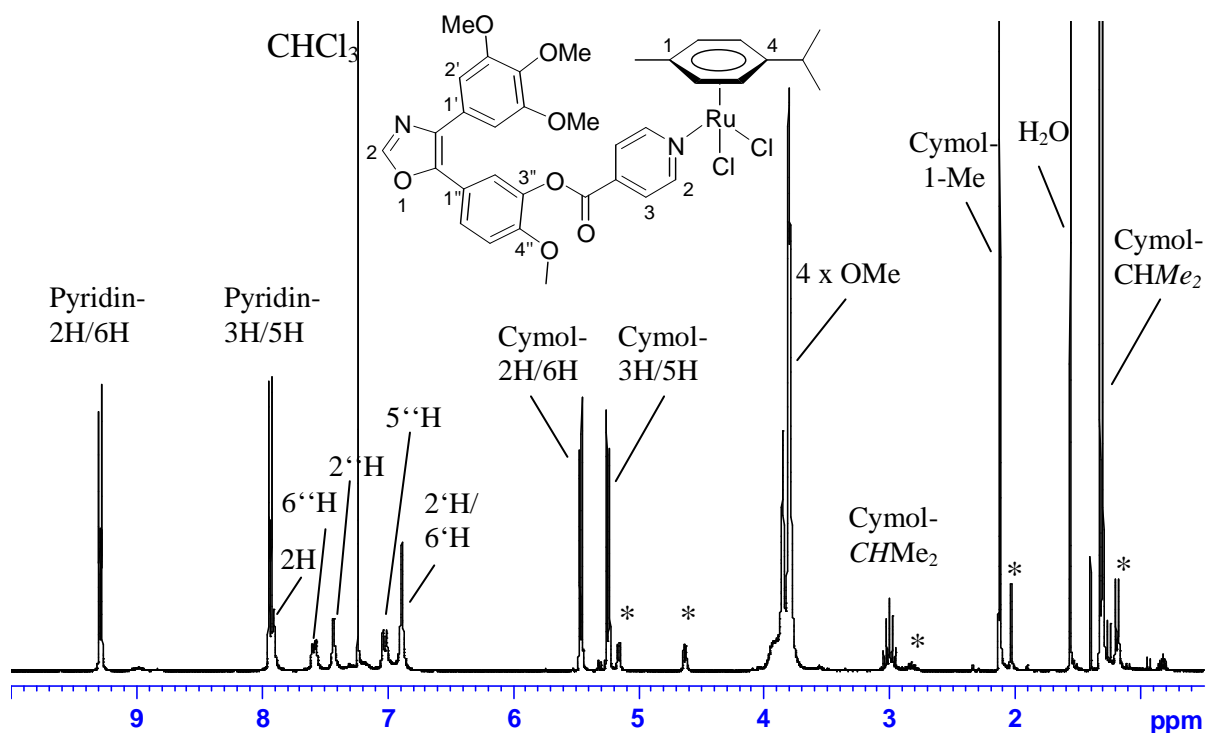


Abb. 148: ^1H -NMR-Spektrum des Komplexes **287a** in CDCl_3 . Signale des mutmaßlichen Isomers bzw. Rotamers sind mit * gekennzeichnet.

Der Ruthenium(II)-Komplex **287a** wurde bereits ausführlicher auf seine Antitumor-Aktivität untersucht. Erste Ergebnisse, die am hiesigen Lehrstuhl erhalten wurden, waren eine hohe cytotoxische Aktivität am Melanom 518A2 und an der Leukämie HL-60.^[211] Weitere Untersuchungen an HCT-116-Darmkrebszellen unter der Leitung von Dr. Ocker an der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik Erlangen bestätigten dieses Resultat auch an dieser Krebsart, wobei im Vergleich zum Oxazol **285** der Komplex **287a** eine bessere Wirkung beim Wildtyp-HCT-116 aufwies, welches ein funktionierendes p53-Protein besitzt, während bei der p53(-/-)-Mutante von HCT-116 beide Substanzen gleich wirksam waren.^[211] Ob dieser Effekt allerdings wie im Falle vieler Pt(II)-Wirkstoffe über eine Schädigung der DNA induziert wird, ist noch nicht bewiesen (Abb. 149, nächste Seite).

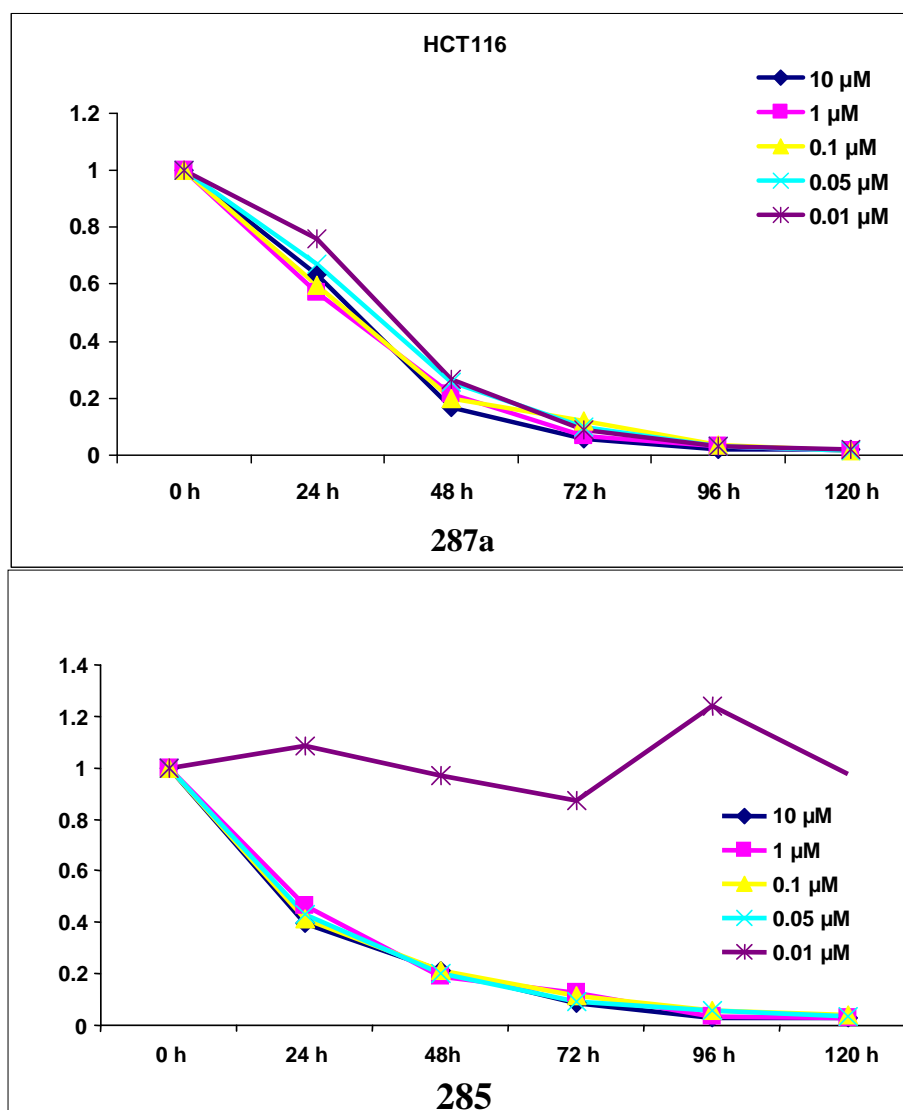


Abb. 149: Abnahme der relativen Zellzahlen (y-Achse, Bestimmung via Trypan-Blau-Färbung) des Darmkrebses HCT-116 mit der Zeit (x-Achse) nach Behandlung mit den Oxazol-Derivaten **285** (unten) und **287a** (oben).^[211]

Da etablierte DNA-schädigende Alkylanzien wie Chlorambucil (**1**) auch eine p53-abhängige Wirkung besitzen, wurden Versuche unternommen, Chlorambucil ebenfalls mit Tubulin-inhibierenden Wirkstoffen wie den Chalkonen **151a-c** und **276a** sowie dem Oxazol **285** zu verknüpfen. Dies gelang über die Methode der Yamaguchi-Veresterung, allerdings mit unterschiedlichen Ausbeuten für die als zähe gelbe Öle erhaltenen Ester **288**. Während **288a/b** in Ausbeuten von 60-70% erhältlich waren, sank diese für **288c** auf 46%, was möglicherweise auf eine sterische Behinderung der Veresterungsreaktion durch die vorhandene 2-Methyl-Gruppe zurückgeführt werden kann. Ähnliches wurde bereits für die entsprechende Reaktion mit 6-Aminomethylnicotinsäure zu **281b** beobachtet.

Das Oxazol-Konjugat **288e** wurde dagegen in guten Ausbeuten erhalten (81%, Abb. 150).

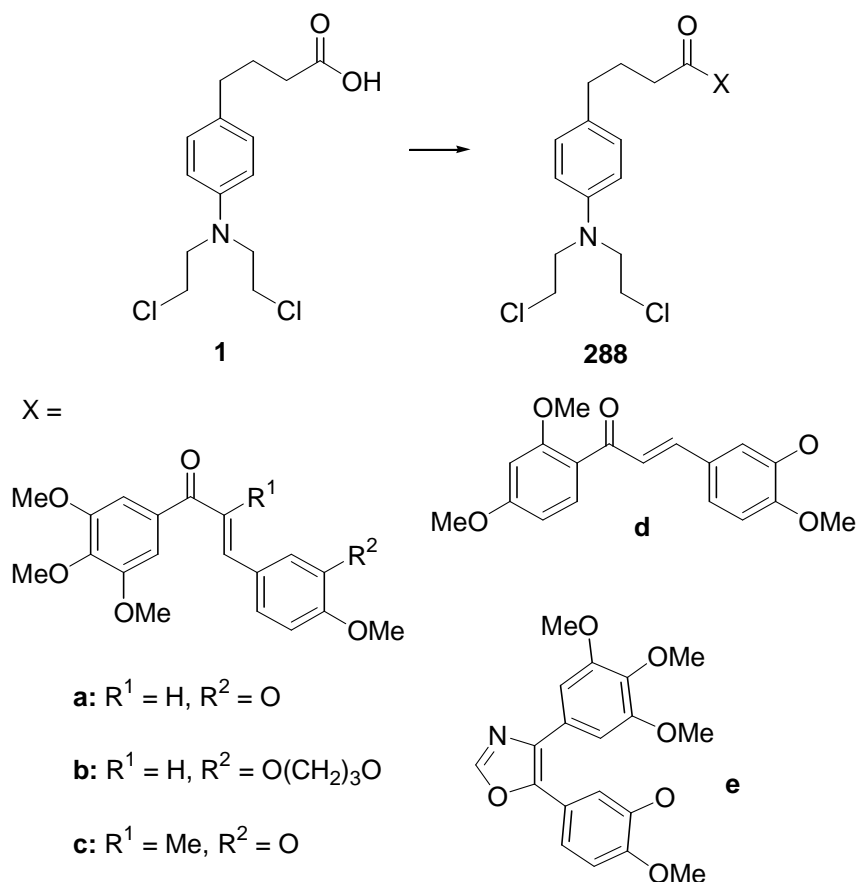


Abb. 150: Reagenzien und Bedingungen: Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, Phenol-Derivat, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h, 61%.

Als Ergänzung zu den beschriebenen *N*-Lost-Konjugaten **288** wurde ein Aminofunktionalisiertes Oxazolderivat **147** (Abb. 51), welches analog zu **285** erhalten werden konnte, für die Synthese eines *N*-Nitrosoharnstoff-Wirkstoffs verwendet. Zu diesem Zweck wurde zunächst der 2-Chlorethylharnstoff **289** aus dem Anilin **147** und 2-Chlorethylisocyanat hergestellt. Die regioselektive *N*-Nitrosylierung zum Nitrosoharnstoff **290** gelang mit NOBF_4 in Anwesenheit von Essigsäure mit einer Ausbeute von 30% (Abb. 151, nächste Seite). Der Nitrosoharnstoff **290** wies im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aufgelöste Triplettsignale der Chlorethyl-Protonen im Vergleich zum entsprechenden Multiplettsignal des Harnstoffs **289** aufgrund einer deutlichen Tieffeldverschiebung der Methylen-Protonen in Nachbarschaft zur *N*-Nitroso-Gruppe ($\Delta\delta \sim -0.6$ ppm) auf. Das ^{13}C -Signal der Carbonyl-Gruppe von **290** ($\delta = 149.9$ ppm) war im Vergleich zu **289** ($\delta = 155.0$ ppm) gegen Hochfeld verschoben.

Zum aktuellen Zeitpunkt liegen für die meisten dieser Konjugate jedoch noch keine biologischen Daten vor. Das Oxazol-Derivat **288e** wurde an Zellen des Melanoms 518A2 getestet und zeigte nach 48 h Inkubation bereits im nanomolaren Bereich Wirkung.^[211]

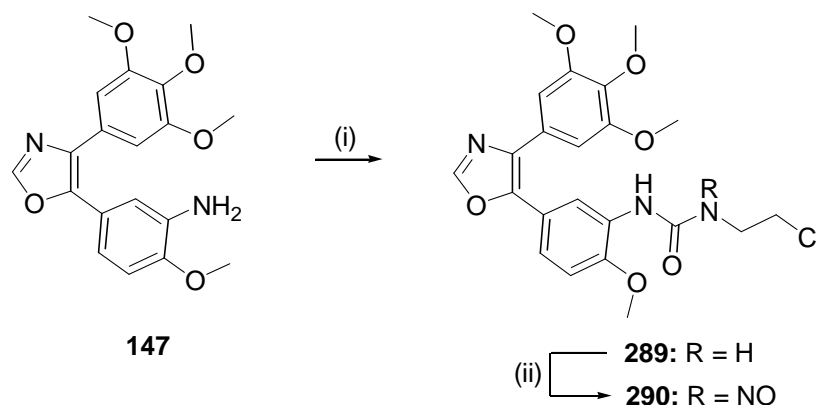


Abb. 151: Reagenzien und Bedingungen: (i) 2-Chlorethylisocyanat, THF, 0°C, 1 h, 85%; (ii) NOBF₄, AcOH, AcCN, 0°C, 1 h, 30%.

2.4.2. Synthese Tumor-selektiver Konjugate von Combretastatin-A-4-Analoga

Combretastatin A-4 zerstört das Blutgefäßsystem des Tumors. Die hohe cytotoxische Aktivität der Verbindung *in vitro* macht diese aber auch zu einem exzellenten Mittel gegen die Tumorzellen an sich. Ziel war es daher, Prodrugs zu kreieren, die von Tumorzellen verstärkt aufgenommen werden, sich in bestimmten Geweben anreichern können oder andere relevante Ziele synergistisch angreifen können.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren wurden bereits im Rahmen dieser Arbeit zu Konjugaten mit Illudin M (**92**) verarbeitet. Neben den dort beschriebenen Vorzügen dieser Substanzklasse besitzt z.B. Docosahexaensäure (DHA) eine Eigenschaft, die sie vor allem für Combretastatin-Analoga oder andere Tumorgefäß-schädigende Wirkstoffe interessant macht. Sie senkt die Aktivität der induzierbaren NO-Synthase (iNOS), ein Effekt, der am Beispiel des bekannten iNOS-Inhibitors N⁰-Nitro-L-argininmethylester zu einer Verstärkung der angiotoxischen Wirkung von Combretastatin-A-4-Phosphat führte. Die hier angestrebte Kombination von Tubulin-bindenden, hoch angio- und cytotoxischen, MDR-brechenden Wirkstoffen mit bevorzugt von Tumorzellen aufgenommenen PUFAs über hydrolysierbare Esterbindungen sollte daher zumindest eine Anreicherung des nichttoxischen Prodrugs im Tumor ermöglichen. Es wird erwartet, dass die Esterbindung in der Zelle durch Esterasen unter Freisetzung des Spindelgiftes und der essentiellen Fettsäure gespalten wird. Die kombinierten Eigenschaften beider Wirkstoffe sollten zu einer effizienteren Zerstörung der Krebszellen und/oder Tumorgefäßzellen führen.

Die Chalkone **151a/152** und das Oxazol-Derivat **285** wurden nach bekannten Vorschriften hergestellt.^[81,83] Diese Phenole wurden mit verschiedenen mehrfach ungesättigten Fettsäuren

über die Yamaguchi-Methode zu den Estern **291a-f** umgesetzt. Die Ester **291** wurden als farblose bis leicht gelblich gefärbte Öle in guten Ausbeuten von 69-91% erhalten (Abb. 152). Lediglich der Ester des 2-Methyl-Chalkonderivats **291c** wurde in geringer Ausbeute (30%) isoliert, eine Problematik, die schon bei der Synthese des entsprechenden Chlorambucil-Esters **288c** aufgetreten ist.

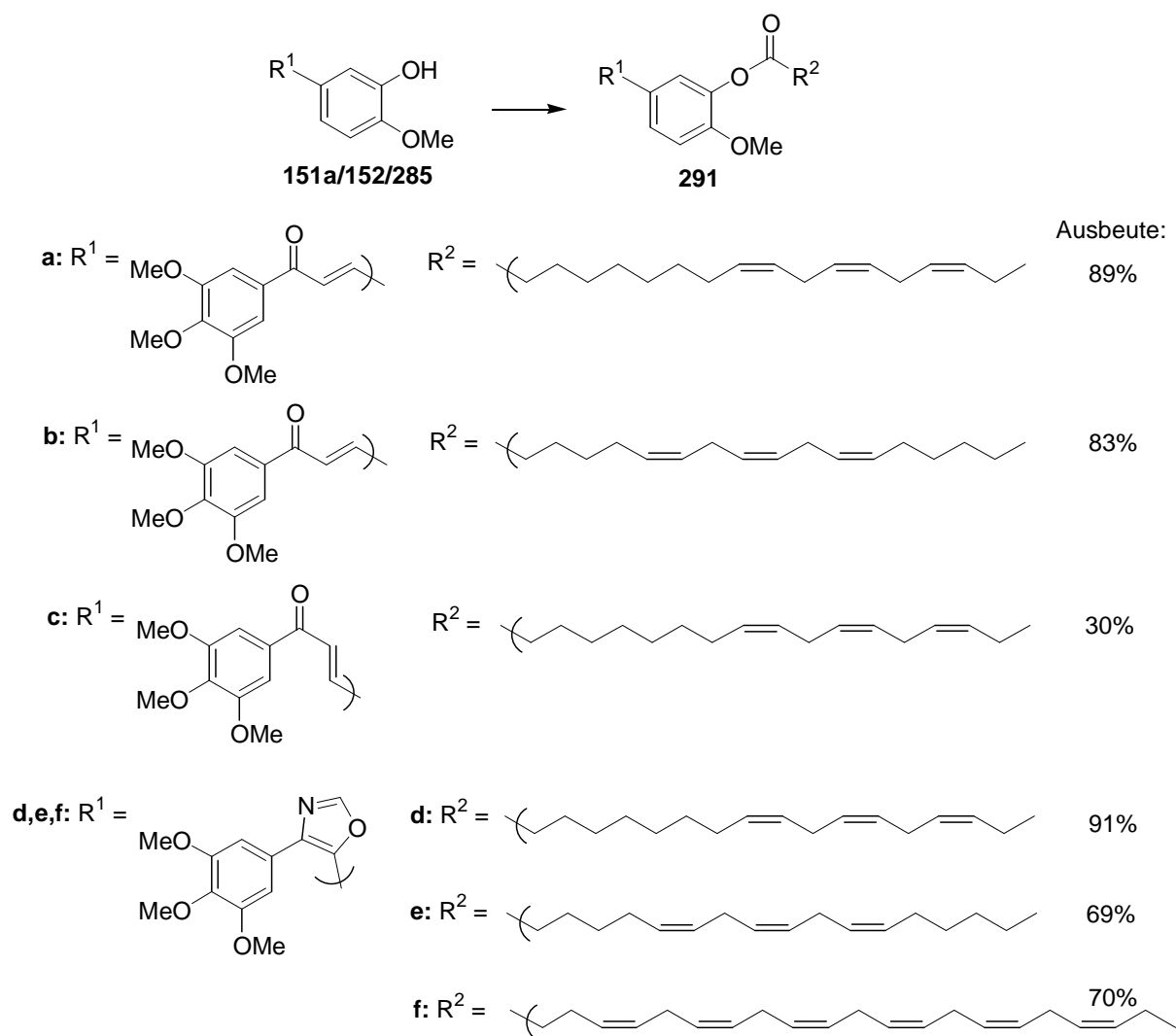


Abb. 152: Reagenzien und Bedingungen: (i) Fettsäure, Et₃N, C₆H₂Cl₃COCl, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h.

Eine andere Strategie beschäftigte sich mit Gallensäuren, die zügig im Darm aufgenommen und über die Leber in die Galle übertreten können. Entsprechende Konjugate mit Antitumor-Wirkstoffen würden eine Behandlung der gewöhnlich sehr aggressiven Tumore dieser Organe möglich machen, eventuell würden auch durch die Rückresorption im Darm (enterohepatischer Kreislauf) Nebenwirkungen reduziert. Vielversprechende Beispiele gibt es

hier im Bereich der Platinkomplexe, wie eingangs bereits erwähnt (**28**, Abb. 16).^[9] Außerdem wäre eine orale Applizierung solcher Konjugate denkbar.

Als Gallensäure wurde die Cholsäure (**292**) gewählt, die mit dem Amino-funktionalisierten Oxazol-Derivat **147** und EDC/DMAP zum Amid **293** umgesetzt werden konnte (Abb. 153).

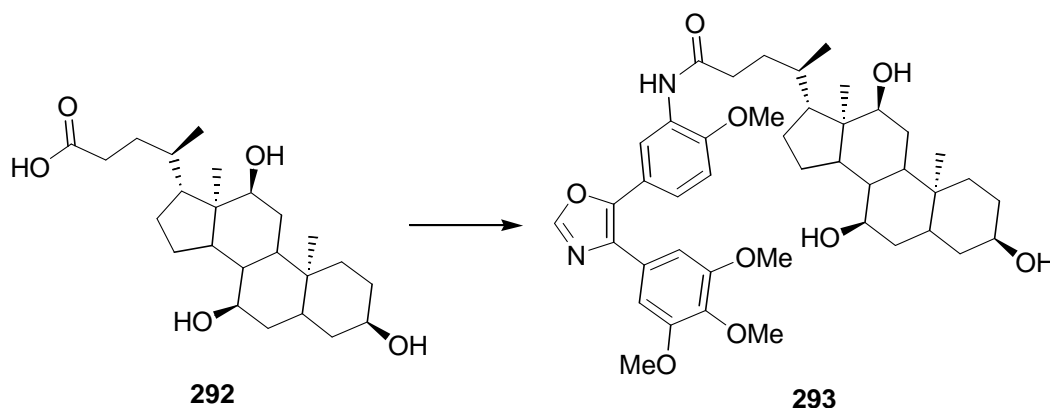


Abb. 153: Reagenzien und Bedingungen: (i) **147**, EDC x HCl, DMAP, DCM/DMF, RT, 24 h, 31%.

Das Cholsäure-Konjugat **293** wurde als farbloser Feststoff isoliert. Die niedrige Ausbeute von 31% ist im Kontext mit der nicht notwendigen Schützung der vorhandenen Hydroxy-Gruppen der Cholsäure hinnehmbar.

Die Oxazol-Konjugate **291f** und **293** wurden bereits ersten Tests an den Melanomzellen 518A2 unterzogen und zeigten dort unterschiedliches Verhalten. Während das DHA-Esterkonjugat **291f** eine hohe Wirkung im nanomolaren Bereich erzielen konnte, lag die Aktivität des Cholsäureamids **293** im einstelligen mikromolaren Bereich.^[211] Die Gründe hierfür liegen auf der Hand. Sehr wahrscheinlich wurde der DHA-Ester frühzeitig enzymatisch durch Esterasen oder Lipasen gespalten und setzte den Wirkstoff frei, während das Amid **293** als stabileres Prodrug und daher unreaktiv vorlag. Interessant wäre daher für beide Konjugate eine *in-vivo*-Untersuchung, um herauszufinden, ob der erhoffte *Targeting*-Effekt auch tatsächlich im Organismus auftritt.

Während diese Fett- und Gallensäurekonjugate in erster Linie auf Tumorerkrankungen des Magen-Darm-Trakts und der Leber zielen, lassen sich Hirntumore auf andere Weise selektiv angreifen. Wirkungsvolle Prodrugs gegen Hirntumore sollten in der Lage sein, die Bluthirnschranke zu überwinden und einer Ausschleusung durch Effluxpumpen wie dem ABC-Transporter Pgp zu entgehen.^[214] Letzteres trifft auf das Chalkon **151a** und das Oxazol **285** zu, zeigten beide doch auch bei Pgp-exprimierenden Darmtumoren (DLD-1, HCT-15) keinen signifikanten Wirkungsabfall.^[81,205] Für den Transport in das Gehirn wären Zucker als Konjugatpartner besonders geeignet. Da Glucose die Hauptenergiequelle des Gehirns

darstellt, ist der Hexose-Transporter GLUT1 stark in der Bluthirnschranke vertreten.^[214] Aus der Alzheimer-Forschung sind vielversprechende Beispiele von Cu(II)- und Zn(II)-bindenden bidentaten Hydroxypyridinonen bekannt, welche als Glucosid-Prodrugs die Bluthirnschranke überwinden und von Glucosidasen zum Wirkstoff abgebaut werden können.^[215]

Die *O*-Glycosylierung von Chalkon **151a** mit Glucose und Galactose konnte über die pentaacetylierten Hexosen und BF₃-Etherat in DCM mit einer Ausbeute von knapp 40% durchgeführt werden (Abb. 154).^[216]

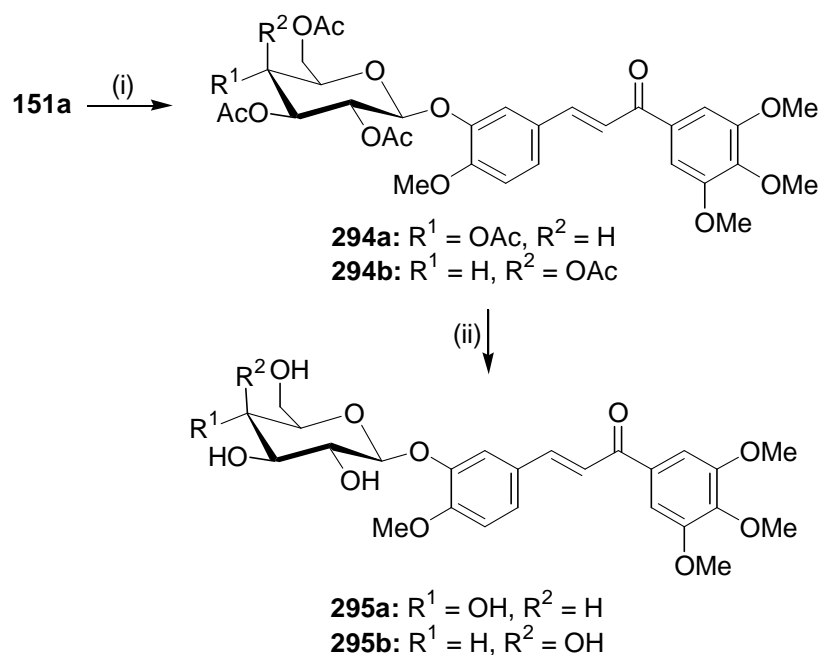


Abb. 154: Reagenzien und Bedingungen: (i) Ac₅Glc (für **a**)/ Ac₅Gal (für **b**), BF₃-Et₂O, DCM, RT, 24 h, 38%; (ii) NaOMe, MeOH, RT, 1 h, 53-68%.

Gemäß den erhaltenen ¹H-NMR-Spektren lagen die in Form von gelben Ölen isolierten Tetraacetylglycoside **294a,b** als β-Glycoside vor, wie anhand der Kopplungskonstante des 1-H-Protons der jeweils verwendeten Hexose deutlich wurde (³J = 7.7-7.8 Hz). Die *trans*-Konfiguration des Chalkons blieb bestehen (³J = 15.5 Hz für die Olefin-Protonen). Die Acetylgruppen von **294a,b** wurden anschließend nach Zemplén mit Natriummethanolat in Methanol unter Bildung der gewünschten Glycosid-Konjugate **295a,b** verseift (Ausbeute: 50-70%). Die Konjugate **295a,b** wurden hierbei als gelbe Feststoffe erhalten, die β-Konfiguration blieb während dieser Prozedur erhalten (³J = 7.5-7.7 Hz für 1-H der Hexose). Die IR- und ¹H-NMR-Spektren von **295a,b** wiesen Signale der neu entstandenen OH-Gruppen der Zuckerkomponenten auf, dementsprechend waren die bei den Vorläufern **294a,b** beobachtbaren Acetyl-Signale verschwunden.

Im Falle des Oxazols **285** konnte die Glucosylierung analog zum Chalkon **294a** nicht mit Erfolg durchgeführt werden, offenbar ist die Hydroxygruppe sterisch zu sehr abgeschirmt. Hier wurde deshalb eine andere Strategie angewendet. Zunächst wurde Iovanillin (**114**) mit Pentaacetylglucose und $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ zum Tetraacetylglucosid **294c** mit einer Ausbeute von gut 40% umgesetzt. Der Entschützung der Hydroxygruppen nach Zemplén folgte ohne weitere Aufarbeitung die Reaktion mit dem TosMIC-Reagenz **145** zum β -Glucosid-Konjugat **295c** ($^3J = 7.3$ Hz für 1-H der Hexose), welches immerhin in einer Ausbeute von 20% als farbloses Harz isoliert werden konnte (Abb. 155).

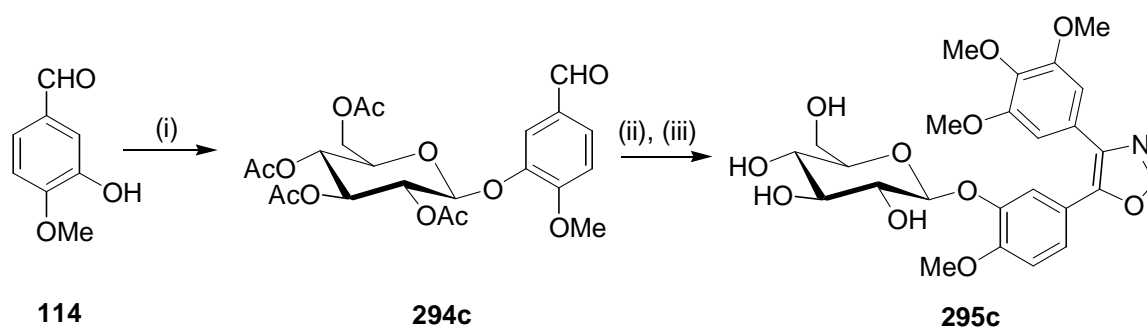


Abb. 155: Reagenzien und Bedingungen: (i) Ac₅Glc, BF₃-Et₂O, DCM, RT, 24 h, 42%; (ii) NaOMe, MeOH, RT, 1 h; (iii) **145**, K₂CO₃, MeOH, Rückfluss, 20%.

Erste Aktivitätstests des Glucosids **295a** zeigten eine geringere cytotoxische *in-vitro*-Aktivität im Vergleich zum freien Chalkon **151a**, was im Grunde dem Prodrug-Charakter des Zuckerkonjugats entspricht.^[110] Weitere Tests, zum Beispiel hinsichtlich der Fähigkeit zur Überwindung der Bluthirnschranke, stehen aber noch aus, sodass zum jetzigen Zeitpunkt noch keine abschließende Beurteilung der Wirkung dieses Zuckerkonjugats möglich ist.

Bei der Evaluierung der cytotoxischen Aktivität des Chalkons **151a** fiel auf, dass sich eine bestimmte Darmkrebsart (HT-29) als besonders resistent gegen diesen Wirkstoff erwies.^[205]

Nun stellt sich die Frage, warum ausgerechnet dieser Darmkrebs nicht anspricht. Zur Lösung dieses Problems kann man Erkenntnisse aus der Molekularbiologie dieser Tumorzellen heranziehen und aus der Überexpression bestimmter Schlüsselenzyme folgern, welche zusätzlichen Wirkstoffe einen Synergieeffekt in Kombination mit dem Chalkon **151a** erwarten lassen würden. So ist bekannt, dass HT-29 einen hohen Spiegel an Cyclooxygenase-2 aufweist, ein Enzym welches als Target in der Krebstherapie im Gespräch ist, da es durch die Bildung von Prostaglandinen anti-apoptotische und pro-angiogene Signalwege aktivieren kann.^[217] Nun ist von Vorteil, dass die meisten Cyclooxygenase-Inhibitoren Carbonsäure-Derivate sind, welche mit Phenolen wie Chalkon **151a** über Ester verknüpft werden können. So wurden (*S*)-Ibuprofen, ein unselektiver COX-Inhibitor, und Nifluminsäure, ein selektiver

COX-2-Hemmstoff, mit dem Chalkon **151a** zu den Konjugaten **296a,b** umgesetzt. Dies gelang im Falle des (*S*)-Ibuprofens über die Yamaguchi-Veresterung. Bei der Nifluminsäure führte diese Methode aber nicht zum gewünschten Erfolg, sodass hier Hassner/Steglich-Bedingungen angewendet werden mussten, die letztlich zum Ziel führten. Überdies wurde (*S*)-Ibuprofen mit der Oxazol-Verbindung **285** über die Yamaguchi-Methode zum Konjugat **296c** verestert, womit nun insgesamt drei Konjugate von Combretastatin-A-4-Analoga mit COX-Inhibitoren für Aktivitätstests am HT-29-Darmkrebs zur Verfügung stehen, die zur Zeit aber noch ausstehen (Abb. 156).

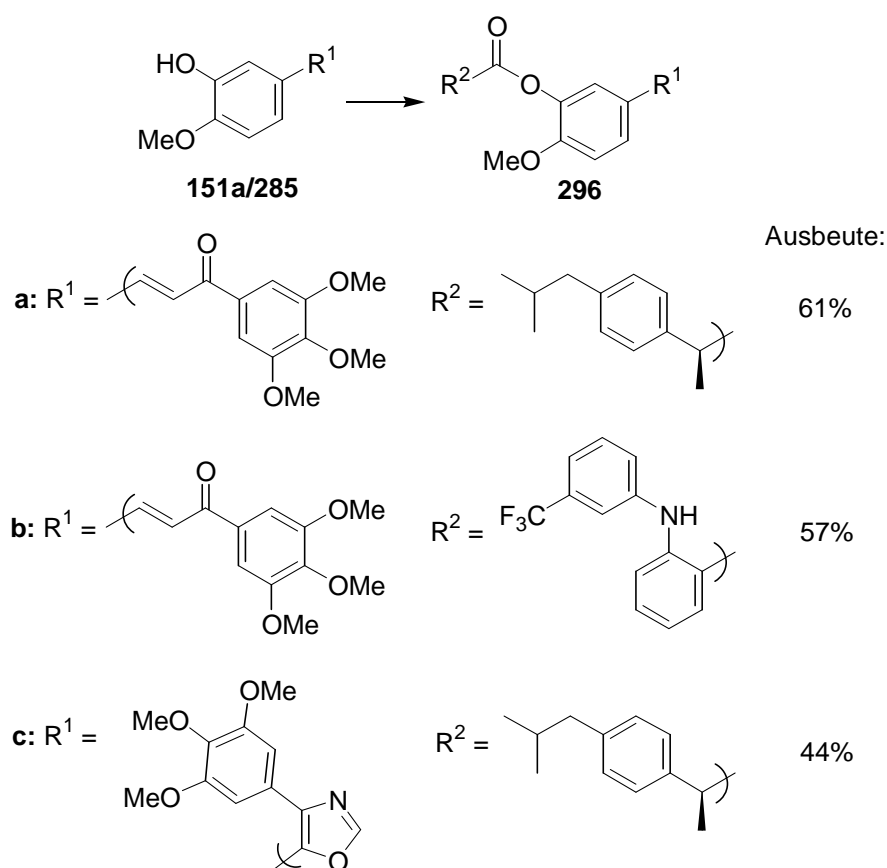


Abb. 156: Reagenzien und Bedingungen: Carbonsäure, Et_3N , $\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{COCl}$, DMAP, DMF/Toluol, RT, 16 h (für **a,c**); Carbonsäure, DCC, DMAP, DCM, RT, 2 h (für **b**).

2.4.3. Modifizierung *cis*-stabilisierter Combretastatin-A-4-Analoga zur Verbesserung pharmakologischer Eigenschaften

Die hohe Aktivität von Combretastatin A-4 ist eng mit der *cis*-Konfiguration der Verbindung verknüpft. Das Problem der Isomerisierung konnte wie bereits erwähnt durch Austausch des *cis*-Olefins gegen Propenon im Falle der Chalkone oder Heteroaromaten wie Oxazole gelöst werden.^[81,83] Eine Erhöhung der Aktivität bzw. verbesserte pharmakologische Eigenschaften, wie z.B. eine Erhöhung der Wasserlöslichkeit, kann aber auch durch Einführung geeigneter Phenylring-Substituenten erreicht werden. Am bekanntesten ist der eingangs erwähnte Ersatz der OH-Gruppe am B-Ring gegen Amino- und Fluor-Substituenten.^[69] Chalkon- und Oxazol-Derivate mit entsprechenden Modifikationen sind bereits bekannt.^[81,207] Eine andere, bisher unberücksichtigte Möglichkeit wäre die Verwendung eines Pyridinrings. Ein Combretastatin-A-4-Analogon mit einem 2-Methoxypyridin-Rest als B-Ring führte zu einer Verbindung mit ähnlicher Tubulin-depolymerisierender Wirkung bei einem dreifachen Abfall der cytotoxischen Aktivität, jedoch mit einer besseren Plasmalöslichkeit im Vergleich zu Combretastatin A-4.^[77]

Folglich wurden zunächst 2-Methoxypyridin-Analoga **298a,b** der Chalkone **151a** und **151d** durch Kondensation der jeweiligen Acetophenone mit 6-Methoxypyridin-3-carbaldehyd (**297**) unter basischen Bedingungen in Form von gelben Feststoffen mit Ausbeuten von 50-60% hergestellt (Abb. 157). Die *trans*-Konfiguration der beiden Chalkone **298a,b** wurde über ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen (³J = 15.6 Hz bzw. 16.1 Hz).

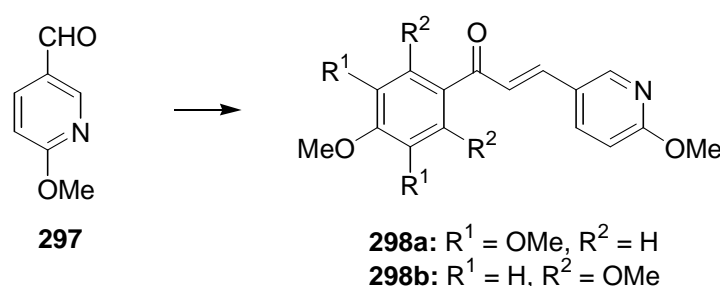


Abb. 157: Reagenzien und Bedingungen: Trimethoxyacetophenon, NaOH, MeOH, RT, 1 h, 53-58%.

Zusätzlich wurde die Oxazol-verbrückte Verbindung **298c** aus dem TosMIC-Reagenz **145** und 6-Methoxypyridin-3-carbaldehyd (**297**) in einem siedendem DME/Methanol-Gemisch unter basischen Bedingungen in einer Ausbeute von 75% synthetisiert (Abb. 158, nächste Seite). Die Analytik betreffend war die chemische Verschiebung des quartären C-6''-Kohlenstoffs des Pyridinrings ($\delta = 164.0$ ppm) wie auch die Stabilität der Verbindung, die im

EI-Massenspektrum das Molekülion als Basissignal aufwies, besonders auffällig. Erste Aktivitätstests der Verbindungen **298a** und **298c** zeigten beim Melanom 518A2 eine schwächere Aktivität als die Hydroxy-funktionalisierten Analoga.^[110,211] Jedoch war die Wasserlöslichkeit geringer als erhofft (<1 mg/ml), sodass dieser Pfad vorerst nicht weiter besprochen wurde.

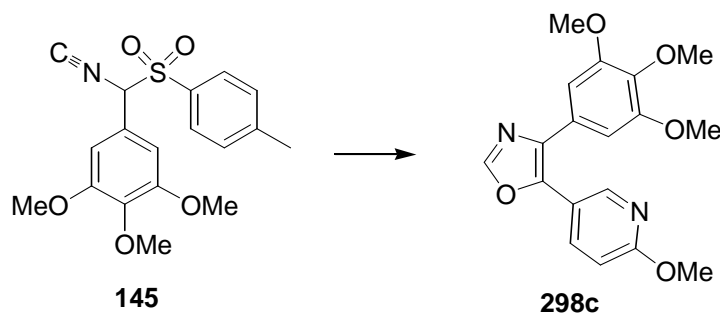


Abb. 158: Reagenzien und Bedingungen: **297**, K_2CO_3 , DME/MeOH, Rückfluss, 2 h, 75%.

Die Combretastatin-Resistenz des Darmkrebses HT-29 war bereits Gegenstand dieser Arbeit und führte zum Design von Konjugat-Estern mit COX-Inhibitoren. Eine simple Modifikation des B-Rings von Combretastatin A-4 konnte aber ebenfalls eine deutliche Wirkungsverstärkung an diesen Tumorzellen hervorrufen. So zeigte ein *p*-Methylsulfonyl-substituiertes Combretastatin-Analogon eine deutliche Verbesserung der Aktivität bei HT-29-Zellen.^[76] Nun wurde auch ein entsprechendes Oxazol-verbrücktes Derivat **300a** aus 4-Methylthiobenzaldehyd **299** und dem TosMIC-Reagenz **145** analog zur Synthese des Pyridin-Derivats **298c** hergestellt. Zur Synthese des analogen *N*-Methylimidazol-Derivats **300b** wurde der Benzaldehyd zunächst mit Methylamin in Anwesenheit von Essigsäure zum Imin umgesetzt, dem schließlich das TosMIC-Reagenz **145** zugegeben wurde (Abb. 159).

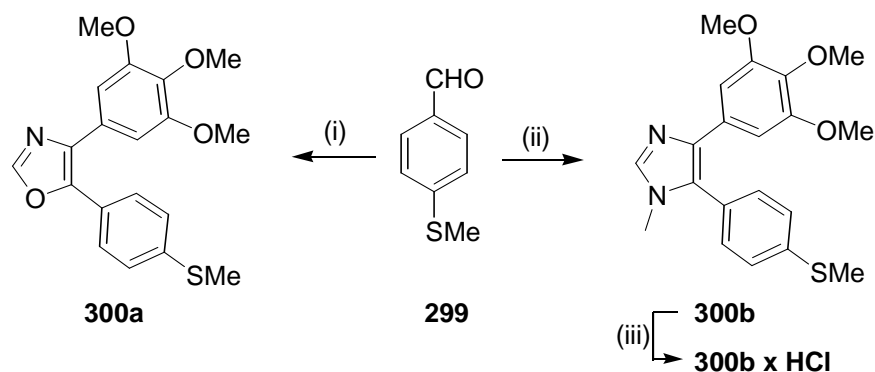


Abb. 159: Reagenzien und Bedingungen: (i) **145**, K_2CO_3 , DME/MeOH, Rückfluss, 2 h, 60%; (ii) $MeNH_2$ (33% in EtOH), AcOH, EtOH, Rückfluss, 2 h; **145**, K_2CO_3 DME/EtOH, Rückfluss, 6 h, 77%; (iii) 3M HCl/Dioxan, DCM, RT, 1 h, 94%.

Verbindung **300b** wurde anschließend in das Hydrochlorid-Salz durch Behandlung mit 3M HCl/Dioxan überführt. Dies deshalb, da die entsprechenden Hydrochlorid-Salze von ähnlichen *N*-Methylimidazol-verbrückten Verbindungen neben einer Verbesserung der Wasserlöslichkeit auch eine orale Anwendung ermöglichen.^[81] Ob dies auch für diese Verbindung zutrifft, muss noch geklärt werden. Das ¹H-NMR-Spektrum des Oxazol-Derivats **300a** zeigte Resonanzen bei tieferem Feld im Vergleich zum Imidazol **300b**, wobei das 2-H-Proton des Heteroaromaten-Gerüsts und die 3''-H/5''-H-Protonen des Methylsulfanyl-substituierten Aromaten am deutlichsten abwichen (Abb. 160). Dagegen wies das ¹H-NMR-Spektrum des Salzes **300b x HCl** wiederum eine deutliche Tieffeldverschiebung des 2-H-Protons im Vergleich zur freien Base **300b** auf ($\Delta\delta = -1.83$ ppm), was auf eine Entschirmung durch den benachbarten protonierten *N*-Methyl-Stickstoff zurückgeführt werden konnte. Das IR-Spektrum der Verbindung zeigte ein breites, bauchiges Signal als weiteres Indiz für die im Chlorid-Salz von **300b** vorhandene NH-Bindung des Imidazoliums auf ($\nu_{\max} = 2391$ cm⁻¹).

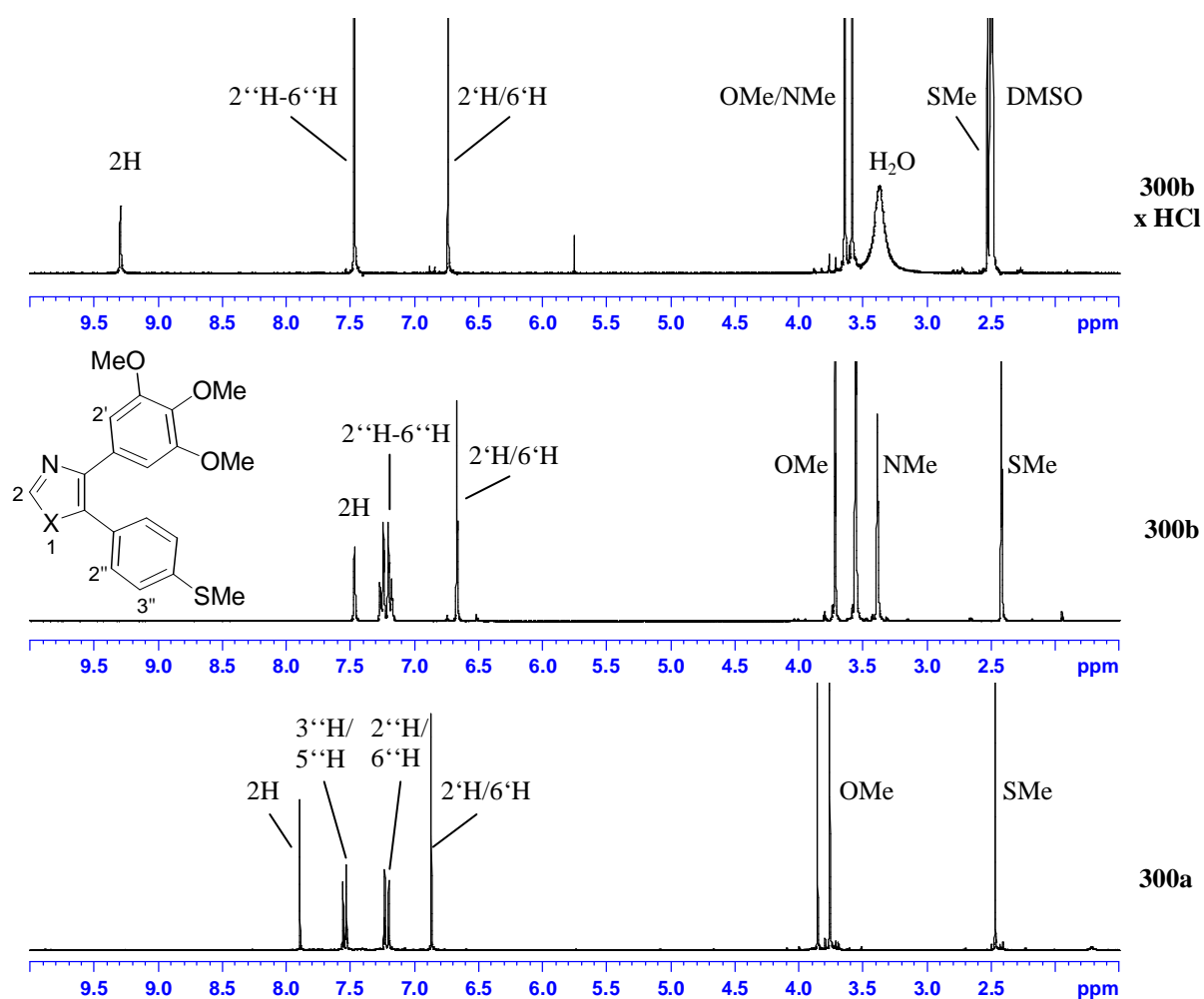


Abb. 160: ¹H-NMR-Spektren der Methylsulfanyl-substituierten Analoga **300** in CDCl₃ (**300a,b**) bzw. DMSO-*d*₆ (**300b x HCl**).

Bezüglich der Evaluierung der biologischen Aktivität befinden sich diese Thioether-Verbindungen **300** gerade in der Anfangsphase. Erste Untersuchungen zur Aktivität des Methylthio-substituierten Oxazol-Derivats **300a** gegenüber dem resistenten Darmkrebs HT-29 zeigten den vom Stilben-Derivat **120** (Abb. 46) bekannten Effekt der Resistenzbrechung (Abb. 161).^[211] Die bessere Stabilisierung der *cis*-Konfiguration im Oxazol-verbrückten Analogon **300a** qualifiziert dieses aber besonders für weitere Forschungen zum Wirkungsmechanismus. Diese werden gegenwärtig in der Abteilung für Experimentelle Hepatologie und Onkologie der Medizinischen Klinik 1 in Erlangen unter der Leitung von Dr. Ocker durchgeführt.

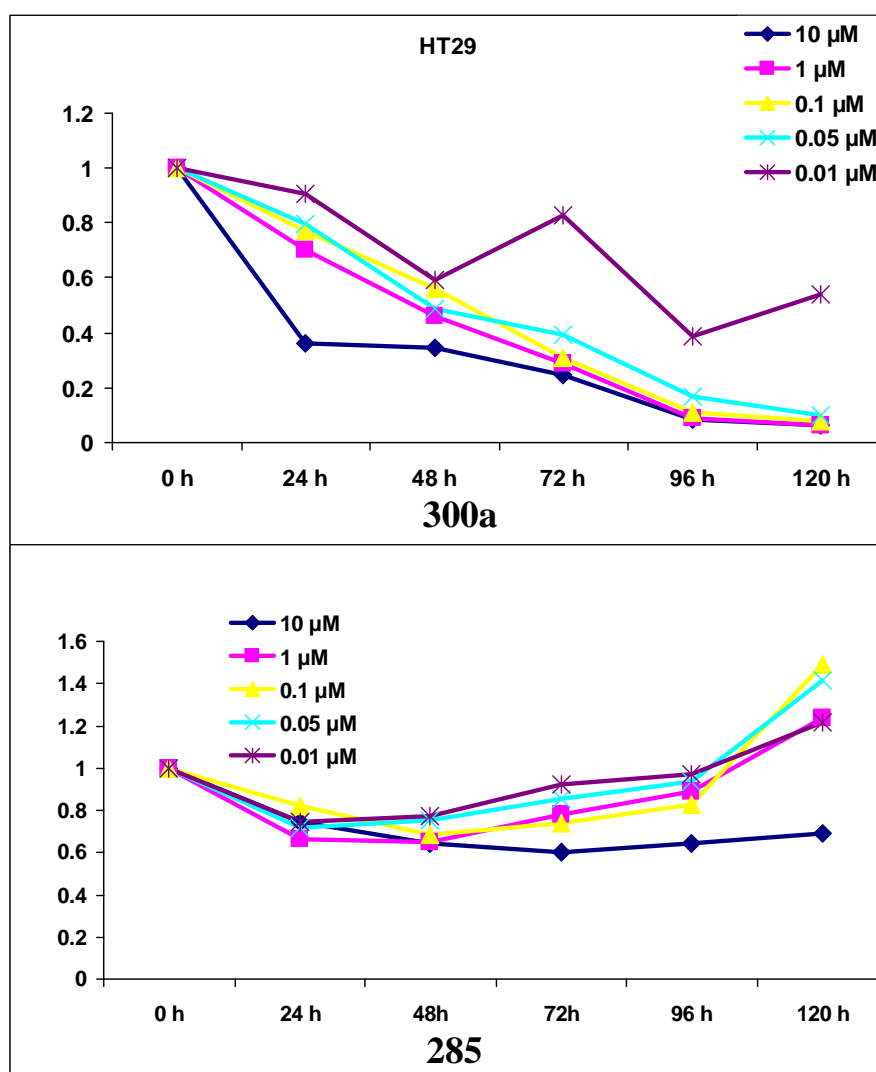


Abb. 161: Abnahme der relativen Zellzahlen (y-Achse, Bestimmung via Trypan-Blau-Färbung) des Darmkrebses HT-29 mit der Zeit (x-Achse) nach Behandlung mit den Oxazol-Derivaten **285** (unten) und **300a** (oben).^[211]

Der *in vivo* oftmals beobachtbare Mangel an Effizienz von Combretastatin-A-4-Phosphat hinsichtlich unvollständiger Reduktion des Tumorgewebes aufgrund überlebender Krebszellen in der Peripherie ließ das zunächst weniger beachtete Combretastatin A-1 (**106**, Abb. 42) in den Vordergrund geraten. Combretastatin A-1 besitzt eine weitere Hydroxygruppe an Position 2 des B-Rings, sodass diese Verbindung ein Catechol-Derivat darstellt. Dadurch kann die Substanz weitere Wirkmechanismen aufweisen und z.B. als *O,O*-Chelatligand bedeutender oxophiler Biometalle wie Calcium, Magnesium oder Eisen fungieren bzw. nach Oxidation zu *ortho*-Chinon-Derivaten Bionukleophile alkylieren und den oxidativen Stress durch Bildung freier Radikale erhöhen.^[75] Fakt ist, dass das Diphosphat-Prodrug von Combretastatin A-1 nicht nur eine stärkere angiotoxische Wirkung als Zybrestat besitzt, sondern ebenfalls deutliche Tumorregressionen hervorrufen kann, was auf eine ungleich erfolgreichere Bekämpfung der den Zusammenbruch des Blutgefäßsystems überlebenden Tumorzellen im Vergleich zu Combretastatin-A-4-Phosphat hinweist.^[204]

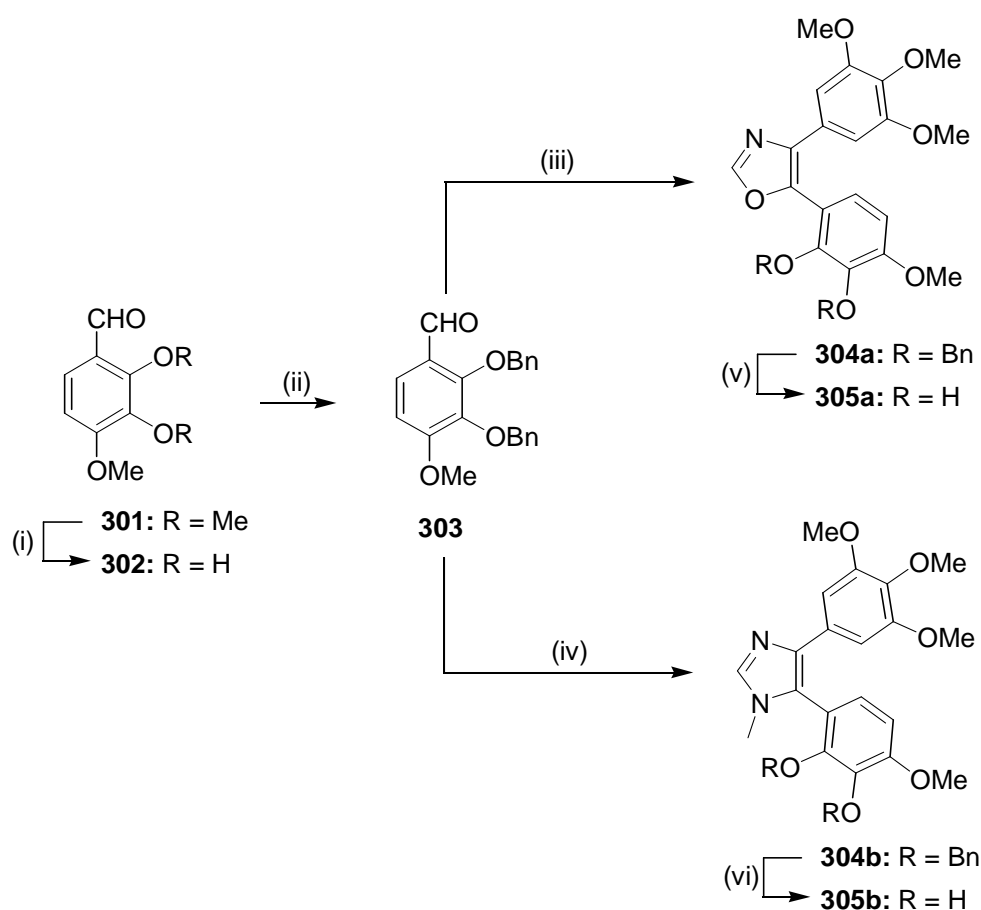


Abb. 162: Reagenzien und Bedingungen: (i) 1M BCl₃-DCM, DCM, RT, 24 h, 84%; (ii) BnBr, K₂CO₃, DMF, RT, 24 h, 95%; (iii) **145**, K₂CO₃, DME/MeOH, Rückfluss, 2 h, 55%; (iv) MeNH₂ (33% in EtOH), AcOH, EtOH, Rückfluss, 2 h; dann **145**, K₂CO₃, DME/EtOH, Rückfluss, 6 h, 65%; (v) H₂, Pd/C (5%), MeOH, RT, 45 min, 48%; (vi) HCO₂NH₄, Pd/C (5%), MeOH, Rückfluss, 2 h, 37%.

Daher war es interessant, analoge Heterocyclus-stabilisierte Combretastatin-A-1-Derivate in die Hand zu bekommen. Beginnend mit 2,3,4-Trimethoxybenzaldehyd (**301**) wurde zunächst 2,3-Dihydroxy-4-methoxybenzaldehyd (**302**) durch Reaktion mit zwei Äquivalenten 1M BCl_3/DCM synthetisiert (Abb. 162, vorherige Seite).^[218] Das Dihydroxy-Derivat **302** wurde anschließend mit Benzyl-Schutzgruppen versehen (**303**) und in dieser Form mit dem TosMIC-Reagenz **145** zum Oxazol-Derivat **304a** umgesetzt. Analog zum *N*-Methylimidazol **300b** konnte aus **303** die entsprechende Imidazol-Verbindung **304b** hergestellt werden. Die abschließende Debenzylierung durch katalytische Hydrierung mit H_2 und Palladium auf Aktivkohle lieferte die *cis*-stabilisierten Combretastatin-A-1-Analoga **305** (Abb. 162).

Kürzlich wurde die Oxidation von Combretastatin A-1 mit $\text{FeCl}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ zu einem Phenanthren-Derivat mit einem *ortho*-Chinon-Ring beschrieben und die zusätzliche cytotoxische *in-vivo*-Wirkung von Combretastatin A-1 auf die Bildung dieses Chinonsystems zurückgeführt.^[75] Das Catechol **305a** reagierte mit $\text{FeCl}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ jedoch unter diesen Bedingungen nach 90 Minuten mit 37% Umsatz zu einer polaren, tief violett gefärbten Substanz, welche chromatographisch isoliert und als *para*-Chinon **306d** identifiziert wurde (Abb. 163). Im Vergleich zum Catechol **305a** zeigte das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **306d** ein hochfeldverschobenes Singulett-Signal für das verbliebene 5''-H-Proton ($\delta = 5.88$ ppm). Ebenso waren im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum die beiden neuen Carbonyl-Signale des *para*-Chinons zu sehen ($\delta = 187.6$ ppm, 184.9 ppm).

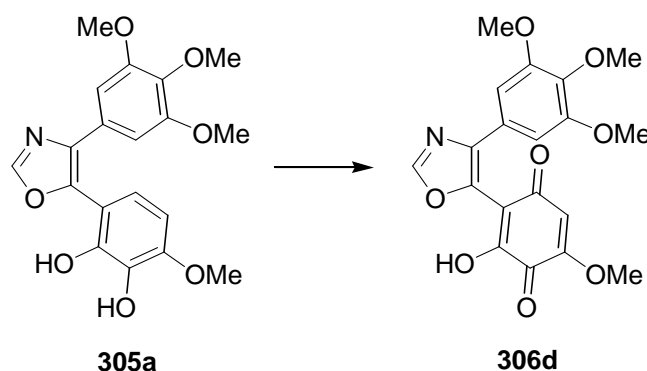


Abb. 163: Reagenzien und Bedingungen: FeCl_3 , H_2SO_4 , 4% EtOH in H_2O , RT, 1.5 h, 37%.

Auf dem Weg zu diesem *para*-Chinon **306d** wurde vermutlich zunächst ein reaktives *ortho*-Chinon **306a** gebildet, das von Wasser im Zuge einer Michael-Addition am elektropositiveren Kohlenstoff in *ortho*-Stellung zum Oxazol-Rest unter Bildung des Hydroxy-Intermediats **306b** angegriffen wurde (Abb. 164). Dieses Hydroxy-Intermediat wurde offenbar durch überschüssiges FeCl_3 zum Triketon **306c** oxidiert, welches schließlich zum *p*-Chinon **306d**

tautomerisierte. Damit war klar, dass das Catechol **305a** prinzipiell einer Oxidation unterzogen werden kann, das Reaktionsprodukt im wässrigen Medium sich aber von dem des Combretastatin A-1 unterscheidet. Inwiefern sich dies bezüglich der biologischen Aktivität auswirkt, bleibt abzuwarten. Erste an der Uniklinik Erlangen durchgeführte Untersuchungen weisen aber auf eine deutliche p53-abhängige Wirkung der Catechol-Verbindung **305a** hin, was durchaus für eine alkylierende oder Radikal-bildende Wirkung von **305a** spricht.^[211]

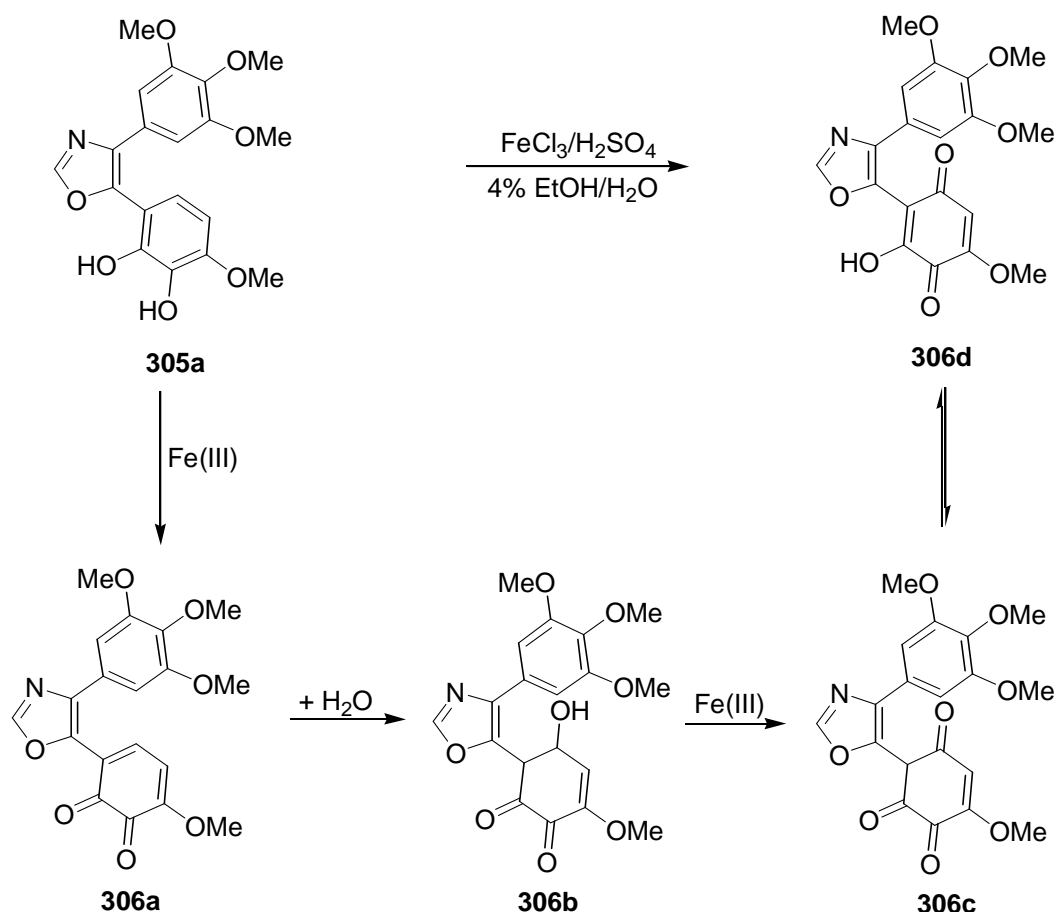


Abb. 164: Mutmaßlicher Mechanismus der Oxidation des Catechols **305a** zum *para*-Chinon **306d**.

Die van-Leusen-Reaktion zur Synthese 4,5-disubstituierter Oxazole und Imidazole lässt sich zur Herstellung weiterer Wirkstoffkandidaten nutzen, welche ebenfalls einen dualen Wirkmechanismus aufweisen könnten. Schisantherin A (**307a**) und Schisandrin B (**307b**) sind Dibenzocyclooctadien-Lignane einer traditionellen chinesischen Droge, welche den ABC-Transporter Pgp inhibieren können.^[219] Diese Wirkstoffe besitzen neben einem 3,4,5-Trimethoxyphenylring einen weiteren aromatischen Ring mit einer Methylendioxy-Gruppe (Abb. 165).

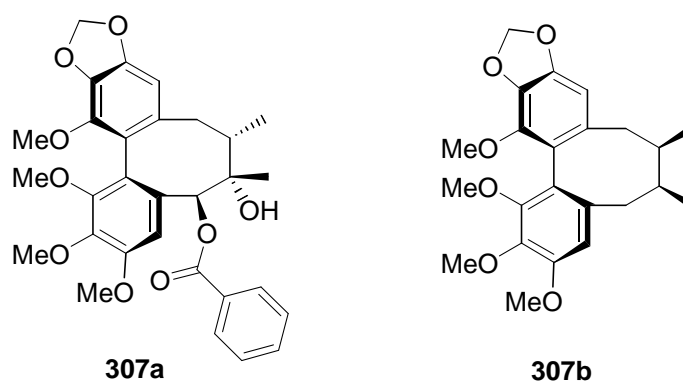


Abb. 165: Strukturen der Pgp-Inhibitoren Schisantherin A (**307a**) und Schisandrin B (**307b**).

Ein entsprechendes Analogon auf Oxazol-Basis (**309a**) konnte durch Reaktion des TosMIC-Reagenzes **145** mit 5-Methoxypiperonal (**308**) im Basischen hergestellt werden. Die Imidazol-Derivate **309b,c** konnten über die vorgelagerte Reaktion von 5-Methoxypiperonal (**308**) mit Methyl- bzw. Benzylamin zum jeweiligen Imin-Intermediat und anschließender Reaktion dieser Imine mit **145** erhalten werden (Abb. 166). Die cytotoxische Aktivität der Verbindungen **309** wurde bereits am Melanom 518A2 und an der Leukämie-Linie HL-60 überprüft. Sie ist bei Melanomzellen gering. Dagegen lag die Wirkung von **309a** bei den HL-60-Zellen im submikromolaren Bereich ($IC_{50} = 0.3 \mu M$).^[220] Tests zur Überprüfung der inhibierenden Wirkung auf den Pgp-Transporter stehen noch aus.

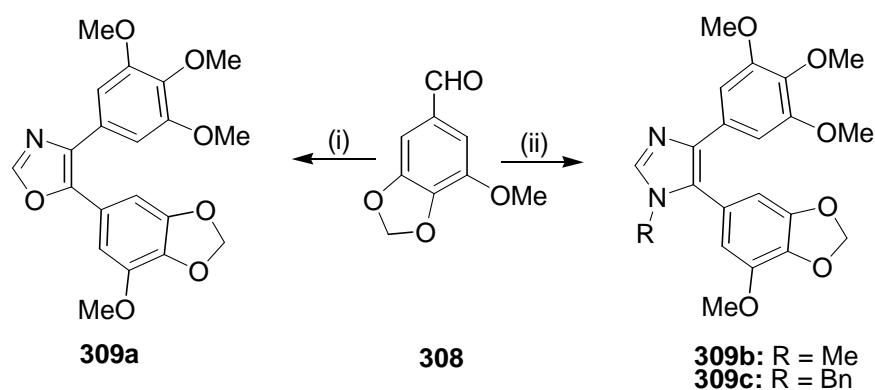


Abb. 166: Reagenzien und Bedingungen: (i) **145**, K_2CO_3 , DME/MeOH, Rückfluss, 2 h, 62%; (ii) $MeNH_2$ (33% in EtOH, für **309b**) bzw. $BnNH_2$ (für **309c**), AcOH, EtOH, Rückfluss, 2 h; dann **145**, K_2CO_3 , DME/EtOH, Rückfluss, 6 h, 64-69%.

Obwohl wie erwähnt viele B-Ring-Modifikationen bekannt sind, welche die biologische Aktivität und den therapeutischen Index von Combretastatin A-4 konservieren oder gar erhöhen können, sind die Möglichkeiten am A-Ring diesbezüglich beschränkt.^[69] Lediglich 3-halogenierte Combretastatine (sogenannte Halocombstatine) aus dem Labor von Pettit haben ein gewisses Interesse erregt.^[80] In der von dieser Gruppe durchgeführten Studie zeigten die

3-Chlor- und 3-Brom-Analoga **126** und **127** (Abb. 47) eine gewisse Selektivität, d.h. eine hohe Wirkung bei Brust- (MCF-7), Lungen- (NCI-H460), ZNS- (SF268) und Prostatatumorzellen (DU-145), die in den meisten Fällen die Wirkung von Combretastatin A-4 noch um das Doppelte bis Dreifache übertraf, während die Wirkung auf die Leukämiezellen P388 und den Darmkrebs KM20L2 deutlich geringer war. Darüber hinaus konnte eine Erhöhung der Tubulinaffinität durch die Chlor- und Brom-Substituenten festgestellt werden.^[80] In der gleichen Publikation wurde ebenso eine 3-Amino-substituierte Verbindung vorgestellt, die zwar allgemein eine geringere Wirkung aufwies, bei den resistenten Darmkrebszellen KM20L2 und Pankreaskrebszellen BXPC-3 aber eine 2- bis 7-fache stärkere Cytotoxizität als Combretastatin A-4 zeigte.^[80] Dies ist besonders interessant, da durch die zusätzliche Aminogruppe die Wasserlöslichkeit deutlich erhöht werden kann und die zumeist angewendeten Phosphat-Prodrug-Strategien dadurch überflüssig wären. All diese Möglichkeiten in Betracht ziehend wurden noch verschiedenste 3-Halogen- und 3-Amino-substituierte Oxazol- und Imidazol-verbrückte Derivate synthetisiert. Sie wurden mit Hinblick auf die wertvollsten Verbesserungen aller drei Strukturabschnitte von Combretastatin A-4, den Ringen A und B und der Olefinbrücke, geplant und sollten hohe Aktivitäts-, Stabilitäts- und Löslichkeitskriterien erfüllen.

Zunächst wurden die entsprechenden TosMIC-Derivate hergestellt. Kommerziell erhältliches 5-Chlor- und 5-Bromvanillin **310a,b** wurde mit Iodmethan und K_2CO_3 zu den Veratrumaldehyd-Derivaten **311a,b** verethert, welche anschließend durch Reaktion mit Toluolsulfinsäure und Formamid in Anwesenheit von Camphersulfonsäure zu den Tosylmethylformamiden **312a,b** umgesetzt wurden (Abb. 167).^[80]

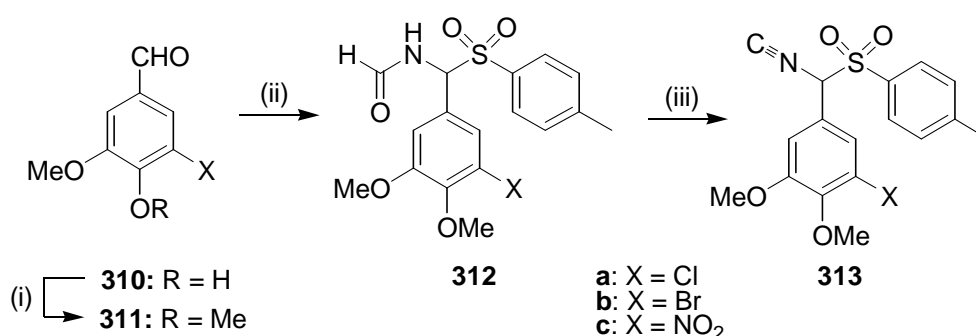


Abb. 167: Reagenzien und Bedingungen: (i) MeI, K_2CO_3 , TBAI, DMF, RT, 24 h, 80-90%; (ii) $HCONH_2$, CSA, *p*-Toluolsulfinsäure, 60°C, 16 h, 51-58%; (iii) $POCl_3$, Et_3N , DME, -5°C, 3 h, 57-74%.

Auf die gleiche Art wurde 5-Nitrovanillin (**310c**), welches aus der Nitrierung von Vanillin mit rauchender Salpetersäure in Essigsäure erhalten werden konnte, zum Veratrumaldehyd **311c** methyliert und schließlich in das Formamid **312c** überführt.^[220-222] Die Formamide **312**

wurden anschließend mit POCl_3 zu den gewünschten 3-substituierten TosMIC-Reagenzien **313** entwässert.

Die Halogen-substituierten TosMICs **313a** und **313b** wurden mit den entsprechenden aromatischen Aldehyden bzw. den daraus generierten Iminen in DME/Alkohol-Gemischen unter basischen Bedingungen zu den Oxazolen **314-315** und den Imidazolen **316-317** umgesetzt (Abb. 168). Als Aldehyd-Partner wurden die kommerziell erhältlichen aromatischen Aldehyde 3-Nitro-4-methoxybenzaldehyd, 4-Methylthiobenzaldehyd, Anisaldehyd, 4-*N,N*-Dimethylaminobenzaldehyd, über etablierte Methoden zugängliche Benzyl- und THP-Ether von Isovanillin und *N*-methyliertes Indol-5-carbaldehyd eingesetzt.^[223-226] Letzteres wurde außerdem durch Chlorierung mit *N*-Chlorsuccinimid in das noch unbekannte 3-Chlor-1-methylindol-5-carbaldehyd (**316g'**) überführt, welches letztlich zu den *N*-Methylimidazolen **316g** und **317h** umgesetzt wurde.

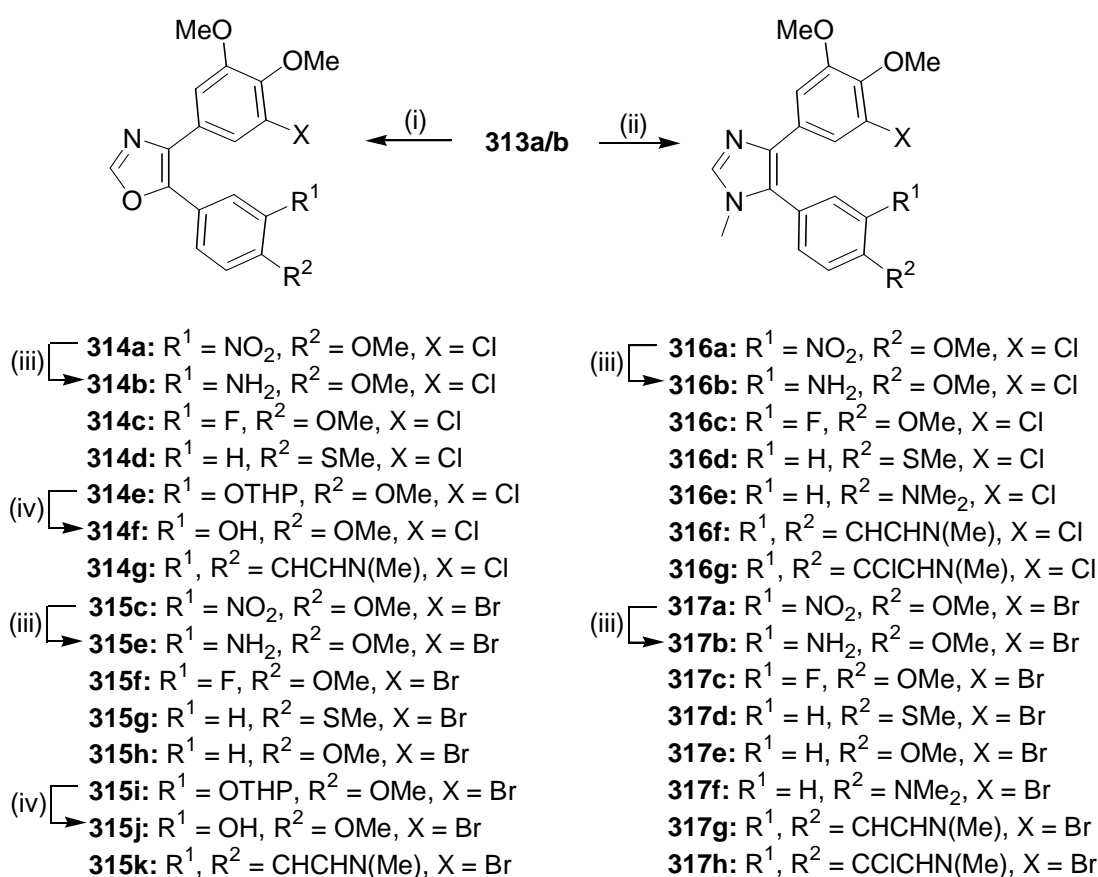


Abb. 168: Reagenzien und Bedingungen: (i) ArCHO , K_2CO_3 , DME/MeOH, Rückfluss, 2 h, 40-71%; (ii) ArCHO , MeNH_2 (33% in EtOH), AcOH, EtOH, Rückfluss, 2 h; dann **313**, K_2CO_3 , DME/EtOH, Rückfluss, 6 h, 62-99%; (iii) Zn, HCl, THF, RT, 10 min, 71-91%; (iv) PPTS, EtOH, Rückfluss, 1 h, 84-93%.

Die geschützten Hydroxy- und Nitroderivate mussten hierbei noch in die Phenol- und Anillin-Verbindungen umgewandelt werden. Da eine Pd-katalysierte Debenzylierung des

Benzylethers **315a** zum unerwünschten debromierten Phenol **315b** führte (Abb. 169), wurde von den THP-Ethern **314g** und **315i** ausgegangen, welche mit PPTS in heißem Ethanol die halogenierten Phenol-Derivate **314f** und **314j** ergaben. Die Reduktion der Nitro-Verbindung **315c** über Hydrierung mit Pd auf Aktivkohle führte ebenso zu einer Aryl-Dehalogenierung (**315d**, Abb. 169), sodass in den entsprechenden Fällen die selektive Reduktion der Nitrogruppe mit Zn/HCl unter Bildung der gewünschten Amine (**314b**, **315e**, **316b**, **317b**) durchgeführt wurde.

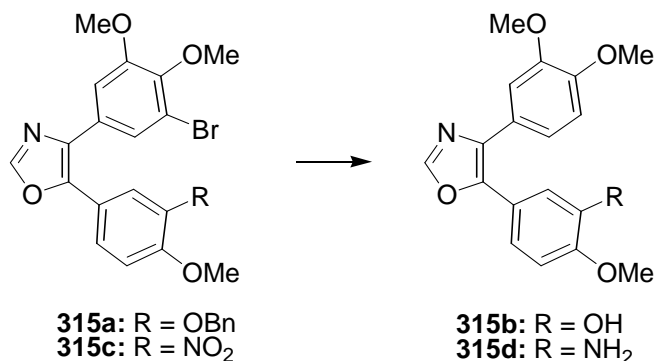


Abb. 169: Reagenzien und Bedingungen: HCO₂NH₄, Pd/C (5%), MeOH, Rückfluss, 2 h, 74-88%.

Die NMR-Spektren der Verbindungen **314-317** bewiesen die erfolgreiche Zyklisierung zu Oxazol- und *N*-Methylimidazol-Verbindungen durch die signifikante chemische Verschiebung der ¹H- und ¹³C-Signale an Position 2. Die Massenspektren der Verbindungen **314-317** wiesen zwei dominante Molekül-Signale auf, die durch die vorherrschenden Chlor- (³⁵Cl, ³⁷Cl) und Brom-Isotope (⁷⁹Br, ⁸¹Br) in den Verbindungen zustande kamen. Die Fluor-Derivate zeigten in den ¹H-NMR-Spektren deutliche ¹⁹F-Satellitensignale für das benachbarte Proton 2''-H auf (³J_{FH} ~17 Hz, Abb. 170). Außerdem zeigten diese Fluor-Verbindungen in den ¹³C-NMR-Spektren duplizierte Signale für die Kohlenstoffe des Fluor-tragenden Rings.

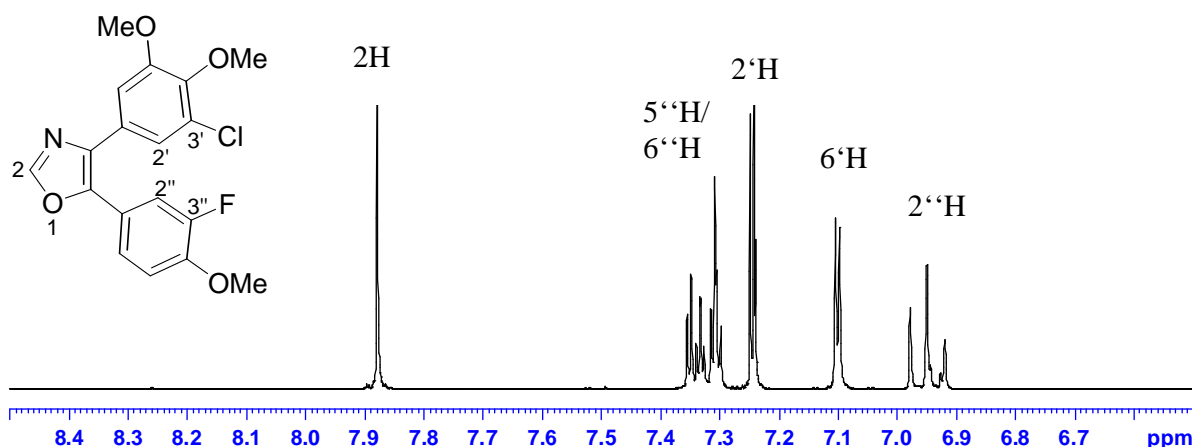


Abb. 170: ¹H-NMR-Spektrum der Fluor-Verbindung **314c** in CDCl₃.

Um wasserlösliche Wirkstoffe zu erhalten, wurden die Imidazol-Verbindungen **316b,c,e-g** und **317b,c,f-h** zu den entsprechenden Hydrochlorid-Salzen durch Behandlung mit 3M HCl/Dioxan in DCM umgesetzt (Abb. 171). Die Bildung der Salze konnte in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren durch eine Tieffeldverschiebung des Protons 2-H und der Anilin-Derivate der Protonen des Ammonium-tragenden Phenylrings nachgewiesen werden (Abb. 172).

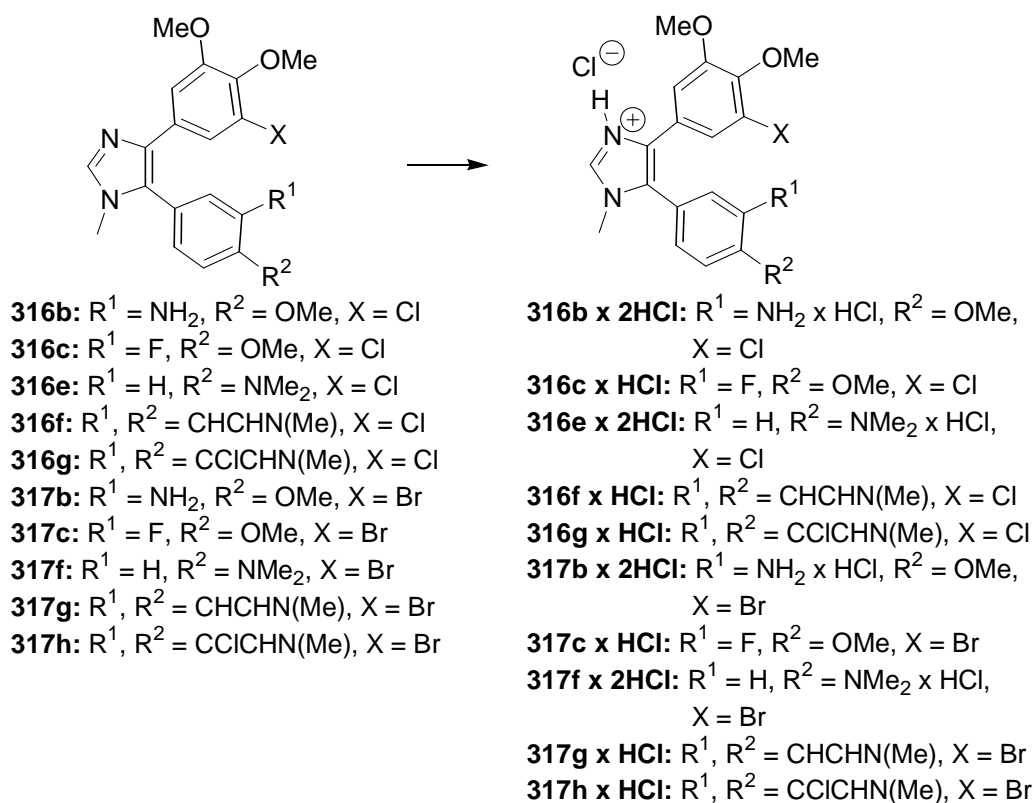


Abb. 171: Reagenzien und Bedingungen: 3M HCl/Dioxan, DCM, RT, 30 min, 41-99%.

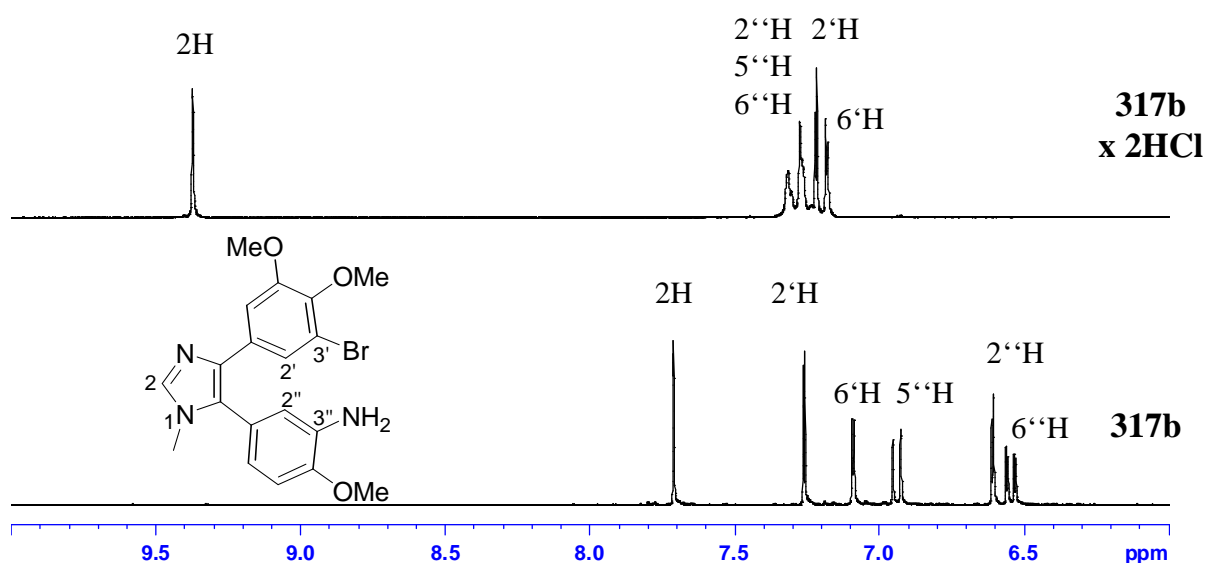


Abb. 172: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **317b** und dessen HCl-Salzes **317b x 2HCl** in $\text{DMSO-}d_6$.

Als besonders wasserlöslich (> 10 mg/ml) erwiesen sich die Salze der Amine **316b** und **317b** und als moderat wasserlöslich (1-10 mg/ml) die Salze der Fluor- (**316c**, **317c**) und *N,N*-Dimethylamino-Derivate (**316e**, **317f**), während die Salze der Indol-Derivate (**316f/g**, **317g/h**) nur schwach wasserlöslich (< 0.2 mg/ml) waren (Tab. 12, nächste Seite). Die Salze der unsubstituierten Indol-Derivate **316f** und **317g** färbten sich mit der Zeit rot, während der deaktivierende 3-Chlor-Substituent am Indolring offenbar zu einer erhöhten Stabilität der Salze von **316g** und **317h** führte, da hier keine Verfärbung der Substanzen beobachtet wurde. Ähnlich wie die Oxazole und Imidazole **314-317** wurden die Nitro-substituierten Verbindungen **318a-g** aus dem Nitro-TosMIC **313c** und den jeweiligen Aldehyden bzw. Iminen synthetisiert (Abb. 173). Die Amine **319a-g** wurden anschließend über Pd-katalysierte Transferhydrierung erhalten. Nur die 3''-Chlorindol-Verbindung **318g** wurde mittels Zn/HCl zum Amin **319g** reduziert, um eine Aryl-Dehalogenierung zu vermeiden.

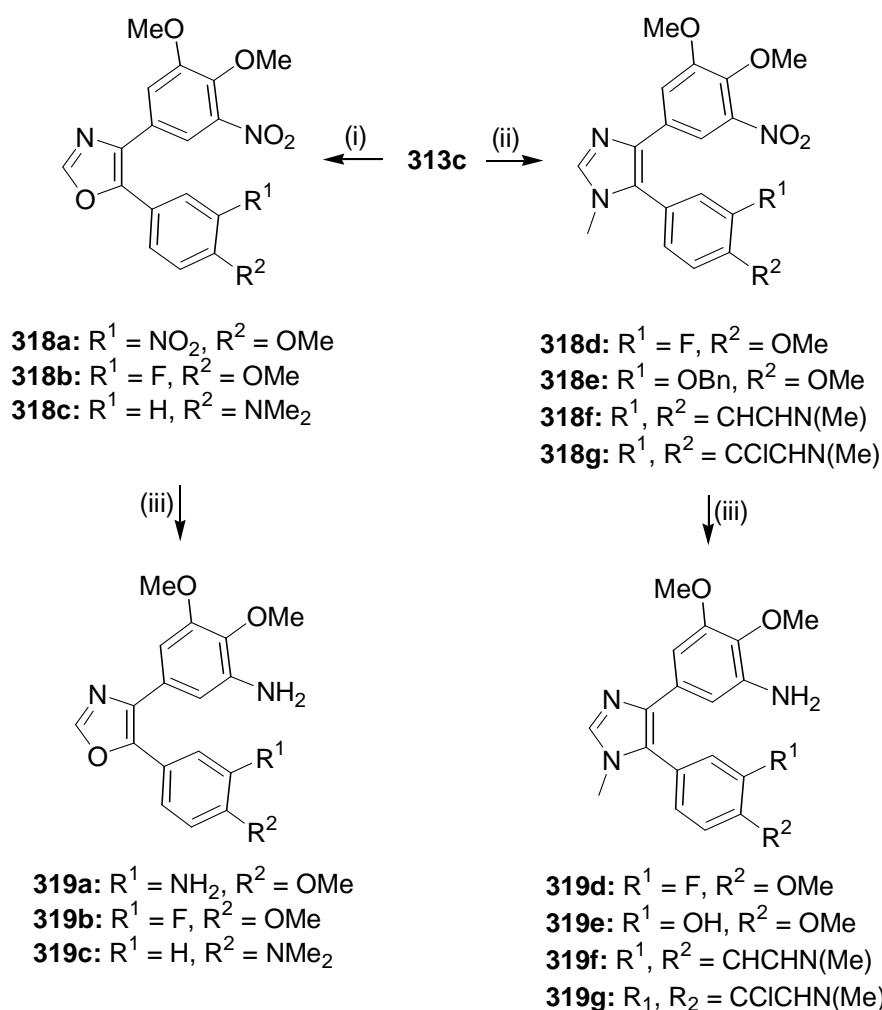


Abb. 173: Reagenzien und Bedingungen: (i) ArCHO, K_2CO_3 , DME/MeOH, Rückfluss, 2 h, 42-86%; (ii) ArCHO, MeNH_2 (33% in EtOH), AcOH, EtOH, Rückfluss, 2 h; dann **313c**, K_2CO_3 DME/EtOH, Rückfluss, 6 h, 64-74%; (iii) HCO_2NH_4 , Pd/C (5%), MeOH, Rückfluss, 2 h, 67-84% (für **319a-f**); Zn, HCl, THF, RT, 10 min, 64% (für **319g**).

Wasserlösliche Wirkstoffkandidaten wurden analog zur Herstellung der Hydrochlorid-Salze von **316** und **317** durch Behandlung der Anilin-Derivate **319** mit 3M HCl/Dioxan in DCM erhalten (Abb. 174). Als gut wasserlöslich (ca. 10 mg/ml) erwiesen sich die Salze der Oxazolverbindungen **319a** und **319c** sowie der Imidazole **319d/e**, als moderat wasserlöslich (1-10 mg/ml) die Salze des 3-Chlorindol-Derivats **319g**, und als schwach wasserlöslich (< 0.2 mg/ml) das Salz der Fluor-Verbindung **319b** (Tab. 12). Aus diesen Ergebnissen ließ sich folgern, dass eine gute Wasserlöslichkeit entweder ein Imidazolgerüst neben einer Aminofunktion (**316b**, **317b**, **319d**, **319e**) oder zwei Aminogruppen (**319a**, **319c**) erfordert.

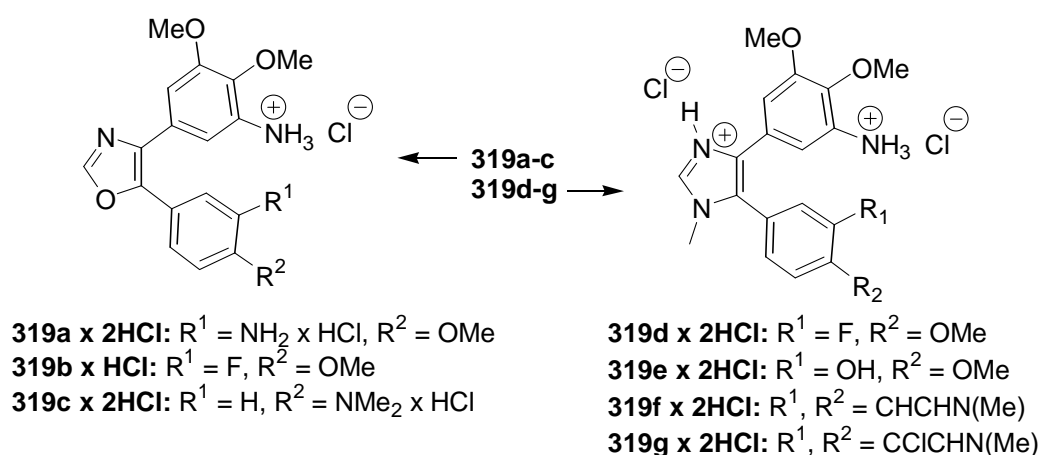


Abb. 174: Reagenzien und Bedingungen: 3M HCl/Dioxan, DCM, RT, 30 min, 39-99%.

Löslichkeit (in VE-Wasser)	≥ 10 mg/ml	10-1 mg/ml	< 0.2 mg/ml
Verbindung (x nHCl)	316b, 317b, 319a, 319c, 319d, 319e	316c, 316e, 317c, 317f, 319g	316f, 316g, 317g, 317h, 319b

Tabelle 12: Löslichkeit der HCl-Salze der jeweiligen Verbindungen **316**, **317** und **319** in VE-Wasser.

Wie schon bei den Halogen-Derivaten **316f** und **317g** beobachtet zeigte sich das Salz der *N*-Methylindolverbindung **319f** instabil und verfärbte sich rasch dunkelrot. Diese Substanzen schieden daher für Biotests vorerst aus. Erste am Lehrstuhl durchgeführte Cytotoxizitätstests an Zellen des Melanoms 518A2 lieferten für die Salze der Imidazole **316b** und **317b** sowie des Oxazols **319a** vielversprechende IC₅₀-Werte im nano- bis subnanomolaren Bereich und sind daher, auch wegen der guten Wasserlöslichkeit, von besonderem Interesse im Hinblick auf eine präklinische *in-vivo*-Anwendung bei Versuchstieren.

2.5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Synthese neuer innovativer Antitumorverbindungen mit Vorteilen gegenüber den klassischen Vorbildern, die sich gegenwärtig im klinischen Einsatz befinden. Auf dem Gebiet der Pt(II)-Komplexe konnte mit der 6-Aminomethylnicotinsäure ein neues Ligandensystem entwickelt werden, über das potentielle Wirkstoffe mit einer reaktiven Dichloridoplatin(II)-Einheit über wenige Syntheseschritte verbunden werden konnten. Ein erster unerwarteter Erfolg dieser Bemühungen war die Entdeckung des (-)-Menthylester-Konjugats **162c** mit Potential zur Überwindung der problematischen Cisplatin-Resistenz bei Hodenkrebszellen (Abb. 175).

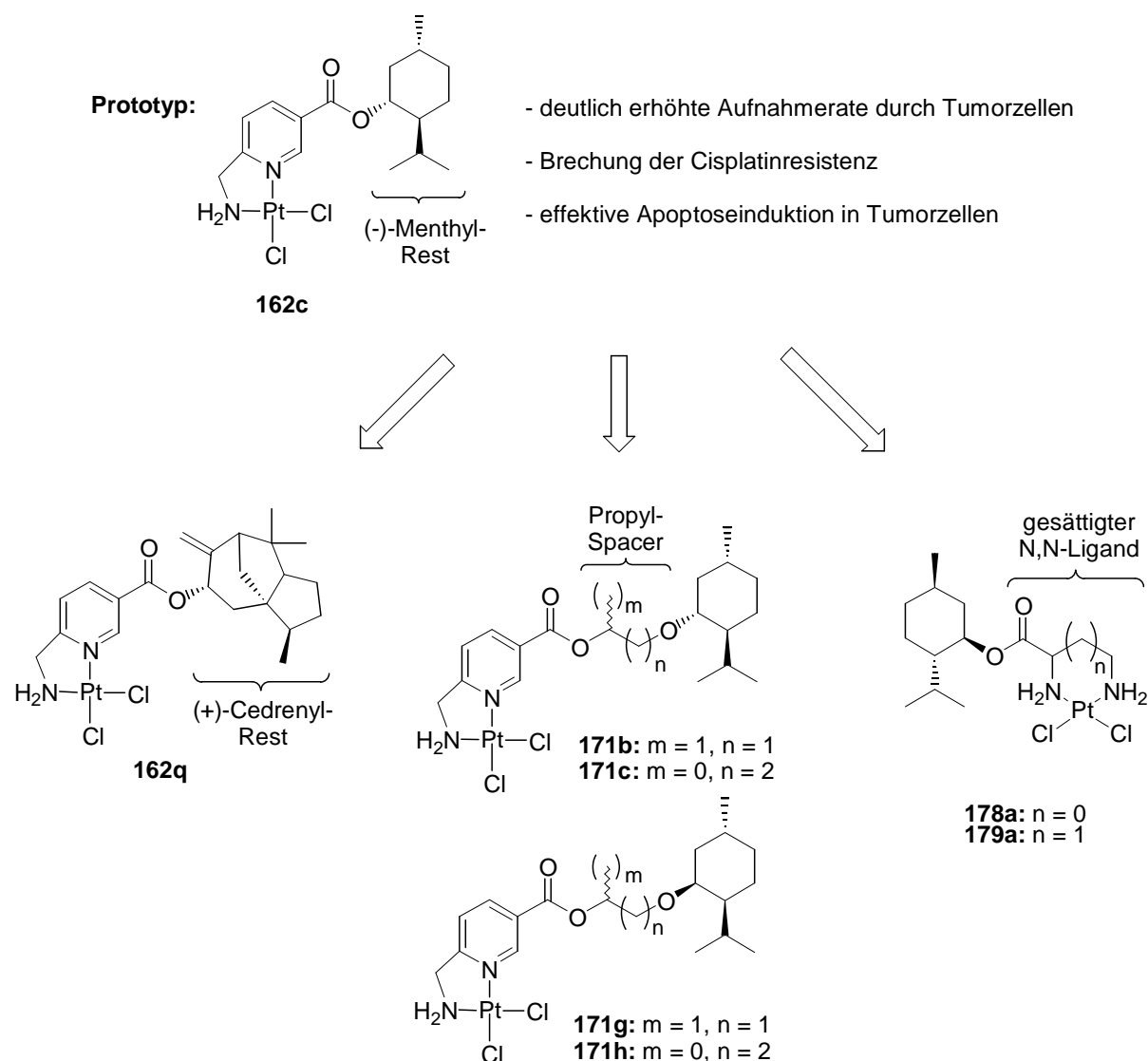
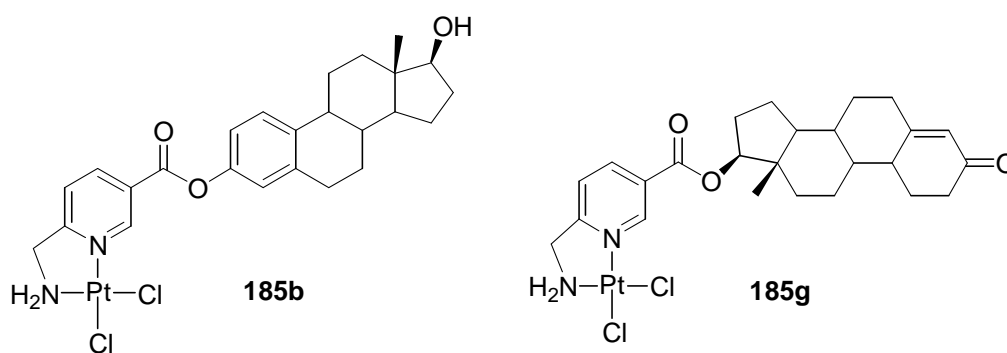


Abb. 175: Beispiele wirksamer Terpen-Pt(II)-Komplexkonjugate.

Anschließende Modifikationen von **162c** hinsichtlich der Terpen- und der Ligand-Komponente führten zum (+)-Cedrenyl-Derivat **162q** mit verbesserter Wirkung bei Cisplatin-resistenten Melanom- und Hodenkrebszellen, zu den Menthol-Konjugaten **178a** und **179a** mit Diaminopropionat- und -butyrat-Liganden und höherer Aktivität bei Darmkrebszellen, sowie zu Propyl-Spacer verknüpften Menthol- und Neomenthol-Konjugaten **171b,c,g,h** mit ebenfalls verbesserter Wirkung bei diversen resistenten Krebsformen (Abb. 175).

Zur Erhöhung der Selektivität von Pt(II)-Verbindungen auf hormonabhängige Krebsarten wie Brustkrebs wurden schon von vielen Arbeitsgruppen Bemühungen unternommen, die vornehmlich auf eine Bindung an den Estrogenrezeptor durch Pt-Estrogen- oder Pt-SERM-Konjugate abzielten. Diese Arbeit konzentrierte sich dagegen auf das Serumprotein SHBG, welches Estrogene und Androgene im Blut transportiert, im Zielgewebe akkumuliert und daher einen Selektivitätsgewinn erwarten lässt. Eine erste Serie von Steroid-Konjugaten **185** mit Dichloridoplatin(II), die analog zu den Terpen-Konjugaten **162** hergestellt werden konnte, wies deutliche Struktur-Aktivitäts-Beziehungen hinsichtlich der Affinität zu SHBG auf. Vor allem über die 3-Hydroxy-Gruppe veresterte Estradiol- und Estron-Konjugate **185a,b** sowie ein über den D-Ring verknüpftes Testosteron-Konjugat **185g** zeigten eine gute Bindung an SHBG (Abb. 176).



- bindet an das Globulin SHBG

- bindet an den Estrogenrezeptor

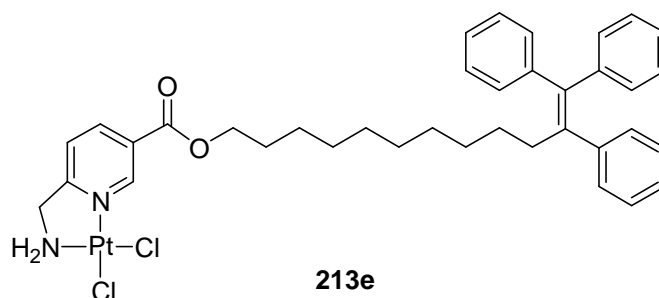
- inhibiert MCF-7-Tumorzellen

- bindet an das Globulin SHBG

Abb. 176: Steroid-Pt(II)-Komplexkonjugate mit hormonrelevanter Aktivität.

Nicht-isoprenoide Herkunft sind die Triarylethen-Konjugate **213** und **221**, welche ein Strukturmerkmal des ER-Modulators Tamoxifen besitzen, die jedoch wenig ergiebig in ihrer Wirkung auf Brustkrebszellen im Vergleich zum Synthesaufwand waren. Lediglich der unsubstituierte Vertreter **213e** zeigte eine unerwartete hochselektive Wirkung auf den

Cisplatin-resistenten Hodenkrebs 1411HP (Abb. 177). Trugen dagegen die Phenylringe Methoxysubstituenten wie in den Beispielen **221**, so führte dies zu einer erheblichen Wirkungsverschlechterung.



- gute Wirkung bei Cisplatin-resistentem Hodenkrebs
- geringe Aktivität bei sensitiven Tumoren

Abb. 177: Beispiel eines selektiven Triarylethen-Pt(II)-Komplexkonjugats.

Eine interessante Alternative zu Pt(II)-Komplexen stellen Ru(η^6 -Aren)-Komplexe dar, die in vielerlei Hinsicht Vorteile gegenüber Platinverbindungen besitzen. Die einfache Synthese von entsprechenden ternären Konjugat-Komplexen unter milden Bedingungen ausgehend von einem Ru(η^6 -Aren)-Dimer führte z.B. zu Konjugaten mit dem Phase-III-Wirkstoff Abirateron (**243b**), dem stark auf Nierenkrebs wirkenden Digitoxigenin (**246a**), oder zwei Rezeptortyrosinkinase-inhibierenden Tyrphostin-Derivaten (**248**, Abb. 178).

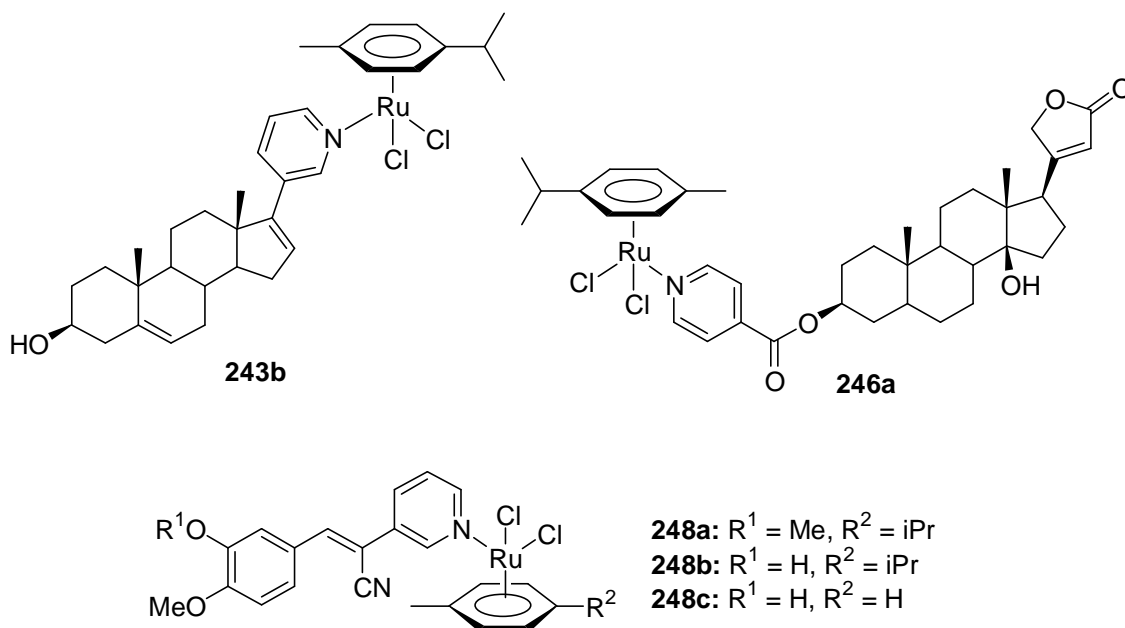


Abb. 178: Beispiele für Ru(η^6 -Aren)-Komplexe mit Antitumor-aktiven Liganden.

Ein weiteres Projekt befasste sich mit der Synthese von Metallkomplexen mit Melophlinen, einer interessanten Familie mariner *N*-Methyl-3-acyltetraamtsäuren. Zunächst wurden neutrale Komplexe von Melophlin A (**257**) mit den häufig in der Natur vorkommenden Ca^{2+} - und Mg^{2+} -Ionen sowie dem im menschlichen Organismus essentiell benötigten Zn^{2+} ausgehend von Melophlin A und den Carbonat- bzw. Acetat-Salzen der genannten Metalle hergestellt. Bei Tests an vier verschiedenen Tumorzelllinien zeigte aber lediglich der Ca(II) -Komplex **257a** eine signifikante Wirkungsverstärkung bei transformierten Fibroblasten im Vergleich zum freien Melophlin A. Das im Gegensatz zu Melophlin A ungleich cytotoxischere Melophlin C wurde mit den Nitratsalzen von Ga(III) und La(III) sowie $[\text{Ru}(\eta^6\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ unter Zuhilfenahme von Et_3N als Base in die entsprechenden Metallkomplexe **258** umgesetzt, wobei die La(III) -Verbindung **258b** und der Ru(II) -Chelatkomplex **258c** eine erfreulich starke Wirkung auf Nierenkrebs- (A-498) und Leukämiezellen (U-937) im niedrigen mikro- bis submikromolaren Bereich zeigten (Abb. 179).

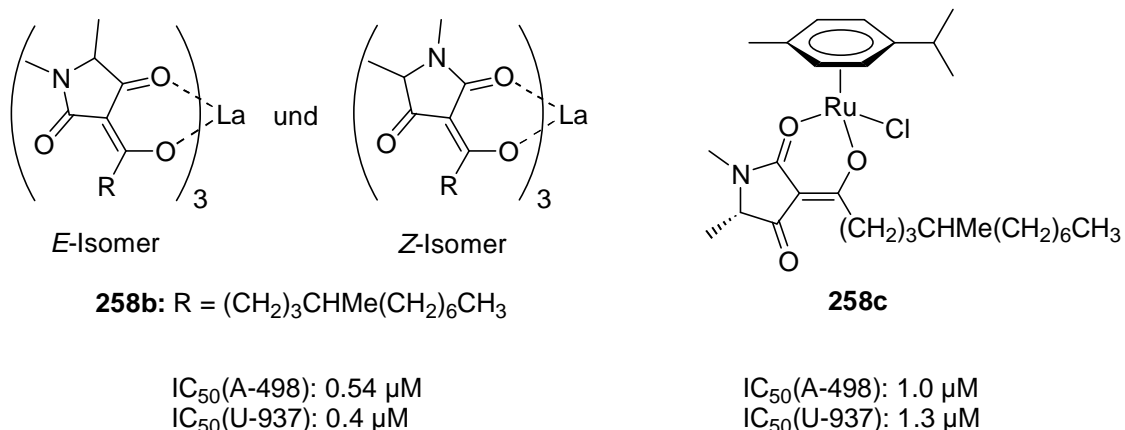


Abb. 179: La(III) - und Ru(II) -Komplexe von Melophlin C mit verbesserter Aktivität.

Aus dem Gebiet der alkylierenden Verbindungen gibt es erwähnenswertes von neuen Illudin-M-Derivaten zu berichten. So zeigten vor allem die Dimer-Verbindungen **274f** und **274g**, in welchen der Pilzmetabolit Illudin M mit 2,2'-Bipyridyl-5,5'-dicarbonsäure oder mit Endothall über die Yamaguchi-Methode verestert wurde, eine höhere Wirkung auf Bauchspeicheldrüsenkrebs als freies Illudin M, wobei gleichzeitig ein deutlich geringerer toxischer Effekt auf normale Hautfibroblastenzellen beobachtet wurde. Nachfolgende Arbeiten führten zur Entdeckung des Phthalesters **274h**, der vom cytotoxischen Potential gesehen an die genannten Diester **274f,g** heranreichte, wenn nicht sogar übertraf (Abb. 180, nächste Seite).

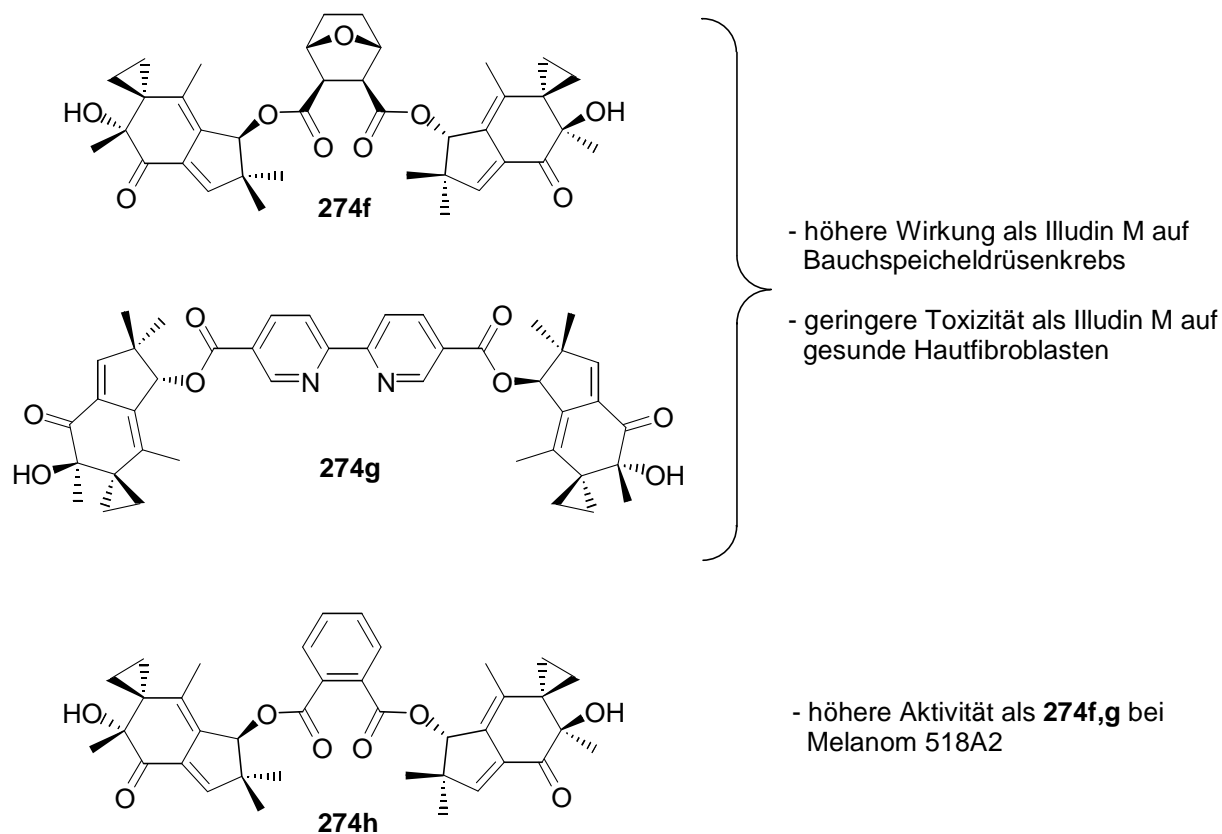


Abb. 180: Dimere von Illudin M mit verbesserter Selektivität und Aktivität.

Der dritte Themenkomplex dieser Arbeit befasste sich mit verschiedenen Derivaten des Phase-III-Antitumorwirkstoffs Combretastatin A-4 und dem Ziel, die Effizienz sowie die pharmakologischen Eigenschaften zu verbessern. Zur Konjugatsynthese eigneten sich in erster Linie die bekannten Chalkon-Analoga **151a** und **152**, aus denen verschiedene Verbindungen synthetisiert werden konnten. Bemerkenswert ist vor allem das Pt-Konjugat **279a**, welches in diversen resistenten Tumorarten die Wirkung des freien Chalkons **151a** übertraf und analog zu den Terpen-Pt-Konjugaten hergestellt wurde (Abb. 181).

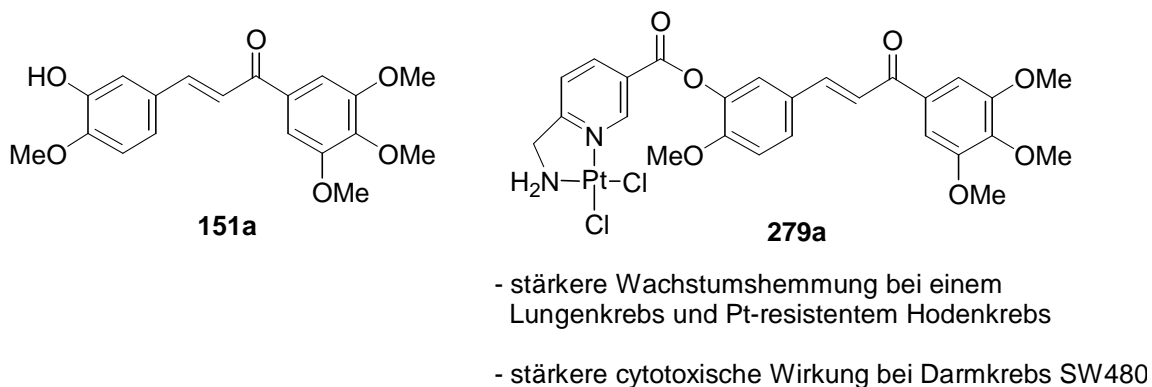
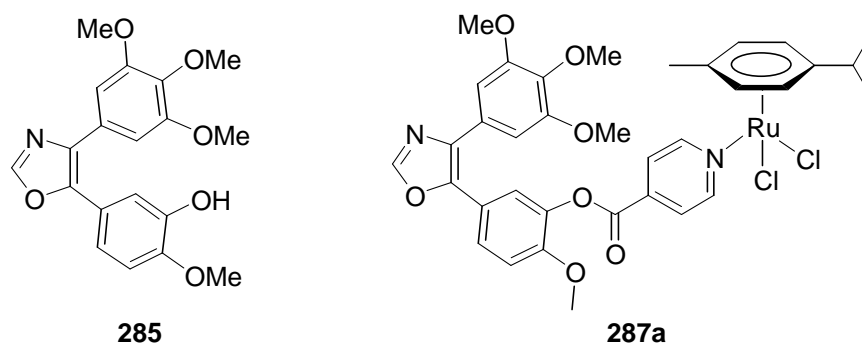
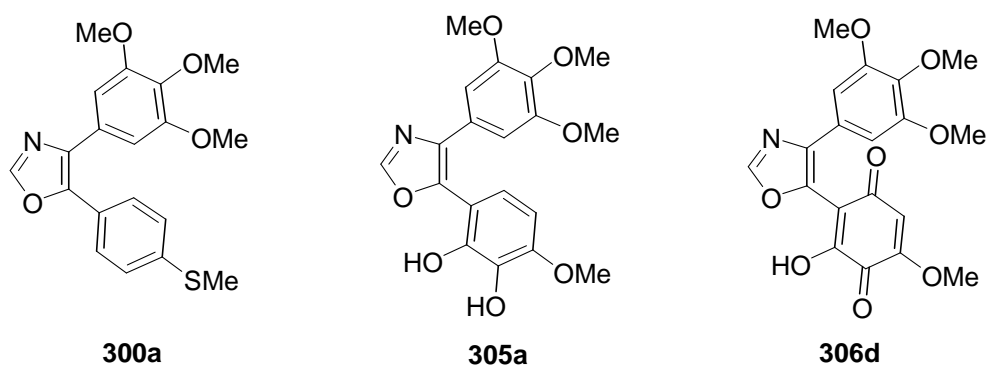


Abb. 181: Chalkon-Analogen von Combretastatin A-4 (**151a**) und dessen Pt-Konjugat (**279a**).

Eine wertvolle Alternative zu den Chalkonen **151** stellte das ebenfalls bekannte und hochwirksame Oxazol-verbrückte Analogon **285** dar, welches über die van-Leusen-Reaktion erhalten werden konnte. Besonders erwähnenswert ist hierbei das Ru(II)-Konjugat **287a**, welches aus dem Isonicotinsäureester des Oxazols **285** und $[\text{Ru}(\eta^6\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ hergestellt wurde (Abb. 182). Verbindung **287a** erzielte bei einem Darmkrebs mit Wildtyp-p53 eine bessere Wirkung als das Oxazol **285** und scheint damit durch die elektrophile Ru(II)-Komponente einen zusätzlichen vorteilhaften cytotoxischen Wirkmechanismus zu besitzen, der möglicherweise über eine Schädigung der DNA verläuft. Aufgrund der interessanten Wirkung von Oxazol **285** wurden weitere Modifikationen an dieser Verbindung vorgenommen. Ein analog zu **285** hergestelltes Methylsulfanyl-Derivat **300a** wies eine deutlich höhere Wirkung als **285** bei einem Combretastatin-resistenten Darmkrebs auf (Abb. 182).



- stärkere Wirkung bei Darmkrebs mit p53-Protein
 - höhere Aktivität bei Pt-sensitiver HL-60-Leukämie
- ⇒ zusätzlicher cytotoxischer Wirkmechanismus



- bricht Resistenz von HT-29-Darmkrebs

- p53-abhängiger Wirkmechanismus

- Oxidationsprodukt von **305a** in H_2O

Abb. 182: Oxazol-Analogon von Combretastatin A-4 (**285**) und dessen Weiterentwicklungen.

Ebenfalls wurde ein Oxazol-verbrücktes Analogon (**305a**) von Combretastatin A-1 synthetisiert, welches eine p53-abhängige Wirkung zu besitzen scheint und mit dem *p*-Chinon **306d** ein anders geartetes Oxidationsprodukt im Vergleich zu Combretastatin A-1 zeigte (Abb. 182).

Abschließend wurde eine der *meta*-Methoxygruppen des 3,4,5-Trimethoxyphenyl-Rings von **285** gegen Halogene (Chlor, Brom) oder eine Amino-Gruppe ersetzt, und unterschiedlichste Oxazol- und *N*-Methylimidazol-verbrückte Derivate mit dieser Modifizierung hergestellt. Durch Überführung in HCl-Salze konnten wasserlösliche Vertreter (**316b**, **317b**, **319a**) mit guter Antitumor-Aktivität erhalten werden, die für eine *in-vivo*-Anwendung in Testmäusen besonders geeignet sind (Abb. 183).

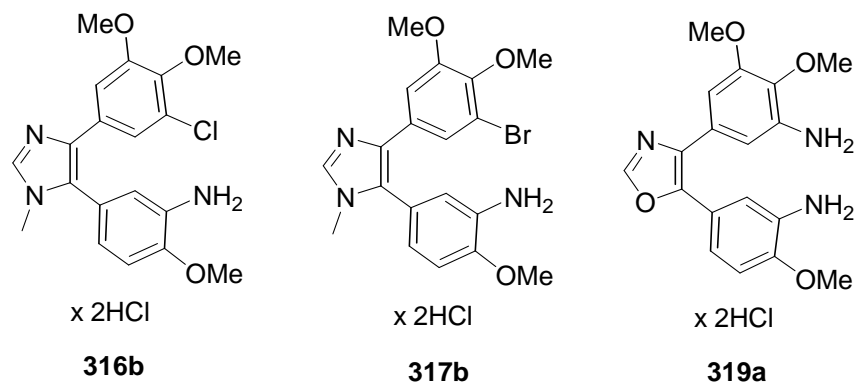


Abb. 183: Wasserlösliche, aktive Combretastatin-Analoga.

2.6. Summary

The present work aimed at the synthesis of novel anticancer drugs with distinct advantages over the classical agents currently in clinical use. Concerning Pt(II) complexes a new ligand system based on 6-aminomethylnicotinic acid was developed, and potential co-drugs could be easily connected to this moiety via few synthetic steps creating potent conjugates with Pt(II). A first unexpected success of these efforts was the discovery of a novel (-)-menthyl ester conjugate **162c** with potential to overcome cisplatin resistance in testicular cancer cells (Fig. 184).

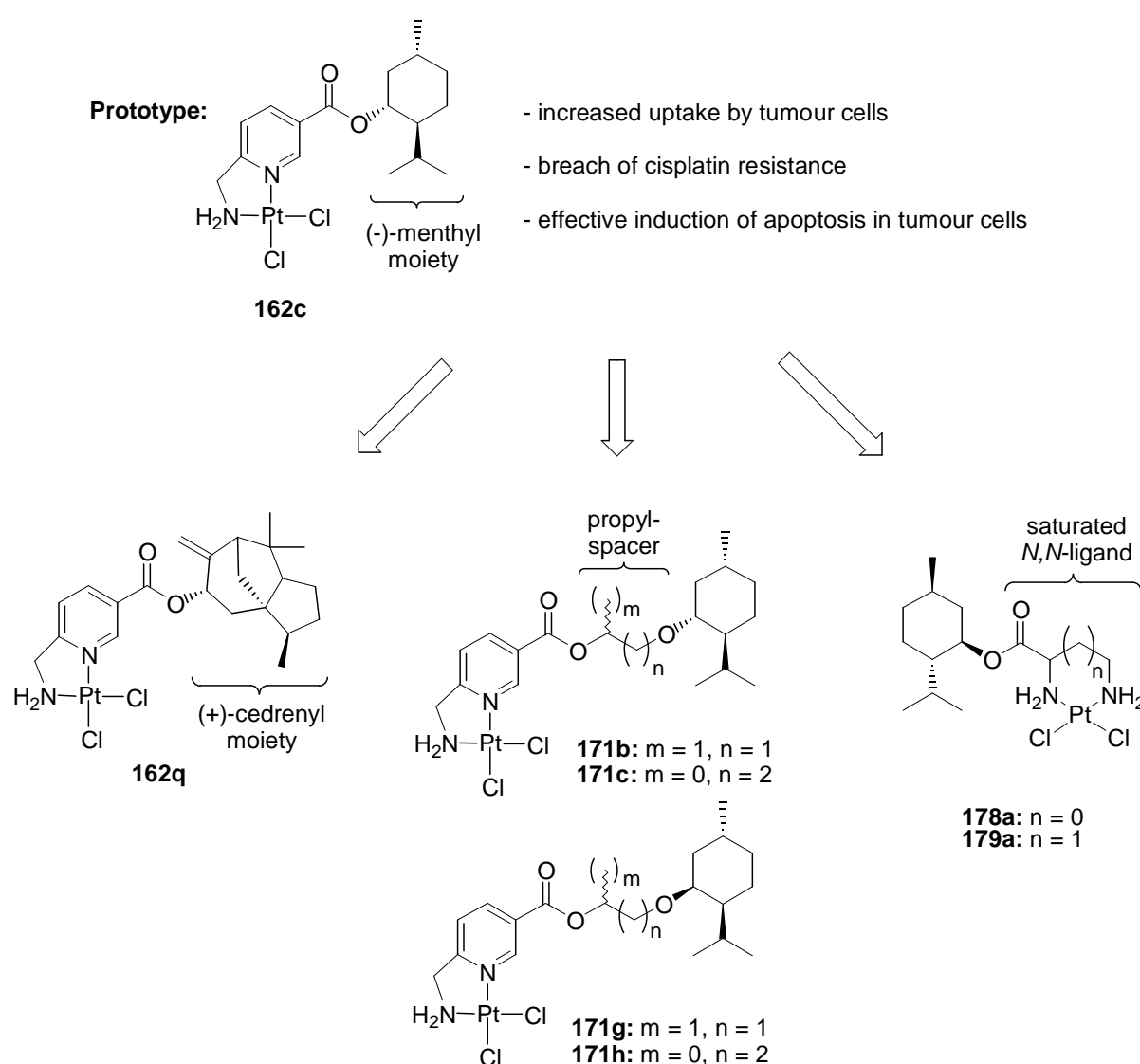


Fig. 184: Examples of active terpene-Pt(II)-complex conjugates.

Subsequent modifications of **162c** concerning the terpene and the *N,N*-ligand moiety led to the (+)-cedrenyl conjugate **162q** with better impact on cisplatin resistant melanoma and testicular cancers, to the menthol conjugates **178a** and **179a** featuring diaminopropionate and –butyrate ligands exhibiting increased growth inhibitory effects on colon cancer cells, and to propyl-spacered menthol and neomenthol conjugates **171b,c,g,h** with higher activity in various resistant tumour cell lines (Fig. 184).

In order to enhance the selectivity of Pt(II) based drugs for hormone dependent cancer types such as breast cancer several groups have already undertaken efforts mainly targeting the estrogen receptor via Pt-estrogen or Pt-SERM conjugates. In contrast, this work focussed on the serum protein SHBG, which manages the blood transport of steroidal estrogens and androgens, and which accumulates in the target organs and thus promises a significant gain in selectivity. A first series of steroid conjugates **185** with dichloridoplatinum(II), prepared analogously to the synthesis of the terpene conjugates **162**, revealed marked structure SHBG affinity relationships. In particular, the estradiol and estrone conjugates **185a,b** linked via the 3-hydroxy group as well as a testosterone conjugate **185g** connected via the D-ring to the Pt(II) moiety showed excellent binding to SHBG. This warrants further work on this subject (Fig. 185).

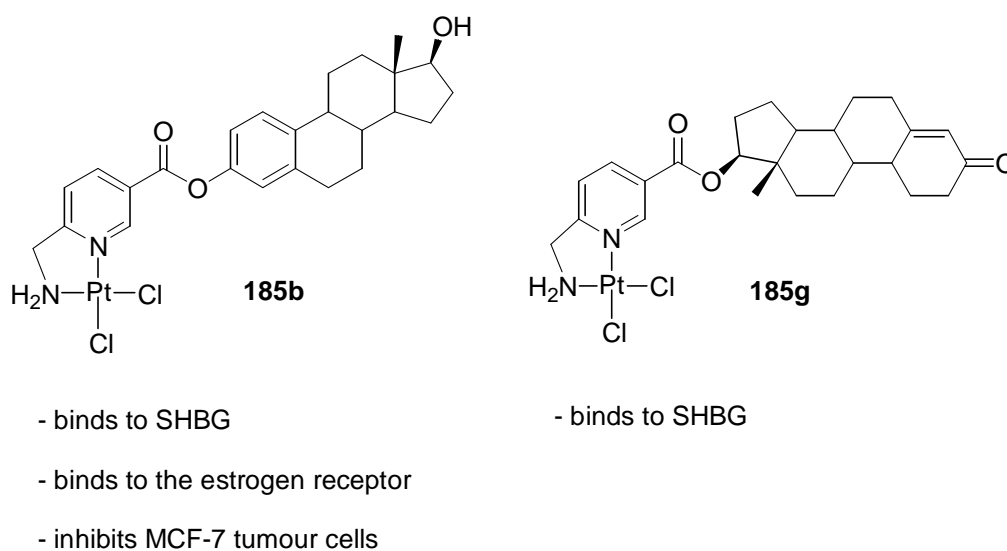
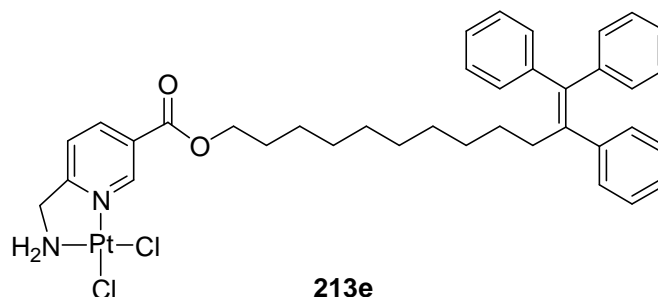


Fig. 185: Pt(II)-complex conjugates with steroidal hormones.

Of non-isoprenoidal descent are the triarylethylene conjugates **213** and **221** featuring a structural motif of the selective ER-modulator tamoxifen. However, they were only weakly cytotoxic in breast cancer cells. Only the non-substituted derivative **213e** exhibited an

unexpected and highly selective activity against the cisplatin resistant testicular cancer 1411HP (Fig. 186). In contrast, examples like the compounds **221** with phenyl rings bearing methoxy-substituents led to a dramatic decrease in activity against this cancer type.



- good activity in cisplatin resistant testicular cancer
- low activity in drug-sensitive tumours

Fig. 186: Example of a selective triarylethylene-Pt(II)-complex conjugate.

An interesting alternative to Pt(II) complexes are Ru(η^6 -arene) complexes, which offer some advantages over Pt(II)-based drugs. The synthesis of ternary Ru complexes is straightforward and proceeds under mild conditions starting from a Ru(η^6 -arene) dimer. For example, conjugates with the phase-III-drug abiraterone (**243b**), with the strongly renal cancer killing digitoxigenin (**246a**), and with two receptor tyrosine kinase inhibiting tyrphostine derivatives (**248**) were obtained (Fig. 187).

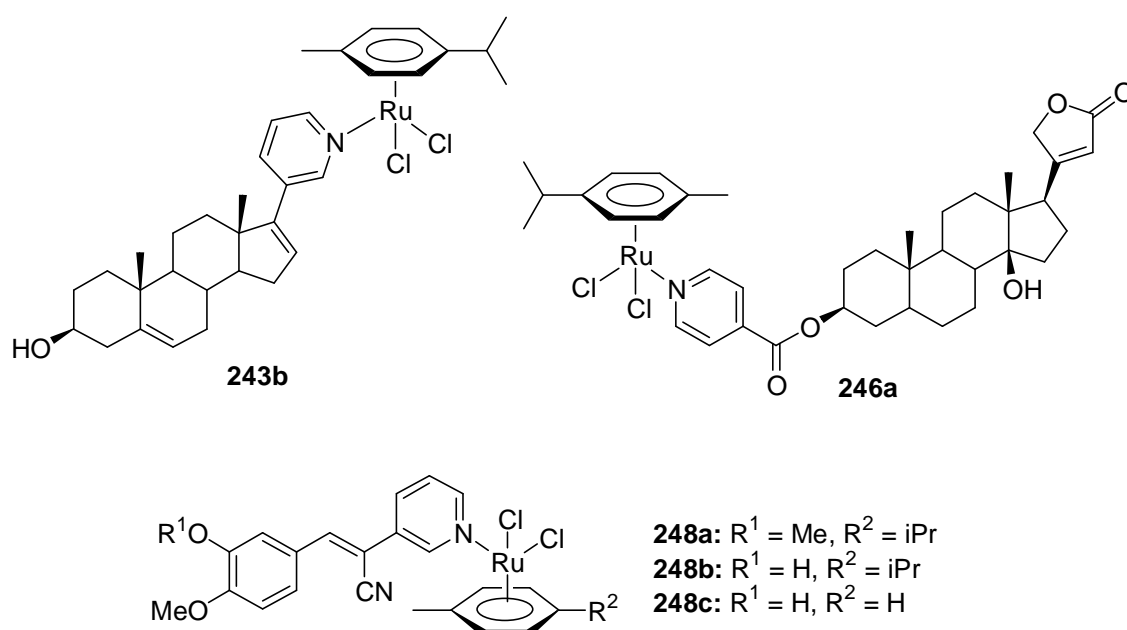


Fig. 187: Examples of Ru(η^6 -arene) complexes with antitumour-active ligands.

Another project dealt with the synthesis of metal complexes of melophlins, a fascinating and still growing family of natural marine *N*-methyl-3-acyltetramic acids. At first, neutral complexes of melophlin A (**257**) coordinated to the abundantly occurring earth alkaline metal ions Ca^{2+} - und Mg^{2+} and the essential Zn^{2+} ion were prepared from melophlin A and the corresponding carbonate or acetate salts of the respective metals. Yet, only for the calcium complex **257a** a significant increase in activity against transformed fibroblast cells could be observed compared to non-coordinated melophlin A. Furthermore, the more cytotoxic derivative melophlin C was treated with nitrate salts of Ga(III) and La(III) as well as $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$ using Et_3N as additional base giving the corresponding metal complexes **258**. Here, the La(III) complex **258b** and the Ru(II) chelate complex **258c** exhibited distinct activities on renal cancer (A-498) and leukemia cells (U-937) in the low micro and sub-micro molar range (Fig. 188).

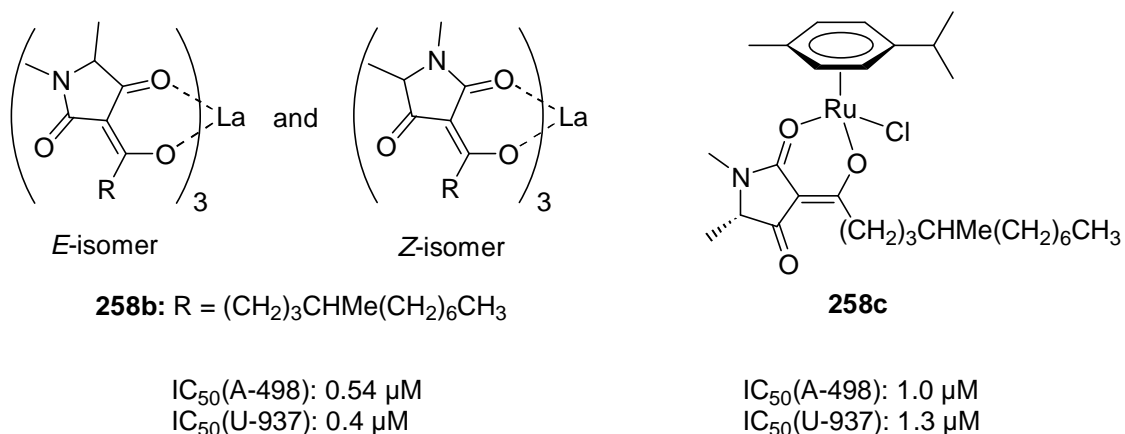


Fig. 188: La(III) and Ru(II) complexes of melophlin C with increased activity.

From the field of alkylating antitumour agents remarkable news can be reported about novel illudin M derivatives. The dimeric compounds **274f** and **274g** featuring 2,2'-bipyridyl-5,5'-dicarboxylic acid or endothall esterified to illudin M via the Yamaguchi protocol, showed an enhanced impact on pancreas cancer cells compared to free illudin M and reduced toxicity in non-malignant skin fibroblast cells. Subsequent work led to the discovery of a phthalic ester **274h**, reaching or even exceeding the cytotoxic activity of the diesters **274f** and **274g** (Fig. 189).

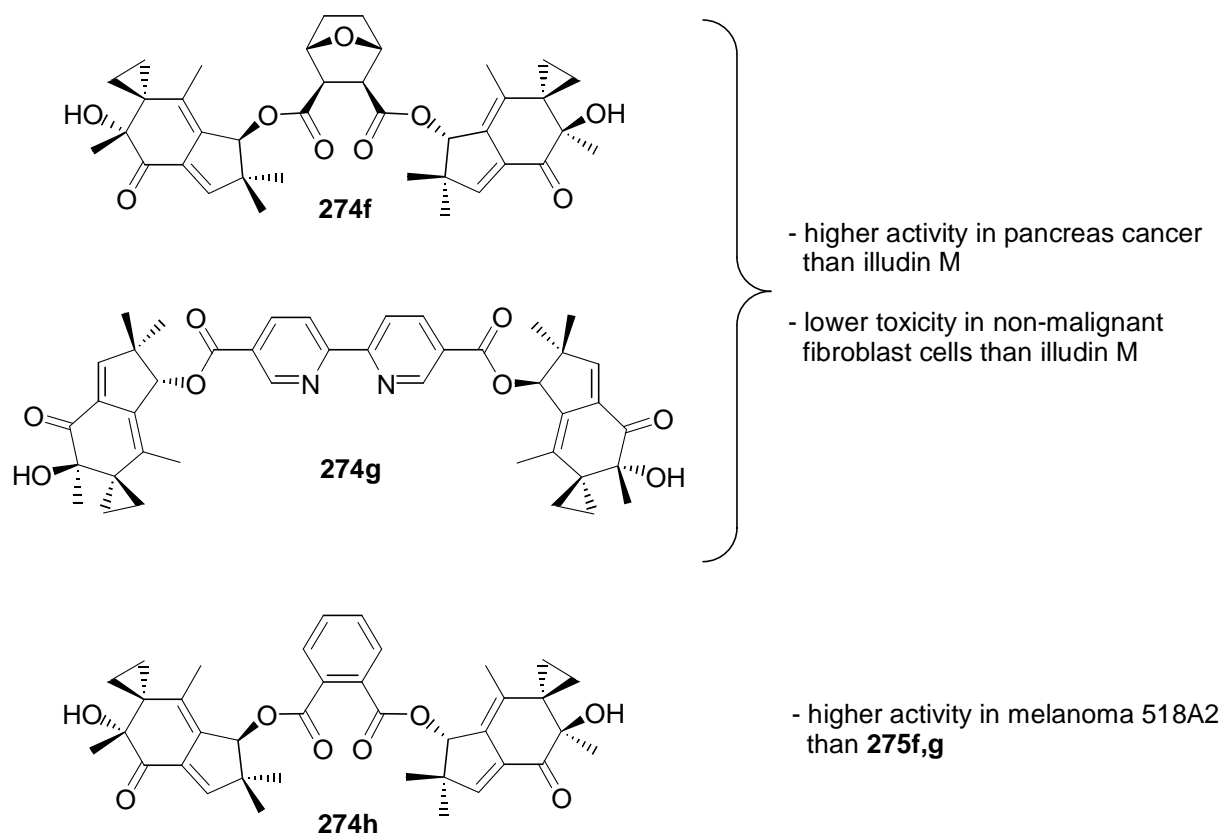


Fig. 189: Dimers of illudin M with increased selectivity and activity.

The third and last chapter of this work describes various derivatives of the phase-III-drug combretastatin A-4 aiming at an improvement in efficiency and in the pharmacological properties compared to the lead compound. The known chalcone analogues **151a** and **152** turned out to be very suitable for the preparation of active conjugates. The Pt(II) conjugate **279a**, prepared analogously to the synthesis of the terpene-Pt-conjugates **162**, is especially remarkable, since it could surpass the growth inhibiting effect of chalcone **151a** on various resistant tumours (Fig. 190).

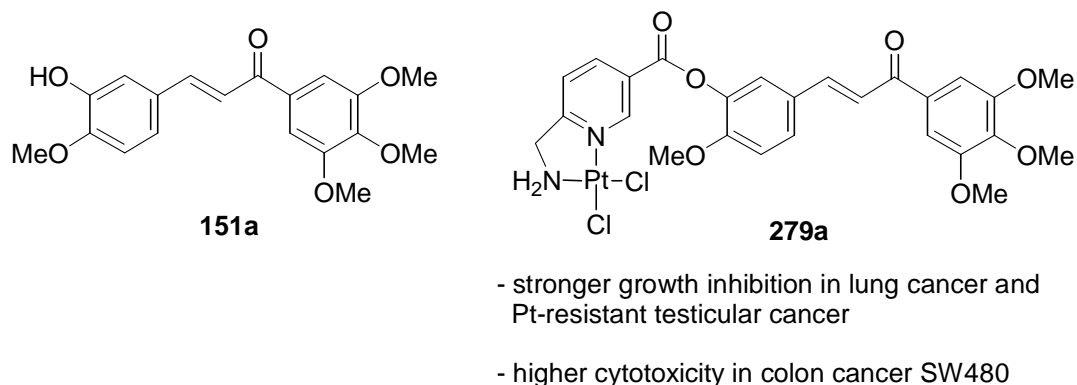
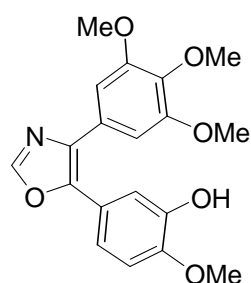
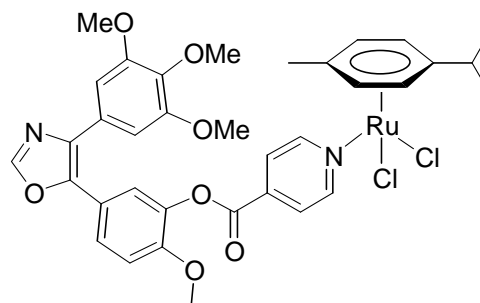
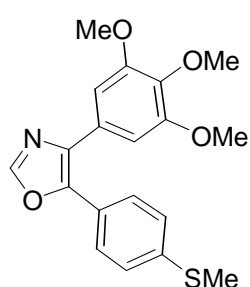


Fig. 190: Chalcone analogue of combretastatin A-4 (**151a**) and its Pt-conjugate (**279a**).

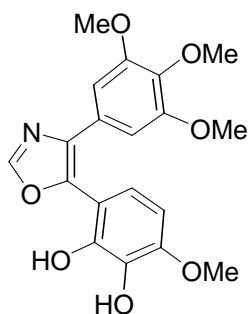
The known oxazole-bridged analogue **285** available via the van-Leusen reaction is a valuable alternative to the chalcone **151a**. In particular, the Ru(η^6 -arene) conjugate **287a**, obtained from the isonicotinate of **285** and $[\text{Ru}(\eta^6\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$, revealed interesting activities in various cancer cell types (Fig. 191). Compound **287a** exhibited a higher activity than oxazole **285** in colon cancer cells with intact p53 protein and seems to have an additional cytotoxic mode of action due to the electrophilic Ru(II) moiety possibly working via DNA damage. In addition, oxazole **285** itself was further modified in order to obtain more active and more water soluble drug candidates. The methylsulfanyl derivative **300a**, prepared analogously to the synthesis of **285**, was able to break the combretastatin A-4 resistance of the colon cancer HT-29 (Fig. 191).

**285****287a**

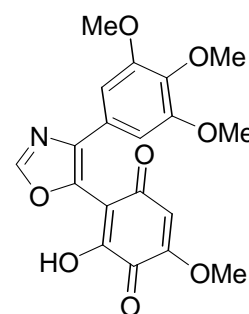
- stronger impact on colon cancer with intact p53
 - higher activity in Pt-sensitive leukemia HL-60
- ⇒ additional cytotoxic mode of action

**300a**

- breaks resistance of HT-29 colon cancer

**305a**

- p53 dependent mode of action

**306d**

- oxidation product of **305a** in H_2O

Fig. 191: Oxazole-bridged analogue of combretastatin A-4 (**285**) and its advanced derivatives.

An oxazole-bridged analogue (**305a**) of combretastatin A-1 was likewise synthesized. It revealed a p53 dependent activity and underwent oxidation to the *p*-quinone **306d** in aqueous medium, yielding a distinctly different oxidation product as in the case of the catechole derivative combretastatin A-1 (Fig. 191).

Finally, one of the *meta*-methoxy groups of the 3,4,5-trimethoxyphenyl ring of **285** was replaced by halogens (chlorine, bromine) or an amino group, and various oxazole- and *N*-methylimidazole-bridged derivatives were prepared having this modification. By conversion into the hydrochloride salts water soluble compounds (**316b**, **317b**, **319a**) were available which should be appropriate for an *in vivo* application in laboratory animals (Fig. 192).

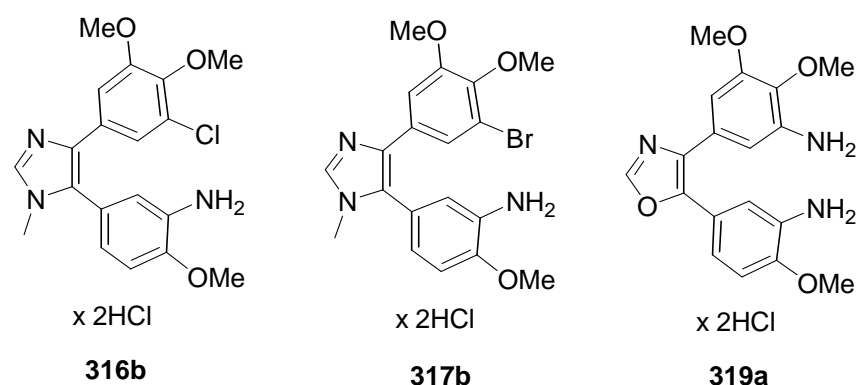


Fig. 192: Water soluble, active combretastatin analogues.

3. Experimenteller Teil

3.1 Allgemeine Methoden

NMR-Spektren wurden an einem Bruker DRX-300-Spektrometer (300 MHz für ^1H -NMR, 75.5 MHz für ^{13}C -NMR, 64.4 MHz für ^{195}Pt -NMR) mit CDCl_3 , MeOD, DMF- d_7 , Aceton- d_6 , DMSO- d_6 oder D_2O als Lösungsmittel mit TMS als internen Standard bzw. $\delta(^{195}\text{Pt}) = 21.4$ MHz als Standard bei ^{195}Pt -NMR-Spektren aufgenommen. Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz (Hz) angegeben.

Massenspektren wurden unter EI-Bedingungen (70 eV) an einem Finnigan MAT-8500-Spektrometer aufgenommen.

IR-Spektren wurden an einem Perkin-Elmer 1600- und einem Perkin-Elmer-Spectrum-One-Spektrometer aufgenommen. Fern-IR-Spektren wurden mit einem Bruker IFS-120-HR an Polyethylen-Presslingen im Hochvakuum in einem Wellenzahlbereich von 150-400 cm^{-1} aufgenommen.

UV-Vis-Spektren wurden an einem Shimadzu UV-160A als Lösungen in Methanol gemessen. Drehwerte wurden an einem Perkin-Elmer Polarimeter 241 bei einer Wellenlänge von 589 nm bestimmt.

CHN-Elementaranalysen wurden an einem Elementar VarioEL-III-CHN durchgeführt.

Thermogravimetrische Analysen (TGA) wurden an einem Mettler ThermoGravimetric Analyzer 851 mit STAR SW9.10 durchgeführt.

Metall-Gehalte wurden mit einem Varian "Vista Pro" ICP-OES oder mit dem Atomabsorptionsspektrometer AAS5 EA solid (Jena GmbH, Germany) bestimmt.

Schmelzpunkte wurden mit einem Electrothermal IA 9100 bestimmt und sind nicht korrigiert.

Säulenchromatographie wurde mittels Merck Kieselgel-60 mit einer Korngröße von 60-200 μm (230-400 mesh) und destillierten Lösungsmitteln betrieben.

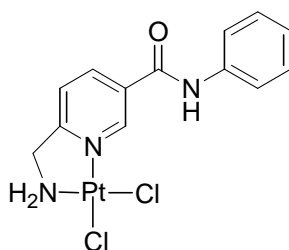
Dünnschichtchromatographie wurde mit Polygram Sil G/UV-Fertigfolien der Firma Macherey-Nagel durchgeführt und mittels UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) bzw. durch Erhitzen nach Eintauchen in Anfärbereagenzien sichtbar gemacht. Als Anfärbereagenz wurde eine wässrige Phosphorsäuremolybdat-Lösung (100 ml mit 1 g CeSO_4 , 2.5 g $12 \text{ MoO}_3 \cdot \text{H}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ und 6 ml konz. H_2SO_4) verwendet.

Präparative Dünnschichtchromatographie wurde mit Merck Kieselgel-60-PF₂₅₄ für die präparative Schicht-Chromatographie auf Platten mit 20 cm Kantenlänge bei einer Schichtdicke von 1.7 mm durchgeführt.

Alle technischen Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Technischer Diethylether und technisches THF wurden über NaOH-Plätzchen destilliert und aufbewahrt. 1,4-Dioxan und Toluol wurden durch Destillation über Na unter Argon getrocknet. THF wurde durch Destillation über einer Na/K-Legierung unter Argon getrocknet. 1,2-Dimethoxyethan wurde über eine Alox-B-Säule getrocknet. Aceton wurde durch Destillation über P_2O_5 getrocknet. DMF wurde über CaH_2 unter Argon destilliert und über aktiviertem Molekularsieb (4\AA) aufbewahrt. Diethylether, DCM und Dichlorethan wurden über CaH_2 getrocknet. Triethylamin wurde über eine $MgSO_4 \cdot H_2O$ -Säule getrocknet. Methanol wurde durch Destillation über Mg-Spänen getrocknet und über aktiviertem Molekularsieb (3\AA) aufbewahrt. Acetonitril wurde zunächst über P_2O_5 und anschließend über K_2CO_3 unter Argon destilliert.

3.2. Synthese von Amid-Komplexen

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäureanilid)dichloridoplatin(II) (**158a**)



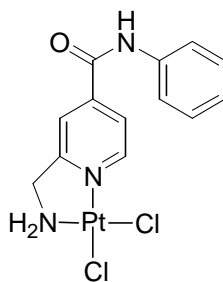
Summenformel: $C_{13}H_{13}Cl_2N_3OPt$

Molekulargewicht: 493.25 g/mol

Unter Ausschluss von Luft und Feuchtigkeit wurde eine Lösung von **156** (100 mg, 0.24 mmol) in trockenem DMF (15 ml) auf $0^\circ C$ gekühlt und mit NEt_3 (34 μl , 0.24 mmol) und Chlorameisensäureethylester (26 μl , 0.26 mmol) versetzt. Nach 30 min Rühren bei $0^\circ C$ wurde Anilin (33 μl , 0.24 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 12 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Eine Mischung aus Methanol und Dichlormethan (1:20, v/v; 50 ml) wurde zugegeben und mit Wasser (20 ml) gewaschen, die wässrige Phase wurde mit der obigen Mischung rückextrahiert (5×20 ml). Die vereinten organischen Phasen wurden im Vakuum eingengt und der gelbe Rückstand über Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60; CH_2Cl_2 /Aceton 1:1, v/v). Ausbeute: 61 mg (0.12 mmol, 52%); gelber Feststoff, Smp. $> 250^\circ C$; R_f 0.39 (CH_2Cl_2 /Aceton 1:1); $C_{13}H_{13}Cl_2N_3OPt$ berechnet: C, 31.65; H, 2.65; N,

8.52%. Gefunden: C, 31.45; H, 2.48; N, 8.41%. ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} 3197, 1644, 1602, 1533, 1443; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 4.46 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.1-7.2 (1 H, m, Ph-H), 7.3-7.4 (2 H, m, Ph-H), 7.8-7.9 (3 H, m, Ph-H, 5-H), 8.75 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4-H), 9.76 (1 H, s, 2-H), 10.83 (1 H, s, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 54.4 (CH_2), 121.4 (Ph- C_m), 122.7 (C-5), 125.3 (Ph- C_p), 129.8 (Ph- C_o), 132.9 (C-3), 138.2 (C-4), 140.2 (Ph- C_{ipso}), 148.3 (C-2), 169.7 (C-6); $^{195}\text{Pt-NMR}$ (64.4 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 2437; m/z (EI) 494 (8) [$\text{M}^+ + 1$], 225 (52), 199 (49), 78 (11), 36 (100) [Cl^+].

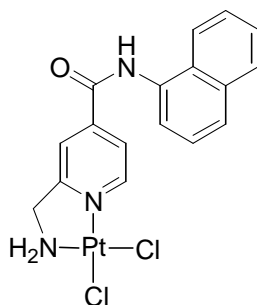
cis-(2'-Aminomethylisonicotinsäureanilid)dichloridoplatin(II) (**158b**)



Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OPt}$

Molekulargewicht: 493.25 g/mol

Analog zur Synthese von **158a** wurde **158b** aus **156** (100 mg, 0.24 mmol), NEt_3 (34 μl , 0.24 mmol), Chlorameisensäureethylester (26 μl , 0.26 mmol) und Anilin (33 μl , 0.24 mmol) hergestellt. Ausbeute: 39 mg (0.08 mmol, 33%); gelber Feststoff, Smp. $> 250^\circ\text{C}$; R_f 0.66 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$ 1:1); $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{OPt}$ berechnet: C, 31.65; H, 2.65; N, 8.52%. Gefunden: C, 31.56; H, 2.55; N, 8.50%. ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} 3137, 1668, 1528, 1439; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 4.47 (2 H, t, 3J 6.0 Hz, H_2NCH_2), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.1-7.3 (1 H, m, Ph-H), 7.4-7.5 (2 H, m, Ph-H), 7.8-7.9 (2 H, m, Ph-H), 8.18 (1 H, s, 3-H), 9.41 (1 H, d, 3J 6.2 Hz, 6-H), 10.77 (1 H, s, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 54.4 (CH_2), 121.3 (Ph- C_p), 121.4 (Ph- C_o), 123.3(C-5), 125.5 (C-3), 129.9 (Ph- C_m), 139.9 (Ph- C_{ipso}), 144.7 (C-4), 148.9 (C-6), 164.0 (C-2), 168.1 (CO); $^{195}\text{Pt-NMR}$ (64.4 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 2459; m/z (EI) 232 (8), 205 (7), 110 (12), 36 (100) [Cl^+].

cis-(2'-Aminomethylisonicotinsäure-1-naphthylamid)dichloridoplatin(II) (**158c**)Summenformel: C₁₇H₁₅Cl₂N₃OPt

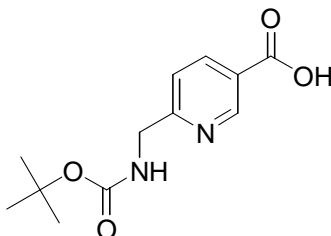
Molekulargewicht: 543.30 g/mol

Analog zur Synthese von **158a** wurde **158c** aus **156** (100 mg, 0.24 mmol), NEt₃ (34 µl, 0.24 mmol), Chlorameisensäureethylester (26 µl, 0.26 mmol) und 1-Naphthylamin (34 mg, 0.24 mmol) hergestellt. Ausbeute: 25 mg (0.05 mmol, 20%); gelber Feststoff, Smp. > 250°C; *R_f* 0.42 (CH₂Cl₂/Aceton 2:1); C₁₇H₁₅Cl₂N₃OPt berechnet: C, 37.58; H, 2.78; N, 7.73%. Gefunden: C, 37.66; H, 2.70; N, 7.64%. ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3196, 1652, 1532, 1504; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 4.51 (2 H, t, ³*J* 5.9 Hz, H₂NCH₂), 6.40 (2 H, m, NH₂), 7.5-7.7 (3 H, m, Ph-H), 7.82 (1 H, d, ³*J* 7.3 Hz, Ph-H), 7.94 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, Ph-H), 8.1-8.3 (2 H, m, Ph-H), 8.32 (1 H, s, 3'-H), 9.47 (1 H, d, ³*J* 6.1 Hz, 6'-H), 10.90 (1 H, s, NH); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 54.5 (CH₂), 121.6 (C-8a), 123.6 (C-5'), 124.2 (C-2), 124.3 (C-4), 126.6 (C-7), 127.2 (C-3), 127.3 (C-8), 127.8 (C-5), 129.3 (C-6), 129.9 (C-4a), 134.4 (C-1), 135.4 (C-3'), 144.6 (C-4'), 149.0 (C-6'), 165.0 (C-2'), 168.2 (CO); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2459; *m/z* (EI) 247 (4) [M⁺ - PtCl₂ - CH₂NH₂], 198 (31), 154 (30), 127 (39) [C₁₀H₉⁺], 115 (22), 43 (100), 36 (97) [Cl⁺].

3.3. Synthese Ester-funktionalisierter Pt-Komplexe

3.3.1. Synthese der Boc-geschützten 6-Aminomethylnicotinsäure:

6-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure (159)



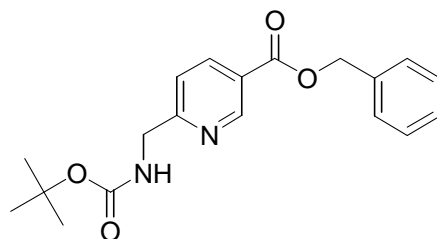
Summenformel: C₁₂H₁₆N₂O₄

Molekulargewicht: 252.27 g/mol

6-Aminomethylnicotinsäure (200 mg, 1.32 mmol) wurde in Wasser/*t*-Butanol (20 ml, 1:1, v/v) gelöst und die Lösung mit 1N NaOH auf pH 9-10 eingestellt. Nach Zugabe von Di-*t*-butyldicarbonat (530 mg, 2.43 mmol) unter Eiskühlung wurde zwei Tage lang bei Raumtemperatur unter Kontrolle des pH-Wertes (pH 9) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigester (2 x 50 ml) gewaschen, anschließend mit wässriger KHSO₄-Lösung auf pH 3 gebracht und mit Essigester (4 x 50 ml) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei ein farbloser Feststoff zurückblieb. Ausbeute: 330 mg (1.31 mmol, 99%); ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3314, 2977, 1686, 1529, 1288; ¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 1.47 (9 H, s, CH₃), 4.41 (2 H, s, CH₂), 7.47 (1 H, d, ³J 8.14 Hz, 5-H), 8.35 (1 H, d, ³J 8.14 Hz, 4-H), 9.04 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, MeOD): δ 28.9 (CH₃), 46.7 (CH₂), 80.8 (CMe₃), 122.0 (C-5), 127.0 (C-3), 139.8 (C-4), 151.2 (C-2), 158.7 (OCON), 164.8 (C-6), 168.0 (CO₂); *m/z* (EI) 252 (1) [M⁺], 197 (30), 179 (15), 151 (15), 136 (10), 78 (5), 57 (100).

3.3.2. Synthese der Ester 160a-d:

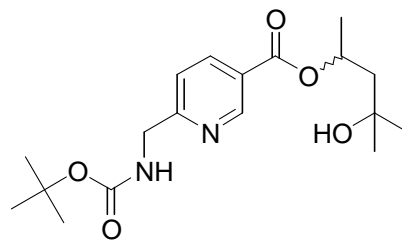
6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäurebenzylester (**160a**)



Summenformel: C₁₉H₂₂N₂O₄

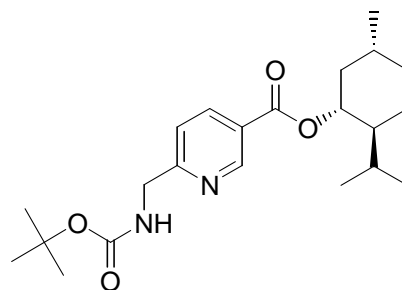
Molekulargewicht: 342.40 g/mol

159 (200 mg, 0.79 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Triethylamin (110 μ L, 0.79 mmol) versetzt. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (127 μ l, 0.79 mmol) wurde zugegeben und die Suspension 20 min lang unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Benzylalkohol (163 μ l, 1.58 mmol) und DMAP (192 mg, 1.58 mmol), gelöst in trockenem Toluol (20 mL), wurden zugegeben und die Mischung wurde weitere 16 h lang unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Diethylether (100 mL) und Waschen mit Wasser (100 ml) wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60). Ausbeute: 244 mg (0.71 mmol, 90%); farbloses Öl; R_f 0.37 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3358, 2977, 1711, 1589, 1498, 1365, 1271, 1164, 1108; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (9 H, s, CH₃), 4.45 (2 H, d, ³J 5.63 Hz, CH₂N), 5.34 (2 H, s, OCH₂), 5.7-5.8 (1 H, m, NH), 7.2-7.5 (6 H, m, Ph-H, 5'-H), 8.23 (1 H, d, ³J 8.16 Hz, 4'-H), 9.12 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 28.3 (CH₃), 45.7 (CH₂N), 66.9 (OCH₂), 79.6 (CMe₃), 121.0 (C-5'), 124.5 (C-3'), 128.1 (Ph-C_o), 128.4 (Ph-C_p), 128.6 (Ph-C_m), 135.4 (Ph-C_{ipso}), 137.7 (C-4'), 150.4 (C-2'), 155.9 (OCON), 162.2 (C-6'), 164.9 (CO₂); m/z (EI) 342 (5) [M⁺], 287 (100), 269 (31), 243 (30), 241 (24), 214 (16), 179 (15), 161 (8), 135 (29), 106 (8), 91 (98).

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-2-methyl-2-hydroxypent-4-ylester (160b)Summenformel: C₁₈H₂₇N₂O₅

Molekulargewicht: 351.42 g/mol

Analog zur Synthese von **160a** wurde **160b** aus **159** (200 mg, 0.79 mmol), Triethylamin (110 μ L, 0.79 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (127 μ l, 0.79 mmol), 2-Methyl-2,4-pentandiol (202mL, 1.58 mmol) und DMAP (192 mg, 1.58 mmol) erhalten. Ausbeute: 222 mg (0.63 mmol, 80%); farbloses Öl; R_f 0.20 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3364, 2975, 1694, 1599, 1517, 1365, 1281, 1164, 1115; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.08 (3 H, s, 1-H), 1.12 (3 H, s, 2-CH₃), 1.30 (3 H, d, ³J 6.29 Hz, 5-H), 1.40 (9 H, s, Boc-CH₃), 1.66 (1 H, dd, ²J 14.56 Hz, ³J 3.28 Hz, 3-H^a), 1.92 (1 H, dd, ²J 14.56 Hz, ³J 8.15 Hz, 3-H^b), 4.28 (2 H, d, ³J 6.12 Hz, CH₂N), 4.34 (1 H, s, 2-OH), 5.2-5.4 (1 H, m, 4-H), 7.40 (1 H, d, ³J 8.20 Hz, 5'-H), 7.52 (1 H, t, ³J 6.12 Hz, NHBoc), 8.27 (1 H, d, ³J 8.20 Hz, 4'-H), 8.99 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ 21.6 (C-5), 28.2 (CMe₃), 28.8 (C-1), 30.8 (2'-CH₃), 45.5 (CH₂N), 48.6 (C-3), 68.0 (C-2), 69.3 (C-4), 78.1 (CMe₃), 120.3 (C-5'), 124.5 (C-3'), 137.4 (C-4'), 149.4 (C-2'), 155.9 (OCON), 164.1 (C-6'), 164.2 (CO₂); m/z (EI) 352 (6) [M⁺], 297 (100), 279 (31), 197 (55), 179 (62), 152 (45), 135 (20), 57 (99).

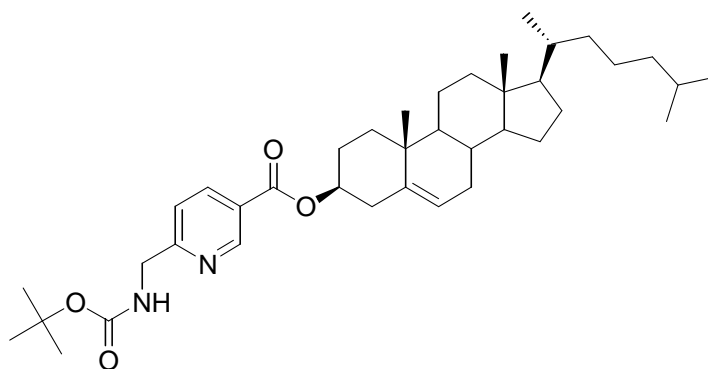
6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-(-)-menthylester (160c)Summenformel: C₂₂H₃₄N₂O₄

Molekulargewicht: 390.52 g/mol

Analog zur Synthese von **160a** wurde **160c** aus **159** (200 mg, 0.79 mmol), Triethylamin (110 μ L, 0.79 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (127 μ l, 0.79 mmol), (-)-Menthol (247 mg,

1.58 mmol) und DMAP (192 mg, 1.58 mmol) erhalten. Ausbeute: 240 mg (0.62 mmol, 78%); farbloses Öl; R_f 0.35 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} 3363, 2956, 2929, 1713, 1599, 1503, 1366, 1288, 1275, 1167, 1115, 1023, 731; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.73 (3 H, d, 3J 6.95 Hz, 8-Me), 0.8-1.0 (7 H, m, 8-Me, 1-Me, 6- H^{ax}), 1.0-1.2 (2 H, m, 5- H^{ax} , 2- H^{ax}), 1.41 (9 H, s, Boc- CH_3), 1.5-1.6 (2 H, m, 4-H, 1-H), 1.6-1.7 (2 H, m, 5- H^{eq} , 6- H^{eq}), 1.8-2.0 (1 H, m, 8-H), 2.0-2.1 (1 H, m, 2- H^{eq}), 4.44 (2 H, d, 3J 5.61 Hz, CH_2N), 4.89 (1 H, dt, 3J 10.86 Hz, 4.40 Hz, 3-H), 5.6-5.8 (1 H, m, NHBoc), 7.31 (1 H, d, 3J 8.15 Hz, 5'-H), 8.20 (1 H, d, 3J 8.15 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 16.5 (8-Me), 20.6 (8-Me), 21.9 (1-Me), 23.6 (C-5), 26.5 (C-8), 28.3 (CMe_3), 31.4 (C-1), 34.2 (C-6), 40.8 (C-2), 45.8 (CH_2N), 47.1 (C-4), 75.4 (C-3), 79.6 (CMe_3), 121.0 (C-5'), 125.2 (C-3'), 137.7 (C-4'), 150.4 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 164.6 (CO_2); m/z (EI) 390 (17) [M^+], 335 (26), 197 (17), 179 (21), 153 (30), 135 (18), 95 (28), 81 (20), 57 (100), 41 (54).

6'-(*tert*-Butoxycarbonylaminoethyl)nicotinsäurecholesterylester (**160d**)



Summenformel: $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_4$

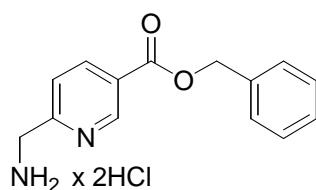
Molekulargewicht: 620.92 g/mol

Analog zur Synthese von **160a** wurde **160d** aus **159** (200 mg, 0.79 mmol), Triethylamin (110 μL , 0.79 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (127 μl , 0.79 mmol), Cholesterol (611 mg, 1.58 mmol), und DMAP (192 mg, 1.58 mmol) erhalten. Ausbeute: 350 mg (0.56 mmol, 71%); farbloser Feststoff; Smp. 159°C; R_f 0.22 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (KBr)/ cm^{-1} 3244, 2932, 1711, 1702, 1598, 1365, 1290, 1120; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.67 (3 H, s, 18-H), 0.84 (6 H, d, 3J 6.60 Hz, 26-H, 27-H), 0.90 (3 H, d, 3J 6.51 Hz, 21-H), 0.9-2.0 (38 H, Sterol-H, Boc- CH_3), 2.44 (2 H, d, 3J 7.54 Hz, 4-H), 4.47 (2 H, d, 3J 5.45 Hz, CH_2N), 4.8-4.9 (1 H, m, 3-H), 5.3-5.4 (1 H, m, 6-H), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 7.32 (1 H, d, 3J 8.24 Hz, 5'-H), 8.23 (1 H, d, 3J 8.24 Hz, 4'-H), 9.10 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 11.9 (C-18), 18.7 (C-21), 19.4 (C-19), 21.1 (C-11), 22.6 (C-26), 22.8 (C-27), 23.8 (C-23), 24.3 (C-15),

27.8 (CMe₃), 28.0 (C-25), 28.2 (C-16), 31.9 (C-7), 31.9 (C-8), 35.8 (C-20), 36.2 (C-22), 36.6 (C-10), 37.0 (C-1), 38.1 (C-2), 39.5 (C-24), 39.7 (C-12), 42.3 (C-4), 42.3 (C-13), 45.8 (CH₂N), 50.0 (C-9), 56.1 (C-17), 56.7 (C-14), 75.2 (C-3), 79.7 (CMe₃), 121.0 (C-6), 123.0 (C-5'), 125.3 (C-3'), 137.7 (C-4'), 139.4 (C-5), 150.4 (C-2'), 156.0 (OCON), 161.8 (C-6'), 164.6 (CO₂); *m/z* (EI) 622 (1) [M⁺ + 1], 368 (23), 247 (5), 178 (9), 145 (12), 121 (12), 105 (18), 91 (21), 81 (37), 57 (36), 55 (49), 43 (100).

3.3.3. Synthese der Ammoniumsalze 161a-c:

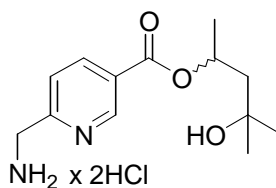
6'-Aminomethylnicotinsäurebenzylester x 2HCl (**161a**)



Summenformel: C₁₄H₁₆Cl₂N₂O₂

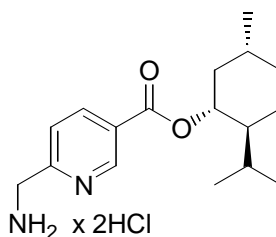
Molekulargewicht: 315.20 g/mol

160a (238 mg, 0.69 mmol) wurde in 4M HCl/Dioxan (10 ml) 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Das farblose Präzipitat wurde gesammelt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 154 mg (0.49 mmol, 71%); Smp. 155-156°C; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 2962, 2858, 1731, 1614, 1496, 1453, 1387, 1295; ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 4.44 (2 H, s, CH₂N), 5.34 (2 H, s, OCH₂), 7.4-7.6 (5 H, m, Ph-H), 7.61 (1 H, d, ³J 8.22 Hz, 5'-H), 8.44 (1 H, d, ³J 8.22 Hz, 4'-H), 9.15 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, D₂O): δ 42.8 (CH₂), 67.8 (PhCH₂), 122.8 (C-5'), 125.9 (C-3'), 128.4 (Ph-C_o), 128.8 (Ph-C_p), 128.9 (Ph-C_m), 135.3 (Ph-C_{ipso}), 139.2 (C-4'), 149.9 (C-2'), 156.0 (C-6'), 166.3 (CO); *m/z* (EI) 242 (100) [M⁺], 214 (86), 197 (6), 151 (9), 135 (97), 107 (11), 91 (100).

6'-Aminomethyl)nicotinsäure-2-methyl-2-hydroxypent-4-yl ester x 2HCl (162b)Summenformel: C₁₃H₂₁Cl₂N₂O₃

Molekulargewicht: 324.23 g/mol

160b (275 mg, 0.78 mmol) wurde in 4 M HCl/Dioxan (20 ml) 45 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Diethylether wurde zugegeben und der ausgefallene Feststoff gesammelt, mit THF und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 164 mg (0.51 mmol, 65%); Smp. 105°C; ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3384, 3049, 2970, 1725, 1644, 1478, 1461, 1357, 1293; ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 1.21 (3 H, s, 5-H), 1.23 (3 H, s, 4-CH₃), 1.37 (3 H, d, ³J 6.28 Hz, 1-H), 1.82 (1 H, dd, ²J 15.16 Hz, ³J 2.76 Hz, 3-H^a), 2.13 (1 H, dd, ²J 15.16 Hz, ³J 8.72 Hz, 3-H^b), 4.44 (2 H, s, CH₂N), 5.3-5.5 (1 H, m, 2-H), 7.63 (1 H, d, ³J 8.22 Hz, 5'-H), 8.47 (1 H, d, ³J 8.22 Hz, 4'-H), 9.15 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, D₂O): δ 20.7 (C-1), 27.9 (C-5), 28.1 (4-CH₃), 42.7 (CH₂N), 47.7 (C-3), 70.5 (C-4), 71.1 (C-2), 123.0 (C-5'), 126.6 (C-3'), 139.6 (C-4'), 149.6 (C-2'), 155.5 (C-6'), 165.8 (CO); *m/z* (EI) 252 (7) [M⁺ - 2HCl], 152 (41), 135 (52), 124 (69), 107 (18), 79 (38), 59 (100).

6'-Aminomethyl)nicotinsäure-(-)-menthylester x 2HCl (161c)Summenformel: C₁₇H₂₈Cl₂N₂O₂

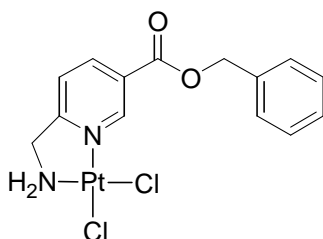
Molekulargewicht: 363.33 g/mol

160c (200 mg, 0.51 mmol) wurde in 4 M HCl/Dioxan (15 ml) 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde gesammelt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 152 mg (0.42 mmol, 82%); Smp. 194°C; C₁₇H₂₈Cl₂N₂O₂ berechnet C, 56.20; H, 7.77; N, 7.71%. Gefunden: C, 56.30; H, 7.96; N, 7.77%. ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3043, 2940, 1723, 1644, 1358, 1292, 1120, 1084, 959, 891, 755; ¹H-NMR (300 MHz, D₂O): δ 0.70 (3 H, d, ³J 6.91 Hz, 8-Me), 0.8-1.0 (7 H, m, 8-Me, 1-Me, 6-H^{ax}), 1.0-1.2 (2 H, m, 5-H^{ax}, 2-

H^{ax}), 1.3-1.7 (4 H, m, 4-H, 5-H^{eq}, 6-H^{eq}, 1-H), 1.8-1.9 (1 H, m, 8-H), 2.0-2.1 (1 H, m, 2-H^{eq}), 4.43 (2 H, s, CH₂N), 4.87 (1 H, dt, ³J 10.80 Hz, 4.39 Hz, 1-H), 7.62 (1 H, d, ³J 8.18 Hz, 5'-H), 8.33 (1 H, d, ³J 8.18 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-d₆): δ 17.6 (8-Me), 21.3 (8-Me), 22.8 (1-Me), 24.4 (C-5), 27.5 (C-8), 32.0 (C-1), 34.6 (C-6), 41.4 (C-2), 43.5 (CH₂N), 47.6 (C-4), 76.8 (C-3), 123.6 (C-5'), 126.6 (C-3'), 139.2 (C-4'), 150.7 (C-2'), 157.9 (C-6'), 165.8 (CO); *m/z* (EI) 290 (12) [M⁺ - 2HCl], 262 (5), 152 (100), 135 (46), 124 (60), 95 (28), 81 (21), 55 (31), 41 (41).

3.3.4. Synthese der Platin(II)-Komplexe 162a-d:

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäurebenzylester)dichloridoplatin(II) (**162a**)

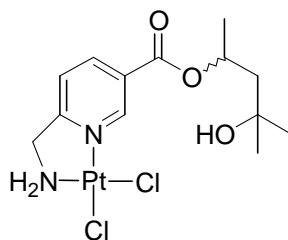


Summenformel: C₁₄H₁₄Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 508.28 g/mol

161a (120 mg, 0.38 mmol) wurde in Wasser (10 mL) gelöst, der pH-Wert wurde mit wässrigem NaOH auf ca. 6 eingestellt und K₂PtCl₄ (158 mg, 0.38 mmol) gelöst in Wasser (10 mL) wurde zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt unter Kontrolle des pH-Werts (5-6). Der ausgefallene, gelbe Feststoff wurde gesammelt, mit Wasser, Aceton und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 152 mg (0.30 mmol, 80%), Smp. > 250°C; C₁₄H₁₄Cl₂N₂O₂Pt berechnet C, 33.08; H, 2.78; N, 5.51%. Gefunden: C, 33.34; H, 2.92; N, 5.55%. *v*_{max} (KBr)/cm⁻¹ 3253, 3195, 3049, 1721, 1622, 1573, 1375, 1290, 1148; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-d₇): δ 4.48 (2 H, t, ³J 5.94 Hz, CH₂N), 5.48 (2 H, s, PhCH₂), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.3-7.6 (5 H, m, Ph-H), 7.91 (1 H, d, ³J 8.25 Hz, 5'-H), 8.69 (1 H, d, ³J 8.25 Hz, 4'-H), 9.91 (1 H, s, ³J_{PH} 33 Hz, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-d₇): δ 53.7 (CH₂), 67.5 (PhCH₂), 122.6 (C-5'), 127.0 (C-3'), 128.5 (Ph-C_o), 128.7 (Ph-C_p), 128.9 (Ph-C_m), 136.2 (Ph-C_{ipso}), 139.0 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.4 (C-6'), 170.9 (CO); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-d₇): δ 2441; *m/z* (EI) 509 (1) [M⁺], 507 (1) [M⁺], 419 (5), 330 (23), 302 (7), 262 (6), 242 (29), 214 (25), 135 (31), 91 (100).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-2-methyl-3-hydroxypent-4-ylester)dichloridoplatin(II)
(**162b**)

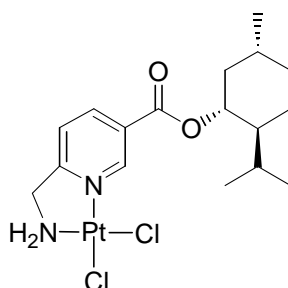


Summenformel: C₁₃H₂₀Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 518.30 g/mol

Ausbeute: 97 mg (0.19 mmol, 60%) aus **161b** (100 mg, 0.31 mmol) und K₂PtCl₄ (129 mg, 0.31 mmol); gelber Feststoff, Smp. > 250°C; C₁₃H₂₀Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 30.13; H, 3.98; N, 5.40%. Gefunden: C, 29.58; H, 4.06; N, 5.39%. ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹ 3425, 3198, 2972, 1719, 1622, 1366, 1296, 1147; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-d₇): δ 1.20 (3 H, s, 5-H), 1.22 (3 H, s, 4-CH₃), 1.38 (3 H, d, ³J 6.28, 1-H), 1.77 (1 H, dd, ²J 14.62 Hz, ³J 3.50 Hz, 3-H^a), 2.00 (1 H, dd, ²J 14.62 Hz, ³J 7.94 Hz, 3-H^b), 4.42 (1 H, s, OH), 4.47 (2 H, t, ³J 5.95 Hz, CH₂N), 5.4-5.5 (1 H, m, 2-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.90 (1 H, d, ³J 8.24 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, ³J 8.24 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, ³J_{PtH} 30 Hz, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-d₇): δ 21.5 (C-1), 29.1 (C-5), 30.9 (4-CH₃), 49.2 (C-3), 53.7 (CH₂N), 68.5 (C-4), 71.0 (C-2), 122.5 (C-5'), 127.6 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.0 (C-6'), 170.7 (CO); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-d₇): δ 2438; *m/z* (EI) 252 (5) [M⁺ - PtCl₂], 152 (38), 135 (33), 124 (28), 67 (49), 59 (46), 36 (100).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-menthylester)dichloridoplatin(II) (**162c**)



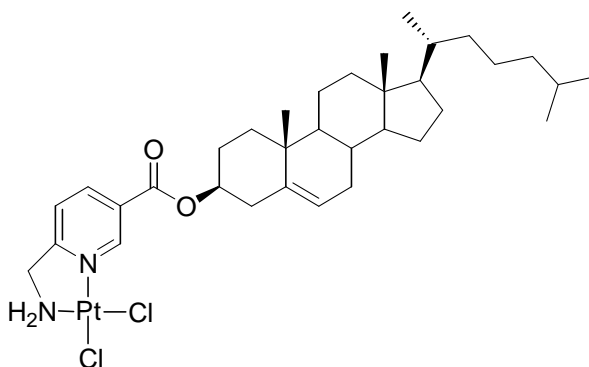
Summenformel: C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 556.38 g/mol

Ausbeute: 147 mg (0.26 mmol, 78%) aus **161c** (124 mg, 0.34 mmol) und K₂PtCl₄ (140 mg, 0.34 mmol); gelber Feststoff, Smp. > 250°C; C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂Pt berechnet C, 36.70; H, 4.71; N, 5.04%. Gefunden: C, 37.17; H, 4.85; N, 5.04%. [α]_D²⁵ -34.0 (*c* 1.0, DMF); ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹

3215, 2954, 1727, 1618, 1406, 1289, 1124, 954, 753; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.80 (3 H, d, 3J 6.95 Hz, 8-Me), 0.8-1.0 (7 H, m, 1-Me, 8-Me, 6- H^{ax}), 1.1-1.3 (2 H, m, 5- H^{ax} , 2- H^{ax}), 1.5-1.6 (2 H, m, 4-H, 1-H), 1.7-1.8 (2 H, m, 5- H^{eq} , 6- H^{eq}), 1.9-2.0 (1 H, m, 8-H), 2.0-2.2 (1 H, m, 2- H^{eq}), 4.48 (2 H, t, 3J 5.92 Hz, CH_2N), 4.95 (1 H, dt, 3J 10.86 Hz, 4.41 Hz, 1-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.91 (1 H, d, 3J 8.24 Hz, 5'-H), 8.68 (1 H, d, 3J 8.24 Hz, 4'-H), 9.89 (1 H, s, $^3J_{\text{PtH}}$ 32 Hz, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 16.4 (8-Me), 20.5 (8-Me), 21.8 (1-Me), 23.7 (C-5), 26.8 (C-8), 31.5 (C-1), 34.2 (C-6), 40.9 (C-2), 47.4 (C-4), 53.7 (CH_2N), 76.2 (C-3), 122.6 (C-5'), 127.3 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.1 (C-6'), 170.8 (CO); $^{195}\text{Pt-NMR}$ (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2439; m/z (EI) 290 (7) [M^+ - PtCl_2], 152 (42), 124 (30), 95 (50), 36 (100).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäurecholesterylester)dichloridoplatin(II) (**162d**)



Summenformel: $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$

Molekulargewicht: 786.77 g/mol

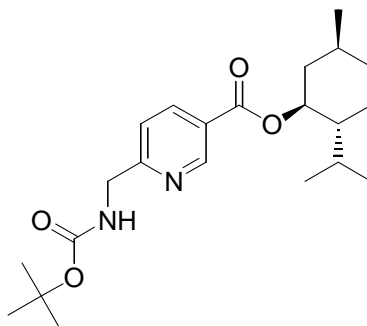
160d (166 mg, 0.27 mmol) wurde in DCM (10 mL) gelöst und TFA (10 mL) wurde zugegeben. Die Lösung wurde 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in THF (10 mL) gelöst und mit einer Lösung von K_2PtCl_4 in Wasser (5 mL) versetzt. Der pH-Wert wurde mit wässriger NaHCO_3 -Lösung auf 5-6 eingestellt. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde der ausgefallene Feststoff gesammelt, mit Wasser, Aceton und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 84 mg (0.11 mmol, 40%), gelber Feststoff, Smp. 240°C (zers.); $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$ berechnet C, 51.90; H, 6.66; N, 3.58%. Gefunden: C, 52.70; H, 6.73; N, 3.53. ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} 3234, 2934, 1725, 1622, 1466, 1293, 1276, 1131, 751; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.73 (3 H, s, 18-H), 0.88 (6 H, d, 3J 6.61 Hz, 26-H, 27-H), 0.9-2.1 (32 H, Steroid-H), 2.4-2.6 (2 H, m, 4-H), 4.48 (2 H, t, 3J 5.93 Hz, CH_2N), 4.7-4.9 (1 H, m, 3-H), 5.4-5.5 (1 H, m, 6-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.91 (1 H, d, 3J 8.21 Hz, 5'-H), 8.68 (1 H, d, 3J 8.21

Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); m/z (EI) 368 (44), 353 (11), 255 (13), 213 (10), 147 (27), 105 (38), 81 (45), 55 (51), 41 (88), 36 (100).

3.4. Synthese von Menthan-Platin-Konjugaten

3.4.1. Synthese der Ester

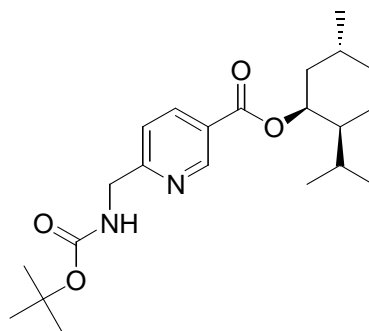
6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-(+)-menthylester (**ent-160c**)



Summenformel: $C_{22}H_{34}N_2O_4$

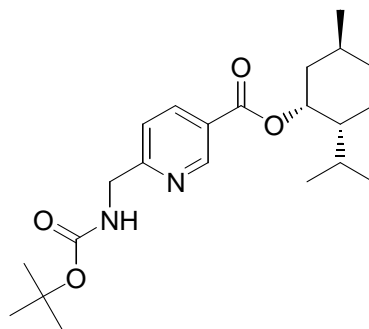
Molekulargewicht: 390.52 g/mol

Analog zur Synthese von **160a** wurde Verbindung **ent-160c** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et_3N (90 μ l, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 μ l, 0.65 mmol), (+)-Menthol (105 mg, 0.67 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) hergestellt. Ausbeute: 160 mg (0.41 mmol, 73%); farbloses Öl; $R_f = 0.35$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2956, 2929, 2870, 1713, 1598, 1365, 1274, 1167, 1115, 1023, 958, 757; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.72 (3 H, d, 3J 7.0 Hz, 1-Me), 0.8-0.9 (7 H, m, 2 x 4-Me, Terpen-H), 1.0-1.2 (2 H, m, Terpen-H), 1.39 (9 H, s, CMe_3), 1.4-2.1 (6 H, m, Terpen-H), 4.43 (2 H, d, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 4.88 (1 H, dt, 3J 4.4 Hz, 3J 10.9 Hz, OCH), 5.7-5.8 (1 H, m, NH), 7.30 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.19 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 16.7 (Me), 20.8 (Me), 22.1 (Me), 23.8 (C-5), 26.7 (C-8), 28.5 (CMe_3), 31.6 (C-1), 34.3 (C-6), 41.0 (C-2), 46.0 (CH_2N), 47.3 (C-4), 75.6 (C-3), 79.8 (CMe_3), 121.2 (C-5'), 125.4 (C-3'), 137.9 (C-4'), 150.5 (C-2'), 156.1 (OCON), 162.1 (C-6'), 164.8 (CO_2); m/z (EI) 390 (5) [M^+], 335 (100), 197 (32), 179 (21), 153 (18), 57 (38); HR-MS (EI-MS) für $C_{22}H_{34}N_2O_4$: ber. 390.25186, gef. 390.25190.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-(+)-neomenthylester (160e)Summenformel: C₂₂H₃₄N₂O₄

Molekulargewicht: 390.52 g/mol

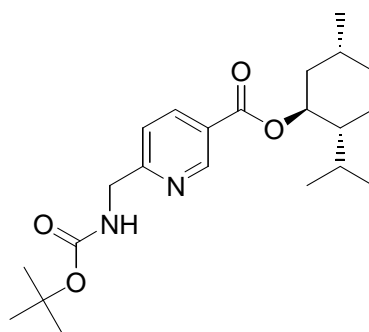
Analog zur Synthese von **160a** wurde Verbindung **160e** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), (+)-Neomenthol (94 µL, 0.67 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) hergestellt. Ausbeute: 190 mg (0.49 mmol, 88%); farbloses Öl; *R_f* = 0.42 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2949, 2924, 1715, 1598, 1504, 1366, 1270, 1168, 1116, 1023, 920, 758; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-0.9 (9 H, m, 3 x Me), 0.9-2.1 (18 H, m, CMe₃, Terpen-H), 4.43 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 5.3-5.4 (1 H, m, OCH), 5.7-5.8 (1 H, m, NH), 7.31 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.19 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 20.7 (8-Me), 20.8 (8-Me), 22.0 (1-Me), 25.2 (C-5), 26.7 (C-1), 28.3 (CMe₃), 29.3 (C-8), 34.7 (C-6), 39.1 (C-2), 45.7 (CH₂N), 46.8 (C-4), 72.3 (C-3), 79.5 (CMe₃), 121.0 (C-5'), 125.4 (C-3'), 137.6 (C-4'), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 164.4 (CO₂); *m/z* (EI) 390 (6) [M⁺], 335 (100), 197 (39), 179 (23), 153 (26), 57 (46); HR-MS (EI-MS) für C₂₂H₃₄N₂O₄: ber. 390.25186, gef. 390.25180.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-(-)-neomenthylester (ent-160e)Summenformel: C₂₂H₃₄N₂O₄

Molekulargewicht: 390.52 g/mol

Verbindung **159** [6] (140 mg, 0.56 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et₃N (90 µl, 0.65 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min lang unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus (-)-Neomenthol (112 mg, 0.69 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) in trockenem Toluol (20 ml) wurde zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 16 h lang unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:3, v/v). Ausbeute: 180 mg (0.46 mmol, 82%); farbloses Öl; $R_f = 0.42$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2955, 1716, 1686, 1598, 1538, 1385, 1368, 1276, 1123; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-1.0 (10 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.0-1.2 (2 H, m, Terpen-H), 1.4-1.5 (11 H, m, CMe₃, Terpen-H), 1.6-1.7 (1 H, m, Terpen-H), 1.8-1.9 (2 H, m, Terpen-H), 2.0-2.1 (1 H, m, Terpen-H), 4.46 (2 H, d, ³*J* 5.5 Hz, CH₂N), 5.4-5.5 (1 H, m, 3-H), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 7.33 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.22 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.12 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 21.0 (8-Me), 21.1 (8-Me), 22.3 (1-Me), 25.6 (C-5), 27.0 (C-1), 28.6 (CMe₃), 29.6 (C-8), 35.0 (C-6), 39.4 (C-2), 46.0 (CH₂N), 47.2 (C-4), 72.7 (OCH), 79.9 (CMe₃), 121.3 (C-5'), 125.7 (C-3'), 137.9 (C-4'), 150.6 (C-2'), 156.1 (OCON), 162.1 (C-6'), 164.7 (CO₂); *m/z* (EI) 390 (3) [M⁺], 335 (100), 197 (69), 179 (46), 153 (43), 95 (40), 57 (53); HR-MS (EI-MS) für C₂₂H₃₄N₂O₄: ber. 390.25186, gef. 390.25190.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-(+)-isomenthylester (**160f**)



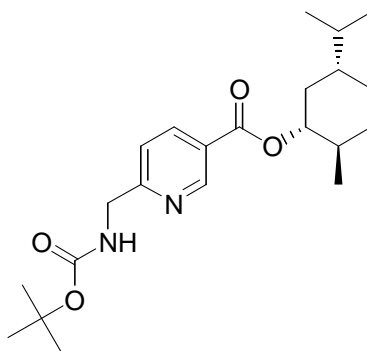
Summenformel: C₂₂H₃₄N₂O₄

Molekulargewicht: 390.52 g/mol

Analog zur Synthese von **160a** wurde Verbindung **160f** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), (+)-Isomenthol (105 mg, 0.67 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) hergestellt. Ausbeute: 200 mg (0.51 mmol, 91%); farbloses Öl; $R_f = 0.32$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2958, 2928, 1714,

1598, 1505, 1366, 1276, 1252, 1167, 1115, 1023, 936, 758; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.83 (3 H, d, 3J 6.7 Hz, 1-Me), 0.9-1.0 (6 H, m, 2 x 8-Me), 1.1-1.9 (18 H, m, Terpen-H, CMe_3), 4.43 (2 H, d, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 5.2-5.3 (1 H, m, OCH), 5.6-5.8 (1 H, m, NH), 7.30 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.19 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 19.2 (8-Me), 20.6 (8-Me), 20.8 (1-Me), 21.1 (C-5), 26.3 (C-8), 27.6 (C-1), 28.3 (CMe_3), 29.7 (C-6), 35.6 (C-2), 45.6 (C-4), 45.7 (CH_2N), 73.0 (OCH), 79.5 (CMe_3), 121.0 (C-5'), 125.4 (C-3'), 137.6 (C-4'), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.8 (C-6'), 164.4 (CO_2); m/z (EI) 390 (3), 335 (100), 197 (42), 179 (29), 153 (28), 57 (36); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$: ber. 390.25186, gef. 390.25180.

6'-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-(-)-carvomenthylester (**160g**)



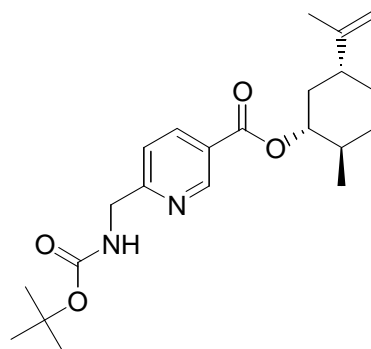
Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$

Molekulargewicht: 390.52 g/mol

Analog zur Synthese von **160a** wurde Verbindung **160g** aus **159** (120 mg, 0.48 mmol), Et_3N (75 μl , 0.56 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (83 μl , 0.56 mmol), (-)-Carvomenthol (90 mg, 0.58 mmol) und DMAP (118 mg, 0.96 mmol) erhalten. Ausbeute: 160 mg (0.41 mmol, 85%); farbloses Öl; $R_f = 0.36$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2958, 2930, 2872, 1714, 1598, 1508, 1365, 1273, 1166, 1116, 1023, 758; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.7-0.9 (9 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me), 0.9-1.3 (4 H, m, 3-H^a, 4-H, 5-H^a, 6-H^a), 1.3-1.5 (10 H, m, CMe_3 , 8-H), 1.6-1.7 (2 H, m, 1-H, 5-H^b), 1.7-1.8 (1 H, m, 6-H^b), 2.0-2.1 (1 H, m, 3-H^b), 4.42 (2 H, d, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 4.62 (1 H, t, 3J 4.3 Hz, 3J 10.7 Hz, 2-H), 7.30 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.19 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 18.5 (1-Me), 19.8 (8-Me), 28.5 (CMe_3), 28.8 (C-5), 32.6 (C-8), 33.2 (C-6), 35.4 (C-3), 37.6 (C-1), 42.8 (C-4), 46.0 (CH_2N), 79.7 (CMe_3), 80.2 (C-2), 121.2 (C-5'), 125.4 (C-3'), 137.8 (C-4'), 150.5 (C-2'), 156.1 (OCON), 162.1 (C-6'), 165.0 (CO_2); m/z (EI) 390 (3) [M^+], 335 (100), 197 (27), 179 (30), 152 (34), 95 (28), 57 (49); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$: ber.

390.25186, gef. 390.25190.

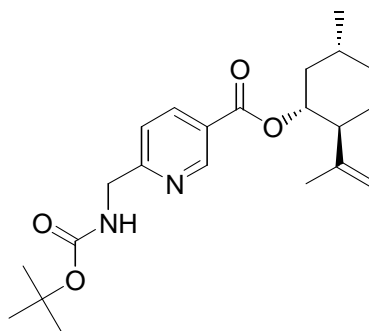
6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-(-)-dihydrocarveylester (**160h**)



Summenformel: C₂₂H₃₂N₂O₄

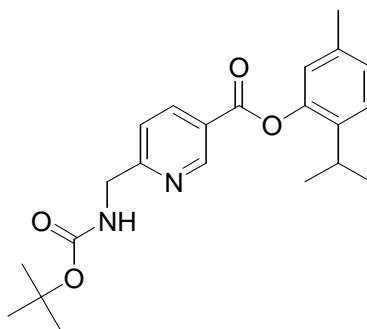
Molekulargewicht: 388.51 g/mol

Analog zur Synthese von **160a** wurde Verbindung **160h** aus **159** (130 mg, 0.52 mmol), Et₃N (84 μ l, 0.61 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (93 μ l, 0.61 mmol), (-)-Dihydrocarveol (94 μ l, 0.57 mmol, 75% *n*-, 3% *neo*-, 6% *iso*-, 13% *neois*-) und DMAP (128 mg, 1.04 mmol) erhalten. Ausbeute: 190 mg (0.49 mmol, 94%); farbloses Öl; $R_f = 0.24$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2928, 2857, 1716, 1599, 1507, 1453, 1366, 1274, 1167, 1116, 1023, 886, 758; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-2.2 (23 H, m, CMe₃, Terpen-H), 4.43 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 4.6-4.7 (3 H, m, 2-H, C=CH₂), 5.7-5.8 (1 H, m, NH), 7.31 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.20 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.07 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 18.2 (1-Me), 20.7 (8-Me), 28.3 (CMe₃), 30.7 (C-5), 33.0 (C-6), 36.7 (C-3), 37.1 (C-1), 43.6 (C-4), 45.7 (CH₂N), 79.5 (C-2), 79.6 (CMe₃), 108.4 (C=CH₂), 121.0 (C-5'), 125.1 (C-3'), 137.6 (C-4'), 148.5 (C-2'), 150.2 (C=CH₂), 155.9 (OCON), 162.0 (C-6'), 164.7 (CO₂); *m/z* (EI) 388 (8) [M⁺], 333 (100), 315 (18), 197 (25), 179 (20), 153 (20), 57 (26); HR-MS (EI-MS) für C₂₂H₃₂N₂O₄: ber. 388.23621, gef. 388.23620.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-(-)-isopulegylester (160i)Summenformel: C₂₂H₃₂N₂O₄

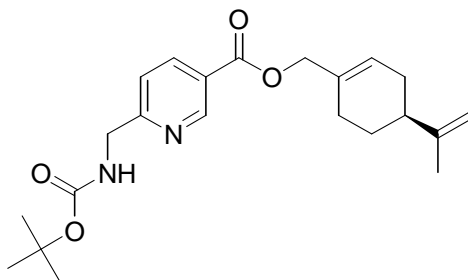
Molekulargewicht: 388.51 g/mol

Analog zur Synthese von **160a** wurde Verbindung **160i** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), (-)-Isopulegol (94 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 160 mg (0.41 mmol, 73%); farbloses Öl; *R_f* = 0.35 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2952, 2927, 1713, 1599, 1504, 1365, 1290, 1273, 1167, 1113, 1023, 757; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-1.2 (5 H, m, 2-H, 6-H^a, 1-Me), 1.3-1.4 (10 H, m, 5-H^a, CMe₃), 1.5-1.8 (6 H, m, 8-Me, 1-H, 5-H^b, 6-H^b), 2.0-2.1 (1 H, m, 2-H^b), 2.1-2.3 (1 H, m, 4-H^b), 4.42 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 4.63 (1 H, s, C=CH₂^a), 4.70 (1 H, s, C=CH₂^b), 4.96 (1 H, dt, ³*J* 4.4 Hz, ³*J* 10.8 Hz, 3-H), 5.7-5.8 (1 H, m, NH), 7.29 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.15 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.01 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 19.2 (8-Me), 21.9 (1-Me), 28.3 (CMe₃), 30.2 (C-5), 31.3 (C-1), 34.0 (C-6), 40.3 (C-2), 45.7 (CH₂N), 50.8 (C-4), 74.7 (C-3), 79.5 (CMe₃), 112.1 (C=CH₂), 121.0 (C-5'), 125.2 (C-3'), 137.7 (C-4'), 145.7 (C-8), 150.2 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.7 (C-6'), 164.4 (CO₂); *m/z* (EI) 388 (5) [M⁺], 333 (100), 315 (14), 197 (31), 179 (59), 135 (45), 57 (40); HR-MS (EI-MS) für C₂₂H₃₂N₂O₄: ber. 388.23621, gef. 388.23620.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäurethymylester (160j)Summenformel: C₂₂H₂₈N₂O₄

Molekulargewicht: 384.48 g/mol

Analog zur Synthese von **160a** wurde Verbindung **160j** aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), Thymol (114 mg, 0.76 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) hergestellt. Ausbeute: 220 mg (0.57 mmol, 90%); farbloses Öl; $R_f = 0.22$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2966, 2929, 1738, 1713, 1598, 1505, 1266, 1235, 1149, 1093, 1020; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.18 (6 H, d, ³J 6.9 Hz, PhCHMe₂), 1.45 (9 H, s, CMe₃), 2.30 (3 H, s, PhMe), 2.97 (1 H, virt. sept., ³J 6.9 Hz, PhCHMe₂), 4.52 (2 H, d, ³J 5.7 Hz, CH₂N), 5.7-5.8 (1 H, m, NH), 6.91 (1 H, s, 6-H), 7.06 (1 H, d, ³J 7.9 Hz, 4-H), 7.22 (1 H, d, ³J 7.9 Hz, 3-H), 7.42 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.39 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.30 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 21.0 (1-Me), 23.1 (8-Me), 27.5 (C-8), 28.5 (CMe₃), 46.1 (CH₂N), 79.9 (CMe₃), 121.4 (C-5'), 122.8 (C-2), 124.4 (C-3'), 126.7 (C-6), 127.6 (C-5), 136.9 (C-4), 137.1 (C-1), 138.4 (C-4'), 147.9 (C-3), 151.0 (C-2'), 156.2 (OCON), 163.1 (C-6'), 164.1 (CO₂); m/z (EI) 384 (17) [M⁺], 329 (38), 311 (27), 179 (100), 135 (45); HR-MS (EI-MS) für C₂₂H₂₈N₂O₄: ber. 384.20491, gef. 384.20490.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure(-)-perillylester (160k)Summenformel: C₂₂H₃₀N₂O₄

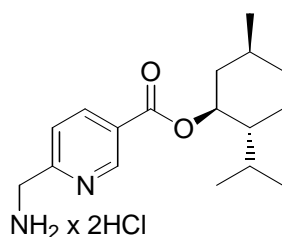
Molekulargewicht: 386.49 g/mol

Analog zur Synthese von **160a** wurde Verbindung **160k** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N

(90 μ l, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 μ l, 0.65 mmol), (-)-Perillaalkohol (94 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 182 mg (0.47 mmol, 87%); farbloses Öl; $R_f = 0.35$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2975, 2927, 1715, 1598, 1509, 1366, 1271, 1165, 1109, 1023, 886, 757; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (9 H, s, CMe_3), 1.4-1.5 (1 H, m, Terpen-H), 1.66 (3 H, s, 8-Me), 1.8-2.2 (5 H, m, Terpen-H), 4.42 (2 H, d, 3J 5.7 Hz, CH_2N), 4.6-4.7 (4 H, m, 8- CH_2 , OCH_2), 5.7-5.8 (2 H, m, NH, 2-H), 7.30 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.19 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 20.6 (Me), 26.3 (C-6), 27.1 (C-5), 28.2 (CMe_3), 30.2 (C-3), 40.6 (C-4), 45.7 (CH_2N), 69.1 (CH_2O), 79.5 (CMe_3), 108.7 (8- CH_2), 121.0 (C-5'), 124.7 (C-3'), 126.1 (C-2), 132.1 (C-1), 137.6 (C-4'), 149.2 (C-8), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 162.1 (C-6'), 164.9 (CO_2); m/z (EI) 386 (20) [M^+], 331 (96), 313 (22), 197 (71), 179 (68), 153 (54), 134 (53), 119 (47), 91 (48), 57 (100); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: ber. 386.22056, gef. 386.22060.

3.4.2 Synthese der 6-Aminomethylnicotinate

6'-Aminomethylnicotinsäure-(+)-menthylester \times 2HCl (**ent-161c**)



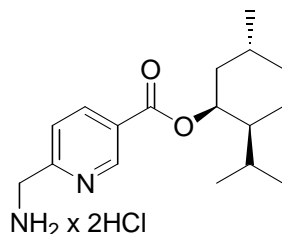
Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

Molekulargewicht: 363.33 g/mol

ent-160c (150 mg, 0.39 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der sich bildende farblose Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 124 mg (0.34 mmol, 87%); farbloser Feststoff; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2953, 2940, 1722, 1644, 1293, 1120, 891, 755; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.75 (3 H, d, 3J 7.0 Hz, 1-Me), 0.8-0.9 (7 H, m, 2 x 4-Me, Terpen-H), 1.0-1.3 (2 H, m, Terpen-H), 1.5-2.1 (6 H, m, Terpen-H), 4.2-4.3 (2 H, m, CH_2N), 4.89 (1 H, dt, 3J 4.3 Hz, 3J 10.8 Hz, OCH), 7.68 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.35 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 16.6 (8-Me), 20.4 (8-Me), 21.9 (1-Me), 23.3 (C-5), 26.3 (C-8), 30.8 (C-1), 33.7 (C-6), 42.6 (CH_2N), 46.5 (C-4), 74.9 (C-3), 122.7 (C-5'), 125.3 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.3 (C-2'), 157.9 (C-6'), 163.9 (CO_2); m/z (EI)

290 (20) [$M^+ - 2HCl$], 152 (100), 135 (40), 124 (45); HR-MS (EI-MS) für $C_{17}H_{26}N_2O_2$ (freie Base): ber. 290.19943, gef. 290.19940.

6'-Aminomethylnicotinsäure-(+)-neomenthylester x 2HCl (161e)

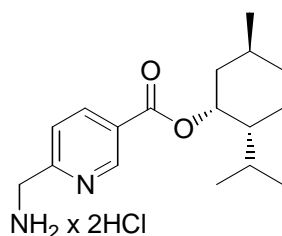


Summenformel: $C_{17}H_{28}Cl_2N_2O_2$

Molekulargewicht: 363.33 g/mol

160e (180 mg, 0.46 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (15 ml) versetzt und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand getrocknet. Ausbeute: 160 mg (0.44 mmol, 96%); farbloses Öl; v_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2946, 2922, 1717, 1600, 1368, 1288, 1120; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.8-2.0 (18 H, m, Terpen-H), 4.2-4.4 (2 H, m, CH_2N), 5.3-5.4 (1 H, m, OCH), 7.68 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.37 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH_3), 9.09 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 20.4 (8-Me), 20.7 (8-Me), 22.0 (1-Me), 24.8 (C-5), 26.3 (C-1), 29.1 (C-8), 34.2 (C-6), 38.6 (C-2), 42.6 (CHN), 45.8 (C-4), 72.0 (C-3), 122.8 (C-5'), 125.5 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.2 (C-2'), 157.9 (C-6'), 163.7 (CO_2); m/z (EI) 290 (32) [$M^+ - 2HCl$], 262 (11), 152 (100), 135 (40), 124 (47); HR-MS (EI-MS) für $C_{17}H_{26}N_2O_2$ (freie Base): ber. 290.19943, gef. 290.19940.

6'-Aminomethylnicotinsäure-(-)-neomenthylester x 2HCl (ent-161e)



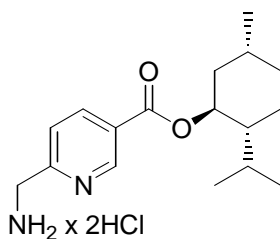
Summenformel: $C_{17}H_{28}Cl_2N_2O_2$

Molekulargewicht: 363.33 g/mol

ent-160e (180 mg, 0.46 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand im

Vakuum getrocknet. Ausbeute: 167 mg (0.46 mmol, 100%); farbloses Öl; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2947, 2867, 1725, 1648, 1601, 1370, 1293, 1135; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.8-2.0 (18 H, m, Terpen-H), 4.2-4.4 (2 H, m, CH_2N), 5.3-5.4 (1 H, m, 3-H), 7.70 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.37 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.6-8.8 (3 H, m, NH_3), 9.07 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 20.4 (8-Me), 20.8 (8-Me), 22.1 (1-Me), 24.8 (C-5), 26.4 (C-1), 29.1 (C-8), 34.2 (C-6), 38.6 (C-2), 42.7 (CH_2N), 45.9 (C-4), 72.0 (OCH), 122.8 (C-5'), 125.5 (C-3'), 137.8 (C-4'), 149.3 (C-2'), 158.0 (C-6'), 163.8 (CO_2); m/z (EI) 290 (18) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 262 (8), 152 (100), 135 (31), 124 (42); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (freie Base): ber. 290.19943, gef. 290.19940.

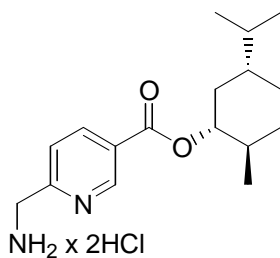
6'-Aminomethylnicotinsäure-(+)-isomenthylester x 2HCl (161f)



Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

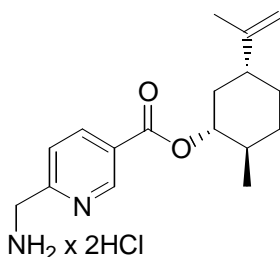
Molekulargewicht: 363.33 g/mol

160f (200 mg, 0.51 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (15 ml) versetzt und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand getrocknet. Ausbeute: 178 mg (0.49 mmol, 96%); farbloses Öl; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2926, 1716, 1600, 1279, 1119; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.85 (3 H, d, 3J 6.7 Hz, 1-Me), 0.9-1.0 (6 H, m, 2 x 8-Me), 1.2-2.0 (9 H, m, Terpen-H), 4.2-4.4 (2 H, m, CH_2N), 5.2-5.3 (1 H, m, OCH), 7.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.36 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH_3), 9.08 (1 H, s, 2'-H); m/z (EI) 290 (34), 152 (100), 124 (50).

6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-carvomenthylester x 2HCl (161g)Summenformel: C₁₇H₂₈Cl₂N₂O₂

Molekulargewicht: 363.33 g/mol

160g (160 mg, 0.41 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 132 mg (0.36 mmol, 89%); farbloser Feststoff; Smp. 145°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2869, 2849, 1727, 1617, 1477, 1458, 1293, 1127, 1014, 902, 752; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.8-1.0 (9 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me), 1.0-1.4 (4 H, m, 3-H^a, 4-H, 5-H^a, 6-H^a), 1.4-1.5 (1 H, m, 8-H), 1.6-1.7 (2 H, m, 1-H, 5-H^b), 1.8-1.9 (1 H, m, 6-H^b), 2.0-2.1 (1 H, m, 3-H^b), 4.2-4.3 (2 H, m, CH₂N), 4.63 (1 H, dt, ³*J* 4.3 Hz, ³*J* 10.6 Hz, 2-H), 7.69 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.36 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 8.6-8.8 (3 H, m, NH₃), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 18.2 (1-Me), 19.5 (8-Me), 19.6 (8-Me), 28.3 (C-5), 31.9 (C-8), 32.5 (C-6), 34.6 (C-3), 36.9 (C-1), 42.1 (C-4), 42.6 (CH₂N), 79.6 (C-2), 122.7 (C-5'), 125.4 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.3 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.1 (CO₂); *m/z* (EI) 290 (19) [M⁺ - 2HCl], 262 (9), 152 (100), 135 (29), 124 (45); HR-MS (EI-MS) für C₁₇H₂₆N₂O₂ (freie Base): ber. 290.19943, gef. 290.19940.

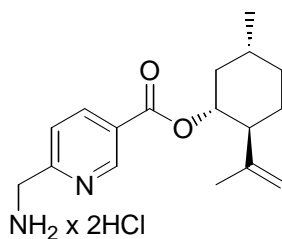
6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-dihydrocarveylester x 2HCl (161h)Summenformel: C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂

Molekulargewicht: 361.31 g/mol

160h (180 mg, 0.46 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether

gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 70 mg (0.19 mmol, 41%); farbloser Feststoff; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2924, 2855, 1726, 1644, 1476, 1286, 1122, 887, 753; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.8-2.2 (14 H, m, Terpen-H), 4.2-4.4 (2 H, m, CH_2N), 4.6-4.8 (3 H, m, 2-H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 7.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.36 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.6-8.8 (3 H, m, NH_3), 9.09 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 18.1 (1-Me), 20.6 (8-Me), 30.3 (C-5), 32.4 (C-6), 36.3 (C-3), 36.6 (C-1), 42.6 (CH_2N), 42.9 (C-4), 79.1 (C-2), 109.2 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 122.7 (C-5'), 125.4 (C-3'), 137.7 (C-4'), 148.5 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 149.3 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.1 (CO_2); m/z (EI) 288 (26), $[\text{M}^+ - 2\text{HCl}]$, 260 (10), 152 (100), 135 (41), 124 (44); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (freie Base): ber. 288.18378, gef. 288.18370.

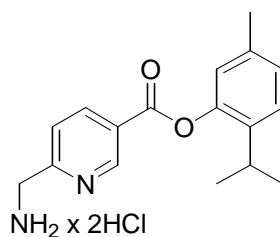
6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-isopulegylester x 2HCl (161i)



Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

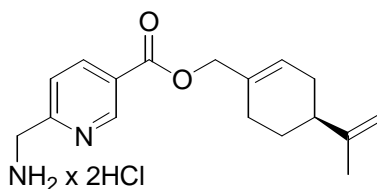
Molekulargewicht: 361.31 g/mol

160i (160 mg, 0.41 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 130 mg (0.36 mmol, 88%); farbloser Feststoff; Smp. 185°C ; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2940, 2921, 2314, 1719, 1645, 1482, 1358, 1293, 1114, 1082, 959, 891, 883, 876, 756, 724, 639, 628; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.93 (3 H, d, 3J 6.4 Hz, 1-Me) 1.0-1.1 (1 H, m, 6- H^a), 1.1-1.3 (1 H, m, 2- H^a), 1.4-1.7 (7 H, m, 1-H, 5-H, 6- H^b , 8-Me), 2.0-2.1 (1 H, m, 2- H^b), 2.2-2.4 (1 H, m, 4-H), 4.2-4.4 (2 H, m, CH_2N), 4.67 (1 H, s, $\text{C}=\text{CH}_2^a$), 4.77 (1 H, s, $\text{C}=\text{CH}_2^b$), 4.99 (1 H, dt, 3J 4.5 Hz, 3J 10.8 Hz, 3-H), 7.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.29 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH_3), 9.02 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 19.2 (8-Me), 21.9 (1-Me), 29.5 (C-5), 30.7 (C-1), 33.5 (C-6), 42.6 (CH_2N), 50.2 (C-4), 74.3 (C-3), 112.1 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 122.7 (C-5'), 125.4 (C-3'), 137.6 (C-4'), 145.8 (C-8), 149.2 (C-2'), 157.9 (C-6'), 163.6 (CO_2); m/z (EI) 288 (18) $[\text{M}^+ - 2\text{HCl}]$, 153 (24), 135 (100); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (freie Base): ber. 288.18378, gef. 288.18380.

6'-Aminomethylnicotinsäurethymylester x 2HCl (161j)Summenformel: C₁₇H₂₂Cl₂N₂O₂

Molekulargewicht: 357.28 g/mol

160j (205 mg, 0.53 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der sich bildende farblose Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 150 mg (0.42 mmol, 79%); farbloser Feststoff; Smp. 206°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3046, 2958, 1745, 1644, 1477, 1275, 1240, 1106, 1087, 892, 873, 815, 758, 717, 641; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.14 (6 H, d, ³*J* 6.9 Hz, CHMe₂), 2.30 (3 H, s, PhMe), 2.96 (1 H, virt. sept., ³*J* 6.9 Hz, CHMe₂), 4.2-4.4 (2 H, m, CH₂N), 7.06 (1 H, s, 6-H), 7.12 (1 H, d, ³*J* 7.9 Hz, 4-H), 7.30 (1 H, d, ³*J* 7.9 Hz, 3-H), 7.78 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.55 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 8.7-8.8 (3 H, m, NH₃), 9.26 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 20.3 (1-Me), 22.8 (8-Me), 26.9 (C-8), 42.7 (CH₂N), 122.8 (C-5'), 123.0 (C-2), 124.5 (C-3'), 126.6 (C-6), 127.4 (C-5), 136.4 (C-4), 136.6 (C-1), 138.3 (C-4'), 147.5 (C-3), 149.8 (C-2'), 158.7 (C-6'), 163.5 (CO₂); *m/z* (EI) 284 (7) [M⁺ - 2HCl], 267 (17), 135 (100); HR-MS (EI-MS) für C₁₇H₂₀N₂O₂ (freie Base): ber. 284.15248, gef. 284.15250.

6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-perillylester x 2HCl (161k)Summenformel: C₁₇H₂₄Cl₂N₂O₂

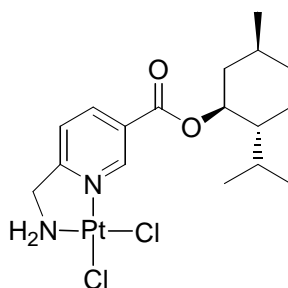
Molekulargewicht: 359.30 g/mol

160k (182 mg, 0.47 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 123 mg (0.34 mmol, 72%); farbloser Feststoff; Smp. 147-150°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3051, 2926, 1720, 1644, 1477, 1459, 1358, 1292, 1131, 1087,

883, 754; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.4-2.3 (7 H, m, Terpen-H), 4.2-4.4 (2 H, m, CH_2N), 4.7-4.8 (4 H, m, 8- CH_2 , OCH_2), 5.8-5.9 (1 H, m, 2-H), 7.68 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.37 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.09 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 20.6 (Me), 25.7 (C-6), 26.8 (C-5), 29.8 (C-3), 40.1 (C-4), 42.6 (CH_2N), 68.6 (CH_2O), 109.0 (8- CH_2), 122.7 (C-5'), 125.1, 125.2 (C-2, C-3'), 132.2 (C-1), 137.8 (C-4'), 149.0 (C-2'), 149.3 (C-8), 158.0 (C-6'), 164.2 (CO_2); m/z (EI) 286 (23) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 153 (59), 135 (100), 119 (40), 91 (54); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ (freie Base): ber. 286.16813, gef. 286.16810.

3.4.3. Synthese der Komplexe

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-(+)-menthylester]dichloridoplatin(II) (**ent-162c**)



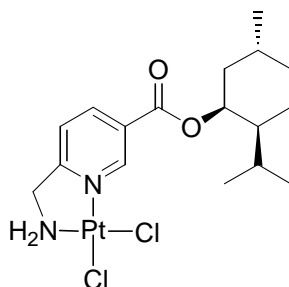
Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$

Molekulargewicht: 556.41 g/mol

Verbindung **ent-161c** (114 mg, 0.31 mmol) wurde in H_2O (10 mL) gelöst. K_2PtCl_4 (156 mg, 0.38 mmol), gelöst in H_2O , wurde zugegeben und der auftretende farblose Niederschlag durch Zugabe von THF aufgelöst. Der pH-Wert wurde auf 5-6 mit wässriger NaOH eingestellt und das Reaktionsgemisch wurde 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene gelbe Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 137 mg (0.25 mmol, 81%); gelber Feststoff; Smp. > 250 °C; $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$ berechnet: C, 36.7; H, 4.71; N, 5.03%. Gefunden: C, 36.6; H, 4.73; N, 5.05%. $[\alpha]_D^{25} +39.8$ (c 1.0, DMF); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3234, 2954, 2867, 1728, 1405, 1289, 1273, 1123, 954, 753; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 0.79 (3 H, d, 3J 7.0 Hz, 1-Me), 0.8-1.0 (7 H, m, 2 x 8-Me, 4- H^{ax}), 1.1-1.3 (2 H, m, 3- H^{ax} , 6- H^{ax}), 1.5-1.6 (2 H, m, 1-H, 4-H), 1.7-1.8 (2 H, m, 5- H^{eq} , 6- H^{eq}), 1.9-2.0 (1 H, m, 8-H), 2.0-2.1 (1 H, m, 2- H^{eq}), 4.48 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 4.95 (1 H, dt, 3J 4.4 Hz, 3J 10.9 Hz, OCH), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.91 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.68 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.89 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 16.4 (8-Me), 20.5 (8-Me), 21.8 (1-Me), 23.7 (C-5), 26.8 (C-8), 31.5 (C-1), 34.2 (C-6),

40.8 (C-2), 47.3 (C-4), 53.7 (CH₂N), 76.2 (OCH), 122.6 (C-5'), 127.3 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.1 (C-6), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 290 (21), 262 (9), 152 (100), 124 (54), 95 (50), 36 (61).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-(+)-neomenthylester]dichloridoplatin(II) (**162e**)

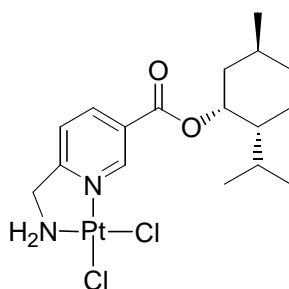


Summenformel: C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 556.41 g/mol

Analog zur Synthese von **ent-162c** wurde Verbindung **162e** (108 mg, 0.19 mmol, 47%) ausgehend von **161e** (150 mg, 0.41 mmol) und K₂PtCl₄ (180 mg, 0.43 mmol) als ein gelber Feststoff erhalten. Smp. > 250 °C; C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 36.7; H, 4.71; N, 5.03%. Gefunden: C, 36.6; H, 4.73; N, 5.06%. [α]_D²⁵ 37 (c 0.1, DMF); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3219, 2948, 2923, 1725, 1287, 1124, 754; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.8-2.1 (18 H, m, terpene-H), 4.47 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N), 5.4-5.5 (1 H, m, OCH), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.71 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.96 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 20.4 (8-Me), 20.8 (8-Me), 21.9 (1-Me), 25.4 (C-5), 26.8 (C-1), 29.6 (C-8), 39.1 (C-2), 46.8 (C-4), 53.7 (CH₂N), 73.3 (C-3), 122.6 (C-5'), 127.4 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.6 (C-2'), 162.6 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2438; *m/z* (EI) 290 (12), 152 (60), 138 (32), 124 (43), 95 (90), 36 (100).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-(-)-neomenthylester]dichloridoplatin(II) (**ent-162e**)

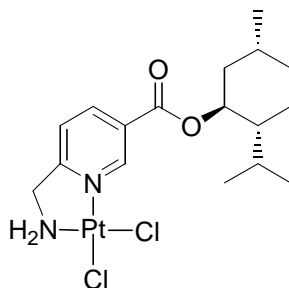


Summenformel: C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 556.41 g/mol

Verbindung **ent-161e** (160 mg, 0.42 mmol) wurde in H₂O (10 mL) gelöst. K₂PtCl₄ (173 mg, 0.42 mmol), gelöst in H₂O, wurde zugegeben und der auftretende farblose Niederschlag durch Zugabe von THF aufgelöst. Der pH-Wert wurde auf 5-6 mit wässriger NaOH eingestellt und das Reaktionsgemisch wurde 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene gelbe Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 168 mg (0.29 mmol, 69%); gelber Feststoff; Smp. > 250 °C; C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 36.7; H, 4.71; N, 5.03%. Gefunden: C, 36.8; H, 4.72; N, 5.06%. [α]_D²⁵ -10.3 (c 0.5, DMF); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2950, 1825, 1620, 1408, 1291, 1127; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.8-1.9 (17 H, m, Terpen-H), 2.0-2.1 (1 H, m, 2-H^b), 4.48 (2 H, t, ³J 6.0 Hz, CH₂N), 5.4-5.5 (1 H, m, 3-H), 6.3-6.5 (2 H, m, NH₂), 7.92 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.71 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.96 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 20.5 (8-Me), 20.8 (8-Me), 21.9 (1-Me), 25.4 (C-5), 26.9 (C-1), 29.6 (C-8), 34.8 (C-6), 39.0 (C-2), 46.8 (C-4), 53.7 (CH₂N), 73.3 (OCH), 122.7 (C-5'), 127.4 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-2'), 162.6 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2436; *m/z* (EI) 290 (6), 138 (41), 95 (100), 36 (51).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-(+)-isomenthylester]dichloridoplatin(II) (**162f**)



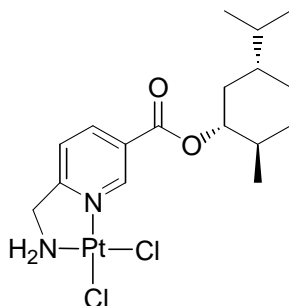
Summenformel: C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 556.41 g/mol

Analog zur Synthese von **ent-162c** wurde Verbindung **162f** (124 mg, 0.22 mmol, 51%) ausgehend von **161f** (160 mg, 0.44 mmol) und K₂PtCl₄ (190 mg, 0.46 mmol) als ein gelber Feststoff erhalten. Smp. > 250 °C; [α]_D²⁵ 36 (c 0.1, DMF); C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 36.7; H, 4.71; N, 5.03%. Gefunden: C, 36.6; H, 4.74; N, 5.06%. ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2956, 2926, 1724, 1289, 1124, 935, 755; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.8-1.0 (9 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me), 1.2-2.0 (9 H, m, Terpen-H), 4.48 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N), 5.3-5.4 (1 H, m, OCH), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.69 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.92 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 19.3 (8-Me), 20.6 (8-Me), 20.7 (1-Me), 21.5 (C-5), 26.5 (C-8), 27.8 (C-1), 45.7 (C-4), 53.7 (CH₂N), 73.9 (C-3), 122.6 (C-5'), 127.5 (C-3'), 138.9

(C-4'), 148.5 (C-2'), 162.6 (C-6'), 170.7 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2439; *m/z* (EI) 290 (13), 152 (69), 124 (38), 95 (100), 36 (74).

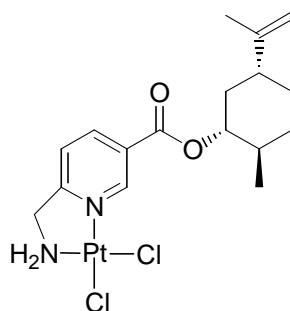
cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-carvomenthylester]dichloridoplatin(II) (**162g**)



Summenformel: C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂Pt

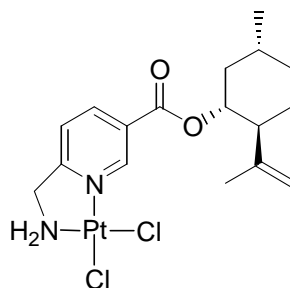
Molekulargewicht: 556.41 g/mol

Analog zur Synthese von **ent-162c** wurde Verbindung **162g** (136 mg, 0.25 mmol, 76%) aus **161g** (120 mg, 0.33 mmol) und K₂PtCl₄ (137 mg, 0.33 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250°C; C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 36.7; H, 4.71; N, 5.03%. Gefunden: C, 36.6; H, 4.74; N, 5.06%. [α]_D²⁵ -20.8 (*c* 0.5, DMF); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3201, 2956, 2929, 2870, 1723, 1618, 1406, 1290, 1274, 1125, 971, 754; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.8-1.0 (9 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me), 1.0-1.4 (4 H, m, 3-H^a, 4-H, 5-H^a, 6-H^a), 1.4-1.6 (1 H, m, 8-H), 1.6-1.8 (2 H, m, 1-H, 5-H^b), 1.8-1.9 (1 H, m, 6-H^b), 2.1-2.2 (1 H, m, 3-H^b), 4.48 (2 H, t, ³*J* 6.0 Hz, CH₂N), 4.67 (1 H, t, ³*J* 4.3 Hz, ³*J* 10.6 Hz, 2-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.69 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.89 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 18.2 (1-Me), 19.6 (8-Me), 28.8 (C-5), 32.6 (C-8), 33.1 (C-6), 35.3 (C-3), 37.6 (C-1), 42.9 (C-4), 53.7 (CH₂N), 81.1 (C-2), 122.6 (C-5'), 127.4 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.4 (C-2'), 163.2 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 290 (20), 262 (14), 152 (100), 138 (38), 95 (75), 36 (27).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-dihydrocarveylester]dichloridoplatin(II) (**162h**)Summenformel: C₁₇H₂₄Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 554.40 g/mol

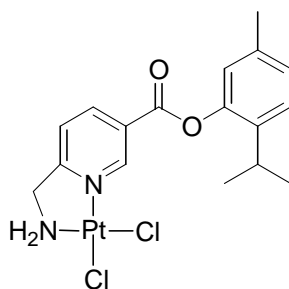
Analog zur Synthese von **ent-162c** wurde Verbindung **162h** (65 mg, 0.12 mmol, 71%) aus **161h** (60 mg, 0.17 mmol) and K₂PtCl₄ (69 mg, 0.17 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250°C; C₁₇H₂₄Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 36.8; H, 4.36; N, 5.05%. Gefunden: C, 36.7; H, 4.38; N, 5.07%. [α]_D²⁵ -21 (c 0.1, DMF); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2930, 1724, 1618, 1406, 1273, 1125, 754; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.9-1.6 (6 H, m, 1-Me, 3-H^a, 5-H^a, 6-H^a), 1.7-1.8 (5 H, m, 1-H, 5-H^b, 8-Me) 1.8-1.9 (1 H, m, 6-H^b), 2.1-2.2 (2 H, m, 3-H^b, 4-H), 4.48 (2 H, t, ³J 6.0 Hz, CH₂N), 4.7-4.8 (3 H, m, 2-H, C=CH₂), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.69 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.89 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 18.1 (1-Me), 20.5 (8-Me), 31.0 (C-5), 33.0 (C-6), 37.0 (C-3), 37.4 (C-1), 43.8 (C-4), 53.7 (CH₂N), 80.5 (C-2), 109.0 (C=CH₂), 122.6 (C-5'), 127.3 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.4 (C-2'), 149.3 (C=CH₂), 163.2 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2439; *m/z* (EI) 288 (34), 260 (15), 152 (100), 124 (51), 121 (56), 93 (50), 36 (100).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-isopulegylester]dichloridoplatin(II) (**162i**)Summenformel: C₁₇H₂₄Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 554.40 g/mol

Analog zur Synthese von **ent-162c** wurde Verbindung **162i** (120 mg, 0.22 mmol, 67%) aus **161i** (120 mg, 0.33 mmol) und K_2PtCl_4 (137 mg, 0.33 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. $> 250^\circ C$; $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_2Pt$ berechnet: C, 36.8; H, 4.36; N, 5.05%. Gefunden: C, 36.7; H, 4.34; N, 5.02%. $[\alpha]_D^{25} -37.4$ (c 0.5, DMF); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3237, 2951, 2928, 2860, 1725, 1619, 1455, 1407, 1291, 1275, 1119, 895, 754; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.96 (3 H, d, 3J 6.4 Hz, 1-Me), 1.0-1.3 (2 H, m, 2- H^a , 6- H^a), 1.4-1.8 (7 H, m, 1-H, 5-H, 6- H^b , 8-Me), 2.0-2.2 (1 H, m, 2- H^b), 2.2-2.4 (1 H, m, 4-H), 4.46 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 4.72 (1 H, s, $C=CH_2^a$), 4.83 (1 H, s, $C=CH_2^b$), 5.07 (1 H, dt, 3J 4.3 Hz, 3J 10.8 Hz, 3-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.89 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.62 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.85 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 19.4 (8-Me), 21.8 (1-Me), 30.1 (C-5), 31.4 (C-1), 34.0 (C-6), 40.3 (C-2), 51.0 (C-4), 53.7 (CH_2N), 75.7 (C-3), 112.3 ($C=CH_2$), 122.6 (C-5'), 127.3 (C-3'), 138.8 (C-4'), 146.4 (C-8), 148.5 (C-2'), 162.6 (C-6'), 170.8 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2440; m/z (EI) 288 (17), 153 (23), 135 (100), 36 (37).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäurethymylester)dichloridoplatin(II) (**162j**)



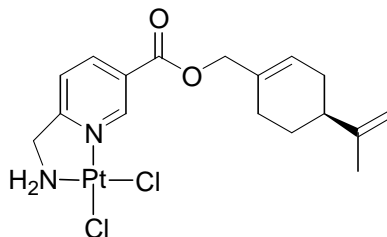
Summenformel: $C_{17}H_{20}Cl_2N_2O_2Pt$

Molekulargewicht: 550.37 g/mol

Analog zur Synthese von **ent-162c** wurde Verbindung **162j** (1 mg, 0.22 mmol, 56%) ausgehend von **161j0** (120 mg, 0.39 mmol) und K_2PtCl_4 (163 mg, 0.39 mmol) als gelber Feststoff erhalten. Smp. $> 250^\circ C$; $C_{17}H_{20}Cl_2N_2O_2Pt$ berechnet: C, 37.1; H, 3.66; N, 5.09%. Gefunden: C, 37.2; H, 3.63; N, 5.06%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3226, 2962, 1745, 1505, 1406, 1289, 1273, 1237, 1149, 1113, 1097, 1054, 815, 752; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 1.20 (6 H, d, 3J 6.9 Hz, $CHMe_2$), 2.34 (3 H, PhMe), 3.09 (1 H, virt. sept, 3J 6.9 Hz, $CHMe_2$), 4.54 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 6.3-6.5 (2 H, m, NH_2), 7.1-7.4 (3 H, m, Ph), 8.00 (1 H, d, 3J 8.3 Hz, 5'-H), 8.88 (1 H, d, 3J 8.3 Hz, 4'-H), 10.06 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 20.3 (1-Me), 22.9 (8-Me), 27.4 (C-8), 53.8 (CH_2N), 122.9 (C-5'), 123.1 (C-2), 126.6 (C-3'), 126.9 (C-6), 127.9 (C-5), 137.1 (C-4), 137.3 (C-1), 139.4 (C-4'), 148.1 (C-3), 148.8 (C-2'), 166.1 (C-6'), 171.5

(CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2441; *m/z* (EI) 284 (8), 267 (21), 149 (21), 135 (100), 36 (39).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-perillylester]dichloridoplatin(II) (**162k**)



Summenformel: C₁₇H₂₂Cl₂N₂O₂Pt

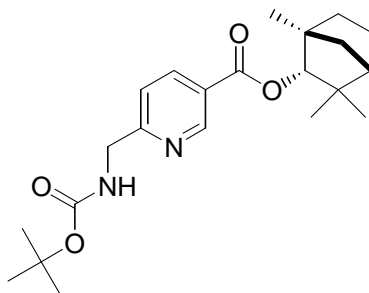
Molekulargewicht: 552.38 g/mol

Analog zur Synthese von *ent*-**162c** wurde Verbindung **162k** (145 mg, 0.26 mmol, 72%) aus **161k** (117 mg, 0.36 mmol) und K₂PtCl₄ (149 mg, 0.36 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250°C; C₁₇H₂₂Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 37.0; H, 4.02; N, 5.07%. Gefunden: C, 37.1; H, 4.04; N, 5.05%. [α]_D²⁵ -45 (*c* 0.1, DMF); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3238, 2924, 1731, 1571, 1404, 1281, 1126, 890, 751; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.4-2.3 (7 H, m, Terpen-H), 4.48 (2 H, t, ³*J* 5.9 Hz, CH₂N), 4.7-4.8 (4 H, m, 8-CH₂, CH₂O), 5.9-6.0 (1 H, m, 2-H), 7.91 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.68 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 20.5 (Me), 26.3 (C-6), 27.3 (C-5), 30.4 (C-3), 41.0 (C-4), 53.7 (CH₂N), 69.6 (CH₂O), 108.9 (8-CH₂), 122.6 (C-3'), 126.0 (C-2), 127.1 (C-5'), 132.7 (C-1), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-8), 149.8 (C-2'), 163.3 (C-6'), 170.9 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 286 (4), 153 (17), 134 (61), 119 (66), 91 (100), 36 (58).

3.5. Synthese von Platin-Konjugaten bicyclischer Monoterpene und Sesquiterpene

3.5.1. Synthese der Ester

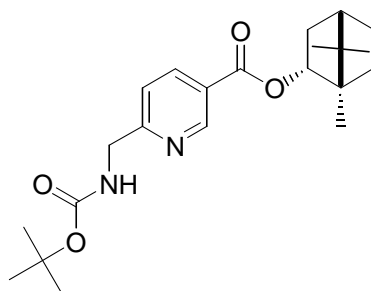
6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-(+)-fenchylester (**160l**)



Summenformel: C₂₂H₃₂N₂O₄

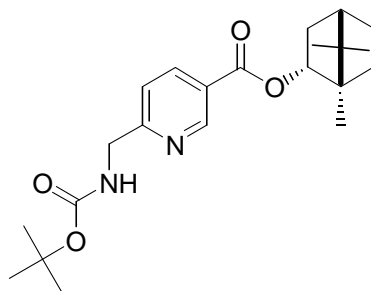
Molekulargewicht: 388.51 g/mol

Verbindung **159** (160 mg, 0.63 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et₃N (100 µl, 0.72 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol) versetzt. Die Lösung wurde 20 min lang unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von (+)-Fenchol (118 mg, 0.76 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) in trockenem Toluol (20 ml) wurde zugegeben und die resultierende Mischung wurde 16 h lang unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:3, v/v). Ausbeute: 220 mg (0.57 mmol, 90%); farbloses Öl; *R*_f = 0.25 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2958, 1716, 1598, 1366, 1282, 1167, 1117, 1030, 757; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.78 (3 H, s, 1-Me), 1.06 (3 H, s, 3-Me), 1.13 (3 H, s, 3-Me), 1.2-1.9 (16 H, m, CMe₃, Terpen-H), 4.46 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 4.58 (1 H, s, OCH), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 7.33 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.22 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.13 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 19.4 (3-Me), 20.2 (3-Me), 25.8 (C-5), 26.8 (C-6), 28.3 (CMe₃), 29.7 (1-Me), 39.8 (C-3), 41.4 (C-7), 45.8 (CH₂N), 48.3 (C-4), 48.6 (C-1), 79.6 (CMe₃), 87.2 (OCH), 121.1 (C-5'), 125.1 (C-3'), 137.6 (C-4'), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 165.4 (CO₂); *m/z* (EI) 388 (5) [M⁺], 333 (100), 197 (40), 179 (82), 135 (52), 81 (44), 57 (33); HR-MS (EI-MS) für C₂₂H₃₂N₂O₄: ber. 388.23621, gef. 388.23620.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure(-)-bornylester (160m)Summenformel: C₂₂H₃₂N₂O₄

Molekulargewicht: 388.51 g/mol

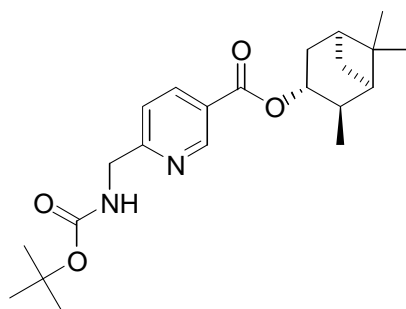
Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **160m** aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), (-)-Borneol (118 mg, 0.76 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) hergestellt. Ausbeute: 200 mg (0.52 mmol, 82%); farbloses Öl; *R_f* = 0.15 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2956, 1715, 1598, 1505, 1284, 1272, 1167, 1117, 1024, 758; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (6 H, s, 2 x 7-Me), 0.91 (3 H, s, 1-Me), 1.07 (1 H, dd, ³*J* 13.9 Hz, ³*J* 3.5 Hz, 3-H^a), 1.2-1.5 (11 H, m, CMe₃, 6-H), 1.6-1.9 (2 H, m, 4-H, 5-H^a), 1.9-2.1 (1 H, m, 5-H^b), 2.3-2.5 (1 H, m, 3-H^b), 4.45 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 5.0-5.1 (1 H, m, OCH), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 7.32 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.21 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.11 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 13.5 (1-Me), 18.8 (7-Me), 19.6 (7-Me), 27.3 (C-5), 28.0 (C-6), 28.3 (CMe₃), 36.8 (C-3), 44.9 (C-4), 45.7 (CH₂N), 47.8 (C-7), 49.1 (C-1), 79.6 (CMe₃), 81.0 (OCH), 121.0 (C-5'), 125.2 (C-3'), 137.6 (C-4'), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 165.3 (CO₂); *m/z* (EI) 388 (7) [M⁺], 333 (100), 197 (28), 179 (43), 135 (42), 57 (27); HR-MS (EI-MS) für C₂₂H₃₂N₂O₄: ber. 388.23621, gef. 388.23620.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäureisobornylester (160n)Summenformel: C₂₂H₃₂N₂O₄

Molekulargewicht: 388.51 g/mol

Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **160n** aus **159** (135 mg, 0.54 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), racemischen Isoborneol (94 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 155 mg (0.40 mmol, 76%); farbloses Öl; $R_f = 0.28$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2955, 2877, 1715, 1598, 1504, 1390, 1366, 1281, 1167, 1115, 1049, 1023, 758; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.83 (3 H, s, 7-Me), 0.86 (3 H, s, 7-Me), 1.05 (3 H, s, 1-Me), 1.1-1.3 (2 H, m, Terpen-H), 1.41 (9 H, m, CMe₃), 1.5-1.9 (5 H, m, Terpen-H), 4.44 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 4.88 (1 H, t, ³*J* 5.7 Hz, OCH), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 7.31 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.17 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.05 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 11.5 (1-Me), 20.0 (2 x 7-Me), 27.0 (C-5), 28.3 (CMe₃), 33.6 (C-6), 38.8 (C-3), 45.0 (C-4), 45.8 (CH₂N), 47.0 (C-7), 49.0 (C-1), 79.6 (CMe₃), 82.0 (OCH), 121.0 (C-5'), 125.3 (C-3'), 137.6 (C-4'), 150.2 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 164.5 (CO₂); *m/z* (EI) 388 (3) [M⁺], 333 (94), 197 (100), 179 (88), 57 (59); HR-MS (EI-MS) für C₂₂H₃₂N₂O₄: ber. 388.23621, gef. 388.23620.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure(-)-isopinocampheylester (160o)



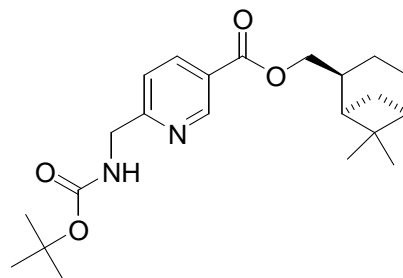
Summenformel: C₂₂H₃₂N₂O₄

Molekulargewicht: 388.51 g/mol

Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **160o** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), (-)-Isopinocampheol (94 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 180 mg (0.46 mmol, 82%); farbloses Öl; $R_f = 0.24$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2975, 2929, 1713, 1598, 1504, 1366, 1272, 1166, 1117, 1023, 867, 757; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (3 H, s, 6-Me), 1.0-1.2 (4 H, m, 2-Me, 7-H^a), 1.20 (3 H, s, 6-Me), 1.40 (9 H, s, CMe₃), 1.7-2.0 (3 H, m, 1-H, 4-H^a, 5-H), 2.2-2.3 (1 H, m, 2-H), 2.3-2.4 (1 H, m, 7-H^b), 2.6-2.7 (1 H, m, 4-H^b), 4.44 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 5.2-5.3 (1 H, m, 3-H), 5.7-5.8 (1 H, m, NH), 7.31 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.21 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5

MHz, CDCl₃): δ 20.4 (2-Me), 23.7 (6-Me), 27.3 (6-Me), 28.3 (CMe₃), 33.3 (C-7), 35.8 (C-4), 38.1 (C-6), 41.1 (C-5), 43.7 (C-2), 45.7 (CH₂N), 47.4 (C-1), 75.3 (C-3), 79.6 (CMe₃), 121.0 (C-5'), 125.2 (C-3'), 137.6 (C-4'), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 164.9 (CO₂); *m/z* (EI) 388 (4) [M⁺], 333 (61), 197 (38), 179 (100), 135 (43), 93 (80), 57 (46); HR-MS (EI-MS) für C₂₂H₃₂N₂O₄: ber. 388.23621, gef. 388.23620.

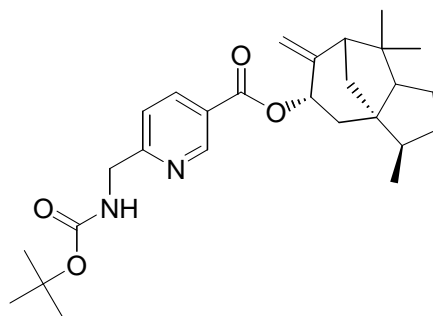
6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure(-)-myrtanylester (**160p**)



Summenformel: C₂₂H₃₂N₂O₄

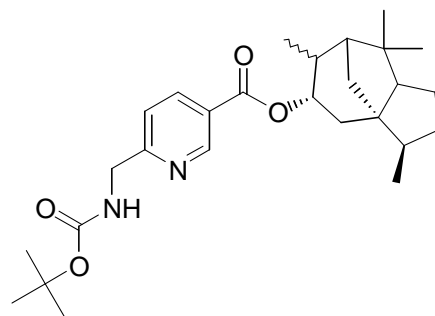
Molekulargewicht: 388.51 g/mol

Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **160p** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), (-)-Myrtanol (94 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 180 mg (0.46 mmol, 82%); farbloses Öl; *R_f* = 0.33 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2912, 1719, 1599, 1365, 1274, 1165, 1124, 1024, 755; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (1 H, d, ³*J* 9.7 Hz, 7-H^a), 0.98 (3 H, s, 6-Me), 1.13 (3 H, s, 6-Me), 1.38 (9 H, s, CMe₃), 1.4-1.5 (1 H, m, 3-H^a), 1.8-2.0 (5 H, m, 1-H, 3-H^b, 4-H, 5-H), 2.3-2.4 (1 H, m, 7-H^b), 2.4-2.5 (1 H, m, 2-H), 4.1-4.3 (2 H, m, CH₂O), 4.42 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 5.7-5.8 (1 H, m, NH), 7.29 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.17 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.04 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 18.7 (C-3), 23.3 (6-Me), 25.9 (C-4), 28.0 (6-Me), 28.5 (CMe₃), 33.0 (C-7), 38.7 (C-6), 40.4 (C-2), 41.5 (C-5), 43.1 (C-1), 45.9 (CH₂N), 69.7 (CH₂O), 79.7 (CMe₃), 121.2 (C-5'), 125.1 (C-3'), 137.8 (C-2'), 150.5 (C-4'), 156.1 (OCON), 162.2 (C-6'), 165.3 (CO₂); *m/z* (EI) 388 (5) [M⁺], 333 (100), 315 (32), 197 (60), 179 (45), 153 (51), 121 (58), 93 (54), 57 (80); HR-MS (EI-MS) für C₂₂H₃₂N₂O₄: ber. 388.23621, gef. 388.23620.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-(+)-cedrenylester (**160q**)Summenformel: C₂₇H₃₈N₂O₄

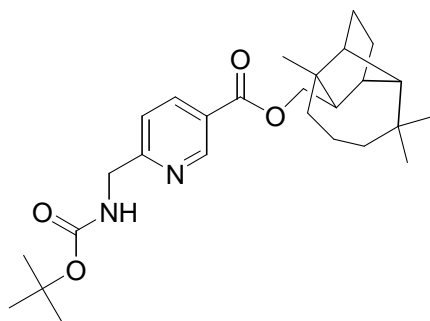
Molekulargewicht: 454.61 g/mol

Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **160q** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), (-)-Cedrenol (135 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 210 mg (0.46 mmol, 82%); farbloses Öl; $R_f = 0.38$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2958, 1715, 1599, 1504, 1366, 1276, 1166, 1117, 1024, 908, 730; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.81 (3 H, d, ³*J* 7.0 Hz, 2-Me), 0.95 (3 H, s, 6-Me), 0.99 (3 H, s, 6-Me), 1.2-1.5 (13 H, m, CMe₃, 3-H^a, 4-H^a, 10-H^a, 11-H^a), 1.5-1.6 (1 H, m, 11-H^b), 1.7-1.9 (4 H, m, 2-H, 3-H^b, 4-H^b, 7-H), 2.1-2.2 (1 H, m, 10-H^b), 2.36 (1 H, d, ³*J* 4.0 Hz, 5-H), 4.45 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 4.7-4.8 (2 H, m, C=CH₂), 5.7-5.8 (2 H, m, NH, OCH), 7.33 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.26 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.14 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 15.6 (2-Me), 26.1 (C-4), 26.4 (6-Me), 26.8 (6-Me), 28.5 (CMe₃), 36.9 (C-11), 40.7 (C-3), 41.9 (C-6), 42.4 (C-2), 44.8 (C-10), 46.0 (CH₂N), 54.9 (C-1), 57.2 (C-7), 60.7 (C-5), 73.1 (C-9), 79.8 (CMe₃), 107.4 (C-15), 121.2 (C-5'), 125.0 (C-3'), 137.9 (C-4'), 148.5 (C-8), 150.7 (C-2'), 156.1 (OCON), 162.4 (C-6'), 164.7 (CO₂); *m/z* (EI) 454 (21) [M⁺], 399 (62), 235 (28), 197 (47), 179 (100), 57 (47); HR-MS (EI-MS) für C₂₇H₃₈N₂O₄: ber. 454.28316, gef. 454.28320.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäurecedrylester (160r)Summenformel: C₂₇H₄₀N₂O₄

Molekulargewicht: 456.63 g/mol

Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **160r** aus **159** (91 mg, 0.36 mmol), Et₃N (59 μ l, 0.39 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (65 μ l, 0.39 mmol), Cedranol (80 mg, 0.36 mmol, 2:5 Diastereomerenmischung aus der kat. Hydrierung von Cedrenol mit H₂, 10% Pd/C in MeOH) und DMAP (90 mg, 0.73 mmol) erhalten. Ausbeute: 50 mg (0.11 mmol, 31%, 2:5 Diastereomerenmischung); farbloses Öl; $R_f = 0.40$ (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3374, 2934, 2872, 1714, 1598, 1503, 1476, 1453, 1390, 1365, 1280, 1167, 1116, 1048, 1023, 968, 956, 937, 868, 799, 758; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-2.2 (33 H, m, Terpen-H, CMe₃), 4.46 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 5.3-5.4 (1 H, m, OCH), 5.5-5.7 (1 H, m, NH), 7.32 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.22 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.10 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 14.0, 15.4, 15.5, 17.7, 25.2, 25.8, 27.6, 27.7 (Terpen-C), 28.0, 28.3 (CMe₃), 28.8, 32.4, 35.6, 36.7, 36.8, 39.8, 41.7, 41.9, 42.1, 42.9, 43.9, 45.8 (Terpen-C), 46.7 (CH₂N), 54.5, 54.8, 55.2, 56.5, 58.2, 74.1 (Terpen-C), 79.7 (CMe₃), 121.0 (C-5'), 123.6, 125.3 (C-3'), 137.7 (C-4'), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.8 (C-6'), 164.6, 165.0 (CO₂); *m/z* (EI) 456 (5) [M⁺], 401 (100), 197 (64), 179 (43), 153 (45), 119 (69), 57 (89); HR-MS (EI-MS) für C₂₇H₄₀N₂O₄: ber. 456.29881, gef. 456.29840.

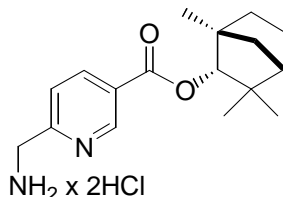
6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure(-)-isolongifolylester (**160s**)Summenformel: C₂₇H₃₈N₂O₄

Molekulargewicht: 456.63 g/mol

Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **160s** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), (-)-Isolongifolol (136 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 210 mg (0.46 mmol, 82%); farbloses Öl; $R_f = 0.38$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2956, 1718, 1598, 1365, 1274, 1247, 1166, 1113, 1023, 937, 757; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (3 H, s, 4-Me), 0.93 (3 H, s, 8-Me), 0.97 (3 H, s, 8-Me), 1.2-1.7 (21 H, m, CMe₃, Terpen-H), 1.94 (1 H, s, 3-H), 2.17 (1 H, s, 1-H), 2.39 (1 H, dt, ³*J* 3.6 Hz, 9-H), 4.33 (2 H, d, ³*J* 7.7 Hz, CH₂O), 4.45 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 7.32 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.20 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 21.6 (C-6), 21.7 (C-10), 23.6 (4-Me), 26.1 (C-11), 28.5 (CMe₃), 29.8 (8-Me), 32.8 (8-Me), 33.5 (C-8), 40.0 (C-5), 40.8 (C-4), 41.5 (C-3), 44.6 (C-7), 45.8 (C-1), 46.0 (CH₂N), 46.2 (C-9), 62.0 (C-2), 64.9 (CH₂O), 79.9 (CMe₃), 121.3 (C-5'), 125.2 (C-3'), 137.9 (C-4'), 150.5 (C-2'), 156.1 (OCON), 162.1 (C-6'), 165.3 (CO₂); m/z (EI) 456 (4) [M⁺], 401 (100), 383 (13), 197 (20), 179 (17), 161 (19), 153 (21), 57 (43); HR-MS (EI-MS) für C₂₇H₄₀N₂O₄: ber. 456.29881, gef. 456.29880.

3.5.2. Synthese der 6-Aminomethylnicotinate

6'-Aminomethylnicotinsäure-(+)-fenchylester x 2HCl (**161l**)

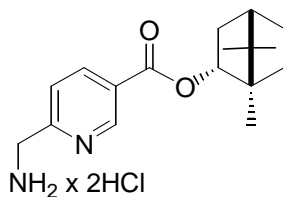


Summenformel: C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂

Molekulargewicht: 361.31 g/mol

160l (210 mg, 0.54 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxane (10 ml) versetzt und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der sich bildende farblose Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 160 mg (0.44 mmol, 82%); farbloser Feststoff; Smp. 156°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2951, 2872, 1717, 1463, 1295, 1133, 987, 757; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.79 (3 H, s, 1-Me), 1.08 (3 H, s, 3-Me), 1.14 (3 H, s, 3-Me), 1.2-2.0 (7 H, m, Terpen-H), 4.2-4.4 (2 H, m, CH₂N), 4.57 (1 H, s, OCH), 7.70 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.40 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH₃), 9.11 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 19.2 (3-Me), 20.1 (3-Me), 25.5 (C-5), 26.4 (C-6), 29.5 (1-Me), 40.8 (C-7), 42.7 (CH₂N), 47.7 (C-4), 48.1 (C-1), 86.6 (OCH), 122.8 (C-5'), 125.2 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.3 (C-2'), 158.0 (C-6'), 164.7 (CO₂); *m/z* (EI) 288 (28) [M⁺ - 2HCl], 135 (100), 81 (20), 36 (30); HR-MS (EI-MS) für C₁₇H₂₄N₂O₂ (freie Base): ber. 288.18378, gef. 288.18370.

6'-Aminomethylnicotinsäure-(-)-bornylester x 2HCl (**161m**)



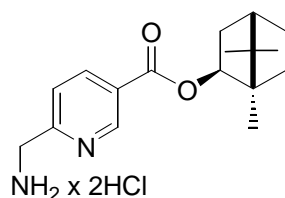
Summenformel: C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂

Molekulargewicht: 361.31 g/mol

160m (190 mg, 0.50 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der sich bildende farblose Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 150 mg (0.42 mmol, 84%); farbloser Feststoff; Smp. 175°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2953, 1726, 1304, 1291, 1239, 1136, 638; ¹H-NMR

(300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.88 (3 H, s, 7-Me), 0.89 (3 H, s, 7-Me), 0.94 (3 H, s, 1-Me), 1.12 (1 H, dd, 3J 13.7 Hz, 3J 3.5 Hz, 3-H^a), 1.2-1.5 (2 H, m, 6-H), 1.7-1.9 (2 H, m, 4-H, 5-H^a), 2.0-2.1 (1 H, m, 5-H^b), 2.3-2.5 (1 H, m, 3-H^b), 4.2-4.4 (2 H, m, CH₂N), 5.0-5.1 (1 H, m, OCH), 7.69 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.38 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH₃), 9.09 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 13.5 (1-Me), 18.7 (7-Me), 19.5 (7-Me), 26.9 (C-5), 27.6 (C-6), 36.2 (C-3), 42.6 (CH₂N), 44.3 (C-4), 47.6 (C-7), 48.8 (C-1), 80.5 (OCH), 122.7 (C-5'), 125.5 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.2 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.5 (CO₂); m/z (EI) 288 (31) [M⁺ - 2 HCl], 135 (100); HR-MS (EI-MS) für C₁₇H₂₄N₂O₂ (freie Base): ber. 288.18378, gef. 288.18380.

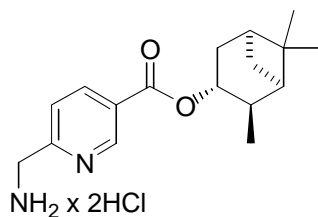
6'-Aminomethylnicotinsäureisobornylester x 2HCl (161n)



Summenformel: C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂

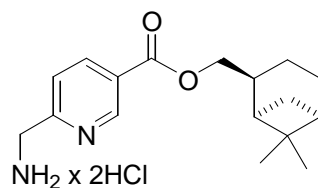
Molekulargewicht: 361.31 g/mol

160n (155 mg, 0.40 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 95 mg (0.26 mmol, 65%); farbloser Feststoff; Smp. 154 °C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2952, 2872, 1726, 1454, 1298, 1240, 1128; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.86 (3 H, s, 7-Me), 0.88 (3 H, s, 7-Me), 1.08 (3 H, s, 1-Me), 1.1-1.3 (2 H, m, Terpen-H), 1.5-1.9 (5 H, m, Terpen-H), 4.2-4.4 (2 H, m, CH₂N), 4.87 (1 H, t, 3J 5.7 Hz, OCH), 7.69 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.30 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH₃), 9.04 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 11.4 (1-Me), 19.8 (7-Me), 19.9 (7-Me), 26.5 (C-5), 33.1 (C-6), 38.2 (C-3), 42.6 (CH₂N), 44.4 (C-4), 46.7 (C-7), 48.7 (C-1), 81.5 (OCH), 122.7 (C-5'), 125.5 (C-3'), 137.6 (C-4'), 149.1 (C-2'), 157.9 (C-6'), 163.7 (CO₂); m/z (EI) 288 (25) [M⁺ - 2HCl], 179 (13), 152 (66), 135 (100); HR-MS (EI-MS) für C₁₇H₂₄N₂O₂ (freie Base): ber. 288.18378, gef. 288.18380.

6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-isopinocampheylester x 2HCl (161o)Summenformel: C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂

Molekulargewicht: 361.31 g/mol

160o (180 mg, 0.46 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 130 mg (0.36 mmol, 78%); farbloser Feststoff; Smp. 186°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2920, 2323, 2008, 1727, 1644, 1479, 1295, 1279, 1122, 1085, 973, 889, 872, 753, 639; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.99 (3 H, s, 6-Me), 1.1-1.2 (4 H, m, 2-Me, 7-H^a), 1.24 (3 H, s, 6-Me), 1.8-2.0 (3 H, m, 1-H, 4-H^a, 5-H), 2.2-2.3 (1 H, m, 2-H), 2.3-2.4 (1 H, m, 7-H^b), 2.5-2.7 (1 H, m, 4-H^b), 4.2-4.4 (2 H, d, ³J 5.6 Hz, CH₂N), 5.2-5.3 (1 H, m, 3-H), 7.68 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.39 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH₃), 9.11 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 20.8 (2-Me), 24.0 (6-Me), 27.7 (6-Me), 33.2 (C-7), 35.8 (C-4), 38.3 (C-6), 41.0 (C-5), 43.1 (CH₂N), 43.7 (C-2), 47.3 (C-1), 75.2 (C-3), 123.1 (C-5'), 126.0 (C-3'), 138.2 (C-4'), 149.8 (C-2'), 158.3 (C-6'), 164.8 (CO₂); *m/z* (EI) 288 (11), 153 (17), 135 (100), 93 (42), 36 (18); HR-MS (EI-MS) für C₁₇H₂₄N₂O₂ (freie Base): ber. 288.18378, gef. 288.18380.

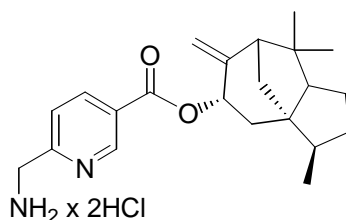
6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-myrtanylester x 2HCl (161p)Summenformel: C₁₇H₂₆Cl₂N₂O₂

Molekulargewicht: 361.31 g/mol

160p (180 mg, 0.46 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 140 mg (0.39 mmol, 85%); farbloser Feststoff; Smp. 193°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2917, 2286, 1730, 1642, 1613, 1554, 1486, 1460, 1393, 1288, 1235,

1130, 1084, 976, 889, 875, 755, 724, 638; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.95 (1 H, d, 3J 9.6 Hz, 7- H^a), 1.03 (3 H, s, 6-Me), 1.18 (3 H, s, 6-Me), 1.5-1.6 (1 H, m, 3- H^a), 1.8-2.0 (5 H, m, 1-H, 3- H^b , 4-H, 5-H), 2.3-2.4 (1 H, m, 7-H), 2.4-2.5 (1 H, m, 2-H, hidden), 4.1-4.4 (4 H, m, CH_2O , CH_2N), 7.69 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.35 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.6-8.7 (3 H, m, NH_3), 9.07 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 17.9 (C-3), 23.0 (6-Me), 25.4 (C-4), 27.7 (6-Me), 32.3 (C-7), 38.2 (C-6), 39.7 (C-2), 40.7 (C-5), 42.4 (C-1), 42.6 (CH_2N), 69.0 (CH_2O), 122.7 (C-5'), 125.2 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.3 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.4 (CO_2); m/z (EI) 288 (21) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 153 (100), 135 (81), 121 (54), 93 (58); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (freie Base): ber. 288.18378, gef. 288.18380.

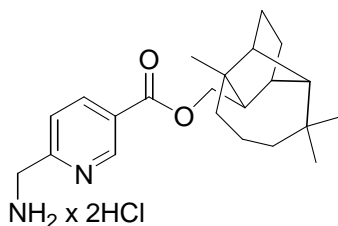
6'-Aminomethylnicotinsäure-(+)-cedrenylester x 2HCl (161q)



Summenformel: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

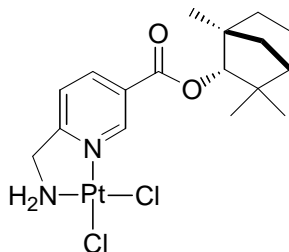
Molekulargewicht: 427.42 g/mol

160q (210 mg, 0.46 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 195 mg (0.46 mmol, 100%); farbloses Öl; ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2943, 2869, 1721, 1646, 1601, 1454, 1366, 1287, 1253, 1119, 872, 754; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.85 (3 H, d, 3J 6.9 Hz, 2-Me), 1.00 (6 H, s, 2 x 6-Me), 1.3-1.7 (5 H, m, 3- H^a , 4- H^a , 10- H^a , 11-H), 1.7-1.9 (4 H, m, 2-H, 3- H^b , 4- H^b , 7-H), 2.1-2.2 (1 H, m, 10- H^b), 2.44 (1 H, d, 3J 3.8 Hz, 5-H), 4.2-4.4 (2 H, m, CH_2N), 4.70 (1 H, s, $\text{C}=\text{CH}_2^a$), 4.79 (1 H, s, $\text{C}=\text{CH}_2^b$), 5.7-5.8 (1 H, m, OCH), 7.69 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.42 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.6 (3 H, m, NH_3), 9.13 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 15.3 (2-Me), 25.5 (C-11), 26.0 (6-Me), 26.3 (6-Me), 36.2 (C-4), 41.0 (C-6), 42.0 (C-2), 42.6 (CH_2N), 43.9 (C-3), 54.4 (C-1), 56.5 (C-7), 59.7 (C-5), 72.5 (C-9), 107.2 (C-15), 122.7 (C-5'), 125.1 (C-3'), 137.9 (C-4'), 148.0 (C-8), 149.4 (C-2'), 158.1 (C-6'), 163.9 (CO_2); m/z (EI) 354 (22) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 153 (45), 135 (100); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ (freie Base): ber. 354.23073, gef. 354.23070.

6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-isolongifolylester x 2HCl (161s)Summenformel: $C_{22}H_{34}Cl_2N_2O_2$

Molekulargewicht: 429.43 g/mol

160s (210 mg, 0.46 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 195 mg (0.46 mmol, 100%); farbloses Öl; v_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2954, 1728, 1601, 1455, 1288, 1121, 874, 757; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.90 (3 H, s, Me), 0.95 (3 H, s, Me), 1.00 (3 H, s, Me), 1.2-1.7 (12 H, m, Terpen-H), 1.98 (1 H, s, 3-H), 2.18 (1 H, s, 1-H), 2.3-2.5 (1 H, m, 9-H), 4.2-4.3 (2 H, m, CH_2N), 4.39 (2 H, d, 3J 7.7 Hz, CH_2O), 7.68 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.4-8.6 (3 H, m, NH_3), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 21.0 (C-6, C-10), 23.2 (4-Me), 25.6 (C-11), 29.4 (8-Me), 32.5 (8-Me), 32.9 (C-8), 40.2 (C-4, C-5), 40.7 (C-3), 42.6 (CH_2N), 43.9 (C-7), 45.1 (C-1), 45.6 (C-9), 61.2 (C-2), 64.3 (CH_2O), 122.7 (C-5'), 125.3 (C-3'), 137.6 (C-4'), 149.2 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.3 (CO_2); m/z (EI) 356 (58) [$M^+ - 2HCl$], 328 (10), 204 (40), 189 (44), 153 (100), 135 (44); HR-MS (EI-MS) für $C_{22}H_{32}N_2O_2$ (freie Base): ber. 356.24638, gef. 356.24630.

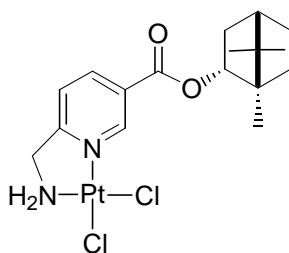
3.5.3. Synthese der Komplexe*cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-(+)-fenchylester]dichloridoplatin(II) (162l)*Summenformel: $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_2Pt$

Molekulargewicht: 554.40 g/mol

Verbindung **161l** (150 mg, 0.42 mmol) wurde in H_2O (10 mL) gelöst. K_2PtCl_4 (174 mg, 0.42

mmol), gelöst in H₂O, wurde zugegeben und der auftretende farblose Niederschlag wurde durch Zugabe von THF aufgelöst. Der pH-Wert wurde mit wässriger NaOH-Lösung auf 5-6 eingestellt und die Reaktion wurde 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der sich bildende gelbe Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser, Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 152 mg (0.27 mmol, 64%); gelber Feststoff; Smp. > 250 °C; C₁₇H₂₄Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 36.8; H, 4.36; N, 5.05%. Gefunden: C, 37.0; H, 4.40; N, 5.02%. $[\alpha]_D^{25} +11.4$ (c 1.0, DMF); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3229, 2954, 1728, 1288, 1127, 755; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.85 (3 H, s, 1-Me), 1.12 (3 H, s, 3-Me), 1.17 (3 H, m, 3-Me), 1.2-2.0 (7 H, m, Terpen-H), 4.49 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N), 4.63 (1 H, s, OCH), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.93 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.72 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.98 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 19.1 (3-Me), 20.2 (3-Me), 25.9 (C-5), 26.8 (C-6), 40.0 (C-3), 41.3 (C-7), 48.5 (C-4), 48.8 (C-1), 53.7 (CH₂N), 87.9 (OCH), 122.7 (C-5'), 127.1 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.9 (C-6'), 170.9 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 288 (22), 135 (100), 81 (78), 36 (86).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-bornylester]dichloridoplatin(II) (**162m**)



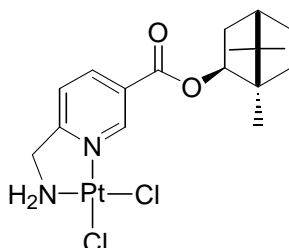
Summenformel: C₁₇H₂₄Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 554.40 g/mol

Analog zur Synthese von **162l** wurde Verbindung **162m** (90 mg, 0.16 mmol, 41%) ausgehend von **161m** (140 mg, 0.39 mmol) und K₂PtCl₄ (162 mg, 0.39 mmol) als gelber Feststoff erhalten. Smp. > 250 °C; C₁₇H₂₄Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 36.8; H, 4.36; N, 5.05%. Gefunden: C, 36.6; H, 4.38; N, 5.07%. Gefunden: C,; H,; N,. $[\alpha]_D^{25} -16.4$ (c 1.0, DMF); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3196, 2954, 1727, 1302, 1290, 1273, 1126, 753; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.92 (6 H, s, 2 x 7-Me), 0.97 (3 H, s, 1-Me), 1.20 (1 H, dd, ³J 13.8 Hz, ³J 3.4 Hz, 3-H^a), 1.2-1.5 (2 H, m, 6-H), 1.7-1.9 (2 H, m, 4-H, 5-H^a), 2.1-2.2 (1 H, m, 5-H^b), 2.4-2.5 (1 H, m, 3-H^b), 4.48 (2 H, t, ³J 6.0 Hz, CH₂N), 5.1-5.2 (1 H, m, OCH), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.71 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.95 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 13.4 (1-Me), 18.6 (7-Me), 19.5 (7-Me), 27.4 (C-5), 27.9 (C-6), 36.7

(C-3), 45.1 (C-4), 48.1 (C-7), 49.3 (C-1), 53.7 (CH₂N), 81.8 (OCH), 122.6 (C-5), 127.4 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.6 (C-6'), 170.7 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2439; *m/z* (EI) 288 (17), 135 (85), 93 (60), 36 (100).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäureisobornylester]dichloridoplatin(II) (**162n**)

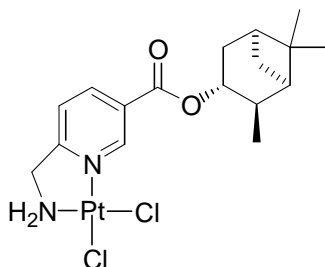


Summenformel: C₁₇H₂₄Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 554.40 g/mol

Analog zur Synthese von **162l** wurde Verbindung **162n** (94 mg, 0.17 mmol, 68%) aus **161n** (90 mg, 0.25 mmol) und K₂PtCl₄ (104 mg, 0.25 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250°C; C₁₇H₂₄Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 36.8; H, 4.36; N, 5.05%. Gefunden: C, 36.7; H, 4.39; N, 5.03%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3198, 2953, 2876, 1723, 1619, 1573, 1454, 1406, 1391, 1369, 1296, 1277, 1125, 1049, 753; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.89 (3 H, s, 7-Me), 0.95 (3 H, s, 7-Me), 1.13 (3 H, m, 1-Me), 1.1-1.3 (2 H, m, Terpen-H), 1.6-2.0 (5 H, m, Terpen-H) 4.47 (2 H, t, ³*J* 6.0 Hz, CH₂N), 4.8-4.9 (1 H, m, OCH), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.63 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.90 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 11.5 (1-Me), 19.9 (7-Me), 20.2 (7-Me), 27.0 (C-5), 33.7 (C-6), 38.8 (C-3), 45.3 (C-4), 47.2 (C-7), 49.3 (C-1), 53.7 (CH₂N), 83.0 (OCH), 122.6 (C-5), 127.4 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.5 (C-2'), 162.6 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 554 (1) [M⁺], 136 (24), 121 (84), 107 (34), 93 (100).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-isopinocampheylester]dichloridoplatin(II) (**162o**)

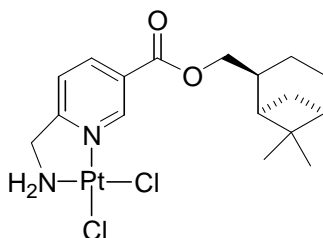


Summenformel: C₁₇H₂₄Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 554.40 g/mol

Analog zur Synthese von **162i** wurde Verbindung **162o** (154 mg, 0.28 mmol, 85%) aus **161o** (120 mg, 0.33 mmol) und K_2PtCl_4 (137 mg, 0.33 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250 °C; $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_2Pt$ berechnet: C, 36.8; H, 4.36; N, 5.05%. Gefunden: C, 36.7; H, 4.38; N, 5.08%. $[\alpha]_D^{25} -18.9$ (*c* 1.0, DMF); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3215, 2912, 1724, 1615, 1573, 1405, 1335, 1287, 1275, 1127, 752; 1H -NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.01 (3 H, s, 6-Me), 1.1-1.2 (4 H, m, 2-Me, 7-H^a), 1.26 (3 H, s, 6-Me), 1.8-2.0 (3 H, m, 1-H, 4-H^a, 5-H), 2.2-2.3 (1 H, m, 2-H), 2.3-2.5 (1 H, m, 7-H^b), 2.6-2.7 (1 H, m, 4-H^b), 4.48 (2 H, t, 3J 6.0 Hz, CH₂N), 5.2-5.3 (1 H, m, 3-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.71 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.89 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 20.3 (2-Me), 23.6 (6-Me), 27.2 (6-Me), 33.2 (C-7), 35.7 (C-4), 38.3 (C-6), 41.3 (C-5), 44.1 (C-2), 47.6 (C-1), 53.7 (CH₂N), 76.0 (C-3), 122.5 (C-5'), 127.4 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.3 (C-6'), 170.7 (CO₂); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2441; *m/z* (EI) 121 (31), 93 (100), 77 (41).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-myrtanylester]dichloridoplatin(II) (**162p**)



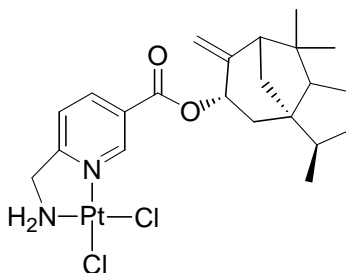
Summenformel: $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_2Pt$

Molekulargewicht: 554.40 g/mol

Analog zur Synthese von **162i** wurde Verbindung **162p** (125 mg, 0.23 mmol, 64%) aus **161p** (130 mg, 0.36 mmol) und K_2PtCl_4 (137 mg, 0.33 mmol) erhalten; Gelb-grüner Feststoff; Smp. > 250°C; $C_{17}H_{24}Cl_2N_2O_2Pt$ berechnet: C, 36.8; H, 4.36; N, 5.05%. Gefunden: C, 36.7; H, 4.35; N, 5.07%. $[\alpha]_D^{25} -5.0$ (*c* 0.3, DMF); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3235, 2909, 1725, 1617, 1573, 1404, 1290, 1126, 952, 751; 1H -NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.99 (1 H, d, 3J 9.6 Hz, 7-H^a), 1.06 (3 H, s, 6-Me), 1.20 (3 H, s, 6-Me), 1.5-1.7 (1 H, m, 3-H^a), 1.9-2.1 (5 H, m, 1-H, 3-H^b, 4-H, 5-H), 2.4-2.5 (1 H, m, 7-H^b), 4.2-4.4 (2 H, m, CH₂O), 4.48 (2 H, t, 3J 6.0 Hz, CH₂N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 18.4 (C-3), 23.0 (6-Me), 25.9 (C-4), 27.7 (6-Me), 32.8 (C-7), 38.7 (C-6), 40.5 (C-2), 41.5 (C-5), 43.1 (C-1), 53.7 (CH₂N), 70.0 (CH₂O), 122.5 (C-5'), 127.2 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO₂); ^{195}Pt -NMR (64.4

MHz, DMF- d_7): δ 2440; m/z (EI) 288 (10), 153 (55), 121 (70), 93 (100).

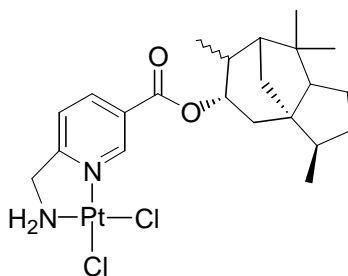
cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-(+)-cedrenylester]dichloridoplatin(II) (**162q**)



Summenformel: $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_2Pt$

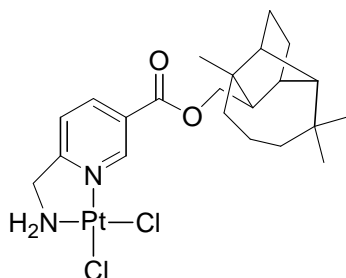
Molekulargewicht: 620.50 g/mol

Analog zur Synthese von **162l** wurde Verbindung **162q** (157 mg, 0.25 mmol, 57%) aus **161q** (190 mg, 0.44 mmol) und K_2PtCl_4 (183 mg, 0.44 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250°C; $C_{22}H_{30}Cl_2N_2O_2Pt$ berechnet: C, 42.6; H, 4.87; N, 4.52. Gefunden: C, 42.5; H, 4.89; N, 4.50%. $[\alpha]_D^{25}$ 16.4 (c 0.5, DMF); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3232, 2943, 2870, 1728, 1618, 1406, 1288, 1274, 1124, 752; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.88 (3 H, d, 3J 7.0 Hz, 2-Me), 1.03 (3 H, s, 6-Me), 1.04 (3 H, s, 6-Me), 1.3-1.5 (4 H, m, 3- H^a , 4- H^a , 10- H^a , 11- H^a), 1.5-1.7 (1 H, m, 11- H^b), 1.8-2.0 (4 H, m, 2-H, 3- H^b , 4- H^b , 7-H), 2.1-2.3 (1 H, m, 10- H^b), 2.46 (1 H, d, 3J 3.9 Hz, 5-H), 4.50 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 4.83 (1 H, s, $C=CH_2^a$), 4.86 (1 H, s, $C=CH_2^b$), 5.7-5.9 (1 H, m, OCH), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.94 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.73 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.94 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 15.2 (2-Me), 25.9 (C-11), 26.1 (6-Me), 26.4 (6-Me), 36.8 (C-4), 40.5 (C-10), 41.8 (C-2), 42.4 (C-6), 44.7 (C-3), 53.7 (CH_2N), 55.0 (C-1), 57.3 (C-7), 60.6 (C-5), 73.9 (C-9), 107.5 (C-15), 122.6 (C-5'), 127.0 (C-3'), 139.0 (C-4'), 148.4 (C-8), 148.5 (C-2'), 163.1 (C-6'), 170.9 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2439; m/z (EI) 202 (44), 159 (43), 118 (100), 91 (52), 69 (95).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäurecedrylester]dichloridoplatin(II) (**162r**)Summenformel: $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_2Pt$

Molekulargewicht: 622.52 g/mol

160r (42 mg, 0.092 mmol) wurde in DCM (3 ml) gelöst und mit TFA (2 ml) versetzt. Die Lösung wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in H_2O/THF (10 ml, 1:1) gelöst. K_2PtCl_4 (38 mg, 0.092 mmol), gelöst in H_2O , wurde zugegeben und der farblose Niederschlag durch Zugabe von THF aufgelöst. Der pH-Wert wurde auf 5-6 mit wässriger NaOH-Lösung eingestellt und das Reaktionsgemisch 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene gelbe Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 33 mg (0.053 mmol, 58%); gelber Feststoff; Smp. $>250^\circ C$; $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_2Pt$ berechnet: C, 42.5; H, 5.18; N, 4.50%. Gefunden: C, 42.4; H, 5.16; N, 4.52%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3218, 2933, 2870, 1723, 1618, 1475, 1449, 1407, 1366, 1288, 1274, 1125, 1054, 948, 755; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 0.8-2.2 (24 H, m, Terpen-H), 4.48 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 5.2-5.5 (1 H, m, OCH), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.91, (1 H, d, 3J 8.3 Hz, 5'-H), 8.6-8.7 (1 H, m, 4'-H), 9.90 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 13.8, 15.3, 17.6, 25.8, 27.9, 28.6, 36.7, 36.8, 39.8, 41.9, 42.3, 43.1, 44.1, 46.6 (Terpen-C), 53.7 (CH_2N), 55.1, 55.4, 56.7, 58.6, 75.0, 77.9 (Terpen-C), 122.6 (C-5'), 127.3 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.4 (C-2'), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2439;

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-isolongifolylester]dichloridoplatin(II) (**162s**)Summenformel: $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_2Pt$

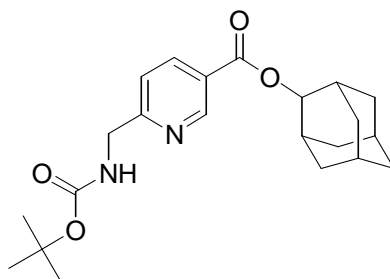
Molekulargewicht: 622.52 g/mol

Analog zur Synthese von **162l** wurde Verbindung **162s** (219 mg, 0.35 mmol, 80%) aus **161s** (190 mg, 0.44 mmol) und K_2PtCl_4 (182 mg, 0.44 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250°C; $C_{22}H_{32}Cl_2N_2O_2Pt$ berechnet: C, 42.5; H, 5.18; N, 4.50%. Gefunden: C, 42.6; H, 5.19; N, 4.53%. $[\alpha]_D^{25}$ -36 (*c* 0.1, DMF); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2954, 1727, 1295, 1276, 1151, 1130, 756; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.94 (3 H, s, 4-Me), 1.01 (3 H, s, 8-Me), 1.03 (3 H, s, 8-Me), 1.3-1.8 (12 H, m, Terpen-H), 2.01 (1 H, s, 3-H), 2.31 (1 H, s, 1-H), 2.4-2.6 (1 H, m, 9-H), 4.4-4.6 (4 H, m, CH_2N , CH_2O), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.91 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.91 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 21.4 (C-6), 21.7 (C-10), 23.3 (4-Me), 26.0 (C-11), 28.9 (8-Me), 32.5 (8-Me), 33.4 (C-8), 39.2 (C-5), 40.8 (C-4), 41.5 (C-3), 44.5 (C-7), 45.9 (C-1), 46.3 (C-9), 53.7 (CH_2N), 62.1 (C-2), 65.2 (CH_2O), 122.6 (C-5'), 127.1 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.4 (C-6'), 170.8 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2439; m/z (EI) 356 (28), 328 (8), 189 (43), 153 (65), 36 (100).

3.6. Synthese von Platin-Konjugaten mit nicht-terpenoiden cyclischen Alkoholen, Fettalkoholen und Tocopherol

3.6.1. Synthese der Ester

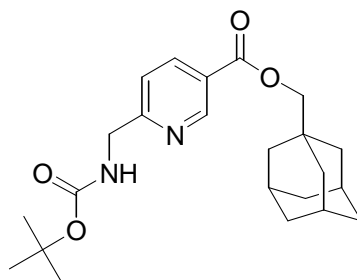
6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-2-adamantylester (**163a**)



Summenformel: C₂₂H₃₀N₂O₄

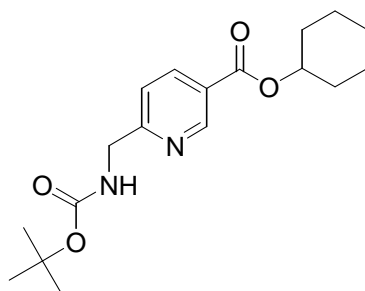
Molekulargewicht: 386.49 g/mol

Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **163a** aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 μ l, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 μ l, 0.72 mmol), 2-Adamantanol (116 mg, 0.76 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) hergestellt. Ausbeute: 200 mg (0.52 mmol, 82%); farbloses Öl; R_f = 0.43 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2906, 1714, 1598, 1278, 1166, 1117, 1023, 979, 867, 757; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.41 (9 H, s, CMe₃), 1.5-1.9 (10 H, m, 5 x Adamantyl-CH₂), 2.0-2.2 (4 H, m, 4 x Adamantyl-CH), 4.45 (2 H, d, ³J 5.6 Hz, CH₂N), 5.1-5.2 (1 H, m, 2-H), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 7.32 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.24 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.14 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 27.1, 27.4 (CH), 28.5 (CMe₃), 32.1 (CH₂), 32.2 (CH), 36.5, 37.5 (CH₂), 46.0 (CH₂N), 78.2 (OCH), 79.8 (CMe₃), 121.2 (C-5'), 125.7 (C-3'), 137.8 (C-4'), 150.6 (C-2'), 156.1 (OCON), 162.0 (C-6'), 164.5 (CO₂); m/z (EI) 386 (7) [M⁺], 331 (100), 57 (42); HR-MS (EI-MS) für C₂₂H₃₀N₂O₄: ber. 386.22056, gef. 386.22060.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäureadamantan-1-methylester (163b)Summenformel: C₂₃H₃₂N₂O₄

Molekulargewicht: 400.52 g/mol

Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **163b** aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µL, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), Adamantan-1-methanol (126 mg, 0.76 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) hergestellt. Ausbeute: 200 mg (0.50 mmol, 79%); farbloses Öl; *R_f* = 0.38 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2902, 2848, 1716, 1598, 1503, 1365, 1274, 1166, 1116, 1023, 757; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.36 (9 H, s, CMe₃), 1.5-1.8 (12 H, m, Adamantyl-H), 1.9-2.0 (3 H, m, Adamantyl-H), 3.84 (2 H, s, CH₂O), 4.41 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 5.8-5.9 (1 H, m, NH), 7.29 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.16 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 28.1 (CMe₃), 28.4 (CH), 33.5 (C-1), 37.0 (CH₂), 39.4 (CH₂), 45.9 (CH₂N), 74.7 (CH₂O), 79.6 (CMe₃), 121.1 (C-5'), 125.1 (C-3'), 137.7 (C-4'), 150.4 (C-2'), 156.1 (OCON), 162.2 (C-6'), 165.2 (CO₂); *m/z* (EI) 400 (4) [M⁺], 345 (100), 327 (15), 301 (19), 135 (26); HR-MS (EI-MS) für C₂₃H₃₂N₂O₄: ber. 400.23621, gef. 400.23620.

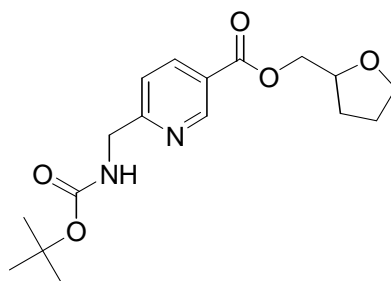
6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäurecyclohexylester (163c)Summenformel: C₁₈H₂₆N₂O₄

Molekulargewicht: 334.42 g/mol

Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **163c** aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), Cyclohexanol (76

mg, 0.76 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) hergestellt. Ausbeute: 200 mg (0.60 mmol, 95%); farbloses Öl; $R_f = 0.38$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2935, 2860, 1713, 1598, 1513, 1365, 1279, 1258, 1165, 1113, 1022, 1013; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.2-1.9 (19 H, m, CH_2 , CMe_3), 4.39 (2 H, d, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 4.9-5.0 (1 H, m, OCH), 5.8-5.9 (1 H, m, NH), 7.27 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.16 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.03 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 23.6, 25.4 (CH_2), 28.4 (CMe_3), 31.6 (CH_2), 45.9 (CH_2N), 73.7 (OCH), 79.6 (CMe_3), 121.1 (C-5'), 125.4 (C-3'), 137.7 (C-4'), 150.4 (C-2'), 156.1 (OCON), 162.1 (C-6'), 164.6 (CO_2); m/z (EI) 334 (4) [M^+], 279 (100), 196 (26), 179 (42), 152 (40), 57 (68); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: ber. 334.18926, gef. 334.18930.

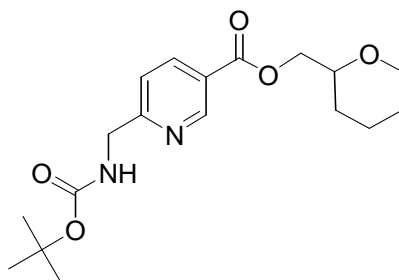
6'-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäuretetrahydrofuran-2-methylester (**163d**)



Summenformel: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$

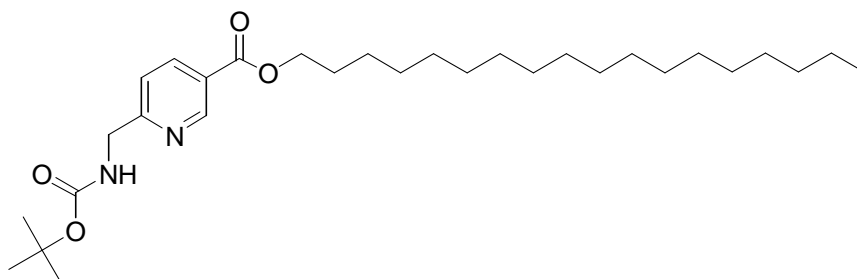
Molekulargewicht: 336.39 g/mol

Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **163d** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et_3N (90 μl , 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 μl , 0.65 mmol), Tetrahydrofuran-2-methanol (62 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 150 mg (0.45 mmol, 81%); farbloses Öl; $R_f = 0.33$ (Essigester/*n*-Hexan 3:2); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2976, 2873, 1712, 1598, 1513, 1365, 1272, 1165, 1116, 1082, 1023, 866, 757; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.38 (9 H, s, CMe_3), 1.6-2.0 (4 H, m, 2 x THF- CH_2), 3.7-3.9 (2 H, m, THF- CH_2), 4.1-4.4 (3 H, m, THF-H), 4.41 (2 H, d, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 5.8-5.9 (1 H, m, NH), 7.30 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.19 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 25.8 (THF- CH_2), 28.1 (THF- CH_2), 28.4 (CMe_3), 45.9 (CH_2N), 67.2 (CH_2O), 68.5 (CH_2O), 76.4 (C-2), 79.6 (CMe_3), 121.0 (C-5'), 124.6 (C-3'), 137.8 (C-4'), 150.5 (C-2'), 156.1 (OCON), 162.5 (C-6'), 165.1 (CO_2); m/z (EI) 336 (4) [M^+], 281 (100), 263 (26), 237 (24), 179 (17), 152 (38), 71 (67), 57 (55); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$: ber. 336.16852, gef. 336.16850.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäuretetrahydropyran-2-methylester (163e)Summenformel: C₁₈H₂₆N₂O₅

Molekulargewicht: 350.42 g/mol

Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **163e** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), Tetrahydropyran-2-methanol (73 µl, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 180 mg (0.51 mmol, 92%); farbloses Öl; $R_f = 0.41$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2937, 2850, 1714, 1598, 1513, 1365, 1271, 1165, 1119, 1092, 1047, 1024, 865, 757; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.2-1.8 (15 H, m, 3 x THP-CH₂, CMe₃), 3.3-3.4 (1 H, m, THP-CH), 3.5-3.6 (1 H, m, THP-H), 3.8-4.0 (1 H, m, THP-H), 4.19 (2 H, d, ³*J* 5.7 Hz, CH₂O) 4.37 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 5.8-5.9 (1 H, m, NH), 7.25 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.15 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.02 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 22.7, 25.5, 27.7 (THP-CH₂), 28.2 (CMe₃), 45.6 (CH₂N), 67.9 (CH₂O), 68.2 (CH₂O), 75.1 (C-2), 79.4 (CMe₃), 120.8 (C-5'), 124.4 (C-3'), 137.6 (C-4'), 150.3 (C-2'), 155.8 (OCON), 162.2 (C-6'), 164.9 (CO₂); *m/z* (EI) 350 (4) [M⁺], 295 (100), 277 (28), 251 (23), 179 (16), 152 (31), 98 (37), 85 (67), 57 (70); HR-MS (EI-MS) für C₁₈H₂₆N₂O₅: ber. 350.18417, gef. 350.18420.

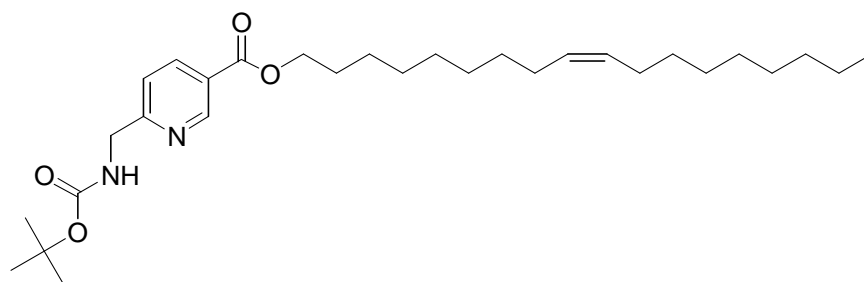
6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäurestearylester (163f)Summenformel: C₃₀H₅₂N₂O₄

Molekulargewicht: 504.76 g/mol

Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **163f** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N

(90 μ l, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 μ l, 0.65 mmol), Stearylalkohol (166 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: (240 mg, 0.48 mmol, 86%) farbloser Feststoff; Smp. 73°C; R_f = 0.31 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2917, 1716, 1687, 1599, 1533, 1472, 1384, 1292, 1176; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.8-0.9 (3 H, m, Me), 1.2-1.4 (30 H, m, 15 x CH_2), 1.44 (9 H, s, CMe_3), 1.7-1.8 (2 H, m, CH_2), 4.31 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CH_2O), 4.47 (2 H, d, 3J 5.5 Hz, CH_2N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 7.33 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.23 (2 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.11 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 14.1 (Me), 22.7, 26.0, 28.4 (CMe_3), 28.6, 29.2, 29.6, 29.7, 31.9 (CH_2), 45.8 (CH_2N), 65.5 (CH_2O), 79.7 (CMe_3), 121.1 (C-5'), 125.0 (C-3'), 137.7 (C-4'), 150.4 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 165.2 (CO_2); m/z (EI) 504 (3) [M^+], 449 (100), 430 (31), 405 (32), 57 (36); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_4$: ber. 504.39271, gef. 504.39260.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäureoleylester (163g)



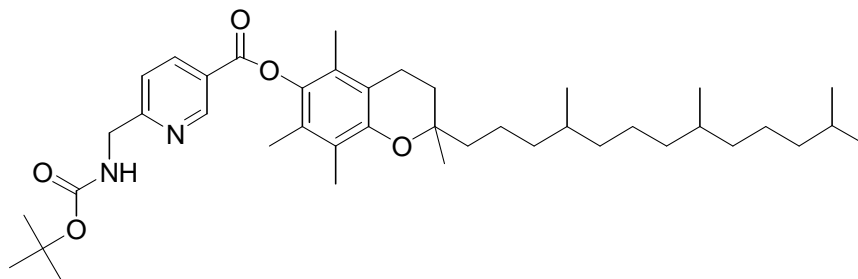
Summenformel: $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_4$

Molekulargewicht: 502.74 g/mol

Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **163g** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et_3N (90 μ l, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 μ l, 0.65 mmol), Oleylalkohol (85% *cis*-Isomer, 197 μ l, 0.62 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 220 mg (0.44 mmol, 79%); farbloses Öl; R_f = 0.24 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2926, 2854, 1723, 1600, 1504, 1455, 1391, 1366, 1284, 1172, 1119, 1025, 938, 868, 759; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.7-0.9 (3 H, m, Me), 1.2-1.5 (31 H, m, 11 x CH_2 , CMe_3), 1.7-1.8 (2 H, m, CH_2), 1.9-2.0 (4 H, m, 8-H, 11-H), 4.28 (2 H, t, 3J 6.7 Hz, CH_2O), 4.44 (2 H, d, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 5.2-5.4 (2 H, m, 9-H, 10-H), 5.6-5.8 (1 H, m, NH), 7.31 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.19 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.07 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 14.2 (Me), 22.8, 26.1, 27.3, 28.5 (CMe_3), 28.8, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 29.8, 29.8, 32.0, 32.7 (CH_2), 46.0 (CH_2N), 65.6 (CH_2O), 79.8 (CMe_3), 121.2 (C-5'), 125.1 (C-3'), 129.9, 130.1, 130.4, 130.6 (C-9, C-10), 137.8 (C-4'), 150.5 (C-2'), 156.1 (OCON), 162.2 (C-6'), 165.3

(CO₂); *m/z* (EI) 502 (6) [M⁺], 446 (100), 428 (48), 402 (24), 179 (25), 57 (39); HR-MS (EI-MS) für C₃₀H₅₀N₂O₄: ber. 502.37706, gef. 502.37710.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure- α -tocopherylester (**163h**)



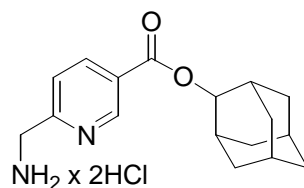
Summenformel: C₄₁H₆₄N₂O₅

Molekulargewicht: 664.97 g/mol

Analog zur Synthese von **160l** wurde Verbindung **163h** aus **159** (130 mg, 0.52 mmol), Et₃N (84 μ L, 0.61 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (93 μ L, 0.61 mmol), α -Tocopherol (244 mg, 0.57 mmol) und DMAP (128 mg, 1.04 mmol) erhalten. Ausbeute: 330 mg (0.50 mmol, 96%); farbloses Öl; *R_f* = 0.28 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2926, 2867, 1739, 1718, 1598, 1457, 1365, 1276, 1237, 1166, 1095, 1020; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-0.9 (12 H, m, 4 x Me), 1.0-1.6 (33 H, m, CMe₃, CH₂, CH), 1.7-1.9 (2 H, m, CH₂), 1.99 (3 H, s, PhMe), 2.03 (3 H, s, PhMe), 2.10 (3 H, s, PhMe), 2.5-2.7 (2 H, m, CH₂), 4.53 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 7.43 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.43 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.34 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 12.1 (7-Me), 12.4 (8-Me), 13.3 (5-Me), 19.9 (12-Me, 16-Me), 20.0 (CH₂), 21.2 (CH₂), 22.8 (20-Me), 22.9 (2-Me), 24.7 (CH₂), 25.0 (CH₂), 28.2 (C-20), 28.6 (CMe₃), 31.3 (C-3), 32.9 (C-12), 33.0 (C-16), 37.5 (CH₂), 37.7 (CH₂), 39.6 (C-9), 46.1 (CH₂N), 75.4 (C-2), 80.0 (CMe₃), 117.8 (C-8), 121.5 (C-5'), 123.5 (C-5), 124.4 (C-4a), 125.2 (C-3'), 126.9 (C-7), 138.5 (C-4'), 140.5 (C-8a), 149.9 (C-6), 151.1 (C-2'), 156.1 (OCON), 162.9 (C-6'), 164.0 (CO₂); *m/z* (EI) 664 (100) [M⁺], 590 (85), 564 (40), 430 (58), 325 (32), 299 (25), 179 (26), 161 (58), 135 (40), 57 (42); HR-MS (EI-MS) für C₄₁H₆₄N₂O₅: ber. 664.48152, gef. 664.48150.

3.6.2. Synthese der 6-Aminomethylnicotinate 164a-h

6'-Aminomethylnicotinsäure-2-adamantylester x 2HCl (164a)

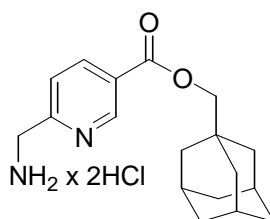


Summenformel: C₁₇H₂₄Cl₂N₂O₂

Molekulargewicht: 359.30 g/mol

163a (190 mg, 0.49 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der sich bildende farblose Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 150 mg (0.42 mmol, 86%); farbloser Feststoff; Smp. 185°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2911, 1729, 1287, 1240, 1133, 981; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.5-1.9 (10 H, m, 5 x Adamantyl-CH₂), 2.0-2.2 (4 H, m, 4 x Adamantyl-CH), 4.2-4.4 (2 H, m, CH₂N), 5.1-5.2 (1 H, m, OCH), 7.67 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.40 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.11 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 26.3, 26.6 (CH), 31.4 (CH, CH₂), 35.6, 36.7 (CH₂), 42.6 (CH₂N), 77.5 (OCH), 122.7 (C-5'), 125.6 (C-3'), 137.8 (C-4'), 149.2 (C-2'), 157.9 (C-6'), 163.6 (CO₂); *m/z* (EI) 286 (100) [M⁺ - 2HCl], 258 (27), 152 (84), 135 (33), 124 (44), 92 (44); HR-MS (EI-MS) für C₁₇H₂₂N₂O₂ (freie Base): ber. 286.16813, gef. 286.16810.

6'-Aminomethylnicotinsäureadamantan-1-methylester x 2HCl (164b)



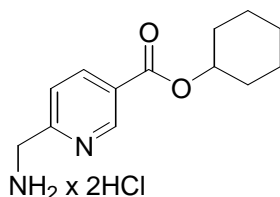
Summenformel: C₁₈H₂₆Cl₂N₂O₂

Molekulargewicht: 373.32 g/mol

163b (190 mg, 0.48 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der sich bildende farblose Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 150 mg (0.40 mmol, 83%); farbloser Feststoff; Smp. 172°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2900, 2847, 1732, 1722, 1646, 1295, 1123, 885,

757; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.5-1.8 (12 H, m, Adamantyl-H), 1.9-2.0 (3 H, m, Adamantyl-H), 3.93 (2 H, s, CH_2O), 4.2-4.4 (2 H, m, CH_2N), 7.71 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.38 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.09 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 27.4 (CH), 33.1 (C-1), 36.4 (CH_2), 42.6 (CH_2N), 74.1 (CH_2O), 122.8 (C-5'), 125.2 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.2 (C-2'), 158.0 (C-6'), 164.4 (CO_2); m/z (EI) 300 (100) [M^+ - 2HCl], 272 (21), 152 (36), 135 (53); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (freie Base): ber. 300.18378, gef. 300.18380.

6'-Aminomethylnicotinsäurecyclohexylester x 2HCl (164c)

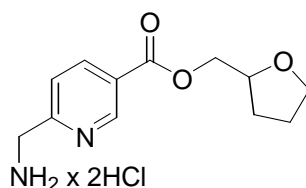


Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

Molekulargewicht: 307.22 g/mol

163c (195 mg, 0.58 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der sich bildende farblose Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 160 mg (0.52 mmol, 90%); farbloser Feststoff; Smp. 158°C ; ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3049, 2943, 2860, 1726, 1289, 1240, 1130, 1010, 888, 756; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.2-2.0 (10 H, m, CH_2), 4.2-4.3 (2 H, m, CH_2N), 4.9-5.0 (1 H, m, OCH), 7.69 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.35 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.6-8.8 (3 H, m, NH_3), 9.07 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 23.0, 24.9, 30.9 (CH_2), 42.6 (CH_2N), 73.2 (OCH), 122.7 (C-5'), 125.6 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.2 (C-2'), 157.8 (C-6'), 163.8 (CO_2); m/z (EI) 234 (29) [M^+ - 2HCl], 206 (16), 152 (100), 135 (24), 124 (60); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (freie Base): ber. 234.13683, gef. 234.13680.

6'-Aminomethylnicotinsäuretetrahydrofuran-2-methylester x 2HCl (164d)

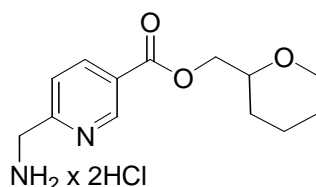


Summenformel: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$

Molekulargewicht: 309.19 g/mol

163d (150 mg, 0.45 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 111 mg (0.36 mmol, 80%); farbloser Feststoff; Smp. 144-146°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3044, 2869, 1737, 1644, 1615, 1479, 1459, 1394, 1372, 1308, 1283, 1127, 1078, 1003, 887, 870, 754, 721, 638; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.6-2.0 (4 H, m, 2 x THF-CH₂), 3.6-3.8 (2 H, m, THF-H), 4.1-4.4 (5 H, m, CH₂N, CH₂O, THF-H), 7.69 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.36 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH₃), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 25.8 (THF-CH₂), 27.4 (THF-CH₂), 42.6 (CH₂N), 67.0 (CH₂O), 67.6 (CH₂O), 75.7 (C-2), 122.7 (C-5'), 125.1 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.3 (C-2'), 158.0 (C-6'), 164.3 (CO₂); *m/z* (EI) 236 (20) [M⁺ - 2HCl], 208 (22), 178 (29), 152 (85), 135 (47), 124 (31), 108 (41), 84 (32), 71 (100).

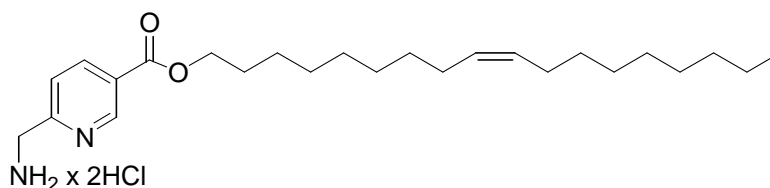
6'-Aminomethylnicotinsäuretetrahydropyran-2-methylester x 2HCl (**164e**)



Summenformel: C₁₃H₂₀Cl₂N₂O₃

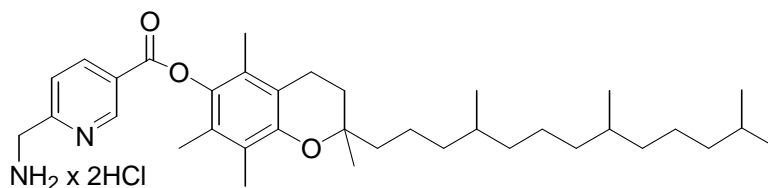
Molekulargewicht: 323.22 g/mol

163e (180 mg, 0.51 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 110 mg (0.34 mmol, 67%); farbloser Feststoff; Smp. 137°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2938, 2849, 1723, 1645, 1476, 1359, 1293, 1272, 1092, 755; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.3-1.9 (6 H, m, 3 x THP-CH₂), 3.3-3.4 (1 H, m, THP-H), 3.6-3.7 (1 H, m, THP-H), 3.8-3.9 (1 H, m, THP-H), 4.2-4.3 (4 H, m, CH₂N, CH₂O), 7.69 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.35 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH₃), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 22.4, 25.4, 27.4 (THP-CH₂), 42.6 (CH₂N), 67.3 (CH₂O), 67.7 (CH₂O), 74.6 (C-2), 122.7 (C-5'), 125.1 (C-3'), 137.8 (C-4'), 149.3 (C-2'), 158.0 (C-6'), 164.3 (CO₂); *m/z* (EI) 250 (43) [M⁺ - 2HCl], 222 (24), 192 (25), 152 (71), 135 (27), 124 (34), 108 (35), 98 (55), 85 (100); HR-MS (EI-MS) für C₁₃H₁₈N₂O₃ (freie Base): ber. 250.13174, gef. 250.13170.

6'-Aminomethylnicotinsäureoleylester x 2HCl (164g)Summenformel: C₂₅H₄₄Cl₂N₂O₂

Molekulargewicht: 475.55 g/mol

163g (220 mg, 0.44 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 100 mg (0.21 mmol, 48%); farbloser Feststoff; Smp. 130°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2923, 2852, 1723, 1645, 1466, 1393, 1360, 1308, 1134; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.8-0.9 (3 H, m, Me), 1.2-1.4 (22 H, m, 11 x CH₂), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 1.9-2.0 (4 H, m, 8-H, 11-H), 4.2-4.4 (4 H, m, CH₂O, CH₂N), 5.2-5.4 (2 H, m, 9-H, 10-H), 7.67 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.35 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 8.4-8.6 (3 H, m, NH₃), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.9 (Me), 22.1, 25.4, 26.6, 28.1, 28.6, 28.7, 28.8, 29.1, 31.3 (CH₂), 42.6 (CH₂N), 65.2 (CH₂O), 122.6 (C-5'), 125.3 (C-3'), 129.6, 129.7 (C-9, C-10), 137.7 (C-4'), 149.3 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.4 (CO₂); *m/z* (EI) 402 (100) [M⁺ - 2HCl]; HR-MS (EI-MS) für C₃₀H₅₀N₂O₄ (freie Base): ber. 402.32463, gef. 402.32460.

6'-Aminomethylnicotinsäure- α -tocopherylester x 2HCl (164h)Summenformel: C₃₆H₅₈Cl₂N₂O₃

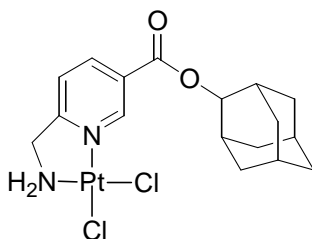
Molekulargewicht: 637.78 g/mol

163h (320 mg, 0.48 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 161 mg (0.25 mmol, 52%); farbloser Feststoff; Smp. 210°C (zers.); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2926, 1750, 1642, 1615, 1464, 1377, 1302, 1247, 1107; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.8-0.9 (12 H, m, 4 x Me), 1.0-1.6 (24 H, m, CH₂, CH), 1.7-1.9 (2 H, m, CH₂), 1.94 (3 H, s, PhMe), 1.96 (3 H, s, PhMe), 2.05 (3 H, s, PhMe), 2.5-2.7 (2

H, m, CH₂), 4.3-4.4 (2 H, m, CH₂N), 7.78 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.57 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 8.6-8.8 (3 H, m, NH₃), 9.29 (1 H, s, 2'-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.6 (7-Me), 11.9 (8-Me), 12.8 (5-Me), 19.6 (12-Me, 16-Me), 20.0 (CH₂), 20.4 (CH₂), 22.4 (20-Me), 22.5 (2-Me), 23.7 (CH₂), 24.1 (CH₂), 27.4 (C-20), 32.0 (C-3), 36.6 (CH₂), 36.7 (CH₂), 42.7 (CH₂N), 75.0 (C-2), 117.6 (C-8), 122.1 (C-5'), 123.0 (C-5), 124.3 (C-4a), 124.9 (C-3'), 126.3 (C-7), 138.3 (C-4'), 140.1 (C-8a), 149.0 (C-6), 149.8 (C-2'), 158.7 (C-6'), 163.2 (CO₂); *m/z* (EI) 564 (70) [M⁺ - 2HCl], 429 (18), 299 (25), 165 (18), 135 (31), 36 (100); HR-MS (EI-MS) für C₃₆H₅₆N₂O₃ (freie Base): ber. 564.42909, gef. 564.42910.

3.6.3. Synthese der Komplexe 165a-h

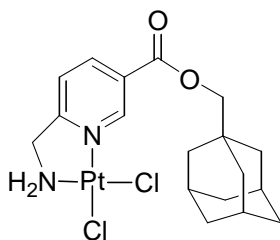
cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-2-adamantylester)dichloridoplatin(II) (**165a**)



Summenformel: C₁₇H₂₂Cl₂N₂O₂Pt

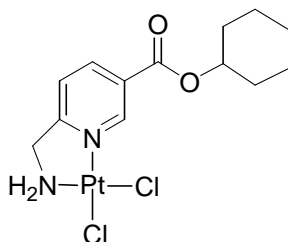
Molekulargewicht: 552.38 g/mol

Analog zur Synthese von **162i** wurde Verbindung **165a** (121 mg, 0.22 mmol, 56%) ausgehend von **164a** (140 mg, 0.39 mmol) und K₂PtCl₄ (162 mg, 0.39 mmol) als gelber Feststoff erhalten. Smp. > 250 °C; C₁₇H₂₂Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 37.0; H, 4.01; N, 5.07%. Gefunden: C, 36.8; H, 3.99; N, 5.10%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3243, 2907, 2853, 1723, 1291, 1277, 1129, 751; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.6-2.0 (10 H, m, 5 x Adamantyl-CH₂), 2.1-2.3 (4 H, m, 4 x Adamantyl-CH), 4.49 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N), 5.1-5.2 (1 H, m, OCH), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.92 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.72 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.97 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 27.2, 27.5 (CH), 31.9, 32.2 (CH, CH₂), 36.2, 37.3 (CH₂), 53.7 (CH₂N), 78.8 (OCH), 122.6 (C-5'), 127.6 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-2'), 162.6 (C-6'), 170.7 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2438; *m/z* (EI) 286 (46), 257 (21), 152 (81), 134 (74), 124 (44), 92 (100), 79 (52), 36 (95).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäureadamantan-1-methylester)dichloridoplatin(II) (**165b**)Summenformel: C₁₈H₂₄Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 566.41 g/mol

Analog zur Synthese von **162i** wurde Verbindung **165b** (112 mg, 0.20 mmol, 56%) ausgehend von **164b** (135 mg, 0.36 mmol) und K₂PtCl₄ (158 mg, 0.38 mmol) als gelber Feststoff erhalten. Smp. > 250 °C; C₁₈H₂₄Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 38.2; H, 4.27; N, 4.95%. Gefunden: C, 38.0; H, 4.24; N, 4.93%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3236, 2903, 2847, 1731, 1285, 1124, 756; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.6-1.8 (12 H, m, Adamantyl-H), 2.0-2.1 (3 H, m, Adamantyl-H), 3.97 (2 H, s, CH₂O), 4.49 (2 H, t, ³J 6.0 Hz, CH₂N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.92 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.69 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.95 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 28.4 (CH), 33.6 (C-1), 36.9 (CH₂), 39.2 (CH₂), 53.7 (CH₂N), 75.0 (CH₂O), 122.6 (C-5'), 127.1 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.6 (C-2'), 163.4 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 300 (63), 272 (19), 152 (29), 135 (100), 36 (54).

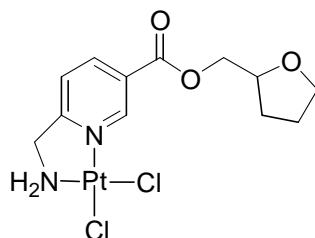
cis-(6'-Aminomethylnicotinsäurecyclohexylester)dichloridoplatin(II) (**165c**)Summenformel: C₁₃H₁₈Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 550.37 g/mol

Analog zur Synthese von **162i** wurde Verbindung **165c** (122 mg, 0.24 mmol, 50%) ausgehend von **164c** (150 mg, 0.49 mmol) und K₂PtCl₄ (203 mg, 0.49 mmol) als ein gelber Feststoff erhalten. Smp. > 250 °C; C₁₃H₁₈Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 31.2; H, 3.63; N, 5.60%. Gefunden: C, 31.0; H, 3.60; N, 5.57%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3243, 2934, 2857, 1721, 1621, 1405, 1293, 1274, 1146, 1129, 1011, 750; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.3-2.0 (10 H, m, CH₂), 4.48

(2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH₂N), 5.0-5.1 (1 H, m, OCH), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.90 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 23.4, 25.4, 31.3 (CH₂), 53.7 (CH₂N), 74.4 (OCH), 122.5 (C-5'), 127.5 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.5 (C-2'), 162.6 (C-6'), 170.7 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2438; *m/z* (EI) 234 (15), 206 (12), 152 (100), 124 (82), 82 (46), 67 (82), 36 (85).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäuretetrahydrofuran-2-methylester]dichloridoplatin(II) (**165d**)

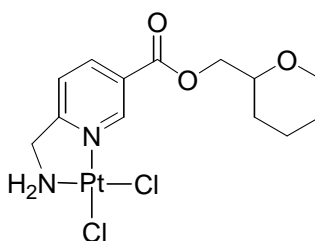


Summenformel: C₁₂H₁₆Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 502.28 g/mol

Analog zur Synthese von **162l** wurde Verbindung **165d** (147 mg, 0.29 mmol, 85%) aus **164d** (105 mg, 0.34 mmol) und K₂PtCl₄ (141 mg, 0.34 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250°C; C₁₂H₁₆Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 28.7; H, 3.21; N, 5.58%. Gefunden: C, 28.6; H, 3.19; N, 5.56%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3236, 3204, 2950, 2873, 1722, 1619, 1571, 1405, 1292, 1272, 1148, 1130, 1087, 1055, 752; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.7-2.1 (4 H, m, 2 x THF-CH₂), 3.7-3.9 (2 H, m, THF-CH₂), 4.2-4.4 (3 H, m, THF-H), 4.48 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH₂N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 25.9, 27.8 (THF-CH₂), 53.6 (CH₂N), 67.8 (CH₂O), 68.2 (CH₂O), 76.3 (C-2), 122.5 (C-5'), 126.9 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.4 (C-2'), 163.3 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2439; *m/z* (EI) 236 (18), 208 (20), 178 (28), 152 (82), 135 (36), 124 (30), 108 (31), 71 (100), 36 (98).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäuretetrahydropyran-2-methylester]dichloridoplatin(II) (**165e**)

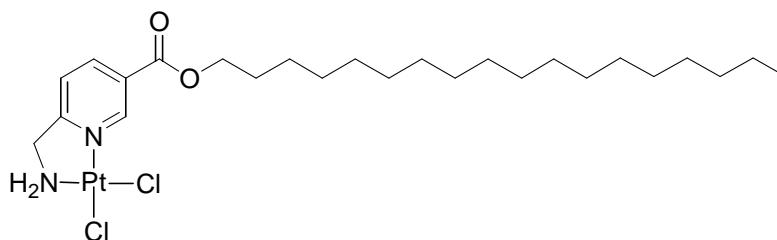


Summenformel: C₁₃H₁₈Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 516.30 g/mol

Analog zur Synthese von **162l** wurde Verbindung **165e** (162 mg, 0.31 mmol, 97%) aus **164e** (105 mg, 0.32 mmol) und K_2PtCl_4 (134 mg, 0.32 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250°C; $C_{13}H_{18}Cl_2N_2O_3Pt$ berechnet: C, 30.2; H, 3.51; N, 5.43%. Gefunden: C, 30.1; H, 3.52; N, 5.45%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3246, 2949, 1859, 1738, 1720, 1615, 1575, 1401, 1290, 1143, 1130, 1072, 1043, 748; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 1.4-1.9 (6 H, m, 3 x THP- CH_2), 3.6-3.7 (1 H, m, THP-CH), 3.9-4.0 (1 H, m, THP-H), 4.3-4.4 (2 H, m, CH_2O), 4.47 (2 H, t, 3J 5.7 Hz, CH_2N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.90 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.89 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 23.1, 25.9, 27.8 (THP- CH_2), 53.7 (CH_2N), 68.1 (CH_2O), 68.7 (CH_2O), 75.3 (C-2), 122.6 (C-5'), 127.0 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.4 (C-6'), 170.9 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2441; m/z (EI) 250 (32), 222 (28), 192 (34), 152 (100), 124 (45), 98 (71), 36 (32).

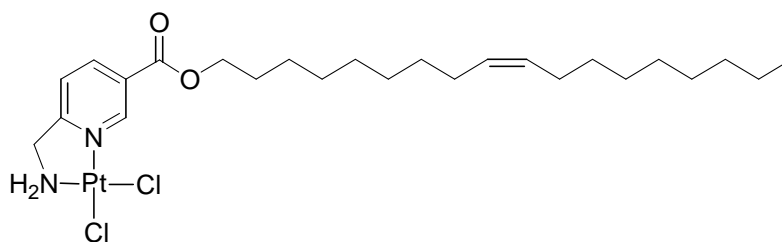
cis-[6'-Aminomethylnicotinsäurestearylester]dichloridoplatin(II) (**165f**)



Summenformel: $C_{25}H_{44}Cl_2N_2O_2Pt$

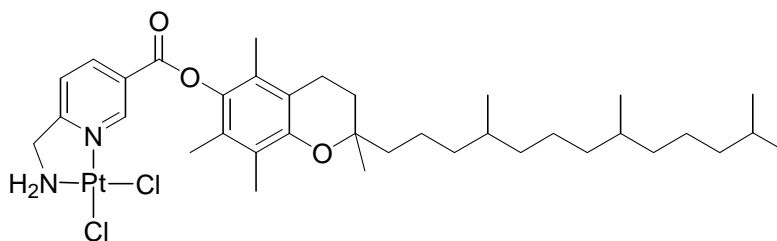
Molekulargewicht: 670.65 g/mol

163f (220 mg, 0.44 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Das entstandene Salz (150 mg, 0.31 mmol) wurde zusammen mit K_2PtCl_4 (131 mg, 0.31 mmol) analog zur Synthese von **162l** zur Verbindung **165f** (154 mg, 0.23 mmol, 74%) umgesetzt. Gelber Feststoff; Smp. 220°C (zers.); $C_{25}H_{44}Cl_2N_2O_2Pt$ berechnet: C, 44.8; H, 6.61; N, 4.18%. Gefunden: C, 44.7; H, 6.63; N, 4.21%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2918, 2851, 1728, 1619, 1469, 1297, 1276, 1128, 754; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.8-0.9 (3 H, m, Me), 1.2-1.5 (30 H, m, 15 x CH_2), 1.7-1.9 (2 H, m, CH_2), 4.39 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CH_2O), 4.47 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.90 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.89 (1 H, s, 2'-H); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2440;

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäureoleylester]dichloridoplatin(II) (**165g**)Summenformel: $C_{25}H_{42}Cl_2N_2O_2Pt$

Molekulargewicht: 668.63 g/mol

Analog zur Synthese von **162i** wurde Verbindung **165g** (107 mg, 0.16 mmol, 80%) aus **164g** (95 mg, 0.20 mmol) und K_2PtCl_4 (83 mg, 0.20 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 200°C (zers.); $C_{25}H_{42}Cl_2N_2O_2Pt$ berechnet: C, 44.9; H, 6.33; N, 4.19%. Gefunden: C, 44.8; H, 6.30; N, 4.16%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3243, 2923, 2852, 1728, 1621, 1466, 1405, 1293, 1129, 754; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.8-0.9 (3 H, m, Me), 1.2-1.5 (22 H, m, 11 x CH_2), 1.7-1.9 (2 H, m, CH_2), 2.0-2.2 (4 H, m, 8-H, 11-H), 4.39 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CH_2O), 4.48 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 5.3-5.5 (2 H, m, 9-H, 10-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.91 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 14.1 (Me), 22.9, 26.2, 27.4, 28.9, 29.5, 29.7, 29.8, 30.0, 32.2 (CH_2), 53.9 (CH_2N), 66.3 (CH_2O), 122.7 (C-5'), 127.4 (C-3'), 130.2, 130.8 (C-9, C-10), 139.0 (C-4'), 148.6 (C-2'), 163.6 (C-6'), 171.0 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2440; m/z (EI) 402 (100), 153 (29), 69 (47), 55 (74).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure- α -tocopherylester]dichloridoplatin(II) (**165h**)Summenformel: $C_{36}H_{58}Cl_2N_2O_3Pt$

Molekulargewicht: 832.88 g/mol

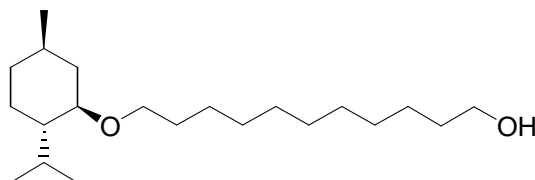
Analog zur Synthese von **162i** wurde Verbindung **165h** (124 mg, 0.15 mmol, 63%) aus **164h** (95 mg, 0.20 mmol) und K_2PtCl_4 (100 mg, 0.24 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 230°C (zers.); $C_{36}H_{58}Cl_2N_2O_3Pt$ berechnet: C, 51.9; H, 7.02; N, 3.36%. Gefunden: C, 51.8; H, 7.04; N, 3.34%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3240, 2926, 2867, 1745, 1621, 1460, 1409, 1378, 1276,

1240, 1103, 751; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.8-0.9 (12 H, m, 4 x Me), 1.0-1.7 (24 H, m, CH₂, CH), 1.8-1.9 (2 H, m, CH₂), 2.03 (3 H, s, PhMe), 2.06 (3 H, s, PhMe), 2.13 (3 H, s, PhMe), 2.6-2.7 (2 H, m, CH₂), 4.54 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH₂N), 6.3-6.5 (2 H, m, NH₂), 8.01 (1 H, d, 3J 8.3 Hz, 5'-H), 8.92 (1 H, d, 3J 8.3 Hz, 4'-H), 10.09 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 11.3 (7-Me), 11.6 (8-Me), 12.7 (5-Me), 19.6 (12-Me, 16-Me), 20.5 (CH₂), 21.1 (CH₂), 22.4 (20-Me), 22.5 (2-Me), 24.5 (CH₂), 24.9 (CH₂), 28.1 (C-20), 32.8 (C-3), 32.9 (C-12), 37.4 (CH₂), 37.5 (CH₂), 39.5 (C-9), 53.8 (CH₂N), 75.6 (C-2), 118.3 (C-8), 122.9 (C-5, C-5'), 125.6 (C-4a), 126.3 (C-3'), 126.9 (C-7), 139.4 (C-4'), 140.7 (C-8a), 148.8 (C-6), 149.9 (C-2'), 162.6 (C-6'), 171.5 (CO₂); $^{195}\text{Pt-NMR}$ (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2440; m/z (EI) 560 (83), 535 (54), 430 (94), 295 (53), 165 (100), 36 (39).

3.7. Spacer-verknüpfte (-)-Menthol-Pt-Konjugate

3.7.1. Synthese der Alkoholvorstufe 168e

11-Menthoxy-1-undecanol (**168e**)



Summenformel: C₂₁H₄₂O₂

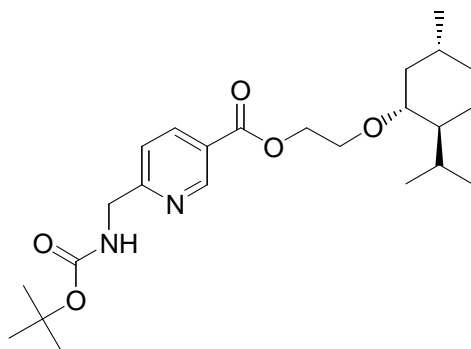
Molekulargewicht: 326.57 g/mol

11-Menthoxy-1-undecanol (400 mg, 1.23 mmol) wurde in zwei Schritten aus (-)-Menthol (1 g, 6.41 mmol), KOH-Pulver (1.44 g, 25.71 mmol) und 1-Iodundec-10-en (2.95 g, 10.54 mmol) in DMSO (2 mL) erhalten. Nach Aufarbeitung und Vorreinigung über Säulenchromatographie wurde das rohe 1-Menthoxyundec-10-en (700 mg, 2.27 mmol, enthielt Spuren von Undec-10-en-1-ol) mit 1 M BH₃ in THF (2.3 mL) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. 3 M aq. NaOH (5 ml) und 30% aq. H₂O₂ (5 ml) wurden langsam unter Eiskühlung zugegeben und das Reaktionsgemisch 1h lang bei Raumtemperatur gerührt. Essigester wurde zugegeben und die organische Phase mit Eiswasser und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der ölige Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt.

$R_f = 0.23$ (Essigester/*n*-Hexan 1:9); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3343, 2921, 2853, 1455, 1369, 1109, 1089, 1054; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.7-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2- H^a , 5- H^a , 6- H^a), 1.1-1.4 (16 H, m, Terpen-H, CH_2), 1.4-1.6 (6 H, m, Terpen-H, CH_2), 2.0-2.1 (1 H, m, 2- H^b), 2.1-2.2 (2 H, m, 8-H, OH), 2.93 (1 H, dt, 3J 4.1 Hz, 3J 10.6 Hz, 3-H), 3.1-3.3 (1 H, m, 11'- H^a), 3.5-3.6 (2 H, m, 11'- H^b , 1'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 16.1 (8-Me), 20.9 (8-Me), 22.3 (1-Me), 23.3 (C-5), 25.5 (C-8), 25.7, 26.1, 29.4, 29.5, 30.2 (CH_2), 31.5 (C-1), 32.7 (CH_2), 34.5 (C-6), 40.4 (C-2), 48.2 (C-4), 62.7 (C-1'), 68.5 (C-11'), 79.1 (C-3); m/z (EI) 326 (6) [M^+], 241 (100), 138 (99), 71 (93); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}_2$: ber. 326.31848, gef. 326.31850.

3.7.2. Synthese der Ester 169a-f

6'-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-(-)-menthoxyethylester (**169a**)



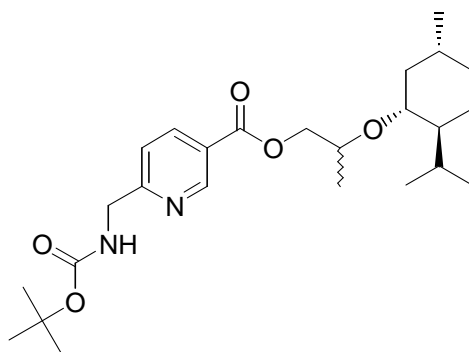
Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$

Molekulargewicht: 434.58 g/mol

Verbindung **159** (140 mg, 0.56 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et_3N (90 μl , 0.65 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 μl , 0.56 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min lang unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus (-)-Menthoxyethanol (123 mg, 0.62 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) in trockenem Toluol (10 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h lang unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 240 mg (0.48 mmol, 86%); farbloses Öl; $R_f = 0.28$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2954, 2922, 2868, 1717, 1598, 1511, 1454, 1366, 1274, 1167, 1106, 1024, 758; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.6-0.9 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.0-1.2 (2 H, m, Terpen-H), 1.36 (9 H, s,

CMe₃), 1.5-1.6 (2 H, m, Terpen-H), 2.0-2.2 (2 H, m, Terpen-H), 3.01 (1 H, dt, ³J 4.1 Hz, ³J 10.5 Hz, 3-H), 3.5-3.6 (1 H, m, OCH^a), 3.8-3.9 (1 H, m, OCH^b), 4.3-4.5 (4 H, m, CH₂N, CH₂O₂C), 5.7-5.8 (1 H, m, NH), 7.28 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.17 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.04 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.3 (8-Me), 20.6 (8-Me), 22.1 (1-Me), 23.3 (C-5), 25.6 (C-8), 28.2 (CMe₃), 31.3 (C-1), 34.3 (C-6), 41.1 (C-2), 45.7 (CH₂N), 48.0 (C-4), 64.8 (CH₂O₂C), 66.1 (CH₂O), 79.5 (CMe₃), 79.6 (C-3), 120.8 (C-5'), 124.6 (C-3'), 137.6 (C-4'), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 162.1 (C-6'), 165.0 (CO₂); *m/z* (EI) 434 (4) [M⁺], 379 (100), 361 (21), 335 (14), 223 (40), 179 (31), 57 (52); HR-MS (EI-MS) für C₂₄H₃₈N₂O₅: ber. 434.27807, gef. 434.27810.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-1''(-)-menthoxyprop-2''-ylester (**169b**)



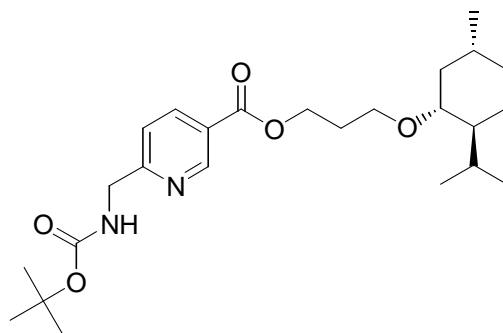
Summenformel: C₂₅H₄₀N₂O₅

Molekulargewicht: 448.60 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169b** (1:1 Diastereomergemisch) aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), 1-(-)-Menthoxypropan-2-ol (170 mg, 0.79 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 165 mg (0.33 mmol, 66%); farbloses Öl; *R_f* = 0.24 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2955, 2922, 2868, 1716, 1599, 1517, 1454, 1365, 1276, 1166, 1109, 1023, 758; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.5-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2-H^a, 5-H^a, 6-H^a), 1.1-1.7 (16 H, 2''-Me, CMe₃, 1-H, 4-H, 5-H^b, 6-H^b), 2.0-2.2 (2 H, m, 2-H^b, 8-H), 2.9-3.1 (1 H, m, 3-H), 3.3-3.5 (1 H, m, 1''-H^a), 3.6-3.8 (1 H, m, 1''-H^b), 4.43 (2 H, d, ³J 5.6 Hz, CH₂N), 5.1-5.3 (1 H, m, 2''-H), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 7.29 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.19 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.2, 16.3 (8-Me), 16.7, 16.8 (2''-Me), 20.7 (8-Me), 22.2 (1-Me), 23.3, 23.4 (C-5), 25.5, 25.6 (C-8), 28.3 (CMe₃), 31.4 (C-1), 34.4 (C-6), 40.1, 40.2 (C-2), 45.7 (CH₂N), 48.1 (C-4), 70.4, 71.0 (C-1''), 71.1 (C-2''), 79.5 (CMe₃), 79.6, 79.9 (C-3), 120.9 (C-5'), 125.0 (C-3'), 137.6 (C-4'), 150.4

(C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 164.6 (CO₂); *m/z* (EI) 448 (6) [M⁺], 393 (100), 375 (17), 349 (9), 237 (34), 197 (26), 179 (27), 152 (30), 138 (72), 83 (56), 57 (47); HR-MS (EI-MS) für C₂₅H₄₀N₂O₅: ber. 448.29372, gef. 448.29370.

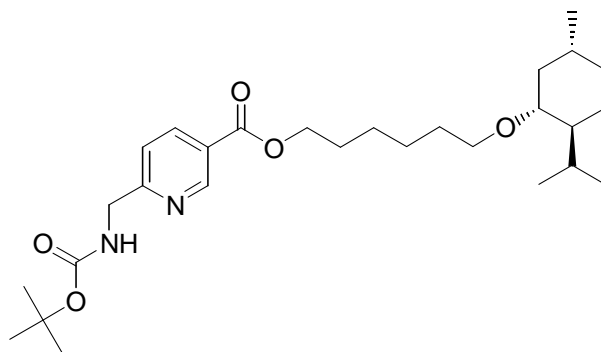
6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminoethyl)nicotinsäure-3''-(-)-menthoxyprop-1''-ylester (**169c**)



Summenformel: C₂₅H₄₀N₂O₅

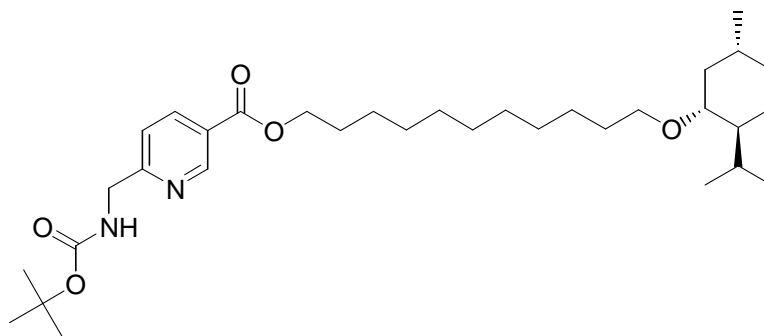
Molekulargewicht: 448.60 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169c** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µL, 0.65 mmol), 3-(-)-Menthoxypropan-1-ol (150 mg, 0.70 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 161 mg (0.36 mmol, 64%); farbloses Öl; *R_f* = 0.28 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2954, 2923, 2868, 1718, 1599, 1366, 1276, 1168, 1108, 1024, 758; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.6-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.1-1.3 (2 H, m, Terpen-H), 1.39 (9 H, s, CMe₃), 1.5-1.6 (2 H, m, Terpen-H), 1.9-2.2 (4 H, m, Terpen-H, Propyl-CH₂), 2.95 (1 H, dt, ³*J* 4.1 Hz, ³*J* 10.5 Hz, 3-H), 3.3-3.4 (1 H, m, OCH^a), 3.6-3.8 (1 H, m, OCH^b), 4.3-4.5 (4 H, m, CH₂N, CH₂O₂C), 5.7-5.8 (1 H, m, NH), 7.30 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.18 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.05 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.1 (8-Me), 20.8 (8-Me), 22.2 (1-Me), 23.2 (C-5), 25.5 (C-8), 28.3 (CMe₃), 29.4 (Propyl-CH₂), 31.4 (C-1), 34.4 (C-6), 40.2 (C-2), 45.7 (CH₂N), 48.2 (C-4), 62.6 (C-1''), 64.4 (C-3''), 79.3 (C-3), 79.6 (CMe₃), 120.9 (C-5'), 124.8 (C-3'), 137.6 (C-4'), 150.2 (C-2'), 155.9 (OCON), 162.0 (C-6'), 165.0 (CO₂); *m/z* (EI) 448 (10) [M⁺], 393 (100), 375 (29), 253 (33), 237 (47); HR-MS (EI-MS) für C₂₅H₄₀N₂O₅: ber. 448.29372, gef. 448.29370.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-6''-(-)-menthoxyhex-1''-ylester (**169d**)Summenformel: C₂₈H₄₆N₂O₅

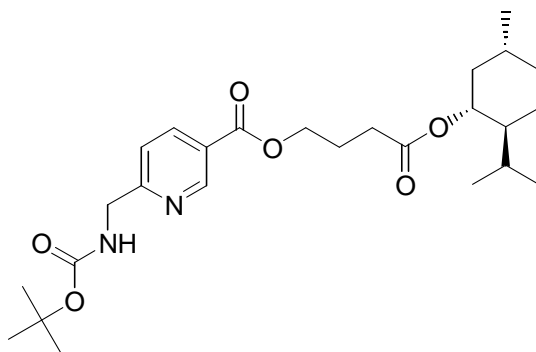
Molekulargewicht: 490.69 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169d** aus **159** (116 mg, 0.46 mmol), Et₃N (74 µl, 0.53 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (82 µl, 0.53 mmol), 6-Menthoxyhexan-1-ol (130 mg, 0.51 mmol) und DMAP (113 mg, 0.92 mmol) erhalten. Ausbeute: 180 mg (0.37 mmol, 80%); farbloses Öl; $R_f = 0.24$ (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2930, 2868, 1723, 1600, 1520, 1455, 1391, 1367, 1285, 1173, 1114, 1025, 760; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.6-0.9 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2-H^a, 5-H^a, 6-H^a), 1.1-1.2 (1 H, m, 4-H), 1.2-1.6 (18 H, m, CMe₃, 1-H, 5-H^b, 6-H^b, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 1.7-1.8 (2 H, m, 2''-H), 2.0-2.1 (1 H, m, 2-H^b), 2.1-2.2 (1 H, m, 8-H), 2.93 (1 H, dt, ³J 4.1 Hz, ³J 10.6 Hz, OCH), 3.1-3.3 (1 H, m, OCH₂^a), 3.5-3.6 (1 H, m, COCH₂^b), 4.28 (2 H, t, ³J 6.7 Hz, CO₂CH₂), 4.44 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 5.6-5.8 (1 H, m, NH), 7.30 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.19 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.2 (8-Me), 20.9 (8-Me), 22.3 (1-Me), 23.3 (C-5), 25.5 (C-8), 25.8, 25.9 (C-3'', C-4''), 28.3 (CMe₃), 28.5 (C-2''), 30.1 (C-5''), 31.5 (C-1), 34.5 (C-6), 40.4 (C-2), 45.7 (CH₂N), 48.2 (C-4), 65.3 (C-1''), 68.2 (C-6''), 79.1 (C-3), 79.6 (CMe₃), 121.0 (C-5'), 124.9 (C-3'), 137.6 (C-4'), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 165.1 (CO₂); m/z (EI) 490 (8) [M⁺], 435 (17), 417 (17), 389 (19), 351 (22), 295 (70), 152 (71), 83 (53), 57 (100); HR-MS (EI-MS) für C₂₈H₄₆N₂O₅: ber. 490.34067, gef. 490.34070.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-11''-(-)-menthoxyundec-1''-ylester (**169e**)Summenformel: C₃₃H₅₆N₂O₅

Molekulargewicht: 560.82 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169e** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), 11-Menthoxyundecan-1-ol (200 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 200 mg (0.36 mmol, 64%); farbloses Öl; $R_f = 0.38$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2924, 2854, 1719, 1599, 1503, 1455, 1365, 1275, 1169, 1110, 1024, 758; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.6-0.9 (13 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2-H^a, 5-H^a, 6-H^a), 1.1-1.6 (29 H, m, CMe₃, 1-H, 4-H, 5-H^b, 6-H^b, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H, 9''-H, 10''-H), 1.7-1.8 (2 H, m, 2''-H), 2.0-2.1 (1 H, m, 2-H^b), 2.1-2.2 (1 H, m, 8-H), 2.92 (1 H, dt, ³J 4.1 Hz, ³J 10.4 Hz, OCH), 3.1-3.3 (1 H, m, 11''-H^a), 3.5-3.6 (1 H, m, 11''-H^b), 4.27 (2 H, t, ³J 6.7 Hz, 1''-H), 4.43 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 5.6-5.8 (1 H, m, NH), 7.30 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.19 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.07 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.2 (8-Me), 20.9 (8-Me), 22.3 (1-Me), 23.3 (C-5), 25.5 (C-8), 25.9, 26.2 (CH₂), 28.3 (CMe₃), 28.6, 29.1, 29.3, 29.4, 29.5 (CH₂), 30.2 (C-10''), 31.5 (C-1), 34.5 (C-6), 40.5 (C-2), 45.7 (CH₂N), 48.2 (C-4), 65.4 (C-1''), 68.5 (C-11''), 79.0 (C-3), 79.6 (CMe₃), 120.9 (C-5'), 124.9 (C-3'), 137.6 (C-4'), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 165.1 (CO₂); m/z (EI) 560 (3) [M⁺], 486 (9), 460 (10), 421 (14), 365 (49), 348 (100), 332 (31), 179 (31), 83 (39), 55 (50); HR-MS (EI-MS) für C₃₃H₅₆N₂O₅: ber. 560.41892, gef. 560.41890.

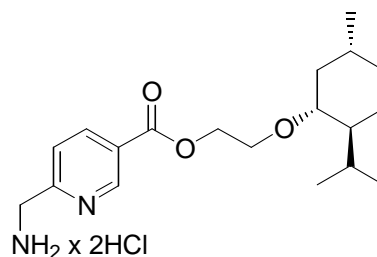
6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-(-)-menthylbutanoat-4''-ylester (**169f**)Summenformel: C₂₆H₄₀N₂O₆

Molekulargewicht: 476.61 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169f** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), 4-Hydroxybuttersäure-(-)-menthylester (137 mg, 0.57 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 204 mg (0.43 mmol, 77%); farbloses Öl; $R_f = 0.38$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2956, 2929, 2870, 1721, 1599, 1506, 1389, 1366, 1277, 1251, 1171, 1117, 1025; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.6-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.2-1.4 (11 H, m, Terpen-H, CMe₃), 1.5-1.6 (2 H, m, Terpen-H), 1.7-1.9 (2 H, m, Terpen-H), 1.9-2.1 (2 H, m, But.-CH₂), 2.35 (2 H, t, ³J 7.5 Hz, But.-CH₂), 4.27 (2 H, t, ³J 7.4 Hz, CH₂O), 4.37 (2 H, d, ³J 5.7 Hz, CH₂N), 4.58 (1 H, dt, ³J 4.4 Hz, ³J 10.9 Hz, OCH), 5.8-5.9 (1 H, m, NH), 7.26 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.13 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.00 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.1 (8-Me), 20.5 (8-Me), 21.8 (1-Me), 23.2 (C-5), 24.0 (But.-CH₂), 26.1 (C-8), 28.2 (CMe₃), 30.8 (but.-CH₂), 31.1 (C-1), 34.0 (C-6), 40.7 (C-2), 45.6 (CH₂N), 46.8 (C-4), 64.1 (C-4''), 74.2 (C-3), 79.4 (CMe₃), 120.8 (C-5'), 124.4 (C-3'), 137.5 (C-4'), 150.2 (C-2'), 155.8 (OCON), 162.2 (C-6'), 164.8 (CO₂), 172.0 (CO₂); m/z (EI) 476 (11) [M⁺], 421 (100), 403 (16), 376 (21), 283 (56), 239 (32), 179 (34), 135 (43); HR-MS (EI-MS) für C₂₆H₄₀N₂O₆: ber. 476.28864, gef. 476.28860.

3.7.3. Synthese der 6-Aminomethylnicotinate 170a-f

6'-Aminomethylnicotinsäure-(-)-menthoxyethylester x 2HCl (170a)

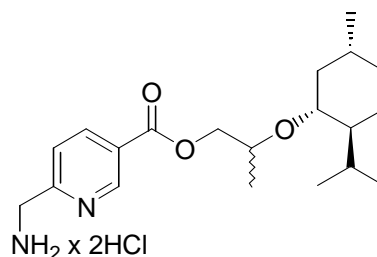


Summenformel: C₁₉H₃₂Cl₂N₂O₃

Molekulargewicht: 407.38 g/mol

170a (180 mg, 0.41 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 119 mg (0.29 mmol, 71%); farbloser Feststoff; Smp. 139-142°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2949, 2926, 2867, 1721, 1674, 1443, 1328, 1359, 1302, 1121, 1103, 1087, 1040, 1030, 894, 878, 759; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.6-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.0-1.2 (1 H, m, Terpen-H), 1.2-1.4 (1 H, m, Terpen-H), 1.5-1.7 (2 H, m, Terpen-H), 2.0-2.1 (2 H, m, Terpen-H), 3.09 (1 H, dt, ³*J* 4.1 Hz, ³*J* 10.4 Hz, 3-H), 3.5-3.7 (1 H, m, OCH^a), 3.8-3.9 (1 H, m, OCH^b), 4.2-4.4 (2 H, m, CH₂N), 4.4-4.5 (2 H, m, CH₂O₂C), 7.69 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 16.5 (8-Me), 20.6 (8-Me), 22.2 (1-Me), 23.2 (C-5), 25.4 (C-8), 30.8 (C-1), 34.1 (C-6), 42.6 (CH₂N), 47.7 (C-4), 64.9 (C-3), 65.7 (CH₂O), 78.6 (CH₂O₂C), 122.6 (C-5'), 125.1 (C-3'), 137.6 (C-4'), 149.2 (C-2'), 158.0 (C-6'), 164.3 (CO₂); *m/z* (EI) 334 (33) [M⁺], 179 (100), 152 (38); HR-MS (EI-MS) für C₁₉H₃₀N₂O₃ (freie Base): ber. 334.22564, gef. 334.22560.

6'-Aminomethylnicotinsäure-1''(-)-menthoxyprop-2''-ylester x 2HCl (170b)

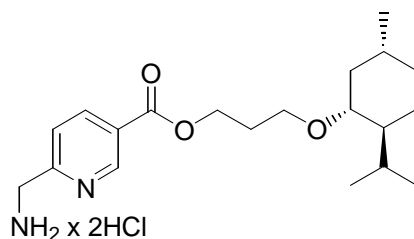


Summenformel: C₂₀H₃₄Cl₂N₂O₃

Molekulargewicht: 421.41 g/mol

170b (160 mg, 0.36 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 150 mg (0.36 mmol, 100%); farbloses Harz; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2953, 2918, 2868, 1720, 1601, 1454, 1360, 1278, 1108, 1066, 1025, 756; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.5-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2-H^a, 5-H^a, 6-H^a), 1.0-1.7 (7 H, 2''-Me, 1-H, 4-H, 5-H^b, 6-H^b), 2.0-2.2 (2 H, m, 2-H^b, 8-H), 3.0-3.1 (1 H, m, 3-H), 3.4-3.5 (1 H, m, 1''-H^a), 3.7-3.8 (1 H, m, 1''-H^b), 4.2-4.4 (2 H, m, CH₂N), 5.1-5.3 (1 H, m, 2''-H), 7.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.33 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.5-9.6 (3 H, m, NH₃), 9.07 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 16.4 (8-Me), 16.5 (2''-Me), 20.5, 20.6 (8-Me), 22.2 (1-Me), 23.1, 23.2 (C-5), 25.3, 25.4 (C-8), 30.8 (C-1), 34.1 (C-6), 39.9 (C-2), 42.6 (CH₂N), 47.7 (C-4), 69.7, 71.2, 71.3 (C-1'', C-2''), 78.5, 79.1 (C-3), 122.6 (C-5'), 125.4 (C-3'), 137.6 (C-4'), 149.3 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.0 (CO₂); m/z (EI) 348 (27) [M^+ - 2HCl], 193 (61), 153 (57), 138 (92), 83 (100); HR-MS (EI-MS) für C₂₀H₃₂N₂O₃ (freie Base): ber. 348.24129, gef. 348.24130.

6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-menthoxypropylester x 2HCl (170c)



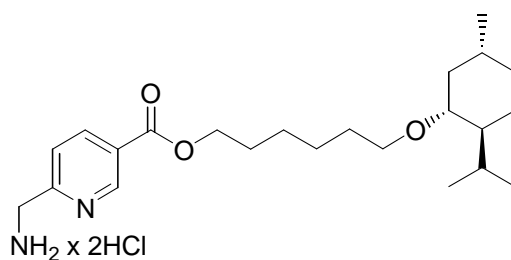
Summenformel: C₂₀H₃₄Cl₂N₂O₃

Molekulargewicht: 421.41 g/mol

170c (161 mg, 0.36 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 125 mg (0.30 mmol, 83%); farbloser Feststoff; Smp. 139-141 °C; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2953, 2925, 2867, 1723, 1602, 1463, 1360, 1287, 1106, 758; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.6-1.6 (16 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.9-2.0 (2 H, m, Propyl-CH₂), 2.0-2.2 (2 H, m, Terpen-H), 3.00 (1 H, dt, 3J 4.0 Hz, 3J 10.3 Hz, 3-H), 3.3-3.5 (1 H, m, OCH^a), 3.7-3.8 (1 H, m, OCH^b), 4.2-4.3 (2 H, m, CH₂N), 4.38 (2 H, t, 3J 6.3 Hz, CH₂O₂C), 7.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.36 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH₃), 9.09 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 16.2 (8-Me), 20.7 (8-Me), 22.2 (1-Me), 22.9 (C-5), 25.3 (C-8), 28.9 (Propyl-CH₂), 30.8 (C-1), 34.1 (C-6), 42.6 (CH₂N), 47.8

(C-4), 62.5 (C-3), 63.8 (CH₂O), 78.4 (CH₂O₂C), 122.6 (C-5'), 125.2 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.3 (C-2'), 157.8 (C-6'), 164.4 (CO₂); *m/z* (EI) 348 (34) [M⁺ - 2HCl], 209 (55), 193 (100), 177 (65), 153 (44), 135 (93); HR-MS (EI-MS) für C₂₀H₃₂N₂O₃ (freie Base): ber. 348.24129, gef. 348.24130.

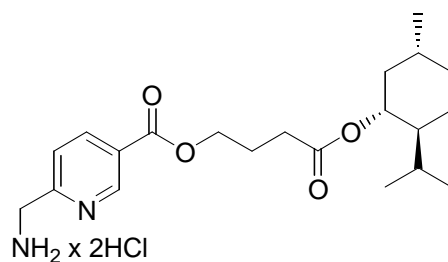
6'-Aminomethylnicotinic acid 6''-(-)-menthoxyhex-1''-yl ester x 2HCl (170d)



Summenformel: C₂₃H₄₀Cl₂N₂O₃

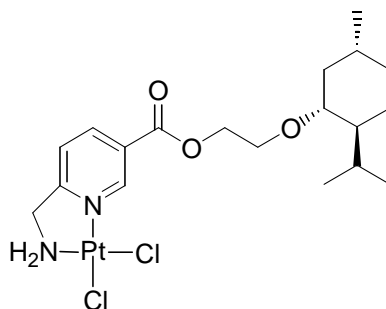
Molekulargewicht: 463.49 g/mol

170d (175 mg, 0.36 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 165 mg (0.36 mmol, 100%); farbloses Öl; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2951, 1727, 1644, 1456, 1385, 1299, 1115, 757; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.6-0.9 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2-H^a, 5-H^a, 6-H^a), 1.0-1.2 (1 H, m, 4-H), 1.2-1.6 (9 H, m, 1-H, 5-H^b, 6-H^b, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 1.7-1.8 (2 H, m, 2''-H), 2.0-2.2 (2 H, m, 2-H^b, 8-H), 2.95 (1 H, dt, ³*J* 4.0 Hz, ³*J* 10.3 Hz, OCH), 3.1-3.3 (1 H, m, OCH₂^a), 3.5-3.6 (1 H, m, COCH₂^b), 4.2-4.4 (4 H, m, CO₂CH₂, CH₂N), 7.68 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.35 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH₃), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 16.3 (8-Me), 20.8 (8-Me), 22.3 (1-Me), 23.1 (C-5), 25.2 (C-8), 25.3, 25.4 (C-3'', C-4''), 28.1 (C-2''), 29.7 (C-5''), 30.9 (C-1), 34.2 (C-6), 42.6 (CH₂N), 47.9 (C-4), 65.2 (C-1''), 67.3 (C-6''), 78.2 (C-3), 122.6 (C-5'), 125.3 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.3 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.4 (CO₂); *m/z* (EI) 390 (21) [M⁺ - 2HCl], 305 (27), 251 (100), 219 (82), 153 (46), 135 (39), 108 (47), 55 (53); HR-MS (EI-MS) für C₂₃H₃₈N₂O₃ (freie Base): ber. 390.28824, gef. 390.28820.

6'-Aminomethylnicotinic acid (-)-menthylbutanoate-4''-yl ester x 2HCl (170f)Summenformel: C₂₁H₃₄Cl₂N₂O₄

Molekulargewicht: 449.42 g/mol

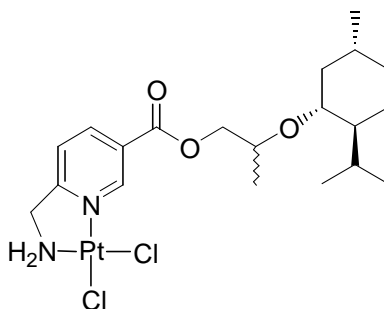
170f (204 mg, 0.43 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 181 mg (0.40 mmol, 93%); farbloses Öl; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2953, 2927, 2869, 1723, 1602, 1454, 1368, 1283, 1176, 1123, 1026, 756; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.6-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.2-1.5 (3 H, m, Terpen-H), 1.6-1.7 (2 H, m, Terpen-H), 1.7-1.9 (2 H, m, Terpen-H), 1.9-2.1 (2 H, m, But.-CH₂), 4.2-4.4 (4 H, m, CH₂O, CH₂N), 4.59 (1 H, dt, ³J 4.4 Hz, ³J 10.8 Hz, OCH), 7.67 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.37 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.09 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 16.3 (8-Me), 20.5 (8-Me), 21.9 (1-Me), 23.0 (C-5), 23.7 (But.-CH₂), 25.8 (C-8), 30.3 (But.-CH₂), 30.8 (C-1), 33.7 (C-6), 40.6 (C-2), 42.6 (CH₂N), 46.4 (C-4), 64.3 (C-4''), 73.3 (C-3), 122.6 (C-5'), 125.1 (C-3'), 137.8 (C-4'), 149.4 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.4 (CO₂), 171.9 (CO₂); *m/z* (EI) 376 (78) [M⁺ - 2HCl], 239 (56), 152 (33), 135 (100); HR-MS (EI-MS) für C₂₁H₃₂N₂O₄ (freie Base): ber. 376.23621, gef. 376.23620.

3.7.4. Synthese der Komplexe 171a-f*cis*-[6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-menthoxyethylester]dichloridoplatin(II) (**171a**)Summenformel: C₁₉H₃₀Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 600.47 g/mol

Eine Lösung aus **170a** (113 mg, 0.28 mmol) in THF (5 ml) wurde mit K_2PtCl_4 (116 mg, 0.28 mmol), gelöst in H_2O , versetzt und der entstehende farblose Niederschlag durch Zugabe von THF gelöst. Der pH-Wert wurde auf 5-6 mit wässriger NaOH-Lösung eingestellt und das Reaktionsgemisch 24 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 150 mg (0.25 mmol, 89%); brauner Feststoff; Smp. $240^\circ C$ (zers.); $C_{19}H_{30}Cl_2N_2O_3Pt$ berechnet: C, 38.0; H, 5.04; N, 4.67%. Gefunden: C, 38.1; H, 5.06; N, 4.68%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3204, 2951, 2919, 2866, 1725, 1619, 1453, 1406, 1371, 1290, 1273, 1145, 1106, 1018, 751; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 0.7-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.1-1.2 (1 H, m, Terpen-H), 1.4-1.5 (1 H, m, Terpen-H), 1.5-1.7 (2 H, m, Terpen-H), 2.1-2.2 (2 H, m, Terpen-H), 3.1-3.2 (1 H, m, 3-H), 3.7-3.8 (1 H, m, OCH), 3.9-4.0 (1 H, m, OCH), 4.4-4.6 (4 H, m, CH_2N , CH_2O_2C), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.93 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.65 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.89 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 16.4 (8-Me), 20.7 (8-Me), 22.2 (1-Me), 23.6 (C-5), 25.9 (C-8), 31.5 (C-1), 34.8 (C-6), 40.6 (C-2), 48.6 (C-4), 53.7 (CH_2N), 66.0 (C-3), 66.2 (CH_2O), 79.4 (CH_2O_2C), 122.5 (C-5'), 127.0 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.5 (C-6'), 170.9 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2440; m/z (EI) 334 (22), 179 (100), 152 (32), 83 (38), 55 (28), 36 (34).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-1''(-)-menthoxyprop-2''-ylester]dichloridoplatin(II) (**171b**)



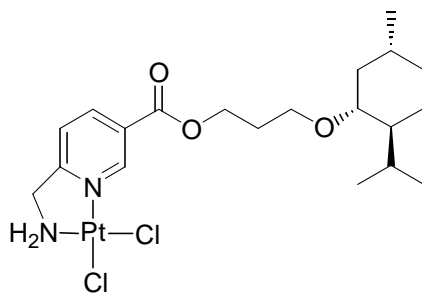
Summenformel: $C_{20}H_{32}Cl_2N_2O_3Pt$

Molekulargewicht: 614.49 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171b** (127 mg, 0.21 mmol, 64%) aus **170b** (140 mg, 0.33 mmol) und K_2PtCl_4 (148 mg, 0.33 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. $> 250^\circ C$; $C_{20}H_{32}Cl_2N_2O_3Pt$ berechnet: C, 39.1; H, 5.25; N, 4.56%. Gefunden: C, 39.0; H, 5.27; N, 4.58%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3238, 2952, 2922, 2867, 1724, 1621, 1455, 1406, 1291, 1274, 1147, 1127, 1106, 1054, 753; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 0.6-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2-H^a, 5-H^a, 6-H^a), 1.1-1.7 (7 H, 2''-Me, 1-H, 4-H, 5-H^b, 6-H^b), 2.0-2.2 (2 H, m, 2-H^b, 8-

H), 3.0-3.2 (1 H, m, 3-H), 3.5-3.6 (1 H, m, 1''-H^a), 3.8-3.9 (1 H, m, 1''-H^b), 4.48 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N), 5.2-5.4 (1 H, m, 2''-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.92 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.65 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 16.3, 16.4 (8-Me, 2''-Me), 20.7, 20.8 (8-Me), 22.2 (1-Me), 23.6 (C-5), 25.9 (C-8), 31.5 (C-1), 34.8 (C-6), 40.5 (C-2), 48.6 (C-4), 53.7 (CH₂N), 70.5, 71.0 (C-1''), 72.5 (C-2''), 79.5, 79.8 (C-3), 122.5 (C-5'), 127.3 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.1 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2442; *m/z* (EI) 348 (7), 193 (29), 138 (100), 95 (76), 55 (44), 36 (39).

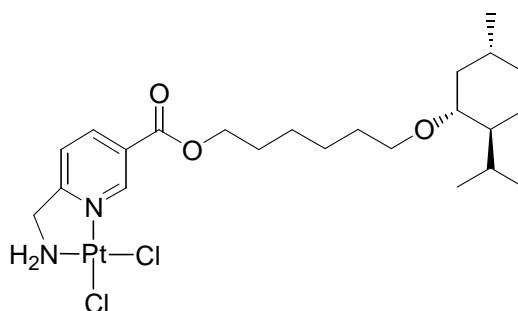
cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure(-)-menthoxypropylester]dichloridoplatin(II) (**171c**)



Summenformel: C₂₀H₃₂Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 614.49 g/mol

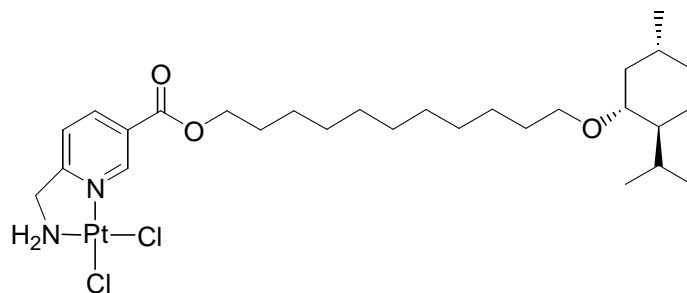
Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171c** (136 mg, 0.22 mmol, 76%) aus **170c** (120 mg, 0.29 mmol) und K₂PtCl₄ (118 mg, 0.29 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 240-243°C (zers.); C₂₀H₃₂Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 39.1; H, 5.25; N, 4.56%. Gefunden: C, 39.0; H, 5.26; N, 4.58%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3204, 2953, 2919, 2867, 1727, 1602, 1448, 1406, 1290, 1272, 1125, 1107, 751; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.7-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.1-1.2 (1 H, m, Terpen-H), 1.3-1.4 (1 H, m, Terpen-H), 1.5-1.7 (2 H, m, Terpen-H), 2.0-2.1 (2 H, m, Propyl-CH₂), 2.1-2.2 (2 H, m, Terpen-H), 3.09 (1 H, dt, ³J 4.0 Hz, ³J 10.3 Hz, 3-H), 3.7-3.9 (1 H, m, OCH), 4.4-4.5 (4 H, m, CH₂N, CH₂O₂C), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.89 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 16.3 (8-Me), 20.8 (8-Me), 22.2 (1-Me), 23.6 (C-5), 26.0 (C-8), 29.6 (C-2''), 31.5 (C-1), 40.6 (C-2), 48.7 (C-4), 53.7 (CH₂N), 63.5 (C-1''), 64.4 (C-3''), 79.2 (C-3), 122.5 (C-5'), 127.2 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2441; *m/z* (EI) 348 (20), 193 (100), 177 (62), 135 (91), 36 (39).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-6''-(-)-menthoxyhex-1''-ylester]dichloridoplatin(II) (**171d**)Summenformel: $C_{23}H_{38}Cl_2N_2O_3Pt$

Molekulargewicht: 656.57 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171d** (147 mg, 0.22 mmol, 67%) aus **170d** (155 mg, 0.33 mmol) und K_2PtCl_4 (139 mg, 0.33 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 230°C (zers.); $C_{23}H_{38}Cl_2N_2O_3Pt$ berechnet: C, 42.1; H, 5.83; N, 4.27%. Gefunden: C, 42.2; H, 5.85; N, 4.29%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3239, 2921, 2863, 1726, 1618, 1573, 1455, 1402, 1290, 1274, 1109, 752; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 0.7-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2-H^a, 5-H^a, 6-H^a), 1.1-1.2 (1 H, m, 4-H), 1.3-1.7 (9 H, m, 1-H, 5-H^b, 6-H^b, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 1.7-1.9 (2 H, m, 2''-H), 2.1-2.3 (2 H, m, 2-H^b, 8-H), 3.02 (1 H, dt, 3J 4.1 Hz, 3J 10.4 Hz, OCH), 3.2-3.4 (1 H, m, OCH₂^a), 3.6-3.7 (1 H, m, COCH₂^b), 4.39 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CO₂CH₂), 4.48 (2 H, t, 3J 6.0 Hz, CH₂N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.90 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 16.3 (8-Me), 20.8 (8-Me), 22.2 (1-Me), 23.6 (C-5), 25.8 (C-8), 25.9, 26.2 (C-3'', C-4''), 28.7 (C-2''), 30.4 (C-5''), 31.6 (C-1), 40.7 (C-2), 48.8 (C-4), 53.7 (CH₂N), 66.1 (C-1''), 68.0 (C-6''), 78.9 (C-3), 122.5 (C-5'), 127.2 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.4 (C-2'), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO₂); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2441; m/z (EI) 390 (6), 305 (15), 251 (49), 219 (50), 189 (39), 83 (76), 55 (100).

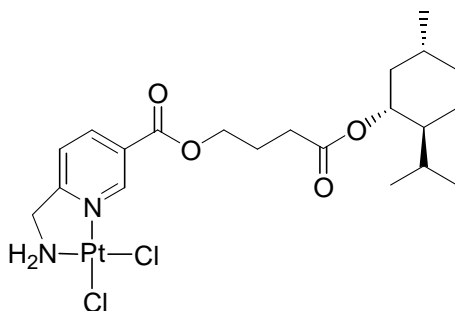
cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-11''-(*-*)-menthoxyundec-1''-ylester]dichloridoplatin(II)
(171e)



Summenformel: C₂₈H₄₈Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 726.71 g/mol

169e (195 mg, 0.35 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 mL) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand im Vakuum getrocknet. Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171e** (101 mg, 0.14 mmol, 40%) aus entschütztem **169e** und K₂PtCl₄ (145 mg, 0.35 mmol) erhalten. Brauner Feststoff; C₂₈H₄₈Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 46.3; H, 6.66; N, 3.86%. Gefunden: C, 46.4; H, 6.68; N, 3.89%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3238, 2922, 2853, 1725, 1618, 1455, 1367, 1289, 1274, 1111, 1054, 754; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.7-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2-H^a, 5-H^a, 6-H^a), 1.1-1.2 (1 H, m, 4-H), 1.3-1.7 (19 H, m, 1-H, 5-H^b, 6-H^b, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H, 7''-H, 8''-H, 9''-H, 10''-H), 1.7-1.9 (2 H, m, 2''-H), 2.1-2.3 (2 H, m, 2-H^b, 8-H), 3.01 (1 H, dt, ³J 4.1 Hz, ³J 10.3 Hz, OCH), 3.2-3.3 (1 H, m, COCH₂^a), 3.6-3.7 (1 H, m, COCH₂^b), 4.39 (2 H, t, ³J 6.6 Hz, CO₂CH₂), 4.48 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.90 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 16.4 (8-Me), 20.8 (8-Me), 22.2 (1-Me), 23.7 (C-5), 25.9 (C-8), 26.0, 26.5, 29.4, 29.6, 29.7, 30.5 (CH₂), 31.6 (C-1), 40.7 (C-2), 48.8 (C-4), 53.7 (CH₂N), 66.1 (C-1''), 68.1 (C-11''), 78.9 (C-3), 122.5 (C-5'), 127.2 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.4 (C-2'), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 460 (5), 375 (6), 321 (27), 259 (51), 138 (56), 81 (58), 71 (100).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-(-)-menthylbutanoat-4''-ylester]dichloridoplatin(II) (**171f**)Summenformel: C₂₁H₃₂Cl₂N₂O₄Pt

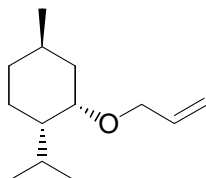
Molekulargewicht: 642.50 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171f** (203 mg, 0.32 mmol, 82%) aus **170f** (175 mg, 0.39 mmol) und K₂PtCl₄ (162 mg, 0.39 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 260°C (zers.); C₂₁H₃₂Cl₂N₂O₄Pt berechnet: C, 39.3; H, 5.02; N, 4.36%. Gefunden: C, 39.2; H, 5.05; N, 4.39%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3248, 2954, 2867, 1723, 1620, 1574, 1405, 1298, 1278, 1189, 1133, 752; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.7-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.3-1.5 (2 H, m, Terpen-H), 1.6-1.7 (2 H, m, Terpen-H), 1.8-1.9 (2 H, m, Terpen-H), 2.0-2.1 (2 H, m, But.-CH₂), 2.58 (2 H, t, ³*J* 7.5 Hz, But.-CH₂) 4.4-4.5 (4 H, m, CH₂O, CH₂N), 4.67 (1 H, dt, ³*J* 4.4 Hz, ³*J* 11.0 Hz, OCH), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.68 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 16.2 (8-Me), 20.5 (8-Me), 21.9 (1-Me), 23.6 (C-5), 24.3 (But.-CH₂), 26.5 (C-8), 30.7 (But.-CH₂), 31.5 (C-1), 41.1 (C-2), 47.2 (C-4), 53.7 (CH₂N), 65.2 (C-4''), 73.9 (C-3), 122.5 (C-5'), 127.1 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.4 (C-6'), 170.8 (CO₂), 172.4 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2439; *m/z* (EI) 376 (46), 239 (46), 135 (100), 95 (38), 36 (35).

3.8. Propylspacer-verknüpfte Terpen-Pt-Konjugate

3.8.1. Synthese der Prop-2-entorstufen 167f-j

(+)-Neomenthoxyprop-2-en (**167f**)

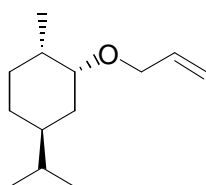


Summenformel: C₁₃H₂₄O

Molekulargewicht: 196.33 g/mol

(+)-Neomenthol (899 mg, 1 ml, 5.75 mmol) wurde in trockenem DMF (5 ml) gelöst, NaH (347 mg, 8.63 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und Allylbromid (0.746 ml, 8.63 mmol) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der ölige Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 350 mg (1.79 mmol, 31%); farbloses Öl; $R_f = 0.83$ (Essigester/*n*-Hexan 1:19); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2947, 2919, 2868, 1456, 1366, 1328, 1198, 1140, 1080, 991, 917; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-0.9 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.3-1.5 (2 H, m, Terpen-H), 1.6-1.8 (4 H, m, Terpen-H), 1.9-2.0 (1 H, m, 2-H^b), 3.6-3.7 (1 H, m, 3-H), 3.7-3.8 (1 H, m, 1'-H^a), 4.0-4.1 (1 H, m, 1'-H^b), 5.0-5.1 (1 H, m, 3'-H^a), 5.2-5.3 (1 H, m, 3'-H^b), 5.8-6.0 (1 H, m, 2'-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 21.0 (8-Me), 21.1 (8-Me), 22.5 (1-Me), 24.9 (C-5), 26.0 (C-1), 29.0 (C-8), 35.3 (C-6), 37.7 (C-2), 48.3 (C-4), 69.2 (C-1'), 74.9 (C-3), 115.6 (C-3'), 136.0 (C-2'); m/z (EI) 196 (1) [M⁺], 138 (47), 123 (20), 111 (100), 95 (58), 83 (83), 69 (74), 55 (53), 41 (91).

(-)-Carvomenthoxyp-2-en (**167g**)

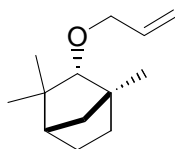


Summenformel: C₁₃H₂₄O

Molekulargewicht: 196.33 g/mol

Analog zur Synthese von (+)-Neomenthoxyprop-2-en wurde (-)-Carvomethoxyprop-2-en aus (-)-Carvomethol (770 mg, 4.94 mmol, erhalten aus der kat. Hydrierung von (-)-Dihydrocarveol mit H₂, 10% Pd/C in MeOH), NaH (298 mg, 7.40 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und Allylbromid (0.64 mL, 7.40 mmol) in trockenem DMF (5 mL) erhalten. Ausbeute: 600 mg (3.06 mmol, 62%); farbloses Öl; $R_f = 0.96$ (Essigester/*n*-Hexan 1:9); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2954, 2923, 2871, 2853, 1452, 1386, 1368, 1134, 1085, 918; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-1.8 (17 H, m, Terpen-H), 2.0-2.1 (1 H, m, 3-H^b), 2.78 (1 H, dt, ³J 3.9 Hz, ³J 10.1 Hz, 2-H), 3.8-3.9 (1 H, m, 1'-H^a), 4.1-4.2 (1 H, m, 1'-H^b), 5.1-5.3 (2 H, m, 3'-H), 5.8-6.0 (1 H, m, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 18.7 (1-Me), 19.7 (8-Me), 19.8 (8-Me), 28.8 (C-5), 32.6 (C-8), 33.6 (C-6), 34.9 (C-3), 38.6 (C-1), 43.0 (C-4), 69.9 (C-1'), 84.0 (C-2), 116.2 (C-3'), 135.8 (C-2'); m/z (EI) 153 (100), 138 (22), 111 (58), 95 (63), 83 (70), 55 (58).

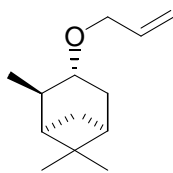
(+)-Fenchyloxyprop-2-en (**167h**)



Summenformel: C₁₃H₂₂O

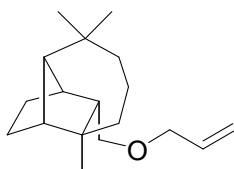
Molekulargewicht: 194.32 g/mol

Analog zur Synthese von (+)-Neomenthoxyprop-2-en wurde (+)-Fenchylprop-2-en aus (+)-Fenchol (1 g, 6.49 mmol), NaH (347 mg, 8.63 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und Allylbromid (1.18 g, 0.825 ml, 9.74 mmol) in trockenem DMF (5 ml) erhalten. Ausbeute: 810 mg (4.12 mmol, 64%); farbloses Öl; $R_f = 0.86$ (Essigester/*n*-Hexan 1:9); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2950, 2927, 2868, 1460, 1140, 1115, 1094, 1077, 994, 917; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-1.1 (11 H, m, Terpen-H), 1.3-1.5 (3 H, m, Terpen-H), 1.6-1.8 (3 H, m, Terpen-H), 2.92 (1 H, s, 2-H), 3.8-4.1 (2 H, m, 1'-H), 5.1-5.3 (2 H, m, 3'-H), 5.8-5.9 (1 H, m, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 20.0 (3-Me), 20.7 (3-Me), 26.0 (C-5), 26.2 (C-6), 31.6 (1-Me), 39.4 (C-3), 41.4 (C-7), 48.8 (C-4), 49.1 (C-1), 72.5 (C-1'), 92.3 (C-2), 115.8 (C-3'), 135.7 (C-2');

1-Isopinocampheyloxyprop-2-en (167i)Summenformel: C₁₃H₂₂O

Molekulargewicht: 194.32 g/mol

Analog zur Synthese von (+)-Neomenthoxyprop-2-en wurde 1-Isopinocampheyloxyprop-2-en aus (-)-Isopinocampheol (1 g, 6.49 mmol), NaH (390 mg, 9.74 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und Allylbromid (1.18 g, 0.825 ml, 9.74 mmol) in trockenem DMF (5 ml) erhalten. Ausbeute: 671 mg (3.46 mmol, 53%); farbloses Öl; $R_f = 0.52$ (Essigester/*n*-Hexan 1:19); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2904, 1470, 1451, 1367, 1078, 917; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (3 H, s, 6-Me), 1.0-1.1 (4 H, m, 2-Me, 7-H^a), 1.19 (3 H, s, 6-Me), 1.7-2.0 (3 H, m, 1-H, 4-H^a, 5-H), 2.0-2.1 (1 H, m, 2-H), 2.2-2.4 (2 H, m, 7-H^b, 4-H^b), 3.65 (1 H, m, 3-H), 3.9-4.1 (2 H, m, 1'-H), 5.1-5.3 (2 H, m, 3'-H), 5.8-6.0 (1 H, m, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 21.3 (2-Me), 23.7 (6-Me), 27.6 (6-Me), 33.4 (C-7), 35.7 (C-4), 38.4 (C-6), 41.5 (C-5), 44.6 (C-2), 47.7 (C-1), 69.7 (C-1'), 78.2 (C-3), 116.5 (C-3'), 135.6 (C-2'); m/z (EI) 137 (18), 125 (28), 109 (22), 95 (63), 81 (54), 69 (55), 55 (83), 41 (100);

(-)-Isolongifolyloxyprop-2-en (167j)Summenformel: C₁₈H₃₀O

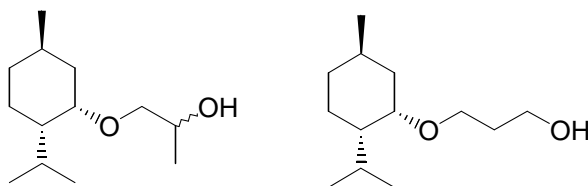
Molekulargewicht: 262.44 g/mol

Analog zur Synthese von (+)-Neomenthoxyprop-2-en wurde (-)-Isolongifolyloxyprop-2-en aus (-)-Isolongifolol (920 mg, 4.14 mmol), NaH (250 mg, 6.21 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und Allylbromid (0.54 ml, 6.21 mmol) in trockenem DMF (5 ml) erhalten. Ausbeute: 780 mg (2.98 mmol, 72%); farbloses Öl; $R_f = 0.83$ (Essigester/*n*-Hexan 1:19); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2953, 1472, 1454, 1376, 1362, 1096, 918; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.81 (3 H, s, Me), 0.95 (3 H, s, Me), 0.98 (3 H, s, Me), 1.2-1.7 (11 H, m, Terpen-H), 1.8-1.9 (1 H, m, 3-H), 2.1-2.3 (2 H, m, 1-H, 9-H), 3.41 (2 H, d, ³*J* 7.3 Hz, CH₂O), 3.9-4.0 (2 H, m, 1'-H),

5.1-5.3 (2 H, m, 3'-H), 5.8-6.0 (1 H, m, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 21.5 (C-6), 21.7 (C-10), 23.2 (4-Me), 26.0 (C-11), 29.7 (8-Me), 32.7 (8-Me), 33.3 (C-8), 39.7 (C-5), 40.4 (C-4), 41.3 (C-3), 44.4 (C-7), 45.6 (C-1), 46.9 (C-9), 61.8 (C-2), 69.1 (C-1'), 72.0 (CH_2O), 116.4 (C-3'), 135.4 (C-2'); m/z (EI) 262 (14) [M^+], 204 (23), 191 (36), 135 (35), 109 (45), 95 (56), 81 (52), 41 (100).

3.8.2. Synthese der Propanole **168g-p**

1-Neomenthoxypropan-2-ol (168g) und *3-Neomenthoxypropan-1-ol (168h)*



Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2$

Molekulargewicht: 214.35 g/mol

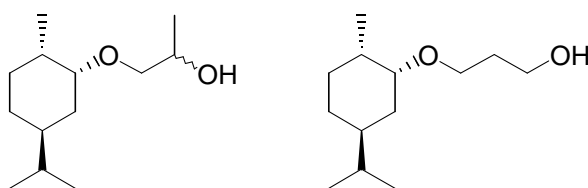
Neomenthoxyprop-2-en (350 mg, 1.79 mmol) wurde mit 1 M BH_3 in THF (1.8 ml) versetzt 1 h bei Raumtemperatur gerührt. H_2O (2 ml), 3 M aq. NaOH (2 ml) und 30% aq. H_2O_2 (2 ml) wurden langsam unter Eiskühlung zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Essigester wurde zugegeben und die organische Phase mit Eiswasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der ölige Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt und neben dem Hauptprodukt **168h** ebenfalls die Verbindung **168g** (Diastereomergemisch im Verhältnis von 1:1) als Nebenprodukt isoliert.

168g: Ausbeute: 52 mg (0.24 mmol, 14%); farbloses Öl; $R_f = 0.47$ (Essigester/*n*-Hexan 1:6); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3402, 2946, 2918, 2868, 1456, 1367, 1198, 1141, 1089, 1011, 959, 936, 853; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.7-0.9 (12 H, m, Terpen-H), 1.0-1.1 (3 H, m, Me), 1.2-1.3 (1 H, m, Terpen-H), 1.5-1.7 (4 H, m, Terpen-H), 1.9-2.0 (1 H, m, 2-H^b), 2.3-2.4 (1 H, m, OH), 2.8-3.5 (2 H, m, 1'-H), 3.5-3.6 (1 H, m, 3-H), 3.8-3.9 (1 H, m, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 18.5, 18.6 (8-Me), 20.8, 20.9, 21.1, 21.2 (8-Me, C-3'), 22.4 (1-Me), 24.9, 25.0 (C-5), 25.9, 26.1 (C-1), 29.1 (C-8), 35.1 (C-6), 37.4, 37.7 (C-2), 48.2, 48.3 (C-4), 66.7, 67.0 (C-2'), 73.3, 73.7 (C-1'), 75.3, 75.7 (C-3); m/z (EI) 214 (5) [M^+], 199 (4), 138 (81), 129 (92), 123 (35), 95 (75), 83 (100), 71 (75), 55 (65), 41 (44).

168h: Ausbeute: 210 mg (0.98 mmol, 55%); farbloses Öl; $R_f = 0.28$ (Essigester/*n*-Hexan

1:6); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3343, 2945, 2917, 2868, 1474, 1456, 1366, 1330, 1198, 1084; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.7-0.9 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.1-1.3 (1 H, m, Terpen-H), 1.5-1.8 (6 H, m, Propyl- CH_2 , Terpen-H), 2.0-2.1 (1 H, m, 2- H^b), 3.04 (1 H, m, OH), 3.3-3.4 (1 H, m, 3'- H^a), 3.5-3.6 (1 H, m, 3-H), 3.7-3.8 (3 H, m, 3'- H^b , 1'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 20.8 (8-Me), 21.2 (8-Me), 22.4 (1-Me), 25.1 (C-5), 26.0 (C-1), 29.1 (C-8), 32.2 (C-2'), 35.0 (C-6), 37.3 (C-2), 48.1 (C-4), 62.7 (C-1'), 68.2 (C-3'), 75.8 (C-3); m/z (EI) 214 (4) [M^+], 199 (5), 155 (10), 138 (50), 129 (100), 123 (25), 95 (53), 81 (53), 71 (76), 55 (39), 41 (32); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2$: ber. 214.19328, gef. 214.19290.

1-Carvomenthoxypropan-2-ol (168i) und 3-Carvomenthoxypropan-1-ol (168j)



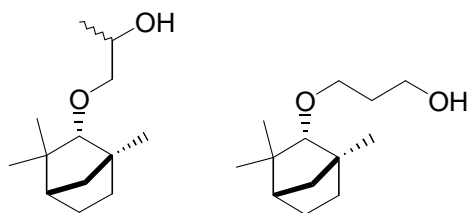
Summenformel: $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2$

Molekulargewicht: 214.35 g/mol

Analog zur Synthese von **168g/h** wurden **168i/j** aus Carvomenthoxyprop-2-en (600 mg, 3.06 mmol) und 1 M BH_3 in THF (3.0 ml) sowie anschließender Behandlung mit H_2O (2 ml), 3 M aq. NaOH (2 ml) und 30% aq. H_2O_2 (2 ml) erhalten.

168i: Ausbeute: 100 mg (0.47 mmol, 15%); farbloses Öl; R_f = 0.19 (Essigester/*n*-Hexan 1:9); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3406, 2954, 2924, 2871, 1452, 1368, 1090; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.8-1.8 (20 H, m, Terpen-H, 3'-H), 2.0-2.1 (1 H, m, 3- H^b), 2.7-2.8 (1 H, m, 2-H), 3.0-3.6 (2 H, m, 1'-H), 3.8-4.0 (1 H, m, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 18.5, 18.6, 18.7, 18.8, 19.7, 19.8 (4 x Me), 28.9 (C-5), 32.6 (C-8), 33.6 (C-6), 34.6, 34.8 (C-3), 38.4, 38.5 (C-1), 42.9 (C-4), 66.6, 67.0 (C-1'), 74.1, 74.3 (C-2'), 84.7, 85.2 (C-2); m/z (EI) 214 (2), 171 (87), 139 (57), 95 (59), 83 (100), 69 (55), 57 (69).

168j: Ausbeute: 360 mg (1.68 mmol, 55%); farbloses Öl; R_f = 0.22 (Essigester/*n*-Hexan 1:5); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3363, 2952, 2923, 2870, 1462, 1452, 1367, 1085, 913; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.8-1.9 (19 H, m, Terpen-H, 2'-H), 2.0-2.1 (1 H, m, 3- H^b), 2.5-2.6 (1 H, m, OH), 2.73 (1 H, dt, 3J 3.6 Hz, 3J 10.7 Hz, 2-H), 3.4-3.5 (1 H, m, 3'- H^a), 3.7-3.8 (3 H, m, 3'- H^b , 1'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 18.7 (1-Me), 19.7 (8-Me), 19.8 (8-Me), 28.8 (C-5), 32.4 (C-2'), 32.6 (C-8), 33.6 (C-6), 34.6 (C-3), 38.5 (C-1), 42.9 (C-4), 62.5 (C-1'), 68.3 (C-3'), 85.0 (C-2); m/z (EI) 214 (2), 171 (100), 138 (23), 113 (36), 95 (51), 57 (37).

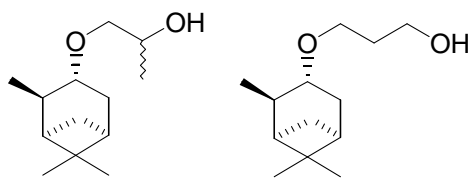
1-(+)-Fenchyloxypropan-2-ol (168k) und 3-(+)-Fenchyloxypropan-1-ol (168l)Summenformel: C₁₃H₂₄O₂

Molekulargewicht: 212.33 g/mol

Analog zur Synthese von **168g/h** wurde **168k/l** aus (+)-Fenchyloxyprop-2-en (700 mg, 3.61 mmol) und 1 M BH₃ in THF (3.61 ml) sowie anschließender Behandlung mit H₂O (2 ml), 3 M aq. NaOH (2 ml) und 30% aq. H₂O₂ (2 ml) erhalten.

168k: Ausbeute: 95 mg (0.45 mmol, 11%); farbloses Öl; $R_f = 0.44$ (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3404, 2949, 2927, 2869, 1460, 1373, 1364, 1116, 1097, 1077, 1031; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-1.1 (11 H, m, Terpen-H, 3'-H), 1.3-1.5 (2 H, m, Terpen-H), 1.6-1.8 (3 H, m, Terpen-H), 2.4-2.5 (1 H, m, OH), 2.8-2.9 (1 H, m, 2-H), 3.1-3.5 (2 H, m, 1'-H), 3.8-4.0 (1 H, m, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 18.5 (C-3'), 20.0, 20.1 (3-Me), 20.6, 20.7 (3-Me), 25.9 (C-5), 26.1 (C-6), 31.5, 31.7 (1-Me), 39.5, 39.7 (C-3), 41.3 (C-7), 48.6 (C-4), 49.2 (C-1), 66.7, 66.9 (C-1'), 77.4, 77.5 (C-2'), 93.3, 93.7 (C-2); m/z (EI) 136 (100), 121 (62), 80 (89), 41 (53).

168l: Ausbeute: 332 mg (1.57 mmol, 43.5%); farbloses Öl; $R_f = 0.33$ (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3350, 2948, 2926, 2868, 1460, 1363, 1120, 1094, 1075; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-1.1 (11 H, m, Terpen-H), 1.3-1.5 (2 H, m, Terpen-H), 1.5-1.7 (3 H, m, Terpen-H), 1.7-1.9 (2 H, m, 2'-H), 2.4-2.5 (1 H, m, OH), 2.85 (1 h, s, 2-H), 3.5-3.6 (1 H, m, 3'-H^a), 3.7-3.8 (1 H, m, 3'-H^b), 3.76 (2 H, t, ³*J* 5.5 Hz, 1'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 20.0 (3-Me), 20.5 (3-Me), 26.0 (C-5), 26.1 (C-6), 31.7 (1-Me), 32.2 (C-2'), 39.4 (C-3), 41.3 (C-7), 48.6 (C-4), 49.1 (C-1), 62.8 (C-1'), 72.3 (C-3'), 94.0 (C-2); m/z (EI) 136 (87), 121 (37), 81 (100), 41 (32).

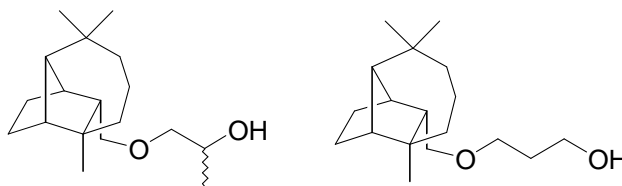
1-Isopinocampheyloxypropan-2-ol (168m) und *3-Isopinocampheyloxypropan-1-ol (168n)*Summenformel: C₁₃H₂₄O₂

Molekulargewicht: 212.33 g/mol

Analog zur Synthese von **168g/h** wurde **168m/n** aus Isopinocampheyloxyprop-2-en (671 mg, 3.46 mmol) und 1 M BH₃ in THF (3.5 ml) sowie anschließender Behandlung mit H₂O (2 ml), 3 M aq. NaOH (2 ml) und 30% aq. H₂O₂ (2 ml) erhalten.

168m: Ausbeute: 126 mg (0.59 mmol, 17%); farbloses Öl; *R_f* = 0.39 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3426, 2902, 1452, 1367, 1087; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.84 (3 H, s, 6-Me), 0.97 (1 H, d, ³*J* 9.6 Hz, 7-H^a), 1.0-1.1 (3 H, m, 2-Me, 3'-H), 1.15 (3 H, s, 6-Me), 1.7-1.8 (2 H, m, 1-H, 4-H^a), 1.8-2.0 (2 H, m, 2-H, 5-H), 2.2-2.4 (2 H, m, 7-H^b, 4-H^b), 2.6-2.7 (1 H, m, OH), 3.1-3.4 (2 H, m, 1'-H), 3.58 (1 H, virt. quint., ³*J* 4.6 Hz, 3-H), 3.8-3.9 (1 H, m, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 18.6 (C-3'), 21.3 (2-Me), 23.6 (6-Me), 27.4 (6-Me), 33.3 (C-7), 35.6 (C-4), 38.3 (C-6), 41.3 (C-5), 44.4 (C-2), 47.5 (C-1), 66.3, 66.6 (C-2'), 74.3, 74.5 (C-1'), 79.7 (C-3); *m/z* (EI) 143 (24), 110 (23), 95 (56), 81 (48), 59 (100), 43 (53).

168n: Ausbeute: 432 mg (2.04 mmol, 59%); farbloses Öl; *R_f* = 0.26 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3370, 2903, 1472, 1451, 1384, 1366, 1079; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (3 H, s, 6-Me), 1.04 (1 H, d, ³*J* 9.7 Hz, 7-H^a), 1.09 (3 H, d, ³*J* 7.4 Hz, 2-Me), 1.19 (3 H, s, 6-Me), 1.7-2.0 (6 H, m, 1-H, 2-H, 4-H^a, 5-H, 2'-H), 2.2-2.4 (2 H, m, 7-H^b, 4-H^b), 2.7-2.8 (1 H, m, OH), 3.5-3.6 (2 H, m, 3'-H), 3.7-3.8 (3 H, m, 3-H, 1'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 21.4 (2-Me), 23.7 (6-Me), 27.5 (6-Me), 32.1 (C-2'), 33.4 (C-7), 35.8 (C-4), 38.4 (C-6), 41.4 (C-5), 44.7 (C-2), 47.6 (C-1), 62.9 (C-1'), 68.8 (C-3'), 79.7 (C-3); *m/z* (EI) 212 (1) [M⁺], 143 (97), 129 (32), 110 (48), 95 (100), 81 (56), 59 (76), 41 (83).

1-Isolongifolyloxypropan-2-ol (168o) und *3-Isolongifolyloxypropan-1-ol (168p)*Summenformel: C₁₈H₃₂O₂

Molekulargewicht: 280.45 g/mol

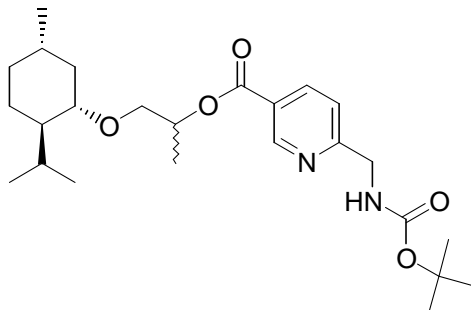
Analog zur Synthese von **168g/h** wurde **168o/p** aus Isolongifolyloxyprop-2-en (780 mg, 2.98 mmol) und 1 M BH_3 in THF (3.0 ml) sowie anschließender Behandlung mit H_2O (2 ml), 3 M aq. NaOH (2 ml) und 30% aq. H_2O_2 (2 ml) erhalten.

168o: Ausbeute: 80 mg (0.29 mmol, 10%); farbloses Öl; $R_f = 0.62$ (Essigester/*n*-Hexan 1:5); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3408, 2953, 2867, 1472, 1455, 1376, 1362, 1102, 733; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.7-0.8 (3 H, s, Me), 0.9-1.0 (6 H, m, 2 x Me), 1.0-1.1 (3 H, m, 3'-H), 1.2-1.7 (11 H, m, Terpen-H), 1.8-1.9 (1 H, m, 3-H), 2.1-2.3 (3 H, m, 1-H, 9-H, OH), 3.1-3.5 (4 H, m, CH_2O , 1'-H), 3.9-4.0 (1 H, m, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 18.5 (C-3'), 21.4 (C-6), 21.6 (C-10), 23.2, 23.3 (4-Me), 25.9 (C-11), 29.7 (8-Me), 32.6 (8-Me), 33.3 (C-8), 39.8 (C-5), 40.4 (C-4), 41.2, 41.3 (C-3), 44.4, 44.5 (C-7), 45.6 (C-1), 46.8 (C-9), 61.7 (C-2), 66.2, 66.4 (C-2'), 70.1 (CH_2O), 76.4, 76.5 (C-1'); m/z (EI) 280 (2) [M^+], 204 (25), 189 (16), 135 (29), 109 (37), 95 (40), 81 (42), 45 (100).

168p: Ausbeute: 280 mg (1.00 mmol, 34%); farbloses Öl; $R_f = 0.24$ (Essigester/*n*-Hexan 1:5); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3376, 2945, 2866, 1472, 1462, 1375, 1099, 1069, 733; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.74 (3 H, s, Me), 0.86 (3 H, s, Me), 0.89 (3 H, s, Me), 1.1-1.6 (11 H, m, Terpen-H), 1.7-1.8 (2 H, m, 2'-H), 1.8-1.9 (1 H, m, 3-H), 2.0-2.2 (2 H, m, 1-H, 9-H), 2.9-3.0 (1 H, m, OH), 3.32 (2 H, d, 3J 7.4 Hz, CH_2O), 3.4-3.5 (2 H, m, 1'-H), 3.62 (2 H, t, 3J 5.8 Hz, 3'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 21.2 (C-6), 21.4 (C-10), 23.0 (4-Me), 25.7 (C-11), 29.5 (8-Me), 31.9 (C-2'), 32.5 (8-Me), 33.1 (C-8), 39.6 (C-5), 40.2 (C-4), 41.1 (C-3), 44.2 (C-7), 45.4 (C-1), 46.7 (C-9), 61.5 (C-2), 61.7 (C-3'), 69.9 (CH_2O), 70.1 (C-1'); m/z (EI) 280 (5) [M^+], 204 (77), 189 (73), 135 (78), 109 (87), 95 (98), 81 (100); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$: ber. 280.24023, gef. 280.24000.

3.8.3. Synthese der Ester *ent*-169b/c und 169g-p

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-1''(+)-menthoxyprop-2''-ylester (*ent*-169b)

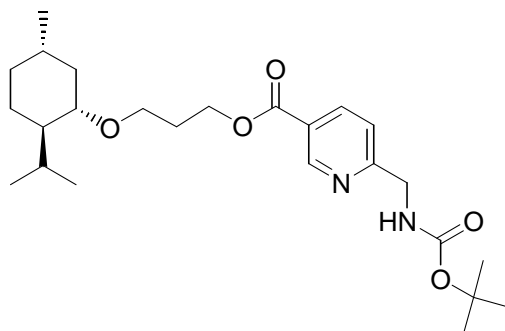


Summenformel: C₂₅H₄₀N₂O₅

Molekulargewicht: 448.60 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung *ent*-**169b** (1:1 Diastereomerenmischung) aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), 1-(+)-Menthoxypropan-2-ol (170 mg, 0.79 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 160 mg (0.36 mmol, 64%); farbloses Öl; *R*_f = 0.23 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3358, 2954, 2924, 2869, 1717, 1599, 1505, 1454, 1365, 1275, 1167, 1109, 1023, 758; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.5-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2-H^a, 5-H^a, 6-H^a), 1.1-1.7 (16 H, 2''-Me, CMe₃, 1-H, 4-H, 5-H^b, 6-H^b), 2.0-2.2 (2 H, m, 2-H^b, 8-H), 2.9-3.1 (1 H, m, 3-H), 3.3-3.5 (1 H, m, 1''-H^a), 3.6-3.8 (1 H, m, 1''-H^b), 4.43 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 5.1-5.3 (1 H, m, 2''-H), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 7.29 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.19 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.2, 16.3 (8-Me), 16.7, 16.8 (2''-Me), 20.7 (8-Me), 22.2 (1-Me), 23.3, 23.4 (C-5), 25.5, 25.6 (C-8), 28.3 (CMe₃), 31.4 (C-1), 34.4 (C-6), 40.1, 40.2 (C-2), 45.7 (CH₂N), 48.1 (C-4), 70.4, 71.0 (C-1''), 71.2 (C-2''), 79.5 (CMe₃), 79.6, 79.9 (C-3), 120.9 (C-5'), 125.0 (C-3'), 137.6 (C-4'), 150.4 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.8 (C-6'), 164.6 (CO₂); *m/z* (EI) 448 (7) [M⁺], 393 (100), 375 (25), 237 (39), 179 (29), 138 (66), 83 (62), 57 (100).

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-3''-(+)-menthoxyprop-1''-ylester (*ent*-**169c**)

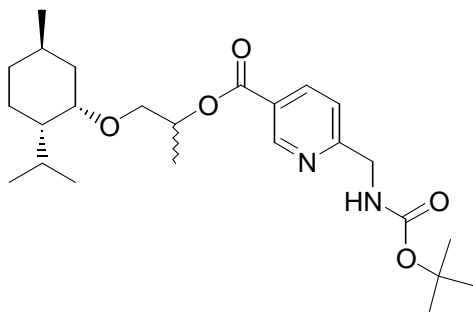


Summenformel: C₂₅H₄₀N₂O₅

Molekulargewicht: 448.60 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung *ent*-**169c** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), 3-(+)-Menthoxypropan-1-ol (150 mg, 0.70 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 160 mg (0.36 mmol, 64%); farbloses Öl; *R*_f = 0.18 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3363, 2955, 2922, 2868, 1718, 1599, 1506, 1455, 1389, 1366, 1276, 1168, 1108, 1024, 758; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.6-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.1-1.3 (2 H, m, Terpen-H), 1.42 (9 H, s, CMe₃), 1.5-1.7 (2 H, m, Terpen-H), 1.9-2.2 (4 H, m, Terpen-H, Propyl-CH₂), 2.99 (1 H, dt, ³*J* 4.1 Hz, ³*J* 10.5 Hz, 3-H), 3.3-3.4 (1 H, m, OCH^a), 3.7-3.8 (1 H, m, OCH^b), 4.3-4.5 (4 H, m, CH₂N, CH₂O₂C), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 7.33 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.22 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.10 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.2 (8-Me), 20.9 (8-Me), 22.3 (1-Me), 23.3 (C-5), 25.6 (C-8), 28.3 (CMe₃), 29.5 (Propyl-CH₂), 31.5 (C-1), 34.5 (C-6), 40.3 (C-2), 45.8 (CH₂N), 48.3 (C-4), 62.7 (C-1''), 64.5 (C-3''), 79.4 (C-3), 79.7 (CMe₃), 121.1 (C-5'), 124.9 (C-3'), 137.7 (C-4'), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 165.1 (CO₂); *m/z* (EI) 448 (10) [M⁺], 393 (55), 375 (19), 57 (73).

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-1''-(+)-neomenthyloxyprop-2''-ylester
(**169g**)

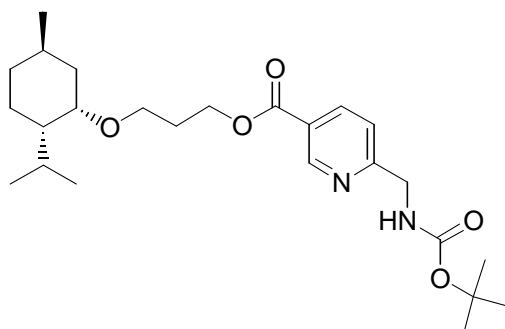


Summenformel: C₂₅H₄₀N₂O₅

Molekulargewicht: 448.60 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169g** aus **159** (60 mg, 0.24 mmol), Et₃N (39 μ l, 0.28 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (43 μ l, 0.28 mmol), 1-(+)-Neomentoxypropan-2-ol (52 mg, 0.24 mmol) und DMAP (59 mg, 0.48 mmol) erhalten. Ausbeute: 35 mg (0.078 mmol, 33%); farbloses Öl; $R_f = 0.24$ (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3356, 2946, 2921, 2868, 1717, 1599, 1503, 1455, 1365, 1275, 1166, 1118, 1093, 1023, 936, 758; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-0.9 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2-H^a, 4-H, 6-H^a), 1.2-1.7 (17 H, m, 3''-H, CMe₃, 1-H, 5-H, 6-H^b, 8-H), 1.9-2.0 (1 H, m, 2-H^b), 3.2-3.4 (1 H, m, 1'-H^a), 3.5-3.7 (2 H, m, 3-H, 1''-H^b), 4.47 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 5.2-5.3 (1 H, m, 2''-H), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 7.32 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.22 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.09 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.8 (8-Me), 20.9, 21.0 (8-Me, C-3''), 22.4 (1-Me), 24.8 (C-5), 25.9 (C-1), 28.4 (CMe₃), 29.0, 29.1 (C-8), 35.1 (C-6), 37.5 (C-2), 45.8 (CH₂N), 48.2 (C-4), 70.4, 70.6 (C-2''), 71.3 (C-1''), 75.6, 75.7 (C-3), 79.7 (CMe₃), 121.0 (C-5'), 125.2 (C-3'), 137.7 (C-4'), 150.4 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.8 (C-6'), 164.7 (CO₂); m/z (EI) 448 (2) [M⁺], 393 (21), 57 (100); HR-MS (EI-MS) für C₂₅H₄₀N₂O₅: ber. 448.29372, gef. 448.29320.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-3''-(+)-neomenthyloxyprop-1''-ylester
(**169h**)

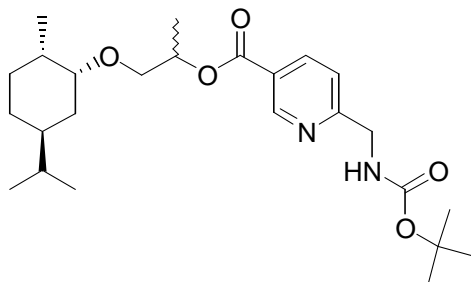


Summenformel: C₂₅H₄₀N₂O₅

Molekulargewicht: 448.60 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169h** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), 3-(+)-Neomenthoxypropan-1-ol (130 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 230 mg (0.51 mmol, 92%); farbloses Öl; *R*_f = 0.24 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3355, 2946, 2921, 2868, 1720, 1599, 1506, 1456, 1390, 1365, 1274, 1168, 1108, 1023, 936, 866, 757; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-0.9 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2-H^a, 4-H, 6-H^a), 1.2-1.4 (10 H, m, CMe₃, 5-H^a), 1.5-1.7 (4 H, m, 1-H, 5-H^b, 6-H^b, 8-H), 1.9-2.0 (3 H, m, 2-H^b, 2''-H), 3.2-3.3 (1 H, m, 3''-H^a), 3.5-3.6 (1 H, m, 3-H), 3.6-3.7 (1 H, m, 3''-H^b), 4.3-4.5 (4 H, m, CH₂N, 1''-H), 5.7-5.8 (1 H, m, NH), 7.29 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.17 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.05 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 20.8 (8-Me), 21.0 (8-Me), 22.3 (1-Me), 24.8 (C-5), 25.9 (C-1), 28.2 (CMe₃), 28.9 (C-8), 29.4 (C-2''), 35.1 (C-6), 37.4 (C-2), 45.7 (CH₂N), 48.1 (C-4), 62.7 (C-1''), 63.8 (C-3''), 75.1 (C-3), 79.5 (CMe₃), 120.9 (C-5'), 124.8, (C-3'), 137.5 (C-4'), 150.2 (C-2'), 155.8 (OCON), 162.0 (C-6'), 165.0 (CO₂); *m/z* (EI) 448 (2) [M⁺], 393 (36), 374 (12), 253 (15), 237 (20), 219 (26), 161 (24), 106 (23), 83 (22), 69 (23), 57 (100), 41 (85); HR-MS (EI-MS) für C₂₅H₄₀N₂O₅: ber. 448.29372, gef. 448.29320.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-1''-(-)-carvomenthoxyprop-2''-ylester
(**169i**)



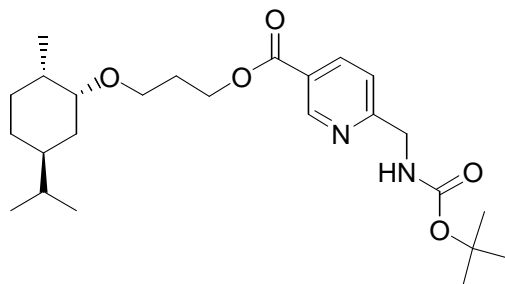
Summenformel: $C_{25}H_{40}N_2O_5$

Molekulargewicht: 448.60 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169i** aus **159** (118 mg, 0.47 mmol), Et_3N (76 μ l, 0.51 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (84 μ l, 0.51 mmol), 1-(-)-Carvomenthoxypropan-2-ol (100 mg, 0.47 mmol) und DMAP (116 mg, 0.93 mmol) erhalten.

Ausbeute: 160 mg (0.36 mmol, 77%); farbloses Öl; $R_f = 0.44$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3353, 2955, 2927, 2870, 1718, 1599, 1503, 1453, 1365, 1275, 1167, 1114, 1023, 758; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.7-0.9 (12 H, m, 3 x Me, Terpen-H), 1.0-1.7 (18 H, m, Terpen-H, 3''-H), 1.9-2.0 (1 H, m, 3-H^b), 2.7-2.8 (1 H, m, 2-H), 3.4-3.5 (1 H, m, 1''-H^a), 3.6-3.8 (1 H, m, 1''-H^b), 4.43 (2 H, d, 3J 5.5 Hz, CH_2N), 5.1-5.3 (1 H, m, 2'-H), 5.6-5.8 (1 H, m, NH), 7.30 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.19 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.07 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 16.7, 16.8, 18.5, 18.6, 19.6, 19.7 (4 x Me), 28.3 (CMe_3), 28.7 (C-5), 32.5 (C-8), 33.4 (C-6), 34.5 (C-3), 38.3, 38.4 (C-1), 42.8 (C-4), 45.7 (CH_2N), 70.9, 71.2, 71.3 (C-1'', C-2''), 79.5 (CMe_3), 85.0, 85.3 (C-2), 120.9 (C-5'), 125.0 (C-3'), 137.7 (C-4'), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 164.6 (CO_2); m/z (EI) 448 (7) [M^+], 393 (85), 375 (26), 197 (32), 179 (50), 152 (61), 135 (55), 57 (100), 41 (68); HR-MS (EI-MS) für $C_{25}H_{40}N_2O_5$: ber. 448.29372, gef. 448.29330.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-3''-(-)-carvomenthoxyprop-1''-ylester
(**169j**)

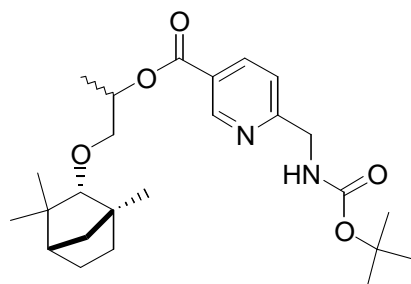


Summenformel: C₂₅H₄₀N₂O₅

Molekulargewicht: 448.60 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169j** aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), 3-(-)-Carvomenthoxypropan-1-ol (163 mg, 0.76 mmol) und DMAP (155 mg, 1.28 mmol) erhalten. Ausbeute: 240 mg (0.54 mmol, 86%); farbloses Öl; *R*_f = 0.20 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3356, 2955, 2925, 2869, 1718, 1599, 1503, 1454, 1390, 1366, 1275, 1166, 1109, 1023, 937, 758; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-1.7 (26 H, m, Terpen-H, CMe₃), 1.9-2.0 (3 H, m, 2''-H, 3-H^b), 2.66 (1 H, dt, ³*J* 4.0 Hz, ³*J* 10.3 Hz, 2-H), 3.3-3.5 (1 H, m, 3''-H^a), 3.6-3.8 (1 H, m, 3''-H^b), 4.3-4.5 (4 H, m, CH₂N, 1''-H), 5.8-6.0 (1 H, m, NH), 7.29 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.16 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.04 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 18.5 (1-Me), 19.5 (8-Me), 19.6 (8-Me), 28.2 (CMe₃), 28.6 (C-5), 29.3 (C-2''), 32.4 (C-8), 33.3 (C-6), 34.5 (C-3), 38.3 (C-1), 42.7 (C-4), 45.6 (CH₂N), 62.5 (C-1''), 64.6 (C-3''), 79.3 (CMe₃), 84.5 (C-2), 120.8 (C-5'), 124.6 (C-3'), 137.5 (C-4'), 150.1 (C-2'), 155.8 (OCON), 162.1 (C-6'), 164.8 (CO₂); *m/z* (EI) 448 (4) [M⁺], 393 (98), 375 (36), 349 (43), 237 (70), 57 (100).

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-1''-(+)-fenchyloxyprop-2''-ylester (**169k**)

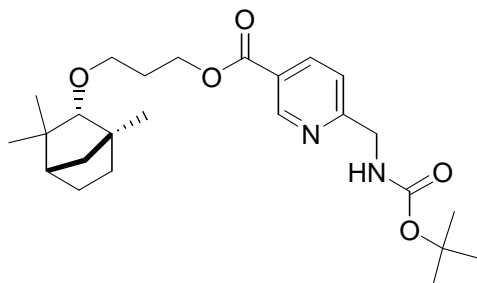


Summenformel: C₂₅H₃₈N₂O₅

Molekulargewicht: 446.59 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169k** aus **159** (90 mg, 0.36 mmol), Et₃N (59 µl, 0.47 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (65 µl, 0.47 mmol), 1-(+)-Fenchyloxypropan-2-ol (77 mg, 0.36 mmol) und DMAP (90 mg, 0.73 mmol) erhalten. Ausbeute: 131 mg (0.29 mmol, 81%); farbloses Öl; $R_f = 0.35$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3357, 2952, 2869, 1716, 1599, 1502, 1457, 1365, 1276, 1251, 1166, 1113, 1096, 1023, 859, 759, 733; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-1.0 (11 H, m, Terpen-H), 1.2-1.4 (14 H, m, Terpen-H, 3''-H, CMe₃), 1.5-1.7 (3 H, m, Terpen-H), 2.84 (1 H, s, 2-H), 3.4-3.7 (2 H, m, 1''-H), 4.43 (2 H, d, ³*J* 5.5 Hz, CH₂N), 5.1-5.3 (1 H, m, 2''-H), 5.7-5.8 (1 H, m, NH), 7.30 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.20 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.7 (C-3''), 19.9, 20.0 (3-Me), 20.5 (3-Me), 25.7 (C-5), 26.0 (C-6), 28.1, 28.3 (CMe₃), 31.5, 31.6 (1-Me), 39.5 (C-3), 41.2 (C-7), 45.7 (CH₂N), 48.6 (C-4), 49.1 (C-1), 71.1, 71.2 (C-2''), 73.9, 74.0 (C-1''), 79.6 (CMe₃), 93.5, 93.6 (C-2), 121.0 (C-5'), 125.1 (C-3'), 137.7 (C-4'), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 164.5 (CO₂); *m/z* (EI) 446 (17) [M⁺], 390 (35), 237 (44), 179 (31), 136 (60), 106 (43), 81 (75), 57 (100), 41 (43); HR-MS (EI-MS) für C₂₅H₃₈N₂O₅: ber. 446.27807, gef. 446.27837.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-3''-(+)-fenchyloxyprop-1''-ylester (169l)



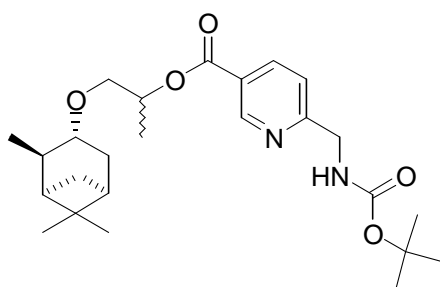
Summenformel: C₂₅H₃₈N₂O₅

Molekulargewicht: 446.59 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169l** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), 3-(+)-Fenchyloxypropan-1-ol (137 mg, 0.65 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 223 mg (0.50 mmol, 89%); farbloses Öl; $R_f = 0.28$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3356, 2954, 2926, 2868, 1718, 1599, 1507, 1458, 1390, 1365, 1275, 1275, 1167, 1113, 1100, 1023, 937, 757; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-1.0 (11 H, m, Terpen-H), 1.2-1.4 (11 H, m, Terpen-H, CMe₃), 1.5-1.7 (3 H, m, Terpen-H), 1.8-2.0 (2 H, m, 2''-H), 2.75 (1 H, s, 2-H), 3.3-3.6 (2 H, m, 3''-H), 4.3-4.5 (4 H, m, CH₂N, 1''-H), 5.8-5.9 (1 H, m, NH),

7.28 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.15 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.02 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 19.8 (3-Me), 20.3 (3-Me), 25.7 (C-5), 25.9 (C-6), 28.2 (CMe_3), 29.4 (C-2''), 31.6 (1-Me), 39.3 (C-3), 41.2 (C-7), 48.5 (C-4), 48.9 (C-1), 62.6 (C-1''), 67.7 (C-3''), 79.4 (CMe_3), 93.2 (C-2), 120.9 (C-5'), 124.7 (C-3'), 137.5 (C-4'), 150.1 (C-2'), 155.8 (OCON), 162.1 (C-6'), 164.9 (CO_2); m/z (EI) 446 (18) [M^+], 390 (54), 373 (33), 224 (68), 136 (75), 81 (100), 57 (87), 41 (49); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$: ber. 446.27807, gef. 446.27830.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-1''-(-)-isopinocampheyloxyprop-2''-ylester (**169m**)

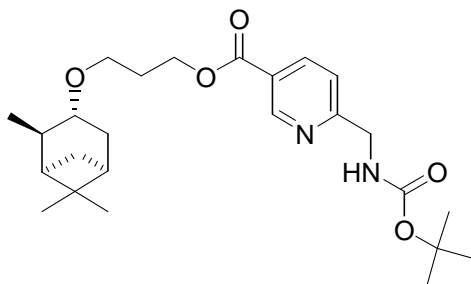


Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$

Molekulargewicht: 446.59 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169m** aus **159** (120 mg, 0.48 mmol), Et_3N (77 μl , 0.56 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (85 μl , 0.56 mmol), 1-Isopinocampheyloxypropan-2-ol (121 mg, 0.57 mmol) und DMAP (118 mg, 0.96 mmol) erhalten. Ausbeute: 196 mg (0.44 mmol, 92%); farbloses Öl; R_f = 0.31 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2978, 2908, 1716, 1598, 1507, 1365, 1274, 1166, 1117, 1093, 1023, 758; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.84 (3 H, s, 6-Me), 0.9-1.1 (4 H, m, 7-H^a, 2-Me), 1.15 (3 H, s, 6-Me), 1.33 (3 H, d, 3J 6.4 Hz, 3''-H), 1.41 (9 H, s, CMe_3), 1.6-1.8 (2 H, m, 1-H, 4-H^a), 1.8-2.0 (2 H, m, 2-H, 5-H), 2.2-2.4 (2 H, m, 4-H^b, 7-H^b), 3.4-3.7 (3 H, m, 1''-H, 3-H), 4.45 (2 H, d, 3J 5.5 Hz, CH_2N), 5.2-5.3 (1 H, m, 2''-H), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 7.31 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.21 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.09 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 16.9 (C-3''), 21.3 (2-Me), 23.7 (6-Me), 27.5 (6-Me), 28.3 (CMe_3), 33.3 (C-7), 35.5 (C-4), 38.3 (C-6), 41.3 (C-5), 44.4 (C-2), 45.8 (CH_2N), 47.5 (C-1), 71.0, 71.1 (C-1'') (C-2''), 79.4, 79.6 (C-3), 121.0 (C-5'), 125.1 (C-3'), 137.7 (C-4'), 150.4 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 164.6 (CO_2); m/z (EI) 446 (6) [M^+], 391 (37), 373 (24), 293 (84), 237 (100); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5$: ber. 446.27807, gef. 446.27810.

6'-(*tert*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-3''-(-)-isopinocampheyloxyprop-1''-ylester (**169n**)

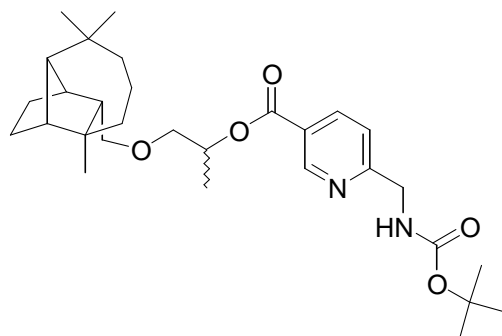


Summenformel: $C_{25}H_{38}N_2O_5$

Molekulargewicht: 446.59 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169n** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et_3N (90 μ l, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 μ l, 0.65 mmol), 3-Isopinocampheyloxypropan-1-ol (130 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 200 mg (0.45 mmol, 80%); farbloses Öl; $R_f = 0.36$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2904, 1718, 1599, 1510, 1365, 1274, 1248, 1166, 1112, 1023, 937, 758; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.80 (3 H, s, 6-Me), 0.91 (1 H, d, 3J 9.7 Hz, 7- H^a), 0.99 (3 H, d, 3J 7.4 Hz, 2-Me), 1.10 (3 H, s, 6-Me), 1.35 (9 H, s, CMe_3), 1.6-1.7 (2 H, m, 1-H, 4- H^a), 1.8-2.0 (4 H, m, 2''-H, 2-H, 5-H), 2.1-2.4 (2 H, m, 4- H^b , 7- H^b), 3.3-3.6 (3 H, m, 3''-H, 3-H), 4.3-4.5 (4 H, m, CH_2N , 1''-H), 5.7-5.9 (1 H, m, NH), 7.27 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.15 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.02 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 21.3 (2-Me), 23.5 (6-Me), 27.4 (6-Me), 28.2 (CMe_3), 29.2 (C-2''), 33.2 (C-7), 35.5 (C-4), 38.2 (C-6), 41.2 (C-5), 44.3 (C-2), 45.7 (CH_2N), 47.4 (C-1), 62.7 (C-1''), 64.8 (C-3''), 79.1 (C-3), 79.4 (CMe_3), 120.9 (C-5'), 124.7 (C-3'), 137.5 (C-4'), 150.2 (C-2'), 155.9 (OCON), 162.1 (C-6'), 164.9 (CO_2); m/z (EI) 446 (7) [M^+], 391 (44), 373 (26), 293 (56), 237 (100); HR-MS (EI-MS) für $C_{25}H_{38}N_2O_5$: ber. 446.27807, gef. 446.27800.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-1''-(-)-isolongifolyloxyprop-2''-ylester
(**169o**)

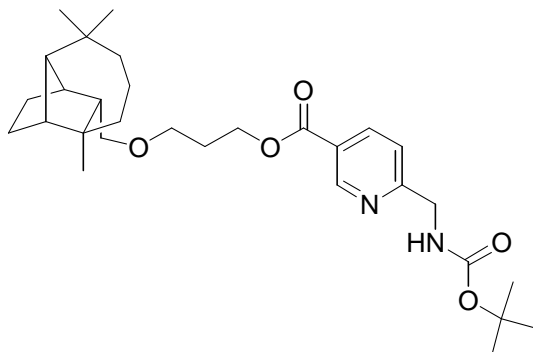


Summenformel: C₃₀H₄₆N₂O₅

Molekulargewicht: 514.71 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169o** aus **159** (70 mg, 0.28 mmol), Et₃N (39 µl, 0.28 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (43 µl, 0.28 mmol), 1-(-)-Isolongifolyloxypropan-2-ol (80 mg, 0.29 mmol) und DMAP (59 mg, 0.48 mmol) erhalten. Ausbeute: 80 mg (0.16 mmol, 57%); farbloses Öl; *R*_f = 0.24 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3356, 2954, 2869, 1717, 1599, 1503, 1454, 1365, 1275, 1252, 1166, 1117, 1023, 937, 861, 758, 730; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-0.8 (3 H, s, Me), 0.8-0.9 (6 H, m, 2 x Me), 0.94 (3 H, s, 3''-H), 1.2-1.7 (11 H, m, Terpen-H), 1.8-1.9 (1 H, m, 3-H), 2.1-2.2 (2 H, m, 1-H, 9-H), 3.3-3.6 (4 H, m, CH₂O, 1''-H), 4.47 (2 H, d, ³*J* 5.5 Hz, CH₂N), 5.2-5.4 (1 H, m, 2''-H), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 7.32 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.24 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.11 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.7, 16.8 (C-3''), 21.4 (C-6), 21.6 (C-10), 23.1 (4-Me), 25.9 (C-11), 28.4 (CMe₃) 29.7 (8-Me), 32.6 (8-Me), 33.3 (C-8), 39.7 (C-5), 40.3 (C-4), 41.2, 41.3 (C-3), 44.2, 44.3 (C-7), 45.6, 45.7 (C-1, CH₂N), 46.8, 46.9 (C-9), 61.7 (C-2), 70.3, 70.4 70.7, 70.8 (C-2'', CH₂O), 73.2, 73.3 (C-1''), 121.1 (C-5'), 125.2 (C-3'), 137.8 (C-4'), 150.4 (C-2'), 161.8 (C-6'), 164.6 (CO₂); *m/z* (EI) 514 (10) [M⁺], 459 (100), 441 (16), 255 (16), 153 (29), 57 (54); HR-MS (EI-MS) für C₃₀H₄₆N₂O₅: ber. 514.34067, gef. 514.34100.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-3''-(-)-isolongifolyloxyprop-1''-ylester
(**169p**)



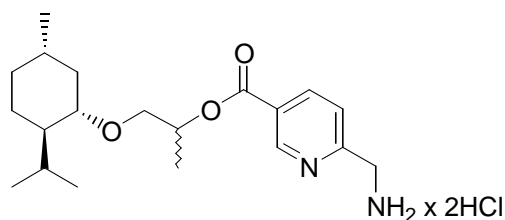
Summenformel: C₃₀H₄₆N₂O₅

Molekulargewicht: 514.71 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **169p** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.65 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol), 3-(-)-Isolongifolyloxypropan-1-ol (173 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 240 mg (0.47 mmol, 84%); farbloses Öl; *R*_f = 0.22 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3385, 2956, 2868, 1719, 1599, 1503, 1455, 1365, 1275, 1244, 1167, 1107, 1047, 1023, 937, 758; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.80 (3 H, s, Me), 0.92 (3 H, s, Me), 0.96 (3 H, s, Me), 1.1-1.7 (20 H, m, CMe₃, Terpen-H), 1.8-1.9 (1 H, m, 3-H), 1.9-2.1 (2 H, m, 2''-H), 2.1-2.2 (2 H, m, 1-H, 9-H), 3.41 (2 H, d, ³*J* 7.3 Hz, CH₂O), 3.52 (2 H, t, ³*J* 6.2 Hz, 1''-H), 4.43 (2 H, t, ³*J* 6.4 Hz, 3''-H), 4.48 (2 H, d, ³*J* 5.5 Hz, CH₂N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 7.33 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.23 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.11 (1 H, s, 2'-H); *m/z* (EI) 514 (10) [M⁺], 459, 441 (29), 280 (41), 224 (33), 180 (31), 57 (67). HR-MS (EI-MS) für C₃₀H₄₆N₂O₅: ber. 514.34067, gef. 514.34000.

3.8.4. Synthese der Ammoniumchloride *ent*-170b/c und 170g-p

6'-Aminomethylnicotinsäure-1''-(+)-menthoxyprop-2''-ylester x 2HCl (*ent*-170b)

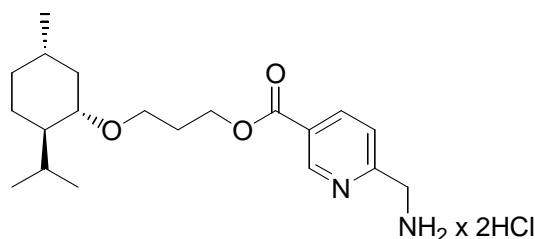


Summenformel: C₂₀H₃₄Cl₂N₂O₃

Molekulargewicht: 421.41 g/mol

ent-69b (160 mg, 0.36 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 150 mg (0.36 mmol, 100%); farbloses Öl; v_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2953, 2919, 2868, 1724, 1601, 1453, 1369, 1283, 1108, 1065, 755; m/z (EI) 348 (26), $[\text{M}^+ - 2\text{HCl}]$, 193 (62), 138 (70), 83 (65), 28 (100).

6'-Aminomethylnicotinsäure-(+)-menthoxypropylester x 2HCl (ent-170c)

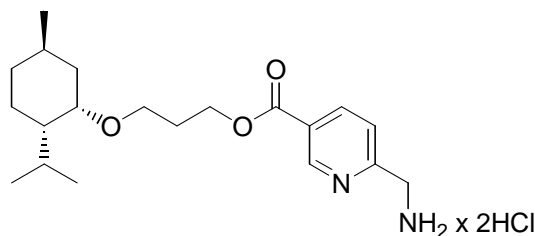


Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$

Molekulargewicht: 421.41 g/mol

ent-69c (160 mg, 0.36 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 150 mg (0.36 mmol, 100%); farbloses Öl; v_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2952, 2919, 2867, 1737, 1644, 1602, 1458, 1290, 1107, 889, 875, 756, 722, 639; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.6-1.6 (16 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.9-2.0 (2 H, m, Propyl- CH_2), 2.0-2.2 (2 H, m, Terpen-H), 3.00 (1 H, dt, 3J 4.0 Hz, 3J 10.3 Hz, 3-H), 3.3-3.5 (1 H, m, OCH^a), 3.7-3.8 (1 H, m, OCH^b), 4.2-4.3 (2 H, m, CH_2N), 4.38 (2 H, t, 3J 6.3 Hz, $\text{CH}_2\text{O}_2\text{C}$), 7.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.37 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH_3), 9.09 (1 H, s, 2'-H);

6'-Aminomethylnicotinsäure-3''-(+)-neomenthyloxyprop-1''-ylester x 2HCl (170h)

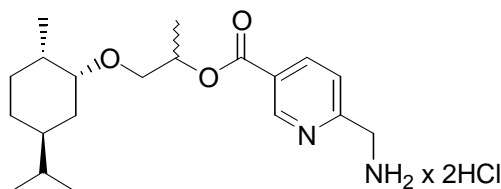


Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$

Molekulargewicht: 421.41 g/mol

169h (230 mg, 0.51 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Dioxan und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 186 mg (0.41 mmol, 80%); farbloser Feststoff; Smp. 144 °C; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2947, 2918, 2867, 2292, 1737, 1644, 1615, 1479, 1459, 1367, 1290, 1086, 987, 888, 873, 756, 722; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.7-0.9 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2- H^a , 4-H, 6- H^a), 1.1-1.3 (1 H, m, 5- H^a), 1.5-1.7 (4 H, m, 1-H, 5- H^b , 6- H^b , 8-H), 1.9-2.0 (3 H, m, 2- H^b , 2''-H), 3.2-3.4 (1 H, m, 3''- H^a), 3.5-3.6 (1 H, m, 3-H), 3.6-3.7 (1 H, m, 3''- H^b), 4.2-4.3 (2 H, m, CH_2N), 4.3-4.4 (2 H, m, 1''-H), 7.68 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.35 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH_3), 9.08 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 20.7 (8-Me), 21.0 (8-Me), 22.3 (1-Me), 24.5 (C-5), 25.6 (C-1), 28.7, 28.8 (C-8, C-2''), 34.6 (C-6), 36.9 (C-2), 42.6 (CH_2N), 47.5 (C-4), 62.5 (C-1''), 63.5 (C-3''), 74.3 (C-3), 122.6 (C-5'), 125.2 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.2 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.4 (CO_2); m/z (EI) 348 (14) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 209 (27), 193 (66), 177 (48), 153 (34), 135 (69), 55 (85), 36 (95), 30 (100); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ (freie Base): ber. 348.24129, gef. 348.24170.

6'-Aminomethylnicotinsäure-1''-(-)-carvomenthoxyp-rop-2''-ylester x 2HCl (170i)



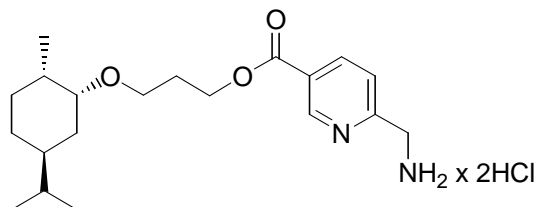
Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$

Molekulargewicht: 421.41 g/mol

169i (160 mg, 0.36 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 152 mg (0.36 mmol, 100%); farbloses Harz; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2955, 2919, 2869, 1727, 1644, 1478, 1462, 1358, 1290, 1086, 889, 757, 723; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.7-0.9 (12 H, m, 3 x Me, Terpen-H), 1.0-1.7 (8 H, m, Terpen-H), 1.9-2.1 (1 H, m, 3- H^b), 2.7-2.9 (1 H, m, 2-H), 3.4-3.6 (1 H, m, 1''- H^a), 4.2-4.4 (2 H, m, CH_2N), 5.1-5.3 (1 H, m, 2'-H), 7.68 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.4-8.6 (3 H, m, NH_3), 9.07 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 16.9, 18.8, 18.9, 20.0, 20.1 (4 x Me), 28.8 (C-5), 32.5 (C-8), 33.4 (C-6), 34.8 (C-3), 38.4 (C-1), 42.6 (CH_2N), 43.1 (C-4), 70.5, 71.1, 71.7, 71.9 (C-1'', C-2''), 84.2, 84.7, 84.8 (C-2), 123.1 (C-5'), 125.9 (C-3'), 138.1 (C-

4'), 149.7 (C-2'), 158.4 (C-6'), 164.5 (CO₂); *m/z* (EI) 348 (25) [*M*⁺ - 2HCl], 193 (74), 153 (47), 135 (100), 83 (80).

6'-Aminomethylnicotinsäure-3''-(-)-carvomenthoxyprop-1''-ylester x 2HCl (170j)

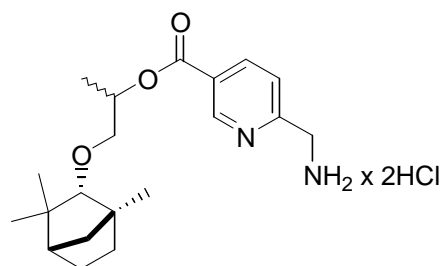


Summenformel: C₂₀H₃₄Cl₂N₂O₃

Molekulargewicht: 421.41 g/mol

169j (240 mg, 0.54 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Dioxan und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 137 mg (0.33 mmol, 61%); farbloses Harz; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2959, 2928, 2854, 1733, 1642, 1462, 1385, 1368, 1291, 1240, 1141, 1114, 1080, 890, 874, 757, 724; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-1.7 (15 H, m, Terpen-H), 1.9-2.1 (3 H, m, 2''-H, 3-H^b), 2.6-2.8 (1 H, m, 2-H), 3.3-3.5 (1 H, m, 3''-H^a), 3.7-3.9 (1 H, m, 3''-H^b), 4.4-4.6 (2 H, m, CH₂N), 5.2-5.4 (2 H, m, 1''-H), 8.7-9.5 (6 H, m, 2'-H, 4'-H, 5'-H, NH₃); *m/z* (EI) 348 (24) [*M*⁺ - 2HCl], 305 (17), 209 (26), 193 (100), 153 (38), 135 (81); HR-MS (EI-MS) für C₂₀H₃₂N₂O₃ (freie Base): ber. 348.24129, gef. 348.24080.

6'-Aminomethylnicotinsäure-1''-(+)-fenchyloxyprop-2''-ylester x 2HCl (170k)



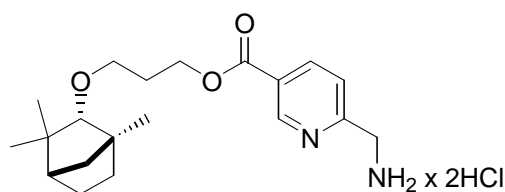
Summenformel: C₂₀H₃₂Cl₂N₂O₃

Molekulargewicht: 419.39 g/mol

169k (130 mg, 0.29 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 122 mg (0.29 mmol, 100%); farbloses Harz; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2949, 2868, 1724, 1601, 1460, 1359, 1279, 1116, 1095, 1078, 1024, 759; ¹H-NMR (300 MHz,

DMSO- d_6): δ 0.8-1.1 (11 H, m, Terpen-H), 1.2-1.6 (8 H, m, Terpen-H, 3''-H), 2.93 (1 H, s, 2-H), 3.6-3.8 (2 H, m, 1''-H), 4.2-4.4 (2 H, m, CH₂N), 5.1-5.3 (1 H, m, 2''-H), 7.67 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 8.4-8.6 (3 H, m, NH₃), 9.08 (1 H, s 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 16.3 (C-3''), 19.8 (3-Me), 20.4 (3-Me), 25.5 (C-5), 25.7 (C-6), 31.2, 31.3 (1-Me), 39.1 (C-3), 40.7 (C-7), 42.6 (CH₂N), 48.1 (C-4), 48.8 (C-1), 71.1, 71.3 (C-2''), 73.5 (C-1''), 92.3, 92.6 (C-2), 122.7 (C-5'), 125.5 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.2 (C-2'), 157.9 (C-6'), 163.9 (CO₂); *m/z* (EI) 346 (35) [M⁺ - 2HCl], 193 (60), 180 (45), 135 (100), 81 (85).

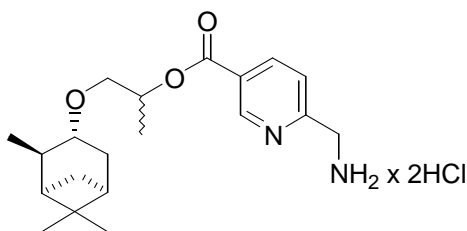
6'-Aminomethylnicotinic acid 3''-(+)-fenchyloxyprop-1''-yl ester x 2HCl (170l)



Summenformel: C₂₀H₃₂Cl₂N₂O₃

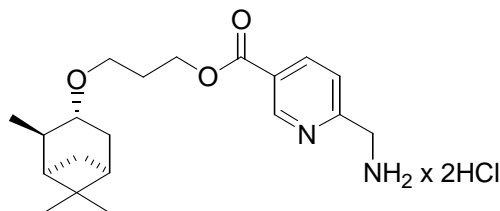
Molekulargewicht: 419.39 g/mol

169l (220 mg, 0.50 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 210 mg (0.50 mmol, 100%); farbloses Harz; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2948, 2925, 2867, 1730, 1644, 1459, 1325, 1285, 1241, 1116, 1096, 1023, 1011, 876, 756, 722; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.8-1.1 (11 H, m, Terpen-H), 1.2-1.7 (5 H, m, Terpen-H), 1.9-2.0 (2 H, m, 2''-H), 2.86 (1 H, s, 2-H), 3.3-3.5 (2 H, m, 1''-H), 4.2-4.5 (4 H, m, CH₂N, 1''-H), 7.67 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.36 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH₃), 9.09 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 19.8 (3-Me), 20.3 (3-Me), 25.5 (C-5), 25.8 (C-6), 29.0 (C-2''), 31.4 (1-Me), 40.8 (C-7), 42.7 (CH₂N), 48.1 (C-4), 48.7 (C-1), 62.5 (C-1''), 67.6 (C-3''), 92.3 (C-2), 122.7 (C-5'), 125.3 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.3 (C-2'), 164.4 (CO₂); *m/z* (EI) 346 (79) [M⁺ - 2HCl], 193 (78), 180 (52), 135 (67), 81 (100).

6'-Aminomethylnicotinsäure-1''-(-)-isopinocampheyloxyprop-2''-ylester x 2HCl (170m)Summenformel: $C_{20}H_{32}Cl_2N_2O_3$

Molekulargewicht: 419.39 g/mol

169m (196 mg, 0.44 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 185 mg (0.44 mmol, 100%); farbloses Harz; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2903, 1724, 1601, 1358, 1281, 1121, 1087, 873, 756; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.8-0.9 (4 H, m, 6-Me, 7- H^a), 1.0-1.1 (3 H, m, 2-Me), 1.17 (3 H, s, 6-Me), 1.31 (3 H, d, 3J 6.4 Hz, 3''-H), 1.6-1.8 (2 H, m, 1-H, 4- H^a), 1.8-2.0 (2 H, m, 2-H, 5-H), 2.2-2.4 (2 H, m, 4- H^b , 7- H^b), 3.5-3.8 (3 H, m, 1''-H, 3-H), 4.2-4.4 (2 H, m, CH_2N), 5.2-5.3 (1 H, m, 2''-H), 7.68 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH_3), 9.07 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 16.5 (C-3''), 21.0 (2-Me), 23.5 (6-Me), 27.3 (6-Me), 33.0 (C-7), 35.2 (C-4), 38.0 (C-6), 40.8 (C-5), 42.6 (CH_2N), 44.0 (C-2), 47.0 (C-1), 70.9, 71.2 (C-1'', C-2''), 78.0, 78.6 (C-3), 122.6 (C-5'), 125.4 (C-3'), 137.6 (C-4'), 149.2 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.0 (CO_2); m/z (EI) 346 (7) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 193 (100), 153 (13), 135 (38); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (freie Base): ber. 346.22564, gef. 346.22560.

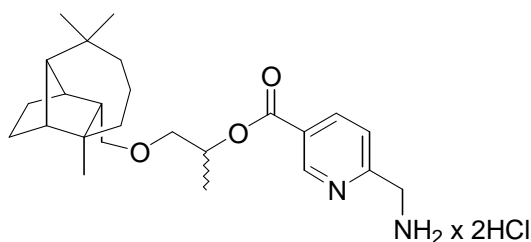
6'-Aminomethylnicotinsäure-3''-(-)-isopinocampheyloxyprop-1''-ylester x 2HCl (170n)Summenformel: $C_{20}H_{32}Cl_2N_2O_3$

Molekulargewicht: 419.39 g/mol

169n (200 mg, 0.45 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 160 mg (0.38 mmol, 84%); farbloser Feststoff; Smp.

150 °C; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2899, 1729, 1647, 1359, 1327, 1294, 1284, 1141, 1098, 970, 885, 761, 722; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.87 (3 H, s, 6-Me), 0.90 (1 H, d, 3J 9.5 Hz, 7- H^a), 1.05 (3 H, d, 3J 7.4 Hz, 2-Me), 1.17 (3 H, s, 6-Me), 1.6-1.8 (2 H, m, 1-H, 4- H^a), 1.8-2.0 (4 H, m, 2''-H, 2-H, 5-H), 2.2-2.4 (2 H, m, 4- H^b , 7- H^b), 3.4-3.7 (3 H, m, 3''-H, 3-H), 4.2-4.3 (2 H, m, CH_2N), 4.42 (2 H, t, 3J 9.5 Hz, 1''-H), 7.69 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.36 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 21.3 (2-Me), 23.5 (6-Me), 27.4 (6-Me), 28.8 (C-2''), 32.9 (C-7), 35.4 (C-4), 38.0 (C-6), 40.8 (C-5), 42.6 (CH_2N), 44.1 (C-2), 47.0 (C-1), 62.7 (C-1''), 64.5 (C-3''), 78.1 (C-3), 122.7 (C-5'), 125.2 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.3 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.4 (CO_2); m/z (EI) 346 (10) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 193 (100), 135 (29); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$ (freie Base): ber. 346.22564, gef. 346.22560.

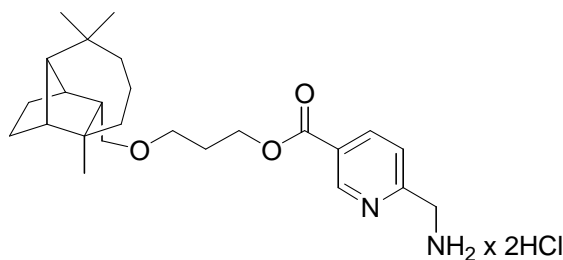
6'-Aminomethylnicotinsäure-1''-(-)-isolongifolyloxyprop-2''-ylester x 2HCl (170o)



Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$

Molekulargewicht: 487.49 g/mol

169o (80 mg, 0.16 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 78 mg (0.16 mmol, 100%); farbloses Harz; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2955, 2866, 1722, 1601, 1472, 1454, 1376, 1361, 1279, 1261, 1118, 1102, 1024, 873, 802, 756; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.7-0.9 (9 H, m, 3 x Me), 0.95 (3 H, s, 3''-H), 1.2-1.7 (11 H, m, Terpen-H), 1.8-1.9 (1 H, m, 3-H), 2.0-2.2 (2 H, m, 1-H, 9-H), 3.6-3.7 (1 H, m, 1''- H^b), 4.2-4.4 (2 H, m, CH_2N), 5.2-5.4 (1 H, m, 2''-H), 7.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.33 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 16.3, 16.4 (C-3''), 21.0 (C-6), 21.1 (C-10), 22.9 (4-Me), 25.6 (C-11), 29.4 (8-Me), 32.5 (8-Me), 32.9 (C-8), 39.9 (C-4), 40.7, 40.8 (C-3), 42.6 (CH_2N), 43.6, 43.7 (C-7), 45.0 (C-1), 46.4, 46.5 (C-9), 61.2 (C-2), 69.2, 69.4, 70.5, 70.7 (C-2'', CH_2O), 72.5, 72.6 (C-1''), 122.5 (C-5'), 125.5 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.3 (C-2'), 157.8 (C-6'), 163.9 (CO_2); m/z (EI) 414 (40) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 180 (58), 136 (100), 36 (42).

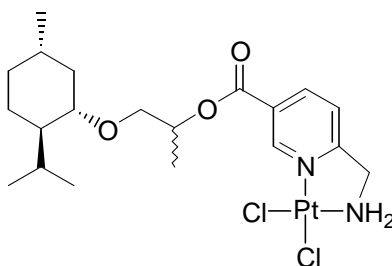
6'-Aminomethylnicotinsäure-3''(-)-isolongifolyloxyprop-1''-ylester x 2HCl (170p)Summenformel: $C_{25}H_{40}Cl_2N_2O_3$

Molekulargewicht: 487.49 g/mol

169p (240 mg, 0.47 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 229 mg (0.47 mmol, 100%); farbloses Harz; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2948, 2865, 1724, 1601, 1472, 1463, 1376, 1361, 1282, 1025, 906, 756, 731; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.75 (3 H, s, Me), 0.89 (3 H, s, Me), 0.92 (3 H, s, Me), 1.2-1.6 (11 H, m, Terpen-H), 1.8-2.2 (5 H, m, 2''-H, 3-H, 1-H, 9-H), 3.3-3.7 (6 H, m, CH_2N , CH_2O , 3''-H), 4.3-4.4 (2 H, m, 1''-H), 8.0-9.0 (6 H, NH_3 , 2'-H, 4'-H, 5'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 21.4 (C-6), 21.5 (C-10), 23.1 (4-Me), 25.8 (C-11), 28.9 (C-2''), 29.6 (8-Me), 32.5 (8-Me), 33.2 (C-8), 39.6 (C-5), 40.3 (C-4), 41.2 (C-3), 42.1 (CH_2N), 44.2 (C-7), 45.5 (C-1), 46.7 (C-9), 61.6 (C-2), 63.7 (C-3'), 66.9 (CH_2O), 70.1 (C-1'), 125.6 (C-5'), 127.3 (C-3'), 141.9 (C-4'), 146.2 (C-2'), 154.2 (C-6'), 162.9 (CO_2);

3.8.5. Synthese der Platinkomplexe ent-171b/c und 171g-p

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-1''(+)-menthoxyprop-2''-ylester]dichloridoplatin(II) (**ent-171b**)

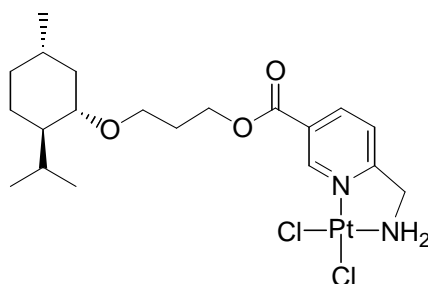
Summenformel: $C_{20}H_{32}Cl_2N_2O_3Pt$

Molekulargewicht: 614.49 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **ent-171b** (154 mg, 0.25 mmol, 71%) aus

ent-170 (152 mg, 0.36 mmol) und K_2PtCl_4 (149 mg, 0.36 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250°C; $C_{20}H_{32}Cl_2N_2O_3Pt$ berechnet: C, 39.1; H, 5.25; N, 4.56%. Gefunden: C, 39.2; H, 5.23; N, 4.54%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3240, 2952, 2919, 2867, 1724, 1621, 1573, 1455, 1406, 1291, 1274, 1147, 1126, 1106, 1054, 753; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.6-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2-H^a, 5-H^a, 6-H^a), 1.1-1.7 (7 H, m, 2''-Me, 1-H, 4-H, 5-H^b, 6-H^b), 2.0-2.2 (2 H, m, 2-H^b, 8-H), 3.0-3.2 (1 H, m, 3-H), 3.5-3.6 (1 H, m, 1''-H^a), 3.8-3.9 (1 H, m, 1''-H^b), 4.49 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH₂N), 5.2-5.4 (1 H, m, 2''-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.92 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.65 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 16.3, 16.4 (8-Me, 2''-Me), 20.7, 20.8 (8-Me), 22.2 (1-Me), 23.6 (C-5), 25.9 (C-8), 31.5 (C-1), 34.8 (C-6), 40.5 (C-2), 48.6 (C-4), 53.7 (CH₂N), 70.5, 71.0 (C-1''), 72.5 (C-2''), 79.5, 79.8 (C-3), 122.5 (C-5'), 127.3 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.1 (C-6'), 170.9 (CO₂); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2441;

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-3''-(+)-menthoxyprop-1''-ylester]dichloridoplatin(II) (**ent-171c**)



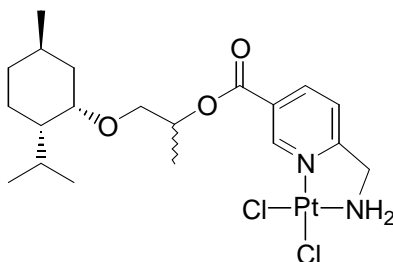
Summenformel: $C_{20}H_{32}Cl_2N_2O_3Pt$

Molekulargewicht: 614.49 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **ent-171c** (148 mg, 0.24 mmol, 67%) aus **ent-170c** (152 mg, 0.36 mmol) und K_2PtCl_4 (149 mg, 0.36 mmol) erhalten. Brauner Feststoff; Smp. 220°C (zers.); $C_{20}H_{32}Cl_2N_2O_3Pt$ berechnet: C, 39.1; H, 5.25; N, 4.56%. Gefunden: C, 39.2; H, 5.23; N, 4.58%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3206, 2954, 2916, 2866, 1727, 1620, 1573, 1447, 1406, 1291, 1272, 1146, 1127, 1108, 751; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.7-1.0 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, Terpen-H), 1.1-1.2 (1 H, m, Terpen-H), 1.3-1.4 (1 H, m, Terpen-H), 1.5-1.7 (2 H, m, Terpen-H), 2.0-2.1 (2 H, m, Propyl-CH₂), 2.1-2.2 (2 H, m, Terpen-H), 3.09 (1 H, dt, 3J 4.0 Hz, 3J 10.3 Hz, 3-H), 3.7-3.9 (1 H, m, OCH), 4.4-4.6 (4 H, m, CH₂N, CH₂O₂C), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 16.3 (8-Me), 20.8 (8-Me), 22.2 (1-Me), 23.6 (C-5), 25.9

(C-8), 29.6 (C-2''), 31.5 (C-1), 34.8 (C-6), 40.6 (C-2), 48.7 (C-4), 53.7 (CH₂N), 63.5 (C-1'), 64.4 (C-3''), 79.2 (C-3), 122.6 (C-5'), 127.2 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.4 (C-2'), 163.4 (C-6'), 170.9 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 348 (9), 209 (16), 193 (52), 135 (72), 36 (100).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-1''-(+)-neomenthoxyprop-2''-ylester]dichloridoplatin(II)
(171g)

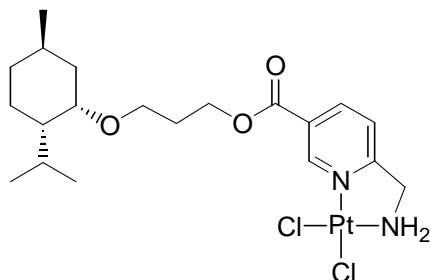


Summenformel: C₂₀H₃₂Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 614.49 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171g** (17 mg, 0.028 mmol, 51%) aus **169g** (25 mg, 0.056 mmol) nach Behandlung mit 50% TFA/DCM und K₂PtCl₄ (23 mg, 0.055 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. >250°C; C₂₀H₃₂Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 39.1; H, 5.25; N, 4.56%. Gefunden: C, 39.2; H, 5.27; N, 4.58%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3247, 2920, 2866, 1723, 1622, 1573, 1454, 1406, 1291, 1274, 1147, 1127, 1094, 1054, 1044, 753; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.7-0.9 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2-H^a, 4-H, 6-H^a), 1.2-1.7 (8 H, m, 3''-H, 1-H, 5-H, 6-H^b, 8-H), 2.0-2.1 (1 H, m, 2-H^b), 3.6-3.8 (2 H, m, 3-H, 1''-H^b), 4.48 (2 H, t, ³J 6.0 Hz, CH₂N), 5.2-5.4 (1 H, m, 2''-H), 6.2-6.4 (2 H, m, NH₂), 8.65 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.89 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 16.4 (8-Me), 20.9 (8-Me, C-3''), 22.2 (1-Me), 25.0, 25.1 (C-5), 26.1, 26.2 (C-1), 29.3 (C-8), 35.3 (C-6), 37.5, 37.6 (C-2), 48.2 (C-4), 53.7 (CH₂N), 70.5, 70.8 (C-2''), 72.4 (C-1''), 75.5, 75.9 (C-3), 122.5 (C-5'), 127.4 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.6 (C-2'), 163.1 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 348 (21), 193 (85), 135 (100).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-3''-(+)-neomenthoxyprop-1''-ylester]dichloridoplatin(II)
(171h)

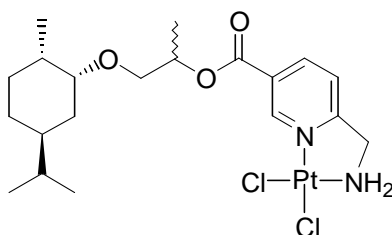


Summenformel: C₂₀H₃₂Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 614.49 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171h** (190 mg, 0.31 mmol, 76%) aus **170h** (173 mg, 0.41 mmol) und K₂PtCl₄ (170 mg, 0.41 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. >250°C; C₂₀H₃₂Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 39.1; H, 5.25; N, 4.56%. Gefunden: C, 39.0; H, 5.23; N, 4.53%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3247, 2944, 2918, 2865, 1729, 1621, 1574, 1455, 1406, 1292, 1273, 1143, 1125, 1056, 751; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.7-0.9 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me, 2-H^a, 4-H, 6-H^a), 1.2-1.4 (1 H, m, 5-H^a), 1.5-1.7 (4 H, m, 1-H, 5-H^b, 6-H^b, 8-H), 2.0-2.1 (3 H, m, 2-H^b, 2''-H), 3.3-3.5 (1 H, m, 3''-H^a), 3.6-3.7 (1 H, m, 3-H), 3.7-3.9 (1 H, m, 3''-H^b), 4.4-4.6 (4 H, m, CH₂N, 1''-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.92 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 20.8 (8-Me), 21.0 (8-Me), 22.2 (1-Me), 25.1 (C-5), 26.2 (C-1), 29.3 (C-8), 35.3 (C-6), 37.6 (C-2), 48.4 (C-4), 53.7 (CH₂N), 63.5 (C-1''), 64.1 (C-3''), 75.2 (C-3), 122.6 (C-5'), 127.1 (C-3'), 138.8 (C-4'), 146.4 (C-2'), 163.4 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 348 (8), 193 (18), 135 (22), 55 (36), 30 (100).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-1''-carvomenthoxyp-2''-ylester]dichloridoplatin(II)
(171i)

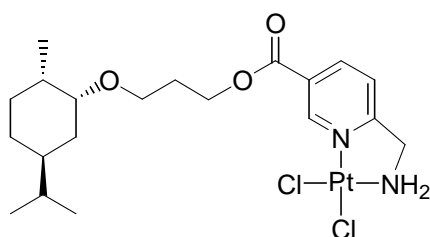


Summenformel: C₂₀H₃₂Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 614.49 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171i** (147 mg, 0.24 mmol, 67%) aus **170i** (152 mg, 0.36 mmol) und K_2PtCl_4 (149 mg, 0.36 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250 °C; $C_{20}H_{32}Cl_2N_2O_3Pt$ berechnet: C, 39.1; H, 5.25; N, 4.56%. Gefunden: C, 39.2; H, 5.28; N, 4.58%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3241, 2953, 2922, 2869, 1726, 1622, 1573, 1452, 1406, 1367, 1290, 1273, 1146, 1126, 1099, 1054, 753; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.7-0.9 (12 H, m, 3 x Me, Terpen-H), 1.0-1.7 (11 H, m, Terpen-H, 1''-H), 2.0-2.2 (1 H, m, 3-H^b), 2.7-2.9 (1 H, m, 2-H), 3.5-3.7 (1 H, m, 1''-H^a), 3.7-3.9 (1 H, m, 1''-H^b), 4.48 (2 H, t, 3J 6.0 Hz, CH₂N), 5.2-5.4 (1 H, m, 2''-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.92 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.89 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 16.3, 16.4, 18.5, 18.6, 19.5, 19.6, 19.7 (4 x Me), 29.0 (C-5), 33.5 (C-6), 35.0 (C-3), 38.8 (C-1), 42.9 (C-4), 53.7 (CH₂N), 70.9, 71.1 (C-1''), 72.6, 72.8 (C-2''), 84.7, 85.0 (C-2), 122.5 (C-5'), 127.3 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.1 (C-6'), 170.9 (CO₂); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2441; m/z (EI) 348 (14), 193 (43), 138 (68), 83 (100), 55 (47), 36 (54).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-3''-(-)-carvomenthoxyp-rop-1''-ylester]dichloridoplatin(II)
(**171j**)



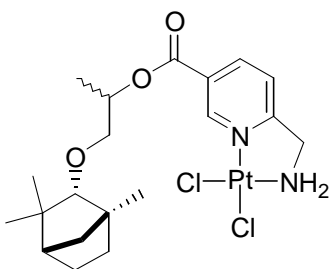
Summenformel: $C_{20}H_{32}Cl_2N_2O_3Pt$

Molekulargewicht: 614.49 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171j** (150 mg, 0.24 mmol, 80%) aus **170j** (127 mg, 0.30 mmol) und K_2PtCl_4 (125 mg, 0.30 mmol) erhalten. Gelbbrauner Feststoff; Smp. 230 °C (zers.); $C_{20}H_{32}Cl_2N_2O_3Pt$ berechnet: C, 39.1; H, 5.25; N, 4.56%. Gefunden: C, 39.0; H, 5.23; N, 4.54%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3230, 2953, 2922, 2865, 1728, 1620, 1573, 1463, 1405, 1290, 1273, 1105, 751; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.7-1.7 (17 H, m, Terpen-H), 2.0-2.2 (3 H, m, 2''-H, 3-H^b), 2.7-2.9 (1 H, m, 2-H), 3.4-3.6 (1 H, m, 3''-H^a), 3.8-3.9 (1 H, m, 3''-H^b), 4.4-4.6 (4 H, m, CH₂N, 1''-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 18.6 (1-Me), 19.5 (8-Me), 19.7 (8-Me), 28.9 (C-5), 29.6 (C-2''), 32.8 (C-8), 33.6 (C-6), 35.0 (C-3), 38.8 (C-1), 43.0 (C-4), 53.7 (CH₂N), 63.5 (C-1''), 64.7 (C-3''), 84.4 (C-2), 122.6 (C-5'),

127.2 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.4 (C-2'), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2441; *m/z* (EI) 348 (21), 305 (18), 209 (25), 193 (100), 153 (37), 135 (85), 83 (27), 55 (29), 36 (37).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-(+)-1''-fenchyloxyprop-2''-ylester]dichloridoplatin(II)
(**171k**)

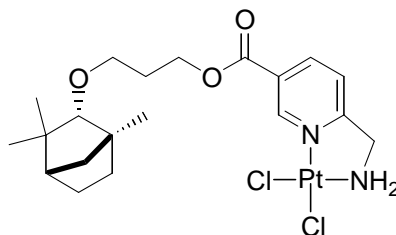


Summenformel: C₂₀H₃₀Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 612.48 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171k** (141 mg, 0.23 mmol, 79%) aus **170k** (122 mg, 0.29 mmol) und K₂PtCl₄ (122 mg, 0.29 mmol) erhalten. Brauner Feststoff; Smp. > 250 °C; C₂₀H₃₀Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 39.2; H, 4.94; N, 4.57%. Gefunden: C, 39.1; H, 4.91; N, 4.54%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3242, 2952, 2867, 1722, 1622, 1572, 1460, 1406, 1354, 1291, 1275, 1148, 1126, 1109, 1096, 1055, 753; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.8-1.1 (11 H, m, Terpen-H), 1.3-1.7 (8 H, m, Terpen-H, 3''-H), 3.0-3.1 (1 H, m, 2-H), 3.5-3.6 (1 H, m, 1''-H^a), 3.7-3.8 (1 H, m, 1''-H^b), 4.48 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N), 5.2-5.3 (1 H, m, 2''-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.65 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.89 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 16.2, 16.3 (C-3''), 19.8 (3-Me), 20.6 (3-Me), 26.0 (C-5), 26.1 (C-6), 31.3 (1-Me), 39.6 (C-3), 41.2 (C-7), 48.9 (C-4), 49.4 (C-1), 53.7 (CH₂N), 72.5, 72.7 (C-2''), 74.1 (C-1''), 93.2, 93.6 (C-2), 122.5 (C-5'), 127.3 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.1 (C-6'), 170.9 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2441; *m/z* (EI) 346 (65), 193 (100), 135 (99), 121 (47), 81 (100).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-3''-(+)-fenchylxyprop-1''-ylester]dichloridoplatin(II)
(171l)

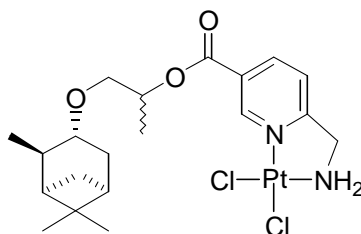


Summenformel: C₂₀H₃₀Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 612.48 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171l** (266 mg, 0.44 mmol, 88%) aus **170l** (210 mg, 0.50 mmol) und K₂PtCl₄ (207 mg, 0.50 mmol) erhalten. Brauner Feststoff; Smp. 243 °C (zers.); C₂₀H₃₀Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 39.2; H, 4.94; N, 4.57%. Gefunden: C, 39.1; H, 4.92; N, 4.55%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3243, 2951, 2923, 1726, 1622, 1572, 1460, 1406, 1292, 1274, 1147, 1118, 1100, 1055, 753; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.8-1.1 (11 H, m, Terpen-H), 1.2-1.7 (5 H, m, Terpen-H), 2.0-2.1 (2 H, m, 2''-H), 2.94 (1 H, s, 2-H), 3.5-3.6 (1 H, m, 3''-H^a), 3.6-3.8 (1 H, m, 3''-H^b), 4.4-4.6 (4 H, m, CH₂N, 1''-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 19.8 (3-Me), 20.4 (3-Me), 26.0 (C-5), 26.2 (C-6), 29.6 (C-2''), 31.5 (1-Me), 39.6 (C-3), 41.2 (C-7), 49.0 (C-4), 49.3 (C-1), 53.7 (CH₂N), 63.5 (C-1''), 68.2 (C-3''), 93.1 (C-2), 122.6 (C-5'), 127.1 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.4 (C-2'), 163.5 (C-6'), 170.9 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2441; *m/z* (EI) 346 (12), 193 (23), 136 (44), 81 (100), 36 (46).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-1''-(-)-isopinocampheylxyprop-2''-ylester]dichloridoplatin(II) (171m)

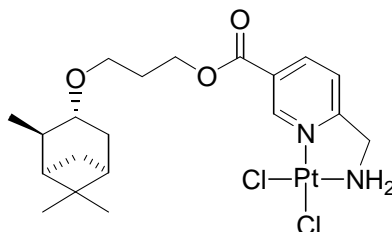


Summenformel: C₂₀H₃₀Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 612.48 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171m** (152 mg, 0.25 mmol, 60%) aus **170m** (178 mg, 0.43 mmol) und K_2PtCl_4 (139 mg, 0.42 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 219-222°C (zers.); $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_3Pt$ berechnet: C, 39.2; H, 4.94; N, 4.57%. Gefunden: C, 39.3; H, 4.96; N, 4.59%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3238, 2907, 1725, 1620, 1573, 1452, 1406, 1366, 1291, 1275, 1147, 1128, 1095, 1055, 753; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.8-1.0 (4 H, m, 6-Me, 7- H^a), 1.0-1.1 (3 H, m, 2-Me), 1.19 (3 H, s, 6-Me), 1.39 (3 H, d, 3J 6.4 Hz, 3''-H), 1.7-1.8 (2 H, m, 1-H, 4- H^a), 1.8-2.0 (2 H, m, 2-H, 5-H), 2.2-2.3 (1 H, m, 7- H^b), 2.3-2.5 (1 H, m, 4- H^b), 3.6-3.8 (3 H, m, 1''-H, 3-H), 4.48 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 5.2-5.4 (1 H, m, 2''-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.91 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.89 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 16.4 (C-3''), 21.2, 21.3 (2-Me), 23.5 (6-Me), 27.4 (6-Me), 33.4 (C-7), 35.9 (C-4), 38.5 (C-6), 41.6 (C-5), 44.8 (C-2), 47.8 (C-1), 53.7 (CH_2N), 71.0, 71.2 (C-1''), 72.3, 72.5 (C-2''), 79.1, 79.4 (C-3), 122.5 (C-5'), 127.3 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.1 (C-6'), 170.8 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2440; m/z (EI) 193 (7), 121 (100), 93 (12), 79 (11).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-3''-(-)-isopinocampheoxyprop-1''-ylester]dichlorido-platin(II) (**171n**)



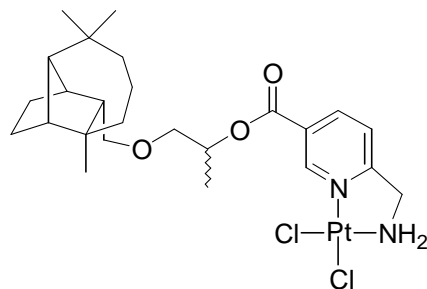
Summenformel: $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_3Pt$

Molekulargewicht: 612.48 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171n** (158 mg, 0.26 mmol, 77%) aus **170n** (143 mg, 0.34 mmol) und K_2PtCl_4 (141 mg, 0.34 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. >250°C; $C_{20}H_{30}Cl_2N_2O_3Pt$ berechnet: C, 39.2; H, 4.94; N, 4.57%. Gefunden: C, 39.3; H, 4.91; N, 4.54%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3249, 2921, 1726, 1620, 1573, 1406, 1296, 1275, 1146, 1098, 751; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.91 (3 H, s, 6-Me), 0.96 (1 H, d, 3J 9.5 Hz, 7- H^a), 1.10 (3 H, d, 3J 7.4 Hz, 2-Me), 1.20 (3 H, s, 6-Me), 1.7-1.8 (2 H, m, 1-H, 4- H^a), 1.9-2.1 (4 H, m, 2''-H, 2-H, 5-H), 2.2-2.5 (2 H, m, 4- H^b , 7- H^b), 3.5-3.7 (3 H, m, 3''-H, 3-H), 4.4-4.6 (4 H, m, CH_2N , 1''-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.91 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 21.3 (2-Me), 23.6 (6-Me), 27.4

(6-Me), 28.9 (C-2''), 33.3 (C-7), 35.9 (C-4), 38.5 (C-6), 41.6 (C-5), 44.9 (C-2), 47.8 (C-1), 53.7 (CH₂N), 63.6 (C-1'), 65.0 (C-3''), 78.9 (C-3), 122.6 (C-5'), 127.2 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.4 (C-2'), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 346 (4), 193 (92), 161 (52), 121 (70), 93 (100), 81 (35), 43 (91).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-1''-isolongifolyloxyprop-2''-ylester]dichloridoplatin(II)
(171o)

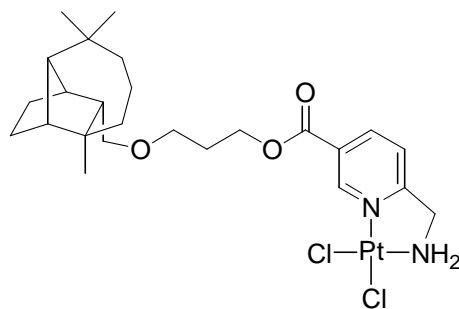


Summenformel: C₂₅H₃₈Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 680.60 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171o** (66 mg, 0.097 mmol, 61%) aus **170o** (78 mg, 0.16 mmol) und K₂PtCl₄ (66 mg, 0.16 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 248°C (zers.); C₂₅H₃₈Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 44.1; H, 5.63; N, 4.12%. Gefunden: C, 44.2; H, 5.65; N, 4.15%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3240, 2951, 1725, 1620, 1573, 1455, 1406, 1376, 1361, 1275, 1128, 1100, 1055, 752; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.7-1.0 (9 H, m, 3 x Me), 1.2-1.7 (14 H, m, 3''-H, Terpen-H), 1.8-1.9 (1 H, m, 3-H), 2.0-2.2 (2 H, m, 1-H, 9-H), 3.6-3.7 (1 H, m, 1''-H^b), 4.4-4.5 (2 H, m, CH₂N), 5.3-5.4 (1 H, m, 2''-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.65 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 16.3 (C-3''), 21.5 (C-6), 21.6 (C-10), 23.1 (4-Me), 26.1 (C-11), 32.5 (8-Me), 33.4 (C-8), 40.0, 40.5 (C-4), 41.5, 41.6 (C-3), 44.5 (C-7), 45.8 (C-1), 53.7 (CH₂N), 62.0 (C-2), 70.0, 70.2, 71.9, 72.0 (C-2'', CH₂O), 73.2, 73.3 (C-1''), 122.5 (C-5'), 127.4 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.6 (C-2'), 163.1 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2442; *m/z* (EI) 610 (2), 414 (26), 399 (6), 205 (24), 180 (32), 153 (40), 136 (67), 109 (43), 36 (100).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-3''-(-)-isolongifolyloxyprop-1''-ylester]dichloridoplatin(II)
(171p)



Summenformel: C₂₅H₃₈Cl₂N₂O₃Pt

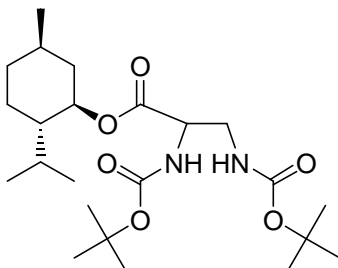
Molekulargewicht: 680.60 g/mol

Analog zur Synthese von **171a** wurde Verbindung **171p** (152 mg, 0.22 mmol, 50%) aus **170p** (210 mg, 0.44 mmol) und K₂PtCl₄ (183 mg, 0.44 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. >250°C; C₂₅H₃₈Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 44.1; H, 5.63; N, 4.12%. Gefunden: C, 44.0; H, 5.61; N, 4.10%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2951, 1730, 1403, 1290, 1126, 751; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.85 (3 H, s, Me), 0.94 (3 H, s, Me), 0.99 (3 H, s, Me), 1.2-1.8 (20 H, m, CMe₃, Terpen-H), 1.8-1.9 (1 H, m, 3-H), 1.9-2.1 (2 H, m, 2''-H), 2.1-2.2 (2 H, m, 1-H, 9-H), 3.4-3.5 (2 H, m, CH₂O), 3.60 (2 H, t, ³*J* 6.1 Hz, 1''-H), 4.4-4.6 (4 H, m, 3''-H, CH₂N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH), 7.91 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.86 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 21.5 (C-6), 21.7 (C-10), 23.1 (4-Me), 26.1 (C-11), 29.6 (8-Me), 32.5 (8-Me), 33.4 (C-8), 40.0 (C-5), 40.5 (C-4), 44.5 (C-7), 45.8 (C-1), 47.3 (C-9), 53.7 (CH₂N), 62.0 (C-2), 63.5 (C-3'), 67.2 (CH₂O), 69.6 (C-1'), 122.6 (C-5'), 127.2 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.4 (C-2'), 163.4 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2441; *m/z* (EI) 414 (20), 204 (20), 180 (48), 95 (70), 41 (100).

3.9. 2,3-Diaminopropionsäure- und 2,4-Diaminobuttersäureester-Komplexe

3.9.1. Synthese der Ester 174 und 175

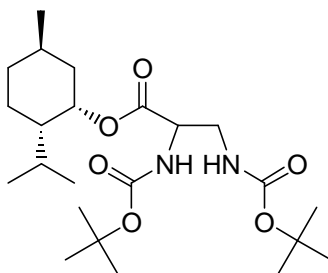
[2,3-(D,L)-Di-tert.-butoxycarbonylamino]propionsäure-(-)-menthylester (**174a**)



Summenformel: C₂₃H₄₂N₂O₆

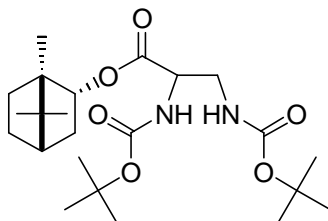
Molekulargewicht: 442.60 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **174a** aus einem Diastereomerenmisch von racemischen **172**^[94] (193 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), (-)-Menthol (112 mg, 0.72 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Ausbeute: 150 mg (0.34 mmol, 54%); farbloses Öl; *R*_f = 0.46 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2954, 2927, 1699, 1510, 1366, 1248, 1161; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.6-2.2 (35 H, m, 2 x CMe₃, Terpen-H), 3.2-3.5 (3 H, m, CH₂N, Terpen-H), 4.2-4.3 (1 H, m, CHN), 4.6-4.7 (1 H, m, OCH), 4.8-4.9 (1 H, m, NH), 5.4-5.5 (1 H, m, NH); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.0, 16.3 (8-Me), 20.9, 21.0, 21.2 (8-Me), 22.1, 22.4 (1-Me), 23.2, 23.3, 23.5 (C-5), 26.0, 26.1, 26.3 (C-8), 28.5 (CMe₃), 31.6, 31.8 (C-1), 34.3, 34.7 (C-6), 40.7, 40.9, 42.7, 45.2 (C-2, CH₂N), 47.0, 50.3 (C-4), 54.4, 54.7 (CHN), 71.7, 76.1 (OCH), 79.9, 80.1 (CMe₃), 155.7, 156.4 (OCON), 170.5 (CO₂); *m/z* (EI) 442 (1) [M⁺], 313 (20), 257 (62), 175 (54), 119 (88), 83 (48), 57 (100).

[2,3-(D,L)-Di-tert.-butoxycarbonylamino]propionsäure-(+)-neomenthylester (174b)Summenformel: C₂₃H₄₂N₂O₆

Molekulargewicht: 442.60 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **174b** aus racemischen **172** (193 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), (+)-Neomenthol (108 mg, 0.69 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Ausbeute: 140 mg (0.32 mmol, 51%); farbloses Öl; *R_f* = 0.56 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2947, 2917, 1700, 1511, 1475, 1366, 1249, 1148, 1026; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-2.0 (36 H, m, Terpen-H, 2 x CMe₃), 3.4-3.5 (2 H, m, CH₂N), 4.3-4.4 (1 H, m, CHN), 4.8-4.9 (1 H, m, NH), 5.2-5.3 (1 H, m, OCH), 5.4-5.5 (1 H, m, NH); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 20.6 (8-Me), 21.0 (8-Me), 22.1 (1-Me), 24.2 (C-5), 25.8 (C-1), 28.0 (CMe₃), 29.0 (C-8), 35.1 (C-6), 39.0 (C-2), 42.6 (CHN), 46.9, 47.9 (C-4), 54.5 (CHN), 73.0 (OCH), 79.9 (CMe₃), 156.3 (OCON), 170.3 (CO₂); *m/z* (EI) 313 (11), 257 (27), 175 (44), 139 (41), 119 (82), 57 (100).

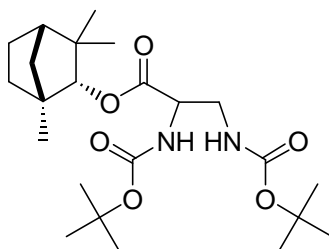
[2,3-(D,L)-Di-tert.-butoxycarbonylamino]propionsäure-(-)-borneylester (174c)Summenformel: C₂₃H₄₀N₂O₆

Molekulargewicht: 440.58 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **174c** aus racemischen **172** (193 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), (-)-Borneol (118 mg, 0.76 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Ausbeute: 170 mg (0.39 mmol, 62%); farbloses Öl; *R_f* = 0.31 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2956,

1704, 1505, 1365, 1247, 1158, 731; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.6-1.9 (33 H, m, 2 x CMe_3 , Terpen-H), 2.2-2.4 (1 H, m, Terpen-H), 3.4-3.5 (2 H, m, CH_2N), 4.2-4.3 (1 H, m, CHN), 4.8-4.9 (1 H, m, OCH), 4.9-5.0 (1 H, m, NH), 5.5-5.6 (1 H, m, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 13.3 (1-Me), 18.7 (7-Me), 19.5 (7-Me), 27.0 (C-5), 27.7, 27.8, 27.9 (C-6), 28.2 (CMe_3), 28.5 (CMe_3), 36.3, 36.4 (C-3), 42.1, 42.3 (CH_2N), 44.7 (C-4), 47.7 (C-7), 48.7, 48.8 (C-1), 54.4 (CHN), 79.5, 79.7 (CMe_3), 81.3, 81.4 (OCH), 155.4, 156.0 (OCON), 170.9, 171.0 (CO_2); m/z (EI) 440 (1) [M^+], 311 (13), 255 (23), 137 (100), 81 (45), 57 (50).

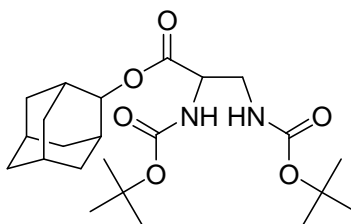
[2,3-(*D,L*)-*Di-tert.-butoxycarbonylamino*]propionsäure-(+)-fenchylester (**174d**)



Summenformel: $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$

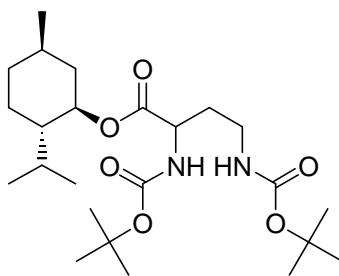
Molekulargewicht: 440.58 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **174d** aus racemischen **172** (193 mg, 0.63 mmol), Et_3N (100 μl , 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 μl , 0.72 mmol), (+)-Fenchol (118 mg, 0.76 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Ausbeute: 220 mg (0.50 mmol, 79%); farbloses Öl; $R_f = 0.33$ (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2957, 2873, 1697, 1510, 1366, 1247, 1159; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.6-1.7 (34 H, m, 2 x CMe_3 , Terpen-H), 3.4-3.5 (2 H, m, CH_2N), 4.2-4.4 (2 H, m, CHN, OCH), 5.0-5.1 (1 H, m, NH), 5.5-5.6 (1 H, m, NH); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 19.4, 19.6 (3-Me), 20.3, 20.4 (3-Me), 25.2, 25.8 (C-5), 26.2, 26.6, 26.7 (C-6), 28.1 (CMe_3), 28.4 (CMe_3), 29.7, 30.8 (1-Me), 39.1, 39.5 (C-3), 41.1, 41.4 (C-7), 42.5 (CH_2N), 48.3 (C-4), 48.5, (C-1), 54.6 (CHN), 79.7, 79.9 (CMe_3), 85.0, 87.7, 87.9 (OCH), 155.6, 156.4 (OCON), 171.3 (CO_2); m/z (EI) 440 (1) [M^+], 311 (11), 255 (25), 137 (100), 81 (34), 57 (50).

[2,3-(D,L)-Di-tert.-butoxycarbonylamino]propionsäure-2-adamantylester (174e)Summenformel: C₂₃H₃₈N₂O₆

Molekulargewicht: 438.57 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **174e** aus racemischem **172** (193 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), *sec*-Adamantanol (116 mg, 0.76 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Ausbeute: 80 mg (0.18 mmol, 29%); farbloses Öl; $R_f = 0.34$ (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2907, 1701, 1507, 1365, 1246, 1159; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.3-2.0 (32 H, m, 2 x CMe₃, Adamantyl-H), 3.51 (2 H, t, ³J 5.3 Hz, CH₂N), 4.3-4.4 (1 H, m, CHN), 4.8-4.9 (1 H, m, NH), 4.9-5.0 (1 H, m, OCH), 5.4-5.5 (1 H, m, NH); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 27.1, 27.3 (CH), 28.5 (CMe₃), 31.9, 32.0 (CH₂, CH), 36.5, 37.5 (CH₂), 42.7 (CH₂N), 54.7 (CHN), 79.0 (OCH), 79.9, 80.2 (CMe₃), 155.7, 156.4 (OCON), 170.3 (CO₂); m/z (EI) 309 (10), 253 (47), 135 (100), 57 (52).

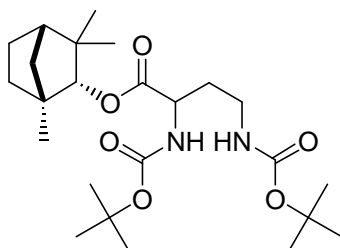
[2,4-(D,L)-Di-tert.-butoxycarbonylamino]buttersäure-(-)-menthylester (175a)Summenformel: C₂₄H₄₄N₂O₆

Molekulargewicht: 456.62 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **175a** aus racemischem **173**^[94] (200 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), (-)-Menthol (108 mg, 0.69 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Ausbeute: 212 mg (0.48 mmol, 76%); farbloses Öl; $R_f = 0.51$ (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2961, 1725, 1687, 1519, 1367, 1171; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-2.1 (38 H, m, Terpen-H, 3-

H, CMe₃), 2.9-3.0 (1 H, m, CH₂N^a), 3.3-3.5 (1 H, m, CH₂N^b), 4.2-4.3 (1 H, m, CHN), 4.6-4.8 (1 H, m, OCH), 5.1-5.3 (2 H, m, 2 x NH); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.0, 16.3, 16.4 (8-Me), 20.9, 21.1, 21.2 (8-Me), 22.2, 22.4 (1-Me), 23.2, 23.3, 23.5 (C-5), 26.0, 26.2, 26.3 (C-8), 28.2, 28.5, 28.6 (CMe₃), 31.6, 31.8 (C-1), 34.1, 34.3, 34.7 (C-6), 36.9 (CH₂), 40.7, 40.9 (C-2), 45.2 (CH₂N), 47.0 (C-4), 50.3, 51.3, 51.6 (CHN), 75.9, 76.1 (OCH), 79.4, 80.2 (CMe₃), 156.1 (OCON), 172.4 (CO₂); *m/z* (EI) 344 (5), 257 (19), 217 (77), 161 (100), 117 (45), 57 (68).

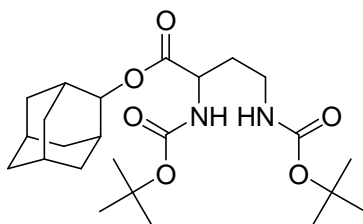
[2,4-(*D,L*)-Di-*tert.*-butoxycarbonylamino]buttersäure-(+)-fenchylester (**175d**)



Summenformel: C₂₄H₄₂N₂O₆

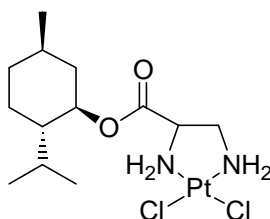
Molekulargewicht: 454.61 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **175d** aus racemischem **173** (200 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), (+)-Fenchol (108 mg, 0.69 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Ausbeute: 80 mg (0.18 mmol, 29%); farbloses Öl; *R_f* = 0.39 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2968, 1718, 1512, 1367, 1251, 1170; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-1.8 (35 H, m, Terpen-H, 3-H^a, CMe₃), 2.0-2.2 (1 H, m, 3-H^b), 2.9-3.0 (1 H, m, CH₂N^a), 3.3-3.5 (1 H, m, CH₂N^b), 4.3-4.4 (2 H, m, CHN, OCH), 5.1-5.3 (2 H, m, 2 x NH); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 19.6 (3-Me), 20.4, 20.6 (3-Me), 25.9, 26.0 (C-5), 26.7 (C-6), 28.2, 28.5, 28.6 (CMe₃), 29.8 (1-Me), 34.2 (CH₂), 37.0 (CH₂N), 39.6 (C-3), 41.5 (C-7), 48.4 (C-4), 48.6 (C-1), 51.2, 51.4 (CHN), 79.4, 80.2 (CMe₃), 87.9 (OCH), 156.2 (OCON), 173.2 (CO₂); *m/z* (EI) 342 (8), 255 (21), 217 (73), 189 (44), 161 (81), 137 (100), 117 (33), 81 (29), 57 (43).

[2,4-(D,L)-Di-tert.-butoxycarbonylamino]buttersäure-2-adamantylester (175e)Summenformel: C₂₄H₄₀N₂O₆

Molekulargewicht: 452.59 g/mol

Analog zur Synthese von **169a** wurde Verbindung **175e** aus racemischem **173** (200 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), *sec*-Adamantanol (116 mg, 0.76 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Ausbeute: 110 mg (0.26 mmol, 41%); farbloses Öl; $R_f = 0.37$ (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2931, 1717, 1517, 1453, 1367, 1251, 1169; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.4-2.0 (34 H, m, 3-H, Adamantyl-H, CMe₃), 2.9-3.0 (1 H, m, CH₂N^a), 3.3-3.4 (1 H, m, CH₂N^b), 4.3-4.4 (1 H, m, CHN), 4.9-5.0 (1 H, m, OCH), 5.1-5.3 (2 H, m, 2 x NH); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 26.8, 27.0 (CH), 28.2, 28.3 (CMe₃), 31.6, 31.7 (CH₂, CH), 33.7 (C-3), 36.1, 36.2, 37.2 (CH₂, CH₂N), 51.2 (CHN), 78.4 (OCH), 79.1, 79.9 (CMe₃), 155.8 (OCON), 171.9 (CO₂); m/z (EI) 340 (18), 323 (16), 296 (26), 253 (58), 217 (100), 161 (82), 135 (88), 117 (33), 57 (36).

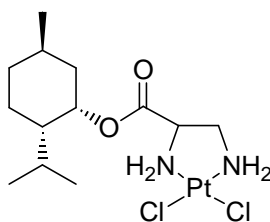
3.9.2. Synthese der Pt-Komplexe 178 und 179*cis*-[2,3-(D,L)-Diaminopropionsäure-(-)-menthylester]dichloridoplatin(II) (**178a**)Summenformel: C₁₃H₂₆Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 508.37 g/mol

174a (150 mg, 0.34 mmol) wurde mit TFA/DCM (5 mL, 2:3, v/v) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Das TFA-Salz wurde in THF gelöst und K₂PtCl₄ (160 mg, 0.38 mmol) gelöst in Wasser wurde zugegeben. Der auftretende farblose Niederschlag wurde durch Zugabe von

THF gelöst. Der pH-Wert wurde auf 6 eingestellt und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 107 mg (0.21 mmol, 62%); brauner Feststoff; Smp. > 250°C; C₁₃H₂₆Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 30.7; H, 5.16; N, 5.51%. Gefunden: C, 30.6; H, 5.18; N, 5.53%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3242, 2953, 2923, 2867, 1739, 1568, 1455, 1266, 1218, 1181, 1089, 982, 767; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.7-0.8 (3 H, m, Me), 0.8-0.9 (6 H, m, 2 x Me), 1.0-1.2 (2 H, m, Terpen-H), 1.4-1.6 (2 H, m, Terpen-H), 1.6-1.8 (2 H, m, Terpen-H), 1.9-2.0 (2 H, m, Terpen-H), 3.0-3.1 (2 H, m, CH₂N), 3.9-4.0 (1 H, m, CHN), 4.6-4.8 (1 H, m, OCH), 5.3-6.1 (4 H, m, 2 x NH₂); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 15.6, 15.9 (8-Me), 20.3, 20.4 (8-Me), 21.6 (1-Me), 22.9, 23.1 (C-5), 25.8, 25.9 (C-8), 31.2 (C-1), 34.0 (C-6), 40.5, 40.6 (C-2), 46.7, 46.8 (C-4), 50.4, 50.5 (CH₂N), 63.1, 63.2 (CHN), 75.6, 75.7 (OCH), 167.6, 167.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2263; *m/z* (EI) 209 (8), 155 (9), 139 (18), 102 (23), 83 (71), 75 (74), 36 (100).

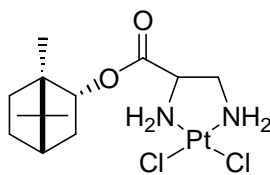
cis-[2,3-(*D,L*)-Diaminopropionsäure-(+)-neomenthylester]dichloridoplatin(II) (**178b**)



Summenformel: C₁₃H₂₆Cl₂N₂O₂Pt

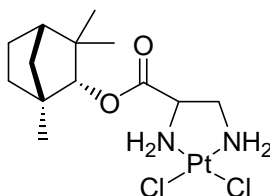
Molekulargewicht: 508.37 g/mol

Analog zur Synthese von **178a** wurde Verbindung **178b** (89 mg, 0.18 mmol, 64%) aus **174b** (122 mg, 0.28 mmol) nach Behandlung mit 40% TFA in DCM und Reaktion des rohen Diamins mit K₂PtCl₄ (116 mg, 0.28 mmol) in wässrigem THF erhalten. Hellbrauner Feststoff; Smp. > 250°C; C₁₃H₂₆Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 30.7; H, 5.16; N, 5.51%. Gefunden: C, 30.6; H, 5.19; N, 5.54%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3262, 2948, 2846, 1734, 1630, 1570, 1455, 1260, 1230; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.8-2.0 (18 H, m, Terpen-H), 3.0-3.1 (2 H, m, CH₂N), 3.8-4.0 (1 H, m, CHN), 5.2-5.3 (1 H, m, OCH), 5.3-6.1 (4 H, m, 2 x NH₂); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 20.4, 20.5 (8-Me), 20.8, 20.9 (8-Me), 22.1 (1-Me), 25.1, 25.2 (C-5), 26.4, 26.5 (C-1), 29.0, 29.1 (C-8), 34.7 (C-6), 38.8 (C-2), 46.7 (C-4), 50.7 (CH₂N), 63.5 (CHN), 73.0, 73.1 (OCH), 167.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2263; *m/z* (EI) 240 (13), 213 (12), 138 (57), 95 (100), 83 (94).

cis-[2,3-(*D,L*)-Diaminopropionsäure(-)-bornylester]dichloridoplatin(II) (**178c**)Summenformel: C₁₃H₂₄Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 506.35 g/mol

Analog zur Synthese von **178a** wurde Verbindung **178c** (146 mg, 0.29 mmol, 74%) aus **174c** (170 mg, 0.39 mmol) und K₂PtCl₄ (160 mg, 0.39 mmol) erhalten. Gelbbrauner Feststoff; Smp. > 250°C; C₁₃H₂₄Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 30.8; H, 4.78; N, 5.53%. Gefunden: C, 30.7; H, 4.79; N, 5.55%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3250, 2952, 1737, 1564, 1453, 1268, 1214, 1086, 1038, 1015, 993, 767; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.8-2.4 (15 H, m, Terpen-H), 3.0-3.1 (2 H, m, CH₂N), 3.9-4.0 (1 H, m, CHN), 4.9-5.0 (1 H, s, OCH), 5.3-6.1 (4 H, m, 2 x NH₂); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 13.2 (1-Me), 18.6 (7-Me), 19.5 (7-Me), 27.2 (C-5), 27.8 (C-6), 36.2, 36.5 (C-3), 45.0 (C-4), 48.1 (C-7), 49.0, 49.1 (C-1), 50.7, 50.8 (CH₂N), 63.3 (CHN), 81.6 (OCH), 168.5 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2263; *m/z* (EI) 136 (27), 121 (35), 95 (100).

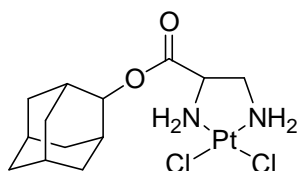
cis-[2,3-(*D,L*)-Diaminopropionsäure(+)-fenchylester]dichloridoplatin(II) (**178d**)Summenformel: C₁₃H₂₄Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 506.35 g/mol

Analog zur Synthese von **178a** wurde Verbindung **178d** (146 mg, 0.29 mmol, 58%) aus **174d** (220 mg, 0.50 mmol) und K₂PtCl₄ (203 mg, 0.49 mmol) erhalten. Brauner Feststoff; Smp. > 250°C; C₁₃H₂₄Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 30.8; H, 4.78; N, 5.53%. Gefunden: C, 30.7; H, 4.76; N, 5.51%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3249, 3197, 2953, 2873, 1738, 1567, 1458, 1265, 1211, 1087, 1035, 1003, 993, 768; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.7-1.9 (15 H, m, Terpen-H), 3.0-3.1 (2 H, m, CH₂N), 3.9-4.0 (1 H, m, CHN), 4.3-4.4 (1 H, s, OCH), 5.3-6.2 (4 H, m, 2 x NH₂); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 19.0 (3-Me), 20.0, 20.1 (3-Me), 25.9 (C-5), 26.6 (C-6),

39.6 (C-3), 41.2 (C-7), 48.5 (C-1), 50.7, 50.8 (CH₂N), 63.3, 63.4 (CHN), 87.8, 87.9 (OCH), 168.7, 168.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2263; *m/z* (EI) 506 (1) [M⁺], 349 (13), 253 (6), 137 (78), 81 (100), 36 (80).

cis-[2,3-(*D,L*)-Diaminopropionsäure-2-adamantylester]dichloridoplatin(II) (**178e**)

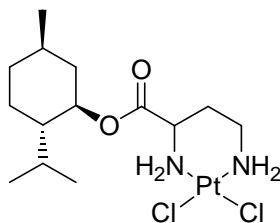


Summenformel: C₁₃H₂₂Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 504.34 g/mol

Analog zur Synthese von **178a** wurde Verbindung **178e** (70 mg, 0.14 mmol, 78%) aus **174e** (80 mg, 0.18 mmol) und K₂PtCl₄ (76 mg, 0.18 mmol) erhalten. Gelbbrauner Feststoff; Smp. > 250°C; C₁₃H₂₂Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 31.0; H, 4.40; N, 5.55%. Gefunden: C, 31.1; H, 4.42; N, 5.52%. *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2907, 2854, 1735, 1634, 1566, 1452, 1384, 1345, 1271, 1210; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.5-2.1 (14 H, m, Adamantyl-H), 3.0-3.1 (2 H, m, CH₂N), 3.9-4.0 (1 H, m, CHN), 4.9-5.0 (1 H, m, OCH), 5.3-6.1 (4 H, m, 2 x NH₂); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 27.2, 27.4, 31.6, 31.9, 36.2, 37.3 (adamantyl-C), 50.9 (CH₂N), 63.3 (CHN), 78.9 (OCH), 167.7 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2260; *m/z* (EI) 134 (100), 92 (75), 79 (42), 36 (36).

cis-[2,4-(*D,L*)-Diaminobuttersäure(-)-menthylester]dichloridoplatin(II) (**179a**)



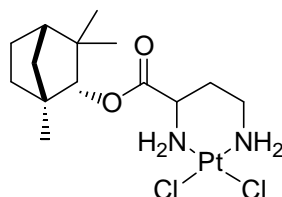
Summenformel: C₁₄H₂₈Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 522.40 g/mol

Analog zur Synthese von **178a** wurde Verbindung **179a** (101 mg, 0.19 mmol, 41%) aus **175a** (210 mg, 0.46 mmol) und K₂PtCl₄ (190 mg, 0.46 mmol) erhalten. Brauner Feststoff; Smp. 203°C (zers.); C₁₄H₂₈Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 32.2; H, 5.40; N, 5.36%. Gefunden: C, 32.1; H,

5.42; N, 5.33%. ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3239, 2956, 2869, 1734, 1584, 1458, 1370, 1295, 1226; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 0.7-2.3 (20 H, m, Terpen-H, 3-H), 2.8-3.0 (2 H, m, CH_2N), 3.7-3.8 (1 H, m, CHN), 4.6-4.8 (1 H, m, OCH, 4.8-5.7 (4 H, m, 2 x NH_2); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 15.8, 16.0 (8-Me), 20.6 (8-Me), 21.8 (1-Me), 23.2, 23.3 (C-5), 25.9, 26.2 (C-8), 30.9, 31.0 (CH_2), 31.5 (C-1), 34.2 (C-6), 40.8 (C-2), 43.0, 43.2 (CH_2N), 47.0 (C-4), 55.4, 55.6 (CHN), 75.5, 75.6 (OCH), 170.5, 170.6 (CO_2); $^{195}\text{Pt-NMR}$ (64.4 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 2254, 2257; m/z (EI) 276 (15), 207 (24), 139 (40), 97 (22), 83 (100), 69 (42), 41 (14).

cis-[2,4-(*D,L*)-Diaminobuttersäure-(+)-fenchylester]dichloridoplatin(II) (**179d**)

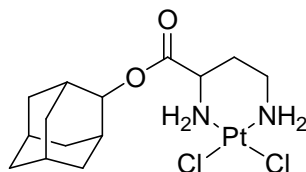


Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$

Molekulargewicht: 520.38 g/mol

Analog zur Synthese von **178a** wurde Verbindung **179d** (44 mg, 0.085 mmol, 47%) aus **175d** (80 mg, 0.18 mmol) und K_2PtCl_4 (75 mg, 0.18 mmol) erhalten. Hellbrauner Feststoff; Smp. > 250°C; $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$ berechnet: C, 32.3; H, 5.04; N, 5.38%. Gefunden: C, 32.2; H, 5.06; N, 5.36%. ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3230, 2954, 1737, 1636, 1460, 1385, 1294, 1227; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 0.8-2.3 (18 H, m, Terpen-H, 3-H), 3.7-3.9 (1 H, m, CHN), 4.40 (1 H, s, OCH), 4.9-5.5 (4 H, m, 2 x NH_2); $^{195}\text{Pt-NMR}$ (64.4 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 2254; m/z (EI) 137 (57), 81 (100), 69 (82), 36 (25).

cis-[2,4-(*D,L*)-Diaminobuttersäure-2-adamantylester]dichloridoplatin(II) (**179e**)



Summenformel: $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Pt}$

Molekulargewicht: 518.36 g/mol

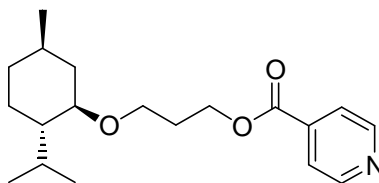
Analog zur Synthese von **178a** wurde Verbindung **179e** (36 mg, 0.07 mmol, 32%) aus **175e** (100 mg, 0.22 mmol) und K_2PtCl_4 (100 mg, 0.24 mmol) erhalten. Brauner Feststoff; Smp.

228°C (zers.); $C_{14}H_{24}Cl_2N_2O_2Pt$ berechnet: C, 32.4; H, 4.67; N, 5.40%. Gefunden: C, 32.3; H, 4.65; N, 5.42%. ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3232, 3125, 2906, 1721, 1617, 1452, 1227, 1100; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 1.6-2.3 (m, Adamantyl-H, 3-H), 2.8-3.0 (2 H, m, CH_2N), 3.7-3.9 (1 H, m, CHN), 4.9-5.6 (5 H, m, 2 x NH_2 , OCH); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 27.2, 27.5, 30.9 (C-3), 31.7, 32.0, 36.2, 37.3 (Adamantyl-C), 43.0 (CH_2N), 55.5 (CHN), 78.5 (OCH), 170.1 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2252; m/z (EI) 246 (5), 203 (5), 135 (100), 93 (35), 69 (28).

3.10. (-)-Menthol-Konjugate mit Chlorambucil und Ru(Aren)-Komplexen

3.10.1. Synthese der Rutheniumkomplexe 181a/b

Isonicotinsäure-3''-menthoxyprop-1''-ylester (180b)



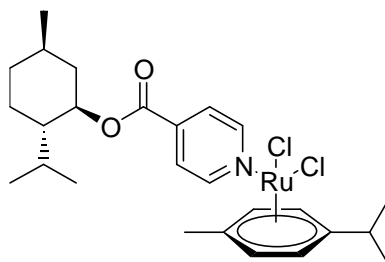
Summenformel: $C_{19}H_{29}NO_3$

Molekulargewicht: 319.45 g/mol

Isonicotinsäure (70 mg, 0.56 mmol) wurde in trockenem DMF (1 ml) suspendiert und mit Et_3N (90 μ l, 0.61 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 μ L, 0.61 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus 3-Menthoxypropan-1-ol (132 mg, 0.62 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) in Toluol (10 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und nach Filtration eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:3) gereinigt. Ausbeute: 143 mg (0.45 mmol, 80%); farbloses Öl; R_f = 0.36 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); $C_{14}H_{24}Cl_2N_2O_2Pt$ berechnet: C, 32.4; H, 4.67; N, 5.40%. Gefunden: C, 32.3; H, 4.65; N, 5.42%. ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2954, 2920, 2868, 1728, 1563, 1456, 1407, 1324, 1276, 1108, 1064, 849, 756, 706, 675; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.6-0.9 (12 H, m, Terpen-H), 1.1-1.3 (2 H, m, Terpen-H), 1.5-1.6 (2 H, m, Terpen-H), 1.9-2.2 (4 H, m, 2''-H, Terpen-H), 2.96 (1 H, dt, 3J 4.1 Hz, 3J 10.5 Hz, 3-H), 3.3-3.4 (1 H, m, 3''-H^a), 3.6-3.8

(1 H, m, 3''-H^b), 4.40 (2 H, t, ³J 6.4 Hz, 1''-H), 7.77 (2 H, d, ³J 6.1 Hz, 3'-H, 5'-H), 8.70 (2 H, m, 2'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.1 (8-Me), 20.8 (8-Me), 22.2 (1-Me), 23.2 (C-5), 25.5 (C-8), 29.4 (C-2''), 31.4 (C-1), 34.4 (C-6), 40.2 (C-2), 48.2 (C-4), 63.1 (C-1''), 64.3 (C-3''), 79.3 (C-3), 122.7 (C-3', C-5'), 137.5 (C-4'), 150.5 (C-2', C-6'), 164.9 (CO₂);

(η^6 -*p*-Cymol)dichlorido(isonicotinsäure(-)-menthylester)ruthenium(II) (**181a**)

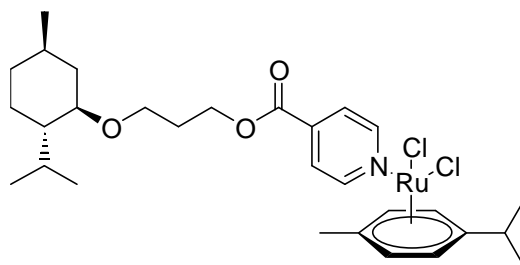


Summenformel: C₂₆H₃₇Cl₂NO₂Ru

Molekulargewicht: 567.56 g/mol

Verbindung **180a**^[108] (62 mg, 0.24 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ (72 mg, 0.12 mmol) wurde zugegeben. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Essigester/*n*-Hexan (50 mL, 1:4) wurde zugegeben und der gelbe Niederschlag abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 94 mg (0.17 mmol, 71%); gelber Feststoff; Smp. 190°C (zers.); C₂₆H₃₇Cl₂NO₂Ru berechnet: C, 55.0; H, 6.57; N, 2.47%. Gefunden: C, 55.1; H, 6.55; N, 2.45%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3062, 2959, 2921, 2873, 1727, 1449, 1416, 1386, 1325, 1289, 1272, 1120, 1062, 955, 856, 766; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.73 (3 H, d, ³J 7.0 Hz, 8-Me), 0.8-1.0 (7 H, m, 8-Me, 1-Me, 6-H^{ax}), 1.0-1.2 (2 H, m, 5-H^{ax}, 2-H^{ax}), 1.29 (6 H, d, ³J 6.9 Hz, CHMe₂), 1.4-1.6 (2 H, m, 1-H, 4-H), 1.7-1.9 (3 H, m, 5-H^{eq}, 6-H^{eq}, 8-H), 2.0-2.1 (4 H, m, 2-H^{eq}, PhMe), 2.9-3.0 (1 H, m, CHMe₂), 4.92 (1 H, dt, ³J 4.4 Hz, 10.8 Hz, 3-H), 5.21 (2 H, d, ³J 6.3 Hz, Cymol-3-H/5-H), 5.4-5.5 (2 H, m, Cymol-2-H/6-H), 7.80 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, 3'-H, 5'-H), 9.19 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, 2'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.4 (8-Me), 18.2 (Cymol-Me), 20.6 (8-Me), 21.9, 22.2 (1-Me, CHMe₂), 23.5 (C-5), 26.6 (C-8), 30.6, 31.4 (C-1), 34.1 (C-6), 40.7 (C-2), 47.1 (C-4), 76.7 (C-3), 82.3 (Cymol-C-3/C-5), 82.9, 83.0 (Cymol-C-2/C-6), 97.3 (Cymol-C-1), 103.8 (Cymol-C-4), 123.5 (C-3', C-5'), 139.3 (C-4'), 155.7 (C-2', C-6'), 163.3 (CO₂); *m/z* (EI) 571 (9), 305 (14), 272 (14), 236 (20), 172 (22), 136 (33), 119 (100), 91 (48), 41 (33).

(η^6 -*p*-Cymol)dichlorido(isonicotinsäure-3''-menthoxyprop-1''-ylester)ruthenium(II) (**181b**)

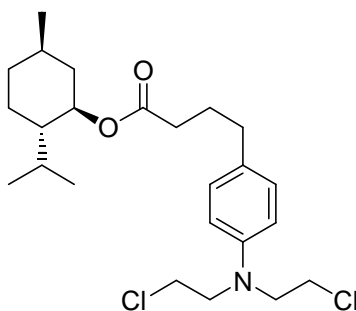


Summenformel: $C_{29}H_{43}Cl_2NO_3Ru$

Molekulargewicht: 625.64 g/mol

Verbindung **181b** (71 mg, 0.22 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und $[Ru(p\text{-Cymol})Cl_2]_2$ (68 mg, 0.11 mmol) wurde zugegeben. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Mischung aus Essigester/*n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und die Lösung im Vakuum eingengt bis ein gelber Feststoff auftrat (d.h. Entfernung von DCM), der abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet wurde. Ausbeute: 88 mg (0.14 mmol, 64%); gelber Feststoff; $R_f = 0.36$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); $C_{29}H_{43}Cl_2NO_2Ru$ berechnet: C, 55.7; H, 6.93; N, 2.24%. Gefunden: C, 55.6; H, 6.90; N, 2.20%. ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2956, 2922, 2867, 1734, 1726, 1453, 1416, 1385, 1324, 1272, 1230, 1129, 1114, 1084, 1058, 870, 767, 702, 688; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.7-1.0 (12 H, m, Menthol-H), 1.1-1.4 (8 H, m, Menthol-H, Cymol- $CHMe_2$), 1.5-1.7 (2 H, m, Menthol-H), 1.9-2.2 (7 H, m, 2''-H, Cymol-Me, Menthol-H), 2.9-3.1 (2 H, m, 3-H, Cymol- $CHMe_2$), 3.3-3.4 (1 H, m, 3''-H^a), 3.7-3.8 (1 H, m, 3''-H^b), 4.46 (2 H, t, 3J 6.4 Hz, 1''-H), 5.21 (2 H, d, 3J 6.4 Hz, Cymol-3-H/5-H), 5.44 (2 H, d, 3J 6.4 Hz, Cymol-2-H/6-H), 7.80 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, 3'-H, 5'-H), 9.20 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, 2'-H, 6'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 16.2 (8-Me), 18.2 (Cymol-Me), 20.9 (8-Me), 22.3 (1-Me, $CHMe_2$), 23.3 (C-5), 25.7 (C-8), 29.4 (C-2''), 30.7 ($CHMe_2$), 31.5 (C-1), 34.5 (C-6), 40.3 (C-2), 48.3 (C-4), 63.8 (C-1''), 64.2 (C-3''), 79.5 (C-3), 82.3 (Cymol-C-3/C-5), 83.0 (Cymol-C-2/C-6), 97.3 (Cymol-C-1), 103.8 (Cymol-C-4), 123.4 (C-3', C-5'), 138.9 (C-4'), 155.7 (C-2', C-6'), 163.7 (CO_2); m/z (EI) 320 (21), 260 (12), 182 (63), 180 (86), 164 (100), 138 (34), 125 (91), 106 (97), 95 (76), 81 (95), 69 (62), 55 (87), 41 (85).

3.10.2. Synthese des Chlorambucilesters 181c

4-[4'-Bis(chlorethyl)aminophenyl]buttersäure-(-)-menthylester (**181c**)Summenformel: C₂₄H₃₇Cl₂NO₂

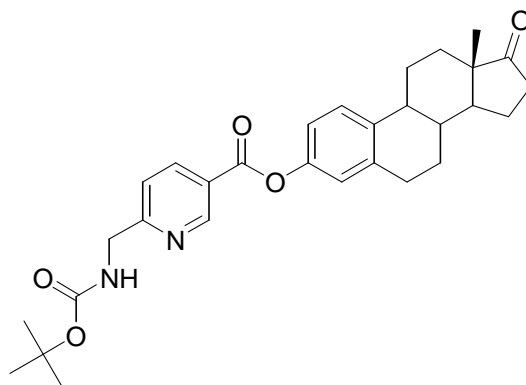
Molekulargewicht: 442.47 g/mol

Chlorambucil (170 mg, 0.56 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et₃N (90 µl, 0.65 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.65 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus (-)-Menthol (96 mg, 0.62 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) in trockenem Toluol (10 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Et₃N (0.5 ml) wurde zugegeben und nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 214 mg (0.48 mmol, 86%); farbloses Öl; $R_f = 0.32$ (Essigester/*n*-Hexan/Et₃N 1:15:0.16); $[\alpha]_D^{25} -18.3$ (c 0.5, CHCl₃); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2953, 2927, 2869, 1723, 1615, 1517, 1455, 1353, 1247, 1178, 1144, 801, 741; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-1.1 (12 H, m, 1-Me, 2 x 8-Me), 1.2-1.6 (m,), 1.6-1.7 (m), 1.8-2.0 (4 H, m), 2.29 (2 H, t, ³*J* 7.5 Hz, CH₂), 2.54 (2 H, t, ³*J* 7.6 Hz, CH₂), 3.5-3.8 (8 H, m, 2 x N(CH₂)₂Cl), 4.68 (1 H, dt, ³*J* 4.4 Hz, ³*J* 10.9 Hz, 3-H), 6.61 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, Ph-H), 7.05 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, Ph-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.3 (8-Me), 20.8 (8-Me), 22.0 (1-Me), 23.4 (C-5), 26.2 (C-8), 27.0 (Butyl-CH₂), 31.4 (C-1), 34.0, 34.1 (Butyl-CH₂), 34.3 (C-6), 40.5 (Ethyl-CH₂), 41.0 (C-2), 47.0 (C-4), 53.6 (Ethyl-CH₂), 74.0 (C-3), 112.2 (Ph), 129.7 (Ph), 130.7 (Ph^q), 144.3 (Ph^q), 173.1 (CO₂); m/z (EI) 441 (32) [M⁺(³⁵Cl)], 392 (100), 302 (18), 254 (27); HR-MS (EI-MS) für C₂₄H₃₇³⁵Cl₂NO₂: ber. 441.22014, gef. 441.22010.

3.11. Steroid-Konjugate mit Pt(II)-Komplexen

3.11.1. Synthese der Ester 183

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-ylester
(183a)



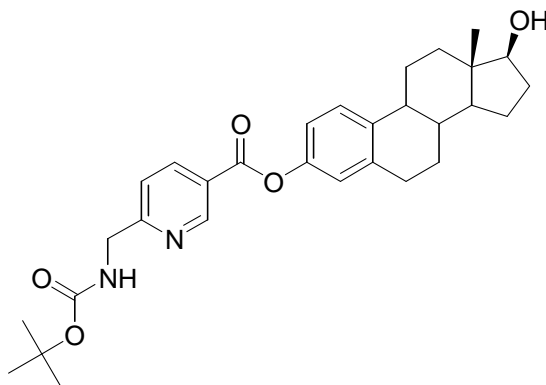
Summenformel: $C_{30}H_{36}N_2O_5$

Molekulargewicht: 504.63 g/mol

6-*tert.*-Butoxycarbonylaminomethylnicotinsäure **159** (160 mg, 0.63 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et_3N (100 μ l, 0.72 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 μ l, 0.72 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus Estron (341 mg, 1.26 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) in trockenem Toluol (20 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:2) gereinigt. Ausbeute: 290 mg (0.57 mmol, 91%); farbloses Öl; $R_f = 0.16$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3297, 2974, 2931, 1735, 1700, 1598, 1493, 1258, 1163, 1149, 1080, 1020; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.91 (3 H, s, 13-Me), 1.45 (9 H, s, CMe_3), 1.5-2.6 (13 H, m, Steroid-H), 2.9-3.0 (2 H, m, 6-H), 4.52 (2 H, d, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.9-7.0 (2 H, m, 4-H, 2-H), 7.33 (1 H, d, 3J 8.3 Hz, 1-H), 7.41 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.38 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.26 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 13.8 (13-Me), 21.6 (C-15), 25.8 (C-11), 26.3 (C-7), 28.4 (CMe_3), 29.4 (C-6), 31.5 (C-12), 35.8 (C-16), 38.0 (C-8), 44.2 (C-9), 45.9 (CH_2N), 47.9 (C-13), 50.4 (C-14), 78.8 (CMe_3), 118.7 (C-2), 121.2 (C-4), 121.5 (C-5'), 124.3 (C-3'), 126.6 (C-1), 137.8 (C-5), 138.2 (C-4'), 138.2 (C-10), 148.4 (C-3), 150.9 (C-2'),

156.4 (OCON), 162.7 (C-6'), 164.0 (CO₂), 209.7 (CO); *m/z* (EI) 504 (4) [M⁺], 430 (38), 269 (17), 235 (11), 179 (99), 161 (100), 135 (61), 106 (19). HR-MS (EI-MS) für C₃₀H₃₆N₂O₅: ber. 504.26242, gef. 504.26240.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-17-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-ylester (183b)

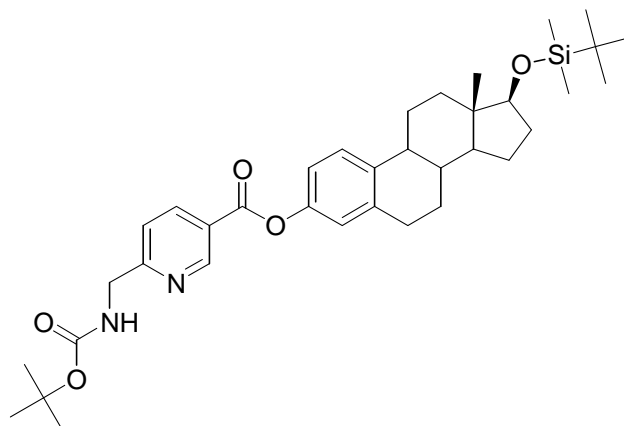


Summenformel: C₃₀H₃₈N₂O₅

Molekulargewicht: 506.64 g/mol

Eine Lösung aus **183a** (100 mg, 0.2 mmol) in THF (5 ml) wurde mit NaBH₄ (20 mg, 0.53 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde zugegeben und die Mischung mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, eingedunstet und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:1) gereinigt. Ausbeute: 60 mg (0.12 mmol, 60%), farbloses Öl; *R_f* = 0.27 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3363, 2930, 2869, 1737, 1695, 1600, 1493, 1248, 1150, 906, 727; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.77 (3 H, s, 13-Me), 1.1-2.3 (22 H, m, CMe₃, Steroid-H), 2.8-2.9 (2 H, m, 6-H), 3.6-3.8 (1 H, m, 17-H), 4.51 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 6.6-6.7 (1 H, m, NH), 6.8-7.0 (2 H, m, 2-H, 4-H), 7.32 (1 H, d, ³*J* 8.4 Hz, 1-H), 7.41 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.38 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.26 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 11.0 (13-Me), 23.1 (C-15), 26.1 (C-11), 27.0 (C-7), 28.4 (CMe₃), 29.5 (C-6), 30.5 (C-16), 36.6 (C-12), 38.4 (C-8), 43.2 (C-13), 44.1 (C-9), 45.9 (CH₂N), 50.1 (C-14), 79.9 (CMe₃), 81.8 (C-17), 118.5 (C-2), 121.4 (C-4, C-5'), 124.4 (C-3'), 126.5 (C-1), 138.3 (C-4'), 138.4 (C-5), 138.5 (C-10), 148.2 (C-3), 150.8 (C-2'), 156.0 (OCON), 162.7 (C-6'), 164.0 (CO₂); *m/z* (EI) 506 (6) [M⁺], 450 (13), 433 (10), 406 (18), 271 (25), 179 (60), 135 (100). C₃₀H₃₈N₂O₅ berechnet: C, 71.12; H, 7.56; N, 5.53. Gefunden: C, 71.18; H, 7.41; N, 5.43.

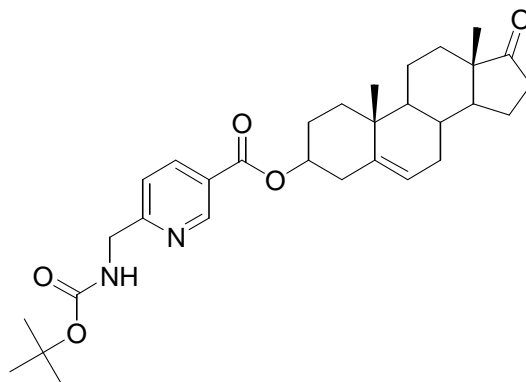
6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-17 β -(*t*-butyldimethylsilyloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-3-ylester (**183b'**)



Summenformel: C₃₆H₅₂N₂O₅Si

Molekulargewicht: 620.91 g/mol

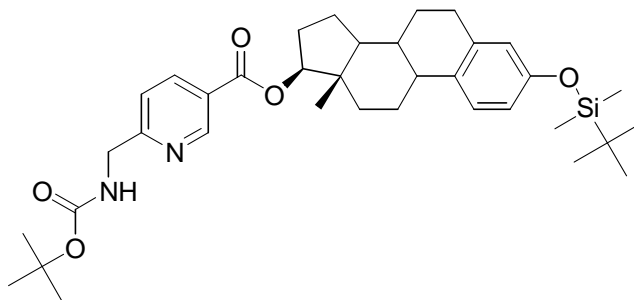
Analog zur Synthese von **183a** wurde Verbindung **183b'** (310 mg, 0.50 mmol, 91%) aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (100 μ l, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 μ l, 0.72 mmol), 17 β -TBDMS-estradiol (230 mg, 0.60 mmol, erhalten aus der Reaktion von β -Estradiol und TBDMSCl^[28]) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Farbloser Feststoff; Smp. 150 °C; R_f = 0.22 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3326, 2928, 2858, 1735, 1701, 1600, 1495, 1248, 1141, 1085, 1078, 1019, 883, 834, 774; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.01 (3 H, s, SiMe), 0.02 (3 H, s, SiMe), 0.74 (3 H, s, 13-Me), 0.88 (9 H, s, SiCMe₃), 1.1-2.4 (22 H, m, OCMe₃, Steroid-H), 2.8-2.9 (2 H, m, 6-H), 3.63 (1 H, t, ³J 8.2 Hz, 17-H), 4.52 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.90 (1 H, s, 4-H), 6.95 (1 H, d, ³J 8.5 Hz, 2-H), 7.32 (1 H, d, ³J 8.5 Hz, 1-H), 7.40 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.38 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.27 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ -4.8 (SiMe), -4.5 (SiMe), 11.4 (13-Me), 18.1 (SiCMe₃), 23.3 (C-15), 25.9 (SiCMe₃), 26.3 (C-11), 27.1 (C-7), 28.4 (OCMe₃), 29.6 (C-6), 31.0 (C-16), 37.1 (C-12), 38.5 (C-8), 43.6 (C-13), 44.3 (C-9), 45.9 (CH₂N), 49.7 (C-14), 79.3 (CMe₃), 81.7 (C-17), 118.4 (C-2), 121.2 (C-4), 121.4 (C-5'), 124.4 (C-3'), 126.6 (C-1), 138.2 (C-4'), 138.6 (C-5), 138.7 (C-10), 148.2 (C-3), 150.9 (C-2'), 156.0 (OCON), 162.6 (C-6'), 164.0 (CO₂); m/z (EI) 620 (7) [M⁺], 507 (82), 463 (38), 387 (17), 179 (25), 135 (100), 75 (85), 41 (61). HR-MS (EI-MS) für C₃₆H₅₂N₂O₅Si: ber. 620.36455, gef. 620.36460.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-17-oxo-androst-5-en-3 β -ylester (**183d**)Summenformel: C₃₁H₄₂N₂O₅

Molekulargewicht: 522.69 g/mol

Analog zur Synthese von **183a** wurde Verbindung **183d** (310 mg, 0.59 mmol, 97%) aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 μ l, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 μ l, 0.72 mmol), Dehydroandrosteron (366 mg, 1.26 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Farbloser Feststoff; Smp. 180 °C; R_f = 0.56 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2941, 1726, 1707, 1596, 1520, 1298, 1254, 1163, 1122, 1022; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (3 H, s, 13-Me), 1.0-2.6 (31 H, m, CMe₃, Steroid-H), 4.48 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 4.8-5.0 (1 H, m, 3-H), 5.4-5.6 (2 H, m, 6-H, NH), 7.33 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.23 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.10 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 13.5 (13-Me), 19.4 (10-Me), 20.3 (C-11), 21.9 (C-15), 27.8 (C-2), 28.4 (CMe₃), 30.8 (C-12), 31.4 (C-7), 31.5 (C-8), 35.8 (C-16), 36.8 (C-10), 36.9 (C-4), 38.1 (C-1), 45.8 (CH₂N), 47.5 (C-13), 50.2 (C-9), 51.7 (C-14), 74.9 (C-3), 79.8 (CMe₃), 121.0 (C-5'), 122.2 (C-6), 125.2 (C-3'), 137.7 (C-4'), 139.7 (C-5), 150.4 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 164.6 (CO₂), 221.0 (CO); m/z (EI) 523 (1) [MH⁺], 449 (10), 270 (100), 255 (16), 197 (20), 179 (20), 121 (25). C₃₁H₄₂N₂O₅ berechnet: C, 71.24; H, 8.10; N, 5.36. Gefunden: C, 71.36; H, 8.32; N, 5.30.

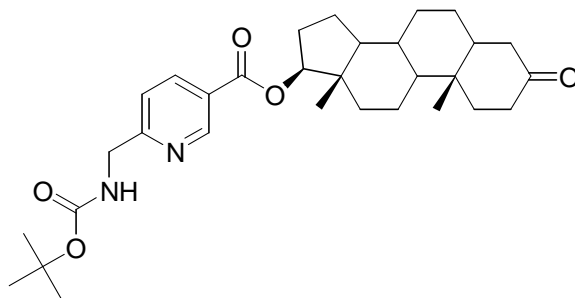
6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-3-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ylester (**183e**)



Summenformel: C₃₆H₅₂N₂O₅Si

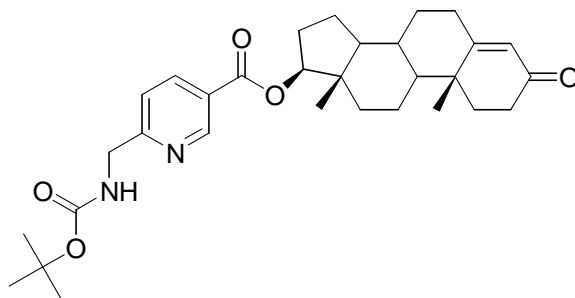
Molekulargewicht: 620.91 g/mol

Analog zur Synthese von **183a** wurde Verbindung **183e** (340 mg, 0.55 mmol, 98%) aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (100 μ l, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 μ l, 0.72 mmol), 3-TBDMS- β -estradiol (230 mg, 0.60 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Farbloser Feststoff; Smp. 130 °C; R_f = 0.18 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3273, 2929, 2856, 1710, 1600, 1495, 1287, 1256, 1123, 838; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.15 (6 H, s, SiMe), 0.9-1.0 (12 H, m, 13-Me, SiCMe₃), 1.3-2.4 (22 H, m, OCMe₃, Steroid-H), 2.8-2.9 (2 H, m, 6-H), 4.48 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 4.93 (1 H, t, ³J 8.4 Hz, 17-H), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.54 (1 H, s, 4-H), 6.59 (1 H, d, ³J 8.4 Hz, 2-H), 7.10 (1 H, d, ³J 8.4 Hz, 1-H), 7.34 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.24 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.13 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ -4.4 (SiMe), 12.4 (13-Me), 18.2 (SiCMe₃), 23.4 (C-15), 25.7 (SiCMe₃), 26.1 (C-11), 27.3 (C-7), 27.8 (C-16), 28.4 (OCMe₃), 29.6 (C-6), 37.0 (C-12), 38.5 (C-8), 43.4 (C-13), 43.8 (C-9), 45.8 (CH₂N), 49.9 (C-14), 79.7 (CMe₃), 83.8 (C-17), 117.2 (C-2), 120.0 (C-4), 121.1 (C-5'), 125.2 (C-3'), 126.1 (C-1), 132.8 (C-10), 137.7 (C-4', C-5), 150.4 (C-2'), 153.4 (C-3), 159.4 (OCN), 161.9 (C-6'), 165.1 (CO₂); m/z (EI) 620 (74) [M⁺], 546 (96), 520 (82), 489 (60), 463 (91), 253 (86), 209 (100), 178 (45), 151 (82), 135 (83), 57 (67), 41 (70). HR-MS (EI-MS) für C₃₆H₅₂N₂O₅Si: ber. 620.36455, gef. 620.36460.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-3-oxo-androstan-17β-ylester (183f)Summenformel: C₃₁H₄₄N₂O₅

Molekulargewicht: 524.70 g/mol

Analog zur Synthese von **183a** wurde Verbindung **183f** (295 mg, 0.56 mmol, 89%) aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 μl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 μl, 0.72 mmol), Dihydrotestosteron (220 mg, 0.76 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Farbloser Feststoff; Smp. 121 °C; *R*_f = 0.22 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2934, 1713, 1596, 1517, 1387, 1366, 1293, 1284, 1170, 1126, 1024; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-2.4 (37 H, m, CMe₃, Steroid-H), 4.44 (2 H, d, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 4.80 (1 H, t, ³*J* 8.3 Hz, 17-H), 5.5-5.7 (1 H, m, NH), 7.31 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.19 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 11.4 (13-Me), 12.3 (10-Me), 20.8 (C-11), 23.6 (C-15), 27.6 (C-6), 28.3 (CMe₃), 28.7 (C-16), 31.1 (C-7), 35.1 (C-8), 35.6 (C-10), 36.9 (C-12), 38.0 (C-2), 38.4 (C-1), 43.0 (C-13), 44.5 (C-4), 45.7 (CH₂N), 46.5 (C-5), 50.5 (C-9), 53.6 (C-14), 79.6 (CMe₃), 83.6 (C-17), 121.0 (C-5'), 125.1 (C-3'), 137.6 (C-4'), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 165.0 (CO₂), 211.7 (CO); *m/z* (EI) 469 (20), 450 (35), 178 (72), 161 (38), 135 (100), 57 (30), 55 (46), 41 (74).

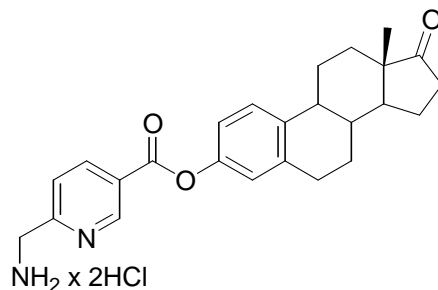
6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-3-oxo-androst-4-en-17β-ylester (183g)Summenformel: C₃₁H₄₂N₂O₅

Molekulargewicht: 522.69 g/mol

Analog zur Synthese von **183a** wurde Verbindung **183g** (282 mg, 0.56 mmol, 86%) aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), Testosteron (220 mg, 0.76 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Farbloser Feststoff; Smp. 95 °C; $R_f = 0.17$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2937, 1713, 1670, 1598, 1274, 1167, 1118, 1023, 867, 759; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.9-2.5 (34 H, m, CMe₃, Steroid-H), 4.47 (2 H, d, ³J 5.6 Hz, CH₂N), 4.83 (1 H, t, ³J 8.4 Hz, 17-H), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 5.71 (1 H, s, 4-H), 7.33 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.21 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.10 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 12.3 (13-Me), 17.4 (10-Me), 20.5 (C-11), 23.6 (C-15), 27.6 (C-16), 28.3 (CMe₃), 31.5 (C-7), 32.7 (C-6), 33.9 (C-2), 35.4 (C-8), 35.7 (C-1), 36.7 (C-12), 38.6 (C-10), 42.9 (C-13), 45.8 (CH₂N), 50.2 (C-14), 53.7 (C-9), 79.8 (CMe₃) 83.4 (C-17), 121.1 (C-5'), 124.0 (C-4), 125.1 (C-3'), 137.7 (C-4'), 150.4 (C-2'), 155.9 (OCON), 162.0 (C-6'), 165.0 (CO₂), 170.8 (C-5), 199.4 (CO); m/z (EI) 467 (53), 448 (12), 423 (14), 179 (47), 151 (40), 135 (100), 106 (29), 57 (74).

3.11.2. Synthese der Ammoniumsalze **184**

6'-Aminomethylnicotinsäure-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-ylester x 2HCl (**184a**)



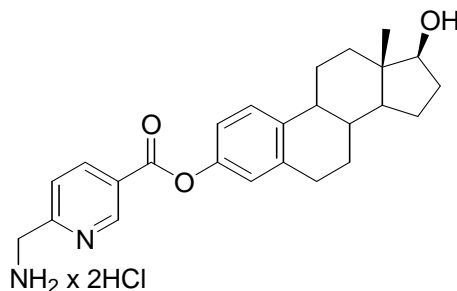
Summenformel: C₂₅H₃₀Cl₂N₂O₃

Molekulargewicht: 477.43 g/mol

Verbindung **183a** (270 mg, 0.54 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (20 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Dioxan und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 218 mg (0.46 mmol, 85%); farbloser Feststoff; Smp. 200 °C (zers.); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3043, 2931, 2856, 1733, 1645, 1491, 1272, 1209, 1082, 885, 715; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O): δ 0.75 (3 H, s, Me), 1.2-2.5 (16 H, m), 2.7-2.8 (2 H, m, 6-H), 4.3-4.4 (2 H, m, CH₂N), 6.8-7.0 (2 H, m, 2-H, 4-H), 7.27 (1 H, d, ³J 8.4 Hz, 1-H), 7.52 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.39 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.14 (1 H, s, 2'-H); m/z (EI) 404 (10) [M⁺ - 2 HCl], 270 (69), 185 (27), 146 (23), 135 (100). HR-MS (EI-

MS) für $C_{25}H_{28}N_2O_3$ (freie Base): ber. 404.20999, gef. 404.21000.

6'-Aminomethylnicotinsäure-17 β -hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-ylester x 2HCl (184b)

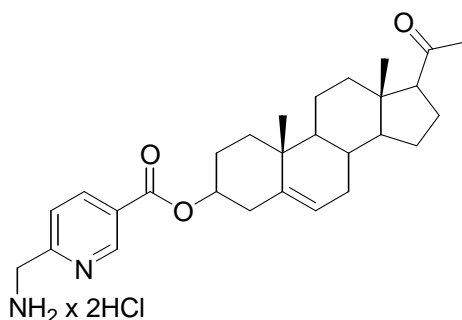


Summenformel: $C_{25}H_{32}Cl_2N_2O_3$

Molekulargewicht: 479.45 g/mol

176 mg (0.37 mmol, 79%) aus **183b'** (290 mg, 0.47 mmol), analog zur Synthese von **184a**; farbloser Feststoff; Smp. 273 °C; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3295, 2925, 2860, 1741, 1645, 1492, 1287, 1082; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.68 (3 H, s, 13-Me), 1.1-2.4 (13 H, m, Steroid-H), 2.8-2.9 (2 H, m, 6-H), 3.53 (1 H, t, 3J 8.5 Hz, 17-H), 4.3-4.4 (2 H, m, CH_2N), 6.99 (1 H, s, 4-H), 7.05 (1 H, d, 3J 8.4 Hz, 2-H), 7.36 (1 H, d, 3J 8.4 Hz, 1-H), 7.75 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.50 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.6-8.8 (3 H, m, NH_3), 9.22 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 11.3 (13-Me), 22.8 (C-15), 25.9 (C-11), 26.6 (C-7), 29.0 (C-6), 29.9 (C-16), 36.6 (C-12), 38.2 (C-8), 42.7 (C-13), 42.8 (CH_2N), 43.7 (C-9), 49.6 (C-14), 80.0 (C-17), 118.8 (C-2), 121.5 (C-4), 122.8 (C-5'), 124.8 (C-3'), 126.4 (C-1), 138.0 (C-4'), 138.2 (C-5), 138.3 (C-10), 148.0 (C-3), 149.8 (C-2'), 158.4 (C-6'), 163.5 (CO_2); m/z (EI) 406 (45) [$M^+ - 2HCl$], 271 (21), 135 (100), 93 (52). HR-MS (EI-MS) für $C_{25}H_{30}N_2O_3$ (freie Base): ber. 406.22564, gef. 406.22560.

6'-Aminomethylnicotinsäure-20-oxo-pregna-5-en-3 β -ylester x 2HCl (184c)

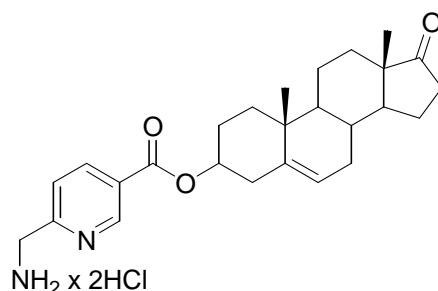


Summenformel: $C_{28}H_{40}Cl_2N_2O_3$

Molekulargewicht: 523.55 g/mol

Eine Lösung aus **159** (160 mg, 0.63 mmol) in trockenem DMF (2 mL) wurde mit Et₃N (100 µl, 0.72 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol). Die Suspension wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Pregnenolon (402 mg, 1.26 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) gelöst in Toluol (20 ml) wurden zugefügt und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Nach Aufreinigung über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:2) wurde das Produkt in THF (5ml) gelöst, 4M HCl/Dioxan (25 mL) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Dioxan und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 182 mg (0.35 mmol, 55%), Smp. 150 °C (zers.); $\nu_{\max}(\text{ATR})/\text{cm}^{-1}$: 2941, 1726, 1703, 1644, 1356, 1293, 1120, 872, 754; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O): δ 0.43 (3 H, s, COMe), 0.7-2.4 (26 H, m), 4.2-4.3 (2 H, m, CH₂N), 4.57 (1 H, m, 3-H), 5.32 (1 H, m, 6-H), 7.46 (1 H, d, ³*J* 8.0 Hz, 5'-H), 8.25 (1 H, d, ³*J* 8.0 Hz, 4'-H), 8.99 (1 H, s, 2'-H); *m/z* (EI) 408 (2), 298 (18), 283 (4), 44 (100).

6'-Aminomethylnicotinsäure-17-oxo-androst-5-en-3 β -ylester x 2HCl (184d)



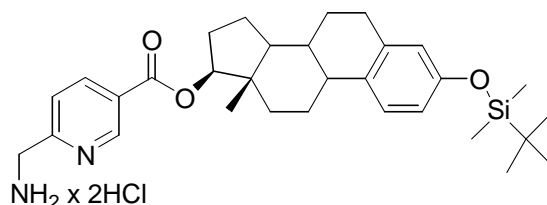
Summenformel: C₂₆H₃₆Cl₂N₂O₃

Molekulargewicht: 495.49 g/mol

277 mg (0.56 mmol, 98%) aus **183d** (300 mg, 0.57 mmol), analog zur Synthese von **184a**; farbloser Feststoff; Smp. 190 °C (zers.); $\nu_{\max}(\text{ATR})/\text{cm}^{-1}$: 3051, 2945, 2904, 1728, 1644, 1373, 1289, 1129; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O): δ 0.78 (3 H, s, 13-Me), 0.9-2.5 (22 H, m), 4.2-4.3 (2 H, m, CH₂N), 4.6-4.8 (1 H, m, 3-H), 5.3-5.5 (1 H, m, 6-H), 7.59 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.31 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O): δ 13.7 (13-Me), 19.6 (10-Me), 20.4 (C-11), 22.0 (C-15), 27.8 (C-2), 30.8 (C-12), 31.5 (C-7), 31.6 (C-8), 36.0 (C-16), 36.8 (C-10), 36.9 (C-4), 38.0 (C-1), 42.9 (CH₂N), 47.6 (C-13), 50.1 (C-9), 51.3 (C-14), 75.4 (C-3), 122.7 (C-5'), 123.1 (C-6), 126.1 (C-3'), 138.4 (C-4'), 140.0 (C-5), 150.0 (C-2'), 157.7 (C-6'), 164.6 (CO₂), 221.7 (CO); *m/z* (EI) 404

(76), 270 (50), 136 (41), 91 (100).

6'-Aminomethylnicotinsäure-3-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ylester \times 2HCl (**184e'**)

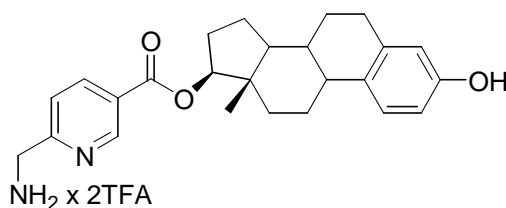


Summenformel: C₃₁H₄₄N₂O₃Si

Molekulargewicht: 520.79 g/mol

232 mg (0.39 mmol, 78%) aus **183e** (310 mg, 0.50 mmol), analog zur Synthese von **184a**; farbloser Feststoff; Smp. 237 °C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2929, 2860, 1730, 1606, 1497, 1298, 1286, 1130, 953, 839, 779; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.13 (6 H, s, SiMe), 0.9-1.0 (12 H, m, SiCMe₃, 13-Me), 1.2-2.4 (13 H, m, Steroid-H), 2.7-2.8 (2 H, m, 6-H), 4.2-4.3 (2 H, m, CH₂N), 4.87 (1 H, t, ³*J* 8.4 Hz, 17-H), 6.51 (1 H, s, 4-H), 6.57 (1 H, d, ³*J* 8.5 Hz, 2-H), 7.12 (1 H, d, ³*J* 8.5 Hz, 1-H), 7.62 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.35 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ -3.0 (SiMe), 12.4 (13-Me), 18.0 (SiCMe₃), 23.2 (C-15), 26.1 (SiCMe₃), 27.1 (C-7), 27.6 (C-16), 29.4 (C-6), 36.8 (C-12), 42.7 (CH₂N), 43.3 (C-13), 43.5 (C-9), 49.3 (C-14), 83.8 (C-17), 113.0 (C-2), 115.2 (C-4), 122.9 (C-5'), 125.7 (C-3'), 130.6 (C-10), 137.5 (C-5), 138.1 (C-4'), 149.6 (C-2'), 155.0 (C-3), 157.7 (C-6'), 164.7 (CO₂); *m/z* (EI) 520 (86) [M⁺ - 2HCl], 463 (100), 209 (44), 135 (42). HR-MS (EI-MS) für C₃₁H₄₄N₂O₃Si (freie Base): ber. 520.31212, gef. 520.31210.

6'-Aminomethylnicotinsäure-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ylester \times 2CF₃COOH (**184e**)

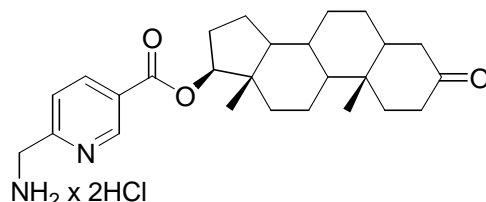


Summenformel: C₂₉H₃₂F₆N₂O₇

Molekulargewicht: 634.58 g/mol

Eine Lösung aus **184e'** (75 mg, 0.13 mmol) in TFA/CH₂Cl₂ (1:1, 20 ml) wurde 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand in wenig Dioxan gelöst. Diethylether/*n*-Hexan wurde zugegeben und der auftretende farblose Niederschlag abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 50 mg (0.07 mmol, 54%); farbloser Feststoff; Smp. 145 °C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3266, 2918, 1729, 1683, 1603, 1498, 1365, 1289, 1202, 1184, 1125; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.93 (3 H, s, 13-Me), 1.2-2.3 (13 H, m, Steroid-H), 2.7-2.8 (2 H, m, 6-H), 4.3-4.4 (2 H, m, CH₂N), 4.89 (1 H, t, ³J 8.4 Hz, 17-H), 6.45 (1 H, s, 4-H), 6.51 (1 H, d, ³J 8.5 Hz, 2-H), 7.05 (1 H, d, ³J 8.5 Hz, 1-H), 7.65 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.2-8.3 (3 H, m, NH₃), 8.38 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.02 (1 H, s, OH), 9.10 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.2 (13-Me), 22.9 (C-15), 25.9 (C-11), 26.8 (C-7), 27.3 (C-16), 29.1 (C-6), 36.4 (C-12), 38.3 (C-8), 42.6 (CH₂N), 42.9 (C-13), 43.2 (C-9), 49.0 (C-14), 83.4 (C-17), 112.8 (C-2), 115.0 (C-4), 122.6 (C-5'), 125.4 (C-3'), 126.1 (C-1), 130.1 (C-10), 137.1 (C-5), 137.8 (C-4'), 149.3 (C-2'), 155.0 (C-6'), 155.0 (C-3), 157.8 (C-6'), 164.3 (CO₂); *m/z* (EI) 406 (75) [M⁺ - 2F₃CCO₂H], 153 (35), 135 (100). HR-MS (EI-MS) für C₂₅H₃₀N₂O₃ (freie Base): ber. 406.22564, gef. 406.22560.

6'-Aminomethylnicotinsäure-3-oxo-androstan-17 β -ylester x 2HCl (**184f**)



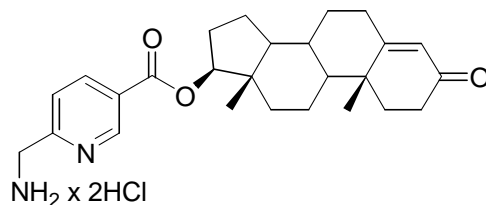
Summenformel: C₂₆H₃₈Cl₂N₂O₃

Molekulargewicht: 497.51 g/mol

235 mg (0.47 mmol, 86%) aus **183f** (290 mg, 0.55 mmol), analog zur Synthese von **184a**; farbloser Feststoff; Smp. 210 °C (zers.); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2918, 2849, 1729, 1719, 1646, 1447, 1357, 1304, 1298, 1128, 1004, 890, 876, 758; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.7-2.5 (28 H, m, Steroid-H), 4.2-4.3 (2 H, m, CH₂N), 4.79 (1 H, t, ³J 8.3 Hz, 17-H), 7.69 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.8 (3 H, m, NH₃), 9.07 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.1 (13-Me), 12.2 (10-Me), 20.5 (C-11), 23.2 (C-15), 27.3 (C-6), 28.2 (C-16), 30.8 (C-7), 34.7 (C-10), 35.3 (C-8), 36.4 (C-12), 37.7 (C-2), 37.9 (C-1), 42.7 (C-4, C-13), 44.2 (CH₂N), 46.0 (C-5), 49.9 (C-9), 53.0 (C-14), 83.4 (C-17), 122.7 (C-5'), 125.4 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.2 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.3 (CO₂), 210.4 (CO); *m/z* (EI)

424 (4) [M^+ - 2HCl], 135 (20), 36 (100). HR-MS (EI-MS) für $C_{26}H_{36}N_2O_3$ (freie Base): ber. 424.27259, gef. 424.27260.

6'-Aminomethylnicotinsäure-3-oxo-androst-4-en-17 β -ylester x 2HCl (184g)



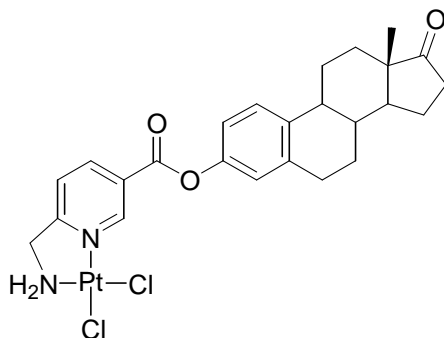
Summenformel: $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_3$

Molekulargewicht: 495.49 g/mol

212 mg (0.47 mmol, 86%) aus **183g** (263 mg, 0.50 mmol), analog zur Synthese von **184a**; farbloser Feststoff; Smp. 190 °C (zers.); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2940, 2849, 1730, 1715, 1684, 1645, 1479, 1357, 1331, 1306, 1295, 1126, 1086, 998, 975, 890, 876, 758; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.9-2.5 (25 H, m, Steroid-H), 4.2-4.4 (2 H, m, CH_2N), 4.80 (1 H, t, 3J 8.3 Hz, 17-H), 5.64 (1 H, s, 4-H), 7.70 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.6-8.8 (3 H, m, NH_3), 9.07 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 12.1 (13-Me), 16.9 (10-Me), 20.1 (C-11), 23.2 (C-15), 27.2 (C-16), 31.2 (C-7), 31.9 (C-6), 33.6 (C-2), 34.7 (C-8), 35.1 (C-1), 36.2 (C-12), 38.2 (C-10), 42.5 (C-13), 42.7 (CH_2N), 49.4 (C-14), 53.0 (C-9), 83.2 (C-17), 122.7 (C-5'), 123.2 (C-4), 125.3 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.2 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.3 (CO_2), 170.8 (C-5), 198.0 (CO); m/z (EI) 422 (18) [M^+ - 2HCl], 406 (41), 135 (57), 120 (100), 92 (48), 79 (26), 44 (56). HR-MS (EI-MS) für $C_{26}H_{34}N_2O_3$ (freie Base): ber. 422.25694, gef. 422.25703.

3.11.3. Synthese der Platinkomplexe 185

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-3-ylester)dichloridoplatin(II)
(185a)

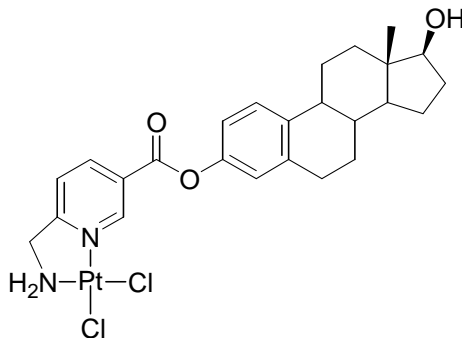


Summenformel: C₂₅H₂₈Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 670.52 g/mol

Verbindung **184a** (196 mg, 0.41 mmol) wurde in H₂O/THF (10 ml, 1:1) gelöst. K₂PtCl₄ (170 mg, 0.41 mmol), gelöst in H₂O, wurde zugegeben und der farblose Niederschlag durch Zugabe von THF gelöst. Der pH-Wert wurde auf 5-6 mit wässriger NaOH-Lösung eingestellt und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene gelbe Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser, Aceton und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 210 mg (0.31 mmol, 76%); gelber Feststoff; Smp. > 250 °C; C₂₅H₂₈Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 44.79; H, 4.21; N, 4.18. Gefunden: C, 44.53; H, 4.11; N, 4.03. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3210, 2927, 1738, 1622, 1580, 1492, 1270, 1256, 1155, 1083, 742; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.92 (3 H, s, 13-Me), 1.4-2.6 (13 H, m), 4.53 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N), 6.3-6.5 (2 H, m, NH₂), 7.0-7.2 (2 H, m, 2-H, 4-H), 7.44 (1 H, d, ³J 8.4 Hz, 1-H), 7.99 (1 H, d, ³J 8.3 Hz, 5'-H), 8.83 (1 H, d, ³J 8.3 Hz, 4'-H), 10.0 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 13.7 (13-Me), 21.6 (C-15), 26.0 (C-11), 26.4 (C-7), 29.5 (C-6), 32.0 (C-12), 35.7 (C-16), 38.3 (C-8), 44.4 (C-9), 47.9 (C-13), 50.4 (C-14), 53.8 (CH₂N), 119.2 (C-2), 121.8 (C-4), 122.7 (C-5'), 126.8 (C-3'), 126.9 (C-1), 138.5 (C-5), 138.7 (C-10), 139.3 (C-4'), 148.8 (C-2'), 148.9 (C-3), 162.5 (C-6'), 171.3 (CO₂), 219.6 (CO); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2441; *m/z* (EI) 400 (3), 270 (10), 172 (8), 131 (16), 106 (40), 78 (27), 77 (17), 36 (100).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-17-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-3-ylester)dichlorido-platin(II) (**185b**)



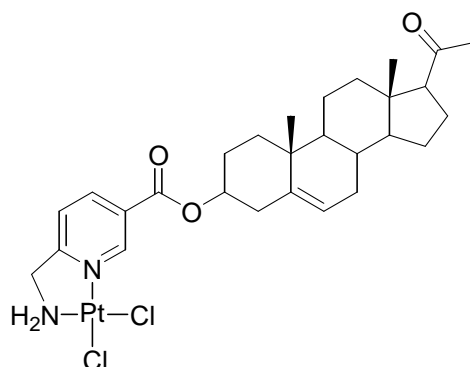
Summenformel: C₂₅H₃₀Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 672.53 g/mol

Method A: Eine Lösung aus **183b** (56 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml) wurde mit TFA (5 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in H₂O/THF (5 mL, 3:2) gelöst. K₂PtCl₄ (46 mg, 0.11 mmol), gelöst in Wasser, wurde zugegeben und der farblose Niederschlag durch Zugabe von THF gelöst. Nach 24 h Rühren wurde der ausgefallene gelbe Feststoff abgesaugt, mit Wasser, Aceton und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 32 mg (0.05 mmol, 43%).

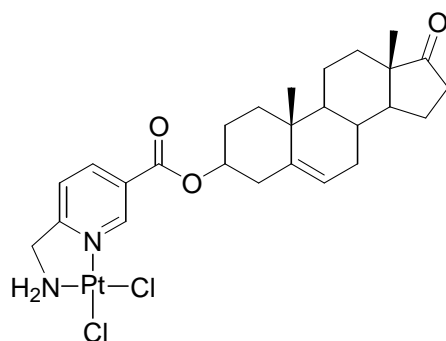
Methode B: Analog zur Synthese von **185a** wurde Verbindung **185b** aus **184b** (106 mg, 0.22 mmol) und K₂PtCl₄ (92 mg, 0.22 mmol) erhalten. Ausbeute: 123 mg (0.18 mmol, 81%).

Gelber Feststoff; Smp. > 250 °C; C₂₅H₃₀Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 44.65; H, 4.50; N, 4.17. Gefunden: C, 44.66; H, 4.99; N, 4.05. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3464, 3205, 2920, 2870, 1743, 1620, 1493, 1269, 1213, 1154, 1053, 744; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.78 (3 H, s, 13-Me), 1.2-2.5 (13 H, m), 3.6-3.7 (1 H, m, 17-H), 4.53 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N), 4.59 (1 H, d, ³J 4.8 Hz, 17-OH), 6.3-6.5 (2 H, m, NH₂), 7.0-7.2 (2 H, m, 2-H, 4-H), 7.43 (1 H, d, ³J 8.5 Hz, 1-H), 7.98 (1 H, d, ³J 8.3 Hz, 5'-H), 8.83 (1 H, d, ³J 8.3 Hz, 4'-H), 9.99 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 11.2 (13-Me), 23.3 (C-15), 26.5 (C-11), 27.2 (C-7), 30.4 (C-6), 30.6 (C-16), 37.2 (C-12), 38.9 (C-8), 43.4 (C-13), 44.5 (C-9), 50.4 (C-14), 53.8 (CH₂N), 81.0 (C-17), 119.0 (C-2), 121.8 (C-4), 122.7 (C-5'), 126.8 (C-3'), 126.8 (C-1), 138.7 (C-5), 139.0 (C-10), 139.3 (C-4'), 148.7 (C-3), 148.8 (C-2'), 162.5 (C-6'), 171.3 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 406 (12) [M⁺ - PtCl₂], 402 (13), 368 (42), 272 (99), 213 (54), 172 (75), 106 (87), 91 (75), 36 (100).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-20-oxo-pregna-5-en-3 β -ylester)dichloridoplatin(II) (**185c**)Summenformel: C₂₈H₃₈Cl₂N₂O₃Pt

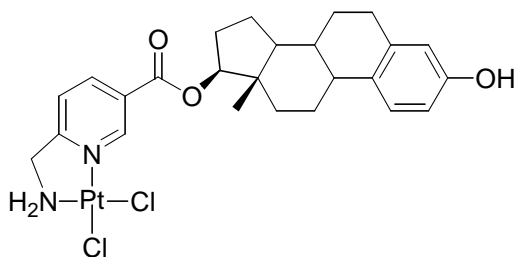
Molekulargewicht: 716.63 g/mol

Analog zur Synthese von **185a** wurde Verbindung **185c** (110 mg, 0.15 mmol, 62%) aus **184c** (131 mg, 0.25 mmol) und K₂PtCl₄ (104 mg, 0.25 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250 °C; C₂₈H₃₈Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 46.93; H, 5.34; N, 3.91. Gefunden: C, 46.84; H, 5.24; N, 4.03. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3232, 2936, 1726, 1706, 1622, 1575, 1293, 1293, 1275, 1131; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.62 (3 H, s, COMe), 0.9-2.2 (26 H, m), 2.51 (2 H, d, ³*J* 7.4 Hz, 4-H), 2.6-2.7 (1 H, m, 17-H), 4.48 (2 H, t, ³*J* 5.6 Hz, CH₂N), 4.7-4.9 (1 H, m, 3-H), 5.4-5.5 (1 H, m, 6-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³*J* 8.3 Hz, 5'-H), 8.68 (1 H, d, ³*J* 8.3 Hz, 4'-H), 9.85 (1 H, s, ³*J*_{PtH} 33 Hz, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 13.0 (13-Me), 19.2 (10-Me), 21.2 (C-11), 22.8 (C-16), 24.5 (C-15), 27.8 (C-2), 31.1 (C-8), 31.9 (C-7), 32.0 (COMe), 36.8 (C-10), 37.1 (C-1), 38.0 (C-4), 38.7 (C-12), 43.8 (C-13), 50.2 (C-9), 53.7 (CH₂N), 56.8 (C-14), 63.3 (C-17), 76.1 (C-3), 122.5 (C-5'), 122.9 (C-6), 127.4 (C-3'), 138.9 (C-4'), 139.9 (C-5), 148.5 (C-2'), 162.9 (C-6'), 170.8 (CO₂), 208.5 (CO); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 298 (8) [C₂₁H₃₀O⁺], 283 (2), 213 (3), 91 (46), 43 (100).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-17-oxo-androst-5-en-3 β -ylester)dichloridoplatin(II) (**185d**)Summenformel: C₂₆H₃₄Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 688.58 g/mol

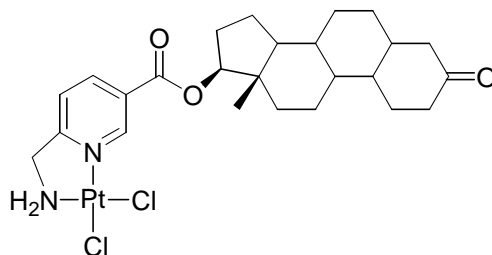
Analog zur Synthese von **185a** wurde Verbindung **185d** (179 mg, 0.26 mmol, 87%) aus **184d** (150 mg, 0.30 mmol) und K₂PtCl₄ (125 mg, 0.30 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250 °C; C₂₆H₃₄Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 45.35; H, 4.98; N, 4.07. Gefunden: C, 44.93; H, 5.05; N, 3.92. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3236, 2946, 1736, 1724, 1622, 1406, 1293, 1277, 1134, 751; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.88 (3 H, s, 13-Me), 1.0-2.6 (22 H, m), 4.49 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N), 4.7-4.9 (1 H, m, 3-H), 5.4-5.6 (1 H, m, 6-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.83 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 13.3 (13-Me), 19.2 (10-Me), 20.5 (C-11), 21.9 (C-15), 27.8 (C-2), 30.8 (C-12), 31.6 (C-7), 31.8 (C-8), 35.6 (C-16), 36.9 (C-4), 37.0 (C-10), 38.0 (C-1), 47.4 (C-13), 50.5 (C-9), 51.7 (C-14), 53.7 (CH₂N), 76.0 (C-3), 122.5 (C-5'), 122.6 (C-6), 127.3 (C-3'), 138.9 (C-4'), 140.1 (C-5), 148.4 (C-2'), 162.6 (C-6'), 170.8 (CO₂), 219.7 (CO); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 270 (62) [C₁₉H₂₆O⁺], 91 (66), 79 (44), 36 (100).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-3-hydroxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ylester)dichloridoplatin(II) (**185e**)Summenformel: C₂₅H₃₀Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 672.53 g/mol

Analog zur Synthese von **185a** wurde Verbindung **185e** (30 mg, 0.045 mmol, 69%) aus **184e** (41 mg, 0.065 mmol) und K_2PtCl_4 (27 mg, 0.065 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250 °C; $C_{25}H_{30}Cl_2N_2O_3Pt$ berechnet: C, 44.65; H, 4.50; N, 4.17. Gefunden: C, 44.66; H, 4.69; N, 3.95. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3189, 2923, 2862, 1711, 1607, 1498, 1292, 1126; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.98 (3 H, s, 13-Me), 1.3-2.4 (13 H, m, Steroid-H), 4.48 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 4.92 (1 H, t, 3J 8.3 Hz, 17-H), 6.3-6.5 (2 H, m, NH_2), 6.56 (1 H, s, 4-H), 6.63 (1 H, d, 3J 8.4 Hz, 2-H), 7.11 (1 H, d, 3J 8.4 Hz, 1-H), 7.92 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.69 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.19 (1 H, s, OH), 9.93 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 12.2 (13-Me), 23.4 (C-15), 26.5 (C-11), 27.5 (C-7), 27.8 (C-16), 30.4 (C-6), 37.1 (C-12), 39.0 (C-8), 43.5 (C-13), 44.0 (C-9), 49.7 (C-14), 53.7 (CH_2N), 84.7 (C-17), 113.2 (C-2), 115.4 (C-4), 121.5 (C-5'), 126.5 (C-1), 127.3 (C-3'), 130.8 (C-10), 137.3 (C-5), 137.8 (C-4'), 148.5 (C-2'), 155.9 (C-3), 163.4 (C-6'), 170.7 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2439; m/z (EI) 254 (62), 159 (40), 146 (45), 133 (56), 36 (100).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-3-oxo-androstan-17 β -ylester)dichloridoplatin(II) (**185f**)



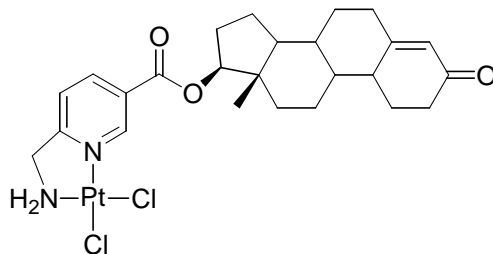
Summenformel: $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_3Pt$

Molekulargewicht: 690.59 g/mol

Analog zur Synthese von **185a** wurde Verbindung **185f** (240 mg, 0.35 mmol, 87%) aus **184f** (200 mg, 0.40 mmol) und K_2PtCl_4 (167 mg, 0.40 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250 °C; $C_{26}H_{36}Cl_2N_2O_3Pt$ berechnet: C, 45.22; H, 5.25; N, 4.06. Gefunden: C, 44.91; H, 5.45; N, 3.93. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3193, 2933, 1717, 1617, 1297, 1278, 1129, 753; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 0.8-2.5 (28 H, m, Steroid-H), 4.48 (2 H, t, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 4.83 (1 H, t, 3J 8.2 Hz, 17-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.91 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.92 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 11.1 (13-Me), 12.3 (10-Me), 21.1 (C-11), 23.7 (C-15), 27.8 (C-6), 28.9 (C-16), 31.4 (C-7), 35.4 (C-10), 35.9 (C-8), 37.0 (C-12), 38.1 (C-2), 38.7 (C-1), 43.3 (C-13), 44.6 (C-4), 46.8 (C-5), 50.6 (C-9), 53.7 (CH_2N), 53.9 (C-14), 84.7 (C-17), 122.6 (C-5'), 127.3 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.3 (C-6'),

170.8 (CO₂), 210.3 (CO); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 424 (8), 272 (39), 257 (38) 149 (34), 135 (28), 91 (39), 79 (42), 36 (100).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-3-oxo-androst-4-en-17β-ylester)dichloridoplatin(II) (**185g**)



Summenformel: C₂₆H₃₄Cl₂N₂O₃Pt

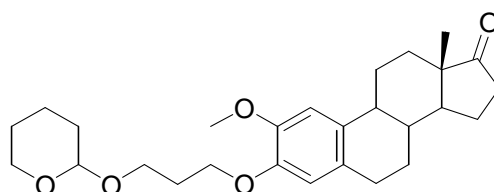
Molekulargewicht: 688.58 g/mol

Analog zur Synthese von **185a** wurde Verbindung **185g** (175 mg, 0.26 mmol, 70%) aus **184g** (184 mg, 0.37 mmol) und K₂PtCl₄ (154 mg, 0.37 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. > 250 °C; C₂₆H₃₄Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 45.35; H, 4.98; N, 4.07. Gefunden: C, 45.51; H, 5.28; N, 3.81. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3237, 2937, 1729, 1671, 1617, 1297, 1276, 1128, 754; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.9-2.5 (25 H, m, Steroid-H), 4.48 (2 H, t, ³*J* 6.0 Hz, CH₂N), 4.83 (1 H, t, ³*J* 8.4 Hz, 17-H), 5.67 (1 H, s, 4-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.92 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 12.1 (13-Me), 17.1 (10-Me), 20.7 (C-11), 23.6 (C-15), 27.7 (C-16), 31.8 (C-7), 32.5 (C-6), 34.1 (C-2), 35.4 (C-8), 35.9 (C-1), 36.8 (C-12), 38.8 (C-10), 43.1 (C-13), 50.2 (C-14), 53.7 (CH₂N), 54.0 (C-9), 84.5 (C-17), 122.6 (C-5'), 123.7 (C-4), 127.2 (C-3'), 138.8 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.3 (C-6'), 170.8 (CO₂), 171.1 (C-5), 198.2 (CO); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2439; *m/z* (EI) 422 (4), 135 (9), 36 (100).

3.12. Propylspacer-verknüpfte (2-Methoxy-)Estron-Konjugate mit Pt(II)-Komplexen

3.12.1. Synthese des Hydroxypropylestrons 192b

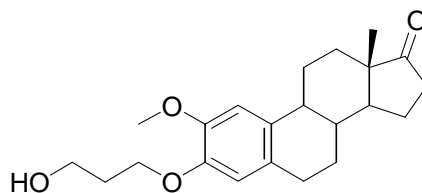
3-O-(Tetrahydropyranyloxyprop-3'-yl)-2-methoxyestron (191b)



Summenformel: C₂₇H₃₈O₅

Molekulargewicht: 442.60 g/mol

2-Methoxyestron^[120] (130 mg, 0.42 mmol) wurde in trockenem DMF (10 ml) gelöst und wasserfreies K₂CO₃ (922 mg, 6.76 mmol) zugegeben. Die Suspension wurde 10 min bei Raumtemperatur gerührt. 3-Tetrahydropyranyloxypropyl-1-bromid (1.44 g, 6.46 mmol) und TBAI (50 mg) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 24 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit gesättigter NaCl-Lösung wurde die Wasserphase zweimal mit Essigester extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Essigester/*n*-Hexan 1:3) gereinigt. Ausbeute: 170 mg (0.39 mmol, 93%); farbloses Öl; *R*_f = 0.28 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2928, 2864, 1737, 1608, 1508, 1451, 1263, 1253, 1204, 1122, 1064, 1032, 1020, 866; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (3 H, s, 13-Me), 1.5-2.5 (21 H, m, Steroid-H, Propyl-H), 2.7-2.9 (2 H, m, 6-H), 3.4-3.6 (2 H, m, THP-CH₂), 3.78 (3 H, s, OMe), 3.8-3.9 (2 H, m, Propyl-H), 4.0-4.1 (2 H, m, Propyl-H), 4.5-4.6 (1 H, m, THP-CH), 6.60 (1 H, s, 4-H), 6.76 (1 H, s, 1-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 13.7 (13-Me), 19.4 (THP-CH₂), 21.4 (C-15), 25.3 (THP-CH₂), 25.8 (C-7), 26.5 (THP-CH₂), 28.9 (C-6), 29.5, 30.5 (Propyl-C), 31.4 (C-12), 35.7 (C-16), 38.1 (C-8), 44.1 (C-9), 47.8 (C-13), 50.2 (C-14), 56.1 (OMe), 62.1 (THP-CH₂O), 64.0 (Propyl-C), 66.0 (Propyl-C), 98.7 (THP-CH), 109.5 (C-1), 113.8 (C-4), 128.4 (C-5), 131.6 (C-10), 146.5 (C-2), 147.3 (C-3), 220.7 (CO);

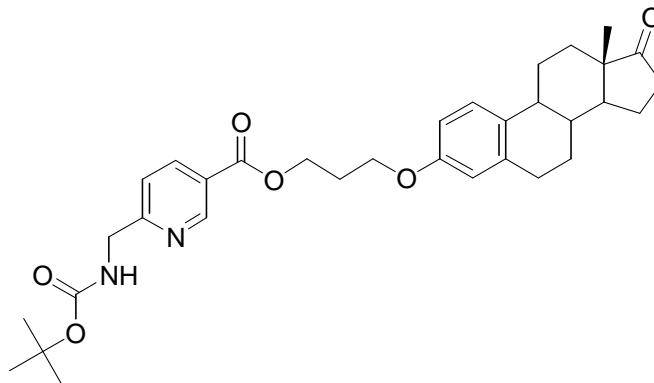
3-O-(1'-Hydroxyprop-3'-yl)-2-methoxyestron (192b)Summenformel: C₂₂H₃₀O₄

Molekulargewicht: 358.48 g/mol

Der THP-geschützte Alkohol **191b** (170 mg, 0.39 mmol) wurde in Ethanol (30 ml) gelöst und PPTS (100 mg) zugegeben. Die Lösung wurde eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Essigester/*n*-Hexan 1:1) gereinigt. Ausbeute: 120 mg (0.34 mmol, 87%); farbloses Öl; $R_f = 0.22$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3372, 2927, 2855, 1734, 1721, 1515, 1448, 1408, 1339, 1254, 1237, 1228, 1206, 1129, 1084, 1052, 1027, 866, 830; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (3 H, s, 13-Me), 1.5-2.5 (15 H, m, Steroid-H, Propyl-H), 2.7-2.8 (2 H, m, 6-H), 2.9-3.0 (1 H, m, OH), 3.78 (3 H, s, OMe), 3.81 (2 H, t, ³*J* 5.6 Hz, Propyl-H), 4.0-4.2 (2 H, m, Propyl-H), 6.59 (1 H, s, 4-H), 6.77 (1 H, s, 1-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 13.7 (13-Me), 21.4 (C-15), 26.0 (C-11), 26.5 (C-7), 28.9 (C-6), 31.5 (Propyl-C), 31.7 (C-12), 35.7 (C-16), 38.2 (C-8), 44.1 (C-9), 47.9 (C-13), 50.2 (C-14), 55.9 (OMe), 61.0 (Propyl-C), 68.1 (Propyl-C), 109.1 (C-1), 113.9 (C-4), 128.5 (C-5), 132.1 (C-10), 146.2 (C-2), 147.3 (C-3), 220.9 (CO);

3.12.2. Synthese der Ester 193

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-3''-oxyprop-1''-ylester (**193a**)



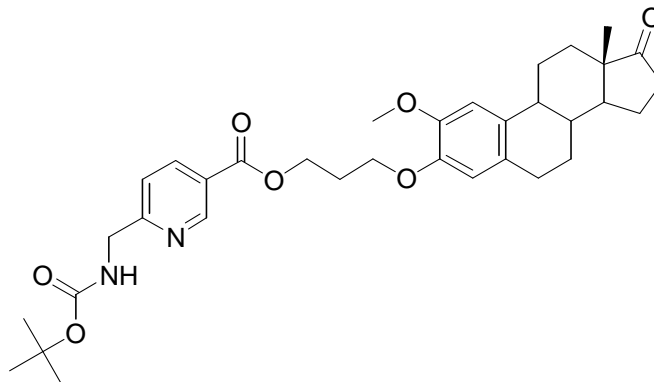
Summenformel: $C_{33}H_{42}N_2O_6$

Molekulargewicht: 562.71 g/mol

6-*tert.*-Butoxycarbonylaminomethylnicotinsäure **159** (76 mg, 0.30 mmol) wurde in trockenem DMF (1 ml) gelöst und mit Et_3N (45 μ l, 0.32 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (50 μ l, 0.32 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus Estron (100 mg, 0.30 mmol) und DMAP (68 mg, 0.62 mmol) in Toluol (10 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:2) gereinigt. Ausbeute: 120 mg (0.21 mmol, 70%); farbloses Öl; $R_f = 0.33$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3373, 2928, 2869, 1716, 1599, 1499, 1366, 1277, 1252, 1164, 1113, 1053, 1024, 912, 729; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.83 (3 H, s, 13-Me), 1.45 (9 H, s, CMe_3), 1.5-2.5 (15 H, m, Steroid-H, Propyl-H), 2.7-2.9 (2 H, m, 6-H), 4.0-4.1 (2 H, m, Propyl-H), 4.4-4.6 (4 H, m, CH_2N , Propyl-H), 5.7-5.8 (1 H, m, NH), 6.5-6.7 (2 H, m, 4-H, 2-H), 7.14 (1 H, d, 3J 8.5 Hz, 1-H), 7.31 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.20 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.07 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 13.7 (13-Me), 21.4 (C-15), 25.7 (C-11), 26.4 (C-7), 28.2 (CMe_3), 28.6 (Propyl-C), 29.5 (C-6), 31.4 (C-12), 35.7 (C-16), 38.2 (C-8), 43.8 (C-9), 45.7 (CH_2N), 47.8 (C-13), 50.2 (C-14), 62.1 (Propyl-C), 65.7 (Propyl-C), 79.5 (CMe_3), 111.9 (C-2), 114.3 (C-4), 120.9 (C-5'), 124.6 (C-3'), 126.2 (C-1), 132.1 (C-5), 137.6 (C-4', C-10), 150.2 (C-2'), 156.5 (OCON, C-3), 162.1 (C-6'), 164.9 (CO_2), 220.6 (CO); m/z (EI) 562 (21) [M^+], 506 (100), 462 (96), 237

(36), 135 (32), 57 (32). HR-MS (EI-MS) für $C_{33}H_{42}N_2O_6$: ber. 562.30429, gef. 562.30400.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-2-methoxy-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-3''-oxyprop-1''-ylester (**193b**)



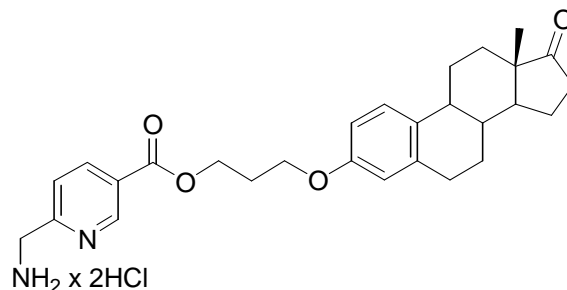
Summenformel: $C_{34}H_{44}N_2O_7$

Molekulargewicht: 592.73 g/mol

Analog zur Synthese von **193a** wurde Verbindung **193b** aus **159** (85 mg, 0.34 mmol), Et_3N (55 μ l, 0.37 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (61 μ l, 0.37 mmol), 3-*O*-(1'-Hydroxypropyl)-2-methoxyestron (120 mg, 0.34 mmol) und DMAP (84 mg, 0.68 mmol) erhalten. Ausbeute: 130 mg (0.22 mmol, 65%); farbloses Öl; $R_f = 0.33$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3387, 2929, 1718, 1598, 1507, 1453, 1365, 1264, 1253, 1164, 1129, 1114, 1024, 866, 758; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.86 (3 H, s, 13-Me), 1.5-2.5 (24 H, m, Steroid-H, Propyl-H, CMe_3), 2.7-2.8 (2 H, m, 6-H), 3.77 (3 H, s, OMe), 4.0-4.1 (2 H, m, Propyl-H), 4.44 (2 H, d, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 4.51 (2 H, t, 3J 6.2 Hz, Propyl-H), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 6.58 (1 H, s, 4-H), 6.76 (1 H, s, 1-H), 7.31 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.20 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.07 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 13.7 (13-Me), 21.4 (C-15), 26.0 (C-11), 26.5 (C-7), 28.2 (CMe_3), 28.6, 28.9 (C-6, Propyl-C), 31.5 (C-12), 35.7 (C-16), 38.2 (C-8), 44.1 (C-9), 45.7 (CH_2N), 47.9 (C-13), 50.2 (C-14), 56.0 (OMe), 62.3 (Propyl-C), 65.6 (Propyl-C), 79.6 (CMe_3), 109.5 (C-1), 114.1 (C-4), 120.9 (C-5'), 124.6 (C-3'), 128.5 (C-5), 132.3 (C-10), 137.6 (C-4'), 146.2 (C-2), 147.5 (C-3), 150.3 (C-2'), 155.8 (OCON, C-3), 162.1 (C-6'), 165.0 (CO_2), 220.7 (CO);

3.12.3. Synthese des Ammoniumsalzes 194a

6'-Aminomethylnicotinsäure-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-3''-oxyprop-1''-ylester x 2HCl
(194a)



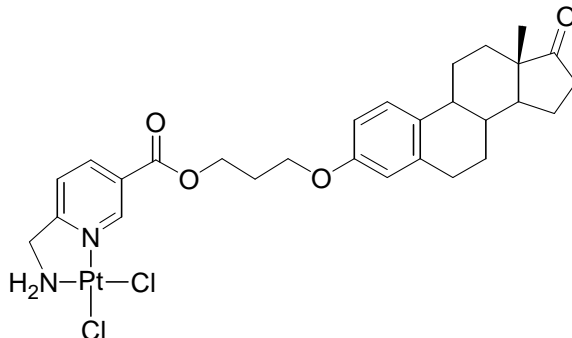
Summenformel: $C_{28}H_{36}Cl_2N_2O_4$

Molekulargewicht: 535.51 g/mol

Verbindung **193a** (120 mg, 0.21 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (20 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 112 mg (0.21 mmol, 100%); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2933, 2871, 1732, 1610, 1499, 1483, 1399, 1302, 1282, 1238, 1137, 1061, 874, 759, 724; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.82 (3 H, s, Me), 1.2-2.5 (15 H, m, Steroid-H, Propyl-H), 2.7-2.9 (2 H, m, 6-H), 4.2-4.4 (2 H, m, CH_2N), 4.46 (2 H, t, 3J 6.2 Hz, Propyl-H), 6.6-6.7 (2 H, m, 2-H, 4-H), 7.16 (1 H, d, 3J 8.6 Hz, 1-H), 7.68 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.37 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.09 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 13.5 (13-Me), 21.1 (C-15), 25.5 (C-11), 26.0 (C-7), 28.1 (Propyl-C), 29.1 (C-6), 31.3 (C-12), 35.4 (C-16), 37.9 (C-8), 42.6 (CH_2N), 43.4 (C-9), 47.3 (C-13), 49.6 (C-14), 62.4 (Propyl-C), 64.1 (Propyl-C), 112.1 (C-2), 114.2 (C-4), 122.6 (C-5'), 125.2 (C-3'), 126.2 (C-1), 131.9 (C-5), 137.5, 137.8 (C-4', C-10), 149.4 (C-2'), 156.3 (C-3), 157.9 (C-6'), 164.5 (CO_2), 219.7 (CO); m/z (EI) 462 (82) [$M^+ - 2 HCl$], 163 (54), 36 (100).

3.12.4. Synthese der Platinkomplexe 195

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-3''-oxyprop-1''-ylester)dichloridoplatin(II) (**195a**)

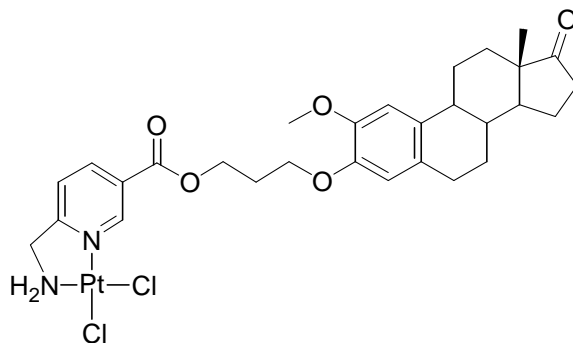


Summenformel: $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_4Pt$

Molekulargewicht: 728.60 g/mol

Verbindung **194a** (112 mg, 0.21 mmol) wurde in H_2O/THF (10 ml, 1:1) gelöst. K_2PtCl_4 (91 mg, 0.22 mmol), gelöst H_2O , wurde zugegeben und der auftretende farblose Niederschlag durch Zugabe von THF gelöst. Der pH-Wert wurde auf 5-6 mit wässriger NaOH-Lösung eingestellt und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene gelbe Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 100 mg (0.14 mmol, 67%); gelber Feststoff; Smp. $232^\circ C$ (zers.); $C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_4Pt$ berechnet: C, 46.2; H, 4.70; N, 3.85%. Gefunden: C, 46.3; H, 4.67; N, 3.88%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3207, 2927, 2873, 1720, 1610, 1574, 1497, 1405, 1296, 1277, 1255, 1133, 1055, 753; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 0.90 (3 H, s, 13-Me), 1.4-2.6 (15 H, m, Steroid-H, Propyl-H), 4.20 (2 H, t, 3J 6.2 Hz, Propyl-H), 4.48 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 4.58 (2 H, t, 3J 6.3 Hz, Propyl-H), 6.3-6.5 (2 H, m, NH_2), 6.6-6.8 (2 H, m, 2-H, 4-H), 7.21 (1 H, d, 3J 8.4 Hz, 1-H), 7.90 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.68 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 13.7 (13-Me), 21.6 (C-15), 26.1 (C-11), 26.7 (C-7), 28.8 (Propyl-C), 32.0 (C-12), 38.7 (C-8), 44.2 (C-9), 47.9 (C-13), 50.4 (C-14), 53.7 (CH_2N), 63.3 (Propyl-C), 64.5 (Propyl-C), 112.4 (C-2), 114.7 (C-4), 122.5 (C-5'), 126.6 (C-1), 127.1 (C-3'), 132.5 (C-5), 138.1 (C-10), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-2'), 157.1 (C-3), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO_2), 219.7 (CO); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2441; m/z (EI) 400 (3), 270 (10), 172 (8), 131 (16), 106 (40), 78 (27), 77 (17), 36 (100).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-2-methoxy-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-yl-3''-oxypropyl-1''-ylester)dichloridoplatin(II) (**195b**)



Summenformel: C₂₉H₃₆Cl₂N₂O₅Pt

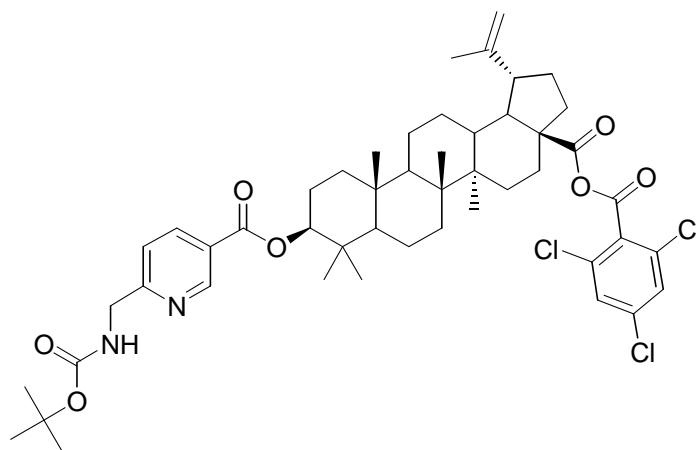
Molekulargewicht: 758.62 g/mol

Analog zur Synthese von **195a** wurde Verbindung **195b** (108 mg, 0.14 mmol, 64%) aus **193b** (130 mg, 0.22 mmol) nach Behandlung mit 50% TFA/DCM und anschließender Reaktion mit K₂PtCl₄ (91 mg, 0.22 mmol) in wässrigem THF (pH 5-6) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 225 °C (zers.); C₂₉H₃₆Cl₂N₂O₅Pt berechnet: C, 45.9; H, 4.78; N, 3.69%. Gefunden: C, 45.8; H, 4.76; N, 3.66%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3234, 2928, 1728, 1616, 1577, 1507, 1468, 1403, 1288, 1205, 1129, 1053, 751; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.90 (3 H, s, 13-Me), 1.3-2.5 (15 H, m, Steroid-H, Propyl-H), 2.8-2.9 (2 H, m, 6-H), 3.80 (3 H, s, OMe), 4.19 (2 H, t, ³J 6.5 Hz, Propyl-H), 4.48 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N), 4.59 (2 H, t, ³J 6.3 Hz, Propyl-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 6.76 (1 H, s, 4-H), 6.90 (1 H, s, 1-H), 7.90 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.68 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.86 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 13.7 (13-Me), 21.6 (C-15), 26.2 (C-11), 26.8 (C-7), 29.1 (Propyl-C), 32.1 (C-12), 38.6 (C-8), 44.6 (C-9), 47.9 (C-13), 50.4 (C-14), 53.7 (CH₂N), 55.9 (OMe), 63.4 (Propyl-C), 65.7 (Propyl-C), 110.3, 114.6, 122.5 (C-5'), 127.1 (C-3'), 128.9 (C-5), 132.6 (C-10), 138.9 (C-4'), 146.8 (C-2), 147.9 (C-3), 148.5 (C-2'), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO₂), 219.8 (CO); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2439;

3.13. Pt-Konjugate mit Triterpenen

3.13.1. Synthese der Ester 197

3-(6'-tert.-Butoxycarbonylaminomethylnicotinoyl)-betulinsäure-2,4,6-trichlorbenzoesäureanhydrid (**197a**)



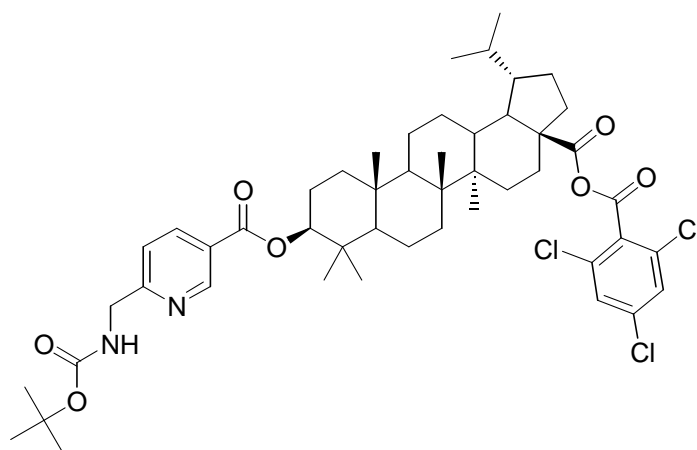
Summenformel: $C_{49}H_{63}Cl_3N_2O_7$

Molekulargewicht: 898.41 g/mol

6-tert.-Butoxycarbonylaminomethylnicotinsäure (55 mg, 0.22 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et_3N (35 μ l, 0.31 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (50 μ l, 0.31 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus Betulinsäure (100 mg, 0.22 mmol, BioSolutions Halle) und DMAP (54 mg, 0.44 mmol) in trockenem Toluol (10 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt; Ausbeute: 140 mg (0.15 mmol, 70%); farbloses Öl; $R_f = 0.45$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2946, 2872, 1812, 1715, 1598, 1577, 1549, 1503, 1454, 1391, 1366, 1281, 1246, 1168, 1117, 1001, 973, 857, 731; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.8-2.1 (49 H, m, CMe_3 , Triterpen-H), 2.2-2.3 (2 H, m, 13-H, 16-H^b), 2.9-3.0 (1 H, m, 19-H), 4.44 (2 H, d, 3J 5.5 Hz, CH_2N), 4.58 (1 H, s, 29-H^a), 4.6-4.7 (2 H, m, 29-H^b, 3-H), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 7.31 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 7.34 (2 H, s, Ph), 8.19 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 14.6 (C-27), 15.8 (C-25), 16.1 (C-26), 16.6 (C-24), 18.1 (C-6), 19.3 (C-30), 20.8 (C-11), 23.6 (C-2), 25.3 (C-12), 28.0 (C-23), 28.3 (CMe_3), 29.7 (C-15), 30.0 (C-21), 31.1 (C-

16), 34.1 (C-7), 35.6 (C-10), 37.1 (C-22), 37.9 (C-4), 38.1 (C-13), 38.3 (C-1), 40.7 (C-8), 42.4 (C-14), 45.7 (CH₂N), 46.3 (C-19), 49.2 (C-18), 50.4 (C-9), 55.4 (C-5), 58.3 (C-17), 79.6 (CMe₃), 82.1 (C-3), 110.1 (C-29), 120.9 (C-5'), 125.3 (C-3'), 128.2, 130.9, 132.6, 136.8 (Ph), 137.6 (C-4'), 149.5 (C-20), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 159.7 (C₆H₂Cl₃CO₂R), 161.8 (C-6'), 164.7 (CO₂R), 169.4 (C-28); *m/z* (EI) 589 (6), 207 (100), 59 (39).

3-(6'-tert.-Butoxycarbonylaminoethylnicotinoyl)-dihydrobetulinsäure-2,4,6-trichlorbenzoesäureanhydrid (197b)



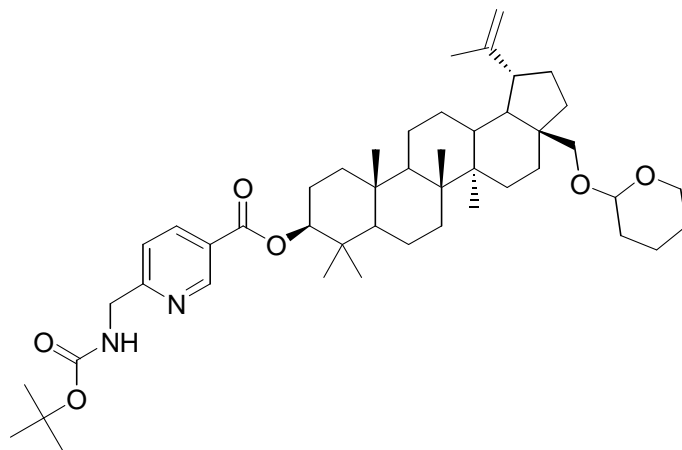
Summenformel: C₄₉H₆₅Cl₃N₂O₇

Molekulargewicht: 900.43 g/mol

6-*tert.*-Butoxycarbonylaminoethylnicotinsäure (45 mg, 0.18 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et₃N (62 µl, 0.38 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (35 µl, 0.21 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus Dihydrobetulinsäure^[127] (85 mg, 0.19 mmol) und DMAP (47 mg, 0.38 mmol) in trockenem Toluol (10 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Ein weiteres Äquivalent 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (35 µl, 0.21 mmol) wurde zugegeben und die Reaktion 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 65 mg (0.072 mmol, 41%); farbloses Öl; *R_f* = 0.56 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2951, 2871, 1813, 1717, 1599, 1578, 1454, 1367, 1281, 1245, 1170, 1117, 999, 976, 859; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-2.0 (53 H, m, CMe₃, Triterpen-H), 2.2-2.4 (3 H, m, 13-H, 16-H^b, 19-H), 4.47 (2 H, d, ³*J* 5.5 Hz, CH₂N), 4.6-4.8 (1 H, m, 3-H), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 7.33 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz,

5'-H), 7.36 (2 H, s, Ph), 8.22 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.11 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 14.5, 14.6 (C-27, C-29), 15.9 (C-25), 16.1 (C-26), 16.7 (C-24), 18.2 (C-6), 20.9 (C-11), 22.4 (C-21), 22.9 (C-30), 23.7 (C-2), 26.8 (C-12), 28.1 (C-23), 28.4 (CMe_3), 29.6 (C-20), 29.7 (C-15), 31.1 (C-16), 34.3 (C-7), 36.1 (C-10), 37.1 (C-22), 37.8 (C-4), 38.2 (C-13), 38.4 (C-1), 40.8 (C-8), 42.7 (C-14), 43.6 (C-19), 45.8 (CH_2N), 48.8 (C-18), 50.3 (C-9), 55.5 (C-5), 58.8 (C-17), 79.7 (CMe_3), 82.2 (C-3), 121.1 (C-5'), 125.4 (C-3'), 128.2, 131.1, 132.7, 136.8 (Ph), 137.7 (C-4'), 150.4 (C-2'), 155.9 (OCON), 159.9 ($\text{C}_6\text{H}_2\text{Cl}_3\text{CO}_2\text{R}$), 161.8 (C-6'), 164.8 (CO_2R), 169.6 (C-28); m/z (EI) 898 (1) [M^+], 591 (3), 224 (37), 207 (100), 181 (16), 59 (43).

6'-tert.-Butoxycarbonylaminomethylnicotinsäure-28-O-tetrahydropyranylbetulin-3-ylester (197c)



Summenformel: $\text{C}_{47}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_6$

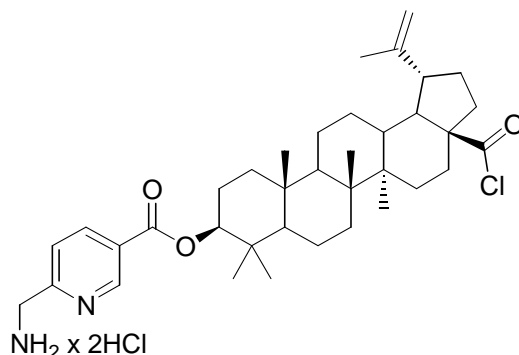
Molekulargewicht: 761.10 g/mol

6-*tert.*-Butoxycarbonylaminomethylnicotinsäure (140 mg, 0.56 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et_3N (90 μl , 0.65 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 μl , 0.56 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus 28-*O*-Tetrahydropyranylbetulin^[128] (300 mg, 0.57 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) in trockenem Toluol (10 ml) wurde zugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 16 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 360 mg (0.47 mmol, 85%); farbloses Öl; $R_f = 0.22$ (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2940, 2872, 1718, 1598, 1453, 1365, 1281, 1170, 1118, 1026, 974,

868, 757; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.7-2.0 (57 H, m, CMe_3 , Triterpen-H, THP- CH_2), 2.3-2.5 (1 H, m, 19-H), 2.9-4.1 (4 H, m, 28-H, THP- OCH_2) 4.43 (2 H, d, 3J 5.3 Hz, CH_2N), 4.5-4.8 (3 H, m, 29-H, 3-H), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 7.30 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.19 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 14.7 (C-27), 15.9 (C-25), 16.0 (C-26), 16.7 (C-24), 18.1 (C-6), 19.1 (C-29), 19.4 (THP- CH_2), 20.8 (C-11), 23.7 (C-2), 25.1 (C-12), 25.5 (THP- CH_2), 26.8 (C-15), 27.1 (C-23), 28.0 (CMe_3), 29.8 (C-21), 30.6 (C-16), 34.1 (C-22), 34.9 (C-7), 37.0 (C-10), 37.4 (C-13), 38.1 (C-1), 38.3 (C-4), 40.9 (C-8), 42.6 (C-14), 45.7 (CH_2N), 46.9 (C-17), 47.8 (C-18), 48.7 (C-19), 50.2 (C-9), 55.3 (C-5), 61.6, 61.7 (C-28), 65.6, 65.8 (THP- OCH_2), 79.5 (CMe_3), 82.1 (C-3), 99.0, 99.2 (THP-OCH), 109.4 (C-30), 121.0 (C-5'), 125.3 (C-3'), 137.6 (C-4'), 149.8, 150.3 (C-2'), 150.5, 150.6 (C-20), 155.9 (OCON), 161.8 (C-6'), 164.7 (CO_2); m/z (EI) 760 (2) [M^+], 729 (15), 686 (36), 655 (13), 620 (11), 590 (10), 277 (26), 178 (58), 85 (100), 59 (31); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{47}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_6$: ber. 760.53904, gef. 760.53850.

3.13.2. Synthese der Ammoniumsalze 198

3-(6'-Aminomethylnicotinoyl)-betulinoylchlorid x 2HCl (**198a**)



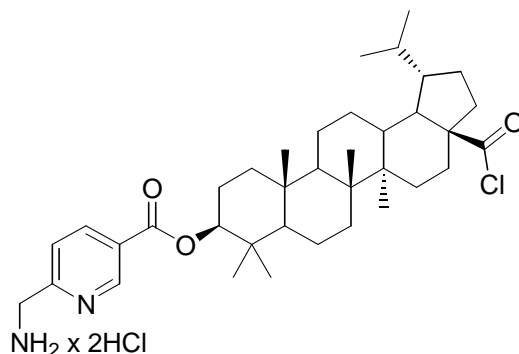
Summenformel: $\text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_5$

Molekulargewicht: 714.22 g/mol

Verbindung **197a** (140 mg, 0.15 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 100 mg (0.14 mmol, 93%); farbloser Feststoff; Smp. > 150°C (zers.); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2938, 2872, 1804, 1722, 1644, 1451, 1377, 1319, 1287, 1129, 963, 884, 851, 756; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.8-1.9 (40 H, m, Triterpen-H), 2.0-2.3 (2 H, m, 13-H, 16-H^b), 2.9-3.0 (1 H, m, 19-H), 4.2-4.3 (2 H, m, CH_2N), 4.5-4.8 (3 H, m, 3-H, 29-H), 7.68 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m,

NH₃), 9.06 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.4 (C-27), 15.7 (C-25), 15.9 (C-26), 16.6 (C-24), 17.7 (C-6), 19.0 (C-30), 20.5 (C-11), 23.3 (C-2), 25.0 (C-12), 26.3 (C-23), 27.8 (C-15), 29.2 (C-21), 30.1 (C-16), 31.7 (C-7), 33.7 (C-10), 36.7 (C-22), 37.6 (C-4), 37.7 (C-13), 38.3 (C-1), 40.3 (C-8), 42.1 (C-14), 42.6 (CH₂N), 46.6 (C-19), 48.5 (C-18), 49.6 (C-9), 54.5 (C-5), 55.4 (C-17), 81.7 (C-3), 109.7 (C-29), 122.7 (C-5'), 125.5 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.2 (C-20), 150.3 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.1 (CO₂R), 177.2 (C-28); *m/z* (EI) 572 (6), 544 (4), 436 (100), 187 (20).

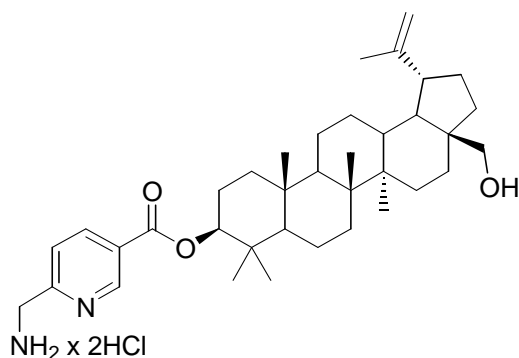
3-(6'-Aminomethylnicotinoyl)-dihydrobetulinoylchlorid x 2HCl (198b)



Summenformel: C₃₇H₅₇Cl₃N₂O₅

Molekulargewicht: 716.23 g/mol

Verbindung **197b** (65 mg, 0.072 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 mL) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 38 mg (0.055 mmol, 76%); farbloser Feststoff; Smp. > 250°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2950, 2871, 1796, 1723, 1646, 1454, 1294, 1244, 1132, 965, 916, 851, 843, 755; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.8-1.8 (44 H, m, Triterpen-H), 2.0-2.3 (3 H, m, 13-H, 16-H^b, 19-H), 4.2-4.4 (2 H, m, CH₂N), 4.6-4.8 (1 H, m, 3-H), 7.67 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 8.4-8.6 (3 H, m, NH₃), 9.07 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.3, 14.6 (C-27, C-29), 15.7, 15.8 (C-25, C-26), 16.6 (C-24), 20.5 (C-11), 22.5 (C-21), 23.0 (C-30), 23.3 (C-2), 26.5 (C-12), 27.8 (C-23), 29.2 (C-20), 29.4 (C-15), 31.7 (C-16), 33.8 (C-7), 36.7 (C-10), 37.4 (C-22), 37.7 (C-4), 42.2 (C-14), 42.6 (CH₂N), 43.7 (C-19), 48.1 (C-18), 49.4 (C-9), 54.5 (C-5), 55.9 (C-17), 81.7 (C-3), 122.7 (C-5'), 125.5 (C-3'), 137.7 (C-4'), 149.2 (C-2'), 157.9 (C-6'), 164.1 (CO₂R), 177.3 (C-28); *m/z* (EI) 438 (100), 189 (8), 121 (11).

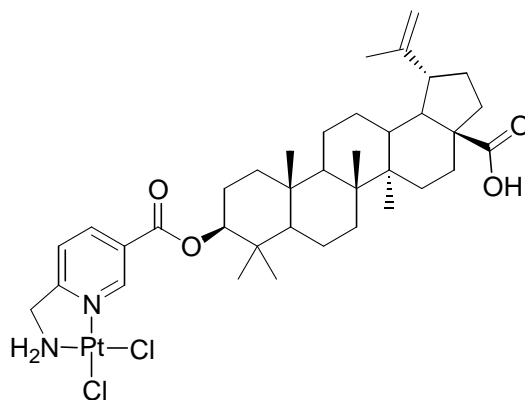
6'-Aminomethylnicotinsäurebetulin-3-ylester x 2HCl (198c)Summenformel: C₃₇H₅₈Cl₂N₂O₃

Molekulargewicht: 649.49 g/mol

Verbindung **197c** (160 mg, 0.21 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 64 mg (0.099 mmol, 47%); farbloser Feststoff; Smp. > 140°C (zers.); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3359, 2941, 2871, 1720, 1642, 1453, 1373, 1292, 1123, 1025, 1011, 962, 873, 753; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.7-2.0 (42 H, m, Triterpen-H), 2.3-2.5 (1 H, m, 19-H), 3.0-3.1 (1 H, m, 28-H^a), 3.5-3.6 (1 H, m, 28-H^b), 4.2-4.4 (2 H, m, CH₂N), 4.5-4.8 (3 H, m, 29-H, 3-H), 7.67 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 8.4-8.6 (3 H, m, NH₃), 9.06 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.5 (C-27), 15.7 (C-25), 15.8 (C-26), 16.6 (C-24), 17.7 (C-6), 18.8 (C-29), 23.3 (C-2), 27.8 (C-15), 29.0 (C-21), 33.6 (C-7), 36.6 (C-10), 37.7 (C-13), 40.5 (C-8), 42.3 (C-14), 42.6 (CH₂N), 47.4 (C-18), 48.2 (C-19), 49.5 (C-9), 54.5 (C-5), 66.3 (C-28), 81.8 (C-3), 109.6 (C-30), 122.7 (C-5'), 125.5 (C-3'), 149.2 (C-2'), 150.4 (C-20), 157.9 (C-6'), 164.1 (CO₂); *m/z* (EI) 576 (38) [M⁺ - 2HCl], 545 (22), 466 (9), 356 (18), 189 (17), 153 (100), 135 (31); HR-MS (EI-MS) für C₃₇H₅₆N₂O₃ (freie Base): ber. 576.42909, gef. 576.42860.

3.13.3. Synthese der Platinkomplexe 199

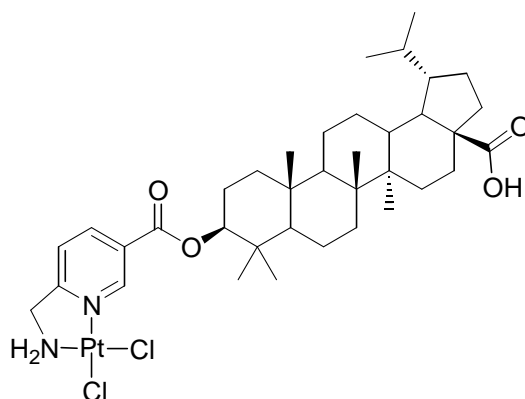
cis-[3-(6'-Aminomethylnicotinoyl)-betulinsäure]dichloridoplatin(II) (**199a**)



Summenformel: $C_{37}H_{54}Cl_2N_2O_4Pt$

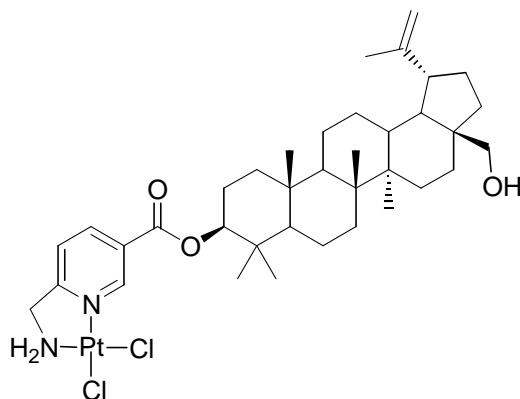
Molekulargewicht: 856.86 g/mol

Eine Lösung von **198a** (100 mg, 0.15 mmol) in wässrigem THF wurde mit K_2PtCl_4 (63 mg, 0.15 mmol), gelöst in H_2O , versetzt und der ausfallende farblose Feststoff durch Zugabe von THF gelöst. Der pH-Wert wurde mit wässriger NaOH-Lösung auf 4 eingestellt und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 93 mg (0.11 mmol, 73%); hellbrauner Feststoff; Smp. > 250 °C; $C_{37}H_{54}Cl_2N_2O_4Pt$ berechnet: C, 51.9; H, 6.35; N, 3.27%. Gefunden: C, 51.8; H, 6.33; N, 3.29%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2942, 2870, 1724, 1686, 1640, 1452, 1376, 1293, 1125, 975, 882, 756; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 0.8-2.0 (40 H, m, Triterpen-H), 2.1-2.4 (2 H, m, 13-H, 16-H^b), 3.0-3.1 (1 H, m, 19-H), 4.47 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 4.62 (1 H, s, 29-H^a), 4.7-4.8 (2 H, m, 3-H, 29-H^b), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.91 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.92 (1 H, s, 2'-H), 12.0-12.6 (1 H, s, CO_2H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 14.5 (C-27), 16.0 (C-25), 16.1 (C-26), 16.7 (C-24), 18.3 (C-6), 19.0 (C-30), 21.2 (C-11), 23.7 (C-2), 25.8 (C-12), 27.9 (C-23), 29.9 (C-15), 30.8 (C-21), 32.3 (C-16), 34.4 (C-7), 35.7 (C-10), 37.0 (C-22), 37.3 (C-4, C-13), 38.3 (C-1), 40.9 (C-8), 42.7 (C-14), 47.5 (C-19), 49.3 (C-18), 50.5 (C-9), 53.7 (CH_2N), 55.4 (C-5), 56.2 (C-17), 83.2 (C-3), 109.6 (C-29), 122.6 (C-5'), 127.4 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-20), 151.2 (C-2'), 163.2 (C-6'), 170.8 (CO_2R), 177.6 (C-28); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2438; m/z (EI) 438 (21), 395 (13), 259 (14), 189 (100), 121 (73).

cis-[3-(6'-Aminomethylnicotinoyl)-dihydrobetulinsäure]dichloridoplatin(II) (**199b**)Summenformel: C₃₇H₅₆Cl₂N₂O₄Pt

Molekulargewicht: 858.88 g/mol

Eine Lösung von **198b** (38 mg, 0.15 mmol) in wässrigem THF wurde mit K₂PtCl₄ (23 mg, 0.055 mmol), gelöst in H₂O, versetzt und der ausgefallene farblose Feststoff durch Zugabe von THF gelöst. Der pH-Wert wurde mit wässriger NaOH auf 4 eingestellt und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 44 mg (0.051 mmol, 93%); hellbrauner Feststoff; Smp. > 250°C; C₃₇H₅₆Cl₂N₂O₄Pt berechnet: C, 51.7; H, 6.57; N, 3.26%. Gefunden: C, 51.6; H, 6.55; N, 3.28%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2953, 2871, 1724, 1686, 1622, 1452, 1366, 1294, 1126, 975, 756; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.7-1.9 (44 H, m, Triterpen-H), 2.1-2.4 (3 H, m, 13-H, 16-H^b, 19-H), 4.48 (2 H, t, ³J 5.9, CH₂N), 4.72 (1 H, t, ³J 7.6, 3-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.93 (1 H, s, 2'-H), 12.19 (CO₂H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 14.4, 14.6 (C-27, C-29), 16.0 (C-25, C-26), 16.7 (C-24), 18.3 (C-6), 21.3 (C-11), 22.9 (C-30), 23.7 (C-2), 27.2 (C-12), 27.9 (C-23), 29.9 (C-15), 32.3 (C-16), 37.3 (C-22), 37.5 (C-4), 38.3 (C-13), 38.3 (C-1), 40.9 (C-8), 42.9 (C-14), 44.5 (C-19), 48.9 (C-18), 50.3 (C-9), 53.7 (CH₂N), 55.4 (C-5), 56.6 (C-17), 83.2 (C-3), 122.6 (C-5'), 127.4 (C-3'), 138.9 (C-4'), 148.5 (C-2'), 163.2 (C-6'), 170.8 (CO₂R), 177.7 (C-28); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2439; *m/z* (EI) 440 (75), 397 (50), 358 (35), 261 (44), 189 (100), 121 (82).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäurebetulin-3-ylester]dichloridoplatin(II) (**199c**)Summenformel: C₃₇H₅₆Cl₂N₂O₃Pt

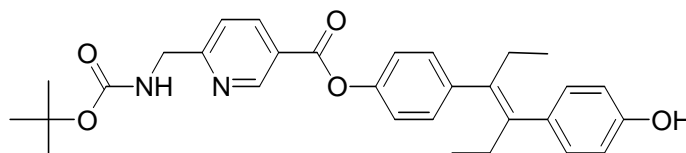
Molekulargewicht: 842.87 g/mol

Eine Lösung von **198c** (64 mg, 0.099 mmol) in wässrigen THF wurde mit K₂PtCl₄ (41 mg, 0.099 mmol), gelöst in H₂O, versetzt und der ausfallende farblose Feststoff durch Zugabe von THF gelöst. Der pH-Wert wurde mit wässriger NaOH-Lösung auf 5-6 eingestellt und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 59 mg (0.070 mmol, 71%); hellbrauner Feststoff; Smp. > 250°C; C₃₇H₅₆Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 52.7; H, 6.70; N, 3.32%. Gefunden: C, 52.8; H, 6.72; N, 3.35%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3458, 3192, 2940, 2869, 1724, 1618, 1450, 1375, 1288, 1124, 1025, 974, 881, 755; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.7-2.1 (42 H, m, Triterpen-H), 2.4-2.6 (1 H, m, 19-H), 3.2-3.4 (1 H, m, 28-H^a), 3.6-3.8 (1 H, m, 28-H^b), 4.31 (1 H, t, ³*J* 5.0 Hz, OH), 4.48 (2 H, t, ³*J* 5.8 Hz, CH₂N), 4.5-4.8 (3 H, m, 29-H, 3-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.91 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.67 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.93 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 14.4 (C-27), 15.6 (C-25), 15.8 (C-26), 16.4 (C-24), 18.1 (C-6), 18.6 (C-29), 20.8 (C-11), 23.5 (C-2), 25.3 (C-12), 27.1 (C-15), 27.6 (C-23), 37.0 (C-10), 37.3 (C-13), 38.0 (C-1), 38.8 (C-4), 40.9 (C-8), 42.7 (C-14), 47.9 (C-18), 48.7 (C-19), 50.1 (C-9), 53.4 (CH₂N), 55.1 (C-5), 58.7 (C-28), 83.0 (C-3), 109.3 (C-30), 122.3 (C-5'), 127.2 (C-3'), 138.6 (C-4'), 148.2 (C-2'), 151.0 (C-20), 162.9 (C-6'), 170.5 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2439; *m/z* (EI) 424 (13), 393 (17), 189 (27), 121 (55), 36 (100).

3.14. Stilben-Pt-Konjugate

3.14.1. Synthese der Ester 202

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-p-[1-ethyl-2-(p-hydroxyphenyl)-but-1-enyl]phenylester (**202a**)



Summenformel: C₃₀H₃₄N₂O₅

Molekulargewicht: 502.61 g/mol

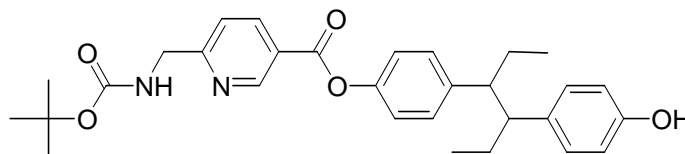
Verbindung **159** (160 mg, 0.63 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et₃N (100 µl, 0.72 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus Diethylstilbestrol (341 mg, 1.27 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) in trockenem DMF/Toluol (22 mL, 1:10) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:4, v/v) aufgereinigt. Ausbeute: 140 mg (0.28 mmol, 44%); farbloses Öl (1:3-Mischung der *cis*- und *trans*-Isomere); *R*_f = 0.12 *cis*, 0.15 *trans* (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-0.9 (6 H, m, CH₂CH₃^{trans}), 0.9-1.0 (6 H, m, CH₂CH₃^{cis}), 1.50 (9 H, m, CMe₃^{cis/trans}), 2.1-2.3 (4 H, m, CH₂CH₃^{trans}), 2.5-2.6 (4 H, m, CH₂CH₃^{cis}), 4.5-4.6 (2 H, m, CH₂N^{cis/trans}), 5.6-5.7 (1 H, m, NH^{cis/trans}), 5.9-6.0 (1 H, m, OH^{cis}), 6.2-6.3 (1 H, m, OH^{trans}), 6.6-7.3 (8 H, m, Ph^{cis/trans}), 7.40 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H^{cis}), 7.48 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H^{trans}), 8.34 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H^{cis}), 8.45 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H^{trans}), 9.23 (1 H, s, 2'-H^{cis}), 9.35 (1 H, s, 2'-H^{trans}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 13.3 (CH₂CH₃), 27.3 (CH₂CH₃^{cis}), 28.4 (CMe₃), 28.5, 28.6 (CH₂CH₃), 45.8 (CH₂N), 79.3 (CMe₃), 114.5 (*m*-Ph^{cis}), 115.0 (*m*-Ph^{trans}), 120.3 (*o*-Ph^{cis}), 121.0 (*o*-Ph^{trans}), 121.5 (C-5'), 124.4 (C-3'), 129.8 (*o*-Ph^{trans}), 130.8, 130.9 (*o*-Ph^{cis}), 134.3 (Ph-C^q), 138.2 (Ph-C^q), 138.4 (C-4'), 139.4 (Ethylen-C^q), 140.8 (Ethylen-C^q), 148.8 (Ph-COR), 150.7, 150.8 (C-2'), 153.8 (Ph-COH), 154.5 (C-6'), 157.5 (OCON), 163.8 (CO₂); *m/z* (EI) 502 (4) [M⁺], 428 (28), 402 (39), 268 (16), 161 (65), 135 (100), 107 (39), 78 (12), 57 (37). HR-MS (EI-MS) für

$C_{30}H_{34}N_2O_5$: ber. 502.24677, gef. 502.24680.

Verbindungen 202b, 202c und 202d

Analog zur Synthese von **202a** wurden Verbindungen **202b**, **202c** and **202d** aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et_3N (100 μ l, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 μ l, 0.72 mmol), *meso*-Hexestrol (258 mg, 0.95 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) nach Auftrennung über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:2 to 1:1, v/v) erhalten.

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-p-[1-ethyl-2-(p-hydroxyphenyl)butyl]-phenylester (202b)

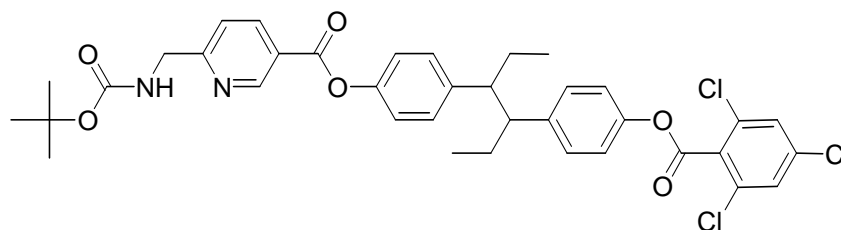


Summenformel: $C_{30}H_{36}N_2O_5$

Molekulargewicht: 504.63 g/mol

Ausbeute: 130 mg (0.26 mmol, 41%); farbloses Öl; $R_f = 0.48$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3359, 2963, 1738, 1685, 1598, 1513, 1505, 1267, 1191, 1165, 1086, 1017, 729; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.4-0.6 (6 H, m, CH_2CH_3), 1.2-1.5 (4 H, m, CH_2CH_3), 1.46 (9 H, s, CMe_3), 2.4-2.6 (2 H, m, CH), 4.54 (2 H, d, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 5.97 (1 H, s, OH), 6.7-7.3 (8 H, m, Ph), 7.43 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.40 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.29 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 12.2 (CH_2CH_3), 27.3 (CH_2CH_3), 28.4 (CMe_3), 45.8 (CH_2N), 53.4, 53.9 (CH), 80.0 (CMe_3), 115.1 (*m*-Ph), 121.1 (*m*-Ph), 121.4 (C-5'), 124.5 (C-3'), 129.3 (*o*-Ph), 135.9 (Ph- C^q), 138.4 (C-4'), 142.7 (Ph- C^q), 148.6 (Ph-COR), 150.8 (C-2'), 154.2 (Ph-COH), 156.1 (OCON), 162.7 (C-6'), 163.8 (CO_2); m/z (EI) 431 (9), 370 (15), 314 (50), 179 (39), 135 (100), 107 (100), 57 (100).

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-*p*-{1-ethyl-2-[*p*-(2,4,6-trichlorbenzoyloxy)-phenyl]-butyl}-phenylester (**202c**)

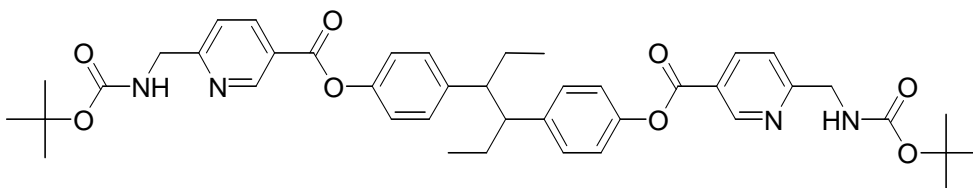


Summenformel: $C_{37}H_{37}Cl_3N_2O_6$

Molekulargewicht: 712.07 g/mol

Ausbeute: 110 mg (0.16 mmol, 25%); farbloses Öl; $R_f = 0.28$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3404, 2965, 1752, 1708, 1504, 1254, 1188, 1164, 1106, 1016, 907, 727; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.55 (6 H, t, 3J 6.9 Hz, CH_2CH_3), 1.2-1.5 (4 H, m, CH_2CH_3), 1.46 (9 H, s, CMe_3), 2.5-2.7 (2 H, m, CH), 4.53 (2 H, d, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 7.1-7.3 (8 H, m, Ph), 7.4-7.5 (3 H, m, 5'-H, 3-H, 5-H), 8.23 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.29 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 12.2 (CH_2CH_3), 27.3 (CH_2CH_3), 28.4 (CMe_3), 45.9 (CH_2N), 53.5, 53.7 (CH), 79.9 (CMe_3), 115.0 (*m*-Ph), 121.0 (*o*-CCl), 121.2 (*m*-Ph), 124.3 (C-3'), 128.1 (3,5-C), 129.3 (*o*-Ph), 131.6 (*p*-CCl), 132.8 (*o*-Ph), 136.2 (Ph-C^q), 136.6 (Ph-C^q), 138.2 (C-4'), 142.1, 142.6 (Ph-C^q), 148.5 (Ph-COR), 148.7 (Ph-COR), 150.8 (C-2'), 156.0 (OCON), 162.6 (C-6'), 162.7 (CO_2) 163.8 (CO_2); m/z (EI) 504 (3) [M^+], 209 (16), 135 (100), 107 (23).

3,4-Bis(*p*-hydroxyphenyl)hexandi(6'-*t*-butoxycarbonylaminomethyl)nicotinat (**202d**)



Summenformel: $C_{42}H_{50}N_4O_8$

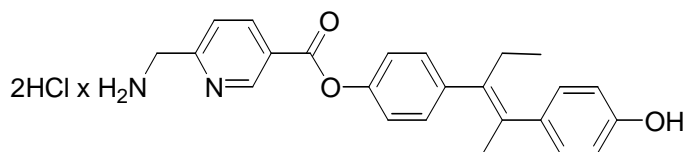
Molekulargewicht: 738.88 g/mol

Ausbeute: 90 mg (0.12 mmol, 19%); farbloser Feststoff; $R_f = 0.29$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3368, 2966, 1735, 1685, 1599, 1508, 1272, 1167, 1086, 1019, 728; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.56 (6 H, t, 3J 7.3 Hz, CH_2CH_3), 1.2-1.5 (4 H, m, CH_2CH_3), 1.45 (18 H, s, CMe_3), 2.5-2.7 (2 H, m, CH), 4.53 (4 H, d, 3J 5.5 Hz, CH_2N), 5.5-5.7 (2 H, m, NH), 7.1-

7.3 (8 H, m, Ph), 7.42 (2 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.39 (2 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.29 (2 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 12.2 (CH_2CH_3), 27.3 (CH_2CH_3), 28.4 (CMe_3), 45.9 (CH_2N), 53.7 (CH), 79.8 (CMe_3), 121.2 (C-5'), 124.3 (C-3'), 129.3 (*o*-Ph), 138.2 (C-4'), 142.2 (Ph-C^q), 148.8 (Ph-COR), 150.9 (C-2'), 156.0 (OCON), 162.7 (C-6'), 163.8 (CO_2); *m/z* (EI) 738 (4) [M^+], 370 (8), 314 (27), 179 (21), 135 (58), 107 (27), 79 (65), 41 (100); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_8$: ber. 738.36287, gef. 738.36290.

3.14.2. Synthese der Ammoniumsalze 203

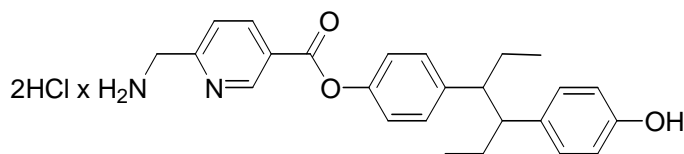
6'-Aminomethylnicotinsäure-*p*-[1-ethyl-2-(*p*-hydroxyphenyl)-but-1-enyl]phenylester x 2HCl (203a)



Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$

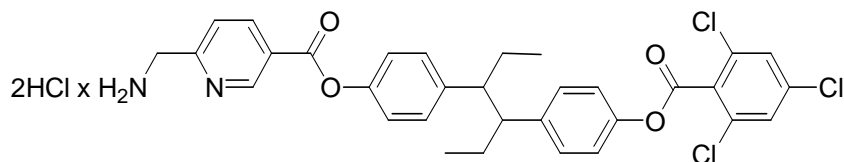
Molekulargewicht: 475.42 g/mol

Verbindung **202a** (70 mg, 0.14 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Dioxan und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 58 mg (0.12 mmol, 86%), 1:9-Mischung der Isomere (*cis/trans*); farbloser Feststoff; Smp. 155 °C (zers.); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3258, 2966, 1765, 1647, 1610, 1511, 1369, 1283, 1196, 1089, 868; ^1H -NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.7-0.8 (6 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_3^{\text{trans}}$), 0.9-1.0 (6 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_3^{\text{cis}}$), 2.0-2.2 (4 H, m, $\text{CH}_2\text{CH}_3^{\text{trans}}$), 4.3-4.4 (2 H, m, $\text{CH}_2\text{N}^{\text{cis/trans}}$), 6.50 (1 H, d, 3J 8.5 Hz, Ph^{cis}), 6.74 (1 H, d, 3J 8.5 Hz, Ph^{cis}), 6.79 (2 H, d, 3J 8.6 Hz, Ph^{trans}), 7.02 (2 H, d, 3J 8.6 Hz, Ph^{trans}), 7.2-7.4 (4 H, m, Ph^{trans}), 7.72 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H^{cis}), 7.76 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H^{trans}), 8.49 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H^{cis}), 8.55 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H^{trans}), 8.6-8.7 (3 H, m, NH), 9.22 (1 H, s, 2'-H^{cis}), 9.28 (1 H, s, 2'-H^{trans}); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.2 (CH_2CH_3), 28.0, 28.1 (CH_2CH_3), 42.7 (CH_2N), 115.0 (*m*-Ph^{trans}), 121.5 (*m*-Ph^{trans}), 122.8 (C-5'), 124.7 (C-3'), 129.3, 129.5 (*o*-Ph^{trans}), 131.9 (Ph-C^q), 137.2 (Ph-C^q), 138.3 (C-4'), 139.0 (Ethylen-C^q), 140.2 (Ethylen-C^q), 148.7 (Ph-COR), 149.9 (C-2'), 156.0 (Ph-COH), 158.5 (C-6'), 163.3 (CO_2); *m/z* (EI) 402 (12) [M^+ - 2HCl], 268 (78), 239 (45), 145 (65), 135 (55), 107 (100), 77 (42). HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (freie Base): ber. 402.19434, gef. 402.19430.

6'-Aminomethylnicotinsäure-p-[1-ethyl-2-(p-hydroxyphenyl)butyl]phenylester x 2HCl (203b)Summenformel: $C_{25}H_{30}Cl_2N_2O_3$

Molekulargewicht: 477.43 g/mol

202b (90 mg, 0.18 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Dioxan und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 59 mg (0.12 mmol, 67%), farbloser Feststoff; Smp. 200 °C (zers.); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3286, 2962, 1757, 1648, 1613, 1514, 1282, 1241, 1201, 1165, 1089, 868; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.4-0.5 (6 H, m, CH_2CH_3), 1.2-1.4 (4 H, m, CH_2CH_3), 2.5-2.7 (2 H, m, CH), 4.3-4.4 (2 H, m, CH_2N), 6.73 (2 H, d, 3J 8.6 Hz, Ph), 7.02 (2 H, d, 3J 8.6 Hz, Ph), 7.2-7.4 (4 H, m, Ph), 7.75 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.54 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH), 9.27 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 12.0 (CH_2CH_3), 26.9 (CH_2CH_3), 42.7 (CH_2N), 52.3, 52.8 (CH), 115.1 (*m*-Ph), 121.4 (*m*-Ph), 122.8 (C-5'), 124.8 (C-3'), 128.9, 129.1 (*o*-Ph), 133.9 (Ph-C^q), 138.4 (C-4'), 142.6 (Ph-C^q), 148.4 (Ph-COH), 149.9 (C-2'), 155.5 (Ph-COR), 158.4 (C-6'), 163.4 (CO₂); m/z (EI) 404 (1) [$M^+ - 2HCl$], 270 (4), 135 (100), 107 (38).

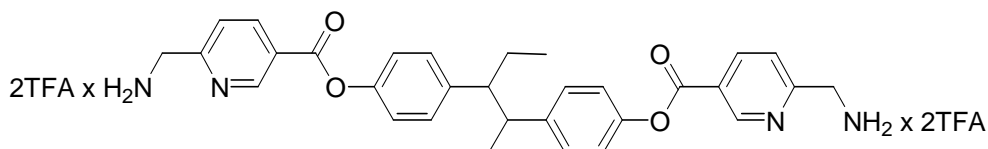
6'-Aminomethylnicotinsäure-p-[1-ethyl-2-[p-(2,4,6-trichlorbenzoyloxy)-phenyl]-butyl]-phenylester x 2HCl (203c)Summenformel: $C_{32}H_{31}Cl_5N_2O_4$

Molekulargewicht: 684.88 g/mol

202c (90 mg, 0.13 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Dioxan und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 46 mg (0.067 mmol, 52%), farbloser Feststoff; Smp. 199 °C (zers.); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3052, 2958, 1756, 1579, 1550, 1504, 1254,

1200, 1187, 1166, 1104, 1046, 1015; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.51 (6 H, t, 3J 7.2 Hz, CH_2CH_3), 1.2-1.4 (4 H, m, CH_2CH_3), 2.7-2.8 (2 H, m, CH), 4.3-4.4 (2 H, m, CH_2N), 7.2-7.5 (8 H, m, Ph), 7.76 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 7.96 (2 H, s, 3-H, 5-H), 8.55 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH), 9.28 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.4 (CH_2CH_3), 27.4 (CH_2CH_3), 43.1 (CH_2N), 52.9 (CH), 121.5 (*m*-Ph), 122.0 (*m*-Ph), 123.2 (C-5'), 125.3 (C-3'), 129.1 (*o*-CCl), 129.6, 130.1 (*o*-Ph), 131.4 (*p*-CCl), 132.2 (*o*-Ph), 137.0 (C-3, C-5), 138.8 (C-4'), 142.5 (Ph-C^q), 143.4 (Ph-C^q), 148.4, 149.0 (Ph-COR), 150.3 (C-2'), 158.9 (CO_2), 162.8 (C-6'), 163.8 (CO_2); *m/z* (EI) 207 (22), 135 (100), 107 (100), 91 (18), 77 (14).

3,4-Bis(p-hydroxyphenyl)hexandi(6'-aminomethylnicotinate) x 4CF₃COOH (203d)



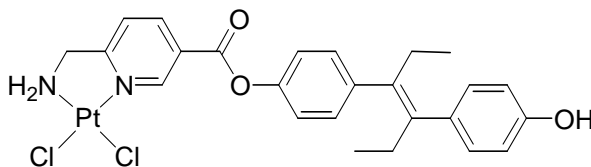
Summenformel: $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{F}_{12}\text{N}_4\text{O}_{12}$

Molekulargewicht: 994.74 g/mol

202d wurde mit TFA in DCM (1:1, 10 mL) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dioxan (1 ml) gelöst und das Produkt durch Zugabe von Diethylether und Hexan ausgesalzen. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 82 mg (0.083 mmol, 69%), farbloser Feststoff; Smp. 205 °C (zers.); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2961, 2931, 1751, 1734, 1684, 1604, 1506, 1277, 1200, 1188, 1128, 1085; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.52 (6 H, t, 3J 7.3 Hz, CH_2CH_3), 1.2-1.4 (4 H, m, CH_2CH_3), 2.7-2.8 (2 H, m, CH), 4.3-4.4 (4 H, m, CH_2N), 7.2-7.4 (8 H, m, Ph), 7.73 (2 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.3-8.5 (6 H, m, NH₃), 8.56 (2 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.28 (2 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 11.9 (CH_2CH_3), 26.9 (CH_2CH_3), 42.7 (CH_2N), 52.5 (CH), 121.5 (*m*-Ph), 122.7 (C-5'), 124.8 (C-3'), 129.2 (*o*-Ph), 138.4 (C-4'), 142.1 (Ph-C^q), 148.5 (Ph-COR), 149.9 (C-2'), 158.4 (C-6'), 163.3 (CO_2); *m/z* (EI) 270 (5), 135 (100), 107 (40), 69 (34), 45 (48).

3.14.3. Synthese der Ammoniumsalze 204

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-*p*-[1-ethyl-2-(*p*-hydroxyphenyl)-but-1-enyl]phenyl-ester)dichloridoplatin(II) (**204a**)

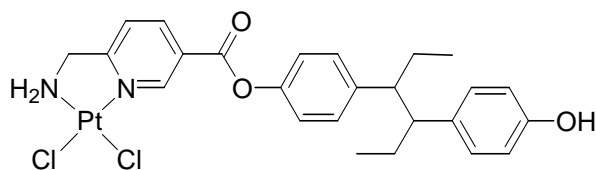


Summenformel: C₂₅H₂₆Cl₂N₂O₃Pt

Molekulargewicht: 668.50 g/mol

Verbindung **203a** (50 mg, 0.11 mmol) wurde in H₂O/THF (5 ml, 1:1) gelöst. K₂PtCl₄ (44 mg, 0.11 mmol), gelöst in H₂O, wurde zugegeben und der ausfallende farblose Feststoff durch Zugabe von THF gelöst. Der pH-Wert wurde mit wässriger NaOH auf 5-6 eingestellt und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 22 mg (0.033 mmol, 30%); gelber Feststoff (1:12-Mischung der *cis*- und *trans*- Isomere); Smp. 200 °C (zers.); C₂₅H₂₆Cl₂N₂O₃Pt berechnet: C, 44.9; H, 3.92; N, 4.19%. Gefunden: C, 45.0; H, 3.90; N, 4.22%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3417, 3215, 2965, 1740, 1609, 1509, 1259, 1194, 1165, 1094, 745; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.7-0.9 (6 H, m, CH₂CH₃^{trans}), 0.9-1.0 (6 H, m, CH₂CH₃^{cis}), 2.1-2.3 (4 H, m, CH₂CH₃^{trans}), 2.5-2.7 (4 H, m, CH₂CH₃^{cis}), 4.54 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N^{cis/trans}), 6.3-6.5 (2 H, m, NH₂^{cis/trans}), 6.90 (2 H, d, ³J 8.5 Hz, Ph^{trans}), 7.11 (2 H, d, ³J 8.5 Hz, Ph^{trans}), 7.3-7.5 (4 H, m, Ph^{trans}), 7.9-8.0 (1 H, m, 5'-H^{cis/trans}), 8.79 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H^{cis}), 8.87 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H^{trans}), 9.37 (1 H, s, OH^{cis}), 9.58 (1 H, s, OH^{trans}), 9.95 (1 H, s, 2'-H^{cis}), 10.03 (1 H, s, 2'-H^{trans}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 13.1 (CH₂CH₃), 28.5, 28.6 (CH₂CH₃), 53.8 (CH₂N), 115.4 (*m*-Ph), 121.8 (*m*-Ph), 122.7 (C-5'), 126.8 (C-3'), 129.9, 130.2 (*o*-Ph), 132.8 (Ph-C^q), 138.1 (Ph-C^q), 139.4 (C-4'), 139.9 (Ethylen-C^q), 141.2 (Ethylen-C^q), 148.8 (C-2'), 149.4 (Ph-COR), 156.9 (Ph-COH), 171.3 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 268 (100), 239 (54), 145 (27), 107 (58), 77 (11), 36 (90).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-*p*-[1-ethyl-2-(*p*-hydroxyphenyl)butyl]phenylester)-dichloridoplatin(II) (**204b**)

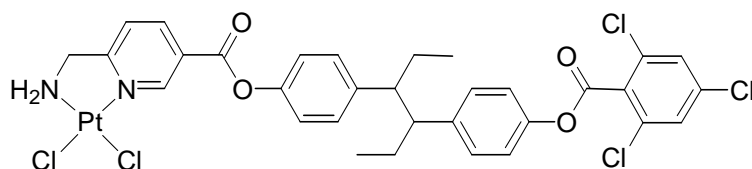


Summenformel: $C_{25}H_{28}Cl_2N_2O_3Pt$

Molekulargewicht: 670.52 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **204b** (35 mg, 0.052 mmol, 52%) aus **203b** (49 mg, 0.10 mmol) und K_2PtCl_4 (35 mg, 0.084 mmol) erhalten. Gelbbrauner Feststoff; Smp. >250 °C. $C_{25}H_{28}Cl_2N_2O_3Pt$ berechnet: C, 44.8; H, 4.21; N, 4.18%. Gefunden: C, 44.6; H, 4.23; N, 4.17%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3398, 3224, 2960, 1742, 1613, 1513, 1505, 1271, 1192, 1167, 1096, 745; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 0.4-0.6 (6 H, m, CH_2CH_3), 1.2-1.5 (4 H, m, CH_2CH_3), 2.5-2.8 (2 H, m, CH), 4.53 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 6.3-6.5 (2 H, m, NH_2), 6.85 (2 H, d, 3J 8.5 Hz, Ph), 7.12 (2 H, d, 3J 8.5 Hz, Ph), 7.3-7.5 (4 H, m, Ph), 8.85 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.39 (1 H, s, OH), 10.02 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 12.0 (CH_2CH_3), 27.6 (CH_2CH_3), 53.2 (CH), 53.8 (CH_2N), 115.5 (*o*-Ph), 121.8 (*o*-Ph), 122.7 (C-5'), 126.8 (C-3'), 129.4, 129.7 (*m*-Ph), 134.7 (Ph-C^q), 139.4 (C-4'), 143.5 (PhC^q), 148.8 (Ph-COR), 149.1 (C-2'), 156.5 (Ph-COH), 162.6 (C-6'), 171.3 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2440; m/z (EI) 270 (5), 135 (100), 107 (67), 36 (10).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-*p*-{1-ethyl-2-[*p*-(2,4,6-trichlorbenzoyloxy)-phenyl]-butyl}-phenylester)dichloridoplatin(II) (**204c**)



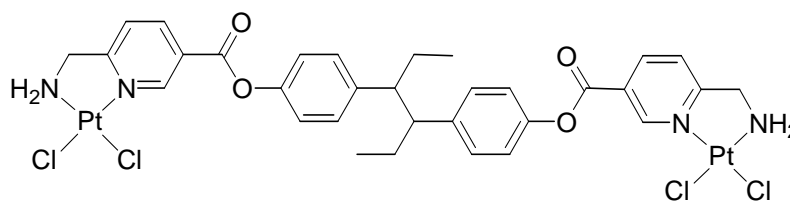
Summenformel: $C_{32}H_{29}Cl_5N_2O_4Pt$

Molekulargewicht: 877.96 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **204c** (38 mg, 0.043 mmol, 74%) aus **203c** (40 mg, 0.058 mmol) und K_2PtCl_4 (35 mg, 0.084 mmol) erhalten. Gelbbrauner Feststoff; Smp. >250 °C; $C_{32}H_{29}Cl_5N_2O_4Pt$ berechnet: C, 43.8; H, 3.33; N, 3.19%. Gefunden: C, 43.7;

H, 3.30; N, 3.17%. ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3234, 2962, 1748, 1577, 1550, 1504, 1255, 1189, 1166, 1105, 1048, 1016, 746; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 0.56 (6 H, t, 3J 7.2 Hz, CH_2CH_3), 1.3-1.5 (4 H, m, CH_2CH_3), 2.8-2.9 (2 H, m, CH), 4.54 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 6.3-6.5 (2 H, m, NH_2), 7.3-7.6 (8 H, m, Ph), 7.9-8.0 (3 H, m, 5'-H, 3-H, 5-H), 8.86 (1 H, d, 3J 8.2 Hz), 10.02 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 11.9 (CH_2CH_3), 27.6 (CH_2CH_3), 53.4 (CH), 53.8 (CH_2N), 121.5, 121.9 (*o*-Ph), 122.7 (C-5'), 126.8 (C-3'), 129.0 (C-3, C-5), 129.7, 130.1 (*m*-Ph), 131.9 (*o*-CCl), 132.5 (*p*-CCl), 137.1 (C-2), 139.4 (C-4'), 143.0, 143.7 (Ph-C^q), 148.8 (C-2'), 148.8, 149.3 (Ph-COR), 162.6 (CO_2), 163.0 (C-6'), 171.3 (CO_2); $^{195}\text{Pt-NMR}$ (64.4 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 2442; m/z (EI) 341 (6), 209 (39), 135 (100), 107 (28), 36 (18).

cis- [3,4-Bis(*p*-hydroxyphenyl)hexandi(6'-aminomethylnicotinat)]dichloridoplatin(II) (**204d**)



Summenformel: $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{Pt}_2$

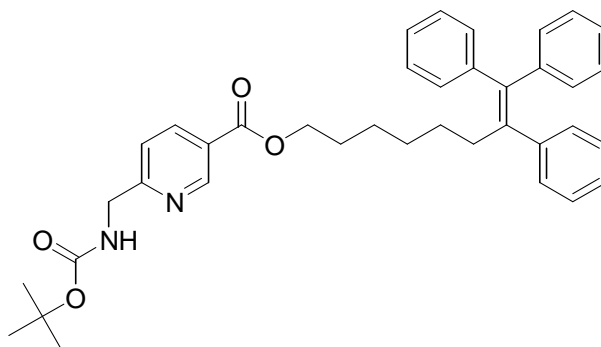
Molekulargewicht: 1070.66 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **204d** (75 mg, 0.07 mmol, 96%) aus **203d** (73 mg, 0.073 mmol) und K_2PtCl_4 (79 mg, 0.19 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. >250 °C. $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{Pt}$ berechnet: C, 35.9; H, 3.20; N, 5.23%. Gefunden: C, 35.8; H, 3.22; N, 5.21%. ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3195, 2963, 1741, 1618, 1505, 1273, 1191, 1166, 1095, 745; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 0.57 (6 H, t, 3J 7.3 Hz, CH_2CH_3), 1.3-1.5 (4 H, m, CH_2CH_3), 2.8-2.9 (2 H, m, CH), 4.55 (4 H, d, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 6.3-6.5 (4 H, m, NH_2), 7.3-7.6 (8 H, m, Ph), 8.00 (2 H, d, 3J 8.3 Hz, 5'-H), 8.86 (2 H, d, 3J 8.3 Hz, 4'-H), 10.02 (2 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 11.9 (CH_2CH_3), 27.6 (CH_2CH_3), 53.4 (CH), 53.8 (CH_2N), 121.9 (*o*-Ph), 122.7 (C-5'), 126.8 (C-3'), 129.8 (*m*-Ph), 139.4 (C-4'), 143.1 (Ph-C^q), 148.8 (PhCOR), 149.3 (C-2'), 162.6 (C-6'), 171.3 (CO_2); $^{195}\text{Pt-NMR}$ (64.4 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 2441; m/z (EI) 135 (56), 107 (28), 91 (5), 77 (3), 36 (100).

3.15. Trisarylethen-Pt-Konjugate

3.15.1. Synthese der Ester 211

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-7,8,8-triphenyloct-7-enylester (**211a**)

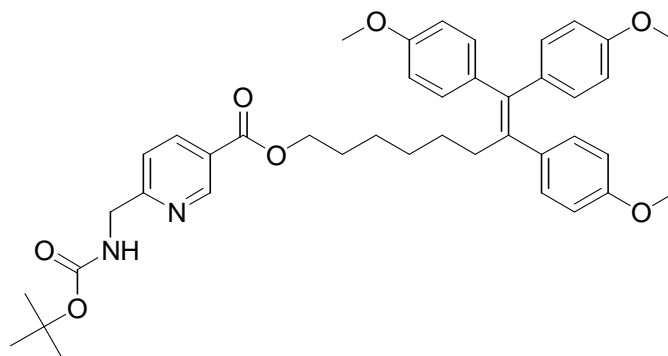


Summenformel: C₃₈H₄₂N₂O₄

Molekulargewicht: 590.76 g/mol

Verbindung **159** (139 mg, 0.55 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et₃N (80 µl, 0.58 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (95 µl, 0.59 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus 7,8,8-Triphenyloct-7-en-1-ol^[134] (210 mg, 0.59 mmol) und DMAP (143 mg, 1.18 mmol) in trockenem Toluol (20 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:3, v/v) gereinigt. Ausbeute: 320 mg (0.54 mmol, 99%); farbloses Öl; *R*_f = 0.27 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3380, 2920, 1715, 1600, 1363, 1275, 1235, 1160, 1116, 1042, 1021, 755, 700; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.2-1.7 (17 H, m, 3 x CH₂, CMe₃), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 4.24 (2 H, t, ³*J* 6.7 Hz, CH₂O), 4.48 (2 H, d, ³*J* 5.4 Hz, CH₂N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.8-7.4 (16 H, m, Ph), 8.20 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.09 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.6, 28.4 (CMe₃), 28.5, 28.6, 29.2 (CH₂), 35.6 (C=CCH₂), 45.8 (CH₂N), 65.4 (CH₂O), 79.7 (CMe₃), 121.0 (C-5'), 125.0 (C-3'), 125.7, 125.9, 126.6, 127.3, 127.8, 128.1, 129.4, 129.6, 130.8 (Ph), 137.7 (C-4'), 139.2 (C-8), 140.8 (C-7), 142.3, 142.9, 143.4 (Ph-C^qC=C), 150.4 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.9 (C-6'), 165.2 (CO₂).

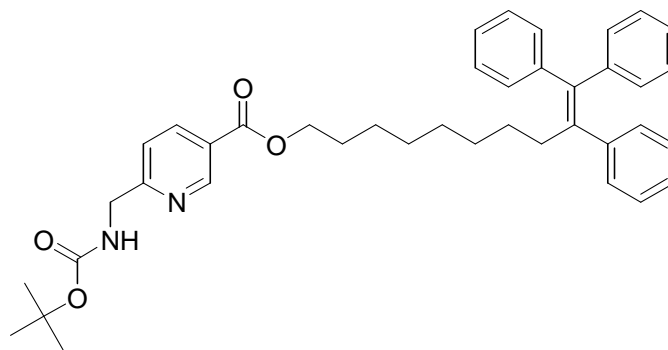
6'-(*t*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinic acid 7,8,8-tris-(*p*-methoxyphenyl)oct-7-enylester
(**211b**)



Summenformel: C₄₁H₄₈N₂O₇

Molekulargewicht: 680.84 g/mol

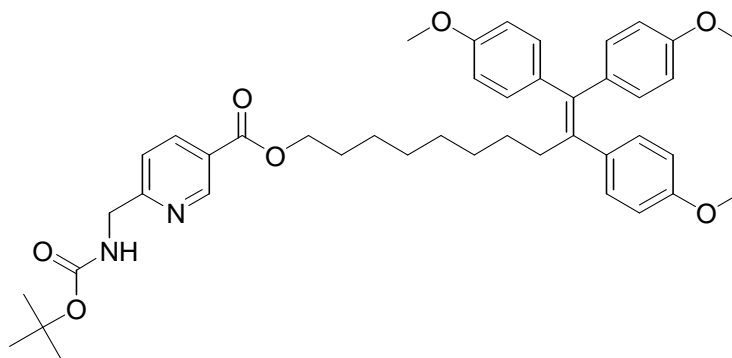
Analog zur Synthese von **211a** wurde **211b** aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.71 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (110 µl, 0.71 mmol), 7,7,8-Tris-(*p*-methoxyphenyl)-oct-7-en-1-ol^[134] (331 mg, 0.71 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Ausbeute: 310 mg (0.46 mmol, 74%); farbloses Öl; *R*_f = 0.20 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2933, 2857, 1716, 1604, 1507, 1463, 1366, 1282, 1239, 1171, 1110, 1031, 829; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.3 (6 H, m, 3 x CH₂), 1.45 (9 H, s, CMe₃), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.67 (3 H, s, OCH₃), 3.73 (3 H, s, OCH₃), 3.79 (3 H, s, OCH₃), 4.25 (2 H, t, ³*J* 6.7 Hz, CH₂O), 4.48 (2 H, d, ³*J* 5.5 Hz, CH₂N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.5-7.1 (12 H, m, Ph), 7.32 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.21 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.09 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.9, 28.6 (CMe₃), 28.7, 29.0, 29.5 (CH₂), 36.0 (C=CCH₂), 46.0 (CH₂N), 55.2, 55.3, 55.4 (OCH₃), 65.6 (CH₂O), 80.0 (CMe₃), 113.0, 113.5, 113.6 (Ph^{meta}), 121.3 (C-5'), 125.2 (C-3'), 130.8, 132.1 (Ph^{ortho}), 135.2, 136.2, 136.7 (Ph^q), 137.9 (C-8, C-4'), 139.3 (C-7), 150.6 (C-2'), 156.2 (OCON), 157.5, 157.9, 158.4 (Ph^{para}), 162.1 (C-6'), 165.4 (CO₂); *m/z* (EI) 680 (100) [M⁺], 607 (8), 580 (10), 359 (36), 251 (21), 121 (19), 57 (17). HR-MS (EI-MS) für C₄₁H₄₈N₂O₇: ber. 680.34615, gef. 680.34620.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-9,10,10-triphenyldec-9-enylester (**211c**)Summenformel: C₄₀H₄₆N₂O₄

Molekulargewicht: 618.82 g/mol

Verbindung **159** (80 mg, 0.32 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et₃N (50 μ l, 0.36 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (55 μ l, 0.34 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus 9,10,10-Triphenyldec-9-en-1-ol^[134] (110 mg, 0.31 mmol) und DMAP (75 mg, 0.62 mmol) in trockenem Toluol (20 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:4, v/v) gereinigt. Ausbeute: 120 mg (0.19 mmol, 59%); farbloses Öl; $R_f = 0.13$ (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2926, 1717, 1598, 1490, 1276, 1166, 1117, 1024, 758, 731, 697; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.5 (19 H, m, 5 x CH₂, CMe₃), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 4.29 (2 H, t, ³J 6.7 Hz, CH₂O), 4.49 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 6.8-7.4 (16 H, m, Ph, 5'-H), 8.23 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.12 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.8, 28.3 (CMe₃), 28.5, 28.7, 29.0, 29.4 (CH₂), 35.7 (C=CCH₂), 45.8 (CH₂N), 65.4 (CH₂O), 121.0 (C-5'), 124.9 (C-3'), 125.6, 126.0, 126.5, 127.3, 127.7, 128.0, 129.4, 129.5, 130.6 (Ph), 137.6 (C-4'), 139.0 (C-10), 140.9 (C-9), 142.4, 142.9, 143.4 (Ph^q), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 165.1 (CO₂); m/z (EI) 618 (23) [M⁺], 562 (100), 518 (42), 269 (10), 191 (66), 91 (34), 57 (44); HR-MS(EI-MS) für C₄₀H₄₆N₂O₄: ber. 618.34576, gef. 618.34580.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-9,10,10-tris-(*p*-methoxyphenyl)dec-9-enylester (**211d**)

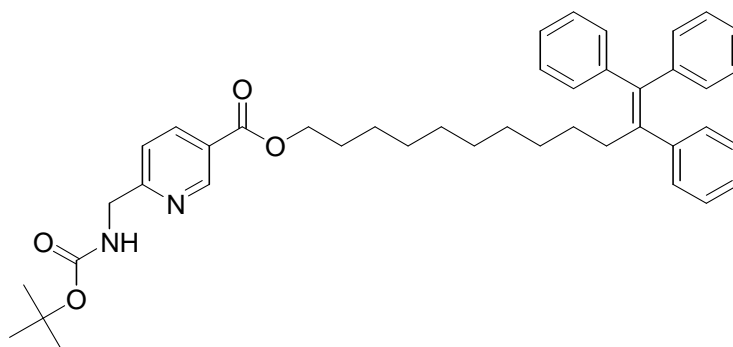


Summenformel: C₄₃H₅₂N₂O₇

Molekulargewicht: 708.90 g/mol

Analog zur Synthese von **211c** wurde Verbindung **211d** aus **159** (170 mg, 0.675 mmol), Et₃N (106 µl, 0.77 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (118 µl, 0.77 mmol), 9,10,10-Tris-(*p*-methoxyphenyl)dec-9-en-1-ol^[134] (360 mg, 0.76 mmol) und DMAP (165 mg, 1.34 mmol) erhalten. Ausbeute: 350 mg (0.49 mmol, 73%); farbloses Öl; *R*_f = 0.19 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2929, 1717, 1604, 1508, 1282, 1239, 1171, 1031, 829; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.5 (19 H, m, 5 x CH₂, CMe₃), 1.5-1.7 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.4 (2 H, m, C=CCH₂), 3.66 (3 H, s, OCH₃), 3.73 (3 H, s, OCH₃), 3.79 (3 H, s, OCH₃), 4.29 (2 H, t, ³*J* 6.7 Hz, CH₂O), 4.48 (2 H, d, ³*J* 5.5 Hz, CH₂N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.5-7.1 (12 H, m, Ph), 7.33 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.22 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.11 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 26.1, 28.6 (CMe₃), 28.8, 29.2, 29.3, 29.4, 29.8 (CH₂), 36.1 (C=CCH₂), 46.0 (CH₂N), 55.2, 55.3, 55.4 (OCH₃), 65.7 (CH₂O), 80.0 (CMe₃), 113.0, 113.5, 113.6 (Ph^{meta}), 121.3 (C-5'), 125.2 (C-3'), 130.8, 132.1 (Ph^{ortho}), 135.3, 136.3, 136.8 (Ph^q), 137.8 (C-10), 137.9 (C-4'), 139.5 (C-9), 150.6 (C-2'), 156.2 (OCON), 157.5, 157.9, 158.3 (Ph^{para}), 162.1 (C-6'), 165.4 (CO₂); *m/z* (EI) 708 (73) [M⁺], 652 (38), 634 (34), 608 (92), 359 (100), 251 (75), 227 (56), 121 (66), 57 (29).

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-11,12,12-triphenyldodec-11-enylester
(**211e**)

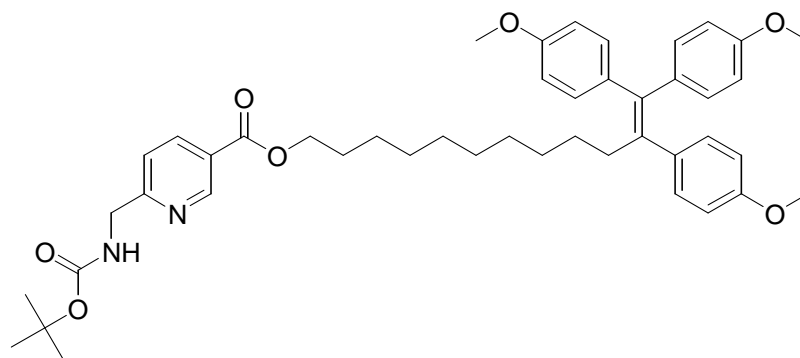


Summenformel: C₄₂H₅₀N₂O₄

Molekulargewicht: 646.87 g/mol

Analog zur Synthese von **211c** wurde Verbindung **211e** aus **159** (140 mg, 0.56 mmol), Et₃N (80 µl, 0.58 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (95 µl, 0.59 mmol), 11,12,12-Triphenyldodec-11-en-1-ol^[134] (230 mg, 0.56 mmol) und DMAP (143 mg, 1.18 mmol). Ausbeute: 270 mg (0.42 mmol, 75%); farbloses Öl; *R*_f = 0.26 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2925, 2854, 1718, 1598, 1491, 1366, 1275, 1243, 1166, 1114, 758, 698; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.5 (21 H, m, 6 x CH₂, CMe₃), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 4.31 (2 H, t, ³*J* 6.7 Hz, CH₂O), 4.48 (2 H, d, ³*J* 5.5 Hz, CH₂N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.8-7.4 (16 H, m, Ph, 5'-H), 8.23 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.12 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.9, 28.4 (CMe₃), 28.6, 28.8, 29.2, 29.4, 29.6, 29.9 (CH₂), 35.8 (C=CCH₂), 45.8 (CH₂N), 65.5 (CH₂O), 121.0 (C-5'), 125.0 (C-3'), 125.6, 126.1, 126.5, 126.8, 127.2, 127.3, 127.7, 128.1, 129.5, 129.6, 129.9, 130.2, 130.7 (Ph), 137.7 (C-4'), 139.0 (C-10), 141.1 (C-9), 142.5, 143.0, 143.5 (Ph^q), 150.4 (C-2'), 155.9 (OCON), 161.8 (C-6'), 165.2 (CO₂); *m/z* (EI) 646 (25) [M⁺], 590 (100), 546 (55), 269 (22), 191 (85), 91 (43), 57 (72); HR-MS (EI-MS) für C₄₂H₅₀N₂O₄: ber. 646.37706, gef. 646.37700.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-11,12,12-tris-(*p*-methoxyphenyl)dodec-11-enylester (**211f**)

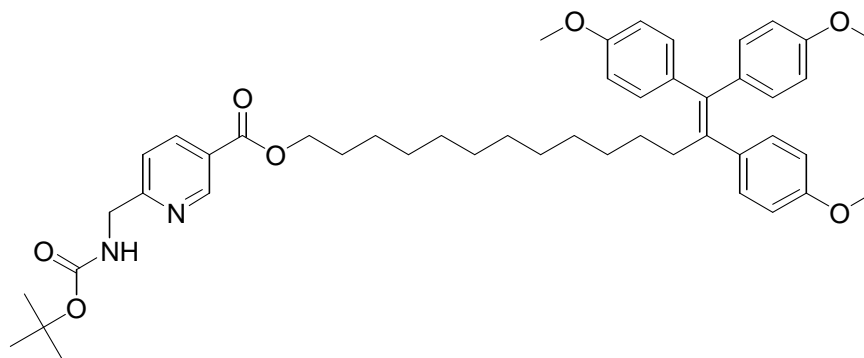


Summenformel: C₄₅H₅₆N₂O₇

Molekulargewicht: 736.95 g/mol

Analog zur Synthese von **211c** wurde Verbindung **211f** aus **159** (109 mg, 0.43 mmol), Et₃N (70 μ l, 0.51 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (80 μ l, 0.49 mmol), 11,12,12-Triphenyldodec-11-en-1-ol^[134] (196 mg, 0.43 mmol) und DMAP (104 mg, 0.86 mmol) erhalten. Ausbeute: 230 mg (0.31 mmol, 73%); farbloses Öl; $R_f = 0.24$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2926, 2854, 1717, 1603, 1507, 1282, 1239, 1170, 1032, 829; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.5 (23 H, m, 7 x CH₂, CMe₃), 1.7-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.67 (3 H, s, OCH₃), 3.73 (3 H, s, OCH₃), 3.80 (3 H, s, OCH₃), 4.31 (2 H, t, ³J 6.7 Hz, CH₂O), 4.48 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.5-7.2 (12 H, m, Ph), 7.33 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.23 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.11 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.9, 28.3 (CMe₃), 28.7, 29.0, 29.2, 29.3, 29.4, 29.7 (CH₂), 35.9 (C=CCH₂), 45.8 (CH₂N), 55.0, 55.1, 55.2 (OCH₃), 65.5 (CH₂O), 79.7 (CMe₃), 112.7, 113.2, 113.4 (Ph^{meta}), 121.5 (C-5'), 125.0 (C-3'), 130.6, 131.9 (Ph^{ortho}), 135.1, 136.1, 136.5 (Ph^q), 137.5 (C-12), 137.7 (C-4'), 139.4 (C-11), 150.4 (C-2'), 157.3, 157.6, 158.1 (Ph^{para}), 161.9 (C-6'), 165.2 (CO₂); m/z (EI) 736, 680, 636 (100), 359, 251, 121, 57; HR-MS (EI-MS) für C₄₅H₅₆N₂O₇: ber. 736.40875, gef. 736.40870.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-13,14,14-tris-(*p*-methoxyphenyl)tetradec-13-enylester (**211g**)

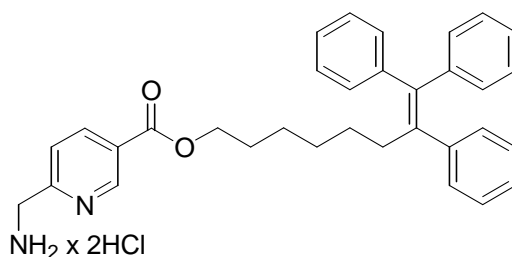


Summenformel: C₄₇H₆₀N₂O₇

Molekulargewicht: 765.00 g/mol

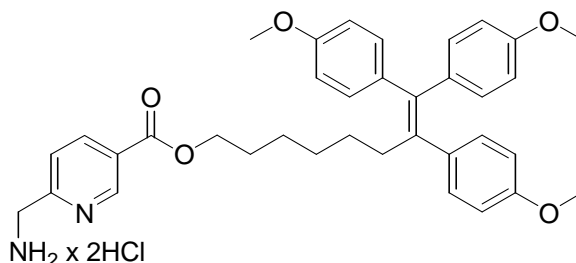
Analog zur Synthese von **211c** wurde Verbindung **211g** aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), 13,14,14-Tris-(*p*-methoxyphenyl)-13-en-1-ol^[134] (196 mg, 0.43 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Ausbeute: 400 mg (0.52 mmol, 83%); farbloses Öl; *R*_f = 0.26 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2925, 2853, 1717, 1603, 1507, 1282, 1239, 1170, 1110, 1032, 829; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ δ 1.1-1.5 (27 H, m, 9 x CH₂, CMe₃), 1.7-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.67 (3 H, s, OCH₃), 3.73 (3 H, s, OCH₃), 3.80 (3 H, s, OCH₃), 4.31 (2 H, t, ³*J* 6.7 Hz, CH₂O), 4.48 (2 H, d, ³*J* 5.5 Hz, CH₂N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.5-7.2 (12 H, m, Ph), 7.33 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.23 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.11 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 26.0, 28.4 (CMe₃), 28.6, 29.0, 29.2, 29.3, 29.5, 29.6, 29.7 (CH₂), 35.9 (C=CCH₂), 45.8 (CH₂N), 55.0, 55.1, 55.2 (OCH₃), 65.5 (CH₂O), 79.8 (CMe₃), 112.7, 113.2, 113.4 (Ph^{meta}), 121.0 (C-5'), 125.0 (C-3'), 130.6, 131.9 (Ph^{ortho}), 135.1, 136.1, 136.6 (Ph^q), 137.5 (C-14), 137.7 (C-4'), 139.4 (C-13), 150.4 (C-2'), 157.3, 157.6, 158.1 (Ph^{para}), 161.9 (C-6'), 165.2 (CO₂); *m/z* (EI) 764 (59) [M⁺], 690 (58), 664 (92), 359 (100), 251 (58), 227 (28), 121 (37), 59 (46).

3.15.2. Synthese der Ammoniumsalze 212

6'-Aminomethylnicotinsäure-7,8,8-triphenyloct-7-enylester x 2HCl (**212a**)Summenformel: $C_{33}H_{36}Cl_2N_2O_2$

Molekulargewicht: 563.57 g/mol

211a (315 mg, 0.53 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (15 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelben Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 260 mg (0.46 mmol, 87%); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3018, 2926, 1720, 1599, 1279, 1253, 1120, 756, 700. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.1-1.3 (6 H, m, 3 x CH_2), 1.5-1.7 (2 H, m, CH_2), 2.3-2.5 (2 H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 4.1-4.4 (4 H, m, CH_2O , CH_2N), 6.8-7.4 (15 H, m, Ph), 8.31 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.52 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 24.9, 27.8, 27.9, 28.4 (CH_2), 35.0 ($\text{C}=\text{CCH}_2$), 42.6 (CH_2N), 65.1 (CH_2O), 122.6 (C-5'), 125.3 (C-3'), 125.8, 126.3, 126.7, 127.5, 127.8, 128.3, 128.9, 129.2, 130.0 (Ph), 137.7 (C-4'), 138.8 (C-8), 140.3 (C-7), 141.8, 142.6, 142.9 (Ph- $\text{C}^q\text{C}=\text{C}$), 149.3 (C-2'), 157.8 (C-6'), 164.4 (CO_2); m/z (EI) 490 (100) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 269 (20), 191 (70), 91 (32).

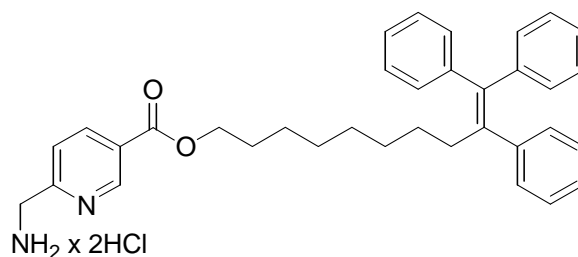
6'-Aminomethylnicotinsäure-7,8,8-tris-(*p*-methoxyphenyl)oct-7-enylester x 2HCl (**212b**)Summenformel: $C_{36}H_{42}Cl_2N_2O_5$

Molekulargewicht: 653.65 g/mol

211b (310 mg, 0.46 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (20 ml) versetzt und 1 h bei

Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelben Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 300 mg (0.46 mmol, 100%); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2930, 2854, 1722, 1604, 1507, 1462, 1286, 1239, 1172, 1119, 1030, 829; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.1-1.4 (6 H, m, 3 x CH_2), 1.5-1.7 (2 H, m, CH_2), 2.3-2.4 (2 H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 3.57 (3 H, s, OCH_3), 3.62 (3 H, s, OCH_3), 3.74 (3 H, s, OCH_3), 4.2-4.4 (4 H, m, CH_2N , CH_2O), 6.5-7.1 (12 H, m, Ph), 7.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.32 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH_3), 9.05 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 24.6, 27.5, 27.8, 28.2 (CH_2), 34.8 ($\text{C}=\text{CCH}_2$), 42.3 (CH_2N), 54.4, 54.5, 54.6 (OCH_3), 65.2 (CH_2O), 112.6, 113.0, 113.2 (Ph^{meta}), 122.6 ($\text{C-5}'$), 124.9 ($\text{C-3}'$), 129.8, 130.0, 131.0 (Ph^{ortho}), 133.9, 135.2, 135.4 (Ph^{para}), 136.9 (C-10), 137.3 ($\text{C-4}'$), 138.3 (C-9), 148.9 ($\text{C-2}'$), 156.6, 157.0, 157.4 (Ph^{para} , $\text{C-6}'$), 164.0 (CO_2); m/z (EI) 580 (100) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 359 (35), 251 (18), 121 (16); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$ (freie Base): ber. 580.29372, gef. 580.29400.

6'-Aminomethylnicotinsäure-9,10,10-triphenyldec-9-enylester x 2HCl (212c)



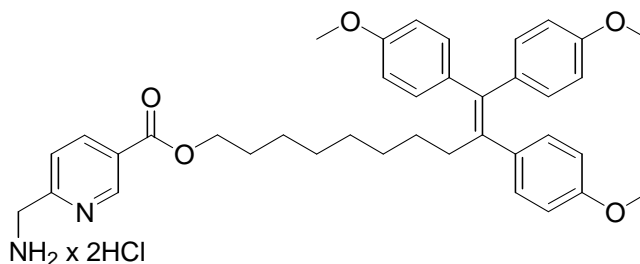
Summenformel: $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

Molekulargewicht: 591.62 g/mol

211c (130 mg, 0.21 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 120 mg (0.20 mmol, 95%); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2923, 2853, 1722, 1599, 1490, 1442, 1286, 1120, 756, 696; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.1-1.4 (10 H, m, 5 x CH_2), 1.6-1.7 (2 H, m, CH_2), 2.3-2.4 (2 H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 6.8-7.5 (15 H, m, Ph), 7.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.4-8.7 (3 H, m, NH_3), 9.08 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 25.3, 27.9, 28.0, 28.4, 28.7 (CH_2), 35.1 ($\text{C}=\text{CCH}_2$), 42.6 (CH_2N), 65.2 (CH_2O), 122.6 ($\text{C-5}'$), 125.3 ($\text{C-3}'$), 125.8, 126.2, 126.7, 127.5, 127.8, 128.2, 128.9, 129.2, 130.0 (Ph), 137.7 ($\text{C-4}'$), 138.7 (C-10), 140.4 (C-9), 141.8, 142.6, 142.9 (Ph^{para}), 149.3 ($\text{C-2}'$), 157.8 ($\text{C-6}'$), 164.4 (CO_2); m/z (EI) 518 (100) [$\text{M}^+ - 2$

HCl], 269 (8), 191 (40), 91 (21).

6'-Aminomethylnicotinsäure-9,10,10-tris-(p-methoxyphenyl)dec-9-enylester x 2HCl (212d)

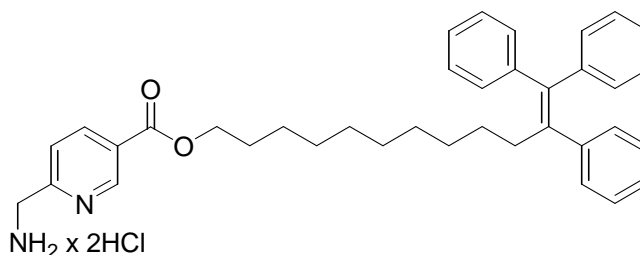


Summenformel: $C_{38}H_{46}Cl_2N_2O_5$

Molekulargewicht: 681.70 g/mol

211d (320 mg, 0.45 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 300 mg (0.44 mmol, 98%); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2925, 2852, 1722, 1604, 1507, 1286, 1240, 1172, 1119, 1031, 829; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.1-1.4 (10 H, m, 5 x CH_2), 1.6-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.3-2.5 (2 H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 3.62 (3 H, s, OCH_3), 3.68 (3 H, s, OCH_3), 3.74 (3 H, s, OCH_3), 4.2-4.4 (4 H, m, CH_2N , CH_2O), 6.5-7.1 (12 H, m, Ph), 7.68 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.33 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH_3), 9.07 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 25.3, 26.3, 28.0, 28.2, 28.4, 28.9 (CH_2), 35.2 ($\text{C}=\text{CCH}_2$), 42.6 (CH_2N), 54.8, 54.9, 55.0 (OCH_3), 65.2 (CH_2O), 112.9, 113.3, 113.5 (Ph^{meta}), 122.6 ($\text{C-5}'$), 125.2 ($\text{C-3}'$), 130.2, 130.3, 131.3 (Ph^{ortho}), 134.3, 135.5, 135.4 (Ph^{para}), 137.2 (C-10), 137.7 ($\text{C-4}'$), 138.7 (C-9), 149.2 ($\text{C-2}'$), 157.0, 157.3, 157.8 (Ph^{para} , $\text{C-6}'$), 164.4 (CO_2); m/z (EI) 608 (100) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 359 (40), 251 (25), 227 (23), 121 (25); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5$ (freie Base): ber. 608.32502, gef. 608.32500.

6'-Aminomethylnicotinsäure-11,12,12-triphenyldodec-11-enylester x 2HCl (212e)

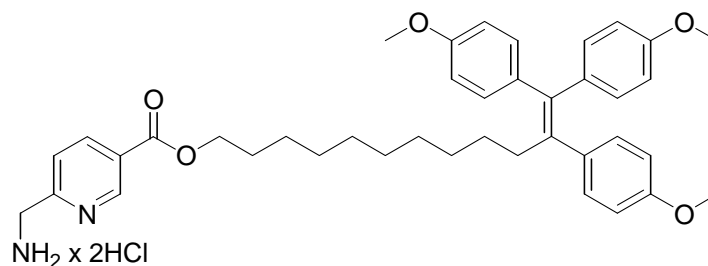


Summenformel: $C_{34}H_{44}Cl_2N_2O_2$

Molekulargewicht: 619.68 g/mol

211e (230 mg, 0.36 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 210 mg (0.34 mmol, 94%); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2923, 2853, 1724, 1644, 1600, 1490, 1442, 1294, 1122, 758, 698; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.1-1.4 (14 H, m, 7 x CH_2), 1.6-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.3-2.4 (2 H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 4.2-4.4 (4 H, m, CH_2O , CH_2N), 6.8-7.4 (15 H, m, Ph), 7.65 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.35 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.4-8.6 (3 H, m, NH_3), 9.08 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 25.3, 28.0, 28.5, 28.6, 28.8 (CH_2), 35.1 ($\text{C}=\text{CCH}_2$), 42.6 (CH_2N), 65.2 (CH_2O), 122.6 (C-5'), 125.3 (C-3'), 125.8, 126.2, 126.7, 127.5, 127.8, 128.3, 128.9, 129.2, 130.0 (Ph), 137.7 (C-4', C-12), 140.4 (C-11), 141.8, 142.6, 142.9 (Ph^q), 149.3 (C-2'), 157.8 (C-6'), 164.4 (CO_2); m/z (EI) 546 (100) [$\text{M}^+ - 2 \text{HCl}$], 269 (11), 191 (38), 91 (17).

6'-Aminomethylnicotinsäure-11,12,12-tris-(p-methoxyphenyl)dodec-11-enylester x 2HCl
(212f)



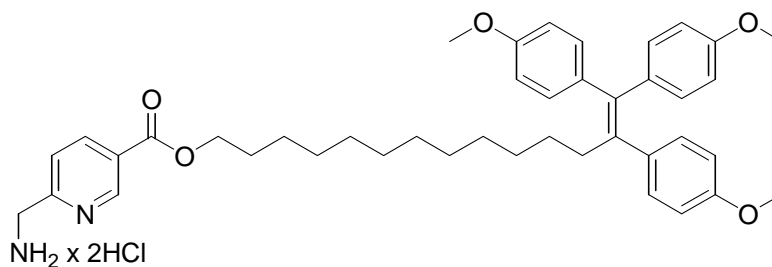
Summenformel: $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$

Molekulargewicht: 709.76 g/mol

211f (230 mg, 0.31 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 220 mg (0.31 mmol, 100%); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2925, 2852, 1762, 1606, 1510, 1463, 1291, 1243, 1173, 1121, 1034, 831; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 1.0-1.4 (14 H, m, 7 x CH_2), 1.6-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.3-2.4 (2 H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 3.62 (3 H, s, OCH_3), 3.67 (3 H, s, OCH_3), 3.75 (3 H, s, OCH_3), 4.2-4.4 (4 H, m, CH_2O , CH_2N), 6.5-7.1 (12 H, m, Ph), 7.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.35 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.4-8.6 (3 H, m, NH_3), 9.08 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 25.4, 28.0, 28.2, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9 (CH_2), 35.2 ($\text{C}=\text{CCH}_2$), 42.6 (CH_2N), 54.8, 55.0 (OCH_3), 65.2 (CH_2O), 112.9, 113.3, 113.5 (Ph^{meta}), 122.6 (C-5'), 125.3 (C-3'), 130.2, 130.3,

131.3 (Ph^{ortho}), 134.3, 135.6, 135.8 (Ph^q), 137.2 (C-12), 137.7 (C-4'), 138.8 (C-11), 149.3 (C-2'), 157.0, 157.3, 157.8 (Ph^{para}, C-6'), 164.0 (CO₂); *m/z* (EI) 636 (100) [M⁺ - 2HCl], 359 (40), 251 (23).

6'-Aminomethylnicotinic acid 13,14,14-tris-(p-methoxyphenyl)tetradec-13-enyl ester x 2HCl
(212g)



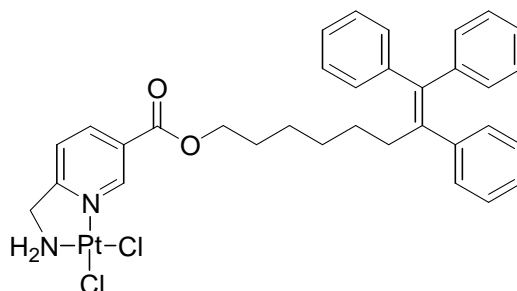
Summenformel: C₄₂H₅₄Cl₂N₂O₅

Molekulargewicht: 737.81 g/mol

211g (380 mg, 0.50 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 360 mg (0.49 mmol, 98%); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2922, 2851, 1722, 1604, 1507, 1285, 1240, 1172, 1119, 1032, 828; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.0-1.5 (18 H, m, 9 x CH₂), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.4 (2 H, m, C=CCH₂), 3.62 (3 H, s, OCH₃), 3.68 (3 H, s, OCH₃), 3.75 (3 H, s, OCH₃), 4.2-4.4 (4 H, m, CH₂O, CH₂N), 6.5-7.1 (12 H, m, Ph), 7.67 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.35 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH₃), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 25.4, 28.0, 28.2, 28.5, 28.6, 28.7, 28.9 (CH₂), 35.2 (C=CCH₂), 42.6 (CH₂N), 54.8, 55.0 (OCH₃), 65.2 (CH₂O), 112.9, 113.3, 113.5 (Ph^{meta}), 122.6 (C-5'), 125.3 (C-3'), 130.2, 130.3, 131.3 (Ph^{ortho}), 134.3, 135.5, 135.8 (Ph^q), 137.2 (C-14), 137.7 (C-4'), 138.8 (C-13), 149.2 (C-2'), 157.0, 157.3, 157.8, 157.9 (Ph^{para}, C-6'), 164.4 (CO₂); *m/z* (EI) 664 (100) [M⁺ - 2HCl], 359 (32), 251 (18); HR-MS (EI-MS) für C₄₂H₅₂N₂O₅ (freie Base): ber. 664.38762, gef. 664.38760.

3.15.3. *Synthese der Komplexe 213*

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-7,8,8-triphenyloct-7-enylester)dichloridoplatin(II) (**213a**)

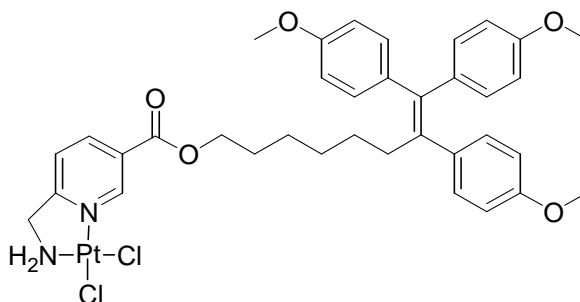


Summenformel: $C_{33}H_{34}Cl_2N_2O_2Pt$

Molekulargewicht: 756.65 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **213a** (217 mg, 0.29 mmol, 64%) aus **212a** (240 mg, 0.45 mmol) und K_2PtCl_4 (189 mg, 0.45 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 248 °C (zers.); $C_{33}H_{34}Cl_2N_2O_2Pt$ berechnet: C, 52.4; H, 4.53; N, 3.70%. Gefunden: C, 52.3; H, 4.50; N, 3.73%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3198, 3021, 2926, 1725, 1618, 1290, 1274, 1127, 753, 700; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 1.2-1.5 (6 H, m, 3 x CH_2), 1.6-1.7 (2 H, m, CH_2), 2.4-2.5 (2 H, m, $C=CCH_2$), 4.31 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CH_2O), 4.48 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 6.9-7.5 (15 H, m, Ph), 7.91 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.63 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.86 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 25.6, 28.5, 28.7 (CH_2), 53.7 (CH_2N), 66.0 (CH_2O), 122.5 (C-5'), 126.1 (C-3'), 126.6, 127.4, 127.8, 128.2, 128.7, 129.6, 129.9, 130.7 (Ph), 138.8 (C-4'), 139.6 (C-8), 141.2 (C-7), 142.7, 143.5, 143.8 (Ph- $C^qC=C$), 148.4 (C-2'), 163.4 (C-6'), 170.8 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2441; m/z (EI) 490 (100), 269 (30), 191 (77), 153 (32), 91 (33), 36 (18).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-7,8,8-tris-(*p*-methoxyphenyl)oct-7-enylester]dichloridoplatin(II) (**213b**)

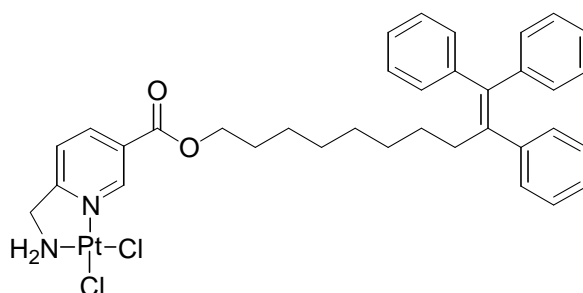


Summenformel: $C_{36}H_{40}Cl_2N_2O_5Pt$

Molekulargewicht: 846.73 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **213b** (183 mg, 0.22 mmol, 48%) aus **212b** (300 mg, 0.46 mmol) und K_2PtCl_4 (224 mg, 0.54 mmol) erhalten. Gelber Feststoff. Smp. 235 °C (zers.); $C_{36}H_{40}Cl_2N_2O_5Pt$ berechnet: C, 51.1; H, 4.76; N, 3.31%. Gefunden: C, 51.0; H, 4.78; N, 3.33%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3236, 2932, 1728, 1606, 1509, 1291, 1244, 1174, 1033; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 1.2-1.4 (6 H, m, 3 x CH_2), 1.6-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.4-2.5 (2 H, m, $C=CCH_2$), 3.69 (3 H, s, OCH_3), 3.75 (3 H, s, OCH_3), 3.83 (3 H, s, OCH_3), 4.32 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CH_2O), 4.48 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 6.6-7.2 (12 H, m, Ph), 7.90 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.64 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 25.7, 28.5, 29.3 (CH_2), 35.9 ($C=CCH_2$), 53.7 (CH_2N), 55.0, 55.2 (OCH_3), 66.1 (CH_2O), 113.2, 113.6, 113.9 (*m*-Ph), 122.5 (*C*-5'), 127.2 (*C*-3'), 130.8, 131.0, 132.0 (*o*-Ph), 135.2, 136.4, 136.6 (Ph- $C^qC=C$), 138.2 (*C*-8), 138.8 (*C*-4'), 139.6 (*C*-7), 148.5 (*C*-2'), 157.9, 158.3, 158.7 (Ph- C^qOMe), 163.4 (*C*-6'), 170.8 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2440; m/z (EI) 464 (100), 359 (82), 227 (39), 121 (28).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-9,10,10-triphenyldec-9-enylester)dichloridoplatinum(II)
(**213c**)



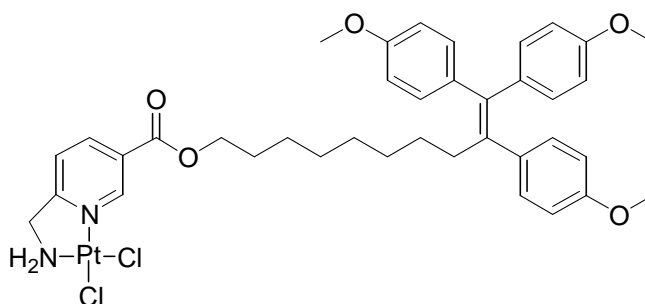
Summenformel: $C_{35}H_{38}Cl_2N_2O_2Pt$

Molekulargewicht: 784.71 g/mol

212c (120 mg, 0.20 mmol) wurde in H_2O/THF (5 ml, 1:1) gelöst. K_2PtCl_4 (97 mg, 0.23 mmol), gelöst in H_2O , wurde zugegeben und der ausfallende farblose Feststoff durch Zugabe von THF gelöst. Der pH-Wert wurde mit wässriger NaOH-Lösung auf 5-6 eingestellt und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene gelbe Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 65 mg (0.083 mmol, 42%); gelber Feststoff; Smp. 206 °C (zers.); $C_{35}H_{38}Cl_2N_2O_2Pt$ berechnet: C, 53.6; H, 4.88; N, 3.57%. Gefunden: C, 53.7; H, 4.86; N, 3.55%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3240, 2924, 2853, 1725, 1292, 1275, 1128, 753, 697; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 1.1-1.4 (10 H, m, 5 x CH_2), 1.6-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.4-2.5 (2 H, m, $C=CCH_2$), 4.35 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CH_2O), 4.47

(2 H, t, 3J 6.0 Hz, CH₂N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 6.9-7.5 (15 H, m, Ph), 7.90 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 25.9, 28.7, 29.6 (CH₂), 35.8 (C=CCH₂), 53.7 (CH₂N), 66.1 (CH₂O), 122.5 (C-5'), 126.1, 126.5, 127.1, 127.2 (C-3'), 127.8, 128.2, 128.6, 129.6, 129.9, 130.7 (Ph), 138.8 (C-4'), 139.6 (C-10), 141.3 (C-9), 142.7, 143.5, 143.8 (Ph^q), 148.4 (C-2'), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 518 (33), 402 (34), 269 (53), 191 (100), 91 (66), 36 (42).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-9,10,10-tris-(*p*-methoxyphenyl)dec-9-enylester]dichlorido-platin(II) (**213d**)

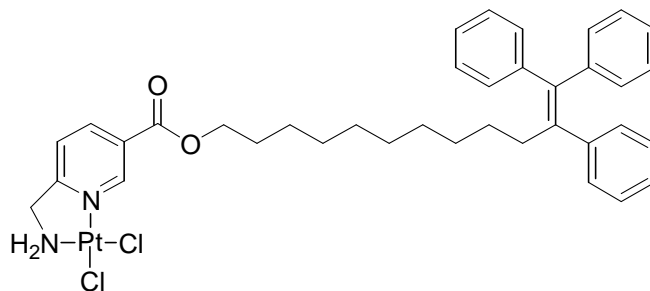


Summenformel: C₃₈H₄₄Cl₂N₂O₅Pt

Molekulargewicht: 874.79 g/mol

Analog zur Synthese von **213c** wurde Verbindung **213d** (200 mg, 0.23 mmol, 52%) aus **212d** (300 mg, 0.44 mmol) und K₂PtCl₄ (188 mg, 0.45 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 210 °C (zers.); C₃₈H₄₄Cl₂N₂O₅Pt berechnet: C, 52.2; H, 5.01; N, 3.20%. Gefunden: C, 52.1; H, 5.03; N, 3.22%. ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 3234, 2928, 1726, 1606, 1509, 1291, 1244, 1174, 1033, 832, 755; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.2-1.5 (10 H, m, 5 x CH₂), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.4-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.69 (3 H, s, OCH₃), 3.74 (3 H, s, OCH₃), 3.83 (3 H, s, OCH₃), 4.36 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CH₂O), 4.48 (2 H, t, 3J 6.0 Hz, CH₂N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 6.6-7.2 (12 H, m, Ph), 7.90 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.65 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 25.9, 28.9, 29.2, 29.6 (CH₂), 35.9 (C=CCH₂), 53.6 (CH₂N), 54.9, 55.0, 55.1 (OCH₃), 66.0 (CH₂O), 113.1, 113.5, 113.8 (Ph^{meta}), 122.5 (C-5'), 127.1 (C-3'), 130.7, 130.9, 131.9 (Ph^{ortho}), 135.1, 136.3, 136.5 (Ph^q), 138.1 (C-8), 138.8 (C-4'), 139.6 (C-7), 148.5 (C-2'), 157.8, 158.2, 158.6 (Ph^{para}), 163.4 (C-6'), 170.7 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 874 (1) [M⁺], 492 (100), 359 (72), 251 (30), 227 (40), 121 (30, 36 (58)).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-11,12,12-triphenyldodec-11-enylester)dichloridoplatin(II)
(213e)

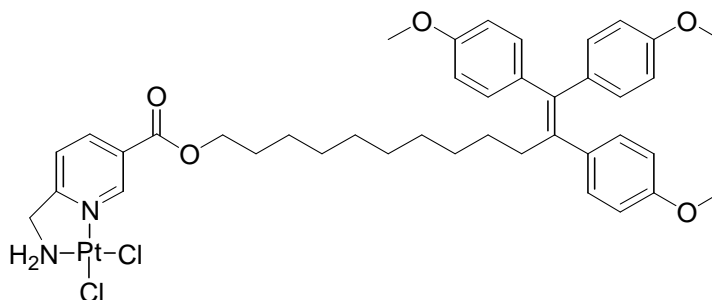


Summenformel: C₃₇H₄₂Cl₂N₂O₂Pt

Molekulargewicht: 812.76 g/mol

Analog zur Synthese von **213c** wurde Verbindung **213e** (123 mg, 0.15 mmol, 44%) aus **212e** (210 mg, 0.34 mmol) und K₂PtCl₄ (141 mg, 0.34 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 208 °C (zers.); C₃₇H₄₂Cl₂N₂O₂Pt berechnet: C, 54.7; H, 5.21; N, 3.45%. Gefunden: C, 54.8; H, 5.22; N, 3.47%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3235, 2924, 2853, 1727, 1619, 1491, 1442, 1293, 1129, 755; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.1-1.5 (12 H, m, 6 x CH₂), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.4-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 4.38 (2 H, t, ³J 6.6 Hz, CH₂O), 4.47 (2 H, t, ³J 6.0 Hz, CH₂N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 6.9-7.5 (15 H, m, Ph), 7.90 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 26.0, 28.7, 28.8, 29.3, 29.4, 29.6 (CH₂), 35.8 (C=CCH₂), 53.7 (CH₂N), 66.1 (CH₂O), 122.5 (C-5'), 126.1, 126.5, 127.1, 127.2 (C-3'), 127.3, 127.4, 127.8, 128.2, 128.5, 128.6, 128.7, 129.6, 129.9, 130.1, 130.3, 130.7 (Ph), 138.8 (C-4'), 139.5 (C-12), 141.3 (C-11), 142.7, 143.5, 143.8 (Ph^q), 148.4 (C-2'), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 546 (27), 430 (41), 269 (64), 191 (100), 167 (22), 115 (19), 91 (55), 36 (25).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-11,12,12-tris-(*p*-methoxyphenyl)dodec-11-enylester]-
dichloridoplatin(II) (213f)

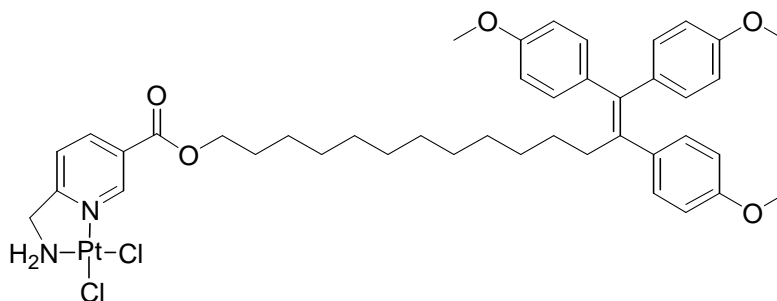


Summenformel: C₄₀H₄₈Cl₂N₂O₅Pt

Molekulargewicht: 902.84 g/mol

Analog zur Synthese von **213c** wurde Verbindung **213f** (207 mg, 0.23 mmol, 77%) aus **212f** (210 mg, 0.30 mmol) und K_2PtCl_4 (125 mg, 0.30 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 209 °C (zers.); $C_{40}H_{48}Cl_2N_2O_5Pt$ berechnet: C, 53.2; H, 5.36; N, 3.10%. Gefunden: C, 53.3; H, 5.38; N, 3.12%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3239, 2925, 2852, 1725, 1606, 1509, 1292, 1243, 1173, 1128, 1033, 831, 754; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 1.1-1.5 (14 H, m, 7 x CH_2), 1.7-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.4-2.5 (2 H, m, $C=CCH_2$), 3.69 (3 H, s, OCH_3), 3.74 (3 H, s, OCH_3), 3.83 (3 H, s, OCH_3), 4.38 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CH_2O), 4.48 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 6.6-7.2 (12 H, m, Ph), 7.90 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 26.0, 28.7, 29.4, 29.6 (CH_2), 36.0 ($C=CCH_2$), 53.7 (CH_2N), 55.0, 55.2 (OCH_3), 66.1 (CH_2O), 113.2, 113.6, 113.9 (Ph^{meta}), 122.5 ($C-5'$), 127.2 ($C-3'$), 130.8, 131.0, 132.0 (Ph^{ortho}), 135.2, 136.4, 136.6 (Ph^q), 138.2 ($C-12$), 138.8 ($C-4'$), 139.7 ($C-11$), 148.4 ($C-2'$), 157.9, 158.2, 158.7 (Ph^{para}), 163.5 ($C-6'$), 170.8 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2439; m/z (EI) 520 (100), 359 (48), 227 (22), 36 (12).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-13,14,14-tris-(*p*-methoxyphenyl)tetradec-13-enylester]-dichloridoplatin(II) (**213g**)



Summenformel: $C_{42}H_{52}Cl_2N_2O_5Pt$

Molekulargewicht: 930.89 g/mol

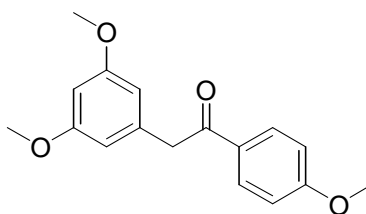
Analog zur Synthese von **212c** wurde Verbindung **213g** (200 mg, 0.22 mmol, 45%) aus **212g** (360 mg, 0.49 mmol) und K_2PtCl_4 (208 mg, 0.50 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 195 °C (zers.); $C_{42}H_{52}Cl_2N_2O_5Pt$ berechnet: C, 54.2; H, 5.63; N, 3.01%. Gefunden: C, 54.3; H, 5.65; N, 3.03%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2922, 1724, 1605, 1508, 1276, 1240, 1172, 1032, 828, 754; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 1.1-1.5 (18 H, m, 9 x CH_2), 1.7-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.4-2.5 (2 H, m, $C=CCH_2$), 3.69 (3 H, s, OCH_3), 3.74 (3 H, s, OCH_3), 3.83 (3 H, s, OCH_3), 4.38 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CH_2O), 4.47 (2 H, t, 3J 6.0 Hz, CH_2N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 6.6-7.2 (12 H, m, Ph), 7.90 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -

NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 25.8, 28.5, 28.7, 29.2, 29.4, 29.5 (CH₂), 35.7 (C=CCH₂), 53.5 (CH₂N), 54.7, 54.8, 54.9 (OCH₃), 112.9, 113.4, 113.6 (Ph^{meta}), 122.3 (C-5'), 126.3 (C-3'), 130.5, 130.7, 131.7 (Ph^{ortho}), 134.9, 136.1, 136.4 (Ph^q), 137.9 (C-14), 138.6 (C-4'), 139.4 (C-13), 148.2 (C-2'), 157.6, 158.0, 158.5 (Ph^{para}), 163.2 (C-6'), 170.5 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2440; m/z (EI) 649 (11), 548 (81), 359 (100), 251 (67), 227 (61), 121 (82).

3.16. *n*-1-Di- und Trimethoxyphenyl-substituierte Triarylethen-Pt-Konjugate

3.16.1. Synthese des Benzylphenylketons 216b

2-(*m,m*-Dimethoxyphenyl)-1-(*p*-methoxyphenyl)ethanon (**216b**)



Summenformel: C₁₇H₁₈O₄

Molekulargewicht: 286.33 g/mol

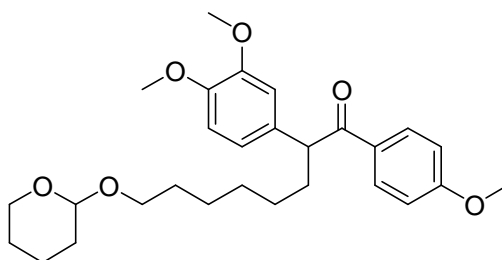
Lithium (92 mg, 13.11 mmol), MnCl₂ (750 mg, 5.96 mmol) und Naphthalin (153 mg, 1.2 mmol) wurden in trockenem THF (10 ml) 1h bei Raumtemperatur gerührt. Die schwarze Suspension wurde mit 3,5-Dimethoxybenzylchlorid (1 g, 5.4 mmol) versetzt und das Reaktionsgemisch 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde abgekühlt (0 °C), 1,2-Dibromethan (48 μ l, 0.56 mmol) zugegeben und weitere 5 min bei 0 °C gerührt. Anisoylchlorid (1.22 g, 7.15 mmol) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 3M wässriger HCl gestoppt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde mit wässriger NaHCO₃-Lösung, wässriger Na₂S₂O₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:3, v/v) und Umkristallisation (Essigester/*n*-Hexan) gereinigt. Ausbeute: 870 mg (3.04 mmol, 56%); farbloser Feststoff; Smp. 71-72 °C; R_f = 0.35 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 2964, 1678, 1599, 1511, 1458, 1331, 1261, 1207, 1173, 1148, 1064, 1012, 823; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.74 (6 H, s, 2 x OMe), 3.83 (3 H, s, OMe), 4.13

(2 H, s, CH₂), 6.3-6.4 (3 H, m, 2-Ph), 6.90 (2 H, d, ³J 9.0 Hz, 1-Ph^{meta}), 7.97 (2 H, d, ³J 9.0 Hz, 1-Ph^{ortho}); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 45.8 (CH₂), 55.5, 55.7 (OCH₃), 99.1 (2-Ph^{para}), 107.6 (1-Ph^{meta}), 114.0 (2-Ph^{ortho}), 129.8 (1-Ph^q), 131.2 (1-Ph^{ortho}), 137.4 (2-Ph^q), 161.2 (2-Ph^{meta}), 163.7 (1-Ph^{para}), 196.2 (CO); *m/z* (EI) 286 (17) [M⁺], 135 (100); HR-MS (EI-MS) für C₁₇H₁₈O₄: ber. 286.12051, gef. 286.12050.

Alternativ wurde **216b** (590 mg, 2.06 mmol, 52%) aus 3,5-Dimethoxybenzaldehyd (1.33 g, 8 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäurehydrazid (1.49 g, 8 mmol) nach 40 min Rühren in trockenem Ethanol (50 ml) bei Raumtemperatur und folgender dreitägiger Reaktion mit Natriumethanolat (2.77 g, 40 mmol) und Anisaldehyd (485 μL, 4 mmol) bei 50°C erhalten.

3.16.2. Synthese der alkylsubstituierten Benzylphenylketone 217

2-(*m,p*-Dimethoxyphenyl)-1-(*p*-methoxyphenyl)-8-(tetrahydropyran-2'-yloxy)octan-1-on
(**217a**)



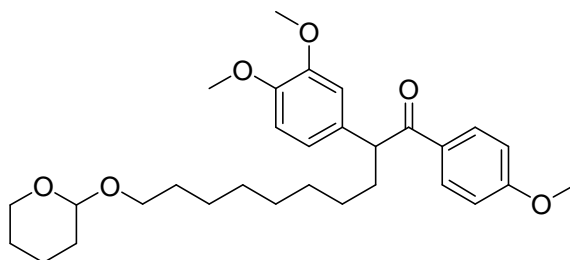
Summenformel: C₂₈H₃₈O₆

Molekulargewicht: 470.61 g/mol

Verbindung **216a** (600 mg, 2.10 mmol) wurde zu einer Suspension aus NaH (100 mg, 2.50 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) in trockenem THF (30 ml) gegeben und 15 min unter Argon auf 50°C erhitzt. Nach Abkühlung wurde 1-Tetrahydropyran-2'-yloxy-6-iodhexan (690 mg, 2.21 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand mit Essigester verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:3, v/v) gereinigt. Ausbeute: 510 mg (1.09 mmol, 52%); farbloses Öl; *R_f* = 0.38 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2934, 2855, 1670, 1598, 1510, 1462, 1257, 1168, 1138, 1024; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-2.2 (16 H, 8 x CH₂), 3.3-3.5 (1 H, m, 6'-H^a), 3.5-3.6 (1 H, m, 8-H^a), 3.6-3.7 (1 H, m, 6'-H^b), 3.8-3.9 (10 H, 3 x OCH₃, 8-H^b), 4.40 (1 H, t, ³J 7.2 Hz, 2-H), 4.5-4.6 (1 H, m, 2'-H), 6.7-6.9 (5 H, m, Ph), 7.9-8.0 (2 H, m, Ph); ¹³C-NMR

(75.5 MHz, CDCl₃): δ 19.7, 25.5, 26.1, 27.6, 29.2, 29.4, 29.6, 30.7, 34.0 (CH₂), 52.7 (C-2), 55.4, 55.8, 55.9 (OCH₃), 62.3 (C-6'), 67.5 (C-8), 98.8 (C-2'), 110.8 (2-PhCH^{meta}), 111.3 (2-PhC^{ortho}), 113.3 (1-Ph^{meta}), 120.6 (2-PhCH^{ortho}), 130.0 (2-Ph^q), 130.8 (1-Ph^{ortho}), 132.7 (1-Ph^q), 147.9 (2-Ph^{para}), 149.2 (2-PhC^{meta}), 163.2 (1-Ph^{para}), 198.8 (CO); m/z (EI) 470 (34) [M⁺], 386 (13), 251 (17), 151 (33), 135 (100), 85 (97).

2-(m,p-Dimethoxyphenyl)-1-(p-methoxyphenyl)-10-(tetrahydropyran-2'-yloxy)decan-1-on
(**217b**)

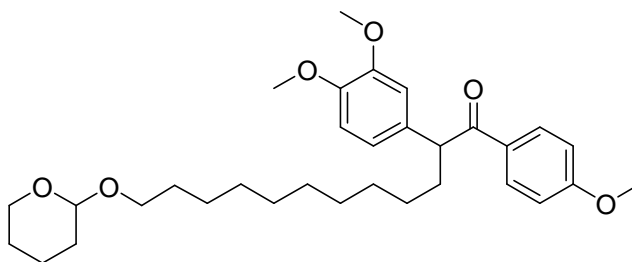


Summenformel: C₃₀H₄₂O₆

Molekulargewicht: 498.66 g/mol

Analog zur Synthese von **217a** wurde Verbindung **217b** aus **216a** (383 mg, 1.34 mmol), NaH (60 mg, 1.50 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und 1-Tetrahydropyran-2'-yloxy-10-iodoctan (480 mg, 1.41 mmol) erhalten. Ausbeute: 430 mg (0.86 mmol, 64%); farbloses Öl; R_f = 0.39 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2934, 2854, 1672, 1601, 1514, 1464, 1261, 1171, 1030; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-2.2 (20 H, 10 x CH₂), 3.3-3.5 (1 H, m, 6'-H^a), 3.5-3.6 (1 H, m, 10-H^a), 3.6-3.8 (1 H, m, 6'-H^b), 3.8-3.9 (10 H, 3 x OCH₃, 10-H^b), 4.40 (1 H, t, ³J 7.3 Hz, 2-H), 4.5-4.6 (1 H, m, 2'-H), 6.7-6.9 (5 H, m, Ph), 7.9-8.0 (2 H, m, Ph); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 19.7, 25.5, 26.2, 27.7, 29.4, 29.6, 29.7, 30.8, 34.1 (CH₂), 52.8 (C-2), 55.4, 55.8, 55.9 (OCH₃), 62.3 (C-6'), 67.6 (C-10), 98.8 (C-2'), 110.8 (2-PhCH^{meta}), 111.3 (2-Ph^{ortho}), 113.6 (1-Ph^{meta}), 120.6 (2-Ph^{ortho}), 130.0 (2-Ph^q), 130.8 (1-Ph^{ortho}), 132.8 (1-Ph^q), 147.9 (2-Ph^{para}), 149.2 (2-PhC^{meta}), 163.2 (1-Ph^{para}), 198.8 (CO); m/z (EI) 498 (15) [M⁺], 414 (10), 346 (9), 279 (20), 151 (55), 135 (100), 85 (78); HR-MS (EI-MS) für C₃₀H₄₂O₆: ber. 498.29814, gef. 498.29810.

2-(*m,p*-Dimethoxyphenyl)-1-(*p*-methoxyphenyl)-12-(tetrahydropyran-2'-yloxy)dodecan-1-on
(**217c**)

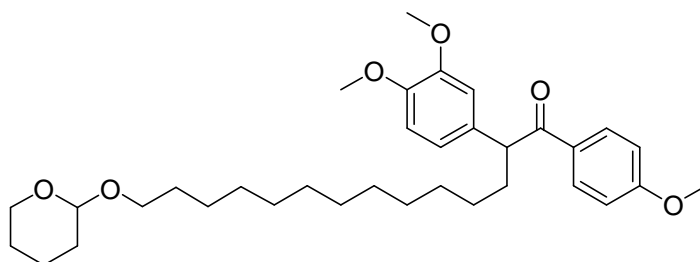


Summenformel: C₃₂H₄₆O₆

Molekulargewicht: 526.71 g/mol

Analog zur Synthese von **217a** wurde Verbindung **217b** aus **216a** (380 mg, 1.33 mmol), NaH (56 mg, 1.40 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und 1-Tetrahydropyran-2'-yloxy-12-iododecan (519 mg, 1.41 mmol) erhalten. Ausbeute: 600 mg (1.14 mmol, 86%); farbloses Öl; $R_f = 0.36$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2924, 2852, 1671, 1599, 1510, 1257, 1168, 1027; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-2.2 (24 H, 12 x CH₂), 3.3-3.4 (1 H, m, 6'-H^a), 3.4-3.5 (1 H, m, 12-H^a), 3.6-3.8 (1 H, m, 6'-H^b), 3.8-3.9 (10 H, 3 x OCH₃, 12-H^b), 4.40 (1 H, t, ³J 7.3 Hz, 2-H), 4.5-4.6 (1 H, m, 2'-H), 6.7-6.9 (5 H, m, Ph), 7.94 (2 H, d, ³J 9.0 Hz, 1-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 19.7, 25.5, 26.2, 27.7, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 30.8, 34.1 (CH₂), 52.8 (C-2), 55.4, 55.8, 55.9 (OCH₃), 62.3 (C-6'), 67.6 (C-12), 98.8 (C-2'), 110.8 (2-PhCH^{meta}), 111.3 (2-Ph^{ortho}), 113.6 (1-Ph^{meta}), 120.6 (2-Ph^{ortho}), 130.0 (2-Ph^q), 130.8 (1-Ph^{ortho}), 132.8 (1-Ph^q), 147.9 (2-Ph^{para}), 149.2 (2-PhC^{meta}), 163.2 (1-Ph^{para}), 198.8 (CO); m/z (EI) 526 (11) [M⁺], 307 (29), 151 (63), 135 (100), 85 (100); HR-MS (EI-MS) für C₃₂H₄₆O₆: ber. 526.32944, gef. 526.32940.

2-(*m,p*-Dimethoxyphenyl)-1-(*p*-methoxyphenyl)-14-(tetrahydropyran-2'-yloxy)tetradecan-1-on
(**217d**)

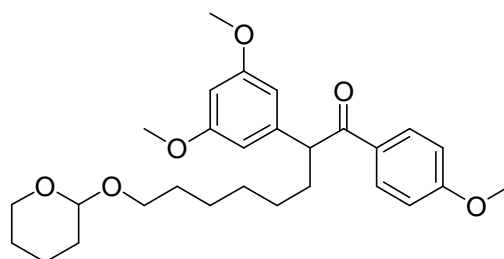


Summenformel: C₃₄H₅₀O₆

Molekulargewicht: 554.77 g/mol

Analog zur Synthese von **217a** wurde Verbindung **217d** aus **216a** (383 mg, 1.34 mmol), NaH (60 mg, 1.50 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und 1-Tetrahydropyranyloxy-12-ioddodecan (690 mg, 2.21 mmol) erhalten. Ausbeute: 490 mg (0.89 mmol, 66%); farbloses Öl; $R_f = 0.24$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2926, 2854, 1674, 1601, 1515, 1464, 1260, 1031; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.1-2.2 (28 H, 14 x CH_2), 3.3-3.4 (1 H, m, 6'- H^a), 3.4-3.5 (1 H, m, 14- H^a), 3.6-3.8 (1 H, m, 6'- H^b), 3.8-4.0 (10 H, 3 x OCH_3 , 14- H^b), 4.40 (1 H, t, 3J 7.2 Hz, 2-H), 4.5-4.6 (1 H, m, 2'-H), 6.7-6.9 (5 H, m, Ph), 7.9-8.0 (2 H, m, Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 19.7, 25.5, 26.2, 27.7, 29.5, 29.6, 29.7, 30.8, 34.1 (CH_2), 52.8 (C-2), 55.4, 55.8, 55.9 (OCH_3), 62.3 (C-6'), 67.7 (C-14), 98.8 (C-2'), 110.8 (2- $\text{PhCH}^{\text{meta}}$), 111.3 (2- Ph^{ortho}), 113.6 (1- Ph^{meta}), 120.6 (2- Ph^{ortho}), 130.1 (2- Ph^{q}), 130.9 (1- Ph^{ortho}), 132.8 (1- Ph^{q}), 147.9 (2- Ph^{para}), 149.2 (2- PhC^{meta}), 163.2 (1- Ph^{para}), 198.8 (CO); m/z (EI) 554 (13) [M^+], 470 (10), 335 (30), 151 (61), 135 (100), 85 (71); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_6$: ber. 554.36074, gef. 554.36070.

2-(m,m-Dimethoxyphenyl)-1-(p-methoxyphenyl)-8-(tetrahydropyran-2'-yloxy)decan-1-on
(**217e**)



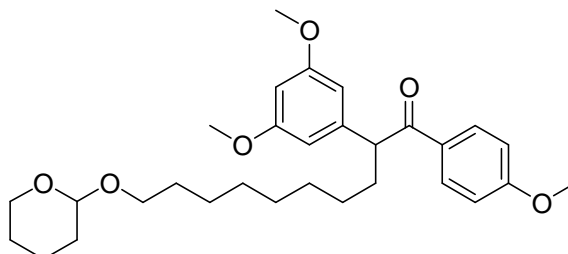
Summenformel: $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_6$

Molekulargewicht: 470.61 g/mol

Analog zur Synthese von **217a** wurde Verbindung **217e** aus **216b** (400 mg, 1.40 mmol), NaH (60 mg, 1.47 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und 1-Tetrahydropyranyloxy-6-iodhexan (457 mg, 1.47 mmol) erhalten. Ausbeute: 340 mg (0.72 mmol, 51%); gelbes Öl; $R_f = 0.27$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2953, 1673, 1592, 1510, 1456, 1427, 1345, 1250, 1203, 1153, 1062, 1028, 834; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.2-2.2 (16 H, m, 8 x CH_2), 3.3-3.4 (1 H, m, 6'- H^a), 3.4-3.5 (1 H, m, 8- H^a), 3.6-3.9 (11 H, 3 x OCH_3 , 6'- H^b , 8- H^b), 4.3-4.4 (1 H, m, 2-H), 4.5-4.6 (1 H, m, 2'-H), 6.25 (1 H, s, 2- Ph^{para}), 6.42 (2 H, s, 2- Ph^{ortho}), 6.80 (2 H, d, 3J 9.0 Hz, 1- Ph^{meta}), 7.93 (2 H, d, 3J 9.0 Hz, 1- Ph^{ortho}); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 19.6, 25.4, 26.0, 27.6, 29.4, 29.6, 30.7, 33.7 (CH_2), 53.4 (C-2), 55.1, 55.2, 55.3 (OCH_3), 62.2 (C-6'), 67.4 (C-8), 98.5 (2- Ph^{para}), 98.7 (C-2'), 106.1 (1- Ph^{meta}), 113.5 (2- Ph^{ortho}), 129.9 (1- Ph^{q}),

130.8 (1-Ph^{ortho}), 142.5 (2-Ph^q), 160.9 (2-Ph^{meta}), 163.2 (1-Ph^{para}), 198.1 (CO); *m/z* (EI) 470 (10), 386 (11), 318 (16), 257 (23), 165 (61), 135 (100), 85 (37).

2-(m,m-Dimethoxyphenyl)-1-(p-methoxyphenyl)-10-(tetrahydropyran-2'-yloxy)decan-1-on
(**217f**)

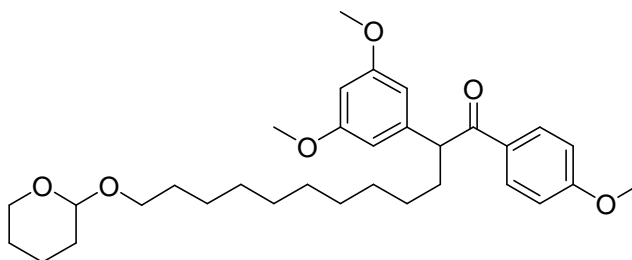


Summenformel: C₃₀H₄₂O₆

Molekulargewicht: 498.66 g/mol

Analog zur Synthese von **217a** wurde Verbindung **217f** aus **216b** (590 mg, 2.06 mmol), NaH (87 mg, 2.16 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und 1-Tetrahydropyran-2'-yloxy-8-iodooctan (600 mg, 1.76 mmol) erhalten. Ausbeute: 570 mg (1.14 mmol, 65%); gelbes Öl; *R_f* = 0.31 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2931, 2853, 1672, 1593, 1509, 1457, 1255, 1203, 1154, 1062, 1028, 836; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-2.2 (20 H, m, 10 x CH₂), 3.3-3.4 (1 H, m, 6'-H^a), 3.4-3.5 (1 H, m, 10-H^a), 3.6-3.9 (11 H, 3 x OCH₃, 6'-H^b, 10-H^b), 4.37 (1 H, t, ³*J* 7.3 Hz, 2-H), 4.5-4.6 (1 H, m, 2'-H), 6.24 (1 H, s, 2-Ph^{para}), 6.42 (2 H, s, 2-Ph^{ortho}), 6.80 (2 H, d, ³*J* 9.0 Hz, 1-Ph^{meta}), 7.92 (2 H, d, ³*J* 9.0 Hz, 1-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 19.7, 25.5, 26.2, 27.7, 29.4, 29.6, 29.7, 30.8, 33.9 (CH₂), 53.5 (C-2), 55.2, 55.3 (OCH₃), 62.3 (C-6'), 67.6 (C-10), 98.5 (2-Ph^{para}), 98.8 (C-2'), 106.3 (1-Ph^{meta}), 113.7 (2-Ph^{ortho}), 130.0 (1-Ph^q), 130.9 (1-Ph^{ortho}), 132.9 (1-Ph^q), 142.6 (2-Ph^q), 161.0 (2-Ph^{meta}), 163.3 (1-Ph^{para}), 198.3 (CO); *m/z* (EI) 498 (7) [M⁺], 414 (10), 346 (12), 270 (16), 257 (16), 152 (14), 135 (100), 85 (17); HR-MS (EI-MS) für C₃₀H₄₂O₆: ber. 498.29814, gef. 498.29810.

2-(*m,m*-Dimethoxyphenyl)-1-(*p*-methoxyphenyl)-12-(tetrahydropyran-2'-yloxy)dodecan-1-one
(**217g**)

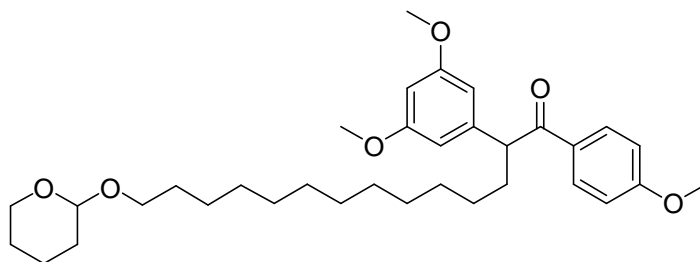


Summenformel: C₃₂H₄₆O₆

Molekulargewicht: 526.71 g/mol

Analog zur Synthese von **217a** wurde Verbindung **217g** aus **216b** (300 mg, 1.05 mmol), NaH (44 mg, 1.10 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und 1-Tetrahydropyran-2'-yloxy-10-iododecan (406 mg, 1.10 mmol) erhalten. Ausbeute: 400 mg (0.76 mmol, 72%); farbloses Öl; $R_f = 0.25$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2925, 2852, 1672, 1594, 1459, 1256, 1204, 1155, 1029, 838; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-2.2 (24 H, m, 12 x CH₂), 3.3-3.4 (1 H, m, 6'-H^a), 3.4-3.5 (1 H, m, 12-H^a), 3.6-3.9 (11 H, 3 x OCH₃, 6'-H^b, 12-H^b), 4.37 (1 H, t, ³J 7.2 Hz, 2-H), 4.5-4.6 (1 H, m, 2'-H), 6.27 (1 H, s, 2-Ph^{para}), 6.43 (2 H, s, 2-Ph^{ortho}), 6.85 (2 H, d, ³J 9.0 Hz, 1-Ph^{meta}), 7.94 (2 H, d, ³J 9.0 Hz, 1-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 19.7, 25.5, 26.2, 27.8, 29.4, 29.6, 29.7, 30.8, 33.9 (CH₂), 53.6 (C-2), 55.3, 55.4 (OCH₃), 62.3 (C-6'), 67.7 (C-12), 98.6 (2-Ph^{para}), 98.8 (C-2'), 106.2 (1-Ph^{meta}), 113.6 (2-Ph^{ortho}), 130.1 (1-Ph^q), 130.9 (1-Ph^{ortho}), 132.8 (1-Ph^q), 142.6 (2-Ph^q), 161.0 (2-Ph^{meta}), 163.2 (1-Ph^{meta}), 198.3 (CO); m/z (EI) 526 (4) [M⁺], 135 (100), 85 (16); HR-MS (EI-MS) für C₃₂H₄₆O₆: ber. 526.32944, gef. 526.32940.

2-(*m,m*-Dimethoxyphenyl)-1-(*p*-methoxyphenyl)-14-(tetrahydropyran-2'-yloxy)tetradecan-1-one
(**217h**)

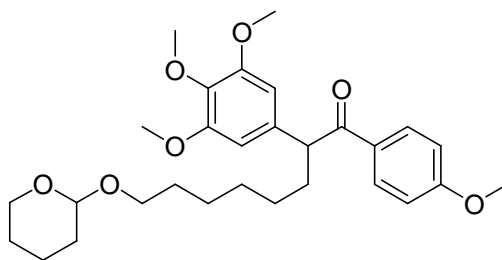


Summenformel: C₃₄H₅₀O₆

Molekulargewicht: 554.77 g/mol

Analog zur Synthese von **217a** wurde Verbindung **217h** aus **216b** (300 mg, 1.05 mmol), NaH (44 mg, 1.10 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und 1-Tetrahydropyranlyoxy-12-ioddodecan (436 mg, 1.10 mmol) erhalten. Ausbeute: 400 mg (0.52 mmol, 50%); farbloses Öl; $R_f = 0.28$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2923, 2852, 1672, 1594, 1459, 1257, 1156, 1029, 838; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.1-2.2 (28 H, m, 14 x CH_2), 3.3-3.4 (1 H, m, 6'- H^a), 3.4-3.5 (1 H, m, 14- H^a), 3.6-3.9 (11 H, 3 x OCH_3 , 6'- H^b , 14- H^b), 4.37 (1 H, t, 3J 7.3 Hz, 2-H), 4.5-4.6 (1 H, m, 2'-H), 6.25 (1 H, s, 2- Ph^{para}), 6.42 (2 H, s, 2- Ph^{ortho}), 6.82 (2 H, d, 3J 9.0 Hz, 1- Ph^{meta}), 7.93 (2 H, d, 3J 9.0 Hz, 1- Ph^{ortho}); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 19.6, 25.4, 26.1, 27.7, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 30.7, 33.8 (CH_2), 53.4 (C-2), 55.1, 55.2 (OCH_3), 62.2 (C-6'), 67.6 (C-12), 98.5 (2- Ph^{para}), 98.7 (C-2'), 106.1 (1- Ph^{meta}), 113.5 (2- Ph^{ortho}), 129.9 (1- Ph^q), 130.8 (1- Ph^{ortho}), 142.4 (2- Ph^q), 160.9 (2- Ph^{meta}), 163.1 (1- Ph^{para}), 198.2 (CO); m/z (EI) 554 (5) [M^+], 470 (14), 135 (100); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{O}_6$: ber. 554.36074, gef. 554.36070.

2-(*m,m,p*-Trimethoxyphenyl)-1-(*p*-methoxyphenyl)-8-(tetrahydropyran-2'-yloxy)octan-1-on
(**217i**)



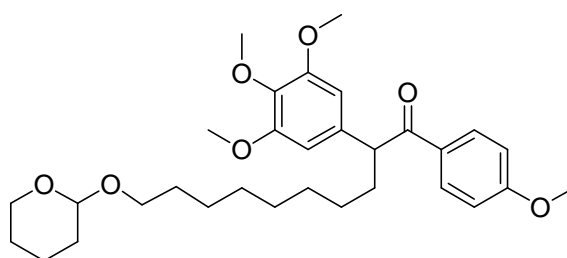
Summenformel: $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_7$

Molekulargewicht: 500.63 g/mol

Analog zur Synthese von **217a** wurde Verbindung **217i** aus **216c** (410 mg, 1.30 mmol), NaH (55 mg, 1.36 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und 1-Tetrahydropyranlyoxy-6-iodhexan (424 mg, 1.36 mmol) erhalten. Ausbeute: 370 mg (0.74 mmol, 57%); gelbes Öl; $R_f = 0.34$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2935, 1670, 1597, 1588, 1507, 1456, 1419, 1237, 1168, 1123, 1027; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.1-2.2 (16 H, m, 8 x CH_2), 3.2-3.3 (1 H, m, 6'- H^a), 3.3-3.4 (1 H, m, 8- H^a), 3.6-3.9 (14 H, 4 x OCH_3 , 6'- H^b , 8- H^b), 4.35 (1 H, t, 3J 7.3 Hz, 2-H), 4.4-4.5 (1 H, m, 2'-H), 6.45 (2 H, s, 2- Ph^{ortho}), 6.79 (2 H, d, 3J 9.0 Hz, 1- Ph^{meta}), 7.90 (2 H, d, 3J 9.0 Hz, 1- Ph^{ortho}); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 19.4, 25.2, 25.8, 27.5, 29.2, 29.4, 30.5, 34.0 (CH_2), 53.1 (C-2), 55.1, 55.8, 55.9, 60.4 (OCH_3), 62.1 (C-6'), 67.3 (C-8), 98.6 (C-1'), 104.9 (2- Ph^{ortho}), 113.5 (1- Ph^{meta}), 129.8 (1- Ph^{ortho}), 130.6 (1- Ph^q , 2- Ph^q),

135.7 (2-Ph^{para}), 153.1 (2-Ph^{meta}), 163.1 (1-Ph^{para}), 198.3 (CO); m/z (EI) 500 (22) [M^+], 302 (34), 225 (41), 135 (100), 85 (69); HR-MS (EI-MS) für $C_{29}H_{40}O_7$: ber. 500.27740, gef. 500.27740.

2-(*m,m,p*-Trimethoxyphenyl)-1-(*p*-methoxyphenyl)-10-(tetrahydropyran-2'-yloxy)decan-1-on
(**217j**)

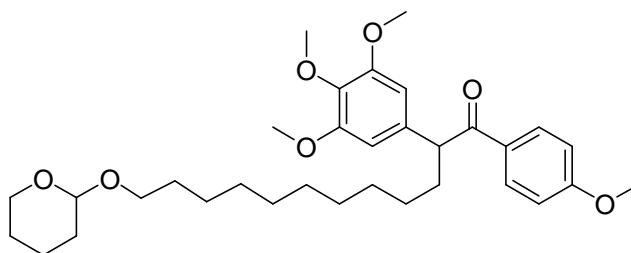


Summenformel: $C_{31}H_{44}O_7$

Molekulargewicht: 528.69 g/mol

Analog zur Synthese von **217a** wurde Verbindung **217j** aus **216c** (540 mg, 1.71 mmol), NaH (72 mg, 1.80 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und 1-Tetrahydropyran-2'-yloxy-8-iodo-octan (610 mg, 1.79 mmol) erhalten. Ausbeute: 300 mg (0.57 mmol, 33%); farbloses Öl; $R_f = 0.37$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2932, 2853, 1671, 1598, 1587, 1507, 1456, 1417, 1330, 1253, 1236, 1168, 1123, 1027, 1008, 840; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.1-2.2 (20 H, m, 10 x CH_2), 3.3-3.4 (1 H, m, 6'-H^a), 3.4-3.5 (1 H, m, 10-H^a), 3.6-3.9 (14 H, 4 x OCH_3 , 6'-H^b, 10-H^b), 4.37 (1 H, t, 3J 7.3 Hz, 2-H), 4.5-4.6 (1 H, m, 2'-H), 6.47 (2 H, s, 2-Ph^{ortho}), 6.85 (2 H, d, 3J 9.0 Hz, 1-Ph^{meta}), 7.93 (2 H, d, 3J 9.0 Hz, 1-Ph^{ortho}); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 19.9, 25.7, 26.3, 28.0, 29.6, 29.7, 29.9, 30.9, 34.4 (CH_2), 53.6 (C-2), 55.6, 56.3, 60.9 (OCH_3), 62.5 (C-6'), 67.8 (C-10), 99.0 (C-1'), 105.2 (2-Ph^{ortho}), 113.9 (1-Ph^{meta}), 130.2 (1-Ph^{ortho}), 131.0 (1-Ph^q, 2-Ph^q), 136.1 (2-Ph^{para}), 153.5 (2-Ph^{meta}), 163.5 (1-Ph^{para}), 198.7 (CO); m/z (EI) 528 (51) [M^+], 444 (15), 376 (12), 309 (36), 181 (46), 135 (100), 85 (70); HR-MS (EI-MS) für $C_{31}H_{44}O_7$: ber. 528.30870, gef. 528.30870.

2-(*m,m,p*-Trimethoxyphenyl)-1-(*p*-methoxyphenyl)-12-(tetrahydropyran-2'-yloxy)dodecan-1-on (217k)

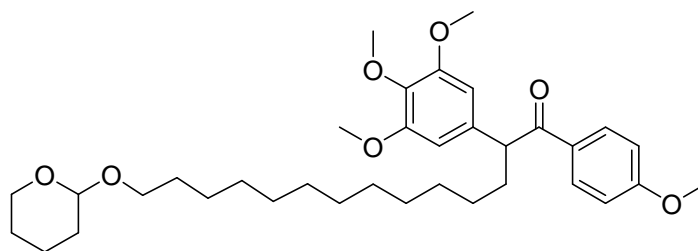


Summenformel: $C_{33}H_{48}O_7$

Molekulargewicht: 556.74 g/mol

Analog zur Synthese von **217a** wurde Verbindung **217k** aus **216c** (460 mg, 1.46 mmol), NaH (61 mg, 1.68 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und 1-Tetrahydropyran-2'-yloxy-10-ioddecan (565 mg, 1.53 mmol) erhalten. Ausbeute: 460 mg (0.83 mmol, 57%); farbloses Öl; $R_f = 0.36$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2925, 2852, 1671, 1598, 1588, 1507, 1456, 1237, 1169, 1125, 1029; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.1-2.2 (24 H, m, 12 x CH_2), 3.3-3.4 (1 H, m, 6'- H^a), 3.4-3.5 (1 H, m, 12- H^a), 3.6-3.9 (14 H, 4 x OCH_3 , 6'- H^b , 12- H^b), 4.37 (1 H, t, 3J 7.2 Hz, 2-H), 4.5-4.6 (1 H, m, 2'-H), 6.48 (2 H, s, 2- Ph^{ortho}), 6.85 (2 H, d, 3J 9.0 Hz, 1- Ph^{meta}), 7.94 (2 H, d, 3J 9.0 Hz, 1- Ph^{ortho}); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 19.9, 25.7, 26.4, 28.0, 29.6, 29.7, 29.8, 29.9, 31.0, 34.5 (CH_2), 53.6 (C-2), 55.6, 56.3, 60.9 (OCH_3), 62.5 (C-6'), 67.9 (C-12), 99.0 (C-1'), 105.3 (2- Ph^{ortho}), 113.9 (1- Ph^{meta}), 130.3 (1- Ph^{ortho}), 131.0 (1- Ph^{q} , 2- Ph^{q}), 136.1 (2- Ph^{para}), 153.5 (2- Ph^{meta}), 163.5 (1- Ph^{para}), 198.7 (CO); m/z (EI) 556 (62) [M^+], 472 (23), 337 (61), 181 (51), 135 (100), 85 (51); HR-MS (EI-MS) für $C_{33}H_{48}O_7$: ber. 556.34000, gef. 556.34000.

2-(*m,m,p*-Trimethoxyphenyl)-1-(*p*-methoxyphenyl)-14-(tetrahydropyran-2'-yloxy)tetradecan-1-on (217l)



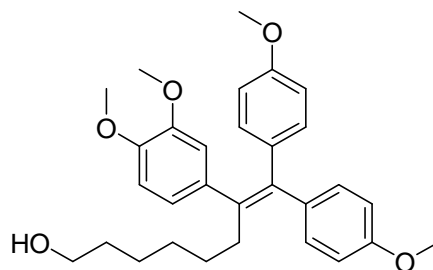
Summenformel: $C_{35}H_{52}O_7$

Molekulargewicht: 584.79 g/mol

Analog zur Synthese von **217a** wurde Verbindung **217l** aus **216c** (368 mg, 1.16 mmol), NaH (50 mg, 1.38 mmol, 60% Dispersion in Mineralöl) und 1-Tetrahydropyranlyoxy-12-iododecan (440 mg, 1.11 mmol) erhalten. Ausbeute: 320 mg (0.55 mmol, 47%); farbloses Öl; $R_f = 0.36$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2924, 2852, 1671, 1598, 1589, 1508, 1456, 1419, 1238, 1169, 1126, 1030; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.1-2.2 (28 H, m, 14 x CH_2), 3.3-3.4 (1 H, m, 6'- H^a), 3.4-3.5 (1 H, m, 12- H^a), 3.6-3.9 (14 H, 4 x OCH_3 , 6'- H^b , 12- H^b), 4.37 (1 H, t, 3J 7.3 Hz, 2-H), 4.5-4.6 (1 H, m, 2'-H), 6.47 (2 H, s, 2- Ph^{ortho}), 6.85 (2 H, d, 3J 9.0 Hz, 1- Ph^{meta}), 7.93 (2 H, d, 3J 9.0 Hz, 1- Ph^{ortho}); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 19.6, 25.4, 26.2, 27.8, 29.4, 29.5, 29.6, 29.7, 30.7, 34.2 (CH_2), 53.3 (C-2), 55.3, 56.1, 60.7 (OCH_3), 62.3 (C-6'), 67.6 (C-14), 98.8 (C-1'), 105.0 (2- Ph^{ortho}), 113.6 (1- Ph^{meta}), 130.0 (1- Ph^{ortho}), 130.8 (1- Ph^q , 2- Ph^q), 135.9 (2- Ph^{para}), 153.3 (2- Ph^{meta}), 163.2 (1- Ph^{para}), 198.5 (CO); m/z (EI) 584 (17), 500 (23), 365 (49), 181 (48), 135 (100), 85 (46); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{O}_7$: ber. 584.37130, gef. 584.37130.

3.16.3. Synthese der Triphenylethylenalkohole 218

7-(*m,p*-Dimethoxyphenyl)-8,8-bis-(*p*-methoxyphenyl)oct-7-en-1-ol (**218a**)



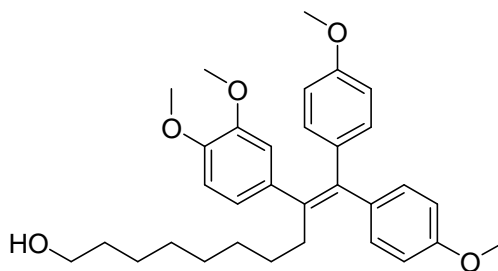
Summenformel: $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5$

Molekulargewicht: 476.61 g/mol

Verbindung **217a** (510 mg, 1.09 mmol) wurde in trockenem Diethylether (5 ml) gelöst und 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (11 ml einer 0.5M Lösung in THF, 5.5 mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mittels gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung gestoppt und die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Ethanol gelöst und *p*-Toluolsulfonsäure x H_2O (150 mg) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h unter Rückfluss erhitzt und nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand

wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:1, v/v) gereinigt. Ausbeute: 335 mg (0.70 mmol, 65%); farbloses Öl; $R_f = 0.28$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3423, 2930, 1604, 1507, 1462, 1238, 1170, 1026, 830; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.1-1.5 (8 H, m, 4 x CH_2), 2.3-2.5 (2 H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 3.5-3.6 (5 H, m, OCH_3 , CH_2O), 3.67 (3 H, s, OCH_3), 3.80 (3 H, s, OCH_3), 3.82 (3 H, s, OCH_3), 6.5-6.9 (9 H, m, Ph), 7.1-7.2 (2 H, m, Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 25.4, 29.0, 29.5, 32.6 (CH_2), 35.6 ($\text{C}=\text{CCH}_2$), 55.0, 55.2, 55.7 (OCH_3), 63.0 (CH_2OH), 110.5 (7- Ph^{meta}), 112.8, 113.4, 113.7 (8- $\text{PhCH}^{\text{meta}}$, 7- Ph^{ortho}), 121.3 (7- Ph^{ortho}), 130.6, 131.7 (8- Ph^{ortho}), 135.2, 136.2, 136.4 (7- Ph^{q} , 8- Ph^{q}), 137.7 (C-8), 139.3 (C-7), 147.1 (7- Ph^{para}), 148.1 (7- PhC^{meta}), 157.4, 158.2 (8- Ph^{para}); m/z (EI) 476 (100) [M^+], 389 (27), 251 (15), 121 (13); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5$: ber. 476.25627, gef. 476.25630.

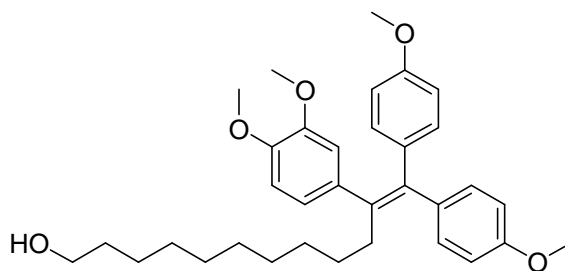
9-(m,p-Dimethoxyphenyl)-10,10-bis-(p-methoxyphenyl)dec-9-en-1-ol (218b)



Summenformel: $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_5$

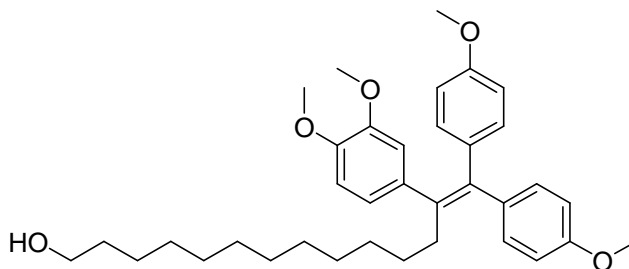
Molekulargewicht: 504.67 g/mol

Analog zur Synthese of **218a** wurde Verbindung **218b** aus **217b** (400 mg, 0.80 mmol), 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (8.0 ml einer 0.5M Lösung in THF, 4.0 mmol) und nachfolgender Reaktion mit *p*-Toluolsulfonsäure x H_2O (160 mg) erhalten. Ausbeute: 310 mg (0.62 mmol, 77%); farbloses Öl; $R_f = 0.33$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3425, 2930, 2855, 1738, 1606, 1511, 1460, 1245, 1173, 1032, 833; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.1-1.6 (12 H, m, 6 x CH_2), 2.3-2.5 (2 H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 3.5-3.6 (5 H, m, OCH_3 , CH_2O), 3.67 (3 H, s, OCH_3), 3.80 (3 H, s, OCH_3), 3.82 (3 H, s, OCH_3), 6.5-6.9 (9 H, m, Ph), 7.1-7.2 (2 H, m, Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 25.6, 29.0, 29.2, 29.6, 32.7 (CH_2), 35.6 ($\text{C}=\text{CCH}_2$), 55.0, 55.2, 55.6 (OCH_3), 63.0 (CH_2OH), 110.5 (9- $\text{PhCH}^{\text{meta}}$), 112.8, 113.4, 113.7 (9- Ph^{ortho} , 10- Ph^{meta}), 121.3 (9- Ph^{ortho}), 130.6, 131.7 (10- Ph^{ortho}), 135.2, 136.2, 136.4 (9- Ph^{q} , 10- Ph^{q}), 137.6 (C-10), 139.5 (C-9), 147.1 (9- Ph^{para}), 148.1 (9- PhC^{meta}), 157.4, 158.1 (10- Ph^{para}); m/z (EI) 504 (100) [M^+], 389 (25), 251 (13); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_5$: ber. 504.28757, gef. 504.28760.

11-(m,p-Dimethoxyphenyl)-12,12-bis-(p-methoxyphenyl)dodec-11-en-1-ol (218c)Summenformel: C₃₄H₄₄O₅

Molekulargewicht: 532.72 g/mol

Analog zur Synthese of **218a** wurde Verbindung **218c** aus **217c** (570 mg, 1.08 mmol), 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (10.8 ml einer 0.5M Lösung in THF, 5.4 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure x H₂O (180 mg) erhalten. Ausbeute: 460 mg (0.87 mmol, 81%); farbloses Öl; *R_f* = 0.31 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{max} (Film)/cm⁻¹: 3414, 2928, 2854, 1606, 1512, 1464, 1245, 1173, 1032, 833; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.7 (16 H, m, 8 x CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.5-3.6 (5 H, m, OCH₃, CH₂O), 3.65 (3 H, s, OCH₃), 3.79 (3 H, s, OCH₃), 3.81 (3 H, s, OCH₃), 6.5-6.6 (3 H, m, Ph), 6.69 (2 H, m, 2-Ph^{ortho}), 6.77 (2 H, d, ³*J* 6.7 Hz, 1-Ph^{ortho}) 6.85 (2 H, d, ³*J* 6.7 Hz, 1-Ph^{meta}), 7.12 (2 H, d, ³*J* 6.7 Hz, 1-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.6, 28.9, 29.1, 29.3, 29.4, 29.6, 32.7 (CH₂), 35.5 (C=CCH₂), 54.9, 55.1, 55.5 (OCH₃), 62.8 (CH₂OH), 110.5 (11-Ph^{meta}), 112.7, 113.3, 113.7 (11-Ph^{ortho}, 12-Ph^{meta}), 121.3 (11-Ph^{ortho}), 130.5, 130.9, 131.6 (12-Ph^{ortho}), 135.2, 136.2, 136.3 (11-Ph^q, 123-Ph^q), 137.5 (C-12), 139.4 (C-11), 147.0 (11-Ph^{para}), 148.0 (11-Ph^{meta}), 157.3, 158.0 (12-Ph^{para}); *m/z* (EI) 532 (100) [M⁺], 389 (33), 251 (16); HR-MS (EI-MS) für C₃₄H₄₄O₅: ber. 532.31887, gef. 532.31880.

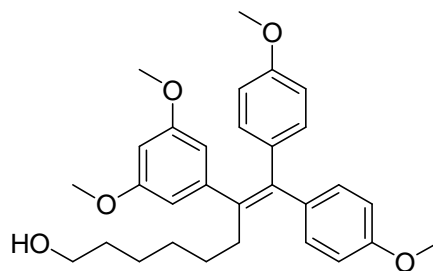
13-(m,p-Dimethoxyphenyl)-14,14-bis-(p-methoxyphenyl)tetradec-13-en-1-ol (218d)Summenformel: C₃₆H₄₈O₅

Molekulargewicht: 560.71 g/mol

Analog zur Synthese of **218a** wurde Verbindung **218d** aus **217d** (480 mg, 0.87 mmol), 4-

Methoxyphenylmagnesiumbromid (9.2 ml einer 0.5M Lösung in THF, 4.6 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure x H₂O (150 mg) erhalten. Ausbeute: 370 mg (0.66 mmol, 76%); farbloses Öl; $R_f = 0.27$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3428, 2923, 2852, 1604, 1507, 1462, 1240, 1171, 1028, 830; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.6 (20 H, m, 10 x CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.5-3.7 (8 H, m, 2 x OCH₃, CH₂O), 3.80 (3 H, s, OCH₃), 3.82 (3 H, s, OCH₃), 6.5-6.9 (9 H, m, Ph), 7.1-7.2 (2 H, m, Ph); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.7, 29.0, 29.3, 29.5, 29.6, 29.8, 32.8 (CH₂), 35.6 (C=CCH₂), 55.0, 55.2, 55.6 (OCH₃), 63.0 (CH₂OH), 110.5 (13-Ph^{meta}), 112.8, 113.4, 113.7 (13-Ph^{ortho}, 14-Ph^{meta}), 121.3 (13-Ph^{ortho}), 130.6, 131.7 (14-Ph^{ortho}), 135.3, 136.3, 136.4 (13-Ph^q, 14-Ph^q), 137.6 (C-14), 139.5 (C-13), 147.1 (13-Ph^{para}), 148.1 (13-Ph^{meta}), 157.4, 158.1 (14-Ph^{para}); m/z (EI) 560 (100) [M⁺], 389 (26), 251 (13); HR-MS (EI-MS) für C₃₆H₄₈O₅: ber. 560.35017, gef. 560.35020.

7-(*m,m*-Dimethoxyphenyl)-8,8-bis-(*p*-methoxyphenyl)-oct-7-en-1-ol (**218e**)



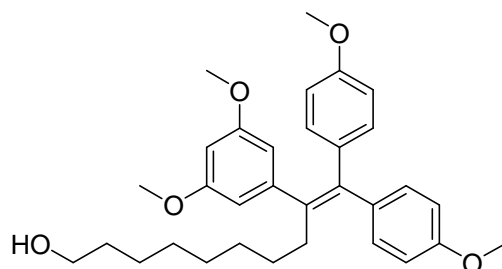
Summenformel: C₃₀H₃₆O₅

Molekulargewicht: 476.61 g/mol

Analog zur Synthese von **218a** wurde Verbindung **218e** aus **217e** (170 mg, 0.36 mmol), 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (3.60 ml einer 0.5M Lösung in THF, 1.80 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure x H₂O (200 mg) erhalten. Ausbeute: 120 mg (0.25 mmol, 69%); gelbes Öl; $R_f = 0.26$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3389, 2931, 1588, 1507, 1454, 1419, 1293, 1240, 1202, 1172, 1151, 1032, 828; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.2-1.4 (6 H, m, 3 x CH₂), 1.4-1.5 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.54 (2 H, t, ³*J* 6.6 Hz, CH₂O), 3.60 (6 H, m, 2 x OCH₃), 3.66 (3 H, m, OCH₃), 3.79 (3 H, m, OCH₃), 6.21 (1 H, s, 7-Ph^{para}), 6.25 (2 H, s, 7-Ph^{ortho}), 6.55 (2 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 8-Ph^{meta}), 6.80 (2 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 8-Ph^{ortho}), 6.86 (2 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 8-Ph^{meta}), 7.12 (2 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 8-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.3, 28.8, 29.4, 32.6 (CH₂), 35.6 (C=CCH₂), 55.0, 55.1, (OCH₃), 62.8 (CH₂OH), 98.3 (7-Ph^{para}), 107.8 (7-Ph^{ortho}), 112.8, 113.4 (8-Ph^{meta}), 130.5, 131.5 (8-Ph^{ortho}), 135.9, 136.1 (8-Ph^q), 138.1 (C-8), 139.6 (C-7), 144.9 (7-Ph^q), 157.5, 158.2 (8-Ph^{para}), 160.3 (7-Ph^{meta}); m/z (EI) 476 (100) [M⁺], 389 (55), 281 (19), 251 (19), 227 (18), 121 (16); HR-MS (EI-MS) für C₃₀H₃₆O₅:

ber. 476.25627, gef. 476.25630.

9-(*m,m*-Dimethoxyphenyl)-10,10-bis-(*p*-methoxyphenyl)-dec-9-en-1-ol (**218f**)

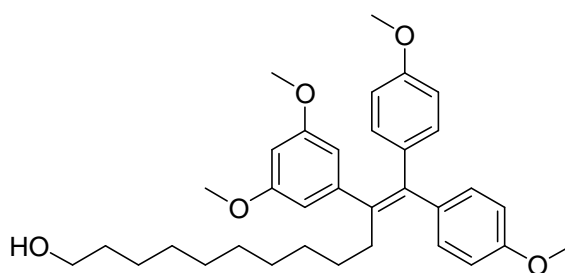


Summenformel: C₃₂H₄₀O₅

Molekulargewicht: 504.67 g/mol

Analog zur Synthese von **218a** wurde Verbindung **218f** aus **217f** (540 mg, 1.08 mmol), 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (10.84 ml einer 0.5M Lösung in THF, 5.40 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure x H₂O (200 mg) erhalten. Ausbeute: 370 mg (0.73 mmol, 68%); gelbes Öl; *R*_f = 0.14 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3397, 2927, 2853, 1588, 1507, 1454, 1419, 1293, 1241, 1202, 1172, 1151, 1061, 1032, 828; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.4 (10 H, m, 5 x CH₂), 1.5-1.6 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.4 (2 H, m, C=CCH₂), 3.5-3.6 (8 H, m, 2 x OCH₃, CH₂O), 3.66 (3 H, m, OCH₃), 3.80 (3 H, m, OCH₃), 6.21 (1 H, s, 9-Ph^{para}), 6.26 (2 H, s, 9-Ph^{ortho}), 6.55 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 10-Ph^{meta}), 6.81 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 10-Ph^{ortho}), 6.86 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 10-Ph^{meta}), 7.12 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 10-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.8, 29.0, 29.3, 29.4, 29.8, 32.9 (CH₂), 35.9 (C=CCH₂), 55.2, 55.3, 55.4, 55.6 (OCH₃), 63.1 (CH₂OH), 98.5 (9-Ph^{para}), 108.1 (9-Ph^{ortho}), 113.0, 113.6 (10-Ph^{meta}), 130.7, 131.7 (10-Ph^{ortho}), 136.1, 136.3 (10-Ph^q), 138.3 (C-10), 140.0 (C-9), 145.2 (9-Ph^q), 157.7, 158.4 (10-Ph^{para}), 160.3 (9-Ph^{meta}); *m/z* (EI) 504 (100) [M⁺], 389 (46);

11-(*m,m*-Dimethoxyphenyl)-12,12-bis-(*p*-methoxyphenyl)-dodec-11-en-1-ol (**218g**)

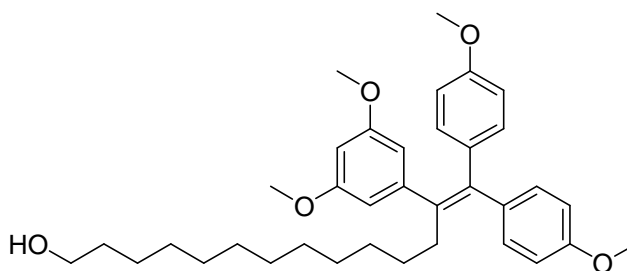


Summenformel: C₃₄H₄₄O₅

Molekulargewicht: 532.72 g/mol

Analog zur Synthese von **218a** wurde Verbindung **218g** aus **217g** (380 mg, 0.72 mmol), 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (7.2 ml einer 0.5M Lösung in THF, 3.6 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure x H₂O (180 mg) erhalten. Ausbeute: 180 mg (0.34 mmol, 47%); farbloses Öl; *R_f* = 0.27 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3354, 2924, 2852, 1600, 1588, 1507, 1454, 1241, 1151, 1033, 828; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.4 (14 H, m, 7 x CH₂), 1.5-1.6 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.4 (2 H, m, C=CCH₂), 3.5-3.6 (8 H, m, 2 x OCH₃, CH₂O), 3.67 (3 H, m, OCH₃), 3.80 (3 H, m, OCH₃), 6.21 (1 H, s, 11-Ph^{para}), 6.25 (2 H, s, 11-Ph^{ortho}), 6.55 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 12-Ph^{meta}), 6.80 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 12-Ph^{ortho}), 6.85 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 12-Ph^{meta}), 7.12 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 12-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.7, 28.9, 29.2, 29.4, 29.5, 29.7, 32.8 (CH₂), 35.7 (C=CCH₂), 55.0, 55.2 (OCH₃), 63.0 (CH₂OH), 98.4 (11-Ph^{para}), 107.9 (11-Ph^{ortho}), 112.8, 113.4 (12-Ph^{meta}), 130.6, 131.5 (12-Ph^{ortho}), 136.0, 136.2 (12-Ph^q), 138.1 (C-12), 139.9 (C-11), 145.0 (11-Ph^q), 157.5, 158.2 (12-Ph^{para}), 160.2 (11-Ph^{meta}); *m/z* (EI) 532 (100) [M⁺], 389 (54), 281 (19), 251 (18), 227 (19), 121 (22); HR-MS (EI-MS) für C₃₄H₄₄O₅: ber. 532.31887, gef. 532.31890.

13-(m,m-Dimethoxyphenyl)-14,14-bis-(p-methoxyphenyl)-tetradec-13-en-1-ol (218h)



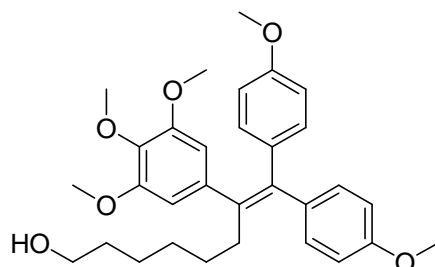
Summenformel: C₃₆H₄₈O₅

Molekulargewicht: 560.71 g/mol

Analog zur Synthese von **218a** wurde Verbindung **218h** aus **217h** (280 mg, 0.51 mmol), 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (5.1 ml einer 0.5M Lösung in THF, 2.5 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure x H₂O (180 mg) erhalten. Ausbeute: 250 mg (0.45 mmol, 88%); farbloses Öl; *R_f* = 0.27 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3363, 2923, 2852, 1600, 1588, 1507, 1454, 1241, 1203, 1172, 1151, 1033, 828; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.6 (18 H, m, 10 x CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.5-3.6 (8 H, m, 2 x OCH₃, CH₂O), 3.67 (3 H, m, OCH₃), 3.80 (3 H, m, OCH₃), 6.21 (1 H, s, 13-Ph^{para}), 6.26 (2 H, s, 13-Ph^{ortho}), 6.56 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 14-Ph^{meta}), 6.81 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 14-Ph^{ortho}), 6.86 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 14-Ph^{meta}), 7.13 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 14-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.9, 29.1, 29.5, 29.7, 29.8, 29.9, 33.0 (CH₂), 36.0 (C=CCH₂), 55.2, 55.4 (OCH₃), 63.2 (CH₂OH), 98.6 (13-Ph^{para}), 108.1

(13-Ph^{ortho}), 113.0, 113.6 (14-Ph^{meta}), 130.8, 131.7 (14-Ph^{ortho}), 136.2, 136.4 (14-Ph^q), 138.3 (C-14), 140.1 (C-13), 145.2 (13-Ph^q), 157.7, 158.4 (14-Ph^{para}), 160.4 (13-Ph^{meta}); m/z (EI) 560 (100) [M⁺], 389 (31); HR-MS (EI-MS) für C₃₆H₄₈O₅: ber. 560.35017, gef. 560.35020.

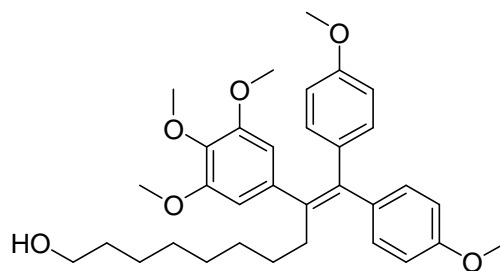
7-(*m,m,p*-Trimethoxyphenyl)-8,8-bis-(*p*-methoxyphenyl)-oct-7-en-1-ol (**218i**)



Summenformel: C₃₁H₃₈O₆

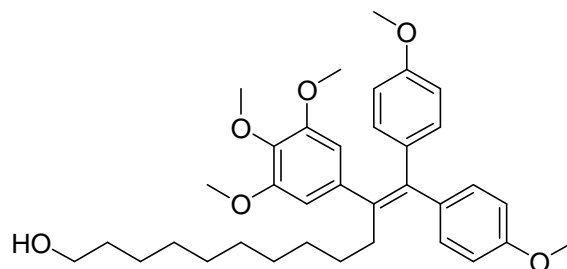
Molekulargewicht: 506.64 g/mol

Analog zur Synthese von **218a** wurde Verbindung **218i** aus **217i** (370 mg, 0.74 mmol), 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (7.4 ml einer 0.5M Lösung in THF, 3.70 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure x H₂O (180 mg) erhalten. Ausbeute: 250 mg (0.49 mmol, 66%); gelbes Öl; $R_f = 0.30$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3344, 2930, 1604, 1576, 1506, 1462, 1408, 1238, 1171, 1124, 1031, 828; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.6 (8 H, m, 4 x CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.53 (2 H, t, ³*J* 6.6 Hz, CH₂O), 3.61 (6 H, s, 2 x OCH₃) 3.65 (3 H, s, OCH₃), 3.78 (6 H, s, 2 x OCH₃), 6.28 (2 H, s, 7-Ph), 6.54 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 8-Ph^{meta}), 6.76 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 8-Ph^{ortho}), 6.84 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 8-Ph^{meta}), 7.11 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 8-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.3, 28.9, 29.4, 32.5 (CH₂), 35.3 (C=CCH₂), 55.0, 55.1, 55.9, 60.8 (OCH₃), 62.7 (CH₂OH), 107.0 (7-Ph^{ortho}), 112.7, 113.3 (8-Ph^{meta}), 130.4, 131.4 (8-Ph^{ortho}), 136.0 (8-Ph^q), 138.1 (C-8), 139.5 (C-7), 152.5 (7-Ph^{meta}), 157.4, 158.1 (8-Ph^{para}); m/z (EI) 506 (100) [M⁺], 419 (21), 251 (21); HR-MS (EI-MS) für C₃₁H₃₈O₆: ber. 506.26684, gef. 506.26680.

9-(*m,m,p*-Trimethoxyphenyl)-10,10-bis-(*p*-methoxyphenyl)-dec-9-en-1-ol (**218j**)Summenformel: C₃₃H₄₂O₆

Molekulargewicht: 534.69 g/mol

Analog zur Synthese von **218a** wurde Verbindung **218j** aus **217j** (240 mg, 0.45 mmol), 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (6.4 ml einer 0.5M Lösung in THF, 3.20 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure x H₂O (180 mg) erhalten. Ausbeute: 220 mg (0.41 mmol, 91%); farbloses Öl; $R_f = 0.21$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3433, 2927, 2854, 1604, 1577, 1506, 1462, 1408, 1239, 1171, 1123, 1031, 1008, 829; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.6 (12 H, m, 6 x CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.5-3.6 (8 H, m, 2 x OCH₃, CH₂O), 3.66 (3 H, m, OCH₃), 3.79 (3 H, m, OCH₃), 3.80 (3 H, m, OCH₃), 6.29 (2 H, s, 9-Ph), 6.55 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 10-Ph^{meta}), 6.76 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 10-Ph^{ortho}), 6.85 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 10-Ph^{meta}), 7.12 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 10-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.6, 28.9, 29.1, 29.2, 29.6, 32.7 (CH₂), 35.4 (C=CCH₂), 55.0, 55.2, 56.0, 60.8 (OCH₃), 62.9 (CH₂OH), 107.1 (9-Ph^{ortho}), 112.8, 113.4 (10-Ph^{meta}), 130.5, 131.5 (10-Ph^{ortho}), 136.1, 136.3 (10-Ph^q), 138.0, 138.2 (C-10, 9-Ph^q), 139.6 (C-9), 152.5 (9-Ph^{meta}), 157.5, 158.2 (10-Ph^{para}); *m/z* (EI) 534 (100) [M⁺], 419 (15), 251 (15); HR-MS (EI-MS) für C₃₃H₄₂O₆: ber. 534.29814, gef. 534.29810.

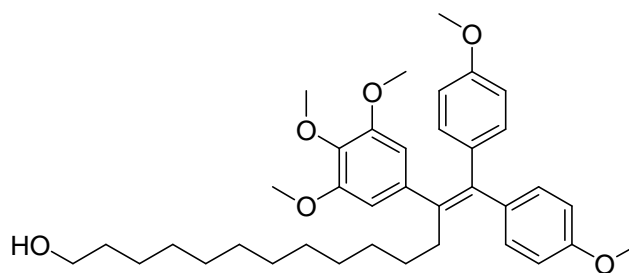
11-(*m,m,p*-Trimethoxyphenyl)-12,12-bis-(*p*-methoxyphenyl)-dodec-11-en-1-ol (**218k**)Summenformel: C₃₅H₄₆O₆

Molekulargewicht: 562.75 g/mol

Analog zur Synthese von **218a** wurde Verbindung **218k** aus **217k** (460 mg, 0.83 mmol), 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (8.3 ml einer 0.5M Lösung in THF, 4.15 mmol) und *p*-

Toluolsulfonsäure x H₂O (180 mg) erhalten. Ausbeute: 290 mg (0.52 mmol, 63%); farbloses Öl; $R_f = 0.21$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3434, 2925, 2853, 1604, 1577, 1506, 1462, 1408, 1239, 1171, 1123, 1032, 829; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.6 (18 H, m, 8 x CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.5-3.6 (8 H, m, 2 x OCH₃, CH₂O), 3.67 (3 H, m, OCH₃), 3.79 (3 H, m, OCH₃), 3.80 (3 H, m, OCH₃), 6.29 (2 H, s, 11-Ph), 6.55 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 12-Ph^{meta}), 6.75 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 12-Ph^{ortho}), 6.85 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 12-Ph^{meta}), 7.12 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 12-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.9, 29.2, 29.4, 29.6, 29.7, 29.9, 33.0 (CH₂), 35.7 (C=CCH₂), 55.3, 55.4, 56.2, 61.1 (OCH₃), 63.2 (CH₂OH), 107.3 (11-Ph^{ortho}), 113.1, 113.6 (12-Ph^{meta}), 130.8, 131.8 (12-Ph^{ortho}), 136.4 (12-Ph^q), 138.3, 138.4 (C-12, 11-Ph^q), 139.9 (C-11), 152.8 (11-Ph^{meta}), 157.7, 158.4 (12-Ph^{para}); *m/z* (EI) 562 (100) [M⁺], 419 (13), 251 (12); HR-MS (EI-MS) für C₃₅H₄₆O₆: ber. 562.32944, gef. 562.32940.

13-(m,m,p-Trimethoxyphenyl)-14,14-bis-(p-methoxyphenyl)-tetradec-13-en-1-ol (218I)



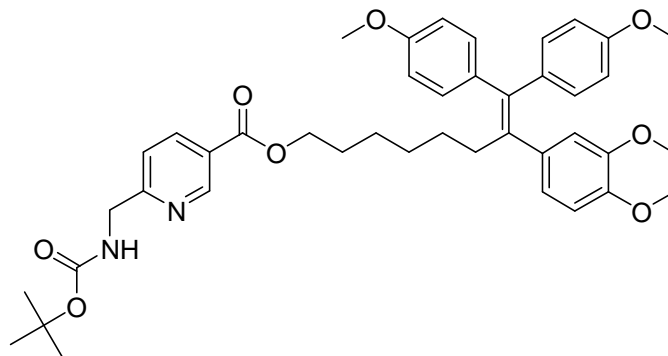
Summenformel: C₃₇H₅₀O₆

Molekulargewicht: 590.80 g/mol

Analog zur Synthese von **218a** wurde Verbindung **218I** aus **217I** (320 mg, 0.55 mmol), 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (5.5 ml einer 0.5M Lösung in THF, 2.75 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure x H₂O (180 mg) erhalten. Ausbeute: 280 mg (0.47 mmol, 86%); farbloses Öl; $R_f = 0.21$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3425, 2923, 2852, 1604, 1577, 1506, 1462, 1408, 1240, 1171, 1124, 1032, 829; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.7 (20 H, m, 10 x CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.5-3.6 (8 H, m, 2 x OCH₃, CH₂O), 3.65 (3 H, m, OCH₃), 3.78 (3 H, m, OCH₃), 3.80 (3 H, m, OCH₃), 6.29 (2 H, s, 13-Ph), 6.54 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 14-Ph^{meta}), 6.76 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 14-Ph^{ortho}), 6.85 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 14-Ph^{meta}), 7.12 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 14-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.6, 28.9, 29.2, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 32.7 (CH₂), 35.4 (C=CCH₂), 55.0, 55.1, 55.9, 60.8 (OCH₃), 62.9 (CH₂OH), 107.0 (13-Ph^{ortho}), 112.7, 113.3 (14-Ph^{meta}), 130.5, 131.5 (14-Ph^{ortho}), 136.1, 136.2 (14-Ph^q), 138.0, 138.1 (C-14, 13-Ph^q), 139.7 (C-13), 152.5 (13-Ph^{meta}), 157.4, 158.1 (14-Ph^{para}); *m/z* (EI) 590 (100) [M⁺], 419 (12); HR-MS (EI-MS) für C₃₇H₅₀O₆: ber. 590.36074, gef. 590.36070.

3.16.4. Synthese der Ester 219

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-7-(*m,p*-dimethoxyphenyl)-8,8-bis-(*p*-methoxyphenyl)oct-7-enylester (**219a**)

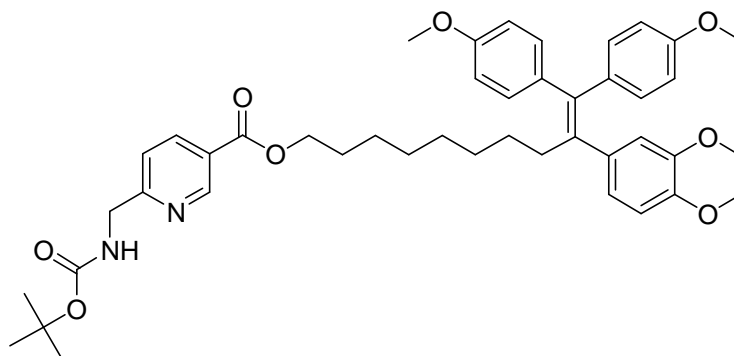


Summenformel: C₄₂H₅₀N₂O₈

Molekulargewicht: 710.87 g/mol

Analog zur Synthese von **202a** wurde Verbindung **219a** aus **159** (150 mg, 0.60 mmol), Et₃N (95 µl, 0.68 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (105 µl, 0.68 mmol), **218a** (315 mg, 0.66 mmol) und DMAP (150 mg, 1.22 mmol) erhalten. Ausbeute: 300 mg (0.42 mmol, 70%); farbloses Öl; *R*_f = 0.37 (Essigester/*n*-hexan 1:1); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2932, 1718, 1604, 1510, 1464, 1245, 1172, 1028; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.2-1.5 (15 H, CMe₃, 3 x CH₂), 1.6-1.7 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.58 (3 H, s, OCH₃), 3.67 (3 H, s, OCH₃), 3.79 (3 H, s, OCH₃), 3.81 (3 H, s, OCH₃), 4.26 (2 H, t, ³*J* 6.7 Hz, CH₂O), 4.48 (2 H, d, ³*J* 5.5 Hz, CH₂N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.5-7.2 (11 H, m, Ph), 7.32 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.21 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.09 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.7, 28.4 (CMe₃), 28.5, 28.9, 29.4 (CH₂), 35.5 (C=CCH₂), 45.8 (CH₂N), 55.0, 55.2, 55.7 (OCH₃), 65.4 (CH₂O), 79.8 (CMe₃), 110.6 (7-Ph^{meta}), 112.9, 113.4, 113.7 (7-Ph^{ortho}, 8-Ph^{meta}), 121.0, 121.3 (7-Ph^{ortho}, C-5'), 125.0 (C-3'), 128.2, 130.6, 131.0, 131.7 (8-Ph^{ortho}), 135.2, 136.1, 136.3 (7-Ph^q, 8-Ph^q), 137.7 (C-4'), 137.8 (C-8), 139.2 (C-7), 147.2 (7-Ph^{para}), 148.1 (7-Ph^{meta}), 150.4 (C-2'), 155.9 (OCON), 157.4, 158.2 (8-Ph^{para}), 161.9 (C-6'), 165.2 (CO₂); *m/z* (EI) 710 (100) [M⁺], 610 (24), 389 (25), 251 (14), 57 (18); HR-MS (EI-MS) für C₄₂H₅₀N₂O₈: ber. 710.35672, gef. 710.35670.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-9-(*m,p*-dimethoxyphenyl)-10,10-bis-(*p*-methoxyphenyl)dec-9-enylester (**219b**)

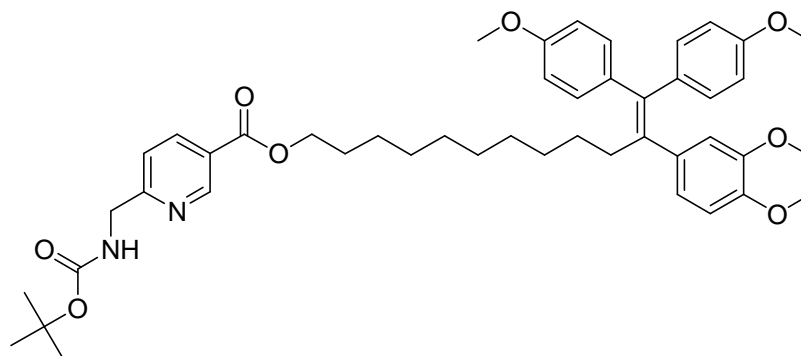


Summenformel: C₄₄H₅₄N₂O₈

Molekulargewicht: 738.92 g/mol

Analog zur Synthese von **202a** wurde Verbindung **219b** aus **159** (150 mg, 0.60 mmol), Et₃N (95 μ l, 0.68 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (105 μ l, 0.68 mmol), **218b** (300 mg, 0.60 mmol) und DMAP (150 mg, 1.22 mmol) erhalten. Ausbeute: 340 mg (0.46 mmol, 77%); farbloses Öl; $R_f = 0.37$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (Film)/cm⁻¹: 2930, 1719, 1603, 1511, 1464, 1245, 1172, 1029, 833; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.5 (19 H, CMe₃, 5 x CH₂), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.58 (3 H, s, OCH₃), 3.66 (3 H, s, OCH₃), 3.79 (3 H, s, OCH₃), 3.81 (3 H, s, OCH₃), 4.29 (2 H, t, ³J 6.7 Hz, CH₂O), 4.48 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.5-7.2 (11 H, m, Ph), 7.32 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.22 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.10 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.9, 28.4 (CMe₃), 28.6, 29.0, 29.1, 29.2, 29.7 (CH₂), 35.6 (C=CCH₂), 45.8 (CH₂N), 55.0, 55.2, 55.6 (OCH₃), 65.5 (CH₂O), 79.7 (CMe₃), 110.5 (9-PhCH^{meta}), 112.8, 113.4, 113.7 (9-Ph^{ortho}, 10-Ph^{meta}), 121.0, 121.3 (9-Ph^{ortho}, C-5'), 125.0 (C-3'), 130.6, 131.7 (10-Ph^{ortho}), 135.3, 136.2, 136.4 (9-Ph^q, 10-Ph^q, C-10), 137.7 (C-4'), 139.4 (C-9), 147.1 (9-Ph^{para}), 148.1 (9-PhC^{meta}), 150.4 (C-2'), 155.9 (OCON), 157.4, 158.2 (10-Ph^{para}), 161.9 (C-6'), 165.2 (CO₂); m/z (EI) 738 (61) [M⁺], 682 (26), 664 (24), 638 (100), 389 (57), 251 (42); HR-MS (EI-MS) für C₄₄H₅₄N₂O₈: ber. 738.38802, gef. 738.38800.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-11-(*m,p*-dimethoxyphenyl)-12,12-bis-(*p*-methoxyphenyl)dodec-11-enylester (**219c**)

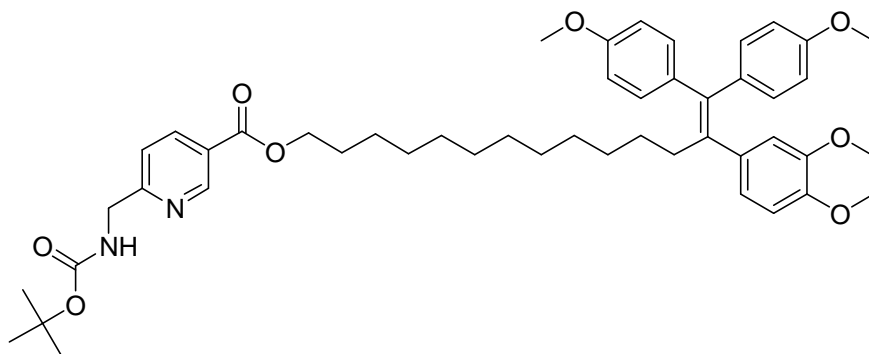


Summenformel: C₄₆H₅₈N₂O₈

Molekulargewicht: 766.98 g/mol

Analog zur Synthese von **202a** wurde Verbindung **219c** aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), **218c** (300 mg, 0.60 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Ausbeute: 420 mg (0.55 mmol, 87%); farbloses Öl; $R_f = 0.43$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2926, 2853, 1715, 1601, 1507, 1240, 1169, 1025, 831; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.5 (23 H, CMe₃, 7 x CH₂), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.58 (3 H, s, OCH₃), 3.66 (3 H, s, OCH₃), 3.79 (3 H, s, OCH₃), 3.81 (3 H, s, OCH₃), 4.30 (2 H, t, ³J 6.7 Hz, CH₂O), 4.47 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.5-6.6 (3 H, m, Ph), 6.69 (2 H, s, 11-Ph), 6.76 (2 H, d, ³J 6.8 Hz, 12-Ph^{ortho}), 6.84 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, 12-Ph^{meta}), 7.11 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, 12-Ph^{ortho}), 7.32 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.22 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.11 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.9, 28.4 (CMe₃), 28.6, 29.1, 29.2, 29.3, 29.4, 29.7 (CH₂), 35.6 (C=CCH₂), 45.8 (CH₂N), 55.0, 55.2, 55.6 (OCH₃), 65.5 (CH₂O), 79.7 (CMe₃), 110.5 (11-PhCH^{meta}), 112.8, 113.4, 113.7 (11-Ph^{ortho}, 12-Ph^{meta}), 121.0, 121.3 (11-Ph^{ortho}, C-5'), 125.0 (C-3'), 130.6, 131.7 (12-Ph^{ortho}), 135.3, 136.2, 136.4 (11-Ph^q, 12-Ph^q), 137.6 (C-12), 137.7 (C-4'), 139.5 (C-11), 147.1 (11-Ph^{para}), 148.1 (11-PhC^{meta}), 150.4 (C-2'), 156.1 (OCON), 157.4, 158.1 (12-Ph^{para}), 161.9 (C-6'), 165.2 (CO₂); m/z (EI) 766 (23) [M⁺], 691 (100), 666 (34), 389 (54), 251 (44), 121 (35), 59 (39); HR-MS (EI-MS) für C₄₆H₅₈N₂O₈: ber. 766.41932, gef. 766.41930.

6'-(*t*-Butoxycarbonylaminoethyl)nicotinsäure-13-(*m,p*-dimethoxyphenyl)-14,14-bis-(*p*-methoxyphenyl)tetradec-13-enylester (**219d**)

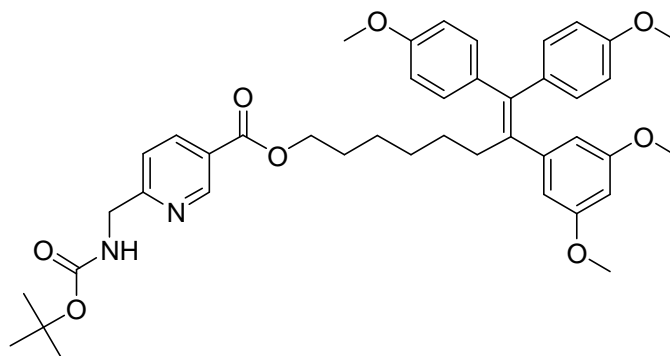


Summenformel: C₄₈H₆₂N₂O₈

Molekulargewicht: 795.03 g/mol

Analog zur Synthese von **202a** wurde Verbindung **219d** aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), **218d** (350 mg, 0.63 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Ausbeute: 370 mg (0.47 mmol, 74%); farbloses Öl; $R_f = 0.48$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2925, 2853, 1717, 1601, 1508, 1241, 1170, 1027, 831; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.5 (27 H, CMe₃, 9 x CH₂), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.58 (3 H, s, OCH₃), 3.66 (3 H, s, OCH₃), 3.80 (3 H, s, OCH₃), 3.81 (3 H, s, OCH₃), 4.31 (2 H, t, ³*J* 6.7 Hz, CH₂O), 4.48 (2 H, d, ³*J* 5.5 Hz, CH₂N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.5-7.2 (11 H, m, Ph), 7.33 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.21 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.11 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 26.0, 28.4 (CMe₃), 28.6, 29.1, 29.2, 29.3, 29.5, 29.8 (CH₂), 35.6 (C=CCH₂), 45.8 (CH₂N), 55.0, 55.2, 55.6 (OCH₃), 65.5 (CH₂O), 80.0 (CMe₃), 110.5 (13-PhCH^{meta}), 112.8, 113.4, 113.7 (13-Ph^{ortho}, 14-Ph^{meta}), 121.0, 121.3 (13-Ph^{ortho}, C-5'), 125.0 (C-3'), 130.6, 131.7 (14-Ph^{ortho}), 135.2, 136.3, 136.4 (13-Ph^q, 14-Ph^q), 137.6 (C-14), 137.7 (C-4'), 139.5 (C-13), 147.1 (13-Ph^{para}), 148.1 (13-PhC^{meta}), 150.4 (C-2'), 157.4, 158.1 (14-Ph^{para}), 161.7 (C-6'), 165.2 (CO₂); *m/z* (EI) 794 (24) [M⁺], 720 (100), 694 (57), 389 (50), 251 (35), 227 (28), 151 (24), 121 (28), 59 (89); HR-MS (EI-MS) für C₄₈H₆₂N₂O₈: ber. 794.45062, gef. 794.45060.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-7-(*m,m*-dimethoxyphenyl)-8,8-bis-(*p*-methoxyphenyl)oct-7-enylester (**219e**)

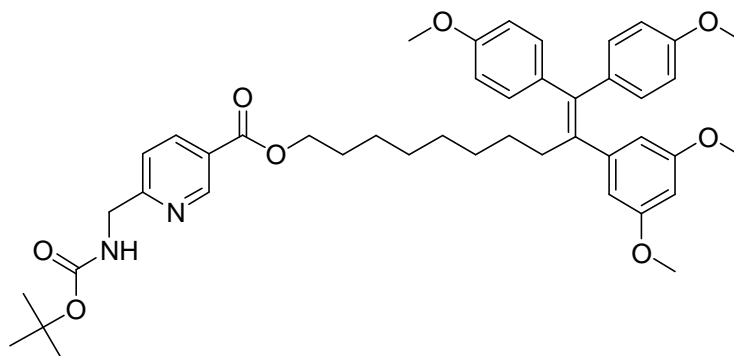


Summenformel: C₄₂H₅₀N₂O₈

Molekulargewicht: 710.87 g/mol

Analog zur Synthese von **202a** wurde Verbindung **219e** aus **159** (64 mg, 0.25 mmol), Et₃N (40 µl, 0.28 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (44 µl, 0.28 mmol), **218e** (120 mg, 0.25 mmol) und DMAP (62 mg, 0.50 mmol) erhalten. Ausbeute: 120 mg (0.17 mmol, 68%); farbloses Öl; $R_f = 0.26$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2932, 1716, 1598, 1507, 1454, 1280, 1241, 1170, 1152, 1031, 830; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.2-1.5 (15 H, m, 3 x CH₂, CMe₃), 1.6-1.7 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.59 (6 H, s, 2 x OCH₃), 3.65 (3 H, s, OCH₃), 3.77 (3 H, s, OCH₃), 4.25 (2 H, t, ³J 6.7 Hz, CH₂O), 4.47 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 6.19 (1 H, s, 7-Ph^{para}), 6.24 (2 H, s, 7-Ph^{ortho}), 6.54 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 8-Ph^{meta}), 6.79 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 8-Ph^{ortho}), 6.84 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 8-Ph^{meta}), 7.11 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 8-Ph^{ortho}), 7.32 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.20 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.8, 28.5 (CMe₃), 28.7, 29.0, 29.5, (CH₂), 35.8 (C=CCH₂), 46.0 (CH₂N), 55.2, 55.3 (OCH₃), 65.4 (CH₂O), 79.8 (CMe₃), 98.5 (7-Ph^{para}), 108.0 (7-Ph^{ortho}), 113.0, 113.6 (8-Ph^{meta}), 121.2 (C-5'), 125.1 (C-3'), 130.7, 131.7 (8-Ph^{ortho}), 136.0, 136.2 (8-Ph^q), 137.8 (C-4'), 138.5 (C-8), 139.7 (C-7), 145.0 (7-Ph^q), 150.5 (C-2'), 156.1 (OCON), 157.7, 158.4 (8-Ph^{para}), 160.4 (7-Ph^{meta}), 162.1 (C-6'), 165.3 (CO₂); *m/z* (EI) 710 (55) [M⁺], 636 (100), 610 (28), 389 (96), 281 (41), 251 (43), 227 (52), 121 (47), 59 (34); HR-MS (EI-MS) für C₄₂H₅₀N₂O₈: ber. 710.35672, gef. 710.35670.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-9-(*m,m*-dimethoxyphenyl)-10,10-bis-(*p*-methoxyphenyl)dec-9-enylester (**219f**)

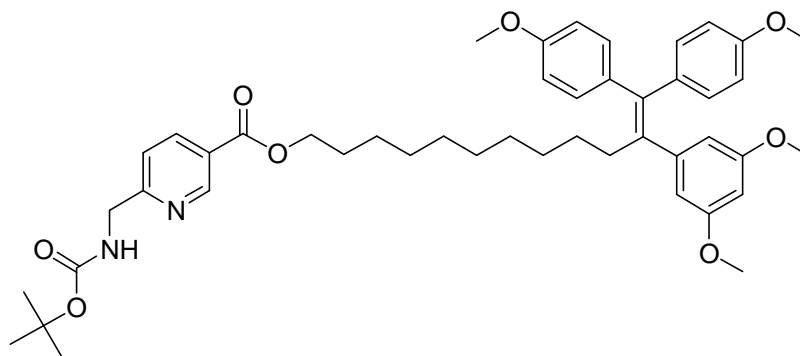


Summenformel: C₄₄H₅₄N₂O₈

Molekulargewicht: 738.92 g/mol

Analog zur Synthese von **202a** wurde Verbindung **219f** aus **159** (160 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 μ l, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 μ l, 0.72 mmol), **218f** (360 mg, 0.71 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) erhalten. Ausbeute: 370 mg (0.47 mmol, 74%); gelbes Öl; $R_f = 0.29$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2930, 1716, 1598, 1507, 1454, 1279, 1240, 1171, 1152, 1113, 1032, 830; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.5 (19 H, m, 5 x CH₂, CMe₃), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.4 (2 H, m, C=CCH₂), 3.58 (6 H, s, 2 x OCH₃), 3.64 (3 H, s, OCH₃), 3.77 (3 H, s, OCH₃), 4.28 (2 H, t, ³J 6.7 Hz, CH₂O), 4.46 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 6.18 (1 H, s, 9-Ph^{para}), 6.24 (2 H, s, 9-Ph^{ortho}), 6.53 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 10-Ph^{meta}), 6.78 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 10-Ph^{ortho}), 6.83 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 10-Ph^{meta}), 7.10 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 10-Ph^{ortho}), 7.31 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.20 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.09 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.8, 28.3 (CMe₃), 28.5, 28.8, 29.0, 29.5, (CH₂), 35.6 (C=CCH₂), 45.7 (CH₂N), 54.9, 55.1 (OCH₃), 65.4 (CH₂O), 79.6 (CMe₃), 98.3 (9-Ph^{para}), 107.8 (9-Ph^{ortho}), 112.7, 113.3 (10-Ph^{meta}), 120.9 (C-5'), 124.9 (C-3'), 130.5, 131.4 (10-Ph^{ortho}), 135.9, 136.0 (10-Ph^q), 137.6 (C-4'), 138.1 (C-10), 139.6 (C-9), 144.9 (9-Ph^q), 150.3 (C-2'), 155.9 (OCON), 157.5, 158.1 (10-Ph^{para}), 160.1 (9-Ph^{meta}), 161.9 (C-6'), 165.1 (CO₂); m/z (EI) 738 (31) [M⁺], 664 (43), 638 (100), 389 (72), 281 (38), 251 (37), 227 (69); HR-MS (EI-MS) für C₄₄H₅₄N₂O₈: ber. 738.38802, gef. 738.38800.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-11-(*m,m*-dimethoxyphenyl)-12,12-bis-(*p*-methoxyphenyl)dodec-11-enylester (**219g**)

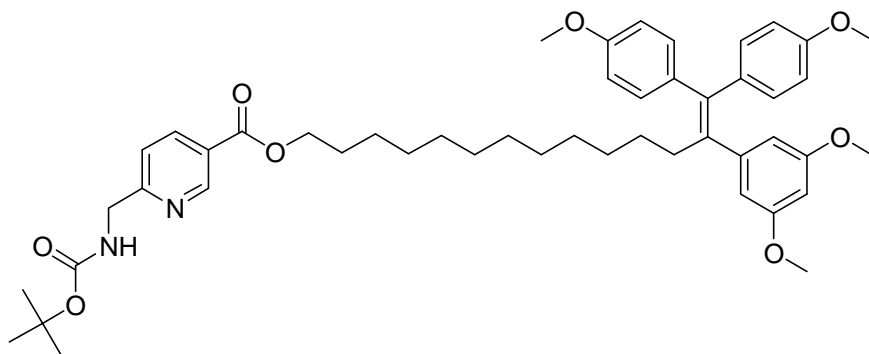


Summenformel: C₄₆H₅₈N₂O₈

Molekulargewicht: 766.98 g/mol

Analog zur Synthese von **202a** wurde Verbindung **219g** aus **159** (76 mg, 0.30 mmol), Et₃N (48 µl, 0.35 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (53 µl, 0.35 mmol), **218g** (160 mg, 0.30 mmol) und DMAP (74 mg, 0.60 mmol) erhalten. Ausbeute: 220 mg (0.29 mmol, 96%); farbloses Öl; $R_f = 0.21$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2926, 2854, 1717, 1599, 1507, 1282, 1241, 1152, 1033, 830; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.5 (23 H, m, 7 x CH₂, CMe₃), 1.7-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.4 (2 H, m, C=CCH₂), 3.60 (6 H, s, 2 x OCH₃), 3.66 (3 H, s, OCH₃), 3.79 (3 H, s, OCH₃), 4.30 (2 H, t, ³J 6.7 Hz, CH₂O), 4.47 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 6.20 (1 H, s, 11-Ph^{para}), 6.24 (2 H, s, 11-Ph^{ortho}), 6.54 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 12-Ph^{meta}), 6.79 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 12-Ph^{ortho}), 6.84 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 12-Ph^{meta}), 7.11 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 12-Ph^{ortho}), 7.32 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.22 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.11 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 26.1, 28.6 (CMe₃), 28.8, 29.1, 29.4, 29.6, 29.9 (CH₂), 35.9 (C=CCH₂), 46.0 (CH₂N), 55.2, 55.3 (OCH₃), 65.7 (CH₂O), 79.9 (CMe₃), 98.5 (11-Ph^{para}), 108.0 (11-Ph^{ortho}), 113.0, 113.6 (12-Ph^{meta}), 121.2 (C-5'), 125.2 (C-3'), 130.8, 131.7 (12-Ph^{ortho}), 136.2, 136.3 (12-Ph^q), 137.8 (C-4'), 138.3 (C-12), 140.0 (C-11), 145.2 (11-Ph^q), 150.6 (C-2'), 156.1 (OCON), 157.7, 158.4 (12-Ph^{para}), 160.4 (11-Ph^{meta}), 162.1 (C-6'), 165.4 (CO₂); m/z (EI) 766 (37) [M⁺], 692 (84), 666 (92), 389 (92), 227 (100); HR-MS (EI-MS) für C₄₆H₅₈N₂O₈: ber. 766.41932, gef. 766.41930.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-13-(*m,m*-dimethoxyphenyl)-14,14-bis-(*p*-methoxyphenyl)tetradec-13-enylester (**219h**)

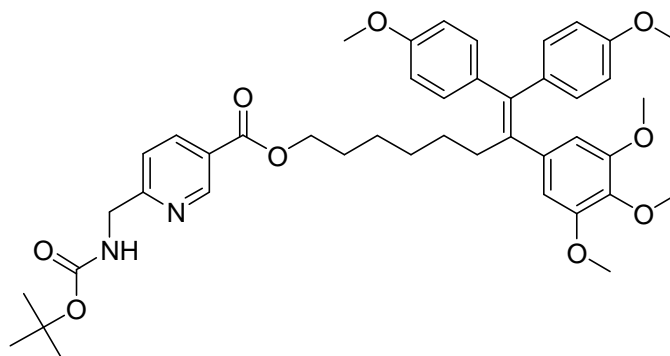


Summenformel: C₄₈H₆₂N₂O₈

Molekulargewicht: 795.03 g/mol

Analog zur Synthese von **202a** wurde Verbindung **219h** aus **159** (100 mg, 0.40 mmol), Et₃N (63 μ l, 0.45 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (70 μ l, 0.45 mmol), **218h** (220 mg, 0.39 mmol) und DMAP (97 mg, 0.79 mmol) erhalten. Ausbeute: 250 mg (0.31 mmol, 80%); farbloses Öl; $R_f = 0.25$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2925, 2853, 1717, 1599, 1507, 1454, 1281, 1241, 1171, 1152, 1032, 829; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.5 (27 H, m, 9 x CH₂, CMe₃), 1.7-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.60 (6 H, s, 2 x OCH₃), 3.66 (3 H, s, OCH₃), 3.79 (3 H, s, OCH₃), 4.31 (2 H, t, ³J 6.7 Hz, CH₂O), 4.47 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 6.19 (1 H, s, 13-Ph^{para}), 6.24 (2 H, s, 13-Ph^{ortho}), 6.54 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 14-Ph^{meta}), 6.79 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 14-Ph^{ortho}), 6.84 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 14-Ph^{meta}), 7.11 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 14-Ph^{ortho}), 7.33 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.23 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.11 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.9, 26.2, 28.6 (CMe₃), 28.8, 29.1, 29.4, 29.5, 29.7, 29.8, 29.9 (CH₂), 36.0 (C=CCH₂), 46.0 (CH₂N), 55.2, 55.4 (OCH₃), 65.7 (CH₂O), 79.9 (CMe₃), 98.6 (13-Ph^{para}), 108.0 (13-Ph^{ortho}), 113.0, 113.6 (14-Ph^{meta}), 121.2 (C-5'), 125.2 (C-3'), 130.8, 131.7 (14-Ph^{ortho}), 136.2, 136.4 (14-Ph^q), 137.9 (C-4'), 138.3 (C-14), 140.0 (C-13), 145.2 (13-Ph^q), 150.6 (C-2'), 156.1 (OCON), 157.7, 158.4 (14-Ph^{para}), 160.4 (13-Ph^{meta}), 162.1 (C-6'), 165.4 (CO₂); m/z (EI) 794 (30) [M⁺], 738 (26), 720 (52), 694 (57), 560 (81), 389 (87), 281 (43), 251 (36), 227 (65), 121 (47), 59 (100); HR-MS (EI-MS) für C₄₈H₆₂N₂O₈: ber. 794.45062, gef. 794.45060.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-7-(*m,m,p*-trimethoxyphenyl)-8,8-bis-(*p*-methoxyphenyl)oct-7-enylester (**219i**)

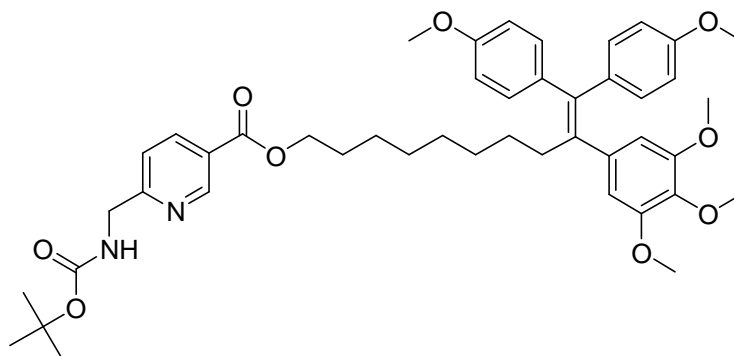


Summenformel: C₄₃H₅₂N₂O₉

Molekulargewicht: 740.89 g/mol

Analog zur Synthese von **202a** wurde Verbindung **219i** aus **159** (125 mg, 0.49 mmol), Et₃N (78 µl, 0.56 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (87 µl, 0.56 mmol), **218i** (250 mg, 0.49 mmol) und DMAP (121 mg, 1.01 mmol) erhalten. Ausbeute: 300 mg (0.41 mmol, 84%); gelbes Öl; *R*_f = 0.39 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2933, 1715, 1599, 1506, 1277, 1240, 1170, 1122, 1027, 830, 731; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.2-1.5 (15 H, m, 3 x CH₂, CMe₃), 1.6-1.7 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.59 (6 H, s, 2 x OCH₃), 3.63 (3 H, s, OCH₃), 3.75 (6 H, s, 2 x OCH₃), 4.24 (2 H, t, ³*J* 6.7 Hz, CH₂O), 4.44 (2 H, d, ³*J* 5.5 Hz, CH₂N), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 6.27 (2 H, s, 7-Ph), 6.52 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 8-Ph^{meta}), 6.74 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 8-Ph^{ortho}), 6.82 (2 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 8-Ph^{meta}), 7.09 (2 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 8-Ph^{ortho}), 7.30 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 5'-H), 8.18 (1 H, d, ³*J* 8.1 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.7, 28.5 (CMe₃), 28.6, 29.0, 29.5 (CH₂), 35.5 (C=CCH₂), 45.9 (CH₂N), 55.2, 55.3, 56.1, 61.0 (OCH₃), 65.5 (CH₂O), 79.8 (CMe₃), 107.2 (7-Ph^{ortho}), 113.0, 113.6 (8-Ph^{meta}), 121.1 (C-5'), 125.0 (C-3'), 130.6, 131.6 (8-Ph^{ortho}), 136.2, 136.5 (8-Ph^q), 137.8 (C-4'), 138.2, 138.4 (C-8, 7-Ph^q), 139.5 (C-7), 150.5 (C-2'), 152.7 (7-Ph^{meta}), 156.1 (OCON), 157.7, 158.4 (8-Ph^{para}), 162.2 (C-6'), 165.3 (CO₂); *m/z* (EI) 740 (100) [M⁺], 666 (81), 640 (42), 419 (31), 251 (38); HR-MS (EI-MS) für C₄₃H₅₂N₂O₉: ber. 740.36728, gef. 740.36730.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-9-(*m,m,p*-trimethoxyphenyl)-10,10-bis-(*p*-methoxyphenyl)dec-9-enylester (**219j**)

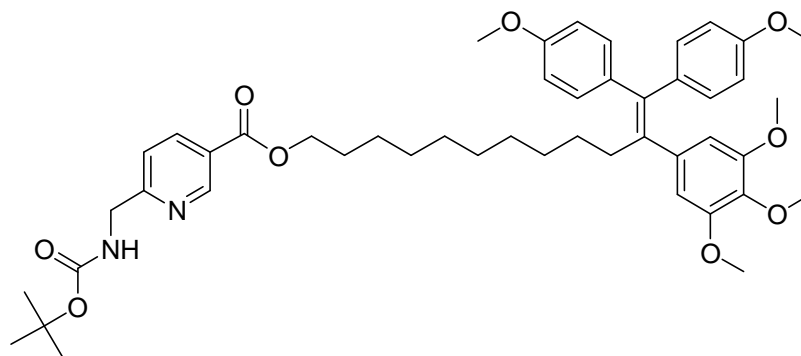


Summenformel: C₄₅H₅₆N₂O₉

Molekulargewicht: 768.95 g/mol

Analog zur Synthese von **202a** wurde Verbindung **219j** aus **159** (100 mg, 0.40 mmol), Et₃N (63 μ l, 0.45 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (69 μ l, 0.45 mmol), **218j** (210 mg, 0.39 mmol) und DMAP (97 mg, 0.79 mmol) erhalten. Ausbeute: 240 mg (0.31 mmol, 78%); gelbes Öl; R_f = 0.41 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2929, 1716, 1599, 1506, 1276, 1240, 1170, 1122, 1030, 830; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.5 (19 H, m, 5 x CH₂, CMe₃), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.60 (6 H, s, 2 x OCH₃), 3.64 (3 H, s, OCH₃), 3.76 (6 H, s, 2 x OCH₃), 4.27 (2 H, t, ³J 6.7 Hz, CH₂O), 4.45 (2 H, d, ³J 5.6 Hz, CH₂N), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 6.27 (2 H, s, 9-Ph), 6.53 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 10-Ph^{meta}), 6.75 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 10-Ph^{ortho}), 6.83 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 10-Ph^{meta}), 7.10 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 10-Ph^{ortho}), 7.31 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.20 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.8, 28.3 (CMe₃), 28.5, 28.9, 29.0, 29.6 (CH₂), 35.3 (C=CCH₂), 45.7 (CH₂N), 55.0, 55.1, 55.9, 60.8 (OCH₃), 65.3 (CH₂O), 79.6 (CMe₃), 107.0 (9-Ph^{ortho}), 112.7, 113.3 (10-Ph^{meta}), 120.9 (C-5'), 124.8 (C-3'), 130.5, 131.4 (10-Ph^{ortho}), 136.0, 136.2 (10-Ph^q), 137.6 (C-4'), 138.0, 138.1 (C-10, 9-Ph^q), 139.5 (C-9), 150.3 (C-2'), 152.5 (9-Ph^{meta}), 155.9 (OCON), 157.4, 158.1 (10-Ph^{para}), 161.9 (C-6'), 165.1 (CO₂); m/z (EI) 768 (76), 694 (92), 668 (100), 419 (35), 251 (44), 227 (37), 59 (50); HR-MS (EI-MS) für C₄₅H₅₆N₂O₉: ber. 768.39858, gef. 768.39860.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-11-(*m,m,p*-trimethoxyphenyl)-12,12-bis-(*p*-methoxyphenyl)dodec-11-enylester (**219k**)

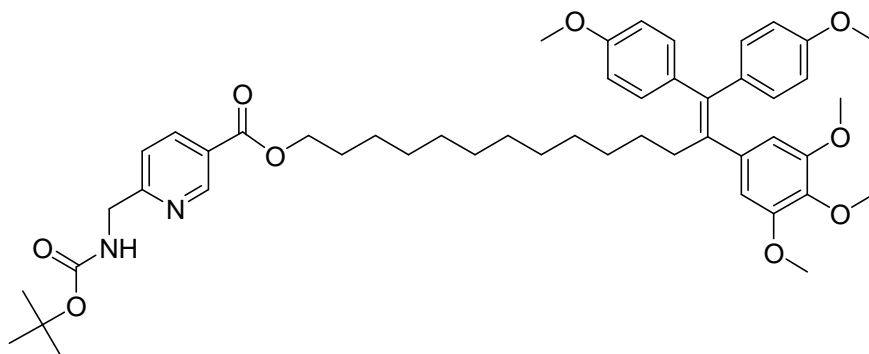


Summenformel: C₄₇H₆₀N₂O₉

Molekulargewicht: 797.00 g/mol

Analog zur Synthese von **202a** wurde Verbindung **219k** aus **159** (135 mg, 0.54 mmol), Et₃N (84 µl, 0.60 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (93 µl, 0.60 mmol), **218k** (300 mg, 0.53 mmol) und DMAP (130 mg, 1.06 mmol) erhalten. Ausbeute: 350 mg (0.44 mmol, 83%); gelbes Öl; $R_f = 0.21$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2927, 2854, 1716, 1600, 1506, 1276, 1240, 1170, 1123, 1030, 830; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.5 (23 H, m, 7 x CH₂, CMe₃), 1.7-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.61 (6 H, s, 2 x OCH₃), 3.65 (3 H, s, OCH₃), 3.78 (6 H, s, 2 x OCH₃), 4.30 (2 H, t, ³J 6.7 Hz, CH₂O), 4.46 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.28 (2 H, s, 11-Ph), 6.54 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 12-Ph^{meta}), 6.75 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 12-Ph^{ortho}), 6.84 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 12-Ph^{meta}), 7.11 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 12-Ph^{ortho}), 7.32 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.21 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.10 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 26.1, 28.5 (CMe₃), 28.8, 29.2, 29.4, 29.6, 29.9 (CH₂), 35.6 (C=CCH₂), 46.0 (CH₂N), 55.3, 55.4, 56.2, 61.1 (OCH₃), 65.7 (CH₂O), 79.9 (CMe₃), 107.3 (11-Ph^{ortho}), 113.0, 113.6 (12-Ph^{meta}), 121.2 (C-5'), 125.2 (C-3'), 130.8, 131.7 (12-Ph^{ortho}), 136.4, 136.5 (12-Ph^q), 137.9 (C-4'), 138.2, 138.4 (C-12, 11-Ph^q), 139.9 (C-11), 150.6 (C-2'), 152.8 (11-Ph^{meta}), 156.1 (OCON), 157.7, 158.4 (12-Ph^{para}), 162.1 (C-6'), 165.4 (CO₂); *m/z* (EI) 796 (51) [M⁺], 740 (41), 722 (83), 696 (100), 419 (29), 251 (35), 227 (29); HR-MS (EI-MS) für C₄₇H₆₀N₂O₉: ber. 796.42988, gef. 796.42990.

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-13-(*m,m,p*-trimethoxyphenyl)-14,14-bis-(*p*-methoxyphenyl)tetradec-13-enylester (**219l**)



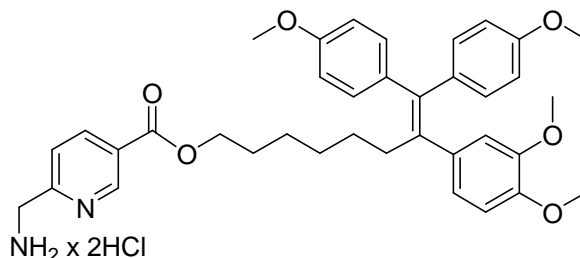
Summenformel: C₄₉H₆₄N₂O₉

Molekulargewicht: 825.06 g/mol

Analog zur Synthese von **202a** wurde Verbindung **219l** aus **159** (120 mg, 0.48 mmol), Et₃N (77 μ l, 0.57 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (86 μ l, 0.57 mmol), **218l** (280 mg, 0.47 mmol) und DMAP (118 mg, 0.95 mmol) erhalten. Ausbeute: 250 mg (0.30 mmol, 64%); gelbes Öl; $R_f = 0.29$ (Essigester/*n*-Hexan 2:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2925, 2853, 1716, 1600, 1506, 1463, 1277, 1240, 1170, 1123, 1030, 830; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.1-1.5 (27 H, m, 9 x CH₂, CMe₃), 1.7-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.59 (6 H, s, 2 x OCH₃), 3.63 (3 H, s, OCH₃), 3.76 (6 H, s, 2 x OCH₃), 4.29 (2 H, t, ³J 6.7 Hz, CH₂O), 4.45 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, CH₂N), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 6.27 (2 H, s, 13-Ph), 6.53 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 14-Ph^{meta}), 6.75 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 14-Ph^{ortho}), 6.83 (2 H, d, ³J 8.7 Hz, 14-Ph^{meta}), 7.10 (2 H, d, ³J 8.7 Hz, 14-Ph^{ortho}), 7.31 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.20 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 25.8, 28.3 (CMe₃), 28.5, 28.9, 29.1, 29.2, 29.4, 29.6 (CH₂), 35.3 (C=CCH₂), 45.7 (CH₂N), 54.9, 55.0, 55.9, 60.7 (OCH₃), 65.4 (CH₂O), 79.6 (CMe₃), 107.0 (13-Ph^{ortho}), 112.7, 113.3 (14-Ph^{meta}), 120.9 (C-5'), 124.8 (C-3'), 130.5, 131.4 (14-Ph^{ortho}), 136.1, 136.2 (14-Ph^q), 137.6 (C-4'), 137.9, 138.1 (C-14, 13-Ph^q), 139.6 (C-13), 150.3 (C-2'), 152.4 (13-Ph^{meta}), 155.9 (OCON), 157.4, 158.1 (14-Ph^{para}), 161.9 (C-6'), 165.1 (CO₂); m/z (EI) 824 (19) [M⁺], 750 (100), 724 (47), 419 (22), 251 (35), 227 (27), 59 (53); HR-MS (EI-MS) für C₄₉H₆₄N₂O₉: ber. 824.46118, gef. 824.46120.

3.16.5. Synthese der Ammoniumsalze 220

6'-Aminomethylnicotinsäure-7-(*m,p*-dimethoxyphenyl)-8,8-bis-(*p*-methoxyphenyl)oct-7-enylester x 2HCl (**220a**)

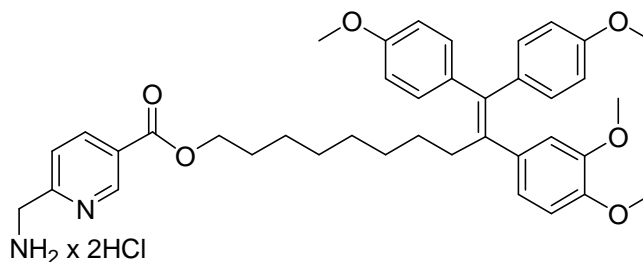


Summenformel: C₃₇H₄₄Cl₂N₂O₆

Molekulargewicht: 683.67 g/mol

219a (280 mg, 0.39 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 270 mg (0.39 mmol, 100%); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2933, 2854, 1724, 1605, 1510, 1464, 1290, 1244, 1173, 1120, 1028; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.2-1.4 (6 H, m, 3 x CH₂), 1.6-1.7 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.49 (3 H, s, OCH₃), 3.63 (3 H, s, OCH₃), 3.68 (3 H, s, OCH₃), 3.74 (3 H, s, OCH₃), 4.2-4.4 (4 H, m, CH₂O, CH₂N), 6.6-7.1 (11 H, m, Ph), 7.66 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.32 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.6 (3 H, m, NH₃), 9.06 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 24.9, 27.8, 28.2, 28.6 (CH₂), 42.6 (CH₂N), 54.9, 55.0, 55.2 (OCH₃), 65.1 (CH₂O), 111.1 (7-PhCH^{meta}), 113.0, 113.5 (7-Ph^{ortho}, 8-Ph^{meta}), 121.2 (7-Ph^{ortho}), 122.6 (C-5'), 125.2 (C-3'), 130.2, 131.2 (8-Ph^{ortho}), 134.4, 135.8 (7-Ph^q, 8-Ph^q), 137.3 (C-4'), 137.7 (C-8), 138.9 (C-7), 147.0 (7-Ph^{para}), 147.9 (7-PhC^{meta}), 149.3 (C-2'), 157.1, 157.8 (8-Ph^{para}, C-6'), 164.4 (CO₂); *m/z* (EI) 610 (100) [M⁺ - 2HCl], 389 (31), 251 (16); HR-MS (EI-MS) für C₃₇H₄₂N₂O₆ (freie Base): ber. 610.30429, gef. 610.30430.

6'-Aminomethylnicotinsäure-9-(*m,p*-dimethoxyphenyl)-10,10-bis-(*p*-methoxyphenyl)dec-9-enylester x 2HCl (**220b**)

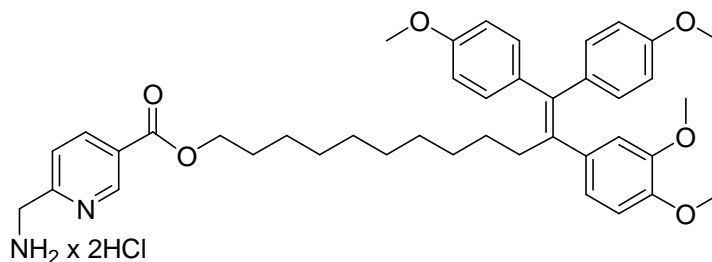


Summenformel: C₃₉H₄₈Cl₂N₂O₆

Molekulargewicht: 711.73 g/mol

219b (320 mg, 0.43 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 300 mg (0.42 mmol, 98%); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2952, 2852, 1721, 1603, 1508, 1463, 1287, 1241, 1171, 1119, 1027, 872; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.1-1.4 (10 H, m, 5 x CH₂), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.4 (2 H, m, C=CCH₂), 3.49 (3 H, s, OCH₃), 3.62 (3 H, s, OCH₃), 3.68 (3 H, s, OCH₃), 3.74 (3 H, s, OCH₃), 4.2-4.4 (4 H, m, CH₂O, CH₂N), 6.5-7.1 (11 H, m, Ph), 7.68 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.33 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH₃), 9.07 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 25.3, 28.0, 28.3, 28.5, 28.9 (CH₂), 34.9 (C=CCH₂), 42.6 (CH₂N), 54.9, 55.0, 55.2 (OCH₃), 65.2 (CH₂O), 111.1 (9-PhCH^{meta}), 113.0, 113.5, 113.6 (9-Ph^{ortho}, 10-Ph^{meta}), 121.2 (9-Ph^{ortho}), 122.6 (C-5'), 125.3 (C-3'), 130.2, 131.2 (10-Ph^{ortho}), 134.4, 135.8 (9-Ph^q, 10-Ph^q), 137.2 (C-4'), 137.7 (C-10), 139.0 (C-9), 147.0 (9-Ph^{para}), 147.9 (9-PhC^{meta}), 149.2 (C-2'), 157.1, 157.8 (10-Ph^{para}, C-6'), 164.4 (CO₂); *m/z* (EI) 638 (100) [M⁺ - 2HCl], 389 (22), 251 (17); HR-MS (EI-MS) für C₃₉H₄₆N₂O₆ (freie Base): ber. 638.33559, gef. 638.33560.

6'-Aminomethylnicotinsäure-11-(*m,p*-dimethoxyphenyl)-12,12-bis-(*p*-methoxyphenyl)dodec-11-enylester x 2HCl (**220c**)

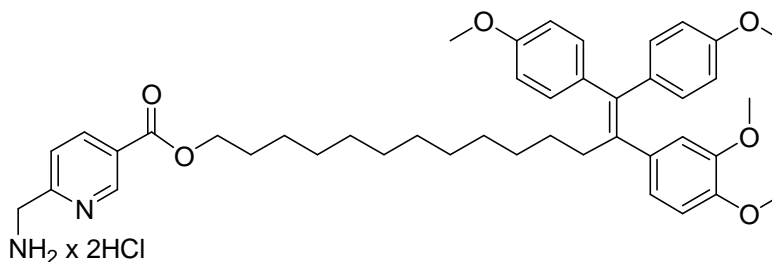


Summenformel: C₄₁H₅₂Cl₂N₂O₆

Molekulargewicht: 739.78 g/mol

219c (400 mg, 0.52 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 380 mg (0.51 mmol, 98%); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2924, 2852, 1722, 1603, 1508, 1287, 1241, 1119, 1027, 872, 831; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.1-1.4 (14 H, m, 7 x CH₂), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.4 (2 H, m, C=CCH₂), 3.49 (3 H, s, OCH₃), 3.61 (3 H, s, OCH₃), 3.68 (3 H, s, OCH₃), 3.75 (3 H, s, OCH₃), 4.2-4.4 (4 H, m, CH₂O, CH₂N), 6.5-6.8 (7 H, m, Ph), 6.90 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, 12-Ph^{meta}), 7.07 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, 12-Ph^{ortho}), 7.68 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 8.6-8.7 (3 H, m, NH₃), 9.07 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 25.4, 28.0, 28.3, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9 (CH₂), 34.9 (C=CCH₂), 42.6 (CH₂N), 54.9, 55.0, 55.2 (OCH₃), 65.2 (CH₂O), 111.1 (11-PhCH^{meta}), 112.9, 113.5, 113.6 (11-Ph^{ortho}, 12-Ph^{meta}), 121.2 (11-Ph^{ortho}), 122.7 (C-5'), 125.3 (C-3'), 130.2, 131.2 (12-Ph^{ortho}), 134.4, 135.8 (11-Ph^q, 12-Ph^q), 137.2 (C-4'), 137.7 (C-12), 139.0 (C-11), 147.0 (11-Ph^{para}), 147.9 (11-PhC^{meta}), 149.2 (C-2'), 157.1, 157.8, 157.9 (12-Ph^{para}, C-6'), 164.4 (CO₂); *m/z* (EI) 666 (100) [M⁺ - 2 HCl], 389 (28), 251 (23), 227 (28); HR-MS (EI-MS) für C₄₁H₅₀N₂O₆ (freie Base): ber. 666.36689, gef. 666.36690.

6'-Aminomethylnicotinsäure-13-(*m,p*-dimethoxyphenyl)-14,14-bis-(*p*-methoxyphenyl)-
tetradec-13-enylester x 2HCl (**220d**)

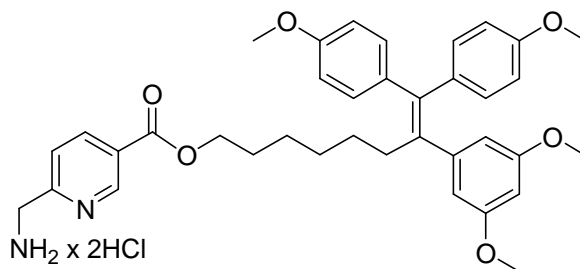


Summenformel: C₄₃H₅₆Cl₂N₂O₆

Molekulargewicht: 767.84 g/mol

219d (340 mg, 0.43 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 330 mg (0.39 mmol, 100%); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2924, 2852, 1724, 1605, 1510, 1464, 1292, 1244, 1172, 1138, 1029, 833; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.1-1.4 (18 H, m, 9 x CH₂), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.4 (2 H, m, C=CCH₂), 3.49 (3 H, s, OCH₃), 3.62 (3 H, s, OCH₃), 3.69 (3 H, s, OCH₃), 3.75 (3 H, s, OCH₃), 4.2-4.3 (4 H, m, CH₂O, CH₂N), 6.6-7.1 (11 H, m, Ph), 7.67 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH₃), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 25.4, 28.1, 28.3, 28.5, 28.6, 28.8, 28.9 (CH₂), 34.9 (C=CCH₂), 42.6 (CH₂N), 54.9, 55.0, 55.2 (OCH₃), 65.2 (CH₂O), 111.1 (13-PhCH^{meta}), 112.9, 113.5, 113.6 (13-Ph^{ortho}, 14-Ph^{meta}), 121.2 (13-Ph^{ortho}), 122.6 (C-5'), 125.3 (C-3'), 130.2, 131.2 (14-Ph^{ortho}), 134.4, 135.8 (13-Ph^q, 14-Ph^q), 137.2 (C-4'), 137.7 (C-14), 139.0 (C-13), 147.0 (13-Ph^{para}), 147.9 (13-PhC^{meta}), 149.2 (C-2'), 157.1, 157.8, 157.9 (14-Ph^{para}, C-6'), 164.4 (CO₂); *m/z* (EI) 694 (100) [M⁺ - 2HCl], 389 (20), 227 (19); HR-MS (EI-MS) für C₄₃H₅₄N₂O₆ (freie Base): ber. 694.39819, gef. 694.39820.

6'-Aminomethylnicotinsäure-7-(*m,m*-dimethoxyphenyl)-8,8-bis-(*p*-methoxyphenyl)oct-7-enylester x 2HCl (**220e**)

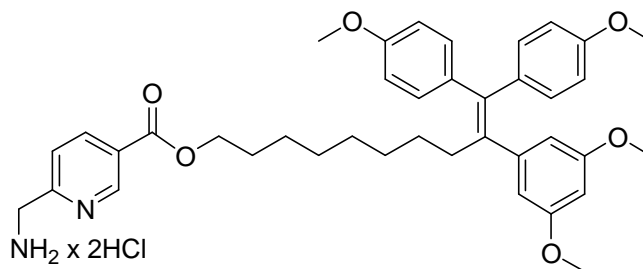


Summenformel: C₃₇H₄₄Cl₂N₂O₆

Molekulargewicht: 683.67 g/mol

219e (120 mg, 0.17 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 115 mg (0.17 mmol, 100%); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2933, 2852, 1723, 1600, 1507, 1453, 1289, 1242, 1152, 1119, 1031, 872, 830; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.1-1.4 (6 H, m, 3 x CH₂), 1.5-1.7 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.4 (2 H, m, C=CCH₂), 3.58 (6 H, m, 2 x OCH₃), 3.63 (3 H, s, OCH₃), 3.74 (3 H, s, OCH₃), 4.2-4.4 (4 H, m, CH₂O, CH₂N), 6.24 (3 H, s, 7-Ph), 6.63 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 8-Ph^{meta}), 6.77 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 8-Ph^{ortho}), 6.91 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 8-Ph^{meta}), 7.09 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 8-Ph^{ortho}), 7.65 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.33 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.6 (3 H, m, NH₃), 9.06 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 24.9, 27.9, 28.6 (CH₂), 35.0 (C=CCH₂), 42.6 (CH₂N), 54.9, 55.0 (OCH₃), 65.2 (CH₂O), 98.1 (7-Ph^{para}), 107.5 (7-Ph^{ortho}), 112.9, 113.5 (8-Ph^{meta}), 122.6 (C-5'), 125.3 (C-3'), 130.2, 131.0 (8-Ph^{ortho}), 135.4 (8-Ph^q), 137.7, 137.9 (C-8, C-4'), 139.1 (C-7), 144.3 (7-Ph^q), 149.3 (C-2'), 157.8, 159.9 (8-Ph^{para}, 7-Ph^{meta}, C-6'), 164.4 (CO₂); *m/z* (EI) 610 (100) [M⁺ - 2HCl], 389 (59), 281 (26), 251 (24), 227 (32), 153 (21), 135 (29), 121 (28); HR-MS (EI-MS) für C₃₇H₄₂N₂O₆ (freie Base): ber. 610.30429, gef. 610.30430.

6'-Aminomethylnicotinsäure-9-(*m,m*-dimethoxyphenyl)-10,10-bis-(*p*-methoxyphenyl)dec-9-enylester x 2HCl (**220f**)

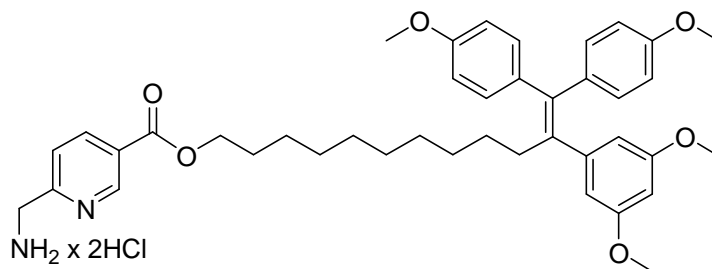


Summenformel: $C_{39}H_{48}Cl_2N_2O_6$

Molekulargewicht: 711.73 g/mol

219f (380 mg, 0.52 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 362 mg (0.51 mmol, 98%); v_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2926, 2852, 1721, 1600, 1507, 1453, 1289, 1241, 1203, 1152, 1119, 1031, 872, 830; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.1-1.5 (10 H, m, 5 x CH_2), 1.6-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.3-2.4 (2 H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 3.58 (6 H, m, 2 x OCH_3), 3.60 (3 H, s, OCH_3), 3.74 (3 H, s, OCH_3), 4.2-4.4 (4 H, m, CH_2O , CH_2N), 6.24 (3 H, s, 9-Ph), 6.63 (2 H, d, 3J 8.9 Hz, 10-Ph^{meta}), 6.77 (2 H, d, 3J 8.9 Hz, 10-Ph^{ortho}), 6.91 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 10-Ph^{meta}), 7.08 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 10-Ph^{ortho}), 7.66 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH_3), 9.07 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 25.3, 28.0, 28.1, 28.4, 28.8 (CH_2), 35.0 ($\text{C}=\text{CCH}_2$), 42.6 (CH_2N), 54.9, 55.0 (OCH_3), 65.2 (CH_2O), 98.0 (9-Ph^{para}), 107.5 (9-Ph^{ortho}), 112.9, 113.5 (10-Ph^{meta}), 122.6 (C-5'), 125.3 (C-3'), 130.1, 131.0 (10-Ph^{ortho}), 135.4 (10-Ph^q), 137.7, 137.8 (C-10, C-4'), 139.1 (C-9), 144.3 (9-Ph^q), 149.2 (C-2'), 157.2, 157.8, 157.9 (C-6', 10-Ph^{para}), 159.8 (9-Ph^{meta}), 164.4 (CO_2); m/z (EI) 638 (100) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 389 (42), 227 (46); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{39}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6$ (freie Base): ber. 638.33559, gef. 638.33550.

6'-Aminomethylnicotinsäure-11-(*m,m*-dimethoxyphenyl)-12,12-bis-(*p*-methoxyphenyl)dodec-11-enylester x 2HCl (220g)

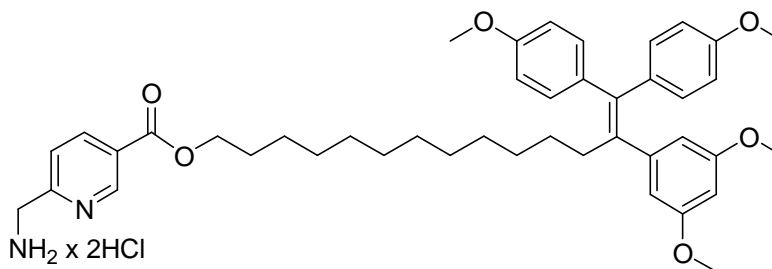


Summenformel: C₄₁H₅₂Cl₂N₂O₆

Molekulargewicht: 739.78 g/mol

219g (220 mg, 0.29 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 212 mg (0.29 mmol, 100%); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2924, 2852, 1722, 1600, 1507, 1289, 1241, 1152, 1119, 1032, 829; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.1-1.5 (14 H, m, 7 x CH₂), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.4 (2 H, m, C=CCH₂), 3.6-3.7 (6 H, m, 2 x OCH₃), 3.63 (3 H, s, OCH₃), 3.75 (3 H, s, OCH₃), 4.3-4.4 (4 H, m, CH₂O, CH₂N), 6.23 (3 H, s, 11-Ph), 6.63 (2 H, d, ³J 8.7 Hz, 12-Ph^{meta}), 6.77 (2 H, d, ³J 8.7 Hz, 12-Ph^{ortho}), 6.91 (2 H, d, ³J 8.6 Hz, 12-Ph^{meta}), 7.08 (2 H, d, ³J 8.6 Hz, 12-Ph^{ortho}), 7.66 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.35 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 8.5-8.7 (3 H, m, NH₃), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 25.4, 28.0, 28.1, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9 (CH₂), 35.0 (C=CCH₂), 42.6 (CH₂N), 54.9, 55.0 (OCH₃), 65.2 (CH₂O), 98.0 (11-Ph^{para}), 107.5 (11-Ph^{ortho}), 112.9, 113.5 (12-Ph^{meta}), 122.6 (C-5'), 125.3 (C-3'), 130.1, 131.0 (12-Ph^{ortho}), 135.5 (12-Ph^q), 137.7, 137.8 (C-12, C-4'), 139.2 (C-11), 144.3 (11-Ph^q), 149.3 (C-2'), 157.2, 157.8, 157.9 (C-6', 12-Ph^{para}), 159.8 (11-Ph^{meta}), 164.4 (CO₂); *m/z* (EI) 666 (100) [M⁺ - 2HCl], 389 (34), 281 (19), 251 (22), 227 (46); HR-MS (EI-MS) für C₄₁H₅₀N₂O₆ (freie Base): ber. 666.36689, gef. 666.36690.

6'-Aminomethylnicotinsäure-13-(*m,m*-dimethoxyphenyl)-14,14-bis-(*p*-methoxyphenyl)dodec-13-enylester x 2HCl (**220h**)

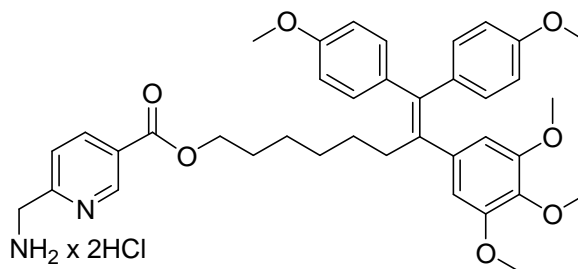


Summenformel: $C_{43}H_{56}Cl_2N_2O_6$

Molekulargewicht: 767.84 g/mol

219h (245 mg, 0.31 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 230 mg (0.30 mmol, 97%); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2923, 2852, 1722, 1600, 1507, 1454, 1290, 1241, 1152, 1033, 829; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.1-1.5 (18 H, m, 9 x CH_2), 1.6-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.2-2.4 (2 H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 3.6-3.7 (6 H, m, 2 x OCH_3), 3.56 (3 H, s, OCH_3), 3.59 (3 H, s, OCH_3), 3.63 (3 H, s, OCH_3), 3.75 (3 H, s, OCH_3), 4.3-4.4 (4 H, m, CH_2O , CH_2N), 6.23 (3 H, s, 13-Ph), 6.62 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 14-Ph^{meta}), 6.77 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 14-Ph^{ortho}), 6.91 (2 H, d, 3J 8.6 Hz, 14-Ph^{meta}), 7.07 (2 H, d, 3J 8.6 Hz, 14-Ph^{ortho}), 7.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 25.4, 28.1, 28.5, 28.6, 28.8, 28.9 (CH_2), 35.0 ($\text{C}=\text{CCH}_2$), 42.6 (CH_2N), 54.9, 55.0 (OCH_3), 65.2 (CH_2O), 98.0 (13-Ph^{para}), 107.5 (13-Ph^{ortho}), 112.9, 113.5 (14-Ph^{meta}), 122.6 ($\text{C}-5'$), 125.3 ($\text{C}-3'$), 130.1, 131.0 (14-Ph^{ortho}), 135.5 (14-Ph^q), 137.7, 137.8 ($\text{C}-14$, $\text{C}-4'$), 139.2 ($\text{C}-13$), 144.3 (13-Ph^{meta}), 149.3 ($\text{C}-2'$), 157.2, 157.9 ($\text{C}-6'$, 14-Ph^{para}), 159.8 (13-Ph^{meta}), 164.4 (CO_2); m/z (EI) 694 (100) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 560 (13), 389 (25), 227 (21); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_6$ (freie Base): ber. 694.39819, gef. 694.39820.

6'-Aminomethylnicotinsäure-7-(*m,m,p*-trimethoxyphenyl)-8,8-bis-(*p*-methoxyphenyl)oct-7-enylester x 2HCl (**220i**)

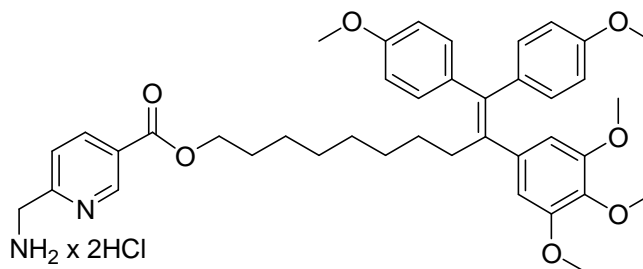


Summenformel: $C_{38}H_{46}Cl_2N_2O_7$

Molekulargewicht: 713.70 g/mol

219i (300 mg, 0.41 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 290 mg (0.41 mmol, 100%); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2933, 2853, 1721, 1603, 1577, 1507, 1462, 1408, 1286, 1240, 1172, 1119, 1029, 872, 831; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.2-1.4 (6 H, m, 3 x CH_2), 1.6-1.7 (2 H, m, CH_2), 2.3-2.5 (2 H, m, $\text{C}=\text{CCH}_2$), 3.54 (6 H, s, 2 x OCH_3), 3.59 (3 H, s, OCH_3), 3.63 (3 H, s, OCH_3), 3.74 (3 H, s, OCH_3), 4.2-4.4 (4 H, m, CH_2O , CH_2N), 6.36 (2 H, s, 7-Ph), 6.64 (2 H, d, 3J 8.9 Hz, 8-Ph^{meta}), 6.76 (2 H, d, 3J 8.9 Hz, 8-Ph^{ortho}), 6.91 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 8-Ph^{meta}), 7.10 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 8-Ph^{ortho}), 7.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.32 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.06 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 24.9, 27.8, 28.1, 28.6 (CH_2), 34.5 ($\text{C}=\text{CCH}_2$), 42.6 (CH_2N), 54.9, 55.0, 55.6, 60.0 (OCH_3), 65.1 (CH_2O), 107.0 (7-Ph^{ortho}), 112.9, 113.6 (8-Ph^{meta}), 122.6 (C-5'), 125.2 (C-3'), 130.1, 131.0 (8-Ph^{ortho}), 135.5, 135.8 (8-Ph^q), 137.5, 137.7, 137.8 (C-4', C-8, 7-Ph^q), 139.2 (C-7), 149.3 (C-2'), 152.2 (7-Ph^{meta}), 157.2, 157.8, 157.9 (C-6', 8-Ph^{para}), 164.4 (CO_2); m/z (EI) 640 (100) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 506 (56), 419 (24), 251 (31); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7$ (freie Base): ber. 640.31485, gef. 640.31490.

6'-Aminomethylnicotinsäure-9-(*m,m,p*-trimethoxyphenyl)-10,10-bis-(*p*-methoxyphenyl)dec-9-enylester x 2HCl (**220j**)

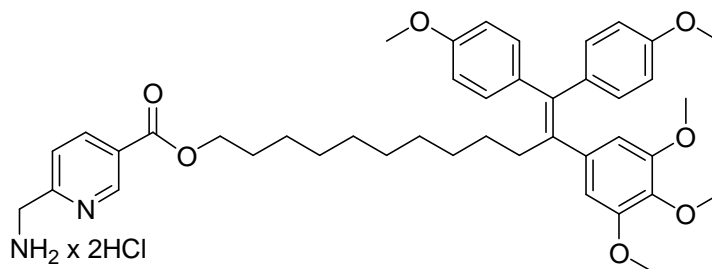


Summenformel: C₄₀H₅₀Cl₂N₂O₇

Molekulargewicht: 741.75 g/mol

219j (240 mg, 0.31 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 220 mg (0.30 mmol, 97%); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2927, 2852, 1722, 1603, 1577, 1507, 1463, 1453, 1286, 1241, 1172, 1119, 1030, 872, 831; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.1-1.4 (10 H, m, 5 x CH₂), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.3-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.54 (3 H, s, OCH₃), 3.57 (3 H, s, OCH₃), 3.59 (3 H, s, OCH₃), 3.63 (3 H, s, OCH₃), 3.75 (3 H, s, OCH₃), 4.2-4.4 (4 H, m, CH₂O, CH₂N), 6.36 (2 H, s, 9-Ph), 6.64 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 10-Ph^{meta}), 6.76 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 10-Ph^{ortho}), 6.92 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 10-Ph^{meta}), 7.09 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 10-Ph^{ortho}), 7.66 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.07 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 25.3, 28.0, 28.4 (CH₂), 34.6 (C=CCH₂), 42.6 (CH₂N), 54.9, 55.0, 55.7, 60.0 (OCH₃), 65.2 (CH₂O), 107.0 (9-Ph^{ortho}), 112.9, 113.5 (10-Ph^{meta}), 122.6 (C-5'), 125.3 (C-3'), 130.1, 131.0 (10-Ph^{ortho}), 135.5, 135.7 (10-Ph^q), 137.5, 137.7 (C-10, C-4', 9-Ph^q), 139.2 (C-9), 149.3 (C-2'), 152.2 (9-Ph^{meta}), 157.2, 157.8 (10-Ph^{para}, C-6'), 164.4 (CO₂); *m/z* (EI) 668 (100) [M⁺ - 2HCl]; HR-MS (EI-MS) für C₄₀H₄₈N₂O₇ (freie Base): ber. 668.34615, gef. 668.34620.

6'-Aminomethylnicotinsäure-11-(m,m,p-trimethoxyphenyl)-12,12-bis-(p-methoxyphenyl)-dodec-11-enylester x 2HCl (220k)

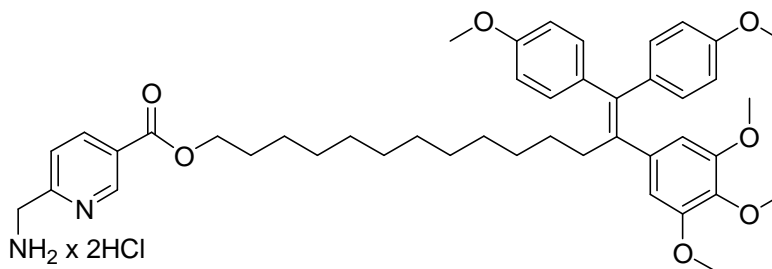


Summenformel: $C_{42}H_{54}Cl_2N_2O_7$

Molekulargewicht: 769.81 g/mol

219k (340 mg, 0.43 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 330 mg (0.43 mmol, 100%); v_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2924, 2852, 1722, 1603, 1577, 1506, 1463, 1286, 1240, 1171, 1120, 1030, 830; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.1-1.4 (14 H, m, 7 x CH_2), 1.6-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.3-2.4 (2 H, m, $C=CCH_2$), 3.54 (3 H, s, OCH_3), 3.56 (3 H, s, OCH_3), 3.59 (3 H, s, OCH_3), 3.63 (3 H, s, OCH_3), 3.75 (3 H, s, OCH_3), 4.2-4.4 (4 H, m, CH_2O , CH_2N), 6.35 (2 H, s, 11-Ph), 6.64 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 12-Ph^{meta}), 6.76 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 12-Ph^{ortho}), 6.91 (2 H, d, 3J 8.7 Hz, 12-Ph^{meta}), 7.09 (2 H, d, 3J 8.7 Hz, 12-Ph^{ortho}), 7.67 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 25.4, 28.0, 28.2, 28.5, 28.6, 28.7, 28.8, 28.9 (CH_2), 34.6 ($C=CCH_2$), 42.6 (CH_2N), 54.9, 55.0, 55.6, 60.0 (OCH_3), 65.2 (CH_2O), 107.0 (11-Ph^{ortho}), 112.9, 113.5 (12-Ph^{meta}), 122.6 ($C-5'$), 125.3 ($C-3'$), 130.1, 131.0 (12-Ph^{ortho}), 135.5, 135.8 (12-Ph^q), 137.5, 137.7 ($C-12$, $C-4'$, 11-Ph^q), 139.3 ($C-11$), 149.3 ($C-2'$), 152.2 (11-Ph^{meta}), 157.2, 157.9 (12-Ph^{para}, $C-6'$), 164.4 (CO_2); m/z (EI) 696 (100) [M^+ - 2HCl]; HR-MS (EI-MS) für $C_{42}H_{52}N_2O_7$ (freie Base): ber. 696.37745, gef. 696.37740.

6'-Aminomethylnicotinsäure-13-(*m,m,p*-trimethoxyphenyl)-14,14-bis-(*p*-methoxyphenyl)-tetradec-13-enylester x 2HCl (**2201**)



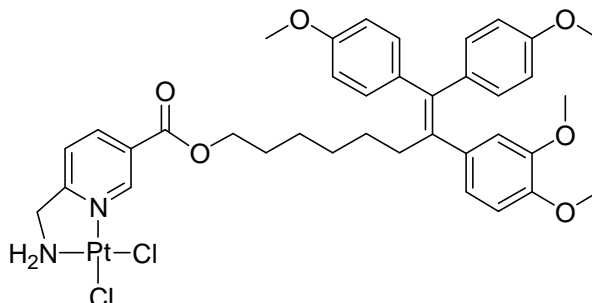
Summenformel: $C_{44}H_{58}Cl_2N_2O_7$

Molekulargewicht: 797.86 g/mol

2191 (250 mg, 0.30 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Hexan versetzt unter Bildung eines gelblichen Harzes. Das Hexan wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 240 mg (0.30 mmol, 100%); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2923, 2851, 1723, 1603, 1577, 1507, 1463, 1287, 1241, 1172, 1119, 1030, 872, 830; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.1-1.4 (18 H, m, 9 x CH_2), 1.6-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.3-2.4 (2 H, m, $C=CCH_2$), 3.54 (3 H, s, OCH_3), 3.56 (6 H, s, 2 x OCH_3), 3.63 (3 H, s, OCH_3), 3.75 (3 H, s, OCH_3), 4.2-4.4 (4 H, m, CH_2O , CH_2N), 6.35 (2 H, s, 13-Ph), 6.64 (2 H, d, 3J 8.9 Hz, 14-Ph^{meta}), 6.76 (2 H, d, 3J 8.9 Hz, 14-Ph^{ortho}), 6.91 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 14-Ph^{meta}), 7.09 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 14-Ph^{ortho}), 7.66 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.35 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 8.4-8.6 (3 H, m, NH_3), 9.08 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 25.4, 28.0, 29.2, 28.5, 28.6, 28.8, 28.9 (CH_2), 34.6 ($C=CCH_2$), 42.6 (CH_2N), 54.9, 55.0, 55.6, 56.0, 59.9 (OCH_3), 65.2 (CH_2O), 107.0 (13-Ph^{ortho}), 112.9, 113.5 (14-Ph^{meta}), 122.6 (C-5'), 125.3 (C-3'), 130.1, 131.0 (12-Ph^{ortho}), 135.5, 135.7, 135.8 (14-Ph^q), 137.5, 137.7 (C-14, C-4', 13-Ph^q), 139.3 (C-13), 149.3 (C-2'), 152.2 (13-Ph^{meta}), 157.2, 157.8, 157.9 (14-Ph^{para}, C-6'), 164.4 (CO_2); m/z (EI) 724 (100) [M^+], 419 (14), 251 (22), 227 (21); HR-MS (EI-MS) für $C_{44}H_{56}N_2O_7$ (freie Base): ber. 724.40875, gef. 724.40870.

3.16.6. *Synthese der Komplexe 221*

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-7-(*m,p*-dimethoxyphenyl)-8,8-bis-(*p*-methoxyphenyl)oct-7-enylester]dichloridoplatin(II) (**221a**)

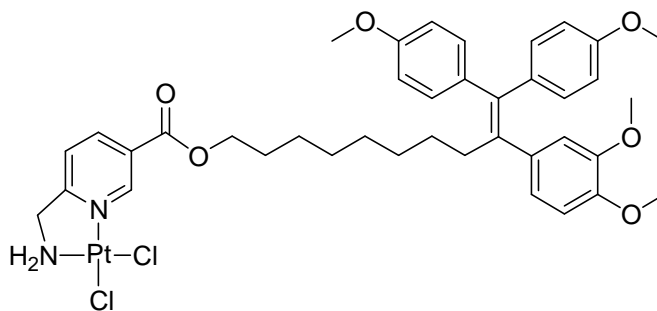


Summenformel: $C_{37}H_{42}Cl_2N_2O_6Pt$

Molekulargewicht: 876.76 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **221a** (129 mg, 0.15 mmol, 40%) aus **220a** (260 mg, 0.38 mmol) und K_2PtCl_4 (175 mg, 0.42 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 210 °C (zers.); $C_{37}H_{42}Cl_2N_2O_6Pt$ berechnet: C, 50.7; H, 4.83; N, 3.20%. Gefunden: C, 50.8; H, 4.85; N, 3.22%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2931, 1728, 1605, 1292, 1245, 1173, 1137, 1029, 833, 756; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 1.2-1.5 (6 H, m, 3 x CH_2), 1.6-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.4-2.5 (2 H, m, $C=CCH_2$), 3.62 (3 H, s, OCH_3), 3.69 (3 H, s, OCH_3), 3.76 (3 H, s, OCH_3), 3.83 (3 H, s, OCH_3), 4.32 (2 H, t, 3J 6.5 Hz, CH_2O), 4.48 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 6.6-7.2 (11 H, m, Ph), 7.89 (1 h, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.63 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 25.7, 28.5, 29.0, 29.4 (CH_2), 35.6 ($C=CCH_2$), 53.7 (CH_2N), 55.0, 55.2, 55.5 (OCH_3), 66.1 (CH_2O), 111.5 (7- $PhCH^{meta}$), 113.2, 113.9, 114.5 (7- Ph^{ortho} , 8- Ph^{meta}), 121.9 (7- Ph^{ortho}), 122.5 (C-5'), 127.2 (C-3'), 130.0, 131.8 (8- Ph^{ortho}), 135.4, 136.6 (7- Ph^q , 8- Ph^q), 138.2 (C-8), 138.8 (C-4'), 139.8 (C-7), 148.0 (7- Ph^{para}), 148.4 (C-2'), 148.9 (7- PhC^{meta}), 158.0, 158.7 (8- Ph^{para}), 163.4 (C-6'), 170.8 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2440; m/z (EI) 494 (100), 389 (57), 251 (30).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-9-(*m,p*-dimethoxyphenyl)-10,10-bis-(*p*-methoxyphenyl)dec-9-enylester]dichloridoplatin(II) (**221b**)

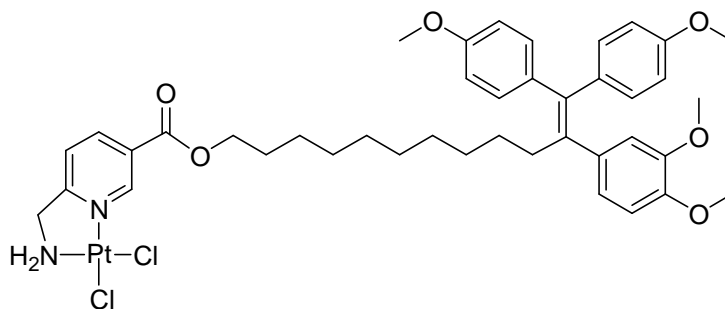


Summenformel: $C_{39}H_{46}Cl_2N_2O_6Pt$

Molekulargewicht: 904.81 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **221b** (230 mg, 0.25 mmol, 60%) aus **220b** (300 mg, 0.42 mmol) und K_2PtCl_4 (180 mg, 0.43 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 205 °C (zers.); $C_{39}H_{46}Cl_2N_2O_6Pt$ berechnet: C, 51.8; H, 5.13; N, 3.10%. Gefunden: C, 51.9; H, 5.15; N, 3.12%. ν_{max} (KBr)/ cm^{-1} : 2928, 1725, 1605, 1464, 1292, 1244, 1172, 1138, 1030, 833, 756; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 1.1-1.5 (10 H, m, 5 x CH_2), 1.6-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.4-2.5 (2 H, m, $C=CCH_2$), 3.62 (3 H, s, OCH_3), 3.69 (3 H, s, OCH_3), 3.76 (3 H, s, OCH_3), 3.83 (3 H, s, OCH_3), 4.36 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CH_2O), 4.48 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 6.6-7.2 (11 H, m, Ph), 7.90 (1 h, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.63 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 26.0, 28.7, 29.1, 29.3, 29.7 (CH_2), 35.6 ($C=CCH_2$), 53.7 (CH_2N), 55.0, 55.2, 55.5 (OCH_3), 66.1 (CH_2O), 111.5 (9- $PhCH^{meta}$), 113.2, 113.9, 114.5 (9- Ph^{ortho} , 10- Ph^{meta}), 121.9 (9- Ph^{ortho}), 122.5 (C-5'), 127.2 (C-3'), 130.8, 131.9 (10- Ph^{ortho}), 135.4, 136.6, 136.7 (9- Ph^q , 10- Ph^q), 138.1 (C-10), 138.8 (C-4'), 139.9 (C-9), 148.0 (9- Ph^{para}), 148.4 (C-2'), 148.9 (9- PhC^{meta}), 158.0, 158.7 (10- Ph^{para}), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2440; m/z (EI) 522 (100), 389 (46), 251 (21), 36 (15).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-11-(*m,p*-dimethoxyphenyl)-12,12-bis-(*p*-methoxyphenyl)-dodec-11-enylester]dichloridoplatin(II) (**221c**)

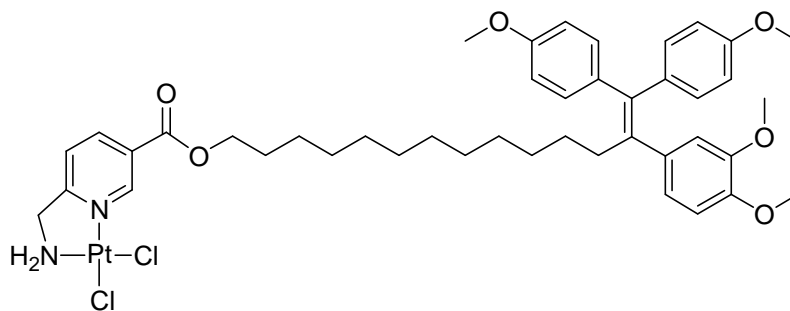


Summenformel: C₄₁H₅₀Cl₂N₂O₆Pt

Molekulargewicht: 932.87 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **221c** (223 mg, 0.24 mmol, 47%) aus **220c** (380 mg, 0.51 mmol) und K₂PtCl₄ (217 mg, 0.52 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 190°C (zers.); C₄₁H₅₀Cl₂N₂O₆Pt berechnet: C, 52.8; H, 5.40; N, 3.00%. Gefunden: C, 52.9; H, 5.42; N, 3.02%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3238, 2924, 2852, 1732, 1604, 1507, 1241, 1028, 830, 753; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.1-1.5 (14 H, m, 7 x CH₂), 1.7-1.9 (2 H, m, CH₂), 2.4-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.62 (3 H, s, OCH₃), 3.69 (3 H, s, OCH₃), 3.76 (3 H, s, OCH₃), 3.84 (3 H, s, OCH₃), 4.38 (2 H, t, ³*J* 6.6 Hz, CH₂O), 4.48 (2 H, t, ³*J* 5.9 Hz, CH₂N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 6.6-6.9 (7 H, m, Ph), 6.99 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 12-Ph^{meta}), 7.19 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 12-Ph^{ortho}), 7.90 (1 h, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 26.0, 28.7, 29.1, 29.4, 29.6, 29.7 (CH₂), 35.6 (C=CCH₂), 53.7 (CH₂N), 55.0, 55.2, 55.5 (OCH₃), 66.1 (CH₂O), 111.5 (11-PhCH^{meta}), 113.2, 113.9, 114.5 (11-Ph^{ortho}, 12-Ph^{meta}), 121.9 (11-Ph^{ortho}), 122.5 (C-5'), 127.2 (C-3'), 130.8, 131.9 (12-Ph^{ortho}), 135.4, 136.6, 136.7 (11-Ph^q, 12-Ph^q), 138.1 (C-12), 138.8 (C-4'), 139.9 (C-11), 148.0 (11-Ph^{para}), 148.4 (C-2'), 148.9 (11-PhC^{meta}), 158.0, 158.7 (12-Ph^{para}), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2441; *m/z* (EI) 666 (85), 550 (100), 389 (86), 251 (52), 36 (85).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-13-(*m,p*-dimethoxyphenyl)-14,14-bis-(*p*-methoxyphenyl)-tetradec-13-enylester]dichloridoplatin(II) (**221d**)

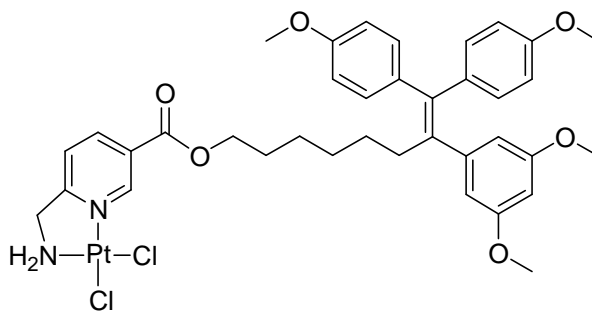


Summenformel: C₄₃H₅₄Cl₂N₂O₆Pt

Molekulargewicht: 960.92 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **221d** (175 mg, 0.18 mmol, 43%) aus **220d** (320 mg, 0.42 mmol) und K₂PtCl₄ (178 mg, 0.43 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 190 °C (zers.); C₄₃H₅₄Cl₂N₂O₆Pt berechnet: C, 53.8; H, 5.67; N, 2.92%. Gefunden: C, 53.9; H, 5.69; N, 2.94%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2922, 2851, 1724, 1604, 1508, 1463, 1242, 1171, 1132, 1029, 830, 754; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.1-1.5 (18 H, m, 9 x CH₂), 1.7-1.9 (2 H, m, CH₂), 2.4-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.62 (3 H, s, OCH₃), 3.70 (3 H, s, OCH₃), 3.76 (3 H, s, OCH₃), 3.84 (3 H, s, OCH₃), 4.38 (2 H, t, ³J 6.6 Hz, CH₂O), 4.48 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 6.6-7.2 (11 H, m, Ph), 7.90 (1 h, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 26.0, 28.7, 29.1, 29.4, 29.6, 29.7 (CH₂), 35.7 (C=CCH₂), 53.7 (CH₂N), 55.0, 55.2, 55.5 (OCH₃), 66.2 (CH₂O), 111.5 (13-PhCH^{meta}), 113.2, 113.9, 114.5 (13-Ph^{ortho}, 14-Ph^{meta}), 121.9 (13-Ph^{ortho}), 122.5 (C-5'), 127.2 (C-3'), 130.8, 131.9 (14-Ph^{ortho}), 135.4, 136.6 (13-Ph^q, 14-Ph^q), 138.1 (C-8), 138.8 (C-4'), 139.9 (C-7), 148.0 (13-Ph^{para}), 148.4 (C-2'), 148.9 (13-PhC^{meta}), 158.0, 158.7 (14-Ph^{para}), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 578 (100), 389 (61), 251 (39), 121 (38).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-7-(*m,m*-dimethoxyphenyl)-8,8-bis-(*p*-methoxyphenyl)dec-7-enylester]dichloridoplatin(II) (**221e**)

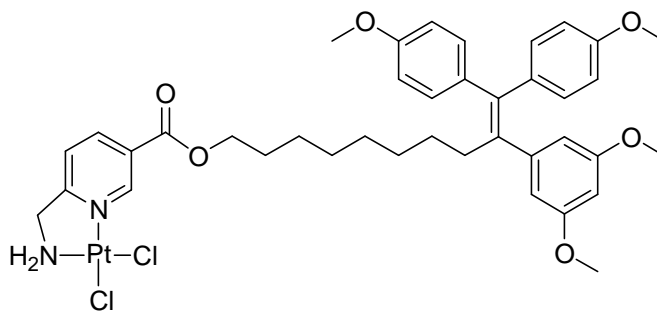


Summenformel: C₃₇H₄₂Cl₂N₂O₆Pt

Molekulargewicht: 876.76 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **221e** (80 mg, 0.09 mmol, 56%) aus **220e** (109 mg, 0.16 mmol) und K₂PtCl₄ (70 mg, 0.17 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 195°C (zers.); C₃₇H₄₂Cl₂N₂O₆Pt berechnet: C, 50.1; H, 4.83; N, 3.20%. Gefunden: C, 50.2; H, 4.85; N, 3.22%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3238, 2931, 1724, 1601, 1507, 1454, 1291, 1275, 1242, 1150, 1032, 830, 754; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.2-1.5 (6 H, m, 3 x CH₂), 1.6-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.4-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.68 (6 H, s, OCH₃), 3.69 (3 H, s, OCH₃), 3.83 (3 H, s, OCH₃), 4.32 (2 H, t, ³J 6.6 Hz, CH₂O), 4.48 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N), 6.2-6.4 (5 H, m, NH₂, 7-Ph), 6.67 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 8-Ph^{meta}), 6.90 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 8-Ph^{ortho}), 7.00 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 8-Ph^{meta}), 7.20 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 8-Ph^{ortho}), 7.89 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.64 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 25.7, 28.9, 29.4 (CH₂), 53.7 (CH₂N), 55.0, 55.1, 55.2 (OCH₃), 66.1 (CH₂O), 98.4 (7-Ph^{para}), 108.2 (7-Ph^{ortho}), 113.2, 113.9 (8-Ph^{meta}), 122.5 (C-5'), 127.2 (C-3'), 130.7, 131.6 (8-Ph^{ortho}), 136.3 (8-Ph^q), 138.7 (C-4'), 138.8 (C-10), 140.1 (C-9), 145.2 (7-Ph^q), 148.5 (C-2'), 158.1, 158.8 (8-Ph^{para}), 160.8 (7-Ph^{meta}), 163.4 (C-6'), 170.7 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 595 (10), 494 (99), 480 (25), 389 (100), 375 (32), 281 (43), 251 (41), 227 (38).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-9-(*m,m*-dimethoxyphenyl)-10,10-bis-(*p*-methoxyphenyl)dec-9-enylester]dichloridoplatin(II) (**221f**)

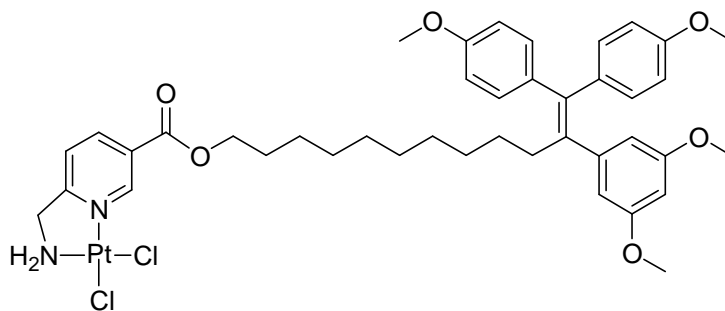


Summenformel: $C_{39}H_{46}Cl_2N_2O_6Pt$

Molekulargewicht: 904.81 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **221f** (359 mg, 0.40 mmol, 80%) aus **220f** (355 mg, 0.50 mmol) und K_2PtCl_4 (210 mg, 0.51 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 190°C (zers.); $C_{39}H_{46}Cl_2N_2O_6Pt$ berechnet: C, 51.8; H, 5.13; N, 3.10%. Gefunden: C, 51.9; H, 5.16; N, 3.12%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3238, 2925, 2852, 1722, 1588, 1507, 1453, 1418, 1292, 1275, 1241, 1149, 1031, 829, 754; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 1.1-1.5 (10 H, m, 5 x CH_2), 1.6-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.4-2.5 (2 H, m, $C=CCH_2$), 3.49 (6 H, s, OCH_3), 3.69 (3 H, s, OCH_3), 3.83 (3 H, s, OCH_3), 4.36 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CH_2O), 4.48 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 6.2-6.4 (5 H, m, NH_2 , 9-Ph), 6.67 (2 H, d, 3J 8.9 Hz, 10-Ph^{meta}), 6.90 (2 H, d, 3J 8.9 Hz, 10-Ph^{ortho}), 7.00 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 10-Ph^{meta}), 7.20 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 10-Ph^{ortho}), 7.90 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.65 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.86 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 25.9, 28.6, 29.4, 29.7 (CH_2), 35.7 ($C=CCH_2$), 53.6 (CH_2N), 54.9, 55.0, 55.1 (OCH_3), 66.0 (CH_2O), 98.2 (9-Ph^{para}), 108.1 (9-Ph^{ortho}), 113.1, 113.8 (10-Ph^{meta}), 122.4 (C-5'), 127.1 (C-3'), 130.7, 131.6 (10-Ph^{ortho}), 136.2 (10-Ph^q), 138.5 (C-4'), 138.8 (C-10), 140.1 (C-9), 145.1 (9-Ph^q), 148.4 (C-2'), 158.0, 158.7 (10-Ph^{para}), 160.7 (9-Ph^{meta}), 163.4 (C-6'), 170.7 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2441; m/z (EI) 634 (19), 522 (78), 389 (100), 281 (42), 251 (40), 227 (44), 121 (41), 36 (17).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-11-(*m,m*-dimethoxyphenyl)-12,12-bis-(*p*-methoxyphenyl)-dodec-11-enylester]dichloridoplatin(II) (**221g**)

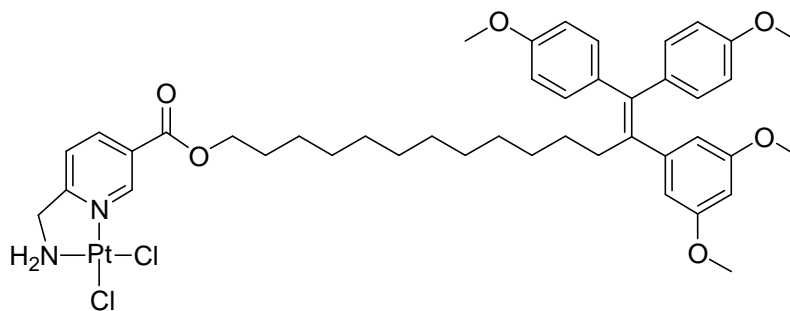


Summenformel: C₄₁H₅₀Cl₂N₂O₆Pt

Molekulargewicht: 932.87 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **221g** (147 mg, 0.16 mmol, 55%) aus **220g** (210 mg, 0.29 mmol) und K₂PtCl₄ (119 mg, 0.29 mmol) erhalten. Brauner Feststoff; Smp. 170°C (zers.); C₄₁H₅₀Cl₂N₂O₆Pt berechnet: C, 52.8; H, 5.40; N, 3.00%. Gefunden: C, 52.9; H, 5.42; N, 3.03%. ν_{\max} (KBr)/cm⁻¹: 3242, 2925, 2852, 1725, 1603, 1508, 1294, 1244, 1153, 1033, 831, 754; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.1-1.5 (14 H, m, 7 x CH₂), 1.7-1.9 (2 H, m, CH₂), 2.4-2.5 (2 H, m, C=CCH₂), 3.68 (6 H, s, 2 x OCH₃), 3.69 (3 H, s, OCH₃), 3.84 (3 H, s, OCH₃), 4.37 (2 H, t, ³J 6.6 Hz, CH₂O), 4.47 (2 H, t, ³J 5.9 Hz, CH₂N), 6.31 (1 H, s, 11-Ph^{para}), 6.37 (4 H, m, 11-Ph^{ortho}, NH₂), 6.67 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 12-Ph^{meta}), 6.90 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, 12-Ph^{ortho}), 7.00 (2 H, d, ³J 8.7 Hz, 12-Ph^{meta}), 7.19 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 12-Ph^{ortho}), 7.90 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, ³J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 26.0, 28.7, 29.4, 29.7 (CH₂), 53.7 (CH₂N), 55.0, 55.1, 55.2 (OCH₃), 66.1 (CH₂O), 98.2 (11-Ph^{para}), 108.2 (11-Ph^{ortho}), 113.2, 113.9 (12-Ph^{meta}), 122.5 (C-5'), 127.2 (C-3'), 130.8, 131.6 (12-Ph^{ortho}), 136.3 (12-Ph^q), 138.6 (C-4'), 138.8 (C-12), 140.2 (C-11), 145.2 (11-Ph^q), 148.5 (C-2'), 158.1, 158.8 (12-Ph^{para}), 160.8 (11-Ph^{meta}), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 666 (46), 550 (36), 389 (74), 36 (100).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-13-(*m,m*-dimethoxyphenyl)-14,14-bis-(*p*-methoxyphenyl)-tetradec-13-enyl ester]dichloridoplatin(II) (**221h**)

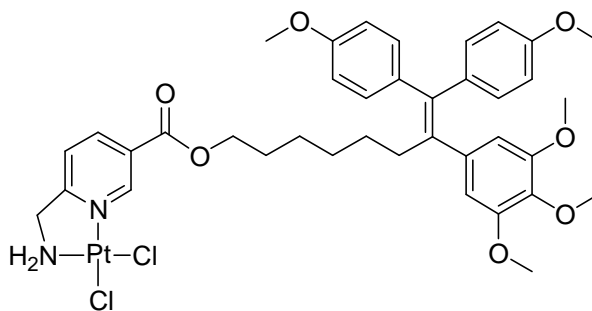


Summenformel: $C_{43}H_{54}Cl_2N_2O_6Pt$

Molekulargewicht: 960.92 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **221h** (140 mg, 0.15 mmol, 52%) aus **220h** (220 mg, 0.29 mmol) und K_2PtCl_4 (130 mg, 0.31 mmol) erhalten. Brauner Feststoff; Smp. 150°C (zers.); $C_{43}H_{54}Cl_2N_2O_6Pt$ berechnet: C, 53.8; H, 5.67; N, 2.92%. Gefunden: C, 53.9; H, 5.69; N, 2.95%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2923, 2851, 1724, 1589, 1507, 1365, 1238, 1217, 1149, 1031, 828, 754; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 1.1-1.5 (18 H, m, 9 x CH_2), 1.7-1.9 (2 H, m, CH_2), 2.3-2.5 (2 H, m, $C=CCH_2$), 3.68 (6 H, s, 2 x OCH_3), 3.69 (3 H, s, OCH_3), 3.84 (3 H, s, OCH_3), 4.38 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CH_2O), 4.47 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 6.30 (1 H, s, 13- Ph^{para}), 6.37 (2 H, s, 13- Ph^{ortho}), 6.67 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 14- Ph^{meta}), 6.90 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 14- Ph^{ortho}), 6.99 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 14- Ph^{meta}), 7.19 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 14- Ph^{ortho}), 7.90 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 25.6, 26.0, 28.7, 29.6 (CH_2), 35.8 ($C=CCH_2$), 53.7 (CH_2N), 55.0, 55.1, 55.2 (OCH_3), 66.2 (CH_2O), 98.3 (13- Ph^{para}), 108.2 (13- Ph^{ortho}), 113.2 (14- Ph^{meta}), 122.5 ($C-5'$), 127.2 ($C-3'$), 130.7, 131.6 (14- Ph^{ortho}), 136.3 (14- C^q), 138.6 ($C-4'$), 138.8 ($C-14$), 140.1 ($C-13$), 145.2 (13- Ph^q), 148.5 ($C-2'$), 158.1, 158.8 (14- Ph^{para}), 160.8 (13- Ph^{meta}), 163.5 ($C-6'$), 170.8 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2441; m/z (EI) 679 (21), 578 (100), 389 (77).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-7-(*m,m,p*-trimethoxyphenyl)-8,8-bis-(*p*-methoxyphenyl)oct-7-enylester]dichloridoplatin(II) (**221i**)

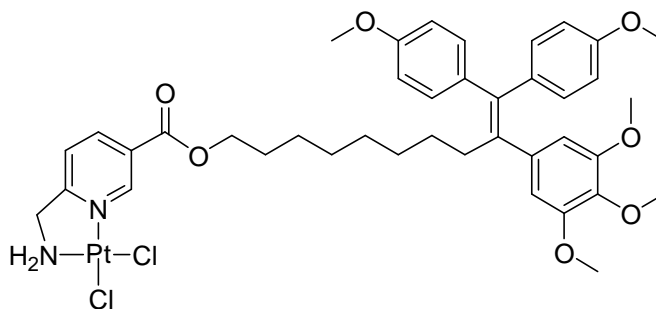


Summenformel: $C_{38}H_{44}Cl_2N_2O_7Pt$

Molekulargewicht: 906.78 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **221i** (271 mg, 0.30 mmol, 73%) aus **220i** (290 mg, 0.41 mmol) und K_2PtCl_4 (168 mg, 0.41 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. $200^\circ C$ (zers.); $C_{38}H_{44}Cl_2N_2O_7Pt$ berechnet: C, 50.3; H, 4.89; N, 3.09%. Gefunden: C., H., N., ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3235, 2932, 1725, 1604, 1574, 1507, 1462, 1406, 1291, 1275, 1241, 1172, 1124, 1030, 830, 754; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 1.2-1.5 (6 H, m, 3 x CH_2), 1.6-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.4-2.6 (2 H, m, $C=CCH_2$), 3.67 (9 H, s, 3 x OCH_3), 3.70 (3 H, s, OCH_3), 3.83 (3 H, s, OCH_3), 4.33 (2 H, t, 3J 6.5 Hz, CH_2O), 4.48 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 6.52 (2 H, s, 7-Ph), 6.69 (2 H, d, 3J 8.9 Hz, 8-Ph^{meta}), 6.88 (2 H, d, 3J 8.9 Hz, 8-Ph^{ortho}), 7.00 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 8-Ph^{meta}), 7.21 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 8-Ph^{ortho}), 7.89 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.63 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 25.7, 28.5, 29.4 (CH_2), 35.3 ($C=CCH_2$), 53.7 (CH_2N), 55.0, 55.2, 56.0, 60.1 (OCH_3), 66.1 (CH_2O), 107.8 (7-Ph^{ortho}), 113.2, 113.9 (8-Ph^{meta}), 122.5 ($C-5'$), 127.2 ($C-3'$), 130.8, 131.7 (8-Ph^{ortho}), 136.3, 136.8 (8-Ph^q), 138.4, 138.6, 138.8 ($C-8$, $C-4'$, 7-Ph^q), 140.1 ($C-7$), 148.4 ($C-2'$), 153.1 (7-Ph^{meta}), 158.1, 158.8 (8-Ph^{para}), 163.4 ($C-6'$), 170.8 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2441; m/z (EI) 625 (6), 524 (100), 419 (25), 251 (31), 36 (9).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-9-(*m,m,p*-trimethoxyphenyl)-10,10-bis-(*p*-methoxyphenyl)-dec-9-enylester]dichloridoplatin(II) (**221j**)

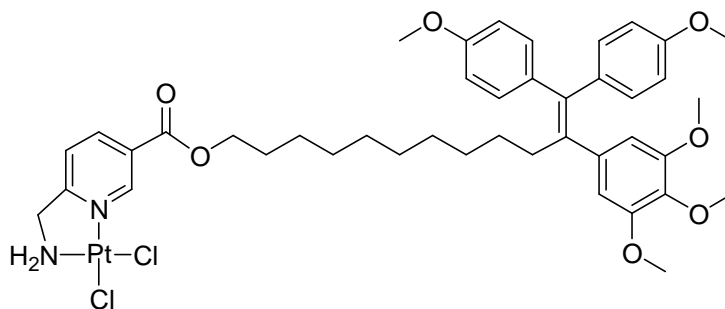


Summenformel: C₄₀H₄₈Cl₂N₂O₇Pt

Molekulargewicht: 934.84 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **221j** (208 mg, 0.22 mmol, 76%) aus **220j** (215 mg, 0.29 mmol) und K₂PtCl₄ (130 mg, 0.31 mmol) erhalten. Gelbbrauner Feststoff; Smp. 175°C (zers.); C₄₀H₄₈Cl₂N₂O₇Pt berechnet: C, 51.4; H, 5.18; N, 3.00. Gefunden: C, 51.5; H, 5.20; N, 3.03%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3234, 2928, 2852, 1723, 1604, 1574, 1506, 1462, 1406, 1292, 1276, 1240, 1172, 1123, 1030, 1008, 829, 754; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.1-1.5 (10 H, m, 5 x CH₂), 1.7-1.8 (2 H, m, CH₂), 2.4-2.6 (2 H, m, C=CCH₂), 3.67 (9 H, s, 3 x OCH₃), 3.68 (3 H, s, OCH₃), 3.83 (3 H, s, OCH₃), 4.36 (2 H, t, ³*J* 6.6 Hz, CH₂O), 4.48 (2 H, t, ³*J* 6.0 Hz, CH₂N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 6.52 (2 H, s, 9-Ph), 6.69 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 10-Ph^{meta}), 6.88 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 10-Ph^{ortho}), 7.00 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 10-Ph^{meta}), 7.20 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 10-Ph^{ortho}), 7.90 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5'-H), 8.65 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 4'-H), 9.87 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 26.0, 28.7, 29.0 (CH₂), 35.4 (C=CCH₂), 53.7 (CH₂N), 55.0, 55.2, 56.0, 60.1 (OCH₃), 66.1 (CH₂O), 107.8 (9-Ph^{ortho}), 113.2, 113.9 (10-Ph^{meta}), 122.5 (C-5'), 127.2 (C-3'), 130.8, 131.7 (10-Ph^{ortho}), 136.4, 136.8 (10-Ph^q), 138.4, 138.5, 138.8 (C-10, C-4', 9-Ph^q), 140.2 (C-9), 148.4 (C-2'), 153.1 (7-Ph^{meta}), 158.1, 158.8 (10-Ph^{para}), 163.5 (C-6'), 170.8 (CO₂); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 653 (13), 639 (10), 552 (100), 419 (47), 251 (46).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-11-(*m,m,p*-trimethoxyphenyl)-12,12-bis-(*p*-methoxyphenyl)-dodec-11-enylester]dichloridoplatin(II) (**221k**)

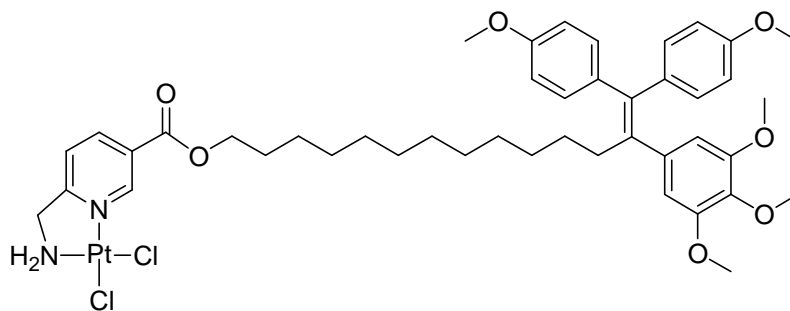


Summenformel: $C_{42}H_{52}Cl_2N_2O_7Pt$

Molekulargewicht: 962.89 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **221k** (232 mg, 0.24 mmol, 56%) aus **220k** (330 mg, 0.43 mmol) und K_2PtCl_4 (181 mg, 0.44 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. $150^\circ C$ (zers.); $C_{42}H_{52}Cl_2N_2O_7Pt$ berechnet: C, 52.4; H, 5.44; N, 2.91%. Gefunden: C, 52.5; H, 5.46; N, 2.93%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2925, 2852, 1724, 1507, 1365, 1234, 1123, 1030, 829, 753; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 1.1-1.5 (14 H, m, 7 x CH_2), 1.7-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.4-2.6 (2 H, m, $C=CCH_2$), 3.67 (6 H, s, 2 x OCH_3), 3.68 (3 H, s, OCH_3), 3.70 (3 H, s, OCH_3), 3.84 (3 H, s, OCH_3), 4.38 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CH_2O), 4.48 (2 H, t, 3J 6.0 Hz, CH_2N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 6.51 (2 H, s, 11-Ph), 6.68 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 12-Ph^{meta}), 6.88 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 12-Ph^{ortho}), 7.00 (2 H, d, 3J 8.7 Hz, 12-Ph^{meta}), 7.20 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 12-Ph^{ortho}), 7.90 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 26.0, 28.7, 29.0, 29.4, 29.6, 29.7 (CH_2), 35.4 ($C=CCH_2$), 53.7 (CH_2N), 55.0, 55.2, 56.0, 60.1 (OCH_3), 66.1 (CH_2O), 107.8 (11-Ph^{ortho}), 113.2, 113.9 (12-Ph^{meta}), 122.5 ($C-5'$), 127.2 ($C-3'$), 130.8, 131.7 (12-Ph^{ortho}), 136.4, 136.8 (12-Ph^q), 138.4, 138.5, 138.8 ($C-12$, $C-4'$, 11-Ph^q), 140.2 ($C-11$), 148.4 ($C-2'$), 153.1 (11-Ph^{meta}), 158.1, 158.8 (12-Ph^{para}), 163.5 ($C-6'$), 170.8 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2440; m/z (EI) 580 (100), 419 (24), 251 (17), 36 (18).

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure-13-(*m,m,p*-trimethoxyphenyl)-14,14-bis-(*p*-methoxyphenyl)-tetradec-13-enylester]dichloridoplatin(II) (**221I**)

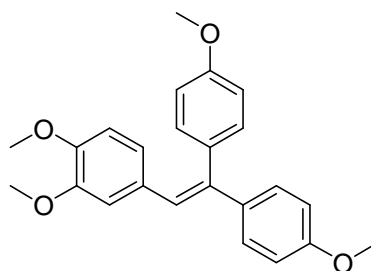


Summenformel: $C_{44}H_{56}Cl_2N_2O_7Pt$

Molekulargewicht: 990.95 g/mol

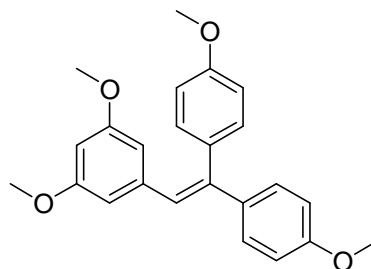
Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **221I** (179 mg, 0.18 mmol, 60%) aus **220I** (240 mg, 0.30 mmol) und K_2PtCl_4 (126 mg, 0.30 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 150°C (zers.); $C_{44}H_{56}Cl_2N_2O_7Pt$ berechnet: C, 53.3; H, 5.70; N, 2.83%. Gefunden: C, 53.4; H, 5.72; N, 2.85%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3240, 2923, 2852, 1723, 1604, 1574, 1507, 1462, 1407, 1295, 1276, 1241, 1171, 1123, 1030, 1009, 830, 754; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 1.1-1.5 (14 H, m, 7 x CH_2), 1.7-1.8 (2 H, m, CH_2), 2.4-2.6 (2 H, m, $C=CCH_2$), 3.67 (6 H, s, 2 x OCH_3), 3.68 (3 H, s, OCH_3), 3.70 (3 H, s, OCH_3), 3.84 (3 H, s, OCH_3), 4.38 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, CH_2O), 4.47 (2 H, t, 3J 6.0 Hz, CH_2N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 6.51 (2 H, s, 13-Ph), 6.69 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 14-Ph^{meta}), 6.88 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 14-Ph^{ortho}), 7.00 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 14-Ph^{meta}), 7.20 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 14-Ph^{ortho}), 7.90 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 26.0, 28.6, 28.9, 29.3, 29.6 (CH_2), 35.4 ($C=CCH_2$), 53.6 (CH_2N), 55.0, 55.1, 55.9, 60.1 (OCH_3), 66.1 (CH_2O), 107.8 (13-Ph^{ortho}), 113.1, 113.8 (14-Ph^{meta}), 122.4 ($C-5'$), 127.1 ($C-3'$), 130.7, 131.6 (14-Ph^{ortho}), 136.3, 136.8 (14-Ph^q), 138.3, 138.5, 138.8 ($C-14$, $C-4'$, 13-Ph^q), 140.2 ($C-13$), 148.4 ($C-2'$), 153.1 (13-Ph^{meta}), 158.0, 158.7 (14-Ph^{para}), 163.4 ($C-6'$), 170.7 (CO_2); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2440; m/z (EI) 608 (100), 419 (34), 251 (29), 36 (27).

4.16.7. Synthese der nichtalkylierten Triphenylethene 222

1,1-Bis(p-methoxyphenyl)-2-(m,p-dimethoxyphenyl)ethen (222a)Summenformel: C₂₄H₂₄O₄

Molekulargewicht: 376.45 g/mol

Analog zur Synthese von **218a** wurde Verbindung **222a** aus **216a** (300 mg, 1.05 mmol), 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (10.5 ml einer 0.5M Lösung in THF, 5.25 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure x H₂O (200 mg) erhalten. Ausbeute: 340 mg (0.90 mmol, 86%); farbloses Öl; *R_f* = 0.32 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2952, 2834, 1602, 1507, 1240, 1024, 828; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.53 (3 H, s, OCH₃), 3.84 (3 H, s, OCH₃), 3.85 (3 H, s, OCH₃), 3.86 (3 H, s, OCH₃), 6.52 (1 H, s, 2-H), 6.7-7.0 (9 H, m, Ph), 7.19 (2 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 1-Ph^{meta}), 7.30 (2 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 1-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 55.3, 55.5, 55.9 (OCH₃), 110.8 (2-Ph^{meta}), 112.0, 113.7, 114.3, 115.0, 116.2 (2-Ph^{ortho}, 1-Ph^{meta}), 122.9, 126.0 (2-Ph^{ortho}, C-2), 127.6 (1-Ph^{ortho}), 128.7 (2-C^q), 129.2, 131.0, 131.7 (1-Ph^{ortho}), 133.3 (1-Ph^q), 136.5 (C-1), 140.2 (1-Ph^q), 147.8, 148.2 (2-Ph^{para}), 149.9 (2-PhC^{meta}), 159.1, 159.2, 162.6 (1-Ph^{para}); *m/z* (EI) 376 (100) [M⁺], 361 (27); HR-MS (EI-MS) für C₂₄H₂₄O₄: ber. 376.16746, gef. 376.16740.

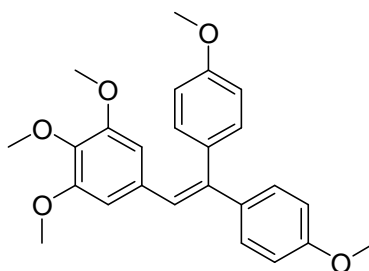
1,1-Bis(p-methoxyphenyl)-2-(m,m-dimethoxyphenyl)ethen (222b)Summenformel: C₂₄H₂₄O₄

Molekulargewicht: 376.45 g/mol

Analog zur Synthese von **218e** wurde Verbindung **222b** aus **216b** (100 mg, 0.35 mmol), 4-

Methoxyphenylmagnesiumbromid (3.5 ml einer 0.5M Lösung in THF, 1.75 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure x H₂O (200 mg) erhalten. Ausbeute: 60 mg (0.16 mmol, 46%); farbloses Öl; *R_f* = 0.40 (ethyl acetate/*n*-hexane 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2933, 2834, 1585, 1507, 1454, 1424, 1285, 1242, 1151, 1031, 829; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.60 (6 H, s, 2 x OCH₃), 3.83 (3 H, s, OCH₃), 3.85 (3 H, s, OCH₃), 6.26 (3 H, s, 2-Ph), 6.82 (1 H, s, 2-H), 6.8-7.0 (4 H, m, 1-Ph^{meta}), 7.17 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 1-Ph^{ortho}), 7.30 (2 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 1-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 55.2, 55.5 (OCH₃), 99.8 (2-Ph^{para}), 107.5 (2-Ph^{ortho}), 113.8, 114.2 (1-Ph^{meta}), 126.3 (C-2), 129.0, 131.8 (1-Ph^{ortho}), 133.1 (1-Ph^q), 136.3 (C-1), 139.8 (2-Ph^q), 142.5 (2-Ph^{meta}), 159.2, 159.5 (1-Ph^{para}), 160.4 (2-Ph^{meta}); *m/z* (EI) 376 (100) [M⁺]; HR-MS (EI-MS) für C₂₄H₂₄O₄: ber. 376.16746, gef. 376.16740.

1,1-Bis(p-methoxyphenyl)-2-(m,m,p-trimethoxyphenyl)ethen (222c)



Summenformel: C₂₅H₂₆O₅

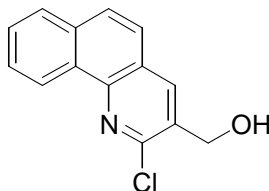
Molekulargewicht: 406.48 g/mol

Analog zur Synthese von **218i** wurde Verbindung **222c** aus **216c** (140 mg, 0.44 mmol), 4-Methoxyphenylmagnesiumbromid (4.4 ml einer 0.5M Lösung in THF, 2.22 mmol) und *p*-Toluolsulfonsäure x H₂O (200 mg) erhalten. Ausbeute: 340 mg (0.32 mmol, 73%); farbloses Öl; *R_f* = 0.49 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2935, 2835, 1603, 1575, 1507, 1461, 1418, 1329, 1240, 1172, 1122, 1030, 1005, 831; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.57 (6 H, s, 2 x OCH₃), 3.79 (9 H, s, 3 x OCH₃), 6.28 (2 H, s, 2-Ph), 6.77 (1 H, s, 2-H), 6.83 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 1-Ph^{meta}), 6.90 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 1-Ph^{meta}), 7.15 (2 H, d, ³*J* 8.8 Hz, 1-Ph^{ortho}), 7.26 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 1-Ph^{ortho}); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 55.2, 55.5, 55.6, 60.7 (OCH₃), 106.5 (2-Ph^{ortho}), 113.5, 114.1, 114.6, 115.9 (1-Ph^{meta}), 125.8 (C-2), 128.5, 131.5 (1-Ph^{ortho}), 132.8 (1-Ph^q), 133.2 (C-1), 135.9 (2-Ph^q), 136.6 (1-Ph^q), 141.2 (2-Ph^{para}), 152.4 (2-Ph^{meta}), 158.9, 159.1 (1-Ph^{para}); *m/z* (EI) 406 (100) [M⁺], 391 (68); HR-MS (EI-MS) für C₂₅H₂₆O₅: ber. 406.17802, gef. 406.17800.

3.17. Pt-Konjugate mit Benzo[h]chinolin-Derivaten

3.17.1. Synthese der Benzo[h]chinolin-Vorstufen

2-Chloro-3-(hydroxymethyl)benzo[h]chinolin (**224**)

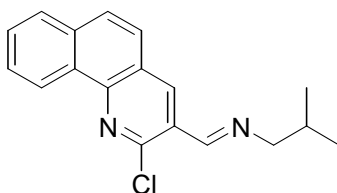


Summenformel: C₁₄H₁₀ClN₂O

Molekulargewicht: 257.70 g/mol

Eine Lösung aus 2-Chlorobenzo[h]chinolin-3-carbaldehyd **223**^[141] (600 mg, 2.48 mmol) in THF/Ethanol (100 mL, 1:9) wurde mit NaBH₄ (200 mg) versetzt und das Reaktionsgemisch 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert. Ausbeute: 400 mg (1.64 mmol, 66%); gelber Feststoff; Smp. 185-186 °C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3286, 3050, 2908, 1596, 1507, 1478, 1430, 1401, 1333, 1175, 1063, 1046, 902, 817, 737; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.75 (2 H, d, ³J 5.4 Hz, CH₂), 5.76 (1 H, t, ³J 5.4 Hz, OH), 7.7-7.8 (2 H, m, 8-H, 9-H), 7.9-8.1 (3 H, m, 5-H, 6-H, 7-H), 8.54 (1 H, s, 4-H), 8.9-9.1 (1 H, m, 10-H); *m/z* (EI) 243 (100) [M⁺], 226 (15), 208 (39), 190 (20), 178 (68), 151 (42). HR-MS (EI-MS) für C₁₄H₁₀³⁵ClN₂O: ber. 243.04509, gef. 243.04510.

2-Chloro-3-(isobutyliminomethyl)benzo[h]chinolin (**225**)



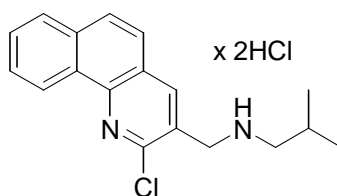
Summenformel: C₁₈H₁₇ClN₂

Molekulargewicht: 296.80 g/mol

Eine Mischung aus 2-Chlorobenzo[h]chinolin-3-carbaldehyd **223**^[141] (350 mg, 1.45 mmol) und Isobutylamin (145 μ l, 1.45 mmol) in Ethanol (100 ml) wurde 24 h bei 60 °C gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus *n*-Hexan unkristallisiert. Ausbeute: 259 mg (0.87 mmol, 60%); gelber kristalliner Feststoff; Smp. 112 °C; ν_{\max}

(ATR)/cm⁻¹: 3058, 2951, 2899, 2867, 1636, 1580, 1438, 1402, 1357, 1337, 1327, 1109, 1053, 934, 814, 799; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.01 (6 H, d, ³J 6.7 Hz, CH₃), 2.08 (1 H, virt. sept., ³J 6.7 Hz, CH), 3.56 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, CH₂), 7.6-7.9 (5 H, m, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 8.76 (1 H, s, 4-H), 8.78 (1 H, s, CH=N), 9.1-9.2 (1 H, m, 10-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 20.7 (Me), 29.7 (CH), 70.1 (CH₂), 125.0 (C-6), 125.0 (C-9), 125.5 (C-10a), 127.4 (C-10), 127.8 (C-8), 128.0 (C-4a), 128.6 (C-7), 129.2 (C-5), 130.2 (C-3), 134.2 (C-6a), 136.6 (C-4), 147.3 (C-10b), 149.1 (CCl), 157.0 (CH=N); *m/z* (EI) 296 (21) [M⁺], 255 (37), 253 (100), 226 (39), 218 (29), 190 (70), 177 (17), 163 (24), 150 (13). HR-MS (EI-MS) für C₁₈H₁₇³⁵ClN₂: ber. 296.10803, gef. 296.10800.

2-Chloro-3-(N-isobutylaminomethyl)benzo[h]chinolin x 2HCl (226)



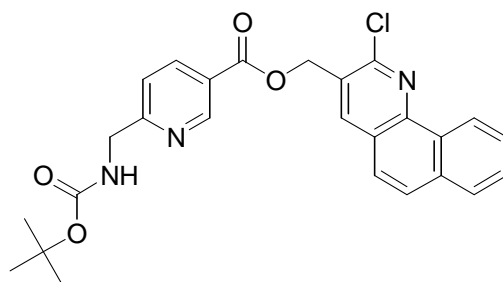
Summenformel: C₁₈H₁₉Cl₃N₂

Molekulargewicht: 396.72 g/mol

Eine Lösung von **225** (246 mg, 0.83 mmol) in Ethanol (30 ml) wurde mit NaBH₄ (95 mg, 2.5 mmol) versetzt und 2 d bei Raumtemperatur gerührt. H₂O wurde zugegeben und das Gemisch mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, auf ein kleines Volumen eingedampft und mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt. Diethylether wurde zugegeben und die ausfallenden gelben Kristalle wurden abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 244 mg (0.66 mmol, 80%); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2964, 2931, 2728, 1586, 1477, 1436, 1409, 1400, 1382, 1053, 1007, 813, 796, 741; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.01 (6 H, d, ³J 6.7 Hz, Me), 2.12 (1 H, virt. sept., ³J 6.7 Hz, CH), 2.9-3.0 (2 H, m, NCH₂CH), 4.4-4.6 (2 H, m, ArCH₂N), 7.8-8.2 (5 H, m, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 8.86 (1 H, s, 4-H), 9.0-9.1 (1 H, m, 10-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 20.2 (Me), 25.4 (CH), 47.6 (NCH₂CH), 54.4 (ArCH₂N), 123.8 (C-6), 124.7 (C-9), 124.8 (C-10a), 125.1 (C-4a), 127.8 (C-10), 128.3 (C-8), 128.8 (C-7), 129.2 (C-3), 129.4 (C-5), 133.8 (C-6a), 141.2 (C-4), 145.2 (C-10b), 149.0 (CCl); *m/z* (EI) 298 (5) [M⁺ - 2 HCl], 255 (27), 226 (100), 190 (56), 163 (18), 139 (10), 113 (9).

3.17.2. Synthese der Benzochinolin-Platin-Konjugate

(2-Chlorbenzo[h]chinolin-3-yl)methyl-6'-(tert.-butoxycarbonylaminomethyl)nicotinat (**227**)

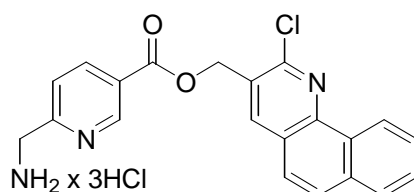


Summenformel: $C_{26}H_{24}ClN_3O_4$

Molekulargewicht: 477.95 g/mol

Analog zur Synthese von **202a** wurde Verbindung **227** (370 mg, 0.77 mmol, 81%) aus **159** (240 mg, 0.95 mmol), Et_3N (132 μ l, 0.95 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (152 μ l, 0.95 mmol), **224** (380 mg, 1.56 mmol) und DMAP (193 mg, 1.58 mmol) erhalten. Farbloser Feststoff; Smp. 146 °C; $R_f = 0.58$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3359, 2969, 2926, 1725, 1683, 1596, 1519, 1276, 1129, 1022, 748; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45 (9 H, s, CMe_3), 4.50 (2 H, d, 3J 5.5 Hz, CH_2N), 5.4-5.6 (1 H, m, NH), 5.65 (2 H, s, CH_2O), 7.37 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 7.6-7.9 (5 H, m, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H, 9-H), 8.26 (1 H, s, 4-H), 8.31 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.1-9.3 (2 H, m, 2'-H, 10-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 28.6 (CMe_3), 46.1 (CH_2N), 64.1 (CH_2O), 80.0 (CMe_3), 121.4 (C-5'), 124.5 (C-10a), 124.6 (C-3), 125.0 (C-3'), 125.4 (C-6), 127.7 (C-9), 128.0 (C-8), 128.0 (C-7), 128.9 (C-5), 129.2 (C-4), 130.4 (C-4a), 134.1 (C-6a), 138.1 (C-4'), 146.4 (C-10b), 149.0 (C-2), 150.8 (C-2'), 156.2 (OCON), 162.8 (C-6'), 165.0 (CO_2); m/z (EI) 477 (7) [M^+], 422 (60), 378 (32), 342 (21), 226 (96), 190 (88), 179 (17), 151 (48), 135 (39), 106 (15), 57 (100). HR-MS (EI-MS) für $C_{26}H_{24}^{35}ClN_3O_4$: ber. 477.14553, gef. 477.14550.

(2-Chlorbenzo[h]chinolin-3-yl)methyl-6'-(aminomethyl)nicotinat x 3HCl (**228**)

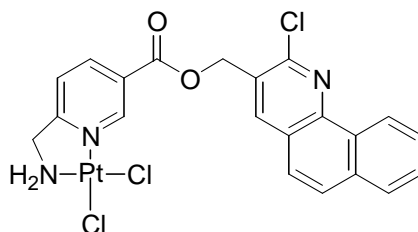


Summenformel: $C_{21}H_{19}Cl_4N_3O_2$

Molekulargewicht: 487.21 g/mol

227 (363 mg, 0.76 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (20 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Dioxan und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 300 mg (0.61 mmol, 80 %), farbloser Feststoff; Smp. 250 °C (zers.); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3395, 2995, 2865, 1770, 1758, 1747, 1726, 1605, 1437, 1357, 1276, 1241, 1117, 1111, 1054, 903, 825, 751; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$): δ 4.2-4.4 (2 H, m, CH_2N), 5.65 (2 H, s, CH_2O), 7.72 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 7.8-7.9 (2 H, m, 8-H, 9-H), 8.0-8.1 (3 H, m, 5-H, 6-H, 7-H), 8.48 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 8.75 (1 H, s, 4-H), 8.9-9.1 (1 H, m, 10-H), 9.20 (1 H, s, 2'-H); m/z (EI) 377 (53) [$\text{M}^+ - 3 \text{HCl}$], 349 (30), 342 (47), 242 (20), 226 (100), 190 (76), 151 (47), 135 (75). HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{21}\text{H}_{16}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (freie Base): ber. 377.09310, gef. 377.09310.

cis-[(2-Chlorbenzo[*h*]quinolin-3-yl)methyl-6'-(aminomethyl)nicotinat]dichloridoplatin(II)
(**229**)

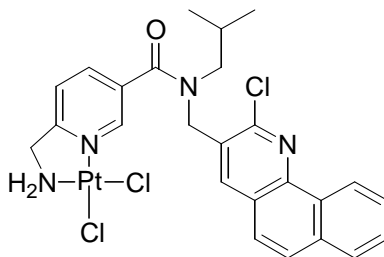


Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{Pt}$

Molekulargewicht: 643.84 g/mol

Analog zur Synthese von **204a** wurde Komplex **229** (73 mg, 0.11 mmol, 32%) aus **228** (170 mg, 0.35 mmol) und K_2PtCl_4 (145 mg, 0.35 mmol) erhalten. Roter Feststoff; Smp. 286 °C (zers.); $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{Pt}$ berechnet: C, 39.18; H, 2.50; N, 6.53%. Gefunden: C, 39.25; H, 2.67; N, 6.38%. ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3226, 3185, 1742, 1594, 1404, 1356, 1340, 1285, 1186, 1137, 1128, 1057; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 4.2-4.3 (2 H, m, CH_2N), 5.6-5.8 (2 H, m, CH_2O), 6.2-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.2-7.3 (1 H, m, 5'-H), 7.7-7.9 (2 H, m, 8-H, 9-H), 7.9-8.2 (3 H, m, 5-H, 6-H, 7-H), 8.73 (1 H, s, 4-H), 8.8-8.9 (1 H, m, 4'-H), 9.0-9.1 (1 H, m, 10-H), 9.84 (1 H, s, 2'-H); m/z (EI) 643 (1) [M^+], 261 (21), 227 (100), 190 (79), 165 (32), 96 (14), 44 (20), 36 (100).

cis-[*N*-(2-Chlorbenzo[*h*]chinolin-3-yl)methyl-*N*-isobutyl-6-aminomethylnicotinamid]-dichloridoplatin(II) (**230**)



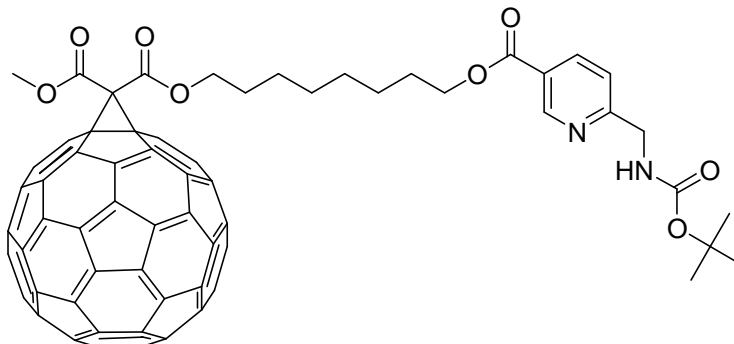
Summenformel: C₂₅H₂₅Cl₃N₄OPt

Molekulargewicht: 698.96 g/mol

Eine Lösung von *cis*-(6-Aminomethylnicotinsäure)dichloridoplatin(II) **156a** (80 mg, 0.19 mmol) in trockenem DMF (8 ml) wurde bei 0 °C mit Et₃N (33 µl, 0.24 mmol) und Ethylchlorformiat (25 µl, 0.26 mmol) versetzt. Nach 30 min wurde Verbindung **226** (71 mg, 0.19 mmol) und Et₃N (52 µl, 0.38 mmol) in trockenem DMF (2 ml) zugegeben und das Reaktionsgemisch 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; CH₂Cl₂/Aceton, 1.5:1 zu 1:1) vorgereinigt. Restliches Ausgangsmaterial **226** wurde durch intensives Waschen mit CH₂Cl₂ entfernt. Ausbeute: 30 mg (23%), gelber Feststoff; Smp. > 250 °C; C₂₅H₂₅Cl₃N₄OPt berechnet: C, 43.0; H, 3.61; N, 8.02%. Gefunden: C, 43.1; H, 3.63; N, 8.05%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3189, 2968, 1620, 1416, 1054, 756; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.8-1.1 (6 H, m), 2.1-2.3 (1 H, m), 3.3-3.5 (2 H, m, NCH₂CH), 4.3-4.5 (2 H, m, CH₂NH₂), 4.9-5.1 (2 H, m, ArCH₂N), 6.2-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.7-8.0 (3 H, m), 8.0-8.2 (3 H, m), 8.3-8.5 (1 H, m, 4'-H), 8.58 (1 H, s, 4-H), 9.0-9.2 (1 H, m, 10-H), 9.4-9.6 (1 H, m, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 19.7, 20.1 (CHMe₂), 27.7 (CHMe₂), 46.5 (ArCH₂N), 53.7 (CH₂NH₂), 56.9 (CH₂CHMe₂), 122.5 (C-5'), 124.3, 125.5, 128.0, 128.7, 128.9, 129.4, 130.0, 130.3, 133.5 (C-3'), 134.5, 136.8, 138.2 (C-4'), 145.8 (C-2), 146.2 (C-2'), 162.8 (C-6'), 167.8 (CO); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2436; *m/z* (EI) 297 (13) [M⁺ - PtCl₃], 44 (11), 36 (100).

3.18. Synthese eines Pt(II)-Konjugats mit einem Fulleren

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-{3''*H*-cyclopropa[1,9]-(C₆₀-Ih)[5,6]fulleren-3''-(methoxycarbonyl)-3''-(8'''-octyloxy-carbonyl)-1'''-yl}ester (**233**)

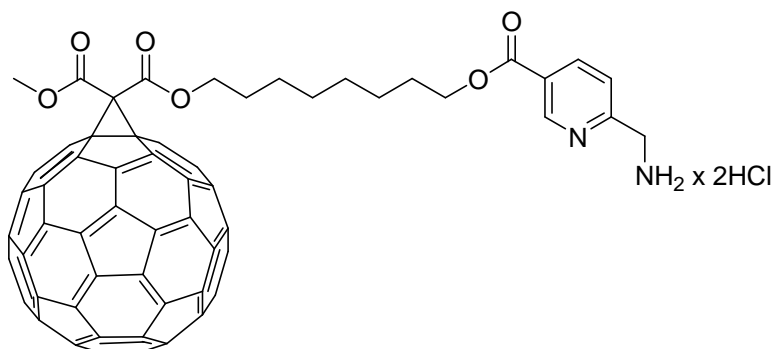


Summenformel: C₈₄H₃₄N₂O₈

Molekulargewicht: 1199.20 g/mol

Analog zur Synthese von **202a** wurde Verbindung **233** aus **159** (42 mg, 0.17 mmol), Et₃N (26 µl, 0.19 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (29 µl, 0.19 mmol), **232** (160 mg, 0.17 mmol, AG Hirsch, Universität Erlangen-Nürnberg) und DMAP (40 mg, 0.33 mmol) erhalten. Ausbeute: 150 mg (0.13 mmol, 78%); brauner Feststoff; $R_f = 0.23$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3202, 2952, 1723, 1271, 1125, 754; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.3-1.9 (21 H, m, CMe₃, 6 x CH₂), 4.07 (3 H, s, OMe), 4.32 (2 H, t, ³J 6.7 Hz, OCH₂), 4.4-4.6 (4 H, m, OCH₂, CH₂N), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 7.33 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 5'-H), 8.23 (1 H, d, ³J 8.1 Hz, 4'-H), 9.11 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 26.2, 28.6 (CMe₃), 28.8, 28.9, 29.3, 29.5, 33.0 (CH₂), 46.1 (CH₂N), 54.2 (Methano-Brücke), 60.6 (OCH₃), 65.6, 67.6 (OCH₂), 71.8 (C₆₀-sp³C), 79.0 (CMe₃), 102.1, 121.3 (C-5'), 125.2 (C-3'), 137.9 (C-4'), 139.1, 139.3, 141.2, 142.1, 142.2, 142.4, 143.2, 143.3, 144.1, 144.8, 144.9, 145.1, 145.4, 145.5, 145.6 (C₆₀-sp²C), 150.6 (C-2'), 156.1 (OCON), 162.1, 163.8, 164.3, 165.4 (3 x CO₂, C-6'); m/z (EI) 721 (1), 138 (12), 82 (20), 67 (29), 44 (100).

6'-Aminomethylnicotinsäure-{3''H-cyclopropa[1,9]-(C60-Ih)[5,6]fulleren-3''-(methoxycarbonyl)-3''-(8'''-octyloxycarbonyl)-1'''-yl}ester x 2HCl (**234**)

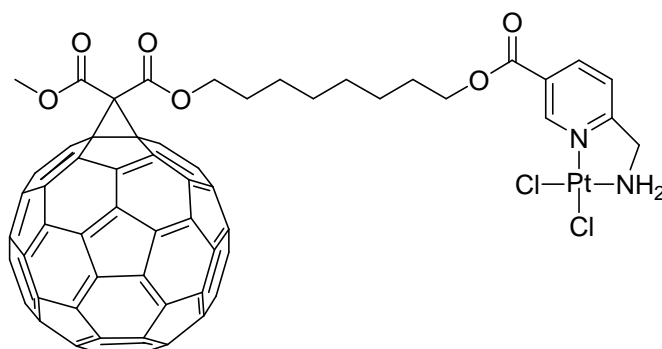


Summenformel: $C_{79}H_{28}Cl_2N_2O_6$

Molekulargewicht: 1172.01 g/mol

233 (150 mg, 0.13 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 140 mg (0.12 mmol, 92%); brauner Feststoff; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2920, 2849, 1724, 1266, 1233, 1117, 872; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.2-1.9 (12 H, m, 6 x CH_2), 4.05 (3 H, s, OMe), 4.2-4.4 (4 H, m, OCH_2 , CH_2N), 4.50 (2 H, t, 3J 8.2 Hz, OCH_2), 7.65 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.34 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 8.4-8.5 (3 H, m, NH_3), 9.07 (1 H, s, 2'-H); m/z (EI) 720 (30), 360 (10), 44 (100).

cis-(6'-Aminomethylnicotinsäure-{3''H-cyclopropa[1,9]-(C60-Ih)[5,6]fulleren-3''-(methoxycarbonyl)-3''-(8'''-octyloxycarbonyl)-1'''-yl}ester)dichloridoplatin(II) (**235**)



Summenformel: $C_{79}H_{26}Cl_2N_2O_6Pt$

Molekulargewicht: 1365.09 g/mol

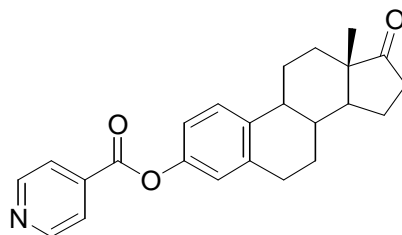
Analog zur Synthese von **204a** wurde Verbindung **235** (148 mg, 0.11 mmol, 92%) aus **234** (140 mg, 0.12 mmol) und K_2PtCl_4 (52 mg, 0.13 mmol) erhalten. Brauner Feststoff; Smp. > 250 °C; $C_{79}H_{26}Cl_2N_2O_6Pt$ berechnet: C, 69.5; H, 1.92; N, 2.05%. Gefunden: C, 69.6; H, 1.94;

N, 2.08%. ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2923, 2849, 1729, 1288, 1267, 1233, 1123, 755; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMF- d_7): δ 1.2-1.9 (12 H, m, 6 x CH_2), 4.18 (3 H, s, OMe), 4.38 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, OCH_2), 4.47 (2 H, t, 3J 6.0 Hz, CH_2N), 4.60 (2 H, t, 3J 6.5 Hz, OCH_2), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.91 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5'-H), 8.66 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.88 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 25.6, 26.0, 26.2, 28.8, 33.3 (CH_2), 53.7 (CH_2N), 54.5 (Methano-Brücke), 66.1, 67.6, 67.9 (2 x OCH_2 , OCH_3), 72.2 ($\text{C}_{60}\text{-sp}^3\text{C}$), 122.6 (C-5'), 127.2 (C-3'), 138.9, 141.1, 142.0, 143.1, 144.0, 144.8, 145.3 ($\text{C}_{60}\text{-sp}^2\text{C}$), 148.5 (C-2'), 163.4, 163.9 (C-6', 2 x CO_2), 170.8 (CO_2); $^{195}\text{Pt-NMR}$ (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2441; m/z (EI) 720 (7), 415 (7), 149 (9), 44 (100).

3.19. Ruthenium-Steroid-Konjugate

3.19.1. Synthese von Isonicotinsäureestern mit Estron und (Dihydro-)Testosteron (237)

Isonicotinsäure-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-ylester (237a)



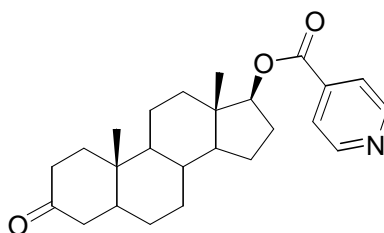
Summenformel: $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3$

Molekulargewicht: 375.47 g/mol

Isonicotinsäure **236** (69 mg, 0.56 mmol) wurde in trockenem DMF (1 ml) gelöst und mit Et_3N (90 μl , 0.61 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 μl , 0.61 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus Estron (166 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) in Toluol (10 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:1) gereinigt. Ausbeute: 190 mg (0.51 mmol, 91%); farbloser Feststoff; Smp. 187°C ; $R_f = 0.37$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2927, 2864, 1738, 1559, 1492, 1406, 1278, 1270, 1208, 1153, 1091, 1061, 909, 849, 823, 754, 682; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (3 H,

s, 13-Me), 1.4-1.7 (6 H, m, Steroid-H), 1.9-2.5 (7 H, m, Steroid-H), 2.8-3.0 (2 H, m, 6-H), 6.9-7.0 (2 H, m, 2-H, 4-H), 7.30 (1 H, d, 3J 8.5 Hz, 1-H), 7.93 (2 H, d, 3J 6.0 Hz, 3'-H, 5'-H), 8.79 (2 H, d, 3J 6.0 Hz, 2'-H, 6'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 13.7 (13-Me), 21.4 (C-15), 25.6 (C-11), 26.1 (C-11), 29.2 (C-6), 31.4 (C-12), 35.6 (C-16), 37.8 (C-8), 44.0 (C-9), 47.7 (C-13), 50.2 (C-14), 118.4 (C-2), 121.2 (C-4), 123.0 (C-3', C-5'), 126.4 (C-1), 136.7 (C-4'), 137.8 (C-5), 138.1 (C-10), 148.2 (C-3), 150.6 (C-2', C-6'), 163.8 (CO_2), 220.4 (CO);

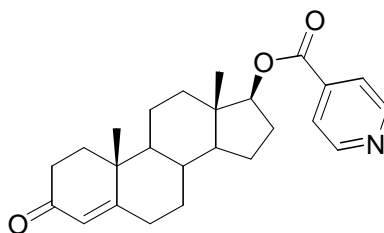
Isonicotinsäure-3-oxoandrostan-17 β -ylester (237b)



Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{NO}_3$

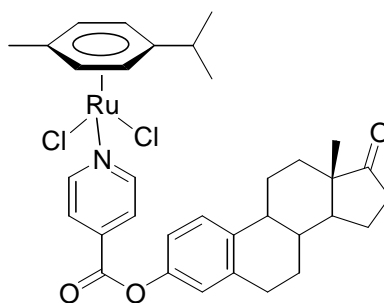
Molekulargewicht: 395.54 g/mol

Analog zur Synthese von **237a** wurde Verbindung **237b** aus **236** (69 mg, 0.56 mmol), Et_3N (90 μl , 0.61 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 μl , 0.61 mmol), Dihydrotestosteron (179 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 210 mg (0.53 mmol, 95%); farbloser Feststoff; Smp. 200°C; $R_f = 0.44$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2942, 2919, 2853, 1723, 1708, 1562, 1443, 1403, 1387, 1293, 1280, 1262, 1212, 1126, 1056, 993, 975, 852, 761, 707, 680; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.7-2.4 (28 H, m, Steroid-H), 4.80 (1 H, t, 3J 9.1 Hz, 17-H), 7.78 (2 H, d, 3J 6.0 Hz, 3'-H, 5'-H), 8.7-8.8 (2 H, m, 2'-H, 6'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 11.4 (13-Me), 12.3 (10-Me), 20.8 (C-11), 23.5 (C-15), 27.5 (C-6), 28.6 (C-16), 31.1 (C-7), 35.1 (C-8), 35.6 (C-10), 36.8 (C-12), 38.0 (C-2), 38.4 (C-1), 43.0 (C-13), 44.5 (C-4), 46.5 (C-5), 50.5 (C-9), 53.6 (C-14), 84.0 (C-17), 122.7 (C-3', C-5'), 137.7 (C-3'), 150.5 (C-2', C-6'), 164.9 (CO_2), 211.6 (CO); m/z (EI) 395 (25) [M^+], 272 (34), 257 (26), 231 (14), 124 (52), 106 (100), 78 (54), 51 (20).

Isonicotinsäure-3-oxoandroster-4-en-17 β -ylester (237c)Summenformel: C₂₅H₃₁NO₃

Molekulargewicht: 393.53 g/mol

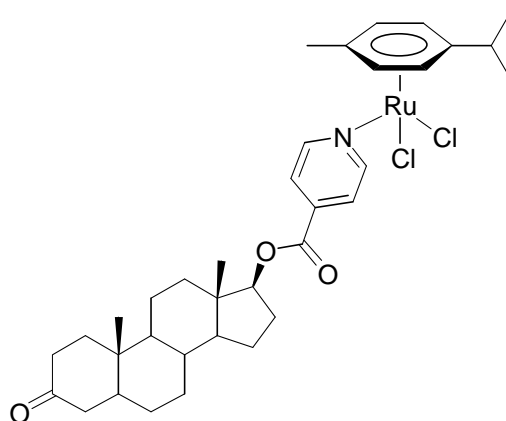
Analog zur Synthese von **237a** wurde Verbindung **237c** aus **236** (69 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 μ l, 0.61 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 μ l, 0.61 mmol), Testosteron (179 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 140 mg (0.36 mmol, 64%); farbloser Feststoff; Smp. 200°C; R_f = 0.30 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2930, 2853, 1726, 1662, 1610, 1561, 1448, 1408, 1291, 1281, 1263, 1212, 1126, 1054, 1002, 940, 855, 760, 707; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.9-2.1 (20 H, m, Steroid-H), 2.2-2.4 (5 H, m, Steroid-H), 4.83 (1 H, t, ³*J* 8.4 Hz, 17-H), 5.70 (1 H, s, 4-H), 7.79 (2 H, d, ³*J* 6.0 Hz, 3'-H, 5'-H), 8.74 (2 H, d, ³*J* 6.0 Hz, 2'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 12.2 (13-Me), 17.4 (10-Me), 20.5 (C-11), 23.5 (C-15), 27.5 (C-16), 31.4 (C-7), 32.6 (C-6), 33.9 (C-2), 35.4 (C-8), 35.7 (C-1), 36.6 (C-12), 38.5 (C-10), 42.9 (C-13), 50.2 (C-14), 53.6 (C-9), 83.8 (C-17), 122.7 (C-3', C-5'), 124.0 (C-4), 137.7 (C-3'), 150.6 (C-2', C-6'), 164.9 (CO₂), 170.6 (C-5), 199.3 (CO); m/z (EI) 393 (50) [M⁺], 351 (37), 308 (12), 270 (23), 228 (29), 209 (21), 185 (18), 147 (35), 124 (60), 106 (100), 78 (57).

3.19.2. Synthese der Ruthenium-Komplexe 238*Dichlorido(η^6 -*p*-cymol)(isonicotinsäure-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-ylester)ruthenium(II) (238a)*Summenformel: C₃₄H₃₉Cl₂NO₃Ru

Molekulargewicht: 681.67 g/mol

Verbindung **237a** (100 mg, 0.27 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ (82 mg, 0.13 mmol) wurde zugegeben. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Mischung aus Essigester/*n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 163 mg (0.24 mmol, 90%); gelber Feststoff; Smp. 150°C (zers.); $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{Ru}$ berechnet: C, 59.9; H, 5.77; N, 2.06%. Gefunden: C, 59.8; H, 5.79; N, 2.04%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2929, 2870, 1739, 1492, 1415, 1262, 1228, 1208, 1152, 1081, 1057, 1006, 764, 690; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (3 H, s, 13-Me), 1.30 (6 H, d, 3J 6.9 Hz, CHMe_2), 1.4-1.7 (6 H, m, Steroid-H), 1.9-2.5 (10 H, m, Steroid-H, Cymol-Me), 2.8-3.0 (3 H, m, 6-H, CHMe_2), 5.24 (2 H, d, 3J 6.0 Hz, Cymol-3-H/5-H), 5.46 (2 H, d, 3J 6.0 Hz, Cymol-2-H/6-H), 6.9-7.0 (2 H, m, 2-H, 4-H), 7.32 (1 H, d, 3J 8.5 Hz, 1-H), 7.95 (2 H, d, 3J 6.6 Hz, 3'-H, 5'-H), 9.28 (2 H, d, 3J 6.6 Hz, 2'-H, 6'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 13.8 (13-Me), 18.2 (Cymol-Me), 21.4 (C-15), 22.2 (CHMe_2), 25.7 (C-11), 26.2 (C-11), 29.4 (C-6), 30.7 (CHMe_2), 31.5 (C-12), 35.8 (C-16), 37.9 (C-8), 44.1 (C-9), 47.9 (C-13), 50.4 (C-14), 82.3 (Cymol-C-3/C-5), 83.1 (Cymol-C-2/C-6), 97.4 (Cymol-C-1), 103.8 (Cymol-C-4), 118.3 (C-2), 121.2 (C-4), 123.7 (C-3', C-5'), 126.6 (C-1), 138.2, 138.3, 138.4 (C-4', C-5, C-10), 148.1 (C-3), 155.9 (C-2', C-6'), 162.7 (CO_2), 220.6 (CO); m/z (EI) 375 (68), 331 (6), 252 (12), 119 (88), 106 (100).

Dichlorido(η^6 -*p*-cymol)(isonicotinsäure-3-oxoandrostan-17 β -ylester)ruthenium(II) (**238b**)



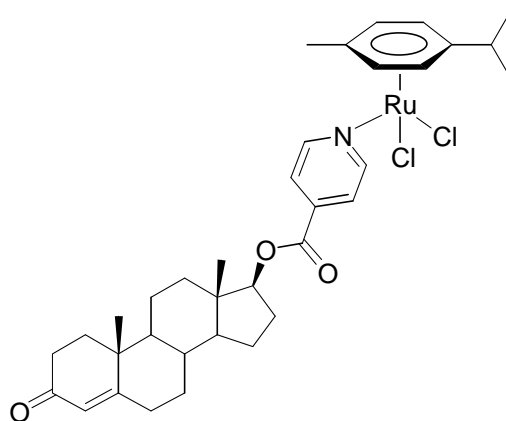
Summenformel: $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{Ru}$

Molekulargewicht: 701.74 g/mol

Analog zur Synthese von **238a** wurde Verbindung **238b** aus **237b** (114 mg, 0.29 mmol) und $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ (88 mg, 0.14 mmol) in DCM (5 ml) erhalten. Ausbeute: 183 mg (0.26 mmol, 90%); gelber Feststoff; Smp. 195°C (dec.); $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{Ru}$ berechnet: C, 59.9; H,

6.75; N, 2.00%. Gefunden: C, 59.8; H, 6.72; N, 2.03%. ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2936, 1715, 1473, 1445, 1415, 1291, 1277, 1228, 1126, 1058, 1002, 973, 872, 768, 699; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.7-2.4 (37 H, m, Steroid-H, Cymol-Me), 2.9-3.0 (1 H, m, Cymol- CHMe_2), 4.83 (1 H, t, 3J 9.0 Hz, 17-H), 5.21 (2 H, d, 3J 6.3 Hz, Cymol-3-H/5-H), 5.43 (2 H, d, 3J 6.3 Hz, Cymol-2-H/6-H), 7.79 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, 3'-H, 5'-H), 9.19 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, 2'-H, 6'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 11.4 (13-Me), 12.3 (10-Me), 18.2 (Cymol-Me), 20.9 (C-11), 22.2 (CHMe_2), 23.6 (C-15), 27.5 (C-6), 28.7 (C-16), 30.6 (CHMe_2), 31.2 (C-7), 35.1 (C-8), 35.7 (C-10), 36.9 (C-12), 38.0 (C-2), 38.4 (C-1), 43.2 (C-13), 44.6 (C-4), 46.6 (C-5), 50.5 (C-9), 53.6 (C-14), 82.3 (Cymol-C-3/C-5), 83.0 (Cymol-C-2/C-6), 84.7 (C-17), 97.3 (Cymol-C-1), 103.8 (Cymol-C-4), 123.4 (C-3', C-5'), 139.1 (C-3'), 155.7 (C-2', C-6'), 163.7 (CO_2), 211.7 (CO); m/z (EI) 395 (16), 323 (6), 272 (40), 257 (16), 134 (24), 119 (100), 79 (25).

Dichlorido(η^6 -*p*-cymol)(isonicotinsäure-3-oxoandrost-4-en-17 β -ylester)ruthenium(II) (**238c**)



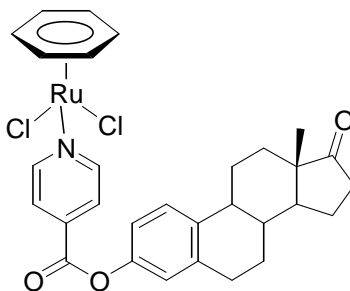
Summenformel: $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{Ru}$

Molekulargewicht: 699.73 g/mol

Analog zur Synthese von **238a** wurde Verbindung **238c** aus **237c** (100 mg, 0.26 mmol) und $[\text{Ru}(p\text{-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ (78 mg, 0.13 mmol) in DCM (5 ml) erhalten. Ausbeute: 168 mg (0.24 mmol, 94%); gelber Feststoff; Smp. 195°C (zers.); $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{Ru}$ berechnet: C, 60.1; H, 6.48; N, 2.00%. Gefunden: C, 60.0; H, 6.46; N, 1.98%. ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2937, 2877, 1718, 1675, 1614, 1415, 1324, 1279, 1228, 1126, 1058, 997, 866, 769, 699; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.9-2.1 (29 H, m, Steroid-H, Cymol-H), 2.2-2.5 (5 H, m, Steroid-H), 2.9-3.0 (1 H, m, CHMe_2), 4.83 (1 H, t, 3J 8.3 Hz, 17-H), 5.21 (2 H, d, 3J 6.3 Hz, Cymol-3-H/5-H), 5.43 (2 H, d, 3J 6.3 Hz, Cymol-2-H/6-H), 5.70 (1 H, s, 4-H), 7.79 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, 3'-H, 5'-H), 9.20 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, 2'-H, 6'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 12.2 (13-Me), 17.3 (10-Me), 18.2 (Cymol-Me), 20.5 (C-11), 22.2 (CHMe_2), 23.5 (C-15), 27.5 (C-16), 30.6 (CHMe_2), 31.4

(C-7), 32.6 (C-6), 33.9 (C-2), 35.3 (C-8), 35.6 (C-1), 36.6 (C-12), 38.5 (C-10), 43.0 (C-13), 50.2 (C-14), 53.6 (C-9), 82.3 (Cymol-C-3/C-5), 83.0 (Cymol-C-2/C-6), 84.4 (C-17), 97.3 (Cymol-C-1), 103.7 (Cymol-C-4), 123.4 (C-3', C-5'), 124.0 (C-4), 139.0 (C-3'), 155.7 (C-2', C-6'), 163.6 (CO₂), 170.6 (C-5), 199.3 (CO);

(η^6 -Benzol)dichlorido(isonicotinsäure-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-ylester)ruthenium(II)
(238d)

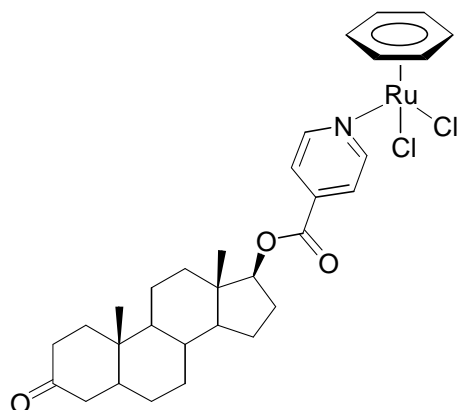


Summenformel: C₃₀H₃₁Cl₂NO₃Ru

Molekulargewicht: 625.56 g/mol

Verbindung **238d** wurde aus **237a** (90 mg, 0.24 mmol) und [Ru(Benzol)Cl₂]₂ (60 mg, 0.12 mmol) in DMF (5 ml) erhalten. Nach 3 h Rühren wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt und das Filtrat mit Essigester/*n*-Hexan versetzt, worauf weiteres **238d** erhalten werden konnte. Ausbeute: 93 mg (0.15 mmol, 63%); gelber Feststoff; Smp. 200°C (zers.); C₃₀H₃₁Cl₂NO₃Ru berechnet: C, 57.6; H, 5.00; N, 2.24%. Gefunden: C, 57.7; H, 5.02; N, 2.26%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3057, 2927, 2855, 1734, 1491, 1433, 1415, 1268, 1225, 1208, 1151, 1081, 1057, 1007, 912, 833, 761, 690; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (3 H, s, 13-Me), 1.4-1.7 (6 H, m, Steroid-H), 1.9-2.5 (7 H, m, Steroid-H), 2.9-3.0 (2 H, m, 6-H), 5.6-5.7 (6 H, m, Benzol-H), 6.9-7.0 (2 H, m, 2-H, 4-H), 7.3-7.4 (1 H, m, 1-H), 7.97 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, 3'-H, 5'-H), 9.34 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, 2'-H, 6'-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 13.8 (13-Me), 21.5 (C-15), 25.7 (C-11), 26.2 (C-11), 29.4 (C-6), 31.5 (C-12), 35.8 (C-16), 37.9 (C-8), 44.1 (C-9), 47.9 (C-13), 50.4 (C-14), 84.7 (Benzol-C), 118.3 (C-2), 121.1 (C-4), 123.9 (C-3', C-5'), 126.6 (C-1), 138.3, 138.4, 138.5 (C-4', C-5, C-10), 148.1 (C-3), 156.2 (C-2', C-6'), 162.6 (CO₂), 220.6 (CO); *m/z* (EI) 375 (46), 318 (8), 277 (12), 106 (100), 78 (86).

(η^6 -Benzol)dichlorido(isonicotinsäure-3-oxoandrostan-17 β -ylester)ruthenium(II) (**238e**)

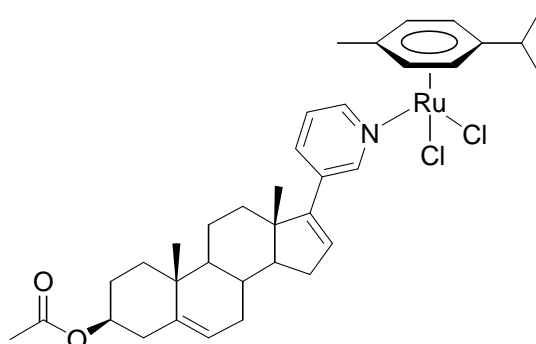


Summenformel: C₃₁H₃₉Cl₂NO₃Ru

Molekulargewicht: 645.63 g/mol

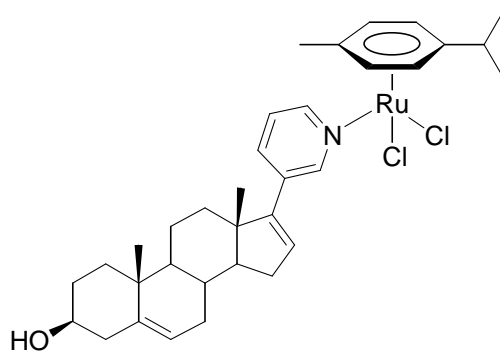
Verbindung **238e** wurde aus **237b** (100 mg, 0.26 mmol) und [Ru(Benzol)Cl₂]₂ (63 mg, 0.13 mmol) in DMF (5 ml) erhalten. Nach 3 h Rühren wurde der ausgefallene Feststoff abgesaugt und das Filtrat mit Essigester/*n*-Hexan (50 ml, 1:4) versetzt worauf weiteres **238e** erhalten werden konnte. Um restliche Spuren von DMF zu beseitigen wurde das pulverige Produkt in DCM (5 ml) gelöst und durch Zugabe von Essigester/*n*-Hexan (50 ml, 1:4) gefällt, abgesaugt und getrocknet. Ausbeute: 70 mg (0.11 mmol, 42%); brauner Feststoff; Smp. 190°C (zers.); C₃₁H₃₉Cl₂NO₃Ru berechnet: C, 57.7; H, 6.09; N, 2.17%. Gefunden: C, 57.8; H, 6.07; N, 2.15%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3069, 2935, 2852, 1718, 1634, 1435, 1417, 1282, 1126, 1059, 1002, 967, 833, 767, 695; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-2.4 (31 H, m, Steroid-H), 4.8-4.9 (1 H, m, 17-H), 5.6-5.7 (6 H, s, Benzol-H), 7.82 (2 H, d, ³J 6.4 Hz, 3'-H, 5'-H), 9.26 (2 H, d, ³J 6.4 Hz, 2'-H, 6'-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 11.5 (13-Me), 12.4 (10-Me), 20.9 (C-11), 23.6 (C-15), 27.6 (C-6), 28.7 (C-16), 31.2 (C-7), 35.2 (C-8), 35.7 (C-10), 36.9 (C-12), 38.1 (C-2), 38.5 (C-1), 43.2 (C-13), 44.6 (C-4), 46.6 (C-5), 50.5 (C-9), 53.7 (C-14), 82.9 (C-17), 84.7, 84.8 (Benzol-C), 123.6 (C-3', C-5'), 139.4 (C-3'), 155.9 (C-2', C-6'), 163.6 (CO₂), 211.7 (CO); *m/z* (EI) 465 (12), 273 (48), 256 (57), 78 (100), 67 (53).

3.19.3. Synthese von Ruthenium- und Chlorambucil-Konjugaten mit Abirateron (243)

Dichlorido(η^6 -*p*-cymol)(17-pyridin-3'-yl-androst-5,16-dien-3 β -acetate)ruthenium(II) (243a)Summenformel: C₃₆H₄₇Cl₂NO₂Ru

Molekulargewicht: 697.75 g/mol

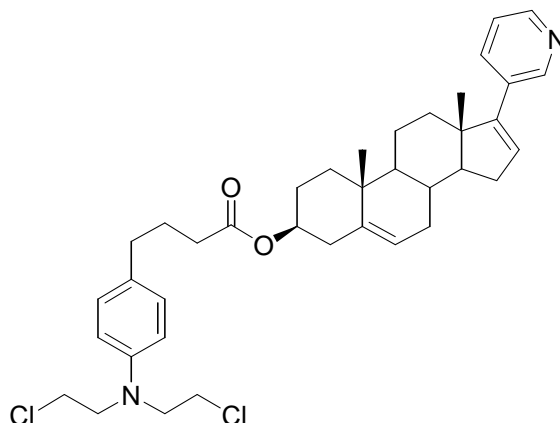
Analog zur Synthese von **238a** wurde Verbindung **243a** aus Abirateron-Acetat^[149] (52 mg, 0.13 mmol) und [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ (41 mg, 0.067 mmol) in DCM (5 ml) erhalten. Eine Mischung aus Essigester/*n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und die Lösung im Vakuum eingengt bis ein gelber Feststoff auszufallen begann (d.h. Entfernung von DCM), welcher abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet wurde. Ausbeute: 71 mg (0.10 mmol, 78%); gelber Feststoff; Smp. 135-140°C (zers.); C₃₆H₄₇Cl₂NO₂Ru berechnet: C, 62.0; H, 6.79; N, 2.01%. Gefunden: C, 61.9; H, 6.77; N, 2.04%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2936, 2853, 1733, 1469, 1438, 1374, 1363, 1243, 1033, 798; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-2.1 (29 H, m, Steroid-H, MeCO), 2.2-2.4 (3 H, m, Steroid-H), 2.9-3.1 (1 H, m, Cymol-CHMe₂), 4.5-4.7 (1 H, m, 3-H), 5.19 (2 H, d, ³J 6.1 Hz, Cymol-3-H, Cymol-5-H), 5.3-5.4 (3 H, m, 6-H, Cymol-2-H, Cymol-6-H), 6.0-6.1 (1 H, m, 16-H), 7.1-7.2 (1 H, m, H-5'), 7.6-7.7 (1 H, m, 4-H'), 8.8-8.9 (1 H, m, 6-H'), 9.02 (1 H, s, 2-H'); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.6 (13-Me), 18.2 (Cymol-Me), 19.2 (10-Me), 20.8 (C-11), 21.4 (MeCO), 22.3 (CHMe₂), 27.7 (C-2), 30.3 (C-8), 30.6 (CHMe₂), 31.5 (C-7), 31.9 (C-10), 35.1 (C-15), 36.7 (C-12), 36.9 (C-4), 38.1 (C-1), 47.3 (C-13), 50.1 (C-9), 57.4 (C-14), 73.8 (C-3), 82.4 (Cymol-C-3, C-5), 82.5 (Cymol-C-2, C-6), 96.9 (Cymol-C-1), 103.6 (Cymol-C-4), 122.1 (C-5'), 123.8 (C-6), 131.3 (C-16), 134.0 (C-1'), 135.0 (C-6'), 140.0 (C-5), 150.2 (C-17), 152.6, 152.7 (C-2', C-4'), 170.5 (CO₂); *m/z* (EI) 331 (43), 316 (22), 223 (10), 170 (13), 156 (16), 119 (18), 105 (23), 91 (26), 43 (100).

Dichlorido(η⁶-p-cymol)(17-pyridin-3'-yl-androst-5,16-dien-3β-ol)ruthenium(II) (243b)Summenformel: C₃₄H₄₅Cl₂NORu

Molekulargewicht: 655.72 g/mol

Analog zur Synthese von **238a** wurde Verbindung **243b** aus Abirateron^[149] (58 mg, 0.166 mmol) und [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ (51 mg, 0.083 mmol) in DCM (5 mL). Eine Mischung aus Essigester/*n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 107 mg (0.16 mmol, 96%); gelber Feststoff; Smp. 160-165°C (zers.); C₃₄H₄₅Cl₂NORu berechnet: C, 62.3; H, 6.92; N, 2.14%. Gefunden: C, 62.2; H, 6.90; N, 2.12%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3412, 2960, 2933, 2899, 2863, 1477, 1415, 1376, 1059, 806, 733, 696; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-2.1 (26 H, m, Steroid-H), 2.2-2.4 (3 H, m, Steroid-H), 2.9-3.1 (1 H, m, Cymol-CHMe₂), 3.4-3.6 (1 H, m, 3-H), 5.19 (2 H, d, ³J 6.0 Hz, Cymol-3-H/5-H), 5.2-5.3 (1 H, m, OH), 5.3-5.5 (3 H, m, 6-H, Cymol-2-H/6-H), 6.0-6.1 (1 H, m, 16-H), 7.1-7.2 (1 H, m, H-5'), 7.6-7.7 (1 H, m, 4-H'), 8.8-8.9 (1 H, m, 6-H'), 9.01 (1 H, s, 2-H'); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.6 (13-Me), 18.2 (Cymol-Me), 19.3 (10-Me), 20.8 (C-11), 22.2, 22.3 (CHMe₂), 30.3 (C-8), 30.6 (CHMe₂), 31.4 (C-2), 31.6 (C-7), 31.9 (C-10), 35.1 (C-15), 36.6 (C-12), 37.1 (C-4), 42.2 (C-1), 47.3 (C-13), 50.2 (C-9), 57.4 (C-14), 71.6 (C-3), 82.4 (Cymol-C-3/C-5), 82.5 (Cymol-C-2/C-6), 96.9 (Cymol-C-1), 103.6 (Cymol-C-4), 121.2 (C-5'), 123.8 (C-6), 131.3 (C-16), 134.0 (C-1'), 135.0 (C-6'), 141.2 (C-5), 150.2 (C-17), 152.6, 152.7 (C-2', C-4'); *m/z* (EI) 580 (4), 541 (5), 349 (85), 334 (84), 316 (81), 238 (27), 170 (48), 156 (45), 119 (68), 91 (63), 57 (100).

4-[4'-Bis(chlorethyl)aminophenyl]buttersäure-17-pyridin-3''-yl-androst-5,16-dien-3 β -ylester
(**243c**)



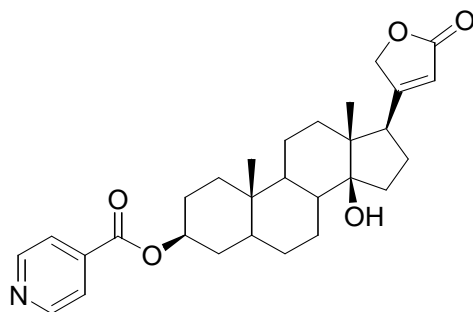
Summenformel: C₃₈H₄₈Cl₂N₂O₂

Molekulargewicht: 635.72 g/mol

Analog zur Synthese von **237a** wurde **243c** aus Chlorambucil (105 mg, 0.34 mmol), Et₃N (56 μ l, 0.39 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (62 μ l, 0.39 mmol), Abirateron (120 mg, 0.34 mmol) und DMAP (85 mg, 0.68 mmol) erhalten. Ausbeute: 90 mg (0.14 mmol, 41%); farbloses Öl; $R_f = 0.26$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2934, 2851, 1725, 1615, 1517, 1452, 1442, 1335, 1245, 1178, 1141, 995, 795, 738, 710; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-2.1 (19 H, m, Terpen-H, Butyl-CH₂), 2.2-2.4 (5 H, m, Terpen-H, Butyl-CH₂), 2.54 (2 H, t, ³*J* 7.6 Hz, Butyl-CH₂), 3.5-3.8 (8 H, m, 2 x N(CH₂)₂Cl), 4.5-4.7 (1 H, m, 3-H), 5.3-5.4 (1 H, m, 6-H), 5.9-6.0 (1 H, m, 16-H), 6.61 (2 H, d, ³*J* 6.7 Hz, Ph), 7.05 (2 H, d, ³*J* 6.7 Hz, Ph), 7.1-7.2 (1 H, m, H-5'), 7.6-7.7 (1 H, m, 4-H'), 8.4-8.5 (1 H, m, 6-H'), 8.60 (1 H, s, 2-H'); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 16.6 (13-Me), 19.2 (10-Me), 20.8 (C-11), 26.9 (Butyl-CH₂), 27.8 (C-2), 30.4 (C-8), 31.5 (C-7), 31.8 (C-10), 34.0 (Butyl-CH₂), 35.2 (C-15), 36.8 (C-12), 36.9 (C-4), 38.2 (C-1), 40.5 (Ethyl-CH₂), 47.3 (C-13), 50.2 (C-9), 57.5 (C-14), 73.7 (C-3), 112.2 (Ph), 122.3 (C-5''), 123.0 (C-6), 129.2 (C-16), 129.7 (Ph), 130.7 (Ph^q), 132.9 (C-1''), 133.7 (C-6''), 140.0 (C-5), 144.3 (Ph^q), 147.8 (C-2''), 147.9 (C-4''), 151.7 (C-17), 173.0 (CO₂); *m/z* (EI) 634 (100) [M⁺], 598 (26), 585 (96), 332 (32), 303 (41), 254 (86), 170 (40); HR-MS (EI-MS) für C₃₈H₄₈³⁵Cl₂N₂O₂: ber. 634.30928, gef. 634.30920.

3.19.4. Synthese von Ruthenium- und Chlorambucil-Konjugaten mit Digitoxigenin (246)

Isonicotinsäure-14-hydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-3 β -ylester (245)

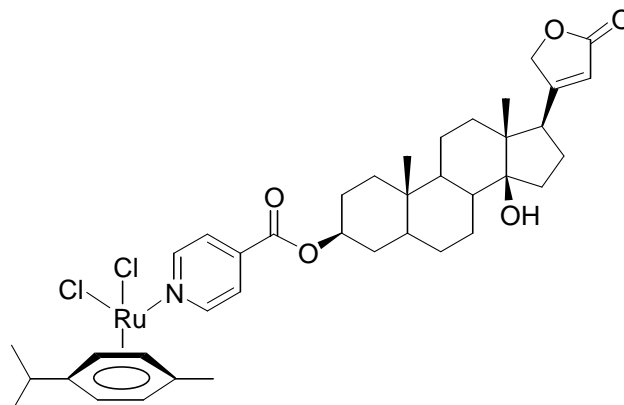


Summenformel: C₂₉H₃₇NO₅

Molekulargewicht: 479.62 g/mol

Isonicotinsäure **236** (18 mg, 0.15 mmol) wurde in trockenem DMF (1 ml) und mit Et₃N (24 μ l, 0.17 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (26 μ l, 0.17 mmol). Die Suspension wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus Digitoxigenin (54 mg, 0.14 mmol) und DMAP (35 mg, 0.30 mmol) in DMF/Toluol (6 ml, 1:5) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/*n*-Hexan 1:1 to 2:1) gereinigt. Ausbeute: 30 mg (0.063 mmol, 43%); farbloses Harz; $R_f = 0.20$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3484, 2934, 2873, 1779, 1734, 1723, 1620, 1559, 1448, 1409, 1322, 1280, 1124, 1063, 1021, 912, 863, 758, 728, 709; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (3 H, s, 18-H), 0.99 (3 H, s, 19-H), 1.1-2.2 (21 H, m, Steroid-H), 2.7-2.8 (1 H, m, 17-H), 4.09 (1 H, s, OH), 4.77 (1 H, d, ³*J* 18.1 Hz, 21-H^a), 4.97 (1 H, d, ³*J* 18.1 Hz, 21-H^b), 5.3-5.4 (1 H, m, 3 H), 5.85 (1 H, s, 22-H), 7.82 (2 H, d, ³*J* 5.8 Hz, 3'-H, 5'-H), 8.7-8.8 (2 H, m, 2'-H, 6'-H); *m/z* (EI) 444 (62), 401 (29), 275 (13), 242 (85), 202 (100), 186 (60).

Dichlorido(η^6 -*p*-cymol)(isonicotinsäure-14-hydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-3 β -ylester)-ruthenium(II) (**246a**)

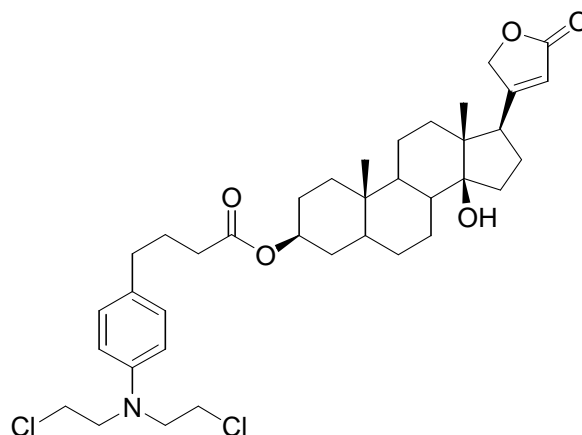


Summenformel: C₃₉H₅₁Cl₂NO₅Ru

Molekulargewicht: 785.82 g/mol

Verbindung **245** (30 mg, 0.062 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ (19 mg, 0.031 mmol) wurde zugegeben. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Mischung aus Essigester/*n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 31 mg (0.04 mmol, 65%); gelber Feststoff; Smp. 180°C (zers.); C₃₉H₅₁Cl₂NO₅Ru berechnet: C, 59.6; H, 6.54; N, 1.78%. Gefunden: C, 59.7; H, 6.57; N, 1.81%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3455, 2935, 2869, 1778, 1740, 1727, 1621, 1448, 1416, 1375, 1282, 1128, 1059, 1023, 863, 767; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (3 H, s, 18-H), 0.99 (3 H, s, 19-H), 1.1-2.2 (30 H, m, Steroid-H, Cymol-Me), 2.7-2.8 (1 H, m, 17-H), 2.9-3.1 (1 H, m, CHMe₂), 4.79 (1 H, d, ²J 18.1 Hz, 21-H^a), 4.97 (1 H, d, ²J 18.1 Hz, 21-H^b), 5.22 (2 H, d, ³J 6.1 Hz, Cymol-3-H/5-H), 5.3-5.4 (1 H, m, 3 H), 5.44 (2 H, d, ³J 6.1 Hz, Cymol-2-H/6-H), 5.86 (1 H, s, 22-H), 7.81 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, 3'-H, 5'-H), 9.21 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, 2'-H, 6'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 15.8 (C-18), 18.2 (Cymol-Me), 21.2 (C-7, C-11), 22.3 (CHMe₂), 23.9 (C-19), 25.1 (C-2), 26.3 (C-6), 26.9 (C-16), 30.4, 30.7 (C-1, CHMe₂, C-4), 33.2 (C-15), 35.3 (C-9), 35.7 (C-10), 37.2 (C-5), 39.9 (C-12), 41.8 (C-8), 49.6 (C-13), 50.8 (C-17), 73.0, 73.4 (C-3, C-21), 82.4 (Cymol-C-3/C-5), 83.0 (Cymol-C-2/C-6), 85.5 (C-14), 97.3 (Cymol-C-1), 103.9 (Cymol-C-4), 117.8 (C-22), 123.4 (C-3', C-5'), 139.5 (C-3'), 155.7 (C-2', C-6'), 163.1 (CO₂), 174.3, 174.4 (C-23, C-20); *m/z* (EI) 552 (9), 496 (8), 338 (100), 323 (35), 284 (65), 228 (33), 213 (35), 105 (74), 91 (67), 79 (55).

4-[4'-Bis(chlorethyl)aminophenyl]buttersäure-14-hydroxy-5 β ,14 β -card-20(22)-enolid-3 β -ylester (**246b**)



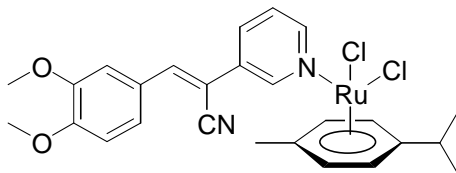
Summenformel: C₃₇H₅₁Cl₂NO₅

Molekulargewicht: 660.72 g/mol

Analog zur Synthese von **237a** wurde **246b** aus Chlorambucil (82 mg, 0.27 mmol), Et₃N (45 μ l, 0.33 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (50 μ l, 0.33 mmol), Digitoxigenin (100 mg, 0.27 mmol) und DMAP (69 mg, 0.56 mmol) erhalten. Ausbeute: 161 mg (0.24 mmol, 90%); farbloser Feststoff; Smp. 141-142°C; $R_f = 0.49$ (Essigester/*n*-Hexan/Et₃N 1:1:0.01); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3534, 2936, 1735, 1717, 1630, 1615, 1518, 1444, 1363, 1276, 1214, 1175, 1147, 1025; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.77 (3 H, s, 18-H), 0.89 (3 H, s, 19-H), 1.0-2.1 (23 H, m, Steroid-H, Butyl-CH₂), 2.26 (2 H, t, ³*J* 7.2 Hz, Butyl-CH₂), 2.46 (2 H, t, ³*J* 7.9 Hz, Butyl-CH₂), 2.7-2.8 (1 H, m, 17-H), 3.6-3.8 (8 H, m, 2 x N(CH₂)₂Cl), 4.09 (1 H, s, OH), 4.8-5.0 (3 H, m, 3-H, 21-H), 5.91 (1 H, s, 22-H), 6.66 (2 H, d, ³*J* 8.7 Hz, Ph), 7.01 (2 H, d, ³*J* 8.7 Hz, Ph); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 15.7 (C-18), 20.8, 20.9 (C-7, C-11), 23.6 (C-19), 24.4 (C-2), 26.2 (C-6), 26.4 (C-16), 26.7 (Butyl-CH₂), 30.0 (C-1), 30.4 (C-4), 32.2 (C-15), 33.2, 33.4 (Butyl-CH₂), 34.7 (C-9), 34.8 (C-10), 36.8 (C-5), 38.5 (C-12), 40.9 (C-8), 41.1 (Ethyl-CH₂), 49.4 (C-13), 50.2 (C-17), 52.2 (Ethyl-CH₂), 69.8 (C-3), 73.1 (C-21), 83.7 (C-14), 111.9 (Ph), 116.2 (C-22), 129.3 (Ph), 129.5 (Ph^q), 144.5 (Ph^q), 172.1 (CO₂), 173.8 (C-23), 176.3 (C-20); *m/z* (EI) 659 (50) [M⁺(³⁵Cl)], 610 (100), 304 (17), 254 (51), 203 (33); HR-MS (EI-MS) für C₃₇H₅₁³⁵Cl₂NO₅: ber. 659.31443, gef. 659.31440.

3.20. Ruthenium(II)-Komplexe mit EGFR-Inhibitoren

Dichlorido(η^6 -*p*-cymol)[3-(3',4'-dimethoxyphenyl)-2-(pyridin-3''-yl)-acrylnitril]ruthenium(II) (**248a**)

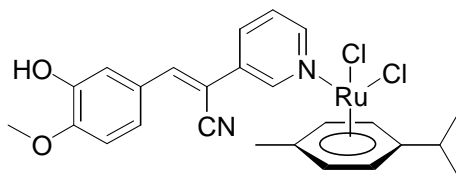


Summenformel: C₂₆H₂₈Cl₂N₂O₂Ru

Molekulargewicht: 572.53 g/mol

Verbindung **247a** (61 mg, 0.23 mmol) und [Ru(η^6 -Cymol)Cl₂]₂ (70 mg, 0.11 mmol) wurden in DCM (5 ml) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Mischung aus Essigester/*n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und die Suspension 5 min lang gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 112 mg (0.20 mmol, 86%); gelber Feststoff; Smp. 120°C (zers.); C₂₆H₂₈Cl₂N₂O₂Ru berechnet: C, 54.5; H, 4.93; N, 4.89%. Gefunden: C, 54.5; H, 4.90; N, 4.87%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2961, 2868, 2844, 2208, 1588, 1567, 1515, 1465, 1428, 1369, 1327, 1276, 1243, 1166, 1147, 1038, 1020, 907, 852, 803, 689; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (6 H, d, ³J 7.0 Hz, CHMe₂), 2.10 (3 H, s, Cymol-Me), 2.9-3.1 (1 H, m, CHMe₂), 3.92 (3 H, s, OMe), 3.93 (3 H, s, OMe), 5.25 (2 H, d, ³J 6.0 Hz, Cymol-3-H/5-H), 5.46 (2 H, d, ³J 6.0 Hz, Cymol-2-H/6-H), 6.90 (1 H, d, ³J 8.5 Hz, 6'-H), 7.2-7.5 (2 H, m, 5''-H, 5'-H), 7.52 (1 H, s, 3-H), 7.65 (1 H, s, 2'-H), 7.8-7.9 (1 H, m, 4''-H), 8.89 (1 H, d, ³J 5.6 Hz, 6''-H), 9.23 (1 H, s, 2''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 18.2 (Me), 22.3 (CHMe₂), 30.7 (CHMe₂), 56.0 (OMe), 82.3 (Cymol-C-3/C-5), 82.7 (Cymol-C-2/C-6), 97.1 (Cymol-C-1), 102.8 (C-2), 103.7 (Cymol-C-4), 111.0 (C-6'), 111.1 (C-2'), 124.6 (C-5'), 125.6 (C-5''), 125.9 (C-1'), 132.1 (C-3''), 134.7 (C-4''), 145.6 (C-3), 149.0 (C-4'), 151.5 (C-2''), 152.1 (C-3'), 154.1 (C-6''); *m/z* (EI) 577 (6), 306 (14), 266 (100), 179 (36), 119 (26), 91 (33), 39 (43).

Dichlorido(η^6 -*p*-cymol)[3-(3'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-2-(pyridin-3''-yl)-acrylnitril]ruthenium(II) (**248b**)

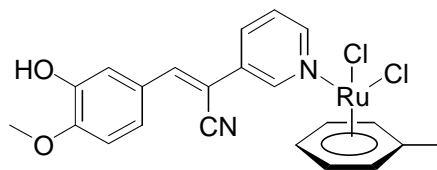


Summenformel: C₂₅H₂₆Cl₂N₂O₂Ru

Molekulargewicht: 558.50 g/mol

Verbindung **247b**^[157] (58 mg, 0.23 mmol) wurde in DCM (5 ml) mit Hilfe einiger Tropfen Methanol gelöst und [Ru(η^6 -Cymol)Cl₂]₂ (70 mg, 0.11 mmol) wurde zugefügt. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Mischung aus Essigester/*n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und die Suspension 5 min lang gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 119 mg (0.21 mmol, 91%); gelber Feststoff; Smp. 190°C (zers.); C₂₅H₂₆Cl₂N₂O₂Ru berechnet: C, 53.8; H, 4.69; N, 5.02%. Gefunden: C, 53.9; H, 4.67; N, 5.04%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3236, 2949, 2207, 1602, 1573, 1535, 1437, 1374, 1320, 1310, 1269, 1211, 1192, 1137, 1033, 937, 890, 873, 821, 794; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/MeOD): δ 1.27 (6 H, d, ³J 6.9 Hz, CHMe₂), 2.04 (3 H, s, Cymol-Me), 2.8-3.0 (1 H, m, CHMe₂), 3.90 (3 H, s, OMe), 5.29 (2 H, d, ³J 6.0 Hz, Cymol-3-H/5-H), 5.50 (2 H, d, ³J 6.0 Hz, Cymol-2-H/6-H), 6.89 (1 H, d, ³J 8.5 Hz, 6'-H), 7.3-7.4 (2 H, m, 5''-H, 5'-H), 7.47 (2 H, s, 3-H, 2'-H), 7.9-8.0 (1 H, m, 4''-H), 8.89 (1 H, d, ³J 5.6 Hz, 6''-H), 9.20 (1 H, s, 2''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃/MeOD): δ 17.9 (Me), 22.0 (CHMe₂), 30.6 (CHMe₂), 55.7 (OMe), 81.9 (Cymol-C-3/C-5), 82.8 (Cymol-C-2/C-6), 97.4 (Cymol-C-1), 102.5 (C-2), 103.4 (Cymol-C-4), 111.0 (C-6'), 115.3 (C-2'), 123.6 (C-5'), 124.3 (C-5''), 125.9 (C-1'), 132.2 (C-3''), 134.8 (C-4''), 145.8 (C-3), 146.1 (C-3'), 150.6 (C-4'), 151.4 (C-2''), 153.8 (C-6''); *m/z* (EI) 252 (19), 233 (4), 223 (6), 205 (5), 134 (26), 119 (100), 115 (42), 105 (31), 91 (22), 78 (33).

Dichlorido[3-(3'-hydroxy-4'-methoxyphenyl)-2-(pyridin-3''-yl)-acrylnitril](η^6 -toluol)-ruthenium (II) (248c)



Summenformel: C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₂Ru

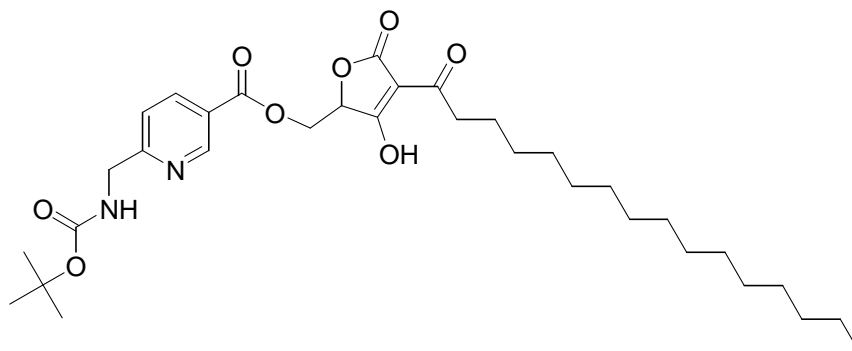
Molekulargewicht: 516.42 g/mol

Analog zu Verbindung **248b** wurde **248c** aus **247b** (58 mg, 0.23 mmol) und [Ru(η^6 -Toluol)Cl₂]₂ (60 mg, 0.11 mmol) in DCM/Methanol erhalten. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig DCM gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 101 mg (0.20 mmol, 87%); gelber Feststoff; Smp. 220°C (zers.); C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₂Ru berechnet: C, 51.2; H, 3.90; N, 5.42%. Gefunden: C, 51.1; H, 3.92; N, 5.44%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3259, 3025, 2210, 1599, 1590, 1571, 1528, 1507, 1437, 1375, 1269, 1211, 1193, 1134, 1024, 857, 821, 695, 687; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 2.18 (3 H, s, Toluol-Me), 3.95 (3 H, s, OMe), 5.57 (2 H, d, ³J 5.5 Hz, Toluol-2-H/6-H), 5.7-5.9 (3 H, m, Toluol-3-H/4-H/5-H), 7.18 (1 H, d, ³J 8.5 Hz, 6'-H), 7.5-7.7 (3 H, m, 5''-H, 5'-H, 2'-H), 7.97 (1 H, s, 3-H), 8.3-8.4 (1 H, m, 4''-H), 9.08 (1 H, d, ³J 5.9 Hz, 6''-H), 9.41 (1 H, s, 2''-H), 9.69 (1 H, s, OH); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 18.4 (Me), 55.9 (OMe), 80.0 (Toluol-C-4), 81.5 (Toluol-C-2/C-6), 87.4 (Toluol-C-3/C-5), 100.5 (Toluol-C-1), 103.1 (C-2), 112.2 (C-6'), 115.7 (C-2'), 117.8 (CN), 123.8 (C-5'), 124.4 (C-5''), 126.8 (C-1'), 131.8 (C-3''), 134.9 (C-4''), 145.9 (C-3), 147.6 (C-3'), 151.5 (C-4'), 152.6 (C-2''), 155.2 (C-6''); *m/z* (EI) 252 (90), 223 (24), 205 (26), 91 (100), 36 (28).

3.21. Tetronsäure-Platin(II)-Konjugate

3.21.1. Synthese der Nicotinsäureester (251)

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure(3-hexadecanoyldihydrofuran-2,4-dion-5-yl)methylester (**251a**)

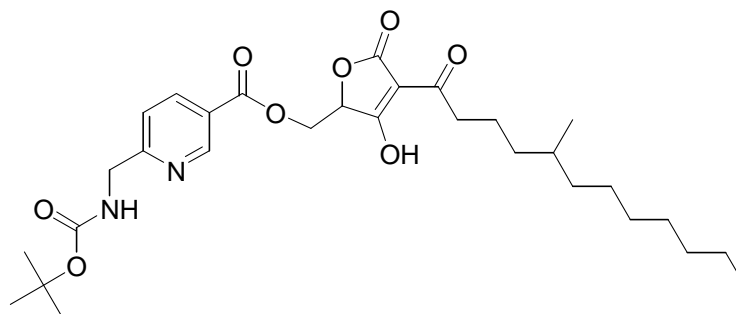


Summenformel: C₃₃H₅₀N₂O₈

Molekulargewicht: 602.77 g/mol

6-*tert.*-Butoxycarbonylaminomethylnicotinsäure **159** (60 mg, 0.24 mmol) wurde in trockenem DMF (1 ml) gelöst und mit Et₃N (42 µl, 0.30 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (49 µl, 0.30 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus racemischem RK-682^[166] (**249a**, 85 mg, 0.23 mmol) und DMAP (59 mg, 0.48 mmol) in trockenem DMF/Toluol (10 mL, 1:9) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit MeOH/CH₂Cl₂ (1:9) und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/Methanol 95:5, v/v) gereinigt. Ausbeute: 60 mg (0.10 mmol, 43%). Gelbes Öl; *R*_f = 0.46 (CH₂Cl₂/Methanol, 95:5); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3356, 2922, 2853, 1719, 1638, 1466, 1276, 1164, 1127; ¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 0.8-1.0 (3 H, m, Me), 1.2-1.6 (35 H, m, CMe₃, CH₂), 2.7-2.8 (2 H, m, 8-H), 4.3-4.4 (2 H, m, CH₂N), 4.5-4.8 (3 H, m, 5-H, CH₂O), 7.4-7.5 (1 H, m, 5'-H), 8.2-8.3 (1 H, m, 4'-H), 8.92 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, MeOD): δ 14.6 (Me), 23.9, 26.3, 28.9 (CMe₃), 30.6, 30.9, 31.0, 31.8, 33.2, 37.1, 46.8 (CH₂N), 61.3 (CH₂O), 80.7 (CMe₃), 99.8 (C-3), 122.1 (C-5'), 125.9 (C-3'), 139.5 (C-4'), 151.1 (C-2'), 158.6 (OCON), 165.0 (C-6'), 165.8 (CO₂), 172.6 (C-2), 189.8 (CO), 195.6 (C-4); *m/z* (EI) 350 (2), 197 (29), 179 (12), 153 (15), 123 (13), 78 (6), 57 (100).

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure[3-(5''-methyl)dodecanoyldihydrofuran-2,4-dion-5-yl]methylester (**251b**)

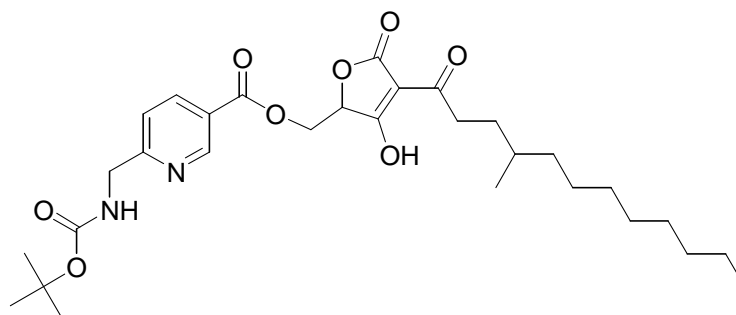


Summenformel: C₃₀H₄₄N₂O₈

Molekulargewicht: 560.69 g/mol

Analog zur Synthese von **251a** wurde Verbindung **251b** (28 mg, 0.054 mmol, 30%) aus **159** (46 mg, 0.18 mmol), Et₃N (25 µl, 0.18 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (29 µl, 0.18 mmol), 5-Hydroxymethyl-3-(5'-methyl)dodecanoyl)tetransäure (**249b**, 60 mg, 0.18 mmol) und DMAP (44 mg, 0.36 mmol) erhalten. Gelbes Öl; *R_f* = 0.39 (CH₂Cl₂/Methanol, 95:5); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2924, 1728, 1638, 1467, 1276, 1161; ¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 1.8-2.0 (6 H, m, Me), 1.0-1.7 (26 H, m, CMe₃, CHMe, CH₂), 2.7-2.8 (2 H, m, 8-H), 4.3-4.4 (2 H, m, CH₂N), 4.4-4.9 (3 H, m, 5-H, CH₂O), 7.4-7.5 (1 H, m, 5'-H), 8.2-8.3 (1 H, m, 4'-H), 8.93 (1 H, s, 2'-H). *m/z* (EI) 207 (65), 109 (53), 74 (100).

6'-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure[3-(4''-methyl)dodecanoyldihydrofuran-2,4-dion-5-yl]methylester (**251c**)



Summenformel: C₃₀H₄₄N₂O₈

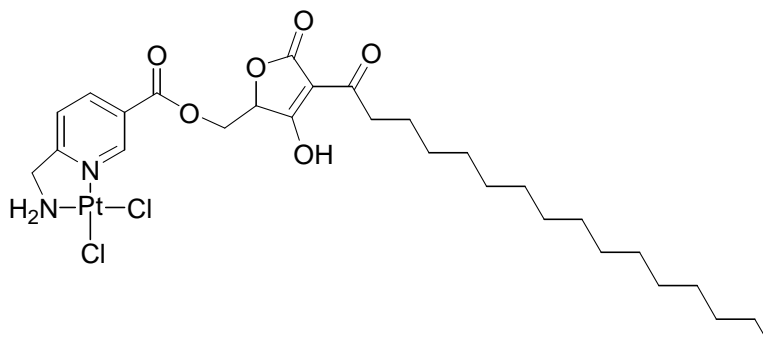
Molekulargewicht: 560.69 g/mol

Analog zur Synthese von **251a** wurde Verbindung **251c** (50 mg, 0.098 mmol, 28%) aus **159** (96 mg, 0.36 mmol), Et₃N (67 µl, 0.38 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (79 µl, 0.38 mmol), 5-Hydroxymethyl-3-(4'-methyl)dodecanoyl)tetransäure (**249c**, 105 mg, 0.38 mmol)

und DMAP (94 mg, 0.76 mmol) erhalten. Braunes Öl, 1:1 Gemisch der Tautomeren; $R_f = 0.65$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}$, 95:5); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3335, 3072, 2955, 2925, 2854, 1718, 1632, 1463, 1384, 1272, 1254; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.8-1.7 (32 H, m), 2.7-2.9 (2 H, m), 4.3-4.4 (2 H, m, CH_2N), 4.5-4.9 (3 H, m, 5-H, CH_2O), 5.1-5.2 (1 H, m, NH), 8.09 (1 H, m, 5'-H), 8.23 (1 H, m, 4'-H^a), 8.35 (1 H, m, 4'-H^b), 8.90 (1 H, s, 2'-H^a), 9.03 (1 H, s, 2'-H^b); m/z (EI) 423 (1), 366 (1), 230 (1), 207 (66), 109 (51), 74 (100).

3.21.2. Synthese der Platinkomplexe (252)

cis-[6'-Aminomethylnicotinsäure(3-hexadecanoyldihydrofuran-2,4-dion-5-yl)methylester]dichloridoplatin(II) (252a)



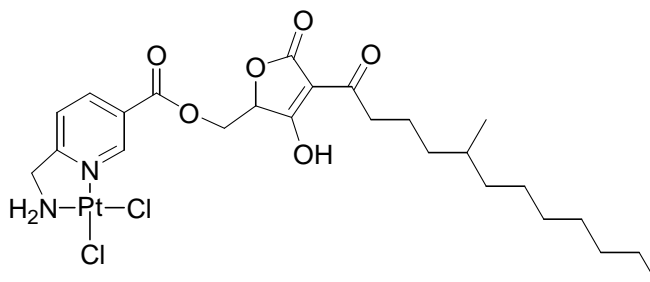
Summenformel: $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{Pt}$

Molekulargewicht: 768.66 g/mol

251a (58 mg, 0.1 mmol) wurde mit 4 M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand in $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (10 ml, 1:1) gelöst, mit K_2PtCl_4 (41 mg, 0.1 mmol) versetzt und der ausfallende farblose Feststoff durch Zugabe von THF gelöst. Der pH-Wert wurde mit wässriger NaOH-Lösung auf 4 eingestellt und 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene gelbe Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser, Aceton und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 28 mg (0.04 mmol, 40%); gelber Feststoff; Smp. 235 °C (zers.); $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_6\text{Pt}$ berechnet: C, 43.8; H, 5.51; N, 3.64%. Gefunden: C, 43.9; H, 5.53; N, 3.64%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3447, 3222, 2921, 2852, 1721, 1630, 1466, 1296, 1275, 1134, 752; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 0.8-0.9 (3 H, m, Me), 1.2-1.6 (26 H, m), 4.2-4.8 (5 H, m, 5-H, CH_2N , CH_2O), 6.2-6.5 (2 H, m, NH_2), 7.88 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 5'-H), 8.57 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 9.62 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 13.9 (Me), 22.8, 25.1, 25.6, 32.0, 39.2, 53.8 (CH_2N), 66.6 (CH_2O), 78.1 (C-5), 97.1 (C-3), 122.6 (C-5'), 126.5 (C-3'), 138.6 (C-4'),

148.3 (C-2'), 163.3 (C-6'), 171.5 (CO₂), 174.7 (C-2), 192.9 (CO), 196.5 (C-4); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2449; *m/z* (EI) 350 (35), 154 (44), 139 (24), 55 (35), 43 (100).

cis-{6'-Aminomethylnicotinsäure[3-(5''-methyl)dodecanoyldihydrofuran-2,4-dion-5-yl]methylester}dichloridoplatin(II) (**252b**)

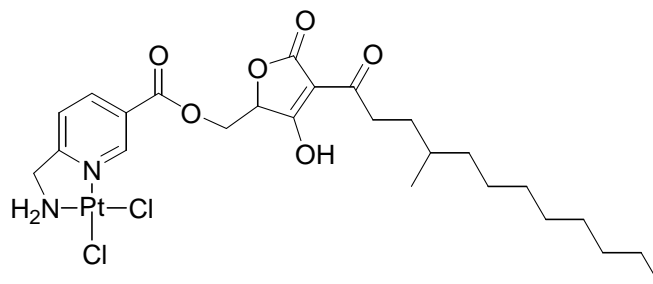


Summenformel: C₂₅H₃₆Cl₂N₂O₆Pt

Molekulargewicht: 726.58 g/mol

Analog zur Synthese von **252a** wurde Verbindung **252b** (10 mg, 0.014 mmol, 39%) aus **251b** (20 mg, 0.036 mmol) und K₂PtCl₄ (15 mg, 0.036 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 235 °C (zers.); C₂₅H₃₆Cl₂N₂O₆Pt berechnet: C, 41.3; H, 4.99; N, 3.86%. Gefunden: C, 41.2; H, 4.97; N, 3.85%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2925, 1725, 1635, 1461, 1276, 1132, 753; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 0.8-0.9 (6 H, m, Me), 1.0-1.7 (17 H, m), 4.3-4.9 (5 H, m, 5-H, CH₂N, CH₂O), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.88 (1 H, m, 5'-H), 8.57 (1 H, m, 4'-H), 9.68 (1 H, s, 2'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 14.7 (Me), 20.2 (Me), 23.5, 26.4, 28.0, 30.9, 32.8, 33.7, 38.0, 54.5 (CH₂N), 68.3 (CH₂O), 84.5 (C-5), 102.0 (C-3), 123.4 (C-5'), 127.3 (C-3'), 139.4 (C-4'), 149.1 (C-2'), 163.3 (C-6'), 172.1 (CO₂), 174.4 (C-2), 189.5 (CO), 195.3 (C-4); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2446; *m/z* (EI) 154 (35), 139 (20), 98 (16), 55 (47), 41 (100).

cis-{6'-Aminomethylnicotinsäure[3-(4''-methyl)dodecanoyldihydrofuran-2,4-dion-5-yl]methylester}dichloridoplatin(II) (**252c**)



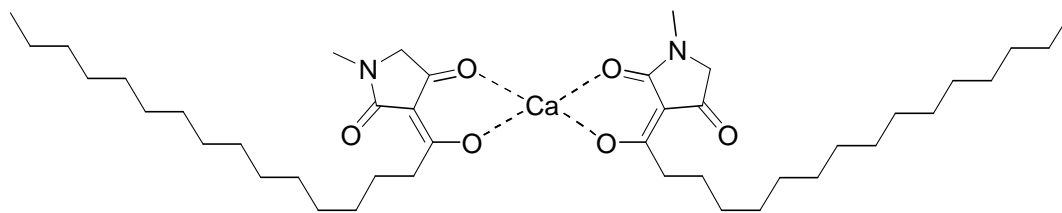
Summenformel: $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_6Pt$

Molekulargewicht: 726.58 g/mol

Analog zur Synthese von **252a** wurde Verbindung **252c** (14 mg, 0.019 mmol, 25%) aus **251c** (40 mg, 0.078 mmol) und K_2PtCl_4 (32 mg, 0.078 mmol) erhalten. Gelber Feststoff; Smp. 230 °C (zers.); $C_{25}H_{36}Cl_2N_2O_6Pt$ berechnet: C, 41.3; H, 4.99; N, 3.86%. Gefunden: C, 41.4; H, 5.02; N, 3.87%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3478, 3200, 2923, 2852, 1723, 1635, 1465, 1293, 1275, 1131, 752; 1H -NMR (300 MHz, $DMF-d_7$): δ 0.8-1.6 (23 H, m), 2.7-2.9 (2 H, m), 4.3-4.4 (2 H, m, CH_2N), 4.5-4.8 (3 H, m, 5-H, CH_2O), 6.31 (2 H, m, NH_2), 7.85 (1 H, d, $^3J = 8.2$ Hz, 5'-H), 8.55 (1 H, d, $^3J = 8.2$ Hz, 4'-H), 9.65 (1 H, s, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $DMF-d_7$): δ 13.7 (Me), 19.3 (Me), 22.5, 27.0, 32.1, 33.1, 36.9, 53.5 (CH_2N), 66.3 (CH_2O), 77.8 (C-5), 96.8 (C-3), 122.4 (C-5'), 126.3 (C-3'), 138.4 (C-4'), 148.1 (C-2'), 163.0 (C-6'), 171.1 (CO_2), 174.5 (C-2), 192.6 (CO), 196.5 (C-4); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, $DMF-d_7$): δ 2445; m/z (EI) 568 (28), 255 (27), 223 (6), 203 (6), 129 (6), 92 (19), 44 (88), 40 (100).

3.22. Metall-Komplexe von Melophtinen

Bis(Melophtinato A)calcium(II) (257a)

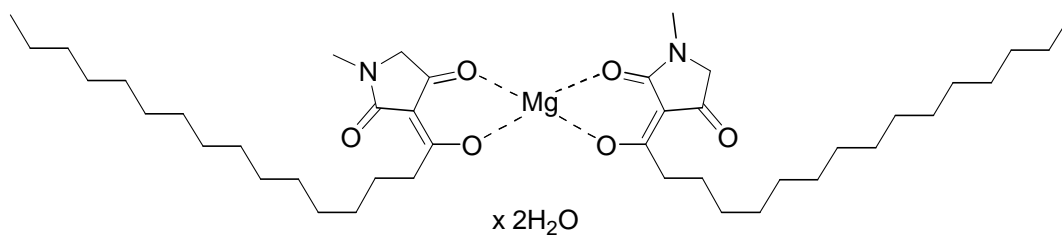


Summenformel: $C_{42}H_{72}CaN_2O_6$

Molekulargewicht: 741.13 g/mol

Melophtin A (40 mg, 0.114 mmol) wurde in Methanol (5 ml) gelöst und eine Suspension von $CaCO_3$ (5.7 mg, 0.057 mmol) in Wasser (2 ml) wurde langsam per Spritze zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 40 mg (0.054 mmol, 95%); farbloser Feststoff; Smp. 155°C; $C_{42}H_{72}CaN_2O_6$ berechnet: C, 68.1; H, 9.79; N, 3.78%. Gefunden: C, 68.0; H, 9.77; N, 3.76%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2919, 2851, 1657, 1597, 1488, 1467, 1239, 1024, 994, 889, 779, 720; 1H -NMR (300 MHz, Aceton- d_6 /DMSO- d_6): δ 0.8-0.9 (3 H, m, CH_2Me), 1.2-1.3 (24 H, m, CH_2), 1.4-1.6 (2 H, m, CH_2), 2.73 (2 H, t, 3J 6.2 Hz, CH_2), 2.83 (3 H, s, NMe), 3.48 (2 H, s, 5-H); m/z (EI) 399 (16), 216 (43), 203 (100).

Bis(Melophtinato A)magnesium(II) x 2H₂O (257b)



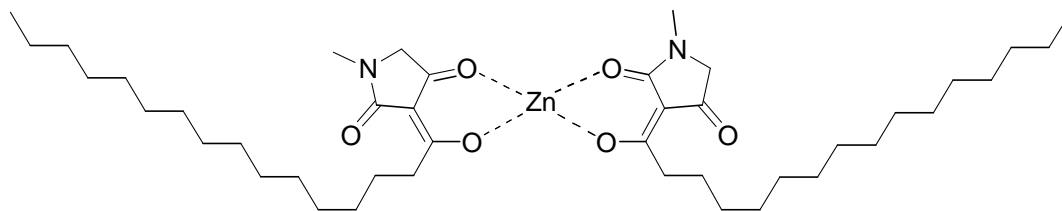
Summenformel: $C_{42}H_{76}N_2O_8Mg$

Molekulargewicht: 761.38 g/mol

Analog zur Synthese von **257a** wurde **257b** aus $Mg(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ (12.2 mg, 0.057 mol) und Melophtin A (40 mg, 0.114 mmol) erhalten. Ausbeute: 38 mg (0.053 mmol, 93%); gelber Feststoff; Smp. 208-210°C (zers.); $C_{42}H_{76}N_2O_8Mg$ berechnet: C, 66.3; H, 10.1; N, 3.9%. Gefunden: C, 66.2; H, 9.9; N, 3.8%. TGA: H_2O -Gehalt berechnet: 4.73%. Gefunden: 4.54%. UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 244 (4.23), 283 (4.31); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3398, 2916, 2849, 1647,

1590, 1536, 1494, 1466, 1412, 1243, 1023, 1003, 768, 719; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.8-0.9 (3 H, m, CH_2Me), 1.1-1.3 (24 H, m, CH_2), 1.3-1.5 (2 H, m, CH_2), 2.6-2.8 (5 H, m, CH_2 , NMe), 3.48 (2 H, s, 5-H); m/z (EI) 726 (7), 725 (7), 724 (10) [$\text{M}^+ - 2\text{H}_2\text{O}$], 543 (6), 542 (7), 541 (11), 529 (7), 528 (16), 359 (7), 332 (10), 258 (10), 239 (9), 155 (18), 140 (17), 57 (42), 55 (32), 43 (100).

Bis(Melophlinato A)zink(II) (257c)

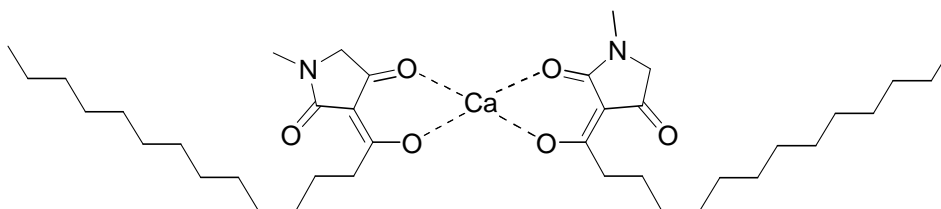


Summenformel: $\text{C}_{42}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_6\text{Zn}$

Molekulargewicht: 766.43 g/mol

Analog zur Synthese von **257a** wurde **257c** aus $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (12.5 mg, 0.057 mol) und Melophlin A (40 mg, 0.114 mmol) erhalten. Ausbeute: 40 mg (0.052 mmol, 91%); gelber Feststoff; Smp. 130-132°C; $\text{C}_{42}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_6\text{Zn}$ berechnet: C, 65.8; H, 9.5; N, 3.9; Zn, 8.5%. Gefunden: C, 65.6; H, 9.6; N, 3.8; Zn, 8.4%; UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 242 (4.21), 284 (4.29); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2917, 2850, 1675, 1649, 1583, 1499, 1467, 1411, 1242, 1002, 766, 720; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 0.8-0.9 (3 H, m, CH_2Me), 1.2-1.3 (24 H, m, CH_2), 1.4-1.5 (2 H, m, CH_2), 2.6-2.7 (2 H, m, CH_2), 2.80 (3 H, s, NMe), 3.52 (2 H, s, 5-H); m/z (EI) 768 (3), 764 (3) [M^+], 731 (4), 719 (9), 718 (24), 717 (39), 568 (6), 520 (12), 428 (9), 258 (15), 256 (15), 73 (24), 57 (64), 55 (50), 43 (100).

Bis(Melophlinato G)calcium(II) (257d)



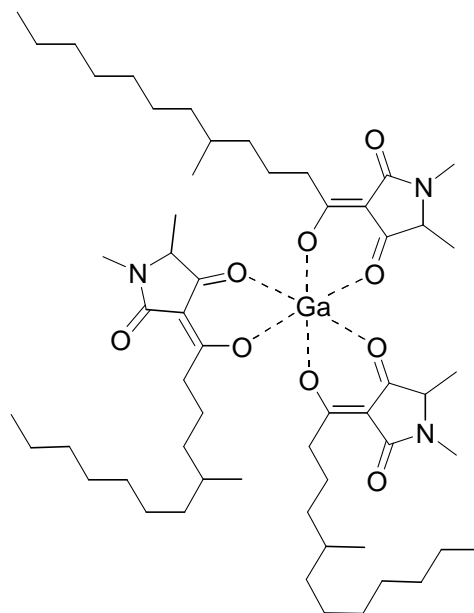
Summenformel: $\text{C}_{38}\text{H}_{64}\text{CaN}_2\text{O}_6$

Molekulargewicht: 685.02 g/mol

Analog zur Synthese von **257a** wurde **257d** aus CaCO_3 (5 mg, 0.05 mol) und Melophlin G (32.3 mg, 0.10 mmol) erhalten. Ausbeute: 24 mg (0.034 mmol, 68%); farbloser Feststoff;

Smp. 165°C; $C_{38}H_{64}CaN_2O_6$ berechnet: C, 66.6; H, 9.42; N, 4.09%. Gefunden: C, 66.5; H, 9.40; N, 4.11%. ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2920, 2851, 1658, 1596, 1546, 1482, 1467, 1241, 990, 889, 779, 721; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 0.8-0.9 (3 H, m, CH_2Me), 1.2-1.3 (20 H, m, CH_2), 1.4-1.5 (2 H, m, CH_2), 2.6-2.7 (2 H, m, CH_2), 2.76 (3 H, s, NMe), 3.44 (2 H, s, 5-H); m/z (EI) 672 (21), 324 (13), 168 (30), 155 (100), 140 (38), 44 (40).

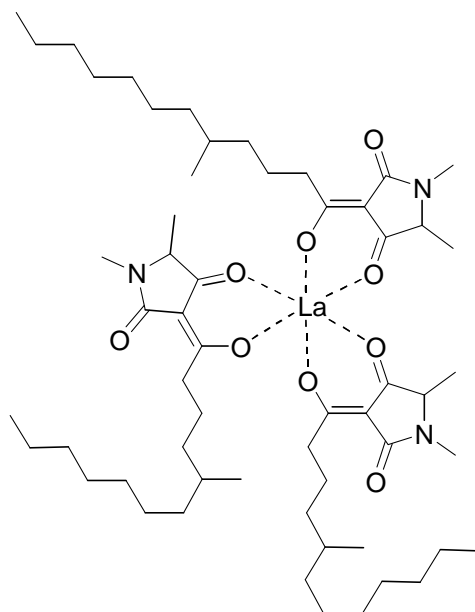
Tris(Melophlinato C)gallium(III) (258a)



Summenformel: $C_{57}H_{96}GaN_3O_9$

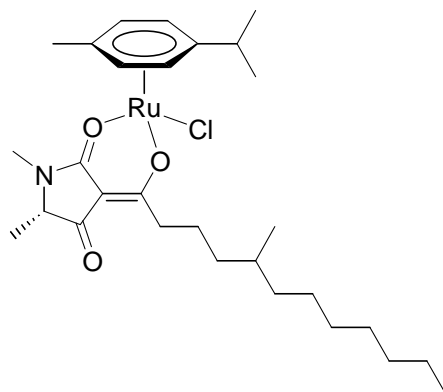
Molekulargewicht: 1037.13 g/mol

Analog zur Synthese von **257a** wurde **258a** aus $Ga(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (18 mg, 0.05 mol), Melophlin C (48 mg, 0.15 mmol) und Et_3N (21 μ l, 0.15 mmol) erhalten. Nach 30 min Rühren wurde das Lösungsmittel abdekantiert, der klebrige Rückstand in DCM aufgenommen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Ausbeute: 25 mg (0.024 mmol, 48%); farbloses Harz; $C_{57}H_{96}GaN_3O_9$ berechnet: C, 66.0; H, 9.2; N, 4.1; Ga, 6.7%. Gefunden: C, 65.8; H, 9.2; N, 3.9; Ga, 6.8%; UV (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 284 (4.15); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2955, 2923, 2854, 1695, 1644, 1585, 1497, 1399, 1226, 1068, 931, 794; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.7-0.8 (3 H, m, 5'-Me), 0.8-0.9 (3 H, m, 12'-Me), 1.0-1.5 (20 H, m, CH_2 , 5-Me, 3'-H), 2.6-3.0 (5 H, m, 2'-H, N-Me), 3.5-3.7 (1 H, m, 5-H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 14.1 (C-12'), 14.9 (5-Me), 19.4 (5'-Me), 22.7 (C-11'), 23.6 (C-3'), 27.1 (N-Me, C-7'), 29.4 (C-8'), 30.0 (C-10'), 31.9 (C-9'), 32.6 (C-2'), 36.7, 37.1, 37.5 (C-4'), 62.2 (C-5), 98.9 (C-3), 174.5 (C-2), 194.3 (C-1'), 195.6 (C-4); m/z (EI) 214 (8), 170 (27), 115 (50), 43 (100).

Tris(Melophlinato C)lanthan(III) (258b)Summenformel: $C_{57}H_{96}LaN_3O_9$

Molekulargewicht: 1106.32 g/mol

Analog zur Synthese von **257a** wurde **258b** aus $La(NO_3)_3 \times 6H_2O$ (21.4 mg, 0.05 mol), Melophlin C (48 mg, 0.15 mmol) und Et_3N (21 μ L, 0.15 mmol) erhalten. Nach 30 min Rühren wurde das Lösungsmittel abdekantiert, der Rückstand in DCM aufgenommen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Ausbeute: 44 mg (0.040 mmol, 80%); brauner Feststoff; Smp. 105-110°C (zers.); $C_{57}H_{96}LaN_3O_9$ berechnet: C, 61.9; H, 8.8; N, 3.8; La, 12.6%. Gefunden: C, 62.1; H, 8.9; N, 3.7; La, 12.7%; UV (MeOH) λ_{max} (log ϵ) 246 (4.13), 286 (4.27); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2955, 2923, 2854, 1674, 1650, 1586, 1484, 1397, 1225, 1068, 934; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.7-0.9 (6 H, m, 5'-Me, 12'-Me), 0.9-1.5 (20 H, m, CH_2 , 5-Me, 3'-H), 2.6-3.0 (5 H, m, 2'-H, N-Me), 3.3-3.6 (1 H, m, 5-H); ^{13}C -NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 14.1 (C-12'), 15.3 (5-Me), 19.4 (5'-Me), 22.7 (C-11', C-3'), 26.2 (N-Me), 27.2 (C-7'), 29.5 (C-8'), 30.1 (C-10'), 31.9 (C-9'), 32.9 (C-2'), 37.3 (C-4'), 61.0 (C-5), 101.0 (C-3), 173.2 (C-2), 195.2 (C-1', C-4); m/z (EI) 1105 (7), 1104 (18), 1103 (31) [M^+], 949 (9), 782 (37), 712 (23), 640 (9), 474 (7), 348 (11), 169 (41), 127 (51), 57 (68), 55 (62), 43 (100).

*Chlorido(η^6 -*p*-cymol)[(5*S*)-melophtinato C]ruthenium(II) (258c)*Summenformel: C₂₉H₄₆ClNO₃Ru

Molekulargewicht: 593.21 g/mol

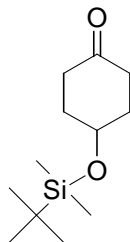
(5*S*)-Melophtin C (41.3 mg, 0.13 mmol) wurde in DMF (3 ml) gelöst und mit Et₃N (17.7 μ l, 0.13 mmol) versetzt. Nach 5 min rühren bei Raumtemperatur wurde [Ru(*p*-Cymol)Cl₂]₂ (39 mg, 0.064 mmol) zugegeben und die Lösung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der ölige Rückstand in DCM aufgenommen, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde in Cyclohexan aufgenommen, worauf nach kurzer Zeit ein Feststoff auszufallen begann. Der Feststoff wurde abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 60 mg (0.10 mmol, 78%); brauner Feststoff (Isomereingemisch a:b:c = 4:1:5); Smp. 67°C; C₂₉H₄₆ClNO₃Ru berechnet: C, 58.7; H, 7.8; N, 2.4; Ru, 17.0%. Gefunden: C, 58.8; H, 7.6; N, 2.2%; Ru, 17.1%; UV (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 230 (4.29), 286 (3.93); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2957, 2922, 2853, 1670, 1587, 1480, 1382, 1274, 1227, 1067, 1059, 1000, 933, 883; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.7-0.9 (6 H, m, 5'-Me, 12'-Me), 0.9-1.7 (26 H, m, CH₂, 5-Me, 3'-H, Cymol-CHMe₂), 2.2-2.3 (3 H, Cymol-Me), 2.6-3.1 (6 H, m, 2'-H, N-Me, Cymol -CHMe₂), 3.48 (1 H, q, ³J = 7.0 Hz, 5-H^a), 3.63 (1 H, q, ³J = 6.8 Hz, 5-H^b), 3.68 (1 H, q, ³J = 6.8 Hz, 5-H^c), 5.2-5.3 (2 H, m, Cymol-3-H, 5-H), 5.4-5.6 (2 H, m, Cymol-2-H, 6-H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (C-12'), 15.0, 15.5 (5-Me), 18.0 (Cymol-Me), 19.6 (5'-Me), 22.2, 22.3 (Cymol-CHMe₂), 22.7, 23.3 (C-11', C-3'), 26.4 (N-Me), 27.1, 27.2 (C-7'), 29.4 (C-8'), 30.0 (C-10'), 30.8 (CHMe₂), 31.9 (C-9'), 32.7, 32.8 (C-2'), 36.8, 37.1 (C-4'), 58.8, 62.0 (C-5), 78.6, 78.8, 78.9, 79.0 (Cymol-C-3/C-5), 82.4, 82.5, 82.6, 82.7, 83.2 (Cymol-C-2/C-6), 96.3, 97.6 (Cymol-C-1), 99.0, 99.8 (C-3), 103.1 (Cymol-C-4), 169.2, 172.5 (C-2), 193.9, 194.1, 194.3, 194.4, 194.5, 195.1 (C-1', C-4); *m/z* (EI) 593 (4), 591 (2), 590 (3) [M⁺], 559 (5), 557 (6), 556 (8), 555 (7), 430 (5), 269 (6), 134 (13), 119 (100), 91 (33).

3.23. Beiträge zur Synthese von Spirocyclopropan-Konjugaten mit alkylierenden und metallierenden Verbindungen

3.23.1. Synthese eines hydroxyfunktionalisierten α -Spirocyclopropylketons und Versuch der Umsetzung zu einem Platinkomplex

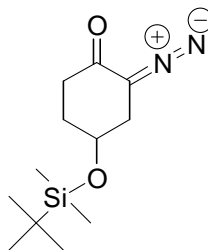
4-O-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-cyclohexanon (**260**)



Summenformel: $C_{12}H_{23}O_2Si$

Molekulargewicht: 227.40 g/mol

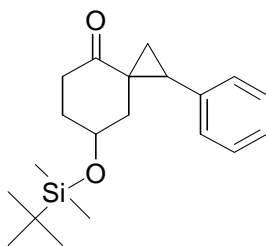
4-Hydroxycyclohexanon (800 mg, 7.02 mmol) wurde in trockenem DMF (6 ml) gelöst und mit DMAP (283 mg, 2.32 mmol), Triethylamin (1.17 ml, 8.42 mmol) und TBDMSCl (1.16 g, 7.7 mmol) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit DCM verdünnt und die organische Phase mit Wasser und NH_4Cl -Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 940 mg (4.12 mmol, 59%); farbloses Öl; $R_f = 0.35$ (Essigester/*n*-Hexan 1:9); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2935, 2929, 2886, 2857, 1718, 1251, 1100, 1042; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.07 (6 H, s, $SiMe_2$), 0.90 (9 H, s, $SiCMe_3$), 1.8-2.0 (4 H, m, 3-H, 5-H), 2.2-2.3 (2 H, m, 2- H_b , 6- H^b), 2.5-2.7 (2 H, m, 2- H^a , 6- H^a), 4.0-4.2 (1 H, m, 4-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ -4.6 ($SiMe_2$), 18.3 ($SiCMe_3$), 26.0 ($SiCMe_3$), 34.4 (C-3, C-5), 37.1 (C-2, C-6), 66.2 (C-4), 212.1 (C-1).

4-*O*-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-2-diazocyclohexanon (**262**)Summenformel: C₁₂H₂₂N₂O₂Si

Molekulargewicht: 254.41 g/mol

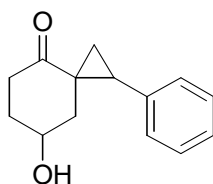
Verbindung **260** (940 mg, 4.12 mmol) wurde in trockenem THF (10 ml) gelöst und unter Eiskühlung einer Suspension von Natriumethanolat (480 mg, 7.08 mmol) in THF (10 ml) zugetropft. Anschließend wurde Ameisensäureethylester (663 μ l, 8.24 mmol) zugegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde zugegeben und mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wurde unter Eiskühlung mit 1N HCl neutralisiert und nochmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Das erhaltene Rohprodukt wurde direkt weiterverarbeitet. Ausbeute: 526 mg (2.05 mmol, 50%); gelbes Öl.

Das Zwischenprodukt (526 mg, 2.05 mmol) wurde in trockenem DCM (20 ml) gelöst und mit Triethylamin (1.4 ml) und *p*-Toluolsulfonsäureazid (0.92 g) versetzt. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der Ansatz mit DCM verdünnt und mit Eiswasser versetzt. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 209 mg (0.82 mmol, 40%); gelbes Öl; $R_f = 0.67$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2952, 2929, 2896, 2078, 1628, 1328, 1251, 1079, 834, 773; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.07 (6 H, s, SiMe₂), 0.87 (9 H, s, SiCMe₃), 1.8-1.9 (2 H, m, 5-H), 2.2-2.4 (1 H, m, 6-H^b), 2.5-2.7 (2 H, m, 3-H^b, 6-H^a), 2.8-2.9 (1 H, m, 3-H^b), 4.1-4.2 (1 H, m, 4-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ -4.8 (SiMe₂), 18.0 (SiCMe₃), 25.7 (SiCMe₃), 30.3 (C-6), 30.9 (C-2), 33.1 (C-3, C-5), 64.6 (C-4), 193.6 (C-1).

7-*O*-(*tert.*-Butyldimethylsilyloxy)-1-phenyl-spiro[2.5]octan-4-on (**263**)Summenformel: C₂₀H₃₀O₂Si

Molekulargewicht: 330.55 g/mol

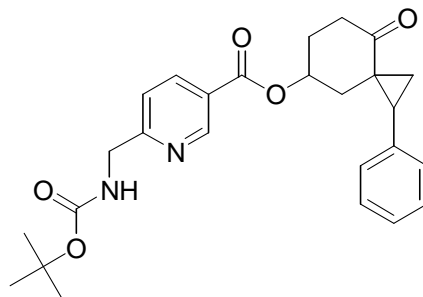
Verbindung **262** (200 mg, 0.78 mmol) wurde unter Argon in Styrol (5 ml) gelöst und mit Rh₂(OAc)₄ (34.5 mg, 0.078 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Styrol im Vakuum entfernt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Das Produkt liegt als Diastereomerenpaar (A und B) vor. Ausbeute: 159 mg (0.48 mmol, 62%); gelbes Öl, $R_f = 0.70$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2952, 2928, 2856, 1689, 1251, 1100, 1081, 697; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -0.25 (3 H, s, SiMe^A), -0.21 (3 H, s, SiMe^A), -0.15 (3 H, s, SiMe^B), -0.05 (3 H, s, SiMe^B), 0.75 (6 H, s, SiCMe^A), 0.78 (6 H, s, SiCMe^B), 1.0-1.6 (1 H, m, 2-H^b), 1.46 (1 H, d, ³*J* 9.0 Hz, 8-H^{Ab}), 1.50 (1 H, d, ³*J* 9.0 Hz, 8-H^{Aa}), 1.5-1.6 (2 H, m, 2-H^{Aa}, 8-H^{Ba}), 1.8-2.1 (3 H, m, 2-H^{Ba}, 5-H), 2.3-2.5 (2 H, m, 8-H^{Bb}, 6-H^b), 2.5-2.6 (1 H, m, 1-H^B), 2.6-2.8 (3 H, m, 6-H^A, 8-H^{Ba}), 2.8-3.0 (1 H, m, 1-H^A), 3.7-3.8 (1 H, m, 7-H^B), 4.0-4.2 (1 H, m, 7-H^A), 7.1-7.4 (5 H, m, Phenyl-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ -5.1 (SiMe^A), -4.8 (SiMe^B), 18.0 (SiCMe₃), 19.1 (C-2^B), 25.7 (C-2^A), 25.8 (SiCMe₃), 32.0 (C-5^A), 32.5 (C-5^B, C-3), 33.9 (C-1^A), 34.7 (C-1^B), 35.9 (C-6), 36.4 (C-8^A), 36.7 (C-8^B), 66.7 (C-7^B), 67.2 (C-7^A), 126.6, 127.0, 128.3, 129.1 (Phenyl-CH), 136.6 (Phenyl-C^q), 209.7 (C-4); *m/z* (EI) 330 (13) [M⁺], 273 (77), 181 (100), 172 (43), 91 (53), 75 (93).

7-Hydroxy-1-phenyl-spiro[2.5]octan-4-on (**264**)Summenformel: C₁₄H₁₆O₂

Molekulargewicht: 216.28 g/mol

Verbindung **263** (159 mg, 0.45 mmol) wurden in trockenem THF (2 ml) gelöst und mit 1M TBAF/THF (0.91 ml, 0.91 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 57 mg (0.27 mmol, 59%); farbloses Öl; $R_f = 0.39$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3410, 2939, 2903, 2866, 1682, 1296, 1242, 1136, 1048, 697; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.1-1.2 (1 H, m, 2- H^b), 1.4-1.5 (2 H, m, 8- H^{Ab} , 6- H^{Bb}), 1.6-1.8 (3 H, 2- H^{Aa} , 6- H^{Ba} , 8- H^{Aa}), 1.8-2.0 (3 H, m, 2- H^{Ba} , 5-H) 2.0-2.1 (2 H, m, 5- H^{Aa} , 6- H^{Ba}), 2.3-2.5 (2 H, m, 8- H^{Bb} , 6- H^{Ab}), 2.5-2.7 (3 H, m, 1- H^B , 6- H^{Aa} , 8- H^{Ba}), 2.7-2.8 (1 H, m, 1- H^A), 3.7-3.8 (1 H, m, 7- H^B), 4.0-4.1 (1 H, m, 7- H^A), 7.0-7.3 (5 H, m, Phenyl-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 19.3 (C-2 B), 21.1 (C-2 A), 31.4 (C-5 A), 32.0 (C-5 B), 32.8 (C-3 A), 33.2 (C-3 B), 33.9 (C-1 A), 35.4 (C-1 B), 35.8 (C-6 A), 35.9 (C-6 B), 36.0 (C-8 A), 36.6 (C-8 B), 65.7 (C-7 B), 66.2 (C-7 A), 127.1, 128.5, 129.2 (Phenyl-CH), 136.4, 136.7 (Phenyl-C q), 209.7 (C-4); m/z (EI) 216 (100) [M^+], 172 (55), 129 (62), 115 (36), 104 (27), 91 (64).

6'-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-8-oxo-1-phenyl-spiro[2.5]oct-5-ylester
(**265**)



Summenformel: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$

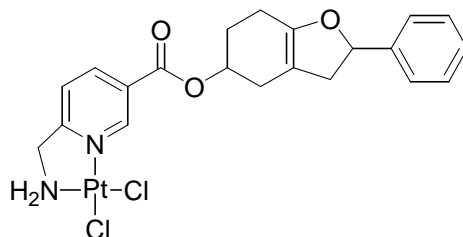
Molekulargewicht: 450.54 g/mol

6-*tert.*-Butoxycarbonylaminomethylnicotinsäure (**159**, 158 mg, 0.63 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Triethylamin (87 μl , 0.63 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 μl , 0.63 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Verbindung **264** (135 mg, 0.63 mmol) und DMAP (76 mg, 0.63 mmol) wurden separat in Toluol (10 ml) gelöst und zur rührenden Suspension zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet,

filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Die Diastereomere A und B konnten hierbei getrennt isoliert werden. Diastereomer A: Ausbeute: 161 mg (0.36 mmol, 58%); farbloser Feststoff; Smp. 161-163 °C; $R_f = 0.38$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3354, 2975, 2954, 2924, 1710, 1683, 1598, 1507, 1277, 1123; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.1-1.3 (1 H, m, 2- H^b), 1.45 (9 H, s, CMe_3), 1.6-2.0 (4 H, m, 7- H^b , 4-H, 2- H^a), 2.1-2.9 (5 H, m, 6-H, 7- H^a , 1-H), 4.45 (2 H, d, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 5.2-5.4 (1 H, m, 5-H), 6.9-7.3 (6 H, m, Phenyl-H, 5'-H), 7.99 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, 4'-H), 8.89 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 21.1 (C-2), 28.5 (C-7), 28.6 (CMe_3), 31.7 (C-3), 33.1 (C-6), 35.8 (C-1), 35.9 (C-4), 46.1 (CH_2N), 70.0 (C-5), 80.0 (CMe_3), 121.1 (C-5'), 124.9 (C-3'), 127.4, 128.6, 129.3 (Phenyl-CH), 136.1 (Phenyl- C^q), 137.9 (C-4'), 150.6 (C-2'), 156.1 (OCON), 162.3 (C-6'), 164.3 (CO_2), 208.5 (C-8); m/z (EI) 450 (1) [M^+], 377 (6), 198 (100), 179 (6), 156 (16), 91 (9), 57 (23).

Diastereomer B: Ausbeute: 53 mg (0.12 mmol, 19%); farbloses Öl; $R_f = 0.45$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3372, 2976, 2932, 1711, 1696, 1598, 1499, 1244, 1165, 1114; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.1-1.3 (1 H, m, 2- H^b), 1.44 (9 H, s, CMe_3), 1.6-2.0 (4 H, m, 7- H^b , 6-H, 2- H^a), 2.1-2.9 (5 H, m, 4-H, 7- H^a , 1-H), 4.45 (2 H, d, 3J 5.5 Hz, CH_2N), 5.1-5.3 (1 H, m, 5-H), 5.5-5.6 (1 H, m, NH), 6.9-7.3 (6 H, m, Phenyl-H, 5'-H), 8.15 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 4'-H), 9.04 (1 H, s, 2'-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 21.7 (C-2), 28.5 (C-7), 28.6 (CMe_3), 32.5 (C-3), 32.8 (C-6), 33.4 (C-1), 35.9 (C-4), 46.0 (CH_2N), 69.8 (C-5), 80.0 (CMe_3), 121.3 (C-5'), 124.9 (C-3'), 127.4, 128.7, 129.2 (Phenyl-CH), 136.1 (Phenyl- C^q), 137.9 (C-4'), 150.6 (C-2'), 156.1 (OCON), 162.54 (C-6'), 164.4 (CO_2), 208.7 (C-8);

cis-Dichlorido(6-aminomethylnicotinsäure-2-phenyl-2,3,4,5,6,7-hexahydrobenzofuran-5-ylester)platin(II) (**266**)



Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{Pt}$

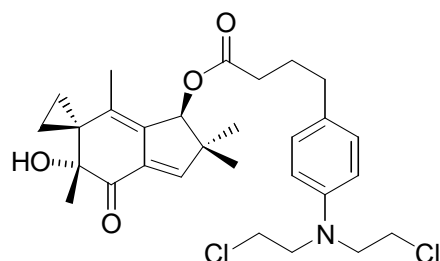
Molekulargewicht: 616.42 g/mol

Verbindung **265** (210 mg, 0.47 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Danach wurde

K_2PtCl_4 (194 mg, 0.47 mmol) in Wasser gelöst und zu einer Lösung des entschützten Esters in Wasser gegeben. Der pH wurde auf 5-6 eingestellt und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der gelbe Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser, wenig Aceton und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 101 mg (0.17 mmol, 35%); gelber Feststoff; ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3425, 3203, 2928, 1723, 1621, 1275, 1128, 1053, 753; 1H -NMR (300 MHz, DMF- d_7): δ 1.4-2.8 (11 H, m, 6-H, 7-H, 4-H^A, 4-H^{Bb}, 3-H, 2-H), 3.1-3.2 (1 H, m, 4-H^{Ba}), 4.6-4.8 (2 H, m, CH₂N), 5.1-5.3 (1 H, m, 5-H^A), 5.3-5.6 (1 H, m, 5-H^B), 6.4-6.6 (2 H, m, NH₂), 7.3-7.8 (5 H, m, Phenyl-H), 8.0-8.1 (1 H, m, 5'-H), 8.7-9.0 (1 H, m, 4'-H), 9.9-10.1 (1 H, m, 2'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 26.8 (C-7), 32.0 (C-6), 40.0 (C-4), 44.2 (C-2), 53.7 (CH₂N), 71.9 (C-5), 73.8 (C-5), 77.3 (C-5), 80.2 (C-2), 103.8 (C-9), 104.1 (C-9), 122.5 (C-5'), 125.6, 127.0, 128.6, 138.8 (C-4'), 145.1 (C-8), 145.2 (C-8), 148.6 (C-2'), 170.7 (CO₂); m/z (EI) 568 (100), 540 (8), 510 (5), 284 (18), 255 (48), 230 (45), 62 (11), 41 (14).

3.23.2. Chlorambucil-Konjugate mit Spirocyclopropanen

4-[4'-Bis(chlorethyl)aminophenyl]buttersäure-illudinyll-M-ester (268)



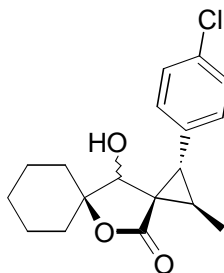
Summenformel: $C_{29}H_{37}Cl_2NO_4$

Molekulargewicht: 534.52 g/mol

Chlorambucil (114 mg, 0.38 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et₃N (60 μ l, 0.44 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (67 μ l, 0.44 mmol) versetzt. Nach 20 min Rühren bei Raumtemperatur wurde ein Lösung aus Illudin M (93 mg, 0.38 mmol) und DMAP (93 mg, 0.75 mmol) in trockenem Toluol (10 ml) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Essigester verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 132 mg (0.25 mmol, 66%); gelbes Öl; R_f = 0.23 (Essigester/*n*-Hexan/Et₃N 1:5:0.06); $[\alpha]_D^{25}$ -25.2 (c 0.5, CHCl₃); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3495, 2962, 2928, 2865, 1726, 1696, 1612, 1518, 1446, 1360,

1252, 1179, 1143, 1105, 945, 909, 821, 802, 730; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.3-0.5 (1 H, m, 9- H^a), 0.7-1.0 (2 H, m, 8- H^a , 9- H^b), 1.0-1.1 (4 H, m, 8- H^b , 2-Me), 1.17 (3 H, s, 2-Me), 1.35 (3 H, s, 6-Me), 1.50 (3 H, s, 4-Me), 1.8-2.0 (2 H, m, CH_2), 2.34 (2 H, t, 3J 7.4 Hz, CH_2), 2.55 (2 H, t, 3J 7.6 Hz, CH_2), 3.5-3.7 (8 H, m, 2 x $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$), 5.66 (1 H, s, 3-H), 6.50 (1 H, s, 1-H), 6.62 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, Ph-H), 7.04 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, Ph-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 6.0 (C-8), 8.8 (C-9), 14.5 (4-Me), 20.7 (2-Me), 24.7 (6-Me), 26.7 (2-Me), 26.9 (Butyl- CH_2), 31.4 (C-5), 33.5, 34.0 (Butyl- CH_2), 40.4 (Ethyl- CH_2), 48.8 (C-2), 53.6 (Ethyl- CH_2), 76.0 (C-6), 78.7 (C-3), 112.3 (Ph), 129.6 (Ph), 130.6 (Ph q), 133.5 (C-7a), 135.2, 135.3 (C-3a, C-4), 144.2 (Ph q), 146.2 (C-1), 173.2 (CO_2), 200.0 (CO); m/z (EI) 533 (35) [$\text{M}^+(\text{Cl}_2)$], 464 (13), 302 (100), 254 (68), 231 (26), 215 (22), 118 (39); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{29}\text{H}_{37}^{35}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: ber. 533.20996, gef. 533.20990.

(±)-1-(*p*-Chlorphenyl)-4-hydroxy-2-methyl-11-oxadispiro[2.1.5.2]dodecan-12-on (270)



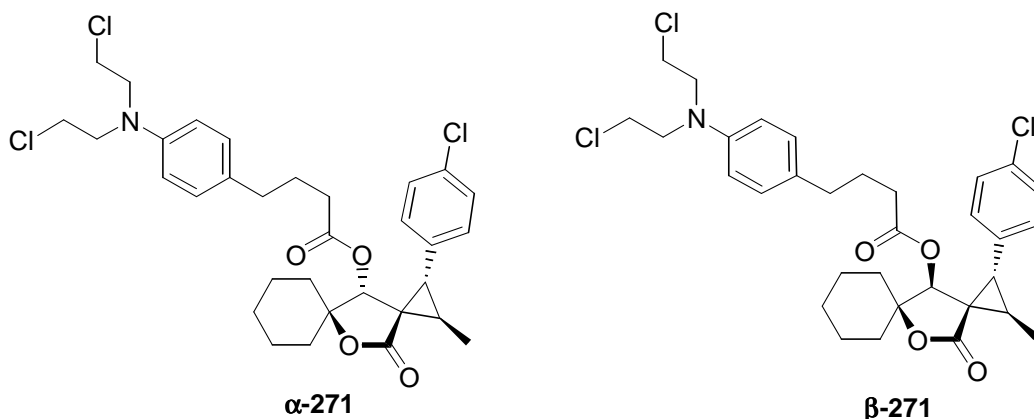
Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}^{35}\text{ClO}_3$

Molekulargewicht: 320.82 g/mol

(±)-1-(*p*-Chlorophenyl)-2-methyl-11-oxadispiro[2.1.5.2]dodecan-4,12-dion (β -Diastereomer, 300 mg, 0.94 mmol) wurde in trockenem Methanol (50 ml) gelöst. NaBH_4 (65 mg, 1.72 mmol) wurde unter Rühren und Eiskühlung langsam zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (50 ml) wurde zugegeben und das Methanol-Wasser-Gemisch mit DCM extrahiert. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Das Produkt wurde als eine 1:3-Mischung der Diastereomere α and β erhalten. Ausbeute: 120 mg (0.37 mmol, 40%); farbloser Feststoff; $R_f = 0.73$ (α , Essigester/*n*-Hexan 2:3), 0.62 (β , Essigester/*n*-Hexan 2:3); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3451, 2936, 1734, 1495, 1200, 1132, 1111, 1087, 1011, 951, 838, 717; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.2-1.9 (14 H, m, 5 x CH_2 , 2-Me, OH), 2.1-2.3 (1 H, m, 2-H), 2.46 (1 H, d, 3J 7.2 Hz, 1- H^a), 2.69 (1 H, d, 3J 7.4 Hz, 1- H^b), 3.38 (1 H, d, 3J 7.1 Hz, 4- H^a), 3.89 (1 H, d, 3J 3.4 Hz, 4- H^b), 7.1-7.4 (4 H, m, Ph); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 11.5 (Me^a), 11.7 (Me^b), 21.8, 22.0 (C-7 a , C-9 a), 22.2, 22.5 (C-7 b ,

C-9^β), 23.1 (C-2^α), 24.9, 25.0 (C-8), 28.7 (C-2^β), 29.7 (C-6^β), 30.3 (C-6^α), 33.1 (C-1^β), 34.6 (C-10^β), 35.5 (C-10^α), 38.5 (C-1^α), 38.7 (C-3^α), 41.7 (C-3^β), 73.8 (C-4^α), 77.0 (C-4^β), 86.4 (C-5^α), 87.8 (C-5^β), 128.7, 129.1, 129.4 (Ph), 132.8 (CCl^α), 133.1 (CCl^β), 134.6 (Ph-*ipso*^β), 134.7 (Ph-*ipso*^α), 174.5 (C-12^β), 175.4 (C-12^α); *m/z* (EI) 320 (28) [M⁺], 302 (65), 291 (39), 257 (65), 177 (68), 162 (100), 152 (63), 139 (46), 117 (68); HR-MS (EI-MS) für C₁₈H₂₁³⁵ClO₃: ber. 320.11792, gef. 320.11790.

4-[4'-Bis(chlorethyl)aminophenyl]buttersäure-(±)-1-(*p*-chlorphenyl)-2-methyl-12-oxo-11-oxadispiro[2.1.5.2]dodecan-4-ylester (**271**)



Summenformel: C₃₂H₃₈Cl₃NO₄

Molekulargewicht: 607.02 g/mol

Analog zur Synthese von **268** wurde Verbindung **271** aus Chlorambucil (114 mg, 0.38 mmol), Et₃N (60 µl, 0.44 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (67 µl, 0.44 mmol), Dispirolacton **270** (120 mg, 0.37 mmol) und DMAP (93 mg, 0.78 mmol) erhalten. Die entstehenden Diastereomere wurden über Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Essigester/*n*-Hexan 1:7) getrennt.

α-271: Ausbeute: 40 mg (0.066 mmol, 18%); farbloses Öl; *R*_f = 0.38 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2934, 2861, 1758, 1731, 1615, 1518, 1496, 1448, 1353, 1245, 1181, 1134, 1113, 1092, 1012, 962, 802, 729; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-1.8 (13 H, m, 5 x Cyclohexyl-CH₂, 2-Me), 1.8-2.1 (3 H, m, Butyl-CH₂, 2-H), 2.35 (2 H, t, ³*J* 7.5 Hz, Butyl-CH₂), 2.56 (2 H, t, ³*J* 7.5 Hz, Butyl-CH₂), 2.67 (1 H, d, ³*J* 8.0 Hz, 1-H), 3.5-3.8 (8 H, m, 2 x N(CH₂)₂Cl), 4.67 (1 H, s, 4-H), 6.6-6.7 (2 H, m, Ph), 7.0-7.2 (4 H, m, Ph), 7.2-7.4 (2 H, m, Ph); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 11.4 (2-Me), 21.6, 21.9 (Cyclohexyl-CH₂), 23.8 (C-2), 24.7 (Cyclohexyl-CH₂), 26.7 (Butyl-CH₂), 30.3 (Cyclohexyl-CH₂), 33.6, 33.9 (Butyl-CH₂), 35.2 (Cyclohexyl-CH₂), 37.8 (C-3), 40.5 (Ethyl-CH₂), 41.0 (C-1), 53.6 (Ethyl-CH₂), 75.3 (C-

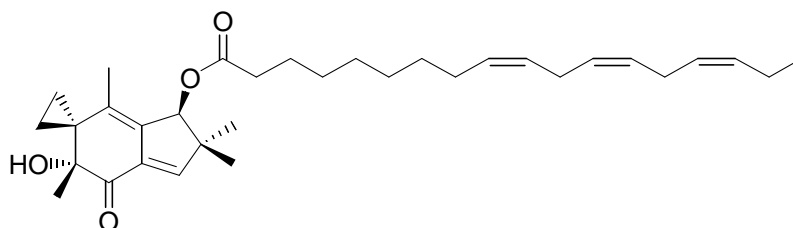
4), 85.5 (C-5), 112.2 (Ph), 128.9 (Ph), 129.3 (Ph), 129.6 (Ph), 130.1 (Ph^q), 133.4 (Ph^q), 133.9 (Ph^q), 144.5 (Ph^q), 172.9 (CO₂), 174.9 (C-12);

β-271: Ausbeute: 115 mg (0.19 mmol, 51%); farbloser Feststoff; Smp. 147°C; $R_f = 0.31$ (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2951, 2933, 2862, 1754, 1741, 1615, 1517, 1500, 1449, 1354, 1281, 1264, 1248, 1215, 1177, 1135, 1105, 1092, 1015, 963, 935, 904, 838, 804, 748, 738, 727, 717; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-1.8 (17 H, m, 5 x Cyclohexyl-CH₂, 2 x Butyl-CH₂, 2-Me), 2.1-2.2 (1 H, m, 2-H), 2.33 (2 H, m, Butyl-CH₂), 2.69 (1 H, d, ³*J* 7.7 Hz, 1-H), 3.5-3.8 (8 H, m, 2 x N(CH₂)₂Cl), 5.08 (1 H, s, 4-H), 6.6-6.8 (2 H, m, Ph), 6.9-7.1 (4 H, m, Ph), 7.1-7.2 (2 H, m, Ph); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 11.7 (2-Me), 21.6, 24.8 (Cyclohexyl-CH₂), 25.9 (Butyl-CH₂), 29.0 (C-2), 29.5 (Cyclohexyl-CH₂), 32.3 (Butyl-CH₂), 33.8 (Butyl-CH₂), 34.0 (C-1), 34.8 (Cyclohexyl-CH₂), 38.1 (C-3), 40.5 (Ethyl-CH₂), 53.5 (Ethyl-CH₂), 78.2 (C-4), 86.3 (C-5), 112.1 (Ph), 128.5 (Ph), 128.6 (Ph), 129.2 (Ph), 129.5 (Ph), 130.3 (Ph^q), 132.5 (Ph^q), 134.2 (Ph^q), 144.3 (Ph^q), 172.1 (CO₂), 173.8 (C-12); *m/z* (EI) 605 (28) [M⁺], 556 (100), 303 (13), 254 (29), 118 (17). HR-MS (EI-MS) für C₃₂H₃₈³⁵Cl₃NO₄: ber. 605.18664, gef. 605.18660.

3.24. Tumorselektive Illudin-Konjugate

3.24.1. Illudin-Konjugate mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren

α-Linolensäureilludinyll-M-ester (274a)



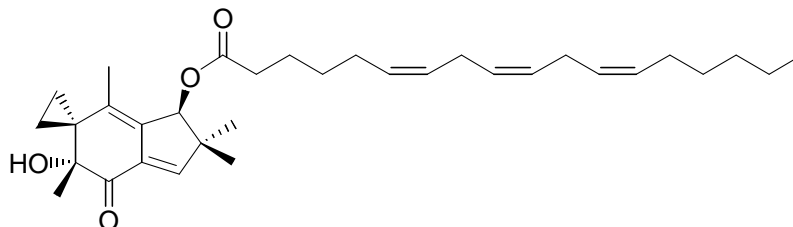
Summenformel: C₃₃H₄₈O₄

Molekulargewicht: 508.74 g/mol

α-Linolensäure (170 mg, 0.52 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et₃N (84 μ l, 0.61 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (93 μ l, 0.61 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus Illudin M (142 mg, 0.57 mmol) und DMAP (128 mg, 1.04 mmol) in trockenem Toluol (10 ml) wurde

zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Essigester/*n*-Hexan 1:9) gereinigt. Ausbeute: 191 mg (0.38 mmol, 73%); farbloses Öl; $R_f = 0.41$ (Essigester/*n*-Hexan 1:9); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3490, 3011, 2963, 2928, 2855, 1731, 1699, 1609, 1447, 1362, 1255, 1172, 1105, 945, 821, 711; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.3-0.4 (1-H, m, 9- H^a), 0.7-1.0 (5 H, m, 8- H^a , 9- H^b , ω - CH_3), 1.04 (3 H, s, 2-Me), 1.0-1.1 (1 H, m, 8- H^b), 1.09 (3 H, s, 2-Me), 1.2-1.4 (11 H, m, 6-Me, Linolenyl-H), 1.47 (3 H, s, 4-Me), 1.5-1.7 (2 H, m, 7'-H), 1.9-2.1 (4 H, m, 8'-H, 17'-H), 2.30 (2 H, t, 3J 7.5 Hz, 2'-H), 2.7-2.8 (4 H, m, 11'-H, 14'-H), 3.5-3.6 (1 H, s, OH), 5.2-5.4 (6 H, m, 9'-H, 10'-H, 12'-H, 13'-H, 15'-H, 16'-H), 5.62 (1 H, m, 3-H), 6.48 (1 H, s, 1-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 5.9 (C-8), 8.7 (C-9), 14.2 (C-18'), 14.4 (4-Me), 20.5 (CH_2), 20.6 (2-Me), 24.7 (6-Me), 25.0 (CH_2), 25.4 (CH_2), 25.5 (CH_2), 26.7 (2-Me), 27.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.5 (CH_2), 31.4 (C-5), 34.2 (CH_2), 48.7 (C-2), 75.9 (C-2'), 78.5 (C-3), 127.0, 127.7, 128.1, 128.2, 130.1, 131.8 (3 x CH=CH), 133.5 (C-7a), 135.2 (C-3a, C-4), 146.2 (C-1), 173.3 (CO_2), 199.9 (CO); m/z (EI) 508 (10) [M^+], 491 (17), 465 (7), 248 (13), 231 (77), 215 (100), 188 (96), 173 (37); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_4$: ber. 508.35526, gef. 508.35500.

γ -Linolensäureilludinyll-M-ester (274b)



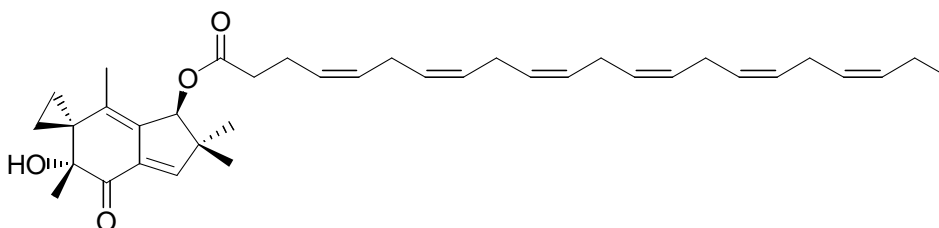
Summenformel: $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_4$

Molekulargewicht: 508.74 g/mol

Analog zur Synthese von **274a** wurde **274b** aus γ -Linolensäure (100 mg, 0.36 mmol), Et_3N (58 μl , 0.42 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (64 μl , 0.42 mmol), Illudin M (100 mg, 0.40 mmol) und DMAP (89 mg, 0.72 mmol) erhalten. Ausbeute: 135 mg (0.27 mmol, 75%); farbloses Öl; $R_f = 0.32$ (Essigester/*n*-Hexan 1:9); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3487, 3011, 2957, 2927, 2858, 1731, 1699, 1609, 1447, 1362, 1255, 1172, 1144, 1106, 1060, 946, 821, 710; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.3-0.5 (1-H, m, 9- H^a), 0.8-1.0 (5 H, m, 8- H^a , 9- H^b , ω - CH_3), 1.06 (3 H, s, 2-Me), 1.0-1.1 (1 H, m, 8- H^b), 1.17 (3 H, s, 2-Me), 1.2-1.4 (13 H, m, 6-Me, Linolenyl-H),

1.49 (3 H, s, 4-Me), 1.5-1.7 (2 H, m, 4'-H), 2.0-2.1 (4 H, m, 5'-H, 13'-H), 2.30 (2 H, t, 3J 7.4 Hz, 2'-H), 2.7-2.8 (4 H, m, 8'-H, 11'-H), 3.54 (1 H, s, OH), 5.2-5.4 (6 H, m, 6'-H, 7'-H, 9'-H, 10'-H, 12'-H, 13'-H), 5.64 (1 H, m, 3-H), 6.50 (1 H, s, 1-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 6.0 (C-8), 8.8 (C-9), 14.1 (C-18'), 14.5 (4-Me), 20.7 (2-Me), 22.6 (CH_2), 24.7 (6-Me, CH_2), 25.6 (CH_2), 26.8 (2-Me, CH_2), 27.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.3 (CH_2), 31.5 (C-5, CH_2), 34.2 (CH_2), 48.8 (C-2), 76.0 (C-2'), 78.6 (C-3), 127.5, 128.0, 128.3, 128.5, 129.4, 130.5 (3 x $\text{CH}=\text{CH}$), 133.5 (C-7a), 135.3 (C-3a, C-4), 146.3 (C-1), 173.3 (CO_2), 200.1 (CO); m/z (EI) 508 (10) [M^+], 491 (7), 465 (4), 248 (14), 231 (56), 215 (79), 188 (100), 173 (34), 93 (49), 79 (60), 67 (82), 41 (91); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_4$: ber. 508.35526, gef. 508.35490.

Docosahexaensäureilludinyll-M-ester (274c)



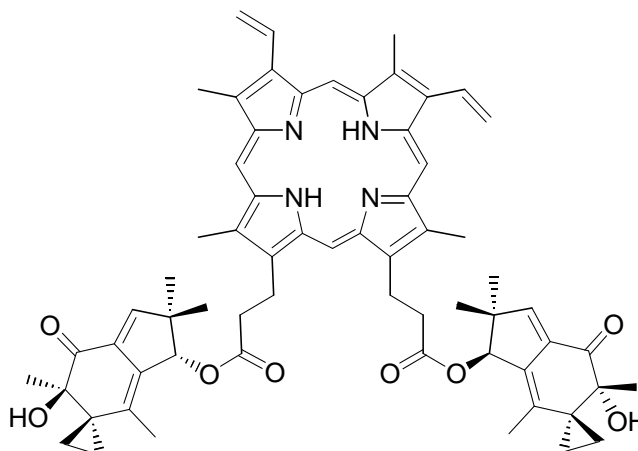
Summenformel: $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{O}_4$

Molekulargewicht: 558.80 g/mol

Analog zur Synthese von **274a** wurde **274c** aus Docosahexaensäure (100 mg, 0.31 mmol), Et_3N (49 μL , 0.36 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (55 μl , 0.36 mmol), Illudin M (76 mg, 0.31 mmol) und DMAP (75 mg, 0.62 mmol) erhalten. Ausbeute: 109 mg (0.20 mmol, 65%); gelbes Öl; $R_f = 0.31$ (Essigester/*n*-Hexan 1:9); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3491, 3013, 2964, 1733, 1699, 1609, 1445, 1362, 1255, 1148, 1106, 945, 706; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.3-0.4 (1-H, m, 9- H^a), 0.7-1.0 (5 H, m, 8- H^a , 9- H^b , ω - CH_3), 1.05 (3 H, s, 2-Me), 1.0-1.1 (1 H, m, 8- H^b), 1.16 (3 H, s, 2-Me), 1.33 (3 H, s, 6-Me), 1.48 (3 H, s, 4-Me), 2.0-2.1 (2 H, m, 2'-H), 2.3-2.4 (4 H, m, 3'-H, 21'-H), 2.7-2.9 (10 H, m, 6'-H, 9'-H, 12'-H, 15'-H, 18'-H), 3.54 (1 H, s, OH), 5.2-5.4 (12 H, m, 4'-H, 5'-H, 7'-H, 8'-H, 10'-H, 11'-H, 13'-H, 14'-H, 16'-H, 17'-H, 19'-H, 20'-H), 5.64 (1 H, m, 3-H), 6.49 (1 H, s, 1-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 5.9 (C-8), 8.7 (C-9), 14.2 (C-22'), 14.5 (4-Me), 20.5 (CH_2), 20.6 (2-Me), 22.8 (CH_2), 24.7 (6-Me), 25.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 26.7 (2-Me), 31.4 (C-5), 34.1 (CH_2), 48.7 (C-2), 76.0 (C-2'), 78.7 (C-3), 126.9, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 129.4, 132.0, (6 x $\text{CH}=\text{CH}$), 133.5 (C-7a), 135.1, 135.3 (C-3a, C-4), 146.1 (C-1), 172.7 (CO_2), 200.0 (CO); m/z (EI) 558 (2) [M^+], 265 (5), 231 (24), 203 (26), 105 (28), 79 (65), 67 (53), 43 (100).

3.24.2. Illudin-Konjugate mit biologisch aktiven Carbonsäuren

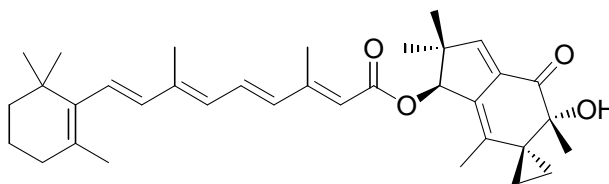
(Protoporphyrinoyl-IX)-bis(illudinyl-M)-ester (274d)



Summenformel: C₆₄H₇₀N₄O₈

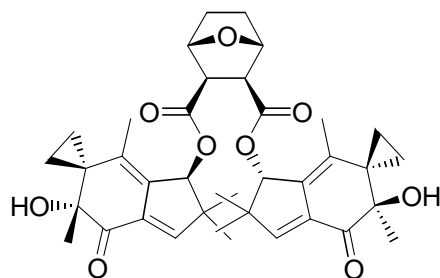
Molekulargewicht: 1023.28 g/mol

Protoporphyrin IX (158 mg, 0.28 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) suspendiert und Et₃N (90 µL, 0.61 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.61 mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Illudin M (150 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol), in trockenem Toluol (10ml) gelöst, wurden zugegeben und die Reaktion 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 80 mg (0.08 mmol, 29%); tiefroter Feststoff; *R_f* = 0.20 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3307, 2926, 1729, 1696, 1654, 1606, 1443, 1361, 1254, 1226, 1151, 1105, 1061, 987, 944, 909, 830, 728, 678; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -3.94 (2 H, s, 2 x NH), 0.0-0.2 (2 H, m, 2 x 9-H^a), 0.0-0.4 (6 H, m, 2 x 9-H/8-H^a), 0.8-1.3 (26 H, m, 2 x 8-H^b, 2-Me, 4-Me, 6-Me), 3.2-3.4 (6 H, m, 2 x OH, 2 x CH₂), 3.5-3.7 (12 H, m, 4 x por.-Me), 4.3-4.5 (4 H, m, 2 x CH₂), 5.62 (2 H, s, 2 x 3-H), 6.1-6.2 (2 H, m, 2 x por.-CH=CH₂^a), 6.3-6.4 (4 H, m, 2 x por.-CH=CH₂^b, 2 x 1-H), 8.1-8.3 (2 H, m, 2 x por.-CH=CH₂), 10.01, 10.03, 10.11, 10.18 (4 H, 4 x s, 4 x C=CH-C); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 5.6 (C-8), 8.6 (C-9), 11.7, 12.6 (porph.-Me), 13.8 (4-Me), 20.4 (2-Me), 21.8 (CH₂), 24.4 (6-Me), 26.7 (2-Me), 31.2 (C-5), 36.8 (CH₂), 48.7 (C-2), 75.8 (C-6), 79.0 (C-3), 96.2, 96.9, 97.2, 98.0 (C=CH-C), 120.8 (porph.-CH=CH₂), 130.2 (porph.-CH=CH₂), 133.4 (C-7a), 134.7, 135.4 (C-3a, C-4), 145.9 (C-1), 172.7 (CO₂), 199.9 (CO); *m/z* (EI) 382 (12), 187 (100), 128 (36), 91 (36), 43 (56).

Retinsäureilludinyl-M-ester (274e)Summenformel: $C_{35}H_{46}O_4$

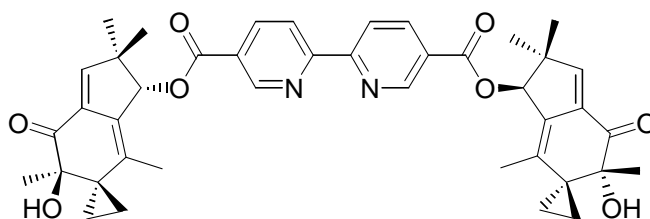
Molekulargewicht: 530.75 g/mol

Retinsäure (100 mg, 0.33 mmol) wurde in trockenem DMF (1 ml) suspendiert und Et_3N (53 μL , 0.36 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (59 μl , 0.36 mmol) wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Illudin M (83 mg, 0.33 mmol) und DMAP (81 mg, 0.66 mmol) gelöst in trockenem Toluol (5 ml) wurde zugegeben und die Reaktion 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 64 mg (0.12 mmol, 36%); gelbes Öl; $R_f = 0.61$ (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3492, 2962, 2928, 2866, 1696, 1606, 1580, 1447, 1360, 1255, 1235, 1139, 1105, 966, 945, 821, 730; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.3-0.5 (1 H, m, 9- H^a), 0.8-1.0 (2 H, m, 8- H^a , 9- H^b), 1.00 (6 H, s, 2 x Me), 1.1-1.6 (17 H, m, 4 x Me, 2 x CH_2 , 8- H^b), 1.69 (3 H, s, Me), 1.9-2.1 (5 H, m, Me, CH_2), 2.35 (3 H, s, Me), 3.55 (1 H, s, OH), 5.68 (1 H, s, 3-H), 5.77 (1 H, s, 2'-H), 6.0-6.3 (4 H, m, 4'-H, 6'-H, 8'-H, 9'-H), 6.50 (1 H, s, 1-H), 6.9-7.1 (1 H, m, 5'-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 6.0 (C-8), 8.8 (C-9), 12.9 (7'-Me), 14.0 (3'-Me), 14.5 (4-Me), 19.2 (Cyclohexyl- CH_2), 20.8 (2-Me), 21.7 (Cyclohexyl-CMe), 24.8 (6-Me), 26.8 (2-Me), 29.0 (Cyclohexyl-CMe₂), 31.5 (C-5), 33.1 (Cyclohexyl- CH_2), 34.3 (Cyclohexyl-CMe₂), 39.6 (Cyclohexyl- CH_2), 49.0 (C-2), 76.1 (C-6), 78.1 (C-3), 117.8 (C-2'), 128.9 (C-9'), 129.4 (C-6'), 130.1 (Cyclohexyl-CMe), 131.4 (C-5'), 133.6 (C-7a), 134.9, 135.1 (C-3a, C-4), 137.2 (C-4'), 137.7 (Cyclohexyl-C=CMe), 140.0 (C-7'), 146.5 (C-1), 153.7 (C-3'), 166.9 (CO₂), 200.3 (CO); m/z (EI) 293 (13), 282 (13), 231 (11), 209 (20), 177 (21), 84 (100).

Endothallbis(illudinyl-M)-ester (274f)Summenformel: $C_{38}H_{46}O_9$

Molekulargewicht: 646.78 g/mol

Endothall (86 mg, 0.46 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) suspendiert und Et_3N (147 μ l, 1.07 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (163 μ l, 1.07 mmol) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Illudin M (227 mg, 0.92 mmol) und DMAP (226 mg, 1.84 mmol) gelöst in trockenem Toluol (10 ml) wurden zugegeben und die Reaktion 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 50 mg (0.08 mmol, 20%); farbloses Öl; $R_f = 0.44$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3489, 2961, 1727, 1689, 1607, 1467, 1447, 1362, 1254, 1238, 1202, 1172, 1106, 1052, 944, 928, 909, 819, 730; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.3-0.5 (2 H, m, 9- H^a), 0.7-1.8 (34 H, m, Terpen-H), 3.0-3.1 (2 H, m, $CHCO_2$), 3.4-3.6 (4 H, m, OH), 4.7-4.9 (2 H, m, CH-O-CH), 5.63 (1 H, s, 3-H), 5.65 (1 H, s, 3-H), 6.49 (1 H, s, 1-H), 6.51 (1 H, s, 1-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 6.1 (C-8), 8.9 (C-9), 14.1, 14.5, 14.6, 14.9 (4-Me), 20.6, 20.8, 21.0 (2-Me), 24.6, 24.7, 24.8 (6-Me), 25.6, 26.6, 26.7 (2-Me), 29.3, 29.5 (CH_2), 31.4, 31.5 (C-5), 48.7, 48.8 (C-2), 51.0, 51.2, 51.3, 51.8 ($CHCO_2$), 75.9, 76.0 (C-6), 77.8, 78.9, 79.6, 79.7, 79.8, 80.5, 80.6 (CH-O-CH, C-3), 133.4, 133.5 (C-7a), 134.9, 135.8, 136.0 (C-3a, C-4), 145.9, 146.1, 146.2 (C-1), 170.8, 171.8 (CO_2), 199.7, 199.9 (CO); m/z (EI) 646 (3) [M^+], 629 (3), 416 (7), 248 (7), 231 (100), 215 (77), 187 (80), 43 (69); HR-MS (EI-MS) für $C_{38}H_{46}O_9$: ber. 646.31418, gef. 646.31400.

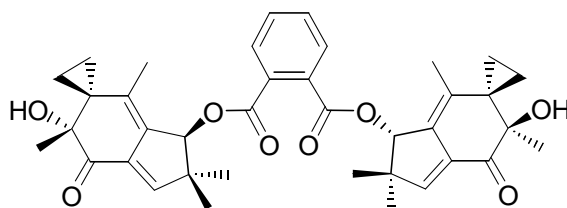
2,2'-Bipyridyl-5,5'-biscarbonsäureilludinyl-M-ester (274g)Summenformel: C₄₂H₄₄N₂O₈

Molekulargewicht: 704.82 g/mol

2,2'-Bipyridyl-5,5'-biscarbonsäure (125 mg, 0.51 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) suspendiert und Et₃N (163 μ l, 1.11 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (182 μ l, 1.11 mmol) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Illudin M (273 mg, 1.11 mmol) und DMAP (251 mg, 2.04 mmol) gelöst in Toluol (10 ml) wurden zugegeben und die Reaktion wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 170 mg (0.24 mmol, 47%); gelbes Öl; $R_f = 0.24$ (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3480, 2967, 2928, 2867, 1717, 1699, 1592, 1362, 1264, 1104, 1023, 944, 762, 730; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.92-0.40 (4 H, m, 8-H, 9-H), 1.15 (3 H, s, 2-Me), 1.24 (3 H, s, 2-Me), 1.39 (3 H, s, 6-Me), 1.52 (3 H, s, 4-Me), 3.60 (1 H, s, OH), 5.91 (1 H, s, 3-H), 6.56 (1 H, s, 1-H), 8.39 (1 H, d, ³J = 8.31 Hz, 4'-H), 8.56 (1 H, d, ³J = 8.31 Hz, 3'-H), 9.24 (1 H, s, 6'-H), ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 6.0 (C-8); 8.9 (C-9), 14.6 (4-Me), 20.8 (2-Me), 24.8 (6-Me), 26.7 (2-Me), 31.5 (C-5), 49.2 (C-2), 76.0 (C-6), 80.0 (C-3), 121.4 (C-3'), 126.0 (C-5'), 133.6 (C-7a), 134.7, 136.3 (C-3a, C-4), 138.2 (C-4'), 146.0 (C-1), 150.5 (C-6'), 158.4 (C-2'), 164.6 (CO₂), 199.8 (CO), m/z (EI) 704 (4) [M⁺], 268 (8), 244 (51), 227 (57), 187 (100), 159 (39), 128 (35), 115 (36), 77 (21), 43 (68); HR-MS (EI-MS) für C₂₉H₃₇³⁵Cl₂NO₄: ber. 704.30977, gef. 704.30920.

3.24.3. Illudin-Konjugate mit verschiedenen cyclischen Dicarbonsäuren

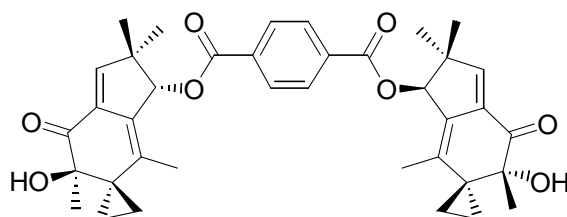
Phthalsäurebis(illudinyl-*M*)-ester (274h)



Summenformel: C₃₈H₄₂O₈

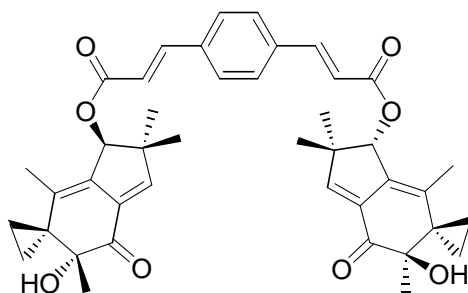
Molekulargewicht: 662.74 g/mol

Phthalsäure (65 mg, 0.39 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) suspendiert und Et₃N (125 µl, 0.85 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (140 µl, 0.85 mmol) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Illudin M (210 mg, 0.85 mmol) und DMAP (193 mg, 1.57 mmol), gelöst in trockenem Toluol (10ml), wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 148 mg (0.24 mmol, 62%); farbloser Feststoff; Smp. 76°C; *R*_f = 0.28 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3477, 2972, 2929, 2868, 1719, 1696, 1656, 1607, 1445, 1361, 1255, 1138, 1105, 1060, 944, 821, 738; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.3-0.5 (2 H, m, 2 x 9-H^a), 0.8-1.0 (4 H, m, 2 x 8-H^a, 2 x 9-H^b), 1.1-1.3 (14 H, m, 2 x 8-H^b, 2-Me), 1.35 (6 H, s, 2 x 6-Me), 1.61 (6 H, s, 2 x 4-Me), 3.45 (2 H, s, 2 x OH), 5.88 (2 H, s, 2 x 3-H), 6.54 (2 H, s, 2 x 1-H), 7.4-7.5 (2 H, m, Phthal-4-H/5-H), 7.6-7.7 (2 H, m, Phthal-3-H/6-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 6.0 (C-8), 8.8 (C-9), 14.8 (4-Me), 20.8 (2-Me), 24.8 (6-Me), 26.7 (2-Me), 31.5 (C-5), 49.1 (C-2), 76.0 (C-6), 80.0 (C-3), 128.6 (Phthal-C-3/C-6), 131.1 (Phthal-C-4/C-5), 132.1 (Phthal-C^q), 133.5 (C-7a), 134.7 136.4 (C-3a, C-4), 146.1 (C-1), 166.6 (CO₂), 199.9 (CO); *m/z* (EI) 626 (11) [M⁺], 514 (10), 396 (22), 231 (91), 215 (71), 187 (100), 173 (47), 105 (45), 43 (85).

Terephthalsäurebis(illudinyl-M)-ester (274i)Summenformel: C₃₈H₄₂O₈

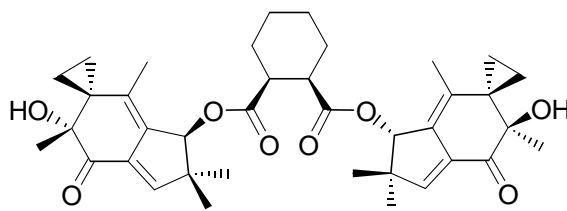
Molekulargewicht: 662.74 g/mol

Terephthalsäure (70 mg, 0.42 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) suspendiert und Et₃N (134 μ l, 0.92 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (150 μ l, 0.92 mmol) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Illudin M (225 mg, 0.91 mmol) und DMAP (207 mg, 1.68 mmol), gelöst in trockenem Toluol (10ml), wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 114 mg (0.18 mmol, 43%); farbloser Feststoff; Smp. 91°C; R_f = 0.40 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3477, 2960, 1718, 1698, 1658, 1606, 1467, 1408, 1364, 1265, 1249, 1109, 1098, 1058, 1017, 945, 864, 817, 728; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.3-0.5 (2 H, m, 2 x 9-H^a), 0.8-1.0 (4 H, m, 2 x 8-H^a, 2 x 9-H^b), 1.1-1.3 (14 H, m, 2 x 8-H^b, 2-Me), 1.38 (6 H, s, 2 x 6-Me), 1.50 (6 H, s, 2 x 4-Me), 3.58 (2 H, s, 2 x OH), 5.89 (2 H, s, 2 x 3-H), 6.55 (2 H, s, 2 x 1-H), 8.0-8.1 (4 H, m, Terephthal-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 6.0 (C-8), 8.9 (C-9), 14.6 (4-Me), 20.7 (2-Me), 24.8 (6-Me), 26.7 (2-Me), 31.5 (C-5), 49.2 (C-2), 76.0 (C-6), 79.9 (C-3), 129.7 (Terephthal-CH), 133.6, 133.8 (C-7a, Terephthal-C^q), 134.8, 136.1 (C-3a, C-4), 146.0 (C-1), 165.2 (CO₂), 199.9 (CO); m/z (EI) 626 (12) [M⁺], 625 (25), 608 (10), 395 (19), 231 (42), 215 (69), 187 (51), 149 (100), 91 (25), 43 (34).

1,4-Phenylendiacylsäurebis(illudinyl-M)-ester (274j)Summenformel: C₄₂H₄₆O₈

Molekulargewicht: 678.82 g/mol

1,4-Phenylendiacylsäure (61 mg, 0.28 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) suspendiert und Et₃N (90 µL, 0.61 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.61 mmol) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Illudin M (150 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) gelöst in Toluol (10 ml) wurden zugegeben und die Reaktion 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 65 mg (0.09 mmol, 34%); farbloser Feststoff; Smp. 101°C; *R_f* = 0.51 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3483, 2969, 2931, 2872, 1698, 1633, 1606, 1447, 1417, 1362, 1345, 1305, 1254, 1198, 1163, 1105, 1060, 980, 945, 862, 823; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.3-0.5 (2 H, m, 2 x 9-H^a), 0.8-1.0 (4 H, m, 2 x 8-H^a, 2 x 9-H^b), 1.1-1.3 (14 H, m, 2 x 8-H^b, 2-Me), 1.38 (6 H, s, 2 x 6-Me), 1.51 (6 H, s, 2 x 4-Me), 3.55 (2 H, s, 2 x OH), 5.77 (2 H, s, 2 x 3-H), 6.48 (2 H, d, ³*J* 16.0 Hz, CH=CHCO), 6.53 (2 H, s, 2 x 1-H), 7.53 (4 H, m, Ph), 7.66 (2 H, d, ³*J* 16.0 Hz, CH=CHCO); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 6.0 (C-8), 8.8 (C-9), 14.5 (4-Me), 20.7 (2-Me), 24.8 (6-Me), 26.8 (2-Me), 31.5 (C-5), 49.1 (C-2), 76.0 (C-6), 79.1 (C-3), 118.7 (CH=CHCO₂), 128.6 (Ph-CH), 133.5 (C-7a), 135.0 (Ph-C^q), 135.7, 136.1 (C-3a, C-4), 144.2 (CH=CHCO₂), 146.2 (C-1), 166.3 (CO₂), 200.0 (CO); *m/z* (EI) 358 (7), 327 (8), 260 (17), 207 (21), 179 (23), 149 (100).

1,2-cis-Cyclohexandicarbonsäurebis(illudinyl-M)-ester (274k)Summenformel: C₃₈H₄₄O₈

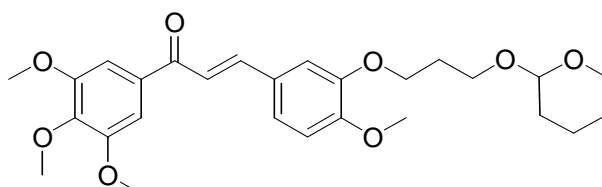
Molekulargewicht: 632.78 g/mol

1,2-*cis*-Cyclohexandicarbonsäure (78 mg, 0.45 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) suspendiert und Et₃N (144 µl, 0.99 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (161 µl, 0.99 mmol) wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Illudin M (242 mg, 0.98 mmol) und DMAP (222 mg, 1.80 mmol), gelöst in trockenem Toluol (10mL) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnen mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 60 mg (0.10 mmol, 22%); farbloses Öl; *R_f* = 0.47 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3492, 2956, 2929, 2865, 1723, 1697, 1607, 1449, 1362, 1253, 1169, 1105, 1026, 945, 911, 821, 730; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.3-0.4 (2 H, m, 2 x 9-H^a), 0.7-1.0 (4 H, m, 2 x 8-H^a, 2 x 9-H^b), 1.0-1.2 (14 H, m, 2 x 8-H^b, 2-Me), 1.2-1.6 (16 H, m, 2 x Cyclohexyl-CH₂, 2 x 6-Me, 2 x 4-Me), 1.7-1.9 (2 H, m, Cyclohexyl-CH₂), 1.9-2.1 (2 H, m, Cyclohexyl-CH₂), 2.7-2.8 (1 H, m, Cyclohexyl-CH), 2.8-2.9 (1 H, m, Cyclohexyl-CH), 3.54 (2 H, s, 2 x OH), 5.61 (1 H, s, 3-H^a), 5.64 (1 H, s, 3-H^b), 6.48 (1 H, s, 1-H^a), 6.49 (1 H, s, 1-H^b); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 5.9 (C-8), 8.7 (C-9), 14.5, 14.8 (4-Me), 20.7, 20.9 (2-Me), 23.5, 23.9 (Cyclohexyl-CH₂), 24.6, 24.8 (6-Me), 26.6, 26.7 (2-Me), 31.4, 31.5 (C-5), 42.4, 42.6 (Cyclohexyl-CH), 48.8, 48.9 (C-2), 76.0 (C-6), 78.6 (C-3), 133.5 (C-7a), 135.2, 135.4, 135.5 (C-3a, C-4), 146.3 (C-1), 173.0, 173.3 (CO₂), 200.0 (CO); *m/z* (EI) 631 (7) [M⁺], 402 (10), 231 (100), 187 (33), 81 (11), 43 (37).

3.25. Konjugate cytotoxischer Chalkone mit Platin-Komplexen

3.25.1. Synthese der Hydroxy-funktionalisierten Ether 276

(*E*)-3-{4''-Methoxy-3''-[3'''-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propoxy]-phenyl}-1-(3'4'5'-trimethoxyphenyl)-propenon (**275a**)



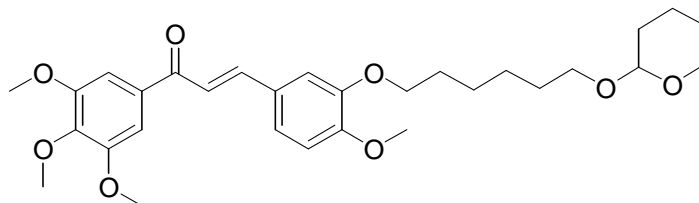
Summenformel: C₂₇H₃₄O₈

Molekulargewicht: 486.56 g/mol

Wasserfreies K₂CO₃ (922 mg, 6.76 mmol) wurde zu einer rührenden Lösung des Chalkons **151a** (222 mg, 0.65 mmol)^[83] in trockenem DMF (10 ml) gegeben. Sofort färbte sich die Farbe der gelben Lösung rot. Nach 10 min wurden 3-Tetrahydropyran-yloxypropyl-1-bromid (1.44 g, 6.46 mmol) und TBAI (50 mg) zugegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Zwischenzeitlich färbte sich das Reaktionsgemisch wieder gelb, was den Vollzug der Reaktion anzeigte. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigester und Kochsalzlösung versetzt, und die wässrige Phase zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der ölige Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Essigester/*n*-Hexan 1:1) gereinigt. Ausbeute: 300 mg (0.62 mmol, 95%); gelbes Öl; *R_f* = 0.43 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2938, 1654, 1572, 1503, 1412, 1335, 1257, 1230, 1155, 1122, 1019, 915, 806, 773, 729, 703; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.4-1.8 (6 H, m, THP-CH₂), 2.0-2.2 (2 H, m, Propyl-CH₂), 3.4-3.5 (1 H, m, THP-OCH₂^a), 3.5-3.6 (1 H, m, THP-OCH₂^b), 3.7-3.9 (14 H, m, 4 x OMe, Propyl-OCH₂), 4.15 (2 H, t, ³*J* 6.6 Hz, Propyl-OCH₂), 4.5-4.6 (1 H, m, THP-OCH), 6.84 (1 H, d, ³*J* 8.3 Hz, 5''-H), 7.1-7.2 (4 H, m, 2'-H, 6'-H, 2''-H, 6''-H), 7.26 (1 H, d, ³*J* 15.6 Hz, 2-H), 7.69 (1 H, d, ³*J* 15.6 Hz, 3-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 19.5, 25.3, 29.5, 30.6 (THP-CH₂, Propyl-C-2), 55.9 (4''-OMe), 56.3 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.8 (4'-OMe), 62.2, 63.8, 66.2 (Propyl-C-1, Propyl-C-3, THP-OCH₂), 98.9 (THP-OCH), 106.0 (C-2', C-6'), 111.4 (C-5''), 112.4 (C-2''), 119.6 (C-2), 122.8 (C-6''), 127.7 (C-1''), 133.7 (C-1'), 142.2 (C-4'), 144.9 (C-3), 148.6 (C-4''), 151.8 (C-3''), 153.0 (C-3', C-5'), 189.2 (CO); *m/z* (*EI*) 486 (58) [M⁺], 401

(31), 344 (21), 195 (42), 143 (63), 85 (50), 77 (45), 57 (46); HR-MS (EI-MS) für $C_{27}H_{34}O_8$: ber. 486.22537, gef. 486.22490.

(E)-3-{4''-Methoxy-3''-[6''-(tetrahydropyran-2-yloxy)-hexoxy]-phenyl}-1-(3'4'5'-trimethoxyphenyl)-propenon (**275b**)

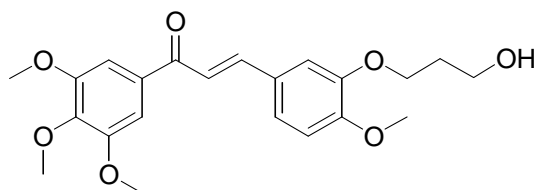


Summenformel: $C_{30}H_{40}O_8$

Molekulargewicht: 528.64 g/mol

Analog zur Synthese von **275a** wurde Verbindung **275b** aus **151a** (222 mg, 0.65 mmol), wasserfreiem K_2CO_3 (922 mg, 6.76 mmol), 6-Tetrahydropyran-2-yloxyhexyl-1-bromide (1.30 g, 4.90 mmol) und TBAI (50 mg) in trockenem DMF (10 ml) erhalten. Ausbeute: 340 mg (0.64 mmol, 99%); gelbes Öl; $R_f = 0.22$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2936, 1654, 1572, 1503, 1412, 1335, 1257, 1155, 1122, 1021, 806; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.4-1.9 (14 H, m, Hexyl- CH_2 , THP- CH_2), 3.3-3.5 (2 H, m, THP- OCH_2^a , Hexyl-1- H^a), 3.6-3.8 (2 H, m, THP- OCH_2^b , Hexyl-1- H^b), 3.9-4.0 (12 H, m, 4 x OMe), 4.05 (2 H, t, 3J 6.7 Hz, hexyl- OCH_2), 4.5-4.6 (1 H, m, THP-OCH), 6.88 (1 H, d, 3J 8.4 Hz, 5''-H), 7.13 (1 H, s, 2''-H), 7.2-7.3 (4 H, m, 2'-H, 6'-H, 6''-H, 2-H), 7.72 (1 H, d, 3J 15.6 Hz, 3-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 19.7, 25.5, 25.8, 26.1, 29.1, 29.7, 30.8 (THP- CH_2 , Hexyl-C-2), 56.0 (4''-OMe), 56.4 (3'-OMe, 5'-OMe), 61.0 (4'-OMe), 62.4, 67.5, 69.2 (Hexyl-C-1, Hexyl-C-3, THP- OCH_2), 98.9 (THP-OCH), 106.1 (C-2', C-6'), 111.5 (C-5''), 112.3 (C-2''), 119.8 (C-2), 122.8 (C-6''), 127.8 (C-1''), 133.8 (C-1'), 142.3 (C-4'), 145.1 (C-3), 148.8 (C-4''), 151.9 (C-3''), 153.1 (C-3', C-5'), 189.5 (CO); m/z (EI) 528 (40) [M^+], 444 (59), 344 (58), 329 (48), 195 (68), 85 (100), 55 (65), 41 (49); HR-MS (EI-MS) für $C_{30}H_{40}O_8$: ber. 528.27232, gef. 528.27190.

(E)-3-{3''-[3'''-Hydroxypropoxy]-phenyl}-4''-methoxy-1-(3'4'5'-trimethoxyphenyl)-propenon (**276a**)

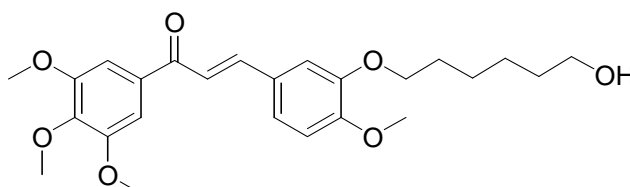


Summenformel: C₂₂H₂₆O₇

Molekulargewicht: 402.44 g/mol

Verbindung **275a** (300 mg, 0.62 mmol) wurde in Ethanol (50 ml) gelöst und mit PPTS (100 mg) versetzt. Die Lösung wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeignet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 210 mg (0.52 mmol, 84%); gelbes Öl, das über Nacht zum gelben Feststoff erstarrte; Smp. 116°C. $R_f = 0.26$ (Essigester/*n*-Hexan 2:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3503, 2938, 1652, 1570, 1503, 1462, 1412, 1332, 1256, 1229, 1155, 1121, 999, 917, 803, 772, 729, 702; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.0-2.2 (2 H, m, Propyl-2-H), 2.6-2.7 (1 H, m, OH), 3.8-4.0 (14 H, m, 4 x OMe, Propyl-1-H), 4.20 (2 H, t, ³J 6.0 Hz, Propyl-3-H), 6.84 (1 H, d, ³J 8.3 Hz, 5''-H), 7.1-7.2 (4 H, m, 2'-H, 6'-H, 2''-H, 6''-H), 7.28 (1 H, d, ³J 15.5 Hz, 2-H), 7.69 (1 H, d, ³J 15.5 Hz, 3-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 31.7 (Propyl-C-2), 55.8 (4''-OMe), 56.3 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.8 (4'-OMe, Propyl-C-1), 67.9 (Propyl-C-3), 106.0 (C-2', C-6'), 111.2 (C-5''), 112.1 (C-2''), 119.7 (C-2), 123.3 (C-6''), 127.7 (C-1''), 133.6 (C-1'), 142.3 (C-4'), 144.8 (C-3), 148.3 (C-4''), 151.7 (C-3''), 153.0 (C-3', C-5'), 189.2 (CO); m/z (EI) 402 (100) [M⁺], 387 (21), 195 (19), 177 (17), 91 (24), 77 (25), 41 (69); HR-MS (EI-MS) für C₂₂H₂₆O₇: ber. 402.16785, gef. 402.16730.

(E)-3-{4''-Methoxy-3''-[6'''-hydroxyhexoxy]-4''-methoxyphenyl}-1-(3'4'5'-trimethoxyphenyl)-propenon (**276b**)



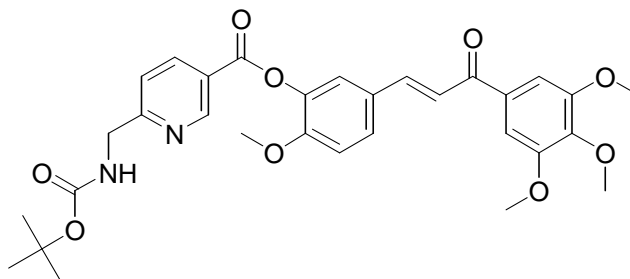
Summenformel: C₂₅H₃₂O₇

Molekulargewicht: 444.52 g/mol

Analog zur Synthese von **276a** wurde Verbindung **276b** aus **275b** (340 mg, 0.64 mmol) und PPTS (100 mg) in kochendem Ethanol (50 ml) hergestellt. Ausbeute: 230 mg (0.52 mmol, 81%); gelber Feststoff; $R_f = 0.27$ (Essigester/n-Hexan 2:1); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3436, 2935, 1651, 1570, 1503, 1461, 1412, 1333, 1256, 1229, 1155, 1122, 1068, 1000, 804; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.3-1.9 (8 H, m, Hexyl- CH_2), 2.2-2.3 (1 H, m, OH), 3.55 (2 H, t, 3J 6.5 Hz, Hexyl-1-H), 3.8-3.9 (12 H, m, 4 x OMe), 3.96 (2 H, t, 3J 6.7 Hz, Hexyl-6-H), 6.79 (1 H, d, 3J 8.4 Hz, 5''-H), 7.07 (1 H, s, 2''-H), 7.1-7.2 (3 H, m, 2'-H, 6'-H, 6''-H), 7.26 (1 H, d, 3J 15.6 Hz, 2-H), 7.65 (1 H, d, 3J 15.6 Hz, 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 25.3, 25.6, 28.9, 32.3 (Hexyl- CH_2), 55.7 (4''-OMe), 56.1 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.6 (4'-OMe), 62.3 (Hexyl-C-1), 68.8 (Hexyl-C-6), 105.9 (C-2', C-6'), 111.3 (C-5''), 112.1 (C-2''), 119.4 (C-2), 122.6 (C-6''), 127.5 (C-1''), 133.5 (C-1'), 142.1 (C-4'), 144.8 (C-3), 148.5 (C-4''), 151.6 (C-3''), 152.8 (C-3', C-5'), 189.2 (CO); m/z (EI) 444 (100) [M^+], 344 (48), 329 (87), 313 (48), 195 (54), 55 (71); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_7$: ber. 444.21480, gef. 444.21440.

3.25.2. Synthese der Platinkomplexe 279

6-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-2''-methoxy-5''-[(E)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenylester (**277a**)



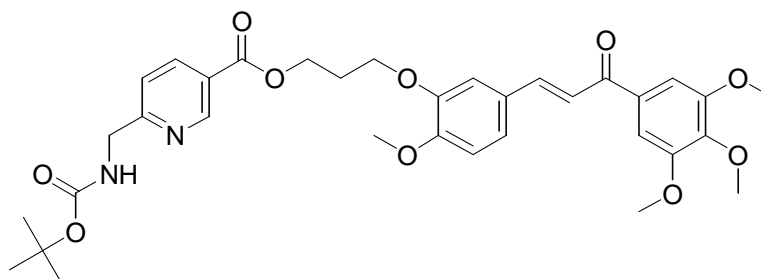
Summenformel: $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_9$

Molekulargewicht: 578.62 g/mol

Verbindung **159** (140 mg, 0.56 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et_3N (90 μl , 0.65 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 μl , 0.56 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus **151a** (190 mg, 0.55 mmol)^[83] und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) in trockenem DMF/Toluol (1:9, 10 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie

(Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 220 mg (0.38 mmol, 68%); gelbes Öl; $R_f = 0.25$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2975, 2936, 1732, 1701, 1655, 1597, 1574, 1502, 1413, 1344, 1270, 1157, 1122, 1078, 1019, 727; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (9 H, s, CMe_3), 3.67 (3 H, s, OMe), 3.83 (9 H, s, 3 x OMe), 4.45 (2 H, d, 3J 5.7 Hz, CH_2N), 5.8-5.9 (1 H, m, NH), 6.83 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 3''-H), 7.19 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.2-7.4 (3 H, m, 4''-H, Pyridin-5-H, 2-H), 7.45 (1 H, s, 6''-H), 7.61 (1 H, d, 3J 15.5 Hz, 3-H), 8.27 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, Pyridin-4-H), 9.16 (1 H, s, Pyridin-2-H), $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 28.2 (CMe_3), 45.8 (CH_2N), 55.7 (2''-OMe), 56.1 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.7 (4'-OMe), 79.6 (CMe_3), 105.8 (C-2', C-6'), 112.1 (C-3''), 120.0 (C-2), 120.8 (Pyridin-C-5), 121.6 (C-6''), 123.4 (C-5''), 128.0 (Pyridin-C-3), 129.1 (C-4''), 133.3 (C-1'), 138.0 (Pyridin-C-4), 139.6 (C-1''), 142.2 (C-4'), 143.1 (C-3), 150.7 (Pyridin-C-2), 152.8 (C-2''), 152.9 (C-3', C-5'), 155.9 (OCON), 163.2 (CO_2 , Pyridin-C-6), 188.4 (CO); m/z (EI) 578 (97) [M^+], 504 (23), 478 (23), 344 (20), 179 (100), 161 (37), 135 (66); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_9$: ber. 578.22643, gef. 578.22640.

6-(*tert*-Butoxycarbonylaminoethyl)nicotinsäure-3'''-[(*E*)-3-(4''-methoxyphenyl)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl-3''-yl]prop-1'''-ylester (**277b**)



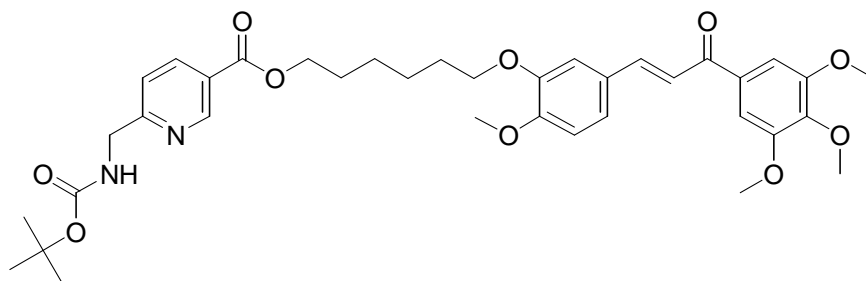
Summenformel: $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{10}$

Molekulargewicht: 636.70 g/mol

Analog zur Synthese von **277a** wurde Verbindung **277b** aus **159** (88 mg, 0.35 mmol), Et_3N (56 μl , 0.39 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (63 μl , 0.39 mmol), **276a** (140 mg, 0.35 mmol) und DMAP (86 mg, 0.68 mmol) erhalten. Ausbeute: 140 mg (0.22 mmol, 63%); gelbes Öl; $R_f = 0.24$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3374, 2934, 1714, 1654, 1573, 1503, 1412, 1336, 1257, 1156, 1124, 1023, 729; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.37 (9 H, s, CMe_3), 2.26 (2 H, t, 3J 6.1 Hz, Propyl-2-H), 3.7-3.9 (12 H, m, 4 x OMe), 4.16 (2 H, t, 3J 6.1 Hz, Propyl-1-H), 4.41 (2 H, d, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 4.52 (2 H, t, 3J 6.1 Hz, Propyl-3-H), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 6.82 (1 H, d, 3J 8.4 Hz, 5''-H), 7.1-7.3 (6 H, m, 2-H, 2'-H, 6'-H, 2''-H, 6''-H, Pyridin-5-H), 7.64 (1 H, d, 3J 15.6 Hz, 3-H), 8.16 (1 H, d, 3J 8.1 Hz, Pyridin-4-H), 9.04 (1

H, s, Pyridin-2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 28.2 (CMe_3), 28.5 (Propyl-C-2), 45.7 (CH_2N), 55.8 (4''-OMe), 56.2 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.7 (4'-OMe), 62.1 (Propyl-C-1), 65.8 (Propyl-C-3), 79.5 (CMe_3), 106.0, 106.2 (C-2', C-6'), 111.5 (C-5''), 112.8 (C-2''), 119.7 (C-2), 120.8 (Pyridin-C-5), 123.2 (C-6''), 124.5 (Pyridin-C-3), 127.7 (C-1''), 133.6 (C-1'), 137.5 (Pyridin-C-4), 142.2 (C-4'), 144.6 (C-3), 148.2 (C-4''), 150.2 (Pyridin-C-2), 151.9 (C-3''), 152.9 (C-3', C-5'), 155.8 (OCON), 162.2 (Pyridin-C-6), 164.9 (CO_2), 189.1 (CO); m/z (EI) 636 (5) [M^+], 536 (31), 237 (22), 195 (32), 135 (35), 57 (100), 41 (55); HR-MS (EI-MS) für $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_{10}$: ber. 636.26830, gef. 636.26790.

6-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)nicotinsäure-6'''-[(*E*)-3-(4''-methoxyphenyl)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl-3''-yl]-hex-1''-ylester (**277c**)



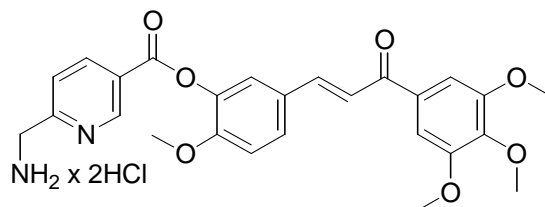
Summenformel: $\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{10}$

Molekulargewicht: 678.78 g/mol

Analog zur Synthese von **277a** wurde Verbindung **277c** aus **159** (131 mg, 0.52 mmol), Et_3N (84 μl , 0.57 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (93 μl , 0.57 mmol), **276b** (230 mg, 0.52 mmol) und DMAP (128 mg, 1.17 mmol) erhalten. Ausbeute: 280 mg (0.41 mmol, 79%); gelbes Öl; $R_f = 0.25$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3383, 2938, 1713, 1654, 1572, 1503, 1463, 1412, 1336, 1256, 1156, 1123, 1022, 1002, 728; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.3-1.9 (17 H, m, CMe_3 , Hexyl- CH_2), 3.8-3.9 (12 H, m, 4 x OMe), 3.9-4.1 (2 H, m, Hexyl-1-H), 4.27 (2 H, t, 3J 6.6 Hz, Hexyl-6-H), 4.41 (2 H, d, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 5.7-5.8 (1 H, m, NH), 6.81 (1 H, d, 3J 8.4 Hz, 5''-H), 7.07 (1 H, s, 2''-H), 7.1-7.3 (5 H, m, 2-H, 2'-H, 6'-H, 6''-H, Pyridin-5-H), 7.66 (1 H, d, 3J 15.6 Hz, 3-H), 8.15 (1 H, d, 3J 8.14 Hz, Pyridin-4-H), 9.03 (1 H, s, Pyridin-2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 25.5 (Hexyl-C-3/4), 28.1 (CMe_3), 28.3, 28.9 (Hexyl-C-2/5), 45.6 (CH_2N), 55.8 (4''-OMe), 56.0 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.7 (4'-OMe), 65.0 (Hexyl-C-1), 68.8 (Hexyl-C-6), 79.4 (CMe_3), 106.0 (C-2', C-6'), 111.3 (C-5''), 112.3 (C-2''), 119.5 (C-2), 120.8 (Pyridin-C-5), 122.6 (C-6''), 124.6 (Pyridin-C-3), 127.6 (C-1''), 133.6 (C-1'), 137.4 (Pyridin-C-4), 142.1 (C-4'), 144.8 (C-3), 148.5 (C-4''), 150.1 (Pyridin-C-2), 151.7 (C-3''), 152.9 (C-3', C-5'), 155.8 (OCON), 162.0 (Pyridin-C-6), 165.0

(CO₂), 189.1 (CO); *m/z* (EI) 678 (11) [M⁺], 621 (16), 578 (49), 547 (23), 195 (100), 57 (74); HR-MS (EI-MS) für C₃₇H₄₆N₂O₁₀: ber. 678.31525, gef. 678.31490.

6-Aminomethylnicotinsäure-2''-methoxy-5''-[(E)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenylester Bishydrochlorid (278a)

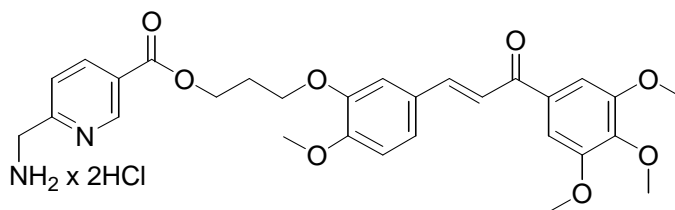


Summenformel: C₂₆H₂₈Cl₂N₂O₇

Molekulargewicht: 551.42 g/mol

Verbindung **277a** (210 mg, 0.36 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 166 mg (0.30 mmol, 83%); hellbrauner Feststoff; Smp. 165 °C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2841, 1751, 1657, 1646, 1567, 1516, 1506, 1298, 1288, 1125, 1018, 809; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.75 (3 H, s, OMe), 3.85 (3 H, s, OMe), 3.89 (6 H, s, 2 x OMe), 4.3-4.4 (2 H, m, CH₂N), 7.30 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, Pyridin-5-H), 7.42 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.7-7.9 (3 H, m, 2-H, 3-H, 4''-H), 8.02 (1 H, s, 6''-H), 8.56 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, Pyridin-4-H), 8.6-8.8 (3 H, m, NH₃), 9.28 (1 H, s, Pyridin-2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 42.7 (CH₂N), 58.3, 60.2 (OMe), 106.2 (C-2', C-6'), 113.1 (C-3''), 120.5 (C-2), 122.4 (Pyridin-C-5), 123.0 (C-6''), 124.0 (C-5''), 127.9 (Pyridin-C-3), 129.9 (C-4''), 133.1 (C-1'), 138.4 (Pyridin-C-4), 139.3 (C-1''), 142.0 (C-4'), 142.9 (C-3), 149.9 (Pyridin-C-2), 152.7 (C-2''), 152.9 (C-3', C-5'), 158.9 (Pyridin-C-6), 162.7 (CO₂), 187.7 (CO); *m/z* (EI) 478 (2) [M⁺ - 2HCl], 344 (100), 329 (59), 313 (22). *m/z* (EI) 478 (2) [M⁺ - 2HCl], 344 (100), 329 (60), 313 (22), 36 (10).

6-Aminomethylnicotinsäure-3'''-[(E)-3-(4''-methoxyphenyl)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl-3''-yl]-prop-1'''-ylester Bishydrochlorid (278b)

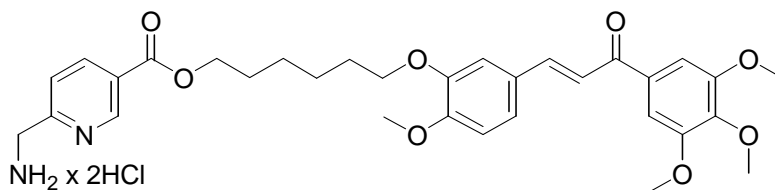


Summenformel: $C_{29}H_{34}Cl_2N_2O_8$

Molekulargewicht: 590.87 g/mol

Verbindung **277b** (140 mg, 0.22 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der gelbe harzige Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 134 mg (0.22 mmol, 100%); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2924, 2851, 1730, 1651, 1571, 1503, 1453, 1412, 1335, 1290, 1254, 1230, 1156, 1118, 1021, 1000, 871; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.1-2.2 (2 H, m, Propyl-2-H), 3.67 (3 H, s, OMe), 3.71 (3 H, s, OMe), 3.81 (6 H, s, 2 x OMe), 4.2-4.4 (4 H, m, CH₂N, Propyl-1-H), 4.43 (2 H, t, 3J 6.1 Hz, Propyl-3-H), 6.96 (1 H, d, 3J 8.5 Hz, 5''-H), 7.31 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.3-7.5 (2 H, m, 2''-H, 6''-H), 7.5-7.6 (2 H, m, 2-H, Pyridin-5-H), 7.71 (1 H, d, 3J 15.5 Hz, 3-H), 8.30 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, Pyridin-4-H), 8.4-8.6 (3 H, m, NH₃), 9.03 (1 H, s, Pyridin-2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 28.1 (Propyl-C-2), 42.6 (CH₂N), 55.7 (4''-OMe), 56.3 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.2 (4'-OMe), 62.6 (Propyl-C-1), 65.6 (Propyl-C-3), 106.2 (C-2', C-6'), 111.9 (C-5''), 113.2 (C-2''), 119.8 (C-2), 122.6 (Pyridin-C-5), 123.6 (C-6''), 125.2 (Pyridin-C-3), 127.6 (C-1''), 133.3 (C-1'), 137.8 (Pyridin-C-4), 141.8 (C-4'), 144.3 (C-3), 148.0 (C-4''), 149.4 (Pyridin-C-2), 151.5 (C-3''), 152.9 (C-3', C-5'), 157.8 (Pyridin-C-6), 164.5 (CO₂), 188.0 (CO); m/z (EI) 536 (100) [M^+ - 2HCl], 341 (44), 195 (69), 193 (92), 135 (96); HR-MS (EI-MS) für $C_{29}H_{32}N_2O_8$ (freie Base): ber. 536.21587, gef. 536.21810.

6-Aminomethylnicotinsäure-6'''-[(E)-3-(4''-methoxyphenyl)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl-3''-yl]-hex-1'''-ylester Bishydrochlorid (278c)

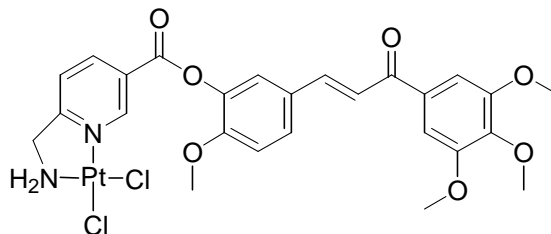


Summenformel: $C_{32}H_{40}Cl_2N_2O_8$

Molekulargewicht: 651.58 g/mol

Verbindung **277c** (280 mg, 0.41 mmol) wurde mit 4M HCl/Dioxan (10 ml) versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der gelbe harzige Rückstand im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 266 mg (0.41 mmol, 100%); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2928, 2851, 1721, 1653, 1570, 1503, 1452, 1412, 1334, 1289, 1256, 1120, 1001, 872; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.4-1.6 (4 H, m, Hexyl-3-H/4-H), 1.7-1.9 (4 H, m, Hexyl-2-H/5-H), 3.76 (3 H, s, OMe), 3.81 (3 H, s, OMe), 3.90 (6 H, s, 2 x OMe), 4.07 (2 H, t, 3J 6.4 Hz, Hexyl-1-H), 4.2-4.4 (4 H, m, CH₂N, Hexyl-6-H), 7.03 (1 H, d, 3J 8.4 Hz, 5''-H), 7.40 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.4-7.5 (2 H, m, 2''-H, 6''-H), 7.6-7.7 (2 H, m, 2-H, Pyridin-5-H), 7.79 (1 H, d, 3J 15.5 Hz, 3-H), 8.36 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, Pyridin-4-H), 8.4-8.6 (3 H, m, NH₃), 9.09 (1 H, s, Pyridin-2-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 25.1, 25.2 (Hexyl-C-3/4), 28.0, 28.6 (Hexyl-C-2/5), 42.6 (CH₂N), 55.7 (4''-OMe), 56.3 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.2 (4'-OMe), 65.2 (Hexyl-C-1), 68.4 (Hexyl-C-3), 106.2 (C-2', C-6'), 111.9 (C-5''), 113.0 (C-2''), 119.7 (C-2), 122.6 (Pyridin-C-5), 123.4 (C-6''), 125.3 (Pyridin-C-3), 127.6 (C-1''), 133.3 (C-1'), 137.7 (Pyridin-C-4), 141.9 (C-4'), 144.4 (C-3), 148.3 (C-4''), 149.3 (Pyridin-C-2), 151.5 (C-3''), 152.9 (C-3', C-5'), 157.8 (Pyridin-C-6), 164.5 (CO₂), 188.0 (CO); m/z (EI) 578 (11) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 368 (8), 195 (12), 55 (40), 28 (100).

cis-{6-Aminomethylnicotinsäure-2''-methoxy-5''-[(*E*)-1-(3',4',5'-trimethoxy-phenyl)-1-oxopropenyl]-phenylester}dichloridoplatin(II) (**279a**)



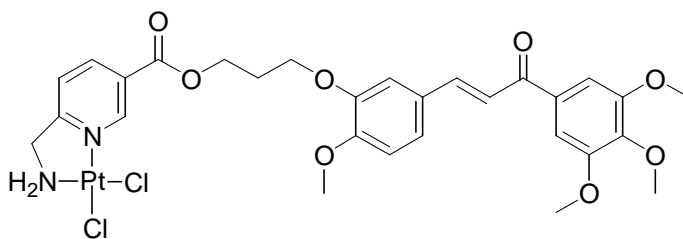
Summenformel: C₂₆H₂₆Cl₂N₂O₇Pt

Molekulargewicht: 744.51 g/mol

Eine Lösung von **278a** (160 mg, 0.29 mmol) in THF (5 ml) wurde mit K₂PtCl₄ (121 mg, 0.29 mmol), gelöst in H₂O, versetzt und der farblose Niederschlag durch Zugabe von THF gelöst. Der pH-Wert wurde mit wässr. NaOH auf 5-6 eingestellt und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit Wasser und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 166 mg (0.22 mmol, 77%); gelber Feststoff; Smp. > 250 °C (zers.); C₂₆H₂₆Cl₂N₂O₇Pt berechnet: C, 42.0; H, 3.52; N, 3.76%. Gefunden: C, 41.9; H, 3.55; N, 3.78%. ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3192, 3106, 2937, 2837,

1731, 1654, 1577, 1503, 1430, 1413, 1348, 1309, 1272, 1252, 1159, 1120, 1093, 998, 799, 747; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 3.84 (3 H, s, OMe), 3.95 (9 H, s, 3 x OMe), 4.56 (2 H, t, 3J 5.6 Hz, CH_2N), 6.4-6.5 (2 H, m, NH_2), 7.36 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 3''-H), 7.55 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.8-8.1 (5 H, m, 2-H, 3-H, 6''-H, 4''-H, Pyridin-5-H), 8.88 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, Pyridin-4-H), 10.06 (1 H, s, Pyridin-2-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 53.9 (CH_2N), 56.3, 56.4, 60.3 (OMe), 106.6 (C-2', C-6'), 113.4 (C-3''), 121.2 (C-2), 122.8 (Pyridin-C-5), 123.1 (C-6''), 125.9 (Pyridin-C-3), 128.8 (C-5''), 130.1 (C-4''), 133.9 (C-1'), 139.5 (C-1''), 139.9 (Pyridin-C-4), 142.8 (C-4'), 143.1 (C-3), 148.7 (Pyridin-C-2), 153.4 (C-2''), 153.7 (C-3', C-5'), 162.6 (Pyridin-C-6), 171.9 (CO_2), 188.1 (CO); $^{195}\text{Pt-NMR}$ (64.4 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 2441; m/z (EI) 344 (100), 329 (55), 195 (51), 36 (32).

cis-{6-Aminomethylnicotinsäure-3'''-[(*E*)-3-(4''-methoxyphenyl)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl-3''-yl]-prop-1'''-ylester}dichloridoplatin(II) (**279b**)



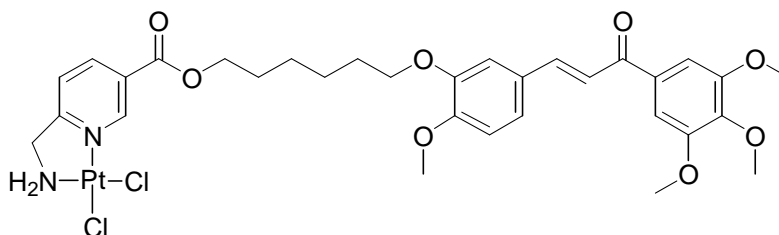
Summenformel: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_8\text{Pt}$

Molekulargewicht: 802.58 g/mol

Analog zur Synthese von **279a** wurde Komplex **279b** aus **278b** (134 mg, 0.22 mmol) und K_2PtCl_4 (91 mg, 0.22 mmol) erhalten. Ausbeute: 103 mg (0.13 mmol, 59%); gelber Feststoff; Smp. 226°C (zers.); $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_8\text{Pt}$ berechnet: C, 43.4; H, 4.02; N, 3.49%. Gefunden: C, 43.5; H, 4.05; N, 3.47%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3230, 2937, 1722, 1654, 1575, 1509, 1460, 1415, 1347, 1335, 1290, 1276, 1254, 1232, 1129, 1020, 812, 751; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 2.2-2.4 (2 H, m, Propyl-2-H), 3.84 (3 H, s, OMe), 3.89 (3 H, s, OMe), 3.96 (6 H, s, 2 x OMe), 4.33 (2 H, t, 3J 6.1 Hz, Propyl-1-H), 4.47 (2 H, t, 3J 5.9 Hz, CH_2N), 4.61 (2 H, t, 3J 6.3 Hz, Propyl-3-H), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.10 (1 H, d, 3J 8.4 Hz, 5''-H), 7.4-7.5 (2 H, s, 2'-H, 6'-H, 6''-H), 7.64 (1 H, s, 2''-H), 7.77 (1 H, d, 3J 15.5 Hz, 2-H), 7.8-8.0 (2 H, m, 3-H, Pyridin-5-H), 8.69 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, Pyridin-4-H), 9.87 (1 H, s, Pyridin-2-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 28.9 (Propyl-C-2), 53.7 (CH_2N), 55.9 (4''-OMe), 56.4 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.3 (4'-OMe), 63.4 (Propyl-C-1), 66.0 (Propyl-C-3), 106.6 (C-2', C-6'), 112.2 (C-5''), 113.4 (C-2''), 120.2 (C-2), 122.5 (Pyridin-C-5), 124.1 (C-6''), 127.1 (Pyridin-C-3), 128.4 (C-1''),

134.1 (C-1'), 138.9 (Pyridin-C-4), 142.7 (C-4'), 144.6 (C-3), 148.5 (C-4''), 148.9 (Pyridin-C-2), 152.3 (C-3''), 153.7 (C-3', C-5'), 163.5 (Pyridin-C-6), 170.8 (CO₂), 188.4 (CO); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2439; *m/z* (EI) 566 (2), 532 (2), 420 (13), 135 (10), 36 (100).

cis-{6-Aminomethylnicotinsäure-6'''-[(*E*)-3-(4''-methoxyphenyl)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl-3''-yl]-hex-1'''-ylester}dichloridoplatin(II) (**279c**)



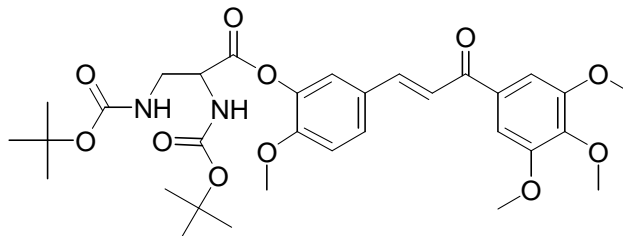
Summenformel: C₃₂H₃₈Cl₂N₂O₈Pt

Molekulargewicht: 844.67 g/mol

Analog zur Synthese von **279a** wurde Komplex **279c** aus **278c** (266 mg, 0.41 mmol) und K₂PtCl₄ (171 mg, 0.41 mmol) erhalten. Ausbeute: 203 mg (0.24 mmol, 59%); gelber Feststoff; Smp. 185-190°C (zers.); C₃₂H₃₈Cl₂N₂O₈Pt berechnet: C, 45.5; H, 4.53; N, 3.32%. Gefunden: C, 45.6; H, 4.55; N, 3.35%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3234, 2932, 1724, 1653, 1574, 1503, 1462, 1412, 1336, 1292, 1258, 1123, 1002, 754; ¹H-NMR (300 MHz, DMF-*d*₇): δ 1.4-1.6 (4 H, m, Hexyl-3-H/4-H), 1.7-1.9 (4 H, m, Hexyl-2-H/5-H), 3.85 (3 H, s, OMe), 3.89 (3 H, s, OMe), 3.97 (6 H, s, 2 x OMe), 4.13 (2 H, t, ³*J* 6.4 Hz, Hexyl-1-H), 4.41 (2 H, t, ³*J* 6.5 Hz, Hexyl-6-H), 4.48 (2 H, t, ³*J* 6.0 Hz, CH₂N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH₂), 7.09 (1 H, d, ³*J* 8.4 Hz, 5''-H), 7.4-7.5 (1 H, m, 6''-H), 7.53 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.61 (1 H, s, 2''-H), 7.79 (1 H, d, ³*J* 15.5 Hz, 2-H), 7.89 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, Pyridin-4-H), 7.95 (1 H, d, ³*J* 15.5 Hz, 3-H), 8.66 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, Pyridin-4-H), 9.87 (1 H, s, Pyridin-2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMF-*d*₇): δ 25.6, 25.7 (Hexyl-C-3/4), 28.6, 29.4 (Hexyl-C-2/5), 53.7 (CH₂N), 55.9 (4''-OMe), 56.4 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.3 (4'-OMe), 66.0 (Hexyl-C-1), 69.0 (Hexyl-C-3), 106.6 (C-2', C-6'), 112.1 (C-5''), 113.0 (C-2''), 120.1 (C-2), 122.5 (Pyridin-C-5), 123.8 (C-6''), 127.2 (Pyridin-C-3), 128.4 (C-1''), 134.1 (C-1'), 138.8 (Pyridin-C-4), 142.7 (C-4'), 144.7 (C-3), 148.5 (C-4''), 149.3 (Pyridin-C-2), 152.3 (C-3''), 153.7 (C-3', C-5'), 163.5 (Pyridin-C-6), 170.8 (CO₂), 188.4 (CO); ¹⁹⁵Pt-NMR (64.4 MHz, DMF-*d*₇): δ 2440; *m/z* (EI) 688 (17), 558 (24), 329 (28), 301 (30), 195 (100), 137 (57), 55 (88).

3.25.3. Synthese der Platinkomplexe 281

2,3-(D,L)-Di-(tert.-butoxycarbonylamino)-propionsäure-2''-methoxy-5''-[(E)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenylester (**280a**)

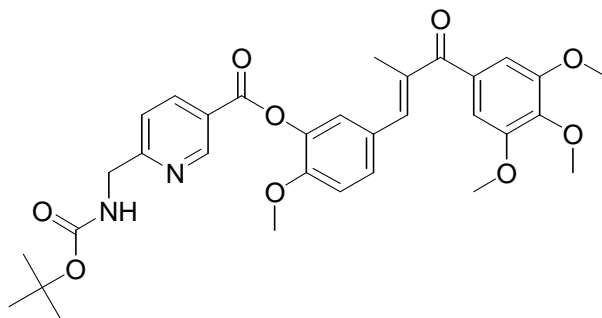


Summenformel: C₃₂H₄₂N₂O₁₁

Molekulargewicht: 630.69 g/mol

Analog zur Verbindung **277a** wurde Verbindung **280a** aus **172a** (193 mg, 0.63 mmol), Et₃N (100 µl, 0.72 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (111 µl, 0.72 mmol), **151a** (247 mg, 0.72 mmol) und DMAP (155 mg, 1.26 mmol) in trockenem DMF/Toluol (10 mL, 1:5) erhalten. Ausbeute: 200 mg (0.32 mmol, 52%); brauner Feststoff; Smp. 175°C; *R*_f = 0.17 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3357, 2977, 2938, 2841, 1770, 1680, 1656, 1579, 1503, 1457, 1413, 1347, 1310, 1271, 1251, 1154, 1120, 1024, 808, 770; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.3-1.4 (18 H, m, 2 x CMe₃), 3.6-3.8 (2 H, m, CH₂N), 3.8-4.0 (9 H, m, 4 x OMe), 4.5-4.6 (1 H, m, CHN), 5.3-5.4 (1 H, m, NH), 5.6-5.7 (1 H, m, NH), 6.90 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 3''-H), 7.1-7.4 (5 H, m, 2-H, 2'-H, 6''-H, 6'-H, 4''-H), 7.65 (1 H, d, ³*J* 15.5 Hz, 3-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 28.1 (CMe₃), 42.1 (CH₂N), 54.7 (CHN), 55.8 (2''-OMe), 56.1, 56.2 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.7 (4'-OMe), 79.8, 80.1 (CMe₃), 105.8 (C-2', C-6'), 112.1 (C-3''), 120.2 (C-2), 121.4 (C-6''), 128.2 (C-5''), 129.2 (C-4''), 133.3 (C-1'), 139.4 (C-1''), 142.2 (C-4'), 143.2 (C-3), 152.3 (C-2''), 152.9 (C-3', C-5'), 155.4, 156.4 (OCON), 168.8 (CO₂), 188.6 (CO); *m/z* (EI) 554 (17), 344 (58), 329 (39), 207 (86), 195 (100).

6-(*tert.*-Butoxycarbonylaminomethyl)-nicotinsäure-2''-methoxy-5''-[(*E*)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-2-methyl-1-oxopropenyl]-phenylester (**280b**)

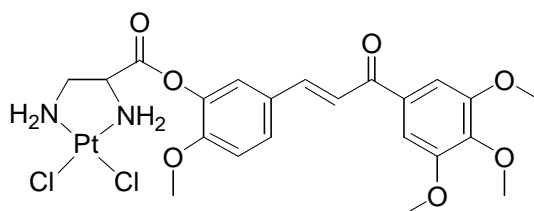


Summenformel: C₃₂H₃₆N₂O₉

Molekulargewicht: 592.65 g/mol

Analog zur Verbindung **277a** wurde Verbindung **280b** aus **159** (58 mg, 0.23 mmol), Et₃N (45 µl, 0.30 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (50 µl, 0.30 mmol), **152** (88 mg, 0.25 mmol) und DMAP (75 mg, 0.61 mmol) in trockenem DMF/Toluol (10 mL, 1:5) erhalten. Ausbeute: 44 mg (0.07 mmol, 28%); gelbes Öl; *R*_f = 0.27 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2937, 1760, 1736, 1579, 1502, 1411, 1327, 1277, 1248, 1226, 1214, 1117, 1102, 1045, 1023, 1003, 856, 819, 771, 751, 694; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.43 (9 H, s, CMe₃), 2.25 (3 H, s, 2-Me), 3.4-3.8 (2 H, m, CH₂N), 3.85 (12 H, s, 4 x OMe), 6.9-7.4 (7 H, m, Pyridin-5-H, Ph-H, 3-H), 8.3-8.4 (1 H, m, Pyridin-4-H), 9.27 (1 H, s, Pyridin-2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 14.7 (2-Me), 28.3 (CMe₃), 45.8 (CH₂N), 56.0 (2''-OMe), 56.2 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.9 (4'-OMe), 80.0 (CMe₃), 106.9 (C-2', C-6'), 112.3 (C-6''), 121.2 (Pyridin-C-3), 123.8 (C-5''), 124.1 (C-4''), 128.7 (C-2), 129.3 (C-1'), 133.5 (C-1''), 135.6 (C-3), 138.4 (C-4'), 139.3 (C-3''), 140.2 (Pyridin-C-4), 151.0 (C-3', C-5'), 152.8 (Pyridin-C-6), 162.9 (CO₂), 198.3 (CO).

cis-[2,3-(*D,L*)-Diaminopropionsäure-2''-methoxy-5''-[(*E*)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenylester]dichloridoplatin(II) (**281a**)



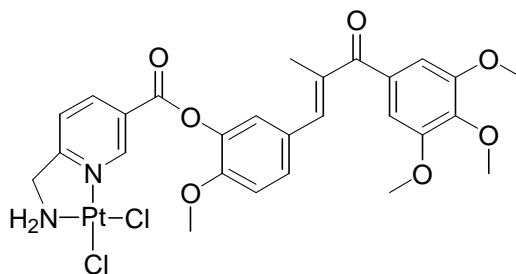
Summenformel: C₂₂H₂₆Cl₂N₂O₇Pt

Molekulargewicht: 696.46 g/mol

280a (190 mg, 0.30 mmol) wurde in DCM (3 ml) gelöst und mit TFA (2 ml) versetzt. Nach 1

h Rühren wurde das Lösungsmittel entfernt und der ölige Rückstand wurde in THF/Wasser gelöst. K_2PtCl_4 (130 mg, 0.31 mmol), gelöst in Wasser wurde zugegeben und der pH-Wert auf 5 eingestellt. Die Reaktion wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt und der ausgefallene Komplex abgesaugt, mit Wasserr, THF und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 74 mg (0.11 mmol, 37%); brauner Feststoff; Smp. 240°C (zers.); $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_7\text{Pt}$ berechnet: C, 37.9; H, 3.76; N, 4.02%. Gefunden: C, 37.8; H, 3.79; N, 4.05%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3264, 3192, 2940, 2838, 1770, 1656, 1576, 1504, 1457, 1412, 1342, 1274, 1159, 1122, 999, 814, 766; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 3.1-3.3 (2 H, m, CH_2N), 3.85 (3 H, s, OMe), 3.9-4.0 (9 H, m, 3 x OMe), 4.1-4.3 (1 H, m, CHN), 5.6-6.2 (4 H, m, 2 x NH_2), 7.2-7.3 (1 H, m, 3''-H), 7.55 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.7-7.9 (3 H, m, 6''-H, 4''-H, 2-H), 7.9-8.0 (1 H, m, 3-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 51.0 (CH_2N), 56.4 (2''-OMe), 60.3 (3'-OMe, 4'-OMe, 5'-OMe), 63.1 (CHN), 106.6 (C-2', C-6'), 113.4 (C-3''), 121.2 (C-2), 122.8 (C-6''), 128.6 (C-1'), 129.5 (C-4''), 133.9 (C-1'), 140.0 (C-1''), 142.8 (C-4'), 143.1 (C-3), 153.1 (C-2''), 153.7 (3'-C, 5'-C), 166.8 (CO_2), 188.2 (CO); $^{195}\text{Pt-NMR}$ (64.4 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 2259;

cis-{6-Aminomethylnicotinsäure-2''-methoxy-5''-[(*E*)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-2-methyl-1-oxopropenyl]-phenylester}dichloridoplatin(II) (**281b**)



Summenformel: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_7\text{Pt}$

Molekulargewicht: 758.53 g/mol

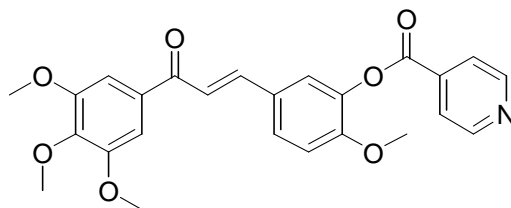
Komplex **281b** wurde aus **280b** (44 mg, 0.073 mmol) analog zur Synthese von **281a** nach erfolgter Entschützung in 50 % TFA/DCM (5 ml) und Reaktion mit K_2PtCl_4 (30 mg, 0.072 mmol) hergestellt. Ausbeute: 23 mg (0.030 mmol, 42%); gelber Feststoff; Smp. 243°C (zers.); $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_7\text{Pt}$ berechnet: C, 42.8; H, 3.72; N, 3.69%. Gefunden: C, 42.9; H, 3.75; N, 3.72%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3274, 2936, 2836, 1740, 1580, 1507, 1410, 1276, 1217, 1129, 805, 745; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMF-}d_7$): δ 2.27 (3 H, s, 2-Me), 3.83 (3 H, s, OMe), 3.91 89 H, s, 3 x OMe), 4.53 (2 H, t, 3J 5.8 Hz, CH_2N), 6.3-6.4 (2 H, m, NH_2), 7.13 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.27 (1 H, s, 3-H), 7.37 (1 H, d, 3J 8.7 Hz, 3''-H), 7.6-7.8 (2 H, m, 6''-H, 4''-H), 8.85 (1 H, d, 3J

8.3 Hz, Pyridin-4-H), 10.04 (1 H, s, Pyridin-2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMF- d_7): δ 14.3 (2-Me), 53.6 (CH_2N), 56.0 (OMe), 60.0 (OMe), 107.2 (C-2', C-6'), 112.9 (C-3''), 122.7 (Pyridin-C-5), 124.5 (C-6''), 125.9 (Pyridin-C-3), 128.9 (C-5''), 130.1 (C-4''), 133.7 (C-1'), 135.4 (C-2), 139.2 (C-1''), 139.8 (Pyridin-C-4), 148.5 (Pyridin-C-2), 151.5 (C-2''), 153.1 (C-3', C-5'), 171.6 (CO_2), 197.7 (CO); ^{195}Pt -NMR (64.4 MHz, DMF- d_7): δ 2440; m/z (EI) 733 (1), 492 (3), 358 (100), 327 (61), 195 (44), 36 (35).

3.26. Konjugate cytotoxischer Chalkone und Oxazole mit Ruthenium-Komplexen

3.26.1. Synthese der Isonicotinat-Ester 282

Isonicotinsäure-2''-methoxy-5'''-[(E)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenylester (282a)



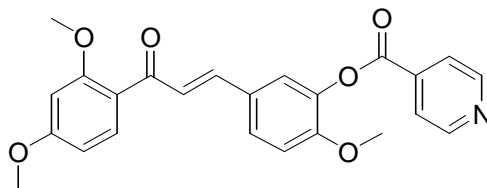
Summenformel: $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_7$

Molekulargewicht: 449.46 g/mol

Ligand **282a** (180 mg, 0.40 mmol, 62%) wurde aus **236** (80 mg, 0.65 mmol) und Chalkon **151a** (223 mg, 0.65 mmol) unter Haas/Steglich-Bedingungen mit DCC (134 mg, 0.65 mmol) und einer kat. Menge DMAP in trockenem DCM (5 ml) hergestellt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und die Suspension wurde filtriert, eingengt und über Säulenchromatographie gereinigt. Gelbes Harz; $R_f = 0.34$ (Essigester/*n*-Hexan 2:1); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2938, 2841, 1746, 1654, 1596, 1573, 1502, 1457, 1409, 1341, 1265, 1207, 1156, 1121, 1061, 1000, 808, 769, 752, 699; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.75 (3 H, s, OMe), 3.85 (9 H, s, 3 x OMe), 6.93 (1 H, d, 3J 8.6 Hz, 3''-H), 7.20 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.29 (1 H, d, 3J 15.5 Hz, 2-H), 7.4-7.5 (2 H, m, 6''-H, 4''-H), 7.67 (1 H, d, 3J 15.5 Hz, 3-H), 7.91 (2 H, d, 3J 6.0 Hz, Pyridin-3-H/5-H), 8.77 (2 H, d, 3J 6.0 Hz, Pyridin-2-H/6-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 55.9 (OMe), 56.2 (OMe), 60.7 (OMe), 105.9 (C-2', C-6'), 112.3 (C-3''), 120.2 (C-

2), 121.6 (Pyridin-C-3/C-5), 123.1 (C-6''), 128.0 (C-5''), 129.0 (C-4''), 133.3 (C-1'), 136.1 (Pyridin-C-4), 139.6 (C-1''), 142.3 (C-4'), 143.1 (C-3), 150.6 (Pyridin-C-2/C-6), 152.7 (C-2''), 152.9 (C-3', C-5'), 163.1 (CO₂), 188.5 (CO); *m/z* (EI) 449 (93) [M⁺], 434 (17), 418 (10), 343 (10), 327 (8), 295 (12), 195 (22), 106 (100), 78 (55).

Isonicotinsäure-5''-[(E)-1-(2',4'-dimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-2''-methoxyphenylester (282b)

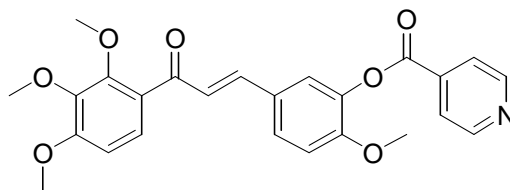


Summenformel: C₂₄H₂₁NO₆

Molekulargewicht: 419.43 g/mol

Analog zur Synthese von **277a** wurde Ligand **282b** aus **236** (70 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.61 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.61 mmol), Chalkon **151b** (193 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) in trockenem DMF/Toluol (10 mL, 1:5) erhalten. Ausbeute: 220 mg (0.53 mmol, 95%); gelbes Harz; *R_f* = 0.33 (Essigester/*n*-Hexan 2:1); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2939, 2840, 1746, 1652, 1599, 1509, 1462, 1408, 1252, 1208, 1161, 1121, 1083, 1061, 1019, 803, 752, 700; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.76 (6 H, s, 2 x OMe), 3.80 (3 H, s, OMe), 6.40 (1 H, s, 3'-H), 6.47 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 5'-H), 6.94 (1 H, d, ³*J* 8.5 Hz, 3''-H), 7.3-7.5 (3 H, m, 2-H, 6''-H, 4''-H), 7.55 (1 H, d, ³*J* 15.7 Hz, 3-H), 7.67 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 6'-H), 7.93 (2 H, d, ³*J* 6.0 Hz, Pyridin-3-H/5-H), 8.78 (2 H, d, ³*J* 6.0 Hz, Pyridin-2-H/6-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 55.3, 55.5 (2'-OMe, 4'-OMe), 55.8 (2''-OMe), 98.4 (C-3'), 105.1 (C-5'), 112.3 (C-3''), 121.6 (C-6''), 121.9 (C-1'), 123.1 (Pyridin-C-3/C-5), 125.9 (C-2), 128.2 (C-4''), 128.5 (C-5''), 132.6 (C-6'), 136.2 (Pyridin-C-4), 139.5 (C-3''), 140.4 (C-3), 150.6 (Pyridin-C-2/C-6), 152.2 (C-2''), 160.1 (C-2'), 162.9 (CO₂), 163.9 (C-4'), 189.8 (CO); *m/z* (EI) 419 (84) [M⁺], 391 (45), 313 (21), 242 (29), 165 (48), 106 (100), 78 (62).

Isonicotinsäure-5''-[(E)-1-(2',3',4'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-2''-methoxyphenylester (282c)

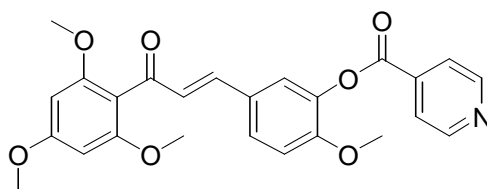


Summenformel: C₂₅H₂₃NO₇

Molekulargewicht: 449.46 g/mol

Analog zur Synthese von **277a** wurde Verbindung **282c** aus **236** (70 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.61 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.61 mmol), Chalkon **151c** (220 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) in einer Mischung aus trockenem DMF/Toluol (10 ml, 1:5) erhalten. Ausbeute: 190 mg (0.44 mmol, 79%); gelbes Öl; $R_f = 0.19$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2963, 2941, 2841, 1747, 1742, 1653, 1587, 1564, 1514, 1490, 1462, 1441, 1406, 1332, 1258, 1244, 1206, 1121, 1096, 1057, 1015, 982, 940, 854, 818, 798, 754, 698; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.76 (3 H, s, 2''-H), 3.81 (9 H, s, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 6.66 (1 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 5'-H), 6.95 (1 H, d, ³*J* 8.5 Hz, 3''-H), 7.30 (1 H, d, ³*J* 15.8 Hz, 2-H), 7.3-7.5 (3 H, m, 4''-H, 6''-H, 6'-H), 7.55 (1 H, d, ³*J* 15.8 Hz, 3-H), 7.92 (2 H, d, ³*J* 6.0 Hz, Pyridin-3-H/5-H), 8.7-8.8 (2 H, m, Pyridin-2-H/6-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 55.8 (2''-OMe, 4'-OMe), 60.8 (2'-OMe), 61.9 (3'-OMe), 107.1 (C-5'), 112.3 (C-3''), 121.7 (Pyridin-C-3/C-5), 123.1 (C-2), 125.2 (C-6''), 125.5 (C-6'), 126.5 (C-1'), 128.2 (C-5''), 128.3 (C-4''), 136.1 (Pyridin-C-4), 139.5 (C-1''), 141.4 (C-3), 141.9 (C-3'), 150.6 (Pyridin-C-2/C-6), 152.5 (C-2''), 153.4 (C-2'), 156.8 (C-4'), 162.9 (CO₂), 190.2 (CO); *m/z* (EI) 448 (22) [M⁺], 342 (6), 242 (19), 195 (23), 106 (100), 78 (90), 51 (31).

Isonicotinsäure-5''-[(E)-1-(2',4',6'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-2''-methoxyphenylester (282d)



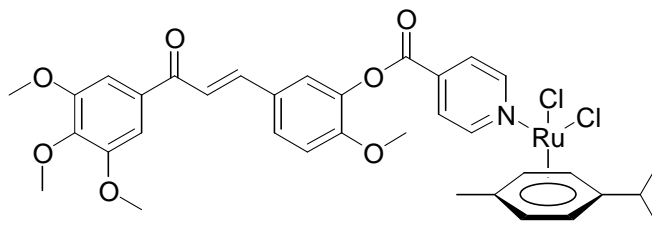
Summenformel: C₂₅H₂₃NO₇

Molekulargewicht: 449.46 g/mol

Analog zur Synthese von **277a** wurde Verbindung **282d** aus **236** (45 mg, 0.37 mmol), Et₃N (51 μ l, 0.39 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (57 μ l, 0.39 mmol), Chalkon **151d** (126 mg, 0.37 mmol) und DMAP (89 mg, 0.73 mmol) in trockenem DMF/Toluol (10 mL, 1:5) hergestellt. Ausbeute: 72 mg (0.16 mmol, 43%); gelbes Öl; $R_f = 0.29$ (Essigester/*n*-Hexan 2:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2938, 2841, 1746, 1645, 1586, 1509, 1454, 1408, 1324, 1258, 1226, 1204, 1154, 1121, 1082, 1061, 1017, 811, 752, 701, 683; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.73 (6 H, s, 2 x OMe), 3.81 (6 H, s, 2 x OMe), 6.11 (2 H, s, 3'-H, 5'-H), 6.81 (1 H, d, ³*J* 16.0 Hz, 2-H), 6.98 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 3''-H), 7.2-7.4 (3 H, m, 3-H, 4''-H, 6''-H), 7.9-8.0 (2 H, m, Pyridin-3-H/5-H), 8.8-8.9 (2 H, m, Pyridin-2-H/6-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 55.4 (OMe), 55.9 (OMe), 56.0 (OMe), 90.6 (C-3', C-5'), 111.7 (C-1'), 112.4 (C-3''), 122.1 (Pyridin-C-3/C-5), 128.0 (C-2), 128.2 (C-4''), 128.3 (C-5''), 136.4 (Pyridin-C-4), 139.6 (C-1''), 142.7 (C-3), 150.6 (Pyridin-C-2/C-6), 152.6 (C-2''), 158.7 (C-2', C-6'), 162.3 (C-4'), 163.1 (CO₂), 194.0 (CO); *m/z* (EI) 448 (11) [M⁺-1], 420 (83), 287 (11), 241 (11), 195 (31), 106 (100), 78 (61), 51 (18).

3.26.2. Synthese der Ruthenium-Komplexe 283

Dichlorido(η^6 -*p*-cymol){isonicotinsäure-2''-methoxy-5''-(*E*)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenylester]ruthenium(II) (**283a**)



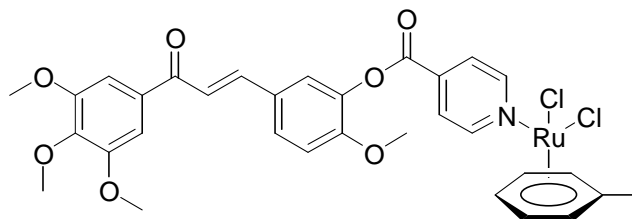
Summenformel: C₃₅H₃₇Cl₂NO₇Ru

Molekulargewicht: 755.69 g/mol

Ester **282a** (90 mg, 0.20 mmol) und [Ru(η^6 -*p*-Cymol)Cl₂]₂ (61 mg, 0.10 mmol) wurden in DCM (5 ml) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Mischung aus Essigester und *n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und die Suspension 5 min gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 126 mg (0.17 mmol, 85%); gelber Feststoff; Smp. 168°C (zers.); C₃₅H₃₇Cl₂NO₇Ru berechnet: C, 55.6; H, 4.94; N, 1.85. Gefunden: C, 55.2; H, 4.91; N, 1.73%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2961, 2937, 2841, 1752, 1658, 1577, 1503, 1413, 1341, 1274, 1208, 1157, 1123, 1085, 1060, 1002, 848, 813,

759, 692; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.31 (6 H, d, 3J 6.9 Hz, CHMe_2), 2.12 (3 H, s, Me), 2.9-3.1 (1 H, m, CHMe_2), 3.83 (3 H, s, OMe), 3.90 (3 H, s, OMe), 3.92 (6 H, s, 2 x OMe), 5.26 (2 H, d, 3J 6.0 Hz, Cymol-3-H/5-H), 5.47 (2 H, d, 3J 6.0 Hz, Cymol-2-H/6-H), 7.03 (1 H, d, 3J 8.6 Hz, 3''-H), 7.24 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.34 (1 H, d, 3J 15.6 Hz, 2-H), 7.48 (1 H, s, 6''-H), 7.5-7.6 (1 H, m, 4''-H), 7.74 (1 H, d, 3J 15.6 Hz, 3-H), 7.98 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, Pyridin-3-H/5-H), 9.31 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, Pyridin-2-H/6-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 18.3 (Me), 22.3 (CHMe_2), 30.7 (CHMe_2), 56.1 (OMe), 56.4 (OMe), 60.9 (OMe), 82.4 (Cymol-C-3/C-5), 83.0 (Cymol-C-2/C-6), 97.4 (Cymol-C-1), 103.9 (Cymol-C-4), 106.1 (C-2', C-6'), 112.6 (C-3''), 120.7 (C-2), 121.6 (Pyridin-C-3/C-5), 123.9 (C-6''), 128.2 (C-5''), 129.1 (C-4''), 133.5 (C-1'), 137.7 (Pyridin-C-4), 139.6 (C-1''), 142.5 (C-4'), 143.2 (C-3), 152.7 (C-2''), 153.1 (C-3', C-5'), 156.0 (Pyridin-C-2/C-6), 162.0 (CO_2), 188.9 (CO); m/z (EI) 449 (29), 344 (7), 234 (7), 195 (7), 134 (19), 119 (100), 106 (64), 91 (34), 78 (32).

Dichlorido{isonicotinsäure-2''-methoxy-5''-[(E)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenylester}(η^6 -toluol)ruthenium(II) (283b)



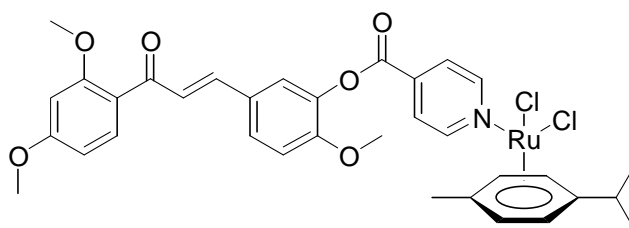
Summenformel: $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NO}_7\text{Ru}$

Molekulargewicht: 713.61 g/mol

Ester **282a** (94 mg, 0.21 mmol) und $[\text{Ru}(\eta^6\text{-Toluol})\text{Cl}_2]_2$ (55 mg, 0.10 mmol) wurden in DCM (5 ml) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Mischung aus Essigester und *n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und die Suspension 5 min gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 142 mg (0.20 mmol, 95%); gelber Feststoff; Smp. 175°C (zers.); $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{Cl}_2\text{NO}_7\text{Ru}$ berechnet: C, 53.9; H, 4.38; N, 1.96%. Gefunden: C, 53.7; H, 4.35; N, 1.92%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3001, 2939, 2841, 1735, 1656, 1596, 1573, 1514, 1503, 1415, 1345, 1287, 1278, 1263, 1212, 1120, 1095, 1059, 1012, 983, 857, 838, 813, 763, 709, 695; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.19 (3 H, s, Me), 3.83 (3 H, s, OMe), 3.90 (3 H, s, OMe), 3.92 (6 H, s, 2 x OMe), 5.32 (2 H, d, 3J 5.6 Hz, Toluol-2-H/6-H), 5.5-5.6 (1 H, m, Toluol-4-H), 5.6-5.7 (2 H, m, Toluol-3-H/5-H), 7.03 (1 H, d, 3J 8.5 Hz, 3''-H), 7.24 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.35 (1 H, d, 3J 15.5 Hz, 2-H), 7.4-7.6 (2 H, m,

6''-H, 4''-H), 7.74 (1 H, d, 3J 15.5 Hz, 3-H), 7.99 (2 H, d, 3J 6.1 Hz, Pyridin-3-H/5-H), 9.33 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, Pyridin-2-H/6-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 19.0 (Me), 56.1 (OMe), 56.5 (OMe), 60.9 (OMe), 79.9 (Toluol-C-4), 81.5 (Toluol-C-2, C-6), 87.3 (Toluol-C-3, C-5), 100.7 (Toluol-C-1), 106.1 (C-2', C-6'), 112.6 (C-3''), 120.7 (C-2), 121.7 (Pyridin-C-3/C-5), 124.0 (C-6''), 128.2 (C-5''), 129.1 (C-4''), 133.5 (C-1'), 137.8 (Pyridin-C-4), 139.6 (C-1''), 142.5 (C-4'), 143.2 (C-3), 152.7 (C-2''), 153.1 (C-3', C-5'), 156.2 (Pyridin-C-2/C-6), 161.9 (CO_2), 188.9 (CO); m/z (EI) 449 (33), 344 (100), 329 (42), 210 (42), 195 (81), 106 (64), 91 (63).

Dichlorido(η^6 -*p*-cymol){isonicotinsäure-5''-[*(E)*-1-(2',4'-dimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-2''-methoxyphenylester}ruthenium(II) (**238c**)



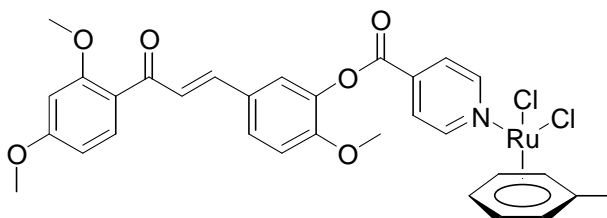
Summenformel: $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{NO}_6\text{Ru}$

Molekulargewicht: 725.66 g/mol

Ester **282b** (115 mg, 0.27 mmol) und $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}i\text{-p-Cymol})\text{Cl}_2]_2$ (84 mg, 0.14 mmol) wurden in DCM (5 ml) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Mischung aus Essigester und *n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und die Suspension 5 min gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 175 mg (0.24 mmol, 89%); gelber Feststoff; Smp. 175°C (zers.); $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{Cl}_2\text{NO}_6\text{Ru}$ berechnet: C, 56.3; H, 4.86; N, 1.93. Gefunden: C, 56.4; H, 4.82; N, 1.97%. ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2963, 1752, 1653, 1602, 1507, 1463, 1414, 1262, 1252, 1208, 1160, 1122, 1081, 1057, 1021, 804, 764, 693; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.30 (6 H, d, 3J 6.9 Hz, CHMe_2), 2.11 (3 H, s, Me), 2.9-3.1 (1 H, m, CHMe_2), 3.81 (3 H, s, OMe), 3.83 (3 H, s, OMe), 3.86 (3 H, s, OMe), 5.25 (2 H, d, 3J 6.1 Hz, Cymol-3-H/5-H), 5.46 (2 H, d, 3J 6.1 Hz, Cymol-2-H/6-H), 6.46 (1 H, s, 3'-H), 6.53 (1 H, d, 3J 8.6 Hz, 5'-H), 6.99 (1 H, d, 3J 8.6 Hz, 3''-H), 7.3-7.4 (2 H, m, 2-H, 6''-H), 7.4-7.5 (1 H, m, 4''-H), 7.59 (1 H, d, 3J 15.7 Hz, 3-H), 7.71 (1 H, d, 3J 8.6 Hz, 6'-H), 7.97 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, Pyridin-3-H/5-H), 9.29 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, Pyridin-2-H/6-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 18.2 (Me), 22.2 (CHMe_2), 30.7 (CHMe_2), 55.5, 55.8, 56.1 (3 x OMe), 82.3 (Cymol-C-3/C-5), 83.0 (Cymol-C-2/C-6), 97.4 (Cymol-C-1), 98.6 (C-3'), 103.9 (Cymol-C-4), 105.2

(C-5'), 112.5 (C-3''), 121.5 (C-6''), 122.1 (C-1'), 123.9 (Pyridin-C-3/C-5), 126.3 (C-2), 128.5 (C-4''), 128.8 (C-5''), 132.8 (C-6'), 137.8 (Pyridin-C-4), 139.5 (C-1''), 140.5 (C-3), 152.2 (C-2''), 155.9 (Pyridin-C-2/C-6), 160.3 (C-2'), 161.9 (CO₂), 164.2 (C-4'), 190.1 (CO);

Dichloridofisonicotinsäure-5''-[(E)-1-(2',4'-dimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-2''-methoxyphenylester}{η⁶-toluol}ruthenium(II) (283d)

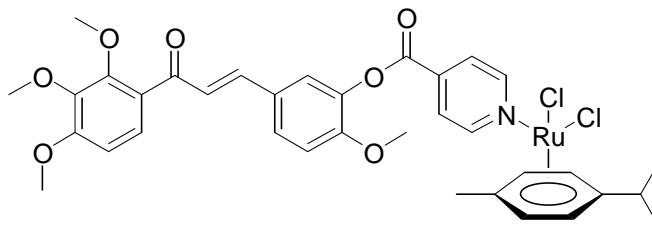


Summenformel: C₃₁H₂₉Cl₂NO₆Ru

Molekulargewicht: 683.58 g/mol

Ester **282b** (104 mg, 0.25 mmol) und [Ru(η⁶-Toluol)Cl₂]₂ (66 mg, 0.12 mmol) wurden in DCM (5 ml) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Mischung aus Essigester und *n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und die Suspension 5 min gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 154 mg (0.92 mmol, 89%); gelber Feststoff; Smp. 135°C (zers.); C₃₁H₂₉Cl₂NO₆Ru berechnet: C, 54.5; H, 4.28; N, 2.05%. Gefunden: C, 54.6; H, 4.24; N, 2.09%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3069, 2837, 1751, 1653, 1607, 1580, 1511, 1451, 1416, 1272, 1253, 1209, 1159, 1125, 1082, 1055, 1024, 978, 848, 825, 801, 763, 693; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.19 (3 H, s, Me), 3.82 (3 H, s, OMe), 3.83 (3 H, s, OMe), 3.87 (3 H, s, OMe), 5.32 (2 H, d, ³J 5.6 Hz, Toluol-2-H/6-H), 5.5-5.6 (1 H, m, Toluol-4-H), 5.6-5.7 (2 H, m, Toluol-3-H/5-H), 6.46 (1 H, s, 3'-H), 6.53 (1 H, d, ³J 8.6 Hz, 5'-H), 7.00 (1 H, d, ³J 8.6 Hz, 3''-H), 7.3-7.4 (2 H, m, 2-H, 6''-H), 7.4-7.5 (1 H, m, 4''-H), 7.59 (1 H, d, ³J 15.7 Hz, 3-H), 7.72 (1 H, d, ³J 8.6 Hz, 6'-H), 7.99 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, Pyridin-3-H/5-H), 9.33 (2 H, d, ³J 6.3 Hz, Pyridin-2-H/6-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 18.2 (Me), 55.5, 55.8, 56.1 (3 x OMe), 79.9 (Toluol-C-4), 81.5 (Toluol-C-3/C-5), 87.3 (Toluol-C-2/C-6), 98.6 (C-3'), 100.7 (Toluol-C-1), 105.2 (C-5'), 112.5 (C-3''), 121.6 (C-6''), 122.1 (C-1'), 124.0 (Pyridin-C-3/C-5), 126.3 (C-2), 128.6 (C-4''), 128.8 (C-5''), 132.8 (C-6'), 137.9 (Pyridin-C-4), 139.5 (C-1''), 140.5 (C-3), 152.2 (C-2''), 156.2 (Pyridin-C-2/C-6), 160.3 (C-2'), 161.9 (CO₂), 164.2 (C-4'), 190.2 (CO); *m/z* (EI) 192 (5), 150 (4), 122 (7), 105 (6), 91 (19), 63 (78), 39 (100).

Dichlorido(η^6 -*p*-cymol){isonicotinsäure-5''-[(*E*)-1-(2',3',4'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-2''-methoxyphenylester}ruthenium(II) (**283e**)

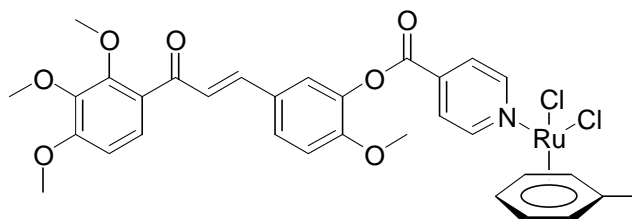


Summenformel: C₃₅H₃₇Cl₂NO₇Ru

Molekulargewicht: 755.66 g/mol

Ester **282c** (80 mg, 0.18 mmol) und [Ru(η^6 -*p*-Cymol)Cl₂]₂ (55 mg, 0.09 mmol) wurden in DCM (5 ml) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Mischung aus Essigester und *n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und die Suspension 5 min gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 110 mg (0.15 mmol, 83%); gelber Feststoff; Smp. 158°C (zers.); C₃₅H₃₇Cl₂NO₇Ru berechnet: C, 55.6; H, 4.94; N, 1.85%. Gefunden: C, 55.7; H, 4.91; N, 1.80%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2962, 2939, 2843, 1753, 1654, 1594, 1511, 1493, 1443, 1410, 1266, 1208, 1123, 1098, 1059, 1013, 805, 760, 693; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (6 H, d, ³J 6.9 Hz, CHMe₂), 2.12 (3 H, s, Me), 2.9-3.1 (1 H, m, CHMe₂), 3.82 (3 H, s, 2''-OMe), 3.89 (6 H, s, 2'-OMe, 3'-OMe), 3.90 (3 H, s, 4'-OMe), 5.25 (2 H, d, ³J 6.1 Hz, Cymol-3-H/5-H), 5.47 (2 H, d, ³J 6.1 Hz, Cymol-2-H/6-H), 6.73 (1 H, d, ³J 8.9 Hz, 5'-H), 7.01 (1 H, d, ³J 8.6 Hz, 3''-H), 7.36 (1 H, d, ³J 15.8 Hz, 2-H), 7.4-7.6 (3 H, m, 4''-H, 6''-H, 6'-H), 7.61 (1 H, d, ³J 15.8 Hz, 3-H), 7.99 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, Pyridin-3-H/5-H), 9.30 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, Pyridin-2-H/6-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 18.3 (Me), 22.3 (CHMe₂), 30.7 (CHMe₂), 56.1 (2''-OMe, 4'-OMe), 61.1 (2'-OMe), 62.2 (3'-OMe), 82.4 (Cymol-C-3/C-5), 83.1 (Cymol-C-2/C-6), 97.4 (Cymol-C-1), 103.9 (Cymol-C-4), 107.4 (C-5'), 112.6 (C-3''), 121.7 (C-2), 125.6 (C-6''), 125.8 (C-6'), 126.8 (C-1'), 128.5 (C-5''), 128.7 (C-4''), 137.8 (Pyridin-C-4), 139.5 (C-1''), 141.5 (C-3), 142.1 (C-3'), 152.4 (C-2''), 153.7 (C-2'), 156.0 (Pyridin-C-2/C-6), 157.0 (C-4'), 161.9 (CO₂), 190.5 (CO); *m/z* (EI) 576 (6), 448 (15), 270 (10), 234 (17), 119 (100), 106 (48), 91 (47), 78 (33).

Dichlorido{isonicotinic acid 5''-[(E)-1-(2',3',4'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-2''-methoxyphenylester}(η⁶-toluol)ruthenium(II) (**283f**)

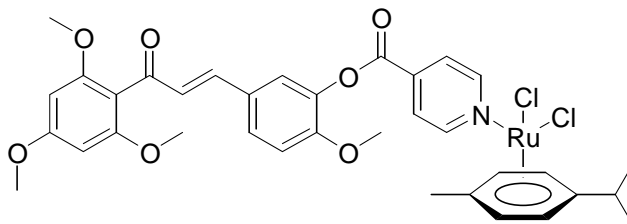


Summenformel: C₃₂H₃₁Cl₂NO₇Ru

Molekulargewicht: 713.58 g/mol

Ester **282c** (120 mg, 0.27 mmol) und [Ru(η⁶-Toluol)Cl₂]₂ (71 mg, 0.13 mmol) wurden in DCM (5 ml) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Mischung aus Essigester und *n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und die Suspension 5 min gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 94 mg (0.13 mmol, 100%); brauner Feststoff; Smp. 185°C (zers.); C₃₂H₃₁Cl₂NO₇Ru berechnet: C, 53.9; H, 4.38; N, 1.96%. Gefunden: C, 53.8; H, 4.35; N, 1.91%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3045, 2937, 2843, 1752, 1652, 1627, 1593, 1511, 1460, 1408, 1269, 1207, 1125, 1092, 1055, 1016, 981, 846, 815, 760, 690; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.20 (3 H, s, Me), 3.83 (3 H, s, 2''-OMe), 3.89 (6 H, s, 2'-OMe, 3'-OMe), 3.90 (3 H, s, 4'-OMe), 5.32 (2 H, d, ³J 5.7 Hz, Toluol-2-H/6-H), 5.5-5.6 (1 H, m, Toluol-5-H), 5.6-5.7 (2 H, m, Toluol-3-H/5-H), 6.74 (1 H, d, ³J 8.9 Hz, 5'-H), 7.01 (1 H, d, ³J 8.6 Hz, 2''-H), 7.37 (1 H, d, ³J 15.8 Hz, 2-H), 7.4-7.5 (3 H, m, 4''-H, 6''-H, 6'-H), 7.62 (1 H, d, ³J 15.8 Hz, 3-H), 8.00 (2 H, d, ³J 6.6 Hz, Pyridin-3-H/5-H), 9.34 (2 H, d, ³J 6.6 Hz, Pyridin-2-H/6-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 19.0 (Me), 56.1 (4'-OMe, 2''-OMe), 61.1 (2'-OMe), 62.2 (3'-OMe), 79.9 (Toluol-C-4), 81.5 (Toluol-C-3/C-5), 87.4 (Toluol-C-2/C-6), 100.7 (Toluol-C-1), 107.4 (C-5'), 112.6 (C-3''), 121.7 (C-2), 124.0 (Pyridin-C-3/C-5), 125.6 (C-6''), 125.8 (C-6'), 126.8 (C-1'), 128.5 (C-5''), 128.7 (C-4''), 137.9 (Pyridin-C-4), 139.5 (C-1''), 141.5 (C-3), 142.1 (C-3'), 152.4 (C-2''), 153.7 (C-2'), 156.2 (Pyridin-C-2/C-6), 157.0 (C-4'), 161.9 (CO₂), 190.5 (CO); *m/z* (EI) 572 (2), 448 (9), 242 (7), 106 (18), 91 (100), 78 (9), 65 (12), 51 (11), 39 (12).

Dichlorido(η^6 -*p*-cymol){isonicotinsäure-5''-[(*E*)-1-(2',4',6'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-2''-methoxyphenylester}ruthenium(II) (**283g**)



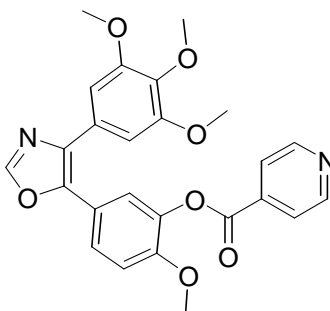
Summenformel: C₃₂H₃₁Cl₂NO₇Ru

Molekulargewicht: 713.58 g/mol

Ester **282d** (58 mg, 0.13 mmol) und [Ru(η^6 -*p*-Cymol)Cl₂]₂ (40 mg, 0.065 mmol) wurden in DCM (5 ml) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Ein Mischung aus Essigester und *n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und die Suspension wurde 5 min gerührt. Das Präzipitat wurde gesammelt, mit *n*-Hexan gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 110 mg (0.15 mmol, 83%); gelber Feststoff; Smp. 137°C (zers.); C₃₅H₃₇Cl₂NO₇Ru berechnet: C, 58.9; H, 4.38; N, 1.96%. Gefunden: C, 58.7; H, 4.42; N, 2.00%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2959, 2842, 1750, 1644, 1602, 1510, 1455, 1414, 1262, 1226, 1205, 1155, 1124, 1083, 1057, 1019, 813, 762, 691; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (6 H, d, ³J 6.9 Hz, CHMe₂), 2.12 (3 H, s, Me), 2.9-3.1 (1 H, m, CHMe₂), 3.75 (6 H, s, 2'-OMe, 6'-OMe), 3.80 (3 H, s, 2''-OMe), 3.83 (3 H, s, 4'-OMe), 5.25 (2 H, d, ³J 5.9 Hz, Cymol-3-H/5-H), 5.47 (2 H, d, ³J 5.9 Hz, Cymol-2-H/6-H), 6.13 (2 H, s, 3'-H, 5'-H), 6.82 (1 H, d, ³J 15.8 Hz, 2-H), 6.98 (1 H, d, ³J 8.6 Hz, 3''-H), 7.2-7.5 (3 H, m, 3-H, 4''-H, 6''-H), 7.97 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, Pyridin-3-H/5-H), 9.29 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, Pyridin-2-H/6-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 18.3 (Me), 22.3 (CHMe₂), 30.7 (CHMe₂), 55.4 (2''-OMe), 55.9 (2'-OMe, 6'-OMe), 56.1 (4'-OMe), 82.4 (Cymol-C-3/C-5), 83.0 (Cymol-C-2/C-6), 90.7 (C-3', C-5'), 97.4 (Cymol-C-1), 103.9 (Cymol-C-4), 111.7 (C-1'), 112.5 (C-3''), 121.9 (C-6''), 123.9 (Pyridin-C-3/C-5), 128.2 (C-2), 128.3 (C-5''), 128.5 (C-4''), 137.7 (Pyridin-C-4), 139.4 (C-1''), 142.6 (C-3), 152.3 (C-2''), 156.0 (Pyridin-C-2/C-6), 158.8 (C-2', C-6'), 161.9 (C-4'), 162.4 (CO₂), 194.0 (CO); *m/z* (EI) 306 (3), 270 (4), 234 (5), 134 (10), 119 (100), 105 (21), 91 (80), 77 (24), 65 (22), 51 (20), 39 (31).

3.26.3. Synthese der Ruthenium-Komplexe 287

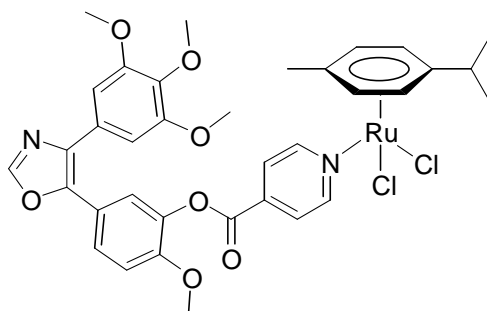
5-(3''-Isonicotinoyl-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl) (286)

Summenformel: C₂₅H₂₂N₂O₇

Molekulargewicht: 462.46 g/mol

Analog zur Synthese von **277a** wurde Ligand **286** aus **236** (22 mg, 0.18 mmol), Et₃N (29 μ l, 0.20 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (33 μ l, 0.20 mmol), **285** (65 mg, 0.18 mmol) und DMAP (45 mg, 0.36 mmol) in trockenem DMF/Toluol (10 ml, 1:5) erhalten. Ausbeute: 51 mg (0.11 mmol, 61%); farbloses Harz; $R_f = 0.32$ (Essigester/*n*-Hexan 2:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2934, 2842, 1750, 1582, 1514, 1498, 1463, 1414, 1373, 1298, 1267, 1237, 1125, 1062, 1003, 837; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (6 H, s, 2 x OMe), 3.83 (6 H, s, 2 x OMe), 6.89 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.02 (1 H, d, ³J 8.6 Hz, 5''-H), 7.45 (1 H, s, 2''-H), 7.56 (1 H, d, ³J 8.6 Hz, 6''-H), 7.89 (1 H, s, 2-H), 7.95 (2 H, d, ³J 6.0 Hz, Pyridin-3-H/5-H), 8.82 (2 H, d, ³J 6.0 Hz, Pyridin-2-H/6-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 56.0 (OMe), 60.9 (OMe), 104.8 (C-2', C-6'), 112.5 (C-5''), 121.4 (Pyridin-C-3/C-5), 121.6 (C-1''), 123.2 (C-6''), 126.1 (C-2''), 127.3 (C-3''), 134.1 (C-1'), 136.2 (Pyridin-C-4), 138.0 (C-4'), 139.5 (C-4), 144.4 (C-5), 149.4 (C-2), 150.8 (Pyridin-C-2/C-6), 151.4 (C-4''), 153.4 (C-3', C-5'), 163.1 (CO₂); m/z (EI) 462 (100) [M⁺], 447 (29), 419 (8), 278 (7), 106 (68), 78 (33), 51 (8).

Dichlorido(η^6 -*p*-cymol)[5-(3''-isonicotinoyl-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol]ruthenium(II) (**287a**)

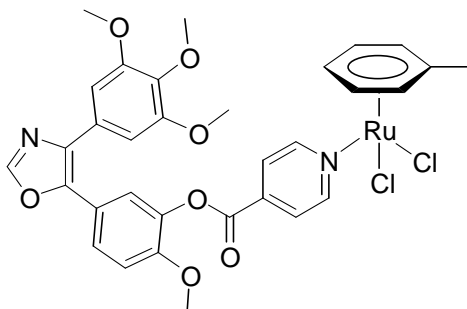


Summenformel: C₃₅H₃₆Cl₂N₂O₇Ru

Molekulargewicht: 768.69 g/mol

Ester **286** (51 mg, 0.11 mmol) und [Ru(η^6 -*p*-Cymol)Cl₂]₂ (34 mg, 0.055 mmol) wurden in DCM (5 ml) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Mischung aus Essigester und *n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und die Suspension 5 min gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 63 mg (0.08 mmol, 75%); gelber Feststoff; Smp. 145°C (zers.); C₃₅H₃₆Cl₂N₂O₇Ru berechnet: C, 54.7; H, 4.72; N, 3.64%. Gefunden: C, 54.8; H, 4.70; N, 3.62%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2962, 2938, 2842, 1752, 1582, 1515, 1464, 1414, 1375, 1272, 1235, 1168, 1125, 1084, 1057, 1006, 838, 762, 692, 654; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (6 H, d, ³J 6.9 Hz, CHMe₂^b), 1.32 (6 H, d, ³J 6.9 Hz, CHMe₂^a), 2.04 (3 H, s, Me^b), 2.13 (3 H, s, Me^a), 2.8-2.9 (1 H, m, CHMe₂^b), 2.9-3.1 (1 H, m, CHMe₂^a), 3.8-4.0 (12 H, m, 4 x OMe), 4.61 (2 H, d, ³J 6.1 Hz, Cymol-3-H^b/5-H^b), 5.17 (2 H, d, ³J 6.1 Hz, Cymol-2-H^b/6-H^b), 5.25 (2 H, d, ³J 6.1 Hz, Cymol-3-H^a/5-H^a), 5.47 (2 H, d, ³J 6.1 Hz, Cymol-2-H^a/6-H^a), 6.89 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.0-7.1 (1 H, m, 5''-H), 7.43 (1 H, s, 2''-H), 7.5-7.6 (1 H, m, 6''-H), 7.91 (1 H, s, 2-H), 7.94 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, Pyridin-3-H/5-H), 9.29 (2 H, d, ³J 6.7 Hz, Pyridin-2-H/6-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 18.3 (Me), 22.3 (CHMe₂), 30.7 (CHMe₂), 56.1 (OMe), 61.0 (OMe), 82.4 (Cymol-C-3/C-5), 83.0 (Cymol-C-2/C-6), 97.4 (Cymol-C-1), 104.0 (Cymol-C-4), 104.8 (C-2', C-6'), 112.6 (C-5''), 121.1 (C-1''), 123.9 (Pyridin-C-3/C-5), 126.3 (C-2''), 127.4 (C-3''), 134.2 (C-1'), 137.6 (Pyridin-C-4, C-4'), 139.3 (C-4), 144.4 (C-5), 149.5 (C-2), 151.2 (C-4''), 153.5 (C-3', C-5'), 156.0 (Pyridin-C-2/C-6), 161.9 (CO₂); *m/z* (EI) 462 (16), 393 (42), 351 (23), 270 (19), 228 (24), 185 (10), 147 (25), 124 (45), 106 (100), 78 (47).

*Dichlorido[5-(3''-isonicotinoyl-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol]-phenylester}(η⁶-toluol)ruthenium(II) (**287b**)*



Summenformel: C₃₂H₃₀Cl₂N₂O₇Ru

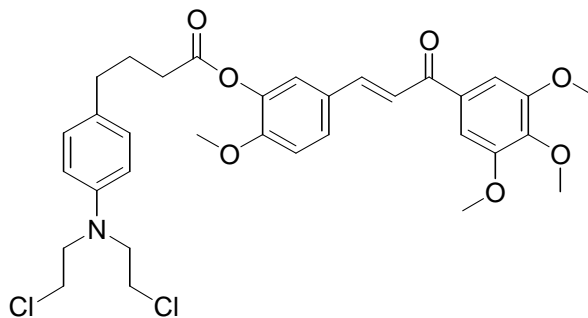
Molekulargewicht: 726.61 g/mol

Ester **286** (77 mg, 0.17 mmol) und [Ru(Toluol)Cl₂]₂ (44 mg, 0.083 mmol) wurden in DCM (5 ml) gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Mischung aus Essigester und *n*-Hexan (50 ml, 1:4) wurde zugegeben und die Suspension 5 min gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit *n*-Hexan gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 85 mg (0.12 mmol, 71%); gelber Feststoff; Smp. 145°C (zers.); C₃₂H₃₀Cl₂N₂O₇Ru berechnet: C, 52.9; H, 4.16; N, 3.86%. Gefunden: C, 52.8; H, 4.12; N, 3.83%. ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3061, 2939, 2842, 1750, 1582, 1515, 1497, 1452, 1415, 1374, 1299, 1272, 1263, 1125, 1086, 1057, 1005, 839, 761, 692, 654; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.14 (3 H, s, Me^b), 2.18 (3 H, s, Me^a), 3.8-4.0 (12 H, m, 4 x OMe), 4.83 (2 H, d, ³J 5.7 Hz, Toluol-C-2^b/C-6^b), 5.32 (2 H, d, ³J 5.7 Hz, Toluol-C-2^a/C-6^a), 5.5-5.6 (1 H, m, Toluol-C-4), 5.6-5.8 (2 H, m, Toluol-C-3/C-5), 6.88 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.0-7.1 (1 H, m, 5''-H), 7.43 (1 H, s, 2''-H), 7.5-7.6 (1 H, m, 6''-H), 7.90 (1 H, s, 2-H), 7.94 (2 H, d, ³J 6.6 Hz, Pyridin-3-H/5-H), 9.31 (2 H, d, ³J 6.6 Hz, Pyridin-2-H/6-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 19.0 (Me), 56.0 (OMe), 60.9 (OMe), 79.8, 79.9 (Toluol-C-4), 81.5 (Toluol-C-2/C-6), 86.0, 87.3 (Toluol-C-3/C-5), 100.6 (Toluol-C-1), 104.8 (C-2', C-6'), 112.6 (C-5''), 121.0 (C-1''), 123.9 (Pyridin-C-3/C-5), 126.3 (C-2''), 127.3 (C-3''), 134.2 (C-1'), 137.7 (Pyridin-C-4, C-4'), 139.2 (C-4), 144.3 (C-5), 149.5 (C-2), 151.2 (C-4''), 153.4 (C-3', C-5'), 156.1 (Pyridin-C-2/C-6), 161.8 (CO₂); *m/z* (EI) 462 (2), 331 (2), 91 (6), 46 (100).

3.27. Konjugate cytotoxischer Chalkone und Oxazole mit Alkylanzien

3.27.1. Synthese der Chlorambucil-Konjugate 288

4-[4'-Bis(chlorethyl)aminophenyl]buttersäure-2''-methoxy-5''-[(E)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenylester (**288a**)

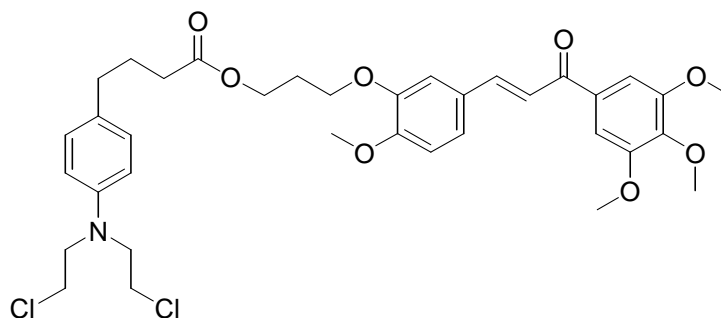


Summenformel: $C_{33}H_{37}Cl_2NO_7$

Molekulargewicht: 630.57 g/mol

Analog zur Synthese von **277a** wurde Verbindung **288a** aus **1** (124 mg, 0.41 mmol), Et_3N (66 μ l, 0.47 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (73 μ l, 0.47 mmol), **151a** (140 mg, 0.41 mmol) und DMAP (100 mg, 0.82 mmol) hergestellt. Ausbeute: 178 mg (0.28 mmol, 69%); gelbes Harz; $R_f = 0.21$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2939, 2840, 1758, 1655, 1596, 1573, 1503, 1412, 1341, 1272, 1157, 1122, 1000, 806; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.0-2.1 (2 H, m, But.- CH_2), 2.5-2.7 (4 H, m, 2 x But.- CH_2), 3.5-3.7 (8 H, m, 2 x $N(CH_2)_2Cl$), 3.86 (3 H, s, OMe), 3.92 (3 H, s, OMe), 3.93 (6 H, s, 2 x OMe), 6.63 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, Anilin-2'/6'-H), 6.98 (1 H, d, 3J 8.6 Hz, 3''-H), 7.11 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, Anilin-3'/5'-H), 7.24 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.3-7.4 (2 H, m, 2-H, 6''-H), 7.34 (1 H, d, 3J 8.6 Hz, Ph), 7.72 (1 H, d, 3J 15.6 Hz, 3-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 26.9 (But.- CH_2), 33.3 (But.- CH_2), 33.8 (But.- CH_2), 40.5 (Ethyl- CH_2), 53.6 (Ethyl- CH_2), 56.0, 56.4 (OMe), 106.1 (C-2', C-6'), 112.2, 112.4 (C-3''), Anilin-C-3'/5'), 120.4 (C-2), 122.0 (C-6''), 128.1 (C-5''), 128.5 (C-4''), 129.8 (Anilin-C-2'/6'), 130.5 (Anilin-C-1'), 133.6 (C-1'), 140.2 (C-4'), 143.7 (C-3), 144.4 (Anilin-C-4'), 153.1 (C-3', C-5'), 171.5 (CO_2), 189.1 (CO); m/z (EI) 629 (5) [M^+], 593 (35), 580 (18), 557 (55), 526 (13), 398 (31), 362 (64), 344 (28), 286 (100), 250 (63), 230 (31), 195 (49); HR-MS (EI-MS) für $C_{33}H_{37}^{35}Cl_2NO_7$: ber. 629.19471, gef. 629.19470.

4-[4'-Bis(chlorethyl)aminophenyl]buttersäure-3'''-[(E)-3-(4''-methoxyphenyl)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl-3''-yl]prop-1''-ylester (**288b**)

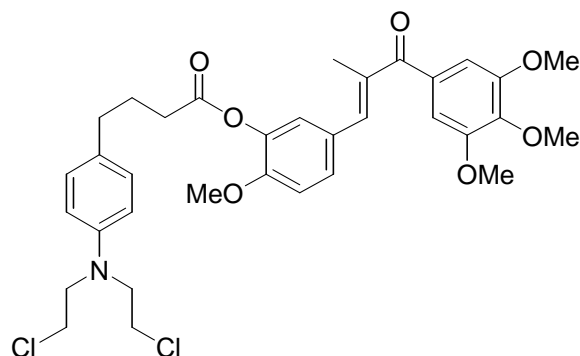


Summenformel: C₃₆H₄₃Cl₂NO₈

Molekulargewicht: 688.65 g/mol

Analog zur Synthese von **277a** wurde Verbindung **288b** aus **1** (42 mg, 0.14 mmol), Et₃N (23 µl, 0.15 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (25 µl, 0.15 mmol), **276a** (55 mg, 0.14 mmol) und DMAP (35 mg, 0.29 mmol) erhalten. Ausbeute: 60 mg (0.087 mmol, 62%); gelbes Öl; R_f = 0.19 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2938, 2838, 1729, 1654, 1573, 1511, 1503, 1456, 1412, 1336, 1257, 1230, 1155, 1123, 1000, 803; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.8-1.9 (2 H, m, Propyl-CH₂), 2.1-2.2 (2 H, m, But.-CH₂), 2.2-2.4 (2 H, m, But.-CH₂), 2.5-2.6 (2 H, m, But.-CH₂), 3.5-3.7 (8 H, m, 2 x N(CH₂)₂Cl), 3.87 (3 H, s, OMe), 3.91 (3 H, s, OMe), 3.92 (6 H, s, 2 x OMe), 4.13 (2 H, t, ³J 6.2 Hz, Propyl-1-H), 4.29 (2 H, t, ³J 6.2 Hz, Propyl-3-H), 6.68 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, Anilin-2'/6'-Ph), 6.88 (1 H, d, ³J 8.4 Hz, 3''-H), 7.01 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, Anilin-3'/5'-H), 7.15 (1 H, s, 6''-H), 7.2-7.3 (4 H, m, 2-H, 2'-H, 6'-H, 4''-H), 7.72 (1 H, d, ³J 15.6 Hz, 3-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 26.6 (But.-CH₂), 28.6 (Propyl-C-2), 33.5 (But.-CH₂), 33.9 (But.-CH₂), 40.4 (Ethyl-CH₂), 53.6 (Ethyl-CH₂), 55.9 (2''-OMe), 56.4 (3'-OMe, 5'-OMe), 61.0 (4'-OMe, Propyl-C-1), 65.9 (Propyl-C-3), 106.1 (C-2', C-6'), 111.6 (C-3''), 112.3 (Anilin-2'/6'-H), 112.9 (C-6''), 119.8 (C-2), 123.2 (C-4''), 127.8 (C-5''), 129.6 (Anilin-3'/5'-H), 130.6 (Anilin-C-1'), 133.7 (C-1'), 142.3 (C-4'), 144.1 (Anilin-C-4'), 144.8 (C-3), 148.4 (C-2''), 152.0 (C-1''), 153.1 (C-3', C-5'), 173.4 (CO₂), 189.3 (CO); m/z (EI) 687 (5) [M⁺], 651 (9), 615 (10), 420 (8), 208 (24), 195 (91), 118 (100); HR-MS (EI-MS) für C₃₆H₄₃³⁵Cl₂NO₈: ber. 687.23657, gef. 687.23600.

4-[4'-Bis(chlorethyl)aminophenyl]buttersäure-2''-methoxy-5''-[(E)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-2-methyl-1-oxopropenyl]-phenylester (**288c**)

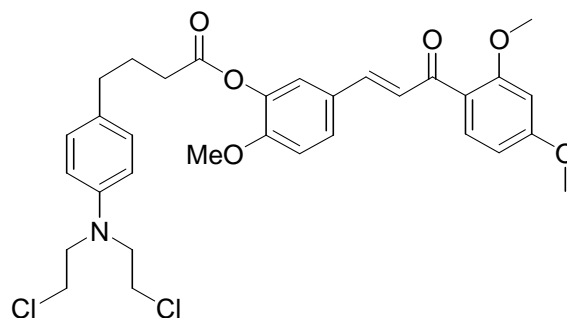


Summenformel: C₃₄H₃₉Cl₂NO₇

Molekulargewicht: 644.59 g/mol

Analog zur Synthese von **277a** wurde Verbindung **288c** aus **1** (125 mg, 0.41 mmol), Et₃N (69 µl, 0.45 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (75 µl, 0.45 mmol), **152** (147 mg, 0.41 mmol) und DMAP (105 mg, 0.82 mmol) erhalten. Ausbeute: 120 mg (0.19 mmol, 46%); gelbes Öl; $R_f = 0.34$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2937, 2838, 1760, 1735, 1639, 1609, 1580, 1510, 1452, 1411, 1327, 1272, 1230, 1215, 1120, 1023, 1001, 806, 772, 750; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.0-2.1 (2 H, m, But.-CH₂), 2.25 (3 H, s, 2-Me), 2.5-2.7 (4 H, m, 2 x But.-CH₂), 3.5-3.8 (8 H, m, 2 x N(CH₂)₂Cl), 3.8-4.0 (12 H, m, 4 x OMe), 6.63 (2 H, d, ³J 8.8 Hz, Anilin-2'/6'-Ph), 6.96 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 6.98 (1 H, d, ³J 8.6 Hz, 3''-H), 7.0-7.2 (4 H, m, 3-H, 6''-H, Anilin-3'/5'-H), 7.2-7.3 (1 H, m, 4''-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 14.7 (2-Me), 26.8 (But.-CH₂), 33.2 (But.-CH₂), 33.8 (But.-CH₂), 40.4 (Ethyl-CH₂), 53.6 (Ethyl-CH₂), 55.9 (2''-OMe), 56.1, 56.3 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.9 (4'-OMe), 106.8, 107.0 (C-2', C-6'), 112.1, 112.2 (C-3'', Anilin-C-3'/5'), 124.2 (C-6''), 128.6 (C-5''), 129.0 (C-4''), 129.7 (Anilin-C-2'/6'), 130.5 (Anilin-C-1'), 133.6 (C-1'), 135.4 (C-2), 139.6 (C-1''), 140.4 (C-4'), 141.2 (C-3), 144.3 (Anilin-C-4'), 151.4 (C-2''), 152.8 (C-3', C-5'), 171.5 (CO₂), 198.4 (CO); m/z (EI) 645 (14) [M⁺], 643 (18) [M⁺], 594 (41), 358 (25), 327 (24), 286 (100), 250 (44), 230 (43), 195 (52); HR-MS (EI-MS) für C₃₄H₃₉³⁵Cl₂NO₇: ber. 643.21036, gef. 643.21000.

4-[4'-Bis(chlorethyl)aminophenyl]buttersäure-5''-[(E)-1-(2',4'-dimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-2''-methoxyphenylester (**288d**)

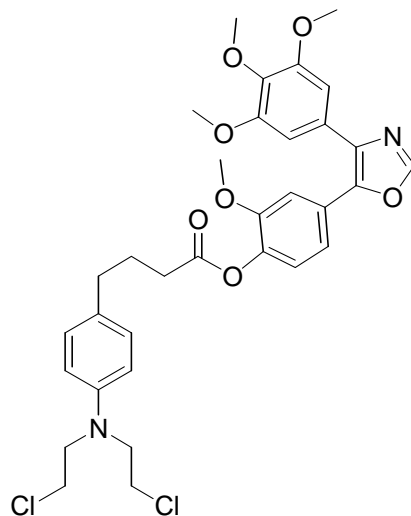


Summenformel: C₃₂H₃₅Cl₂NO₆

Molekulargewicht: 600.54 g/mol

Analog zur Synthese von **277a** wurde Verbindung **288d** aus **1** (170 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µl, 0.61 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µl, 0.61 mmol), Chalkon **151b** (193 mg, 0.61 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) in trockenem DMF/Toluol (10 ml, 1:5) erhalten. Ausbeute: 280 mg (0.47 mmol, 84%); gelbes Öl; *R_f* = 0.47 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2936, 2839, 1758, 1652, 1601, 1509, 1457, 1254, 1209, 1161, 1120, 1021, 980, 908, 802, 728; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.0-2.1 (2 H, m, But.-CH₂), 2.5-2.7 (4 H, m, But.-CH₂), 3.5-3.7 (8 H, m, Ethyl-CH₂), 3.84 (6 H, s, 2 x OMe), 3.87 (3 H, s, OMe), 6.47 (1 H, s, 3'-H), 6.54 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 5'-H), 6.64 (2 H, d, ³*J* 8.7 Hz, Anilin-2-H/6-H), 6.95 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 3''-H), 7.11 (2 H, d, ³*J* 8.7 Hz, Anilin-3-H/5-H), 7.27 (1 H, s, 6''-H), 7.34 (1 H, d, ³*J* 15.7 Hz, 2-H), 7.41 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 4''-H), 7.58 (1 H, d, ³*J* 15.7 Hz, 3-H), 7.72 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 6'-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 26.8, 33.2, 33.7 (But.-CH₂), 40.4, 53.5 (Ethyl-CH₂), 55.4, 55.7 (2'-OMe, 4'-OMe), 55.9 (2''-OMe), 98.6 (C-3'), 105.1 (C-5'), 112.2 (C-3'', Anilin-C-2/C-6), 121.6 (C-6''), 122.2 (C-1'), 125.8 (C-2), 127.8 (C-4''), 128.6 (C-5''), 129.7 (Anilin-C-3/C-5), 130.5 (Anilin-C-1), 132.7 (C-6'), 139.9 (C-3''), 141.0 (C-3), 144.3 (Anilin-C-4), 152.6 (C-2''), 160.2 (C-2'), 164.0 (C-4'), 171.3 (CO₂), 190.3 (CO);

5-{3''-4-[4'-Bis(chlorethyl)aminophenyl]butyryl-4''-methoxyphenyl}-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (**288e**)



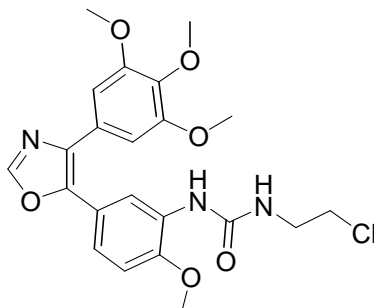
Summenformel: $C_{33}H_{36}Cl_2N_2O_7$

Molekulargewicht: 643.56 g/mol

Analog zur Synthese der Chalkon-Konjugate **288a-d** wurde Verbindung **288e** aus **1** (128 mg, 0.42 mmol), Et_3N (68 μ l, 0.46 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (75 μ l, 0.46 mmol), **285** (180 mg, 0.50 mmol) und DMAP (104 mg, 0.84 mmol) hergestellt. Ausbeute: 220 mg (0.34 mmol, 81%); gelbes Öl; $R_f = 0.39$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2937, 2841, 1760, 1615, 1582, 1515, 1454, 1414, 1372, 1272, 1237, 1123, 1003, 910, 837, 729; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.9-2.1 (2 H, m, But.- CH_2), 2.5-2.7 (4 H, m, But.- CH_2), 2.5-2.7 (8 H, m, Ethyl- CH_2), 3.7-3.9 (12 H, m, 4 x OMe), 6.60 (2 H, d, 3J 8.3 Hz, Anilin-H), 6.89 (2 H, s, 2'/6'-H), 6.96 (1 H, d, 3J 8.6 Hz, 5''-H), 7.06 (2 H, d, 3J 8.3 Hz, Anilin-H), 7.32 (1 H, s, 2''-H), 7.4-7.5 (1 H, m, 6''-H), 7.86 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 26.6, 32.9, 33.6 (But.- CH_2), 40.3 (Ethyl- CH_2), 53.4 (Ethyl- CH_2), 55.8 (OMe), 55.9 (OMe), 60.7 (OMe), 104.6 (C-2', C-6'), 112.1 (Anilin-C-3'/5', C-5''), 121.3 (C-1''), 121.4 (C-6''), 126.0 (C-2''), 127.2 (C-3''), 129.5 (Anilin-C-2'/6'), 130.3 (Anilin-C-1'), 133.7 (C-1'), 137.8 (C-4), 139.7 (C-4'), 144.1 (Anilin-C-4'), 144.4 (C-5), 149.2 (C-2), 151.5 (C-4''), 153.2 (C-3', C-5'), 171.1 (CO₂); m/z (EI) 642 (36) [M^+], 593 (24), 357 (64), 286 (100), 230 (20), 118 (22); HR-MS (EI-MS) für $C_{33}H_{36}^{35}Cl_2N_2O_7$: ber. 642.18996, gef. 642.18950.

3.27.2. Synthese des *N*-Nitrosoharnstoff-Konjugats 290

5-[3''-(2-Chlorethylaminocarbonylamino-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (289)

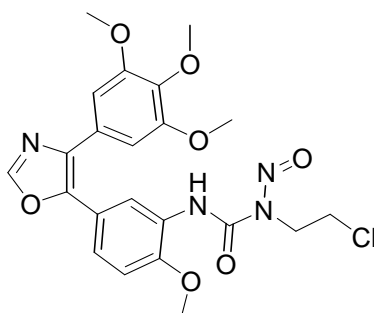


Summenformel: C₂₂H₂₄ClN₃O₆

Molekulargewicht: 461.90 g/mol

Verbindung **147** (200 mg, 0.59 mmol) wurde in trockenem THF (5 ml) gelöst und auf 0 °C abgekühlt. 2-Chlorethylisocyanat (77 µl, 0.89 mmol) wurde tropfenweise zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei 0 °C gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand mit 10% aq. K₂CO₃ und Wasser gewaschen und in DCM gelöst. Die Lösung wurde über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 222 mg (0.50 mmol, 85%); farbloser Feststoff; Smp. 169°C; *R_f* = 0.32 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3328, 2965, 2940, 2840, 1646, 1583, 1556, 1513, 1486, 1461, 1422, 1416, 1374, 1240, 1224, 1126, 1115, 1027, 1004, 838, 806, 657; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.5-3.6 (4 H, m, 2 x CH₂), 3.73 (9 H, s, 3 x OMe), 3.83 (3 H, s, OMe), 5.9-6.1 (1 H, m, NHCH₂), 6.75 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 5''-H), 6.90 (2 H, s, 2'/6'-H), 7.17 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 6''-H), 7.43 (1 H, s, Phenyl-NH), 7.81 (1 H, s, 2-H), 8.48 (1 H, s, 2''-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 41.9 (CH₂), 44.4 (CH₂), 55.6 (OMe), 56.0 (OMe), 60.8 (OMe), 104.8 (C-2', C-6'), 109.7 (C-2''), 117.8 (C-5''), 121.2 (C-4'), 121.4 (C-1''), 127.6 (C-1'), 129.0 (C-3''), 133.4 (C-5), 137.6 (C-4'), 145.8 (C-4), 148.2 (C-4''), 149.3 (C-2), 153.1 (C-3', C-5'), 155.1 (CO); *m/z* (EI) 461 (18) [M⁺], 425 (100), 410 (33), 394 (44), 356 (29), 197 (21), 36 (25).

5-[3''-(2-Chlorethyl-1-nitrosoaminocarbonylamino-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (290)



Summenformel: C₂₂H₂₃ClN₄O₇

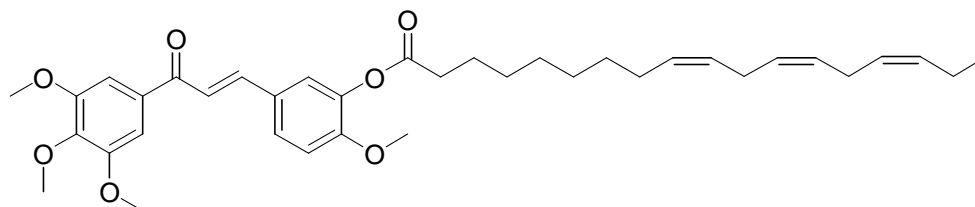
Molekulargewicht: 490.90 g/mol

Der Harnstoff **289** (222 mg, 0.50 mmol) wurde in trockenem Acetonitril (3 ml) mit Essigsäure (43 µl, 0.75 mmol) versetzt. Die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt und Nitrosoniumtetrafluorborat (89 mg, 0.75 mmol) zugegeben. Die Lösung färbte sich sofort braun und wurde 1 h bei 0 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu Eiswasser/Essigester (100 ml, 1:1) gegeben, und der pH-Wert mit 5% aq. NaHCO₃ auf 5-6 eingestellt. Die Wasserphase wurde zweimal mit Essigester extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 75 mg (0.15 mmol, 30%); dunkelbrauner Feststoff; $R_f = 0.30$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3385, 2938, 1730, 1588, 1580, 1537, 1499, 1462, 1414, 1371, 1256, 1236, 1123, 1105, 1073, 1001, 962, 899, 830, 728, 656; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.53 (2 H, t, ³J 6.6 Hz, CH₂Cl), 3.77 (6 H, s, 2 x OMe), 3.85 (3 H, s, OMe), 3.92 (3 H, s, OMe), 4.22 (2 H, t, ³J 6.6 Hz, CH₂N-NO), 6.8-7.0 (3 H, m, 2'/6'-H, 5''-H), 7.39 (1 H, d, ³J 8.6 Hz, 6''-H), 7.91 (1 H, s, 2-H), 8.65 (1 H, s, 2''-H), 9.41 (1 H, s, NH); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 38.9 (CH₂), 39.9 (CH₂), 56.0 (OMe), 60.3 (OMe), 60.9 (OMe), 105.0 (C-2', C-6'), 110.1 (C-2''), 118.1 (C-5''), 121.8 (C-4'), 123.4 (C-1''), 126.6 (C-3''), 127.5 (C-1'), 134.0 (C-5), 138.0 (C-4'), 145.2 (C-4), 148.8 (C-4''), 149.4 (C-2), 149.9 (CO), 153.3 (C-3', C-5'); *m/z* (EI) 382 (88), 367 (32), 341 (10), 176 (17), 64 (100), 62 (87).

3.28. Tumor-Targeting cytotoxischer Chalkone und Oxazole

3.28.1. Konjugate mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren und Cholsäure

α-Linolensäure-2''-methoxy-5''-[(*E*)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenylester (**291a**)

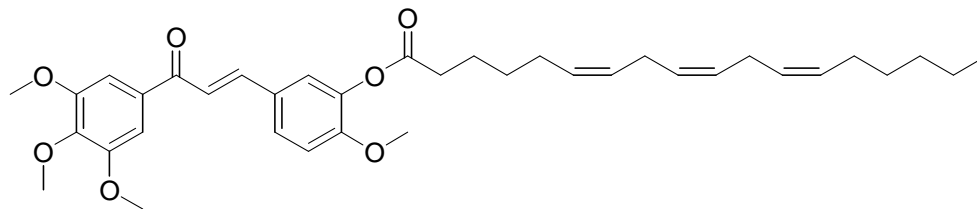


Summenformel: C₃₇H₄₈O₇

Molekulargewicht: 604.78 g/mol

α-Linolensäure (170 mg, 0.52 mmol) wurde in trockenem DMF (2 ml) gelöst und mit Et₃N (84 μ l, 0.61 mmol) und 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (93 μ l, 0.61 mmol) versetzt. Die Suspension wurde 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung aus **151a** (196 mg, 0.57 mmol) und DMAP (128 mg, 1.04 mmol) in trockenem Toluol (10 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Verdünnung mit Essigester und Waschen mit Wasser wurde die organische Phase über Na₂SO₄ filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 280 mg (0.46 mmol, 89%); farbloses Öl $R_f = 0.21$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3008, 2930, 2854, 1762, 1675, 1576, 1503, 1412, 1341, 1272, 1157, 1121, 1003, 808, 705; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.87 (3 H, t, ³*J* 6.5 Hz, Lin.-18-H), 1.2-1.4 (10 H, Lin.-3-H/4-H/5-H/6-H/7-H), 1.6-1.7 (2 H, m, Lin.-7-H), 1.9-2.0 (4 H, m, Lin.-8-H/17-H), 2.4-2.5 (2 H, m, Lin.-2-H), 2.6-2.8 (4 H, m, Lin.-11-H/14'-H), 3.72 (3 H, s, OMe), 3.83 (9 H, s, 3 x OMe), 5.1-5.4 (6 H, m, Lin.-9-H/10-H/12-H/13-H/15-H/16-H), 6.84 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 3''-H), 7.1-7.4 (5 H, m, 2-H, 2'-H, 6''-H, 6'-H, 4''-H), 7.62 (1 H, d, ³*J* 15.5 Hz, 3-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 14.0 (Me), 20.3, 24.7, 25.3, 25.4, 27.0, 28.8, 28.9, 29.3, 33.7 (9 x CH₂), 55.7 (2''-OMe), 56.1 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.7 (4'-OMe), 105.8 (C-2', C-6'), 112.0 (C-3''), 120.0 (C-2), 121.7 (C-6''), 126.9, 127.5, 127.8, 128.0, 128.4, 129.9, 131.7 (C-6', 3 x CH=CH), 133.4 (C-1'), 139.9 (C-1''), 142.2 (C-4'), 143.5 (C-3), 152.9 (C-3', C-5', C-2''), 171.5 (CO₂), 188.7 (CO); *m/z* (EI) 604 (11) [M⁺], 344 (100), 195 (44); HR-MS (EI-MS) für C₃₇H₄₈O₇: ber. 604.34000, gef. 604.33940.

γ-Linolensäure-2''-methoxy-5''-[(*E*)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenylester (**291b**)

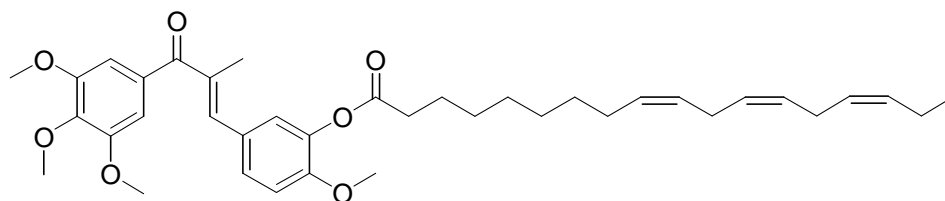


Summenformel: C₃₇H₄₈O₇

Molekulargewicht: 604.78 g/mol

Analog zur Synthese von **291a** wurde Verbindung **291b** aus *γ*-Linolensäure (100 mg, 0.36 mmol), Et₃N (58 μ l, 0.42 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (64 μ l, 0.42 mmol), **151a** (136 mg, 0.40 mmol) und DMAP (89 mg, 0.72 mmol) erhalten. Ausbeute: 180 mg (0.30 mmol, 83%); gelbes Öl; $R_f = 0.50$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3009, 2931, 2856, 1762, 1657, 1597, 1576, 1503, 1462, 1412, 1341, 1272, 1158, 1122, 1024, 1003, 808, 705; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.8-0.9 (3 H, m, Lin.-18-H), 1.2-1.4 (6 H, m, Lin.-H), 1.4-1.6 (2 H, m, Lin.-H), 1.7-1.9 (2 H, m, Lin.-H), 1.9-2.2 (4 H, m, Lin.-5-H/14-H), 2.57 (2 H, t, ³*J* 7.4 Hz, Lin.-2-H), 2.7-2.9 (4 H, m, Lin.-8-H/11-H), 3.80 (3 H, s, OMe), 3.89 (9 H, s, 3 x OMe), 5.2-5.4 (6 H, m, Lin.-6-H/7-H/9-H/10-H/12-H/13-H), 6.92 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 3''-H), 7.22 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.2-7.3 (2 H, m, 2-H, 6''-H), 7.3-7.4 (1 H, m, 4''-H), 7.69 (1 H, d, ³*J* 15.6 Hz, 3-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 13.9 (Me), 22.4, 24.5, 25.5, 26.7, 27.1, 28.8, 29.2, 31.4, 33.7 (9 x CH₂), 55.8 (2''-OMe), 56.2 (3'/5'-OMe), 60.8 (4'-OMe), 105.9 (C-2', C-6'), 112.2 (C-4''), 120.2 (C-2), 121.8 (C-6''), 127.4, 127.9, 128.2, 128.3, 128.4, 129.4, 130.3 (C-6', 3 x CH=CH), 133.5 (C-1'), 140.1 (C-1''), 142.3 (C-4'), 143.5 (C-3), 153.0 (C-3', C-5', C-2''), 171.4 (CO₂), 188.8 (CO); *m/z* (EI) 604 (6) [M⁺], 456 (12), 344 (100), 329 (64), 301 (15), 195 (41), 177 (22), 152 (23), 55 (22); HR-MS (EI-MS) für C₃₇H₄₈O₇: ber. 604.34000, gef. 604.33950.

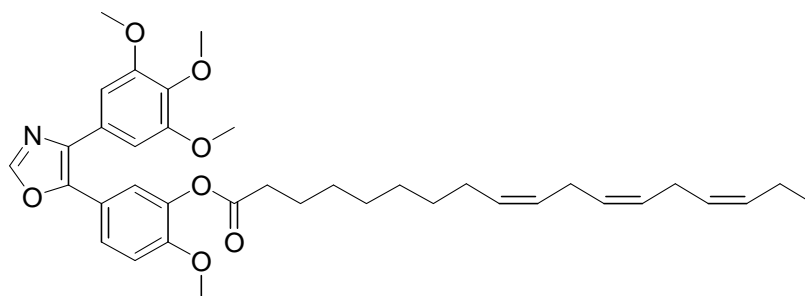
α-Linolensäure-2''-methoxy-5''-[(*E*)-1-(3',4',5'-trimethoxy-phenyl)-2-methyl-1-oxopropenyl]-phenylester (**291c**)



Summenformel: C₃₈H₅₀O₇

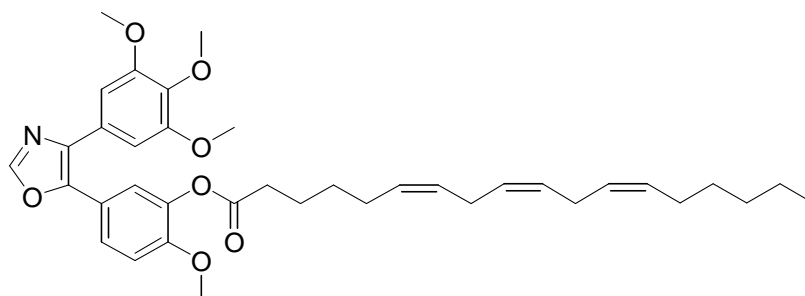
Molekulargewicht: 618.81 g/mol

Analog zur Synthese von **291a** wurde Verbindung **291c** aus *α*-Linolensäure (61 mg, 0.22 mmol), Et₃N (35 μ l, 0.24 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (39 μ l, 0.24 mmol), **152** (78 mg, 0.22 mmol) und DMAP (54 mg, 0.44 mmol) erhalten. Ausbeute: 40 mg (0.065 mmol, 30%); farbloses Öl; R_f = 0.29 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3008, 2931, 2854, 1763, 1641, 1607, 1580, 1503, 1462, 1411, 1327, 1272, 1216, 1122, 1024, 1004, 772; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (3 H, t, ³*J* 7.5 Hz, Lin-18-H), 1.3-1.5 (10 H, Lin.-3-H/4-H/5-H/6-H/7-H), 1.7-1.8 (2 H, m, Lin.-7-H), 2.0-2.1 (4 H, m, Lin.-8-H/17-H), 2.25 (3 H, m, 2-Me), 2.57 (2 H, t, ³*J* 7.5 Hz, Lin.-2-H), 2.7-2.9 (4 H, m, Lin.-11-H/14-H), 3.84 (3 H, s, OMe), 3.87 (6 H, s, 2 x OMe), 3.90 (3 H, s, OMe), 5.2-5.4 (6 H, m, Lin.-9-H/10-H/12-H/13-H/15-H/16-H), 6.95 (2 H, s, 2'/6'-H), 6.9-7.0 (1 H, m, 3''-H), 7.08 (1 H, s, 3-H), 7.15 (1 H, s, 6''-H), 7.2-7.3 (1 H, m, 4''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 14.3, 14.7 (2-Me, Lin.-18-Me), 20.5, 25.0, 25.5, 25.6, 27.2, 29.0, 29.1, 29.2, 29.6, 34.0 (10 x CH₂), 55.9 (4''-OMe), 56.3 (3'/5'-OMe), 60.9 (4'-OMe), 107.0 (C-2', C-6'), 112.2 (C-3''), 124.3 (C-6''), 127.1, 127.8, 128.2, 128.3, 128.6, 129.0, 130.2, 132.0 (C-5'', C-4'', 3 x CH=CH), 133.6 (C-1'), 135.4 (C-2), 139.7 (C-1''), 140.5, 141.3, 151.5 (C-2''), 152.8 (C-3', C-5'), 171.8 (CO₂), 198.4 (CO); m/z (EI) 618 (3) [M⁺], 512 (4), 358 (100), 327 (39), 195 (30).

5-(3''- α -Linolenoyl-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (**291d**)Summenformel: C₃₇H₄₇NO₇

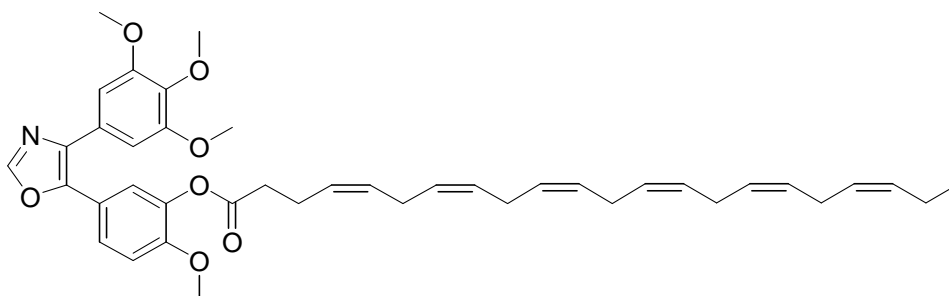
Molekulargewicht: 617.78 g/mol

Analog zur Synthese von **291a** wurde Verbindung **291d** aus α -Linolensäure (98 mg, 0.35 mmol), Et₃N (58 μ l, 0.42 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (64 μ l, 0.42 mmol), **285** (143 mg, 0.4 mmol) und DMAP (89 mg, 0.72 mmol) hergestellt. Ausbeute: 200 mg (0.32 mmol, 91%); farbloses Öl; $R_f = 0.23$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2929, 2854, 1763, 1583, 1514, 1463, 1415, 1373, 1272, 1238, 1125, 1006, 837, 722; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (3 H, t, ³*J* 7.5 Hz, Lin.-18-H), 1.2-1.4 (10 H, m, Lin.-CH₂), 2.0-2.1 (4 H, m, Lin.-8-H/17-H), 2.53 (2 H, t, ³*J* 7.4 Hz, Lin.-2-H), 2.7-2.8 (4 H, m, Lin.-11-H/14-H), 3.76 (6 H, s, 2 x OMe), 3.82 (3 H, s, OMe), 3.85 (3 H, s, OMe), 5.2-5.4 (6 H, m, Lin.-9-H/10-H/12-H/13-H/15-H/16-H), 6.88 (2 H, s, 2'-H/6'-H), 6.95 (1 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 5''-H), 7.32 (1 H, s, 2''-H), 7.47 (1 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 6''-H), 7.90 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (Lin.-18-Me), 20.4, 24.6, 24.8, 25.4, 25.5, 27.1, 28.9, 29.0, 29.1, 33.8 (10 x CH₂), 55.8 (4''-OMe), 56.0 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.8 (4'-OMe), 104.7 (C-2', C-6'), 112.2 (C-5''), 121.3 (C-1'), 121.5 (C-6''), 125.5 (C-2''), 127.0, 127.2, 127.7, 128.1, 128.2, 130.1, 131.8 (C-1'', 3 x CH=CH), 133.8 (C-3''), 139.8 (C-4), 144.6 (C-5), 149.4 (C-2), 151.6 (C-4''), 153.3 (C-3', C-5'), 171.5 (CO₂); *m/z* (EI) 617 (56) [M⁺], 357 (100), 342 (30); HR-MS (EI-MS) für C₃₇H₄₇NO₇: ber. 617.33525, gef. 617.33480.

5-(3''- γ -Linolenoyl-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (**291e**)Summenformel: C₃₇H₄₇NO₇

Molekulargewicht: 617.78 g/mol

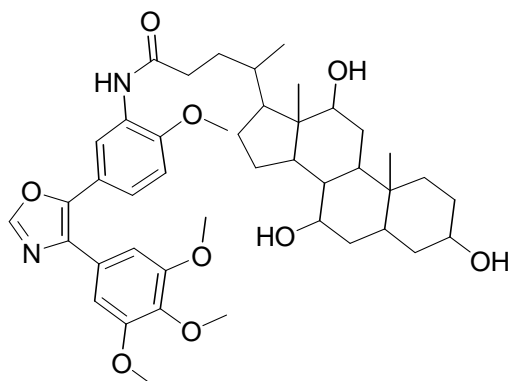
Analog zur Synthese von **291a** wurde Verbindung **291e** aus γ -Linolensäure (98 mg, 0.35 mmol), Et₃N (58 μ l, 0.42 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (64 μ l, 0.42 mmol), **285** (143 mg, 0.4 mmol) und DMAP (89 mg, 0.72 mmol) hergestellt. Ausbeute: 150 mg (0.24 mmol, 69%); farbloses Öl; $R_f = 0.26$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2930, 2856, 1762, 1582, 1513, 1498, 1462, 1415, 1372, 1272, 1237, 1123, 1006, 837, 732; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (3 H, t, ³*J* 6.9 Hz, Lin.-18-H), 1.2-1.4 (6 H, m, Lin.-CH₂), 1.4-1.5 (2 H, m, Lin.-H), 1.7-1.8 (2 H, m, Lin.-H), 2.0-2.2 (4 H, m, Lin.-5-H/14-H), 2.55 (2 H, t, ³*J* 7.3 Hz, Lin.-2-H), 2.7-2.9 (4 H, m, Lin.-8-H/11-H), 3.77 (6 H, s, 2 x OMe), 3.82 (3 H, s, OMe), 3.85 (3 H, s, OMe), 5.2-5.4 (6 H, m, Lin.-6-H/7-H/9-H/10-H/12-H/13-H), 6.88 (2 H, s, 2'-H/6'-H), 6.95 (1 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 5''-H), 7.32 (1 H, s, 2''-H), 7.48 (1 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 6''-H), 7.87 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 14.0 (Lin.-18-Me), 22.5, 24.5, 25.6, 26.8, 27.1, 28.9, 29.2, 31.4, 33.7 (10 x CH₂), 55.9 (4''-OMe), 56.0 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.8 (4'-OMe), 104.7 (C-2', C-6'), 112.3 (C-5''), 121.4 (C-1'), 121.5 (C-6''), 125.6 (C-2''), 127.3 (C-1''), 127.5, 128.0, 128.2, 128.4, 129.5, 130.4 (3 x CH=CH), 133.9 (C-3''), 137.9 (C-4'), 139.8 (C-4), 144.6 (C-5), 149.3 (C-2), 151.6 (C-4''), 153.3 (C-3', C-5'), 171.3 (CO₂); *m/z* (EI) 617 (64) [M⁺], 357 (100), 342 (33); HR-MS (EI-MS) für C₃₇H₄₇NO₇: ber. 617.33525, gef. 617.33490.

5-(3''-Docosahexaenoyl-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (**291f**)Summenformel: C₄₁H₄₉NO₇

Molekulargewicht: 667.84 g/mol

Analog zur Synthese von **291a** wurde Verbindung **291f** aus Docosahexaensäure (100 mg, 0.305 mmol), Et₃N (49 µl, 0.33 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (55 µl, 0.33 mmol), **285** (120 mg, 0.34 mmol) und DMAP (75 mg, 0.61 mmol) hergestellt. Ausbeute: 140 mg (0.21 mmol, 70%); gelbes Öl; $R_f = 0.33$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3011, 2970, 1762, 1582, 1514, 1498, 1415, 1372, 1272, 1235, 1123, 1005, 837; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (3 H, t, ³*J* 7.5 Hz, Doc.-22-H), 2.0-2.1 (2 H, m, Doc.-21-H), 2.4-2.7 (4 H, m, Doc.-2-H/3-H), 2.7-2.9 (10 H, m, Doc.-6-H/9-H/12-H/15-H/18-H), 3.76 (6 H, s, 2 x OMe), 3.81 (3 H, s, OMe), 3.84 (3 H, s, OMe), 5.2-5.4 (12 H, m, Doc.-4-H/5-H/7-H/8-H/10-H/11-H/13-H/14-H/16-H/17-H/19-H/20-H), 6.88 (2 H, s, 2'-H/6'-H), 6.94 (1 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 5''-H), 7.32 (1 H, s, 2''-H), 7.47 (1 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 6''-H), 7.87 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (Doc.-C-22), 20.5, 22.7, 25.4, 25.5, 33.7 (8 x CH₂), 55.8 (4''-OMe), 56.0 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.8 (4'-OMe), 104.7 (C-2', C-6'), 112.2 (C-5''), 121.4 (C-1'), 121.5 (C-6''), 125.6 (C-2''), 126.9, 127.3, 127.5, 127.7, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.4, 129.4, 131.9 (C-1'', 6 x CH=CH), 133.8 (C-3''), 139.8 (C-4), 144.5 (C-5), 149.3 (C-2), 151.5 (C-4''), 153.3 (C-3', C-5'), 170.8 (CO₂); *m/z* (EI) 667 (3) [M⁺], 357 (100), 342 (33); HR-MS (EI-MS) für C₄₁H₄₉NO₇: ber. 667.35090, gef. 667.35040.

5-(3''-3 α ,7 α ,12 α -Trihydroxycholanoylamino-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (**293**)



Summenformel: C₄₃H₅₈N₂O₉

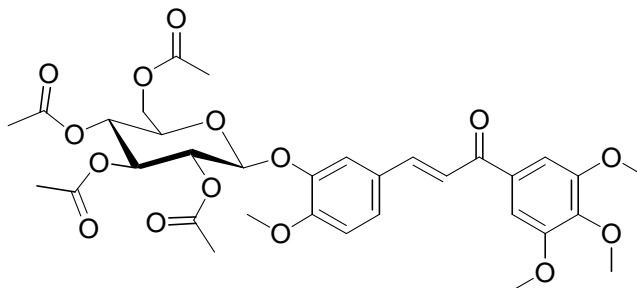
Molekulargewicht: 746.94 g/mol

Cholsäure (300 mg, 0.73 mmol) und Oxazol **147** (243 mg, 0.68 mmol) wurden in trockenem DCM/DMF (10:1, 22 ml) gelöst. *N*-Ethyl-*N'*-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid (EDC x HCl, 125 mg, 0.65 mmol) und DMAP (12 mg, 0.098 mmol) wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei Raumtemperatur gerührt. DCM wurde zugegeben und die organische Phase wurde mit 10% wässriger HCl-Lösung, gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wurde der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 155 mg (0.21 mmol, 31%); farbloser Feststoff; Smp. 149°C; *R*_f = 0.34 (Essigester/Methanol 9:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3412, 2934, 2867, 1676, 1585, 1526, 1462, 1415, 1370, 1256, 1237, 1173, 1125, 1076, 1000, 912, 840, 810, 728, 657; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.64 (3 H, s, Me), 0.84 (3 H, s, Me), 0.9-1.1 (5 H, m, 1-H^b, 21-H, 15-H^a), 1.2-1.9 (24 H, m, Chol.-H), 2.1-2.4 (4 H, m, 4-H^a, H-9, H-23), 2.9-3.1 (3 H, m, Chol.-H), 3.3-3.5 (1 H, m, 3-H), 3.74 (6 H, s, 2 x OMe), 3.80 (1 H, m, 7-H), 3.83 (3 H, s, OMe), 3.87 (3 H, s, OMe), 3.93 (1 H, m, 12-H), 6.81 (1 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 6''-H), 6.89 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.2-7.3 (1 H, m, 5''-H), 7.80 (1 H, s, 2-H), 7.86 (1 H, s, NH), 8.70 (1 H, s, 2''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 12.5 (C-18), 17.4 (C-21), 22.4 (C-19), 23.2 (C-15), 26.3 (C-9), 27.5 (C-11), 28.1 (C-16), 30.4 (C-22, C-23), 31.3 (C-2), 34.5, 34.7 (C-1, C-6, C-10), 35.3 (C-20), 39.4 (C-8), 39.5 (C-4), 41.4 (C-14), 41.6 (C-5), 46.4 (C-13), 46.8 (C-17), 55.8 (OMe), 56.0 (OMe), 60.8 (OMe), 68.4 (C-7), 71.8 (C-3), 73.0 (C-12), 104.9 (C-2', C-6'), 109.7 (C-2''), 118.8 (Oxazol-C-4), 121.6 (C-1'), 122.7 (C-6''), 127.5 (C-1''), 128.1 (C-5''), 133.6 (C-3''), 137.8 (C-4'), 145.6 (Oxazol-C-5), 148.1 (C-4''), 149.3 (Oxazol-

C-2), 153.2 (C-3', C-5'), 171.9 (C-24); m/z (EI) 745 (11) [M^+], 400 (36), 271 (88), 253 (75), 93 (62), 55 (100).

3.28.2. Zucker-Konjugate

2''-Methoxy-5''-[(*E*)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenyl-(2,3,4,6-tetraacetyl)- β -glucosid (**294a**)

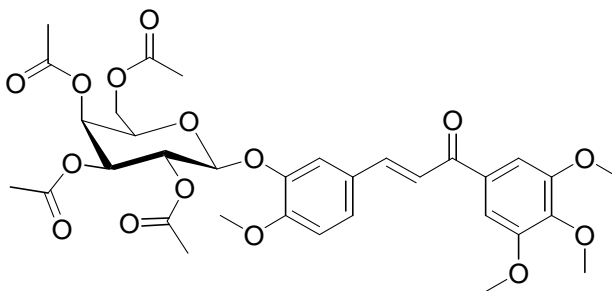


Summenformel: $C_{33}H_{38}O_{15}$

Molekulargewicht: 674.65 g/mol

Chalkon **151a** (190 mg, 0.55 mmol) und Pentaacetylglucose (452 mg, 1.1 mmol) wurden in trockenem DCM (10 ml) gelöst. $BF_3 \cdot Et_2O$ (147 μ l, 1.1 mmol) wurde zugegeben und die rote Lösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Essigester wurde zugegeben und die organische Phase mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 140 mg (0.21 mmol, 38%); gelbes Öl; $R_f = 0.20$ (Essigester/*n*-Hexane 1:1); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2941, 2839, 1748, 1656, 1577, 1504, 1414, 1366, 1341, 1215, 1157, 1125, 1033, 907, 811, 730; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.0-2.1 (12 H, m, 4 x CH_3), 3.7-3.8 (1 H, m, Glc-5-H), 3.85 (3 H, s, OMe), 3.90 (3 H, s, OMe), 3.92 (6 H, s, 2 x OMe), 4.1-4.4 (2 H, m, Glc-6-H), 4.95 (1 H, d, 3J 7.8 Hz, Glc-1-H), 5.1-5.3 (3 H, m, Glc-2-H, 3-H, 4-H), 6.90 (1 H, d, 3J 8.7 Hz, 4''-H), 7.28 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.3-7.5 (3 H, m, 2-H, 3''-H, 6''-H), 7.70 (1 H, d, 3J 15.5 Hz, 3-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 20.5, 20.6 (Me), 56.0 (OMe), 56.4 (OMe), 60.9 (OMe), 61.8 (Glc-C-6), 68.4 (Glc-C-4), 71.2 (Glc-C-2), 72.2 (Glc-C-5), 72.4 (Glc-C-3), 100.6 (Glc-C-1), 106.1 (C-2', C-6'), 112.3 (C-3''), 120.2 (C-2), 120.3 (C-6''), 126.6 (C-5''), 128.0 (C-4''), 133.6 (C-1'), 142.4 (C-4'), 144.0 (C-3), 145.7 (C-1''), 152.9 (C-2''), 153.1 (C-3', C-5'), 169.3, 169.4, 170.2, 170.5 (CO_2), 189.0 (CO);

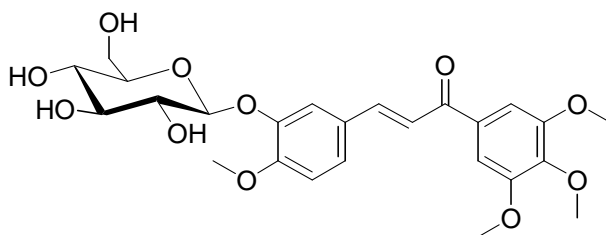
2''-Methoxy-5''-[(*E*)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenyl-(2,3,4,6-tetraacetyl)- β -galactosid (**294b**)



Summenformel: C₃₃H₃₈O₁₅

Molekulargewicht: 674.65 g/mol

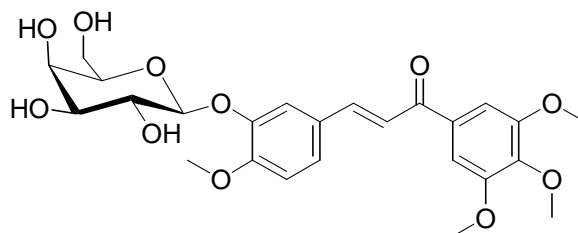
Chalkon **151a** (190 mg, 0.55 mmol) und Pentaacetylgalactose (452 mg, 1.1 mmol) wurden in trockenem DCM (10 ml) gelöst. BF₃-Et₂O (147 μ l, 1.1 mmol) wurde zugegeben und die rote Lösung 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Essigester wurde zugegeben und die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 140 mg (0.21 mmol, 38%); gelbes Öl; R_f = 0.23 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2941, 2840, 1744, 1656, 1577, 1505, 1465, 1414, 1368, 1341, 1213, 1157, 1125, 1068, 1042, 911, 728; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.9-2.2 (12 H, m, 4 x CH₃), 3.82 (3 H, s, OMe), 3.87 (3 H, s, OMe), 3.90 (6 H, s, 2 x OMe), 3.9-4.0 (1 H, m, Gal-5-H), 4.0-4.1 (1 H, m, Gal-6-H^a), 4.2-4.3 (1 H, m, Gal-6-H^b), 4.88 (1 H, d, ³*J* 8.0 Hz, Gal-1-H), 5.0-5.1 (1 H, m, Gal-3-H), 5.3-5.5 (2 H, m, Gal-2-H, 4-H), 6.88 (1 H, d, ³*J* 8.5 Hz, 4''-H), 7.24 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.3-7.4 (2 H, m, 2-H, 3''-H), 7.46 (1 H, s, 6''-H), 7.68 (1 H, d, ³*J* 15.5 Hz, 3-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 20.5, 20.6 (Me), 55.9 (OMe), 56.1 (OMe), 60.9 (OMe), 61.4 (Gal-C-6), 67.0 (Gal-C-4), 68.6 (Gal-C-2), 70.5 (Gal-C-3), 71.2 (Gal-C-5), 101.1 (Gal-C-1), 105.9 (C-2', C-6'), 112.3 (C-3''), 120.0 (C-2), 120.1 (C-6''), 126.5 (C-5''), 127.8 (C-4''), 133.5 (C-1'), 142.3 (C-4'), 144.0 (C-3), 145.8 (C-1''), 152.9 (C-2''), 153.0 (C-3', C-5'), 169.4, 170.0, 170.1, 170.2 (CO₂), 188.8 (CO); *m/z* (EI) 344 (6), 331 (15), 252 (5), 169 (26), 109 (63), 43 (100).

2''-Methoxy-5''-[(E)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenyl-β-glucosid (295a)Summenformel: C₂₅H₃₀O₁₁

Molekulargewicht: 506.50 g/mol

Verbindung **294a** (70 mg, 0.104 mmol) wurde in absolutem Methanol (20 ml) gelöst und eine katalytische Menge Natriummethanolat wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt, anschließend im Vakuum auf ein Volumen von 5 ml eingengt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt und die Mutterlauge über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 36 mg (0.071 mmol, 68%); gelber Feststoff; Smp. 194-196°C (zers.); $R_f = 0.52$ (Essigester/Methanol 9:1); UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 346 (20240); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3400, 2939, 2837, 1660, 1569, 1521, 1507, 1463, 1420, 1411, 1343, 1265, 1236, 1161, 1124, 1069, 1041, 995, 796; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.1-3.2 (1 H, m, Glc-3-H), 3.3-3.5 (2 H, m, Glc-2-H, 4-H), 3.4-3.5 (2 H, m, Glc-5-H, Glc-6-H^a), 3.6-3.7 (1 H, m, Glc-6-H^b), 3.76 (3 H, s, OMe), 3.83 (3 H, s, OMe), 3.90 (6 H, s, 2 x OMe), 4.7-4.8 (1 H, m, OH), 5.05 (1 H, d, ³*J* 7.5 Hz, Glc-1-H), 5.1-5.4 (3 H, m, 3 x OH), 7.06 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 4''-H), 7.41 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.4-7.5 (1 H, m, 3''-H), 7.6-7.8 (3 H, m, 2-H, 3-H, 6''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 55.7 (OMe), 56.1 (OMe), 60.2 (OMe), 60.8 (Glc-C-6), 70.0 (Glc-C-3), 73.2 (Glc-C-2), 77.1 (Glc-C-4, C-5), 99.9 (Glc-C-1), 106.0 (C-2', C-6'), 112.1 (C-3''), 114.5 (C-6''), 119.5 (C-2), 124.8 (C-5''), 127.5 (C-4''), 133.2 (C-1'), 141.7 (C-4'), 144.1 (C-3), 146.7 (C-1''), 151.3 (C-2''), 152.9 (C-3', C-5'), 187.7 (CO); *m/z* (EI) 344 (100), 329 (47), 313 (24), 195 (30), 60 (76).

2''-Methoxy-5''-[(*E*)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenyl- β -galactosid
(295b)

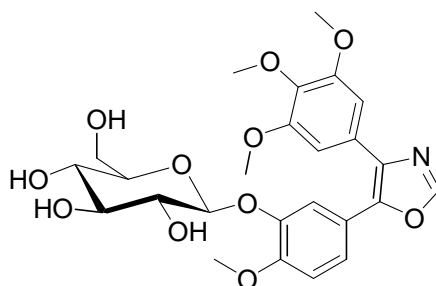


Summenformel: C₂₅H₃₀O₁₁

Molekulargewicht: 506.50 g/mol

Verbindung **294b** (110 mg, 0.17 mmol) wurde in absolutem Methanol (2 ml) gelöst und eine katalytische Menge Natriummethanolat wurde zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und der ausgefallene Feststoff gesammelt, mit wenig Methanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 45 mg (0.09 mmol, 53%); gelber Feststoff; Smp. 150°C (zers.); UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 349 (20200); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3398, 2939, 2840, 1658, 1569, 1516, 1506, 1463, 1420, 1411, 1338, 1289, 1262, 1228, 1122, 1076, 1017, 994, 981, 796, 773, 707; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.3-3.4 (1 H, m, Gal-3-H), 3.5-3.6 (2 H, m, Gal-6-H), 3.6-3.7 (3 H, m, Gal-2-H, 4-H, 5-H), 3.75 (3 H, s, OMe), 3.83 (3 H, s, OMe), 3.90 (6 H, s, 2 x OMe), 4.4-4.9 (3 H, m, 3 x OH), 5.00 (1 H, d, ³*J* 7.7 Hz, Gal-1-H), 5.0-5.2 (1 H, m, OH), 7.06 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 4''-H), 7.40 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.4-7.5 (1 H, m, 3''-H), 7.6-7.8 (3 H, m, 2-H, 3-H, 6''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 55.8 (OMe), 56.2 (OMe), 60.2 (OMe), 60.8 (Gal-C-6), 68.5 (Gal-C-5), 70.2 (Gal-C-2), 73.8 (Gal-C-3), 75.8 (Gal-C-4), 100.6 (Gal-C-1), 106.0 (C-2', C-6'), 112.3 (C-3''), 114.7 (C-6''), 119.6 (C-2), 124.8 (C-5''), 127.5 (C-4''), 133.3 (C-1'), 141.8 (C-4'), 144.4 (C-3), 146.8 (C-1''), 151.4 (C-2''), 153.0 (C-3', C-5'), 187.9 (CO); *m/z* (EI) 344 (100), 329 (30), 313 (14), 301 (12), 195 (12), 177 (13), 60 (23).

5-(3''- β -Glucopyranose-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (295c)



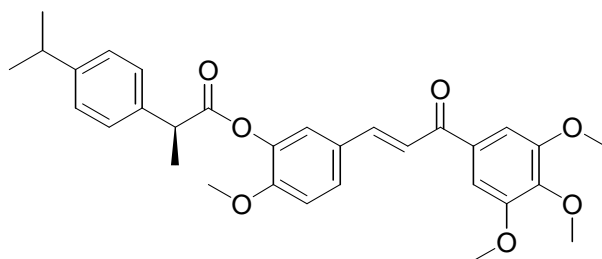
Summenformel: C₂₅H₂₉NO₁₁

Molekulargewicht: 519.50 g/mol

Verbindung **294c**^[227] (100 mg, 0.21 mmol), welche analog zum Chalkon-Glucosid **294a** durch Reaktion von Isovanillin (160 mg, 1.05 mmol) mit Pentaacetylglucose (452 mg, 1.1 mmol) und BF₃-Et₂O (147 μ l, 1.1 mmol) in trockenem DCM (10 ml) erhalten werden konnte, wurde in abs. Methanol (2 ml) gelöst, mit einer katalytischen Menge NaOMe versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit DME/Methanol (1:2, 15 ml) verdünnt und wasserfreies K₂CO₃ (500 mg, 3.6 mmol) sowie Verbindung **145** (110 mg, 0.30 mmol) zugegeben. Nach 3 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute 21 mg (0.041 mmol, 20%); farbloses Öl; R_f = 0.26 (Essigester/Methanol 95:5); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3394, 2928, 2845, 1584, 1515, 1454, 1415, 1373, 1258, 1238, 1123, 1070, 1044, 1014, 838; ¹H-NMR (300 MHz, Aceton-*d*₆): δ 3.2-3.3 (1 H, m, Glc-3-H), 3.4-3.5 (4 H, m, Glc-2-H, 4-H, Glc-5-H, Glc-6-H^a), 3.6-3.7 (2 H, m, OH, Glc-6-H^b), 3.77 (6 H, s, 3'-OMe, 5'-OMe), 3.78 (3 H, s, 4'-OMe), 3.88 (3 H, s, 4''-OMe), 4.2-4.6 (3 h, m, 3 x OH), 4.84 (1 H, d, ³*J* 7.3 Hz, Glc-1-H), 6.96 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.12 (1 H, d, ³*J* 8.4 Hz, 5''-H), 7.32 (1 H, dd, ³*J* 8.4 Hz, ⁴*J* 2.1 Hz, 6''-H), 7.42 (1 H, d, ⁴*J* 2.1 Hz, 2''-H), 8.19 (1 H, s, 2-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, Aceton-*d*₆): δ 56.6 (3'-OMe, 5'-OMe, 4''-OMe), 60.8 (4'-OMe), 62.4 (Glc-C-6), 71.0 (Glc-C-3), 74.7 (Glc-C-2), 77.7, 78.0 (Glc-C-4, Glc-C-5), 102.7 (Glc-C-1), 106.2 (C-2', C-6'), 113.6 (C-5''), 116.3 (C-6''), 122.4 (C-1''), 122.6 (C-2''), 128.8 (C-1'), 134.6 (C-4), 139.3 (C-3''), 148.1 (C-5), 150.9 (C-2), 151.4 (C-4''), 154.5 (C-3', C-5'); *m/z* (%) 328 (7), 227 (12), 151 (13), 101 (19), 58 (71), 43 (100).

3.28.3. Konjugate mit Cyclooxygenase-Inhibitoren

(*S*)-2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure-2''-methoxy-5''-[(*E*)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenylester (**296a**)

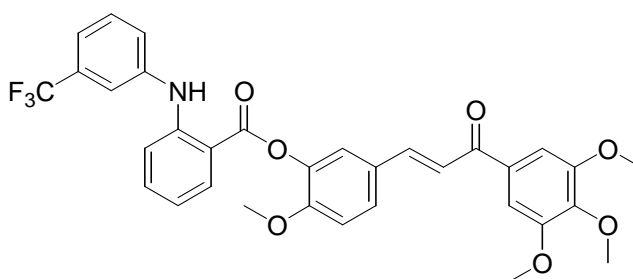


Summenformel: C₃₂H₃₆O₇

Molekulargewicht: 532.63 g/mol

Analog zur Synthese des Fettsäure-Konjugats **291a** wurde **296a** aus (*S*)-Ibuprofen (115 mg, 0.56 mmol), Et₃N (90 µL, 0.61 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (100 µL, 0.16 mmol), Chalkon **151a** (213 mg, 0.62 mmol) und DMAP (138 mg, 1.12 mmol) erhalten. Ausbeute: 181 mg (0.34 mmol, 61%); gelbes Öl; $R_f = 0.36$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2954, 1757, 1656, 1576, 1503, 1462, 1412, 1340, 1273, 1157, 1122, 1068, 1001, 908, 808, 728; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (6 H, d, ³*J* 6.6 Hz, 2 x Me), 1.61 (3 H, d, ³*J* 7.2 Hz, Me), 1.8-1.9 (1 H, m, CHMe₂), 2.45 (2 H, d, ³*J* 7.2 Hz, CH₂), 3.70 (3 H, s, OMe), 3.91 (9 H, m, 3 x OMe), 3.9-4.0 (1 H, m, CHMe), 6.88 (1 H, d, ³*J* 8.5 Hz, 5''-H), 7.1-7.4 (9 H, m, Ph-H, 2-H), 7.68 (1 H, d, ³*J* 15.6 Hz, 3-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 18.6 (CHMe₂), 22.2 (CHMe), 30.1 (CHMe₂), 44.9 (CH₂, CHMe), 55.7 (4''-OMe), 56.2 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.8 (4'-OMe), 105.9 (C-2', C-6'), 112.1 (C-3''), 120.2 (C-2), 121.7 (C-6''), 127.3 (Ibuprofen-Ph), 128.9 (C-4''), 129.3 (C-5''), 133.5 (C-1'), 137.0 (Ibuprofen-Ph^q), 140.2 (Ibuprofen-Ph^q), 140.6 (C-1''), 142.2 (C-4'), 143.6 (C-3), 153.0 (C-2''), 153.1 (C-3', C-5'), 172.6 (CO₂), 188.8 (CO); *m/z* (EI) 532 (20) [M⁺], 344 (56), 188 (47), 161 (100), 137 (42), 119 (22), 91 (10), 43 (12).

Nifluminsäure-2''-methoxy-5''-[(E)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-1-oxopropenyl]-phenylester (296b)



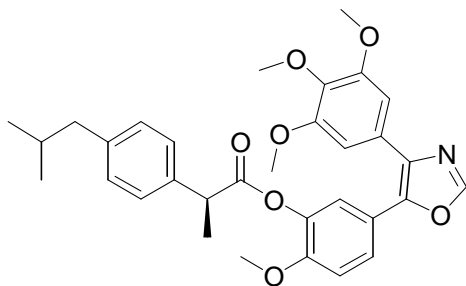
Summenformel: C₃₂H₂₇F₃N₂O₇

Molekulargewicht: 608.57 g/mol

Nifluminsäure (158 mg, 0.56 mmol), Chalkon **151a** (213 mg, 0.62 mmol) und DCC (124 mg, 0.60 mmol) wurden in DCM (5 ml) gelöst, eine kat. Menge DMAP wurde zugegeben und die Reaktion 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration wurde das Filtrat eingengt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 192 mg (0.32 mmol, 57%); gelbes Öl; $R_f = 0.47$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2954, 2936, 2841, 1758, 1706, 1582, 1512, 1447, 1414, 1372, 1330, 1273, 1255, 1237, 1122, 1069, 1004, 838, 769; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.84 (3 H, s, OMe), 3.89 (9 H, s, 3 x OMe), 6.8-6.9 (1 H, m, Pyridin-5-H), 7.01 (1 H, d, ³*J* 9.0 Hz, 3''-H), 7.2-7.3 (3 H, m, 2'-H, 6'-H, 6''-H),

7.3-7.5 (4 H, m, 2-H, 5''-H, Anilin-4-H, Anilin-5-H), 7.74 (1 H, d, 3J 15.6 Hz, 3-H), 7.8-7.9 (1 H, m, Anilin-6-H), 8.06 (1 H, s, Anilin-2-H), 8.4-8.5 (2 H, m, Pyridin-4-H, 6-H), 10.17 (1 H, s, NH); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 56.0 (4''-OMe), 56.2 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.8 (4'-OMe), 105.9 (C-2', C-6'), 106.1 (Pyridin-C-3), 112.4 (C-3''), 114.2 (C-2''), 116.9 (Pyridin-C-5), 119.1 (Anilin-C-2), 120.3 (C-2), 121.9 (C-6''), 122.2 (Anilin-C-4), 123.3 (CF_3), 125.8 (CF_3), 128.1 (C-5''), 129.0, 129.1 (Anilin-C-5), 129.1 (C-4''), 130.8, 131.2 (Anilin-C-3), 133.4 (C-1'), 139.5 (Anilin-C-1), 140.0 (C-1''), 140.9 (Pyridin-C-4), 142.4 (C-4'), 143.2 (C-3), 153.0 (C-3', C-5', C-2''), 153.9 (Pyridin-C-6), 155.9 (Pyridin-C-2), 165.7 (CO_2), 188.6 (CO); m/z (EI) 608 (43) [M^+], 416 (30), 344 (44), 265 (100), 217 (21), 168 (25).

5-{3''-[(*S*)-2-(4-Isobutylphenyl)-propionyl-4''-methoxyphenyl]-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (296c)



Summenformel: $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_7$

Molekulargewicht: 545.63 g/mol

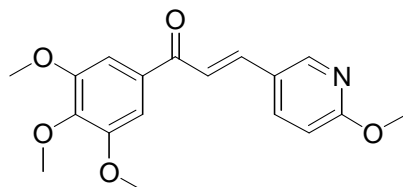
Analog zur Synthese von **296a** wurde **296c** aus (*S*)-Ibuprofen (82 mg, 0.40 mmol), Et_3N (64 μL , 0.40 mmol), 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (72 μL , 0.40 mmol), Oxazol **285** (150 mg, 0.42 mmol) und DMAP (100 mg, 0.82 mmol) erhalten. Ausbeute: 95 mg (0.17 mmol, 44%); farbloses Öl; $R_f = 0.55$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2955, 2936, 2869, 2842, 1758, 1618, 1582, 1513, 1498, 1462, 1415, 1373, 1316, 1298, 1272, 1256, 1237, 1208, 1185, 1167, 1123, 1067, 1040, 1021, 1004, 939, 909, 895, 837, 813, 769, 729, 675, 653; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.87 (6 H, d, 3J 6.6 Hz, 2 x Me), 1.57 (3 H, d, 3J 7.2 Hz, Me), 1.8-1.9 (1 H, m, CHMe_2), 2.44 (2 H, d, 3J 7.2 Hz, CH_2), 3.70 (3 H, s, OMe), 3.76 (6 H, s, 2 x OMe), 3.86 (3 H, s, OMe), 3.9-4.0 (1 H, m, CHMe), 6.8-6.9 (3 H, m, 2'/6'-H, 5''-H), 7.10 (2 H, d, 3J 8.2 Hz, Ph-H), 7.2-7.3 (3 H, m, Ph-H, 2''-H), 7.4-7.5 (1 H, m, 6''-H), 7.86 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 18.6 (CHMe_2), 22.3 (CHMe), 30.1 (CHMe_2), 44.8 (CHMe), 45.0 (CH_2), 55.7 (4''-OMe), 56.0 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.8 (4'-OMe), 104.7 (C-2', C-6'), 112.3 (C-5''), 121.3 (C-1'), 121.4 (C-6''), 125.6 (C-2''), 127.3 (Ibuprofen-Ph, C-1''), 129.3

(Ibuprofen-Ph), 133.8 (C-3''), 137.1 (C-4'), 137.9 (Ibuprofen-Ph^q), 140.0 (C-4), 140.6 (Ibuprofen-Ph^q), 144.6 (C-5), 149.3 (C-2), 151.7 (C-4''), 153.3 (C-3', C-5'), 172.6 (CO₂); *m/z* (EI) 545 (4) [M⁺], 311 (8), 277 (4), 239 (19), 193 (66), 161 (100), 135 (31), 119 (30), 91 (40), 41 (30).

3.29. Neue Chalkone und Heterocyclus-verbrückte Combretastatin-Analoga mit besserer Wasserlöslichkeit und resistenzbrechendem Potential

3.29.1. 2-Methoxypyridinderivate

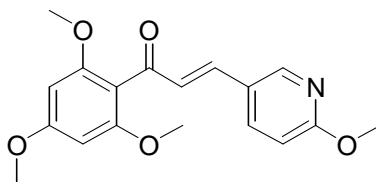
3-(2''-Methoxypyridin-5''-yl)-1-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-propenon (298a)



Summenformel: C₁₈H₁₉NO₅

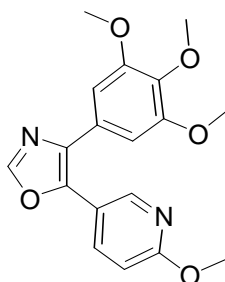
Molekulargewicht: 329.35 g/mol

3,4,5-Trimethoxyacetophenon (622 mg (2.96 mmol) und 6-Methoxypyridin-3-carbaldehyd (400 mg, 2.92 mmol) wurden in Methanol (15 ml) gelöst. 50% wässr. NaOH-Lösung (2 ml) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol und Diethylether gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 557 mg (1.69 mmol, 58%); gelber Feststoff; Smp. 115 °C; UV (MeOH) λ_{max} (ε) 329 (17060); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2947, 2834, 1654, 1594, 1573, 1562, 1494, 1461, 1410, 1382, 1339, 1312, 1288, 1152, 1124, 1095, 1014, 1001, 923, 852, 815, 704; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.77 (3 H, s, OMe), 3.90 (6 H, s, 2 x OMe), 3.91 (3 H, s, OMe), 6.94 (1 H, d, ³J 8.7 Hz, 4''-H), 7.42 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.75 (1 H, d, ³J 15.6 Hz, 2-H), 7.91 (1 H, d, ³J 15.6 Hz, 3-H), 8.3-8.4 (1 H, m, 3''-H), 8.62 (1 H, s, 6''-H); ¹³C-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 53.5 (2''-OMe), 56.2 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.2 (4'-OMe), 106.2 (C-2', C-6'), 111.0 (C-3''), 120.9 (C-2), 124.5 (C-5''), 132.9 (C-1'), 137.9 (C-4''), 140.5 (C-3), 142.0 (C-4'), 149.5 (C-6''), 152.9 (C-3', C-5'), 164.8 (C-2''), 187.5 (CO); *m/z* (EI) 329 (100) [M⁺], 314 (41), 286 (24), 195 (13), 162 (15).

3-(2''-Methoxyppyridin-5''-yl)-1-(2',4',6'-trimethoxyphenyl)-propenon (298b)Summenformel: C₁₈H₁₉NO₅

Molekulargewicht: 329.35 g/mol

2,4,6-Trimethoxyacetophenon (576 mg, 2.74 mmol) und 6-Methoxyppyridin-3-carbaldehyd (376 mg, 2.75 mmol) wurden in Methanol (15 ml) gelöst. 50% wässrige NaOH (2 ml) wurde zugefügt und das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausfallende Feststoff wurde abgesaugt, mit wenig Methanol gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 480 mg (1.46 mmol, 53%); gelber Feststoff; Smp. 156°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2945, 2839, 1673, 1595, 1585, 1561, 1501, 1460, 1449, 1413, 1382, 1287, 1227, 1218, 1201, 1154, 1122, 1058, 1023, 1011, 986, 823, 815; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.75 (6 H, s, 2'-OMe, 6'-OMe), 3.84 (3 H, s, 4'-OMe), 3.94 (3 H, s, 2''-OMe), 6.14 (2 H, s, 3'-H, 5'-H), 6.73 (1 H, d, ³J 8.7 Hz, 3''-H), 6.85 (1 H, d, ³J 16.1 Hz, 2-H), 7.31 (1 H, d, ³J 16.1 Hz, 3-H), 7.7-7.8 (1 H, m, 4''-H), 8.21 (1 H, s, 6''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 53.8 (2''-OMe), 55.5 (4'-OMe), 55.9 (2'-OMe, 6'-OMe), 90.8 (C-3', C-5'), 111.5 (C-3''), 124.4 (C-5''), 128.1 (C-1'), 136.7 (C-4''), 140.3 (C-3), 148.6 (C-6''), 158.9 (C-2', C-6'), 162.5 (C-2''), 193.7 (CO); *m/z* (EI) 329 (23) [M⁺], 301 (42), 195 (100), 180 (38), 152 (56), 137 (87), 91 (63), 77 (82), 42 (66).

5-(6''-Methoxyppyridin-3''-yl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (298c)Summenformel: C₁₈H₁₈N₂O₅

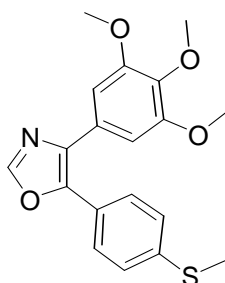
Molekulargewicht: 342.35 g/mol

Verbindung **145** (200 mg, 0.55 mmol), 6-Methoxyppyridin-3-carbaldehyd (76 mg, 0.55 mmol) und K₂CO₃ (280 mg, 2.0 mmol) wurden in DME/Methanol (3:10, 13 mL) suspendiert und 2 h unter Rückfluss erhitzt, gegebenenfalls wurde noch etwas Methanol zur Lösung sämtlicher

Feststoffe zugegeben. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 140 mg (0.41 mmol, 75%); farbloser Feststoff; Smp. 121°C ; $R_f = 0.41$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); UV (MeOH) λ_{max} (ϵ) 285 (13300); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3121, 3009, 2945, 1604, 1582, 1559, 1508, 1492, 1467, 1415, 1369, 1290, 1279, 1238, 1120, 1106, 1026, 1012, 987, 937, 842, 833, 765, 759, 732, 728, 660; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.72 (6 H, s, 2 x OMe), 3.80 (3 H, s, OMe), 3.89 (3 H, s, OMe), 6.70 (1 H, d, 3J 8.7 Hz, 4''-H), 6.79 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.73 (1 H, d, 3J 8.7 Hz, 5''-H), 7.88 (1 H, s, 2-H), 8.39 (1 H, s, 2''-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 53.5 (4''-OMe), 55.9 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.7 (4'-OMe), 104.6 (C-2', C-6'), 110.7 (C-5''), 118.2 (C-4), 126.9 (C-3''), 134.4 (C-1'), 137.0 (C-4''), 138.0 (C-5), 143.0 (C-4'), 145.6 (C-2), 149.7 (C-2''), 153.3 (C-3', C-5'), 164.0 (C-6''); m/z (EI) 342 (100) [M^+], 327 (86), 299 (23), 241 (24).

3.29.2. 4-Methylsulfanylderivate

5-[4-(Methylsulfanyl)-phenyl]-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (300a)



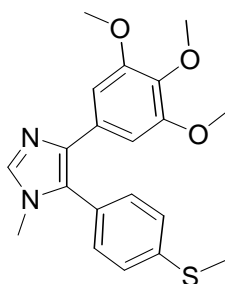
Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$

Molekulargewicht: 357.43 g/mol

Verbindung **145** (150 mg, 0.42 mmol), 4-(Methylthio)-benzaldehyd (54 μL , 0.42 mmol) und K_2CO_3 (280 mg, 2.0 mmol) wurden in DME/Methanol (3:10, 13 mL) 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 90 mg (0.25 mmol, 60%); gelber Feststoff; Smp. 91°C ; $R_f = 0.26$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); UV (MeOH) λ_{max} (ϵ) 306 (17800); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3123, 3001,

2937, 2830, 1579, 1518, 1506, 1465, 1451, 1415, 1374, 1278, 1238, 1123, 1094, 1005, 991, 936, 845, 816, 767, 732, 712; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.47 (3 H, s, SMe), 3.76 (6 H, s, OMe), 3.86 (3 H, s, OMe), 6.87 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.2-7.3 (2 H, m, 2''-H, 6''-H), 7.5-7.6 (2 H, m, 3''-H, 5''-H), 7.89 (1 H, s, 2-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 15.3 (SMe), 56.1 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.9 (4'-OMe), 104.9 (C-2', C-6'), 125.1 (C-1'), 125.9 (C-3'', C-5''), 127.1 (C-2'', C-6''), 127.4 (C-1''), 134.3 (C-4), 138.0 (C-4''), 139.9 (C-4'), 145.2 (C-5), 149.4 (C-2), 153.3 (C-3', C-5'); m/z (EI) 357 (100) [M^+], 342 (52), 314 (9).

1-Methyl-5-[4''-(methylsulfonyl)-phenyl]-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-imidazol (300b)



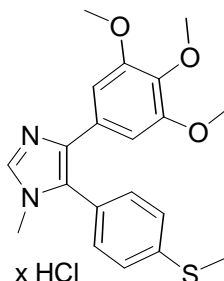
Summenformel: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Molekulargewicht: 370.48 g/mol

4-Methylthiobenzaldehyd (63 mg, 54 μl , 0.42 mmol) und 33% MeNH_2 /Ethanol (196 mg, 259 μl , 2.10 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde mit Eisessig (150 μl) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde 3,4,5-Trimethoxyphenyl(tosyl)-methylisocyanid, gelöst in DME (5 ml), sowie K_2CO_3 (500 mg, 3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 120 mg (0.32 mmol, 77%); farbloser Feststoff; Smp. 136-137°C; R_f = 0.70 (Essigester/Methanol 9:1); UV (MeOH) λ_{max} (ϵ) 261 (24580); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2937, 2829, 1601, 1585, 1509, 1483, 1466, 1451, 1416, 1393, 1374, 1328, 1240, 1224, 1124, 1114, 1096, 1002, 994, 854, 825, 771, 730, 661; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.42 (3 H, s, SMe), 3.90 (3 H, s, NMe), 3.56 (6 H, s, 2 x OMe), 3.72 (3 H, s, OMe), 6.67 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.1-7.3 (4 H, m, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 7.47 (1 H, s, 2-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 15.2 (SMe), 31.9 (NMe), 55.5 (3'-OMe, 5'-OMe), 60.6 (4'-OMe), 103.2 (C-2', C-6'), 126.3 (C-

3'', C-5''), 126.8 (C-5), 128.0 (C-1'), 130.0 (C-1''), 131.0 (C-2'', C-6''), 136.3 (C-4''), 137.0 (C-2), 137.8 (C-4'), 139.6 (C-4), 152.7 (C-3', C-5'); m/z (EI) 370 (100) [M^+], 355 (75).

1-Methyl-5-[4''-(methylsulfonyl)-phenyl]-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-imidazol-hydrochlorid (300b x HCl)



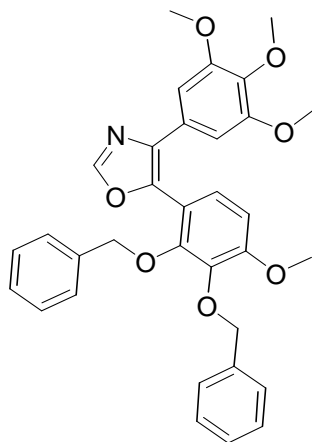
Summenformel: $C_{20}H_{23}ClN_2O_3S$

Molekulargewicht: 406.93 g/mol

Verbindung **300b** (120 mg, 0.32 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3 M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Die Reaktion wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde aus DCM/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 120 mg (0.30 mmol, 94%); farbloser Feststoff; Smp. 220-221°C, $C_{20}H_{23}ClN_2O_3S$ berechnet: C, 59.0; H, 5.70; N, 6.88%. Gefunden: C, 58.5; H, 5.63; N, 6.72%. ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3097, 2991, 2966, 2391, 1617, 1590, 1578, 1543, 1516, 1498, 1442, 1405, 1325, 1280, 1260, 1241, 1226, 1120, 1097, 1028, 999, 870, 852, 843, 830, 824, 751, 735; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.53 (3 H, s, SMe), 3.59 (6 H, s, 3'-OMe, 5'-OMe), 3.65 (3.65 86 H, s, NMe, 4'-OMe), 6.74 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.47 (4 H, s, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 9.30 (1 H, s, 2-H); m/z (EI) 370 (100) [M^+], 355 (73).

3.29.3. 2,3-Dihydroxy-4-methoxyphenyl-derivate

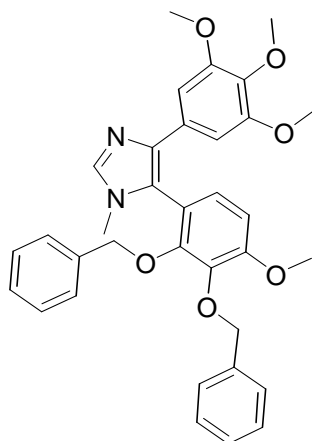
5-(2'',3''-Dibenzoxy-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (304a)

Summenformel: C₃₃H₃₁NO₇

Molekulargewicht: 553.61 g/mol

Verbindung **145** (165 mg, 0.46 mmol), 2,3-Dibenzoxy-4-methoxybenzaldehyd (160 mg, 0.46 mmol) und K₂CO₃ (280 mg, 2.0 mmol) wurden in DME/Methanol (3:10, 13 ml) 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 140 mg (0.25 mmol, 55%); farbloses Öl; *R_f* = 0.29 (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2939, 2840, 1579, 1517, 1507, 1489, 1453, 1437, 1415, 1368, 1290, 1234, 1220, 1170, 1120, 1105, 1086, 1000, 979, 909, 841, 805, 734, 696; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.66 (6 H, s, 2 x OMe), 3.82 (3 H, s, OMe), 3.87 (3 H, s, OMe), 4.99 (2 H, s, Bn-CH₂), 5.07 (2 H, s, Bn-CH₂), 6.74 (1 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 6''-H), 6.78 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.0-7.5 (11 H, m, 5''-H, Ph), 7.92 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 55.7 (3'-OMe, 5'-OMe), 56.0 (4''-OMe), 60.7 (4'-OMe), 75.4 (Bn-CH₂), 75.5 (Bn-CH₂), 103.7 (C-2', C-6'), 107.6 (C-5''), 116.4 (C-1''), 126.4 (C-1'), 127.0 (C-6''), 127.8, 128.0, 128.2, 128.3 (Ph-CH), 135.2 (C-4), 136.7, 137.1 (Ph-C^q), 137.4 (C-3''), 141.9 (C-4'), 142.8 (C-5), 149.7 (C-2), 151.6 (C-2''), 152.9 (C-3', C-5'); *m/z* (EI) 553 (38) [M⁺], 477 (7), 462 (7), 371 (20), 176 (41), 91 (100).

1-Methyl-5-(2'',3''-dibenzoxy-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-imidazol
(304b)

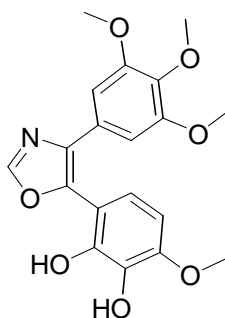


Summenformel: C₃₄H₃₄N₂O₆

Molekulargewicht: 566.65 g/mol

2,3-Dihydroxy-4-methoxybenzaldehyd (160 mg, 0.46 mmol) und 33% MeNH₂/Ethanol (284 µl, 2.30 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde mit Eisessig (160 µL) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Verbindung **145** (165 mg, 0.46 mmol), in DME (5 ml) gelöst, sowie K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 6 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 170 mg (0.30 mmol, 65%); farbloses Öl; *R_f* = 0.73 (Essigester/Methanol 95:5); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2937, 2833, 1602, 1585, 1509, 1453, 1437, 1416, 1371, 1290, 1232, 1124, 1107, 1084, 1002, 847, 808, 739, 696; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.30 (3 H, s, NMe), 3.62 (6 H, s, 2 x OMe), 3.78 (3 H, s, OMe), 3.90 (3 H, s, OMe), 4.62 (1 H, d, ²*J* 10.6 Hz, 2''-Bn-CH₂^a), 4.94 (1 H, d, ²*J* 10.6 Hz, 2''-Bn-CH₂^b), 5.0-5.2 (2 H, m, 3''-Bn-CH₂), 6.7-6.8 (3 H, m, 6''-H, 2'-H, 6'-H), 6.9-7.0 (2 H, m, Ph), 7.00 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 5''-H), 7.1-7.2 (3 H, m, Ph), 7.2-7.4 (3 H, m, Ph), 7.4-7.5 (2 H, m, Ph), 7.55 (1 H, s, 2-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 31.9 (NMe), 55.6 (3'-OMe, 5'-OMe), 56.2 (4''-OMe), 60.8 (4'-OMe), 75.3, 75.4 (Bn-CH₂), 103.0 (C-2', C-6'), 108.1 (C-5''), 118.0 (C-1''), 125.4 (C-5), 127.8, 127.9, 128.2, 128.3, 128.7 (Ph-CH), 130.4 (C-1'), 136.8, 137.0 (Ph-C^q), 137.2 (C-2), 138.0 (C-3''), 141.8 (C-4), 151.9 (C-4''), 152.8 (C-3', C-5'), 155.0 (C-2''); *m/z* (EI) 566 (100) [M⁺], 475 (63), 447 (16), 357 (24), 91 (61).

5-(2'',3''-Dihydroxy-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (305a)

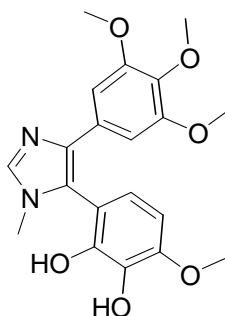
Summenformel: C₁₉H₁₉NO₇

Molekulargewicht: 373.36 g/mol

Methode A: Verbindung **304a** (140 mg, 0.25 mmol), Ammoniumformiat (580 mg, 2.5 mmol) und 5% Pd/C (200 mg) wurden in Methanol (20 ml) 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 30 mg (0.08 mmol, 32%);

Methode B: Verbindung **304a** (230 mg, 0.42 mmol) wurde in absolutem Methanol unter einer Argonatmosphäre gelöst. Pd auf Kohle (10%, 100 mg) wurde zugegeben, das Argon durch Wasserstoffgas ersetzt und die Reaktion 45 min unter Wasserstoffatmosphäre (1 bar) gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 75 mg (0.20 mmol, 48%). Hellbrauner Feststoff; Smp. 160°C; $R_f = 0.28$ (Essigester/*n*-Hexan 3:2); UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 277 (11400); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3468, 3123, 3100, 2960, 2841, 1627, 1584, 1513, 1498, 1453, 1412, 1369, 1291, 1243, 1128, 1093, 1067, 993, 889, 838, 796, 740, 730, 667; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.68 (6 H, s, 2 x OMe), 3.81 (3 H, s, OMe), 3.89 (3 H, s, OMe), 5.82 (1 H, s, OH), 6.11 (1 H, s, OH), 6.54 (1 H, d, ³J 8.7 Hz, 6''-H), 6.87 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 6.91 (1 H, d, ³J 8.7 Hz, 5''-H), 7.93 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 55.9 (3'-OMe, 5'-OMe), 56.2 (4''-OMe), 60.8 (4'-OMe), 103.5 (C-5''), 103.8 (C-2', C-6'), 109.5 (C-1''), 121.7 (C-6''), 126.9 (C-1'), 133.2 (C-3''), 135.2 (C-4), 137.6 (C-4'), 142.3 (C-5), 142.7 (C-4''), 148.3 (C-2''), 150.1 (C-2), 153.1 (C-3', C-5'); m/z (EI) 373 (100) [M⁺], 358 (35), 330 (11), 287 (9).

1-Methyl-5-(2'',3''-dihydroxy-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-imidazol
(305b)

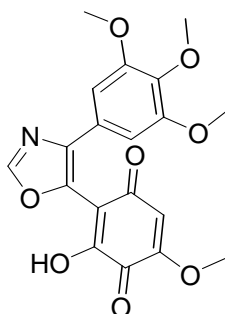


Summenformel: C₂₀H₂₂N₂O₆

Molekulargewicht: 386.40 g/mol

Verbindung **304b** (160 mg, 0.28 mmol), Ammoniumformiat (720 mg, 3.1 mmol) und 5% Pd/C (200 mg) wurden in Methanol (20 ml) 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Suspension über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 40 mg (0.104 mmol, 37%); farbloser Feststoff; Smp. 230°C (zers.); $R_f = 0.31$ (Essigester/Methanol 95:5); UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 274 (14580); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3430, 2936, 2836, 1626, 1606, 1580, 1518, 1501, 1459, 1415, 1333, 1288, 1219, 1190, 1104, 1070, 1004, 855, 842, 794, 736, 671; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.37 (3 H, s, NMe), 3.54 (6 H, s, 2 x OMe), 3.59 (3 H, s, OMe), 3.81 (3 H, s, OMe), 6.59 (2 H, virt. s, 5''-H, 6''-H), 6.78 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.69 (1 H, s, 2-H), 8.6-9.0 (2 H, m, OH); ¹³C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 31.3 (NMe), 55.2 (3'-OMe, 5'-OMe), 55.9 (4''-OMe), 60.0 (4'-OMe), 102.5 (C-2', C-6'), 103.6 (C-5''), 111.1 (C-1''), 121.9 (C-6''), 125.9 (C-5), 131.1 (C-1'), 134.3 (C-3''), 135.5 (C-4'), 136.4 (C-4), 137.0 (C-2), 145.4 (C-4''), 149.1 (C-2''), 152.4 (C-3', C-5'); m/z (EI) 386 (100) [M⁺], 371 (82).

5-(2''-Hydroxy-4''-methoxy-3'',6''-dioxocyclohexa-1'',4''-dienyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (**306d**)



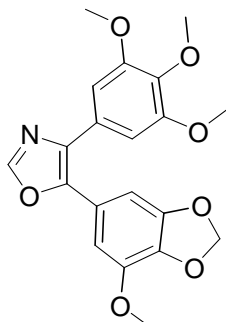
Summenformel: C₁₉H₁₇NO₈

Molekulargewicht: 387.34 g/mol

Catechol **305a** (26 mg, 0.07 mmol) wurde in Ethanol (1.4 ml) gelöst und mit Wasser auf ein Gesamtvolumen von 35 ml (d.h. 2 mM **305a** in 4% Ethanol/Wasser) verdünnt. FeCl₃ (45.4 mg, 0.28 mmol) wurde in Wasser (35 ml) gelöst, mit drei Tropfen conc. H₂SO₄ versetzt und zur Catechol-Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 90 min bei Raumtemperatur gerührt. Die wässrige Lösung wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 10 mg (0.026 mmol, 37%); violetter Feststoff; *R_f* = 0.20 (Essigester/Methanol 9:1); UV (MeOH) λ_{max} (ε) 285 (11680), 501 (1880); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3377, 2941, 2842, 1675, 1631, 1532, 1501, 1451, 1412, 1335, 1234, 1114, 996, 835; ¹H-NMR (300 MHz, MeOD): δ 3.74 (3 H, s, OMe), 3.77 (6 H, s, 2 x OMe), 3.79 (3 H, s, OMe), 5.88 (1 H, s, 5''-H), 7.01 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 8.19 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, MeOD): δ 56.6 (3'-OMe, 5'-OMe), 56.7 (4''-OMe), 61.3 (4'-OMe), 105.2 (C-2', C-6'), 111.5 (C-5''), 129.6 (C-1'), 137.3 (C-4), 138.4 (C-4'), 143.4 (C-5), 152.7 (C-2), 154.5 (C-3', C-5'), 157.9 (C-2''), 169.6 (C-4''), 184.9 (C-3''), 187.6 (C-6''); *m/z* (EI) 386 (18) [M⁺], 372 (9), 191 (20), 44 (100).

3.29.4. 4,5-Disubstituierte Oxazole/Imidazole als duale ABC-Transporter- und Tubulin-Inhibitoren

5-(5''-Methoxy-3'',4''-methylenedioxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-oxazol (309a)

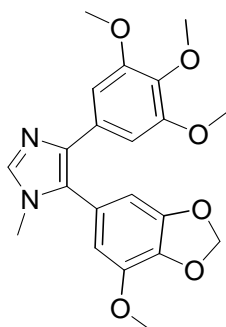


Summenformel: C₂₀H₁₉NO₇

Molekulargewicht: 385.37 g/mol

Verbindung **145** (200 mg, 0.55 mmol), 5-Methoxypiperonal (99 mg, 0.55 mmol) und wasserfreies K₂CO₃ (500 mg, 3.64 mmol) wurden in DME/Methanol (1:3, 20 ml) 2 h unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert, das Filtrat im Vakuum eingeeengt und das Rohprodukt über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 132 mg (0.34 mmol, 62%); gelber Feststoff; Smp. 110°C; *R_f* = 0.40 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); UV (MeOH) λ_{max} (ε) 302 (11000); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3114, 3091, 3002, 2937, 2837, 1629, 1594, 1579, 1522, 1513, 1505, 1442, 1414, 1380, 1322, 1265, 1234, 1208, 1159, 1122, 1101, 1066, 1035, 997, 967, 940, 921, 880, 834, 826, 776, 762 737, 714, 657; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.77 (6 H, s, 3'-OMe, 5'-OMe, 3.78 (3 H, s, 5''-OMe), 3.84 (3 H, s, 4'-OMe), 5.96 (2 H, s, OCH₂O), 6.78 (1 H, s, 2''-H), 6.80 (1 H, s, 6''-H), 6.88 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.86 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 56.0 (3'-OMe, 5'-OMe), 56.5 (5''-OMe), 60.8 (4'-OMe), 101.3 (C-2''), 101.7 (OCH₂O), 105.0 (C-2', C-6'), 107.0 (C-6''), 122.7 (C-1''), 127.3 (C-1'), 133.8 (C-4''), 135.8 (C-4'), 137.9 (C-4), 143.6 (C-3''), 145.2 (C-5), 149.0 (C-5''), 149.1 (C-2), 153.2 (C-3', C-5'); *m/z* (%) 385 (28), 384 (100), 369 (31), 196 (30), 179 (51), 125 (42), 95 (54), 79 (65), 51 (97).

1-Methyl-5-(5''-methoxy-3'',4''-methylenedioxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-imidazol (309b)

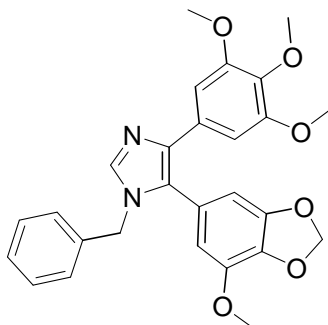


Summenformel: C₂₁H₂₂N₂O₆

Molekulargewicht: 398.41 g/mol

Eine Mischung aus 5-Methoxypiperonal (80 mg, 0.42 mmol) und 33% MeNH₂/Ethanol (260 µl, 2.10 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde mit Eisessig (150 µl) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Verbindung **145** (172 mg, 0.42 mmol) in DME (5 ml) gelöst und K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60; 5% Methanol/Essigester). Ausbeute: 115 mg (0.29 mmol, 69%); farbloser Feststoff; Smp. 130°C; *R_f* = 0.57 (Essigester/Methanol 95:5); UV (MeOH) λ_{max} (ε) 275 (9440), 250 (10900); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2995, 1626, 1588, 1513, 1424, 1232, 1123, 1096, 1002, 924, 841, 770; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.49 (3 H, s, NMe), 3.68 (6 H, s, 3'-OMe, 5'-OMe), 3.80 (3 H, s, 4'-OMe), 3.84 (3 H, s, 5''-OMe), 6.02 (2 H, s, OCH₂O), 6.5-6.6 (2 H, m, 2''-H, 6''-H), 6.81 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.63 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 32.2 (NMe), 55.8 (3'-OMe, 5'-OMe), 56.9 (5''-OMe), 60.9 (4'-OMe), 101.9 (OCH₂O), 103.4 (C-2', C-6'), 107.9 (C-2''), 110.6 (C-6''), 124.3 (C-1''), 128.2 (C-1'), 127.0 (C-5), 129.5 (C-1'), 135.5 (C-4), 136.8 (C-2), 137.6 (C-4''), 144.1 (C-3'', C-5''), 149.3 (C-4'), 153.0 (C-3', C-5'); *m/z* (%) 397 (100) [M⁺], 382 (47).

1-Benzyl-5-(5''-methoxy-3'',4''-methylenedioxyphenyl)-4-(3',4',5'-trimethoxyphenyl)-imidazol
(309c)



Summenformel: C₂₇H₂₆N₂O₆

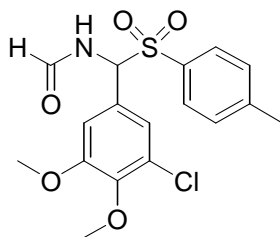
Molekulargewicht: 398.41 g/mol

Eine Mischung aus 5-Methoxypiperonal (80 mg, 0.42 mmol) und Benzylamin (46 µl, 0.42 mmol) in Ethanol (10 ml) wurde mit Eisessig (150 µl) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Verbindung **145** (148 mg, 0.42 mmol), gelöst in DME (5 ml), und K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; 5% Methanol/Essigester) gereinigt. Ausbeute: 129 mg (0.27 mmol, 64%); gelbes Öl; *R_f* = 0.86 (Essigester/Methanol 95:5); UV (MeOH) λ_{max} (ε) 270 (12440), 255 (13640); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2935, 2825, 1628, 1585, 1510, 1493, 1444, 1406, 1353, 1232, 1122, 1093, 1002, 918, 846, 835, 736, 697; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.59 (3 H, s, 5''-OMe), 3.65 (6 H, s, 3'-OMe, 5'-OMe), 3.77 (3 H, s, 4'-OMe), 4.95 (2 H, s, Benzyl-CH₂), 5.96 (2 H, s, OCH₂O), 6.25 (1 H, s, 2''-H), 6.41 (1 H, s, 6''-H), 6.81 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 6.9-7.0 (2 H, m, Benzyl-2-H/6-H), 7.2-7.3 (3 H, m, Benzyl-3-H/4-H/5-H), 7.61 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 48.7 (Benzyl-CH₂), 55.6 (3'-OMe, 5'-OMe), 56.3 (5''-OMe), 60.8 (4'-OMe), 101.7 (OCH₂O), 103.1 (C-2', C-6'), 105.1 (C-2''), 110.6 (C-6''), 124.2 (C-1''), 126.6 (Benzyl-C-2/C-6), 127.8 (Benzyl-C-4), 128.0 (C-1'), 128.7 (Benzyl-C-3/C-5), 129.9 (C-5), 135.6 (Benzyl-C-1), 136.7 (C-2), 137.9 (C-3''), 143.8 (C-5''), 149.0 (C-4), 152.8 (C-3', C-5'); *m/z* (%) 474 (30) [M⁺], 473 (92), 459 (18), 458 (49), 399 (18), 91 (100).

3.30. 3'-Halogen- und Amino-substituierte Combretastatin-Analoga auf Oxazol- und Imidazol-Basis

3.30.1. Synthese der TosMIC-Reagenzien

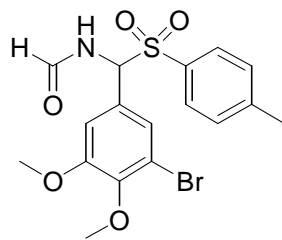
N-[(Toluol-4-sulfonyl)-(3-chlor-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]formamid (**312a**)



Summenformel: C₁₇H₁₈ClNO₅S

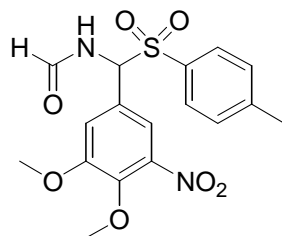
Molekulargewicht: 383.86 g/mol

5-Chlorveratrumaldehyd^[80] (5.67 g, 23.44 mmol), Toluolsulfinsäure (3 g, 19.29 mmol) und Camphersulfonsäure (110 mg, 0.47 mmol) wurden mit Formamid (10 ml) versetzt. Beim Erhitzen auf 65°C löste sich die Suspension allmählich auf und nach 2 h begann das Produkt auszufallen. Nach weiteren 16 h Rühren bei 65°C wurde der ausgefallene Feststoff gesammelt, mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 4.57 g (11.92 mmol, 51%); farbloser Feststoff; Smp. 157-158°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3190, 3107, 2947, 1690, 1593, 1576, 1484, 1470, 1423, 1403, 1308, 1283, 1250, 1215, 1143, 1121, 1078, 1053, 999, 860, 822, 788, 769, 659, 689; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.41 (3 H, s, Me), 3.76 (3 H, s, OMe), 3.79 (3 H, s, OMe), 6.45 (1 H, d, ³*J* 10.7 Hz, CH), 7.24 (1 H, d, ⁴*J* 1.9 Hz, 2-H), 7.30 (1 H, d, ⁴*J* 1.9 Hz, 6-H), 7.43 (1 H, d, ³*J* 8.4 Hz, Tosyl-3-H/5-H), 7.72 (2 H, d, ³*J* 8.4 Hz, Tosyl-2-H/6-H), 7.98 (1 H, s, HCONH), 9.74 (1 H, d, ³*J* 10.7 Hz, NH); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 21.1 (Me), 56.3 (5-OMe), 60.3 (4-OMe), 69.5 (CH), 113.5 (C-6), 122.4 (C-2), 126.7 (C-3), 127.1 (C-1), 129.2 (Tosyl-C-3/C-5), 129.6 (Tosyl-C-2/C-6), 133.2 (Tosyl-C-1), 144.9 (C-4), 145.4 (Tosyl-C-4), 153.1 (C-5), 160.2 (CO); *m/z* (%) 382 (4), 278 (6), 227 (89), 192 (76), 156 (57), 113 (55), 91 (100), 77 (67), 63 (92).

N-[(Toluol-4-sulfonyl)-(3-brom-4,5-dimethoxyphenyl)methyl]formamid (**312b**)Summenformel: C₁₇H₁₈BrNO₅S

Molekulargewicht: 429.13 g/mol

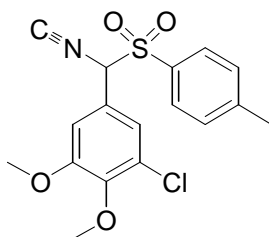
5-Bromoveratrumaldehyd^[80] (5.67 g, 23.14 mmol), Toluolsulfinsäure (3 g, 19.29 mmol) und Camphersulfonsäure (110 mg, 0.47 mmol) wurden mit Formamid (10 ml) versetzt. Beim Erhitzen auf 65°C löste sich die Suspension allmählich auf und nach 2 h begann das Produkt auszufallen. Nach weiteren 16 h Rühren bei 65°C wurde der ausgefallene Feststoff gesammelt, mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 4.78 g (11.14 mmol, 58%); farbloser Feststoff; Smp. 162-163°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3197, 3104, 2945, 1688, 1595, 1569, 1490, 1470, 1422, 1403, 1308, 1301, 1290, 1279, 1250, 1229, 1207, 1144, 1121, 1078, 1049, 998, 832, 769, 705, 688; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.41 (3 H, s, Me), 3.82 (6 H, s, 5-OMe, 4-OMe), 6.17 (1 H, s, CH), 6.99 (1 H, d, ⁴J 2.1 Hz, 2-H), 7.17 ((1 H, d, ⁴J 2.1 Hz, 6-H), 7.31 (1 H, d, ³J 8.5 Hz, Tosyl-3-H/5-H), 7.67 (2 H, d, ³J 8.5 Hz, Tosyl-2-H/6-H), 7.97 (1 H, s, HCONH); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 21.9 (Me), 56.4 (5-OMe), 61.0 (4-OMe), 70.7 (CH), 113.3 (C-6), 118.0 (C-3), 125.9 (C-2), 127.3 (C-1), 129.9 (Tosyl-C-3/C-5), 130.2 (Tosyl-C-2/C-6), 133.1 (Tosyl-C-1), 146.2 (Tosyl-C-4), 147.9 (C-4), 154.0 (C-5), 151.3 (CO); *m/z* (%) 274 (28), 273 (45), 272 (37), 271 (40), 242 (27), 192 (100), 156 (30), 92 (56), 91 (55), 65 (36).

N-[(Toluol-4-sulfonyl)-(3,4-dimethoxy-5-nitrophenyl)methyl]formamid (**312c**)Summenformel: C₁₇H₁₈N₂O₇S

Molekulargewicht: 394.41 g/mol

5-Nitroveratrumaldehyd^[221,222] (4.85 g, 22.99 mmol), Toluolsulfinsäure (2.96 g, 19.03 mmol) und Camphersulfonsäure (110 mg, 0.47 mmol) wurden mit Formamid (10 ml) versetzt. Nach Erwärmung auf 65°C verflüssigte sich der Reaktionsansatz und nach weiteren 2h Rühren bei 65°C begann das Produkt auszufallen. Nach einer weiteren Stunde Rühren wurde das Produkt abgesaugt, mit Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 3.93 g (9.98 mmol, 52%); farbloser Feststoff; Smp. 133°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3194, 2888, 1662, 1539, 1518, 1389, 1354, 1319, 1302, 1291, 1212, 1271, 1084, 1074, 1053, 991, 922, 858, 819; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.41 (3 H, s, Me), 3.87 (3 H, s, 5-OMe), 3.95 (3 H, s, 4-OMe), 6.33 (1 H, d, ³J 10.6 Hz, CH), 7.26 (1 H, d, ⁴J 2.1 Hz, 6-H), 7.31 (1 H, d, ³J 8.5 Hz, Tosyl-3-H/6-H), 7.43 (1 H, d, ⁴J 2.1 Hz, 2-H), 7.70 (2 H, d, ³J 8.5 Hz, Tosyl-2-H/6-H), 8.06 (1 H, s, HCONH), 8.9-9.0 (1 H, m, NH); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 21.7 (Me), 56.5 (3-OMe), 62.0 (4-OMe), 69.9 (CH), 116.4 (C-6), 117.2 (C-2), 125.8 (C-1), 129.4 (Tosyl-C-3/C-5), 130.1 (Tosyl-C-2/C-6), 132.3 (Tosyl-C-1), 143.9 (C-4), 144.5 (C-5), 146.1 (Tosyl-C-4), 154.1 (C-3), 160.3 (CO); *m/z* (%) 196 (7), 155 (9), 91 (100), 65 (58).

3-Chlor-4,5-dimethoxyphenyl(tosyl)methylisocyanid (313a)



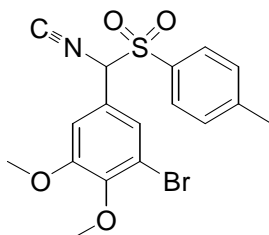
Summenformel: C₁₇H₁₆ClNO₄S

Molekulargewicht: 365.84 g/mol

Verbindung **312a** (4.57 g, 11.92 mmol) wurde in trockenem DME (100 ml) suspendiert und auf -10°C abgekühlt. POCl₃ (3.4 mL, 36.1 mol) wurde zugefügt und anschließend eine Lösung aus Et₃N (8.3 ml, 59.5 mmol) in DME (10 ml) langsam zugetropft. Nach 2 h Rühren bei -5°C wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Die Wasserphase wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Nacht bei 4°C stehen gelassen und der gebildete kristalline gelbe Feststoff wurde gesammelt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 2.48 g (6.79 mmol, 57%); gelber Feststoff; Smp. 115°C; ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2920, 2136, 1593, 1577, 1492, 1452, 1423, 1325, 1294, 1276, 1238, 1199, 1137, 1082, 1053, 1002, 862, 826, 759, 705, 683; ¹H-NMR

(300 MHz, CDCl₃): δ 2.45 (3 H, s, Me), 3.79 (3 H, s, 5-OMe), 3.87 (3 H, s, 4-OMe), 5.49 (1 H, s, CH), 6.76 (1 H, d, 4J 2.1 Hz, 6-H), 6.88 (1 H, d, 4J 2.1 Hz, 2-H), 7.34 (2 H, d, 3J 8.5 Hz, Tosyl-3-H/5-H), 7.64 (2 H, d, 3J 8.5 Hz, Tosyl-2-H/6-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 21.7 (Me), 56.2 (5-OMe), 60.8 (4-OMe), 75.6 (CH), 110.8 (C-6), 122.2 (C-2), 122.6 (C-1), 128.6 (C-3), 129.9 (Tosyl-C-3/C-5), 130.0 (Tosyl-C-4), 130.4 (Tosyl-C-2/C-6), 146.9 (Tosyl-C-1), 147.4 (C-4), 153.8 (C-5), 166.6 (CN); m/z (%) 365 (2) [M⁺], 278 (7), 246 (10), 210 (100), 155 (23), 91 (54), 66 (20).

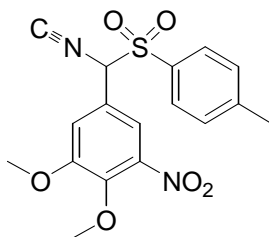
3-Brom-4,5-dimethoxyphenyl(tosyl)methylisocyanid (313b)



Summenformel: C₁₇H₁₆BrNO₄S

Molekulargewicht: 410.29 g/mol

Verbindung **312b** (4.75 g, 10.75 mmol) wurde in trockenem DME (100 ml) suspendiert und auf -10°C gekühlt. POCl₃ (3.1 ml, 33.1 mmol) wurde zugegeben und zu diesem Gemisch eine Mischung aus Et₃N (7.5 ml, 53.8 mmol) in DME (10 ml) zugetropft. Nach 2 h Rühren bei -5°C wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen. Die Wasserphase wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Nacht bei 4°C stehen gelassen und der gebildete kristalline gelbe Feststoff wurde gesammelt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute: 2.75 g (6.71 mmol, 62%); gelber Feststoff; Smp. $109\text{--}110^\circ\text{C}$; ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2915, 2135, 1593, 1569, 1489, 1452, 1420, 1325, 1295, 1275, 1238, 1199, 1136, 1081, 1048, 1003, 862, 826, 759, 705, 670; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.47 (3 H, s, Me), 3.81 (3 H, s, 5-OMe), 3.86 (3 H, s, 4-OMe), 5.46 (1 H, s, CH), 6.81 (1 H, d, 4J 2.2 Hz, 6-H), 7.01 (1 H, d, 4J 2.2 Hz, 2-H), 7.35 (2 H, d, 3J 8.3 Hz, Tosyl-3-H/5-H), 7.64 (2 H, d, 3J 8.3 Hz, Tosyl-2-H/6-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 21.8 (Me), 56.2 (5-OMe), 60.7 (4-OMe), 75.5 (CH), 111.5 (C-6), 117.8 (C-3), 123.2 (C-2), 125.0 (C-1), 129.9 (Tosyl-C-3/C-5), 130.0 (Tosyl-C-4), 130.5 (Tosyl-C-2/C-6), 146.9 (Tosyl-C-1), 148.5 (C-4), 153.6 (C-5), 166.6 (CN); m/z (%) 256 (52), 254 (45), 244 (78), 242 (100), 200 (30), 123 (48), 91 (31).

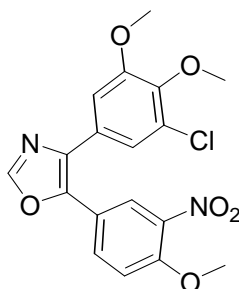
3,4-Dimethoxy-5-nitrophenyl(tosyl)methylisocyanid (313c)Summenformel: C₁₇H₁₆N₂O₆S

Molekulargewicht: 376.39 g/mol

Verbindung **312c** (2.63 g, 6.67 mmol) wurde in trockenem DME (100 ml) suspendiert und auf -10°C gekühlt. POCl₃ (5.65 ml, 60.4 mmol) wurde zugegeben und eine Mischung aus Et₃N (13.88 ml, 123.3 mmol) in DME (10 ml) wurde langsam zum Reaktionsgemisch zugetropft. Nach zweistündigem Rühren bei -5°C wurde der Ansatz in Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Über Nacht kristallisierte bei 4°C ein gelber Feststoff aus dem Rückstand aus, der gesammelt, mit wenig kaltem Essigester gewaschen und im Vakuum getrocknet wurde. Ausbeute: 1.85 g (4.92 mmol, 74%); gelber Feststoff; Smp. 134°C (zers.); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2949, 2140, 1593, 1538, 1494, 1453, 1360, 1337, 1315, 1303, 1285, 1248, 1184, 1156, 1145, 1082, 1065, 988, 950, 921, 819, 784, 701, 667; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.48 (3 H, s, Me), 3.91 (3 H, s, OMe), 4.00 (3 H, s, OMe), 5.53 (1 H, s, CH), 7.12 (1 H, d, ⁴J 2.2 Hz, 6-H), 7.18 (1 H, d, ⁴J 2.2 Hz, 2-H), 7.38 (2 H, d, ³J 8.4 Hz, Tosyl-3'-H/5'-H), 7.67 (2 H, d, ³J 8.4 Hz, Tosyl-2'-H/6'-H); ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 21.9 (Me), 56.7 (3-OMe), 62.3 (4-OMe), 75.3 (CH), 115.3 (C-6), 116.3 (C-2), 122.3 (C-1), 129.7 (tosyl-C-4), 129.8 (tosyl-C-3/C-5), 130.4 (tosyl-C-2/C-6), 144.6 (C-4), 144.8 (C-5), 147.4 (tosyl-C-1), 154.4 (C-3), 167.5 (CN); *m/z* (%) 375 (6) [M⁺ - 1], 344 (12), 278 (23), 262 (22), 221 (100), 211 (47), 155 (32), 139 (38).

3.30.2. Synthese der 3'-Chlor-substituierten Oxazole

4-(3'-Chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-methoxy-3''-nitrophenyl)-oxazol (**314a**)

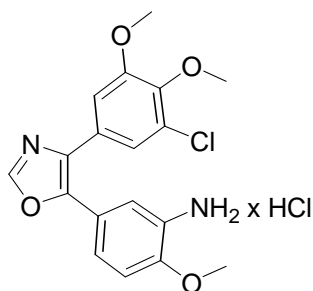


Summenformel: C₁₈H₁₅ClN₂O₆

Molekulargewicht: 390.78 g/mol

Verbindung **313a** (200 mg, 0.55 mmol), 4-Methoxy-3-nitrobenzaldehyd (98 mg 0.55 mmol) und wasserfreies K₂CO₃ (590 mg, 4.3 mmol) wurden in DME/Methanol (1:3, 20 ml) 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 130 mg (0.33 mmol, 61%); gelbes Harz; *R_f* = 0.44 (Essigester/n-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3122, 3015, 2977, 2941, 1626, 1557, 1532, 1524, 1501, 1487, 1464, 1449, 1409, 1348, 1277, 1269, 1256, 1230, 1187, 1168, 1124, 1105, 1088, 1041, 1016, 986, 941, 905, 891, 872, 864, 826, 761, 756, 734, 704; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.79 (3 H, s, 5'-OMe), 3.86 (3 H, s, 4'-OMe), 3.96 (3 H, s, 4''-OMe), 7.0-7.1 (2 H, m, 5''-H, 6'-H), 7.20 (1 H, d, ⁴*J* 2.1 Hz, 2'-H), 7.73 (1 H, dd, ³*J* 8.8 Hz, ⁴*J* 2.3 Hz, 6''-H), 7.91 (1 H, s, 2-H), 8.09 (1 H, d, ⁴*J* 2.3 Hz, 2''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 56.1 (5'-OMe), 56.7 (4''-OMe), 60.7 (4'-OMe), 110.3 (C-6'), 113.9 (C-5''), 120.8 (C-1''), 121.1 (C-2'), 123.8 (C-2''), 127.7 (C-3'), 128.6 (C-1'), 132.0 (C-6''), 133.8 (C-4), 139.7 (C-3''), 143.4 (C-5), 145.6 (C-4'), 149.9 (C-2), 152.9 (C-4''), 153.9 (C-5'); *m/z* (%) 393 (8), 392 (32) [M⁺], 391 (21), 390 (100) [M⁺], 376 (15), 374 (24).

5-(3''-Amino-4''-methoxyphenyl)-4-(3'-chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-oxazol-hydrochlorid
314b x HCl

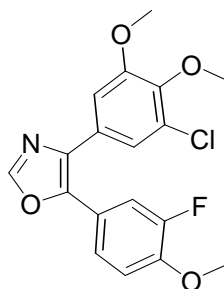


Summenformel: C₁₈H₁₈Cl₂N₂O₄

Molekulargewicht: 397.26 g/mol

Verbindung **314a** (130 mg, 0.33 mmol) wurde in THF (7.5 ml) gelöst. Zn-Pulver (107 mg, 1.44 mmol) wurde zugegeben gefolgt von einer Mischung aus konz. HCl (240 µl) in THF (1 ml). Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit wässriger NaHCO₃-Lösung auf pH 8 angebast. Die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Essigester/*n*-Hexane 1:1, *R_f* = 0.40) gereinigt, und ein Rohprodukt mit ca. 10% Verunreinigung erhalten. Dieses Rohprodukt wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Nach 15 min Rühren wurde das Lösungsmittel entfernt, der ölige Rückstand mit DCM/*n*-Hexan versetzt und der gefällte Feststoff aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umkristallisiert. Ausbeute: 30 mg (0.076 mmol, 40%); farbloser Feststoff; Smp. 176-178°C; UV (MeOH) λ_{max} (ε) 293 (10920); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2786, 2559, 1565, 1510, 1489, 1402, 1373, 1297, 1265, 1141, 1108, 1045, 994, 867, 818, 761, 712; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.75 (3 H, s, 5'-OMe), 3.79 (3 H, s, 4'-OMe), 3.91 (3 H, s, 4''-OMe), 7.1-7.2 (3 H, m, 2'-H, 6'-H, 5''-H), 7.3-7.4 (1 H, m, 6''-H), 7.44 (1 H, d, ⁴*J* 2.1 Hz, 2'-H), 8.51 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 56.0 (5'-OMe), 56.1 (4''-OMe), 60.3 (4'-OMe), 110.5 (C-6'), 112.3 (C-5''), 119.9 (C-2'), 120.5 (C-1''), 127.2 (C-3'), 128.4 (C-1'), 131.7 (C-4), 144.5 (C-4'), 144.9 (C-5), 151.0 (C-4''), 151.2 (C-2), 153.6 (C-5'); *m/z* (%) 361 (78), 360 (68) [M⁺], 359 (100), 344 (80), 317 (25), 302 (16), 300 (16), 162 (16), 135 (14).

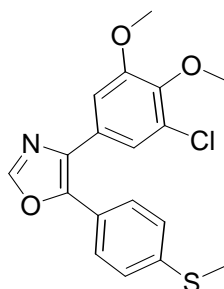
4-(3'-Chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-fluor-4''-methoxyphenyl)-oxazol (314c)

Summenformel: C₁₈H₁₅ClFNO₄

Molekulargewicht: 363.77 g/mol

Analog zur Synthese von **314a** wurde **314c** aus Verbindung **313a** (200 mg, 0.55 mmol), 3-Fluor-4-methoxybenzaldehyd (86 mg, 0.55 mmol) und wasserfreiem K₂CO₃ (590 mg, 4.3 mmol) in siedendem DME/Methanol (1:3, 20 ml) hergestellt. Ausbeute: 80 mg (0.22 mmol, 40%); farbloser Feststoff; Smp. 133°C; *R*_f = 0.32 (Essigester/*n*-Hexan 1:3); UV (MeOH) λ_{max} (ε) 292 (15480); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3121, 2944, 2840, 1623, 1567, 1516, 1490, 1464, 1438, 1409, 1363, 1306, 1274, 1138, 1119, 1102, 1052, 1028, 992, 936, 894, 859, 868, 846, 819, 810, 760, 708, 652; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.79 (3 H, s, 5'-OMe), 3.88 (3 H, s, 4'-OMe), 3.90 (3 H, s, 4''-OMe), 6.95 (1 H, s, ³J_{FH} 16.9 Hz, 2''-H), 7.10 (1 H, d, ⁴J 2.0 Hz, 6'-H), 7.24 (1 H, d, ⁴J 2.0 Hz, 2'-H), 7.3-7.4 (2 H, m, 5''-H, 6''-H), 7.88 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 56.1 (4''-OMe), 56.2 (5'-OMe), 60.8 (4'-OMe), 110.4 (C-6'), 113.4 (C-5''), 114.6, 114.9 (C-2''), 121.1 (C-1''), 121.2 (C-2'), 123.2 (C-6''), 128.3 (C-3'), 128.5 (C-1'), 132.9 (C-4), 144.8 (C-4'), 145.4 (C-5), 148.3 (C-4''), 148.4 (C-4''), 149.5 (C-2), 150.5 (C-3''), 153.8 (C-5', C-3''); *m/z* (%) 365 (9) [M⁺], 364 (32), 363 (21) [M⁺], 362 (100), 349 (8), 347 (19), 320 (13).

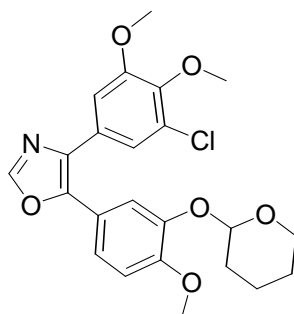
4-(3'-Chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-methylsulfanylphenyl)-oxazol (314d)

Summenformel: C₁₈H₁₆ClNO₃S

Molekulargewicht: 361.85 g/mol

Analog zur Synthese von **314a** wurde **314d** aus Verbindung **313a** (200 mg, 0.55 mmol), 4-Methylsulfanylbenzaldehyd (72 μ l, 0.55 mmol) und wasserfreiem K_2CO_3 (590 mg, 4.3 mmol) in siedendem DME/Methanol (1:3, 20 ml) hergestellt. Ausbeute: 91 mg (0.25 mmol, 46%); farbloser Feststoff; Smp. 112°C; $R_f = 0.33$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); UV (MeOH) λ_{max} (ϵ) 309 (18740); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3122, 3009, 2939, 1567, 1514, 1495, 1482, 1458, 1430, 1401, 1372, 1270, 1265, 1234, 1215, 1188, 1164, 1103, 1095, 1045, 989, 937, 880, 862, 838, 824, 757, 714, 710, 651; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.49 (3 H, s, SMe), 3.79 (3 H, s, 5'-OMe), 3.88 (3 H, s, 4'-OMe), 7.11 (1 H, d, 4J 2.0 Hz, 6'-H), 7.2-7.3 (3 H, m, 2'-H, 2''-H, 6''-H), 7.51 (2 H, d, 3J 8.7 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.90 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 15.2 (SMe), 56.1 (5'-OMe), 60.8 (4'-OMe), 110.5 (C-6'), 121.2 (C-2', C-3'), 124.7 (C-1''), 126.0 (C-3'', C-5''), 127.1 (C-2'', C-6''), 128.5 (C-1'), 133.0 (C-4), 140.3 (C-4''), 145.3 (C-4'), 145.7 (C-5), 149.6 (C-2), 153.8 (C-5'); m/z (%) 364 (10), 363 (39) [M^+], 362 (22), 361 (100) [M^+], 364 (17), 151 (19).

4-(3'-Chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-methoxy-3''-tetrahydropyranyloxyphenyl)-oxazol
(**314e**)



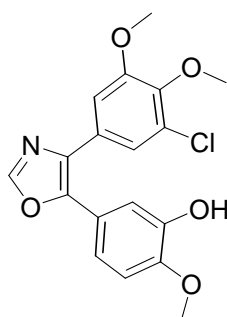
Summenformel: $C_{23}H_{24}ClNO_6$

Molekulargewicht: 445.90 g/mol

Verbindung **313a** (128 mg, 0.35 mmol), 4-Methoxy-3-tetrahydropyranyloxybenzaldehyd^[224] (83 mg 0.35 mmol) und wasserfreies K_2CO_3 (320 mg, 2.3 mmol) wurden in DME/Methanol (1:3, 20 ml) 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand Essigester aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 110 mg (0.25 mmol, 70%); farbloses Öl; $R_f = 0.54$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2939, 2837, 1562, 1510, 1488, 1463, 1411, 1358, 1254, 1227, 1200, 1173, 1140, 1105, 1071, 1047, 1021, 1000, 954, 923, 859, 816, 776, 757, 730, 710, 658; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.5-1.7 (4 H, m, THP-

CH₂), 1.8-2.0 (4 H, m, THP-CH₂), 3.4-3.5 (1 H, m, THP-6-H^a), 3.77 (3 H, s, 5'-OMe), 3.8-3.9 (7 H, m, 4'-OMe, 4''-OMe, THP-6-H^b), 5.25 (1 H, t, ³J 3.4 Hz, THP-2-H), 6.88 (1 H, d, ³J 8.5 Hz, 5''-H), 7.12 (1 H, d, ⁴J 2.0 Hz, 6'-H), 7.21 (1 H, dd, ³J 8.5 Hz, ⁴J 2.1 Hz, 6''-H), 7.28 (1 H, d, ⁴J 2.0 Hz, 2'-H), 7.33 (1 H, d, ⁴J 2.1 Hz, 2''-H), 7.85 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 18.9, 25.0, 30.2 (THP-CH₂), 55.9 (5'-OMe), 56.0 (4''-OMe), 60.6 (4'-OMe), 62.2 (THP-C-6), 97.8 (THP-C-2), 110.4 (C-6'), 112.1 (C-5''), 116.2 (C-2''), 120.9 (C-6''), 121.0 (C-1''), 121.3 (C-2'), 128.2 (C-3'), 128.7 (C-1'), 132.2 (C-4), 145.9 (C-4'), 146.3 (C-5), 149.2 (C-2), 150.9 (C-4''), 153.6 (C-5'); *m/z* (%) 445 (6) [M⁺], 364 (27), 363 (83), 362 (72), 361 (100), 348 (17), 346 (42), 318 (36), 151 (30), 85 (77).

4-(3'-Chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-hydroxy-4''-methoxyphenyl)-oxazol (314f)



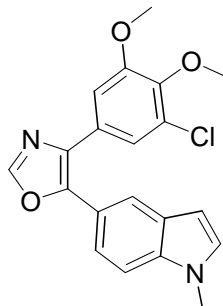
Summenformel: C₁₈H₁₆ClNO₄

Molekulargewicht: 345.78 g/mol

Verbindung **314e** (111 mg, 0.25 mmol) wurde in Ethanol (30 ml) gelöst und mit PPTS (100 mg, 0.4 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 76 mg (0.21 mmol, 84%); farbloser Feststoff; Smp. 124°C; *R_f* = 0.32 (Essigester/*n*-Hexan 2:3); UV (MeOH) λ_{max} (ε) 302 (11400); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3500, 3004, 2970, 2939, 2838, 1582, 1562, 1509, 1489, 1440, 1401, 1365, 1272, 1258, 1235, 1217, 1131, 1105, 1045, 1024, 997, 900, 869, 806, 759, 728, 709, 657; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (3 H, s, 5'-OMe), 3.87 (3 H, s, 4'-OMe), 3.89 (3 H, s, 4''-OMe), 5.90 (1 H, s, OH), 6.84 (1 H, d, ³J 8.4 Hz, 5''-H), 7.09 (1 H, dd, ³J 8.4 Hz, ⁴J 2.2 Hz, 6''-H), 7.14 (1 H, d, ⁴J 2.2 Hz, 2''-H), 7.17 (1 H, d, ⁴J 2.1 Hz, 6'-H), 7.28 (1 H, d, ⁴J 2.1 Hz, 2'-H), 7.87 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 56.0 (5'-OMe), 56.1 (4''-OMe), 60.7 (4'-OMe), 110.5 (C-6'), 110.7 (C-5''), 113.3 (C-2''), 119.4 (C-6''), 121.1 (C-2'), 121.5 (C-1''), 128.4 (C-3'), 128.6 (C-1'), 132.4 (C-4), 145.8 (C-4'), 145.9 (C-5), 147.4 (C-4''), 149.4 (C-2),

153.7 (C-5'); m/z (%) 364 (34), 363 (89), 362 (81), 361 (100), 348 (22), 346 (76), 318 (45), 300 (23).

4-(3'-Chloro-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(*N*-methylindol-5''-yl)-oxazole (**314g**)



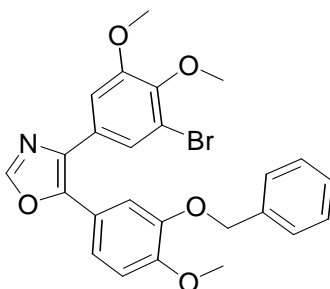
Summenformel: C₂₀H₁₇ClN₂O₃

Molekulargewicht: 368.82 g/mol

Analog zur Synthese von **314a** wurde **314g** aus Verbindung **313a** (165 mg, 0.45 mmol), *N*-Methylindol-5-carbaldehyd (72 mg, 0.45 mmol)^[225,226] und wasserfreiem K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) in siedendem DME/Methanol (1:3, 20 ml) hergestellt. Ausbeute: 80 mg (0.22 mmol, 48%); gelber Feststoff; Smp. 171°C; R_f = 0.56 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 300 (15400); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3106, 2937, 2833, 1615, 1569, 1522, 1499, 1433, 1402, 1371, 1354, 1261, 1240, 1156, 1101, 1054, 1041, 994, 940, 873, 853, 809, 741, 727, 706, 660; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.72 (3 H, s, NMe), 3.78 (3 H, s, 5'-OMe), 3.88 (3 H, s, 4'-OMe), 6.49 (1 H, dd, ³*J* 3.1 Hz, ⁴*J* 0.7 Hz, 3''-H), 7.08 (1 H, d, ³*J* 3.1 Hz, 2''-H), 7.21 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 6'-H), 7.31 (1 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 7''-H), 7.36 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 2'-H), 7.42 (1 H, dd, ³*J* 8.6 Hz, ⁴*J* 1.7 Hz, 6''-H), 7.89 (1 H, d, ⁴*J* 1.7 Hz, ⁴*J* 0.7 Hz, 4''-H), 7.91 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 32.9 (NMe), 56.0 (5'-OMe), 60.7 (4'-OMe), 101.6 (C-3''), 109.5 (C-7''), 110.2 (C-6'), 119.4 (C-5''), 120.3 (C-4''), 121.0 (C-2'), 128.3 (C-6''), 128.4 (C-3', C-1'), 129.0 (C-7a''), 130.0 (C-2''), 131.6 (C-4), 136.8 (C-3a''), 144.9 (C-5), 147.7 (C-4'), 149.2 (C-2), 153.6 (C-5'); m/z (%) 371 (27), 370 (80), 369 (73), 368 (100) [M⁺], 355 (21), 353 (53), 327 (32), 326 (28), 325 (68), 324 (37), 192 (47), 143 (44), 130 (47).

3.30.3. Synthese der 3'-Brom-substituierten Oxazole

5-(3''-Benzyloxy-4''-methoxyphenyl)-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-oxazol (**315a**)

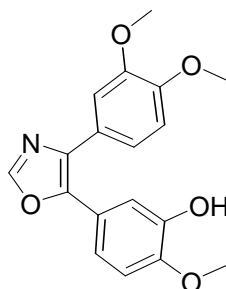


Summenformel: C₂₅H₂₃BrNO₅

Molekulargewicht: 497.36 g/mol

Verbindung **313b** (300 mg, 0.73 mmol), 3-Benzoyloxy-4-methoxybenzaldehyd^[225] (180 mg 0.74 mmol) und wasserfreies K₂CO₃ (590 mg, 4.3 mmol) wurden in DME/Methanol (1:3, 20 ml) suspendiert und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 200 mg (0.40 mmol, 55%); farbloser Feststoff; Smp. 128-129°C; *R_f* = 0.42 (Essigester/*n*-Hexan 2:3); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3120, 2936, 2836, 1592, 1559, 1513, 1486, 1455, 1435, 1397, 1379, 1358, 1254, 1240, 1222, 1176, 1160, 1141, 1125, 1104, 1043, 1016, 991, 938, 916, 895, 861, 843, 805, 773, 739, 733, 694, 656; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.78 (3 H, s, OMe), 3.87 (3 H, s, OMe), 3.89 (3 H, s, OMe), 5.03 (2 H, s, Bn-CH₂), 6.88 (1 H, d, ³*J* 8.4 Hz, 5''-H), 7.1-7.3 (8 H, m, Bn-CH, 2'-H, 6'-H, 6''-H), 7.46 (1 H, s, 2''-H), 7.84 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 55.9 (5'-OMe, 4''-OMe), 60.5 (4'-OMe), 71.1 (Bn-CH₂), 111.3 (C-5''), 111.6 (C-6'), 112.2 (C-2''), 117.5 (C-3'), 120.2 (C-6''), 120.6 (C-1''), 123.8 (C-2), 127.1 (Bn-CH), 127.8 (Bn-CH), 128.4 (Bn-CH), 129.3 (C-1'), 131.9 (Bn-C^q), 136.5 (C-4), 145.8 (C-4'), 146.1 (C-5), 148.2 (C-4''), 149.2 (C-2), 150.3 (C-5'), 153.6 (C-3''); *m/z* (%) 496 (38) [M⁺], 494 (34) [M⁺], 405 (6), 403 (4), 242 (52), 195 (17), 91 (100), 47 (93).

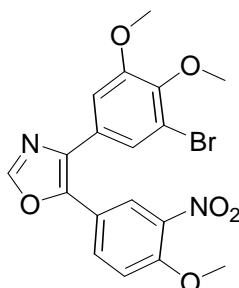
4-(4',5'-Dimethoxyphenyl)-5-(3''-hydroxy-4''-methoxyphenyl)-oxazol (315b)

Summenformel: C₁₈H₁₇NO₅

Molekulargewicht: 327.34 g/mol

Verbindung **315a** (140 mg, 0.28 mmol) wurde in Methanol (20 ml) suspendiert und mit Ammoniumformiat (500 mg, 7.94 mmol) und Pd/C (5%, 180 mg) versetzt. Die Suspension wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur über Celite filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 80 mg (0.25 mmol, 88%); farbloser Feststoff; Smp. 46-48°C; $R_f = 0.30$ (Essigester/n-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3416, 3127, 2933, 2836, 1610, 1584, 1517, 1501, 1462, 1440, 1410, 1367, 1330, 1267, 1251, 1221, 1171, 1133, 1101, 1022, 895, 862, 847, 805, 761, 727, 656; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.77 (3 H, s, OMe), 3.84 (6 H, s, 2 x OMe), 6.7-6.9 (2 H, m, 5''-H, 5'-H), 7.0-7.2 (4 H, m, 2'-H, 2''-H, 6'-H, 6''-H), 7.86 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 55.7, 55.8 (3 x OMe), 110.6 (C-5''), 110.9 (C-6'), 111.1 (C-5'), 119.0 (C-2''), 120.3 (C-6''), 121.9 (C-5'), 124.6 (C-2'), 133.4 (C-4), 145.0 (C-5), 145.6 (C-4'), 147.1 (C-4''), 148.8 (C-3'), 149.2 (C-2); m/z (%) 326 (41) [M⁺], 283 (6), 84 (100).

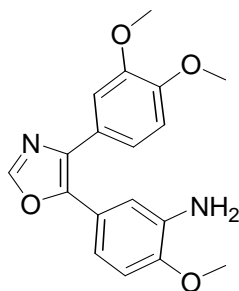
4-(3'-Brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-methoxy-3''-nitrophenyl)-oxazol (315c)

Summenformel: C₁₈H₁₅BrN₂O₆

Molekulargewicht: 435.23 g/mol

Analog zur Synthese von **315a** wurde **315c** aus Verbindung **313b** (200 mg, 0.49 mmol), 4-Methoxy-3-nitrobenzaldehyd (90 mg 0.50 mmol) und K_2CO_3 (590 mg, 4.3 mmol) in siedendem DME/Methanol (1:3, 20 ml) hergestellt Ausbeute: 150 mg (0.35 mmol, 71%); gelber Feststoff; Smp. 141°C; $R_f = 0.26$ (Essigester/*n*-Hexan 2:3); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3123, 3015, 2978, 2941, 2840, 1626, 1549, 1531, 1524, 1464, 1448, 1433, 1407, 1346, 1314, 1299, 1276, 1268, 1254, 1229, 1186, 1166, 1126, 1104, 1088, 1036, 1015, 985, 941, 906, 888, 864, 825, 807, 761, 733, 693; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.78 (3 H, s, 5'-OMe), 3.84 (3 H, s, 4'-OMe), 3.96 (3 H, s, 4''-OMe), 7.0-7.1 (2 H, m, 5''-H, 6'-H), 7.36 (1 H, s, 2'-H), 7.73 (1 H, d, 3J 8.8 Hz, 6''-H), 7.91 (1 H, s, 2-H), 8.09 (1 H, s, 2''-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 56.0 (5'-OMe), 56.6 (4''-OMe), 60.6 (4'-OMe), 111.0 (C-6'), 113.8 (C-5''), 117.9 (C-3'), 120.8 (C-1''), 123.7 (C-2''), 123.9 (C-2'), 128.3 (C-1'), 131.9 (C-6''), 133.6 (C-3''), 139.6 (C-4), 143.4 (C-4'), 146.6 (C-5), 149.9 (C-2), 152.9 (C-5'), 153.7 (C-4''); m/z (%) 435 (90) [M^+], 433 (100), 420 (20), 418 (19), 326 (10), 181 (22), 119 (14), 84 (43), 49 (37).

5-(3''-Amino-4''-methoxyphenyl)-4-(4',5'-dimethoxyphenyl)-oxazol (315d)



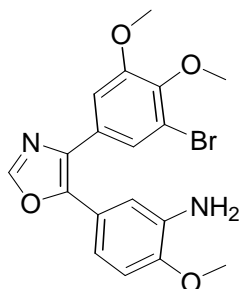
Summenformel: $C_{18}H_{18}N_2O_4$

Molekulargewicht: 326.35 g/mol

Verbindung **315c** (150 mg, 0.34 mmol) wurde in Methanol (20 ml) suspendiert und mit Ammoniumformiat (500 mg, 7.94 mmol) und Pd/C (5%, 180 mg) versetzt. Die Suspension wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur über Celite filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 80 mg (0.25 mmol, 74%); gelbes Harz; $R_f = 0.36$ (Essigester/*n*-Hexan 3:2); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3458, 3368, 2933, 2836, 1616, 1586, 1518, 1502, 1462, 1451, 1366, 1278, 1250, 1233, 1222, 1171, 1137, 1022, 848, 802, 762, 728, 656; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.77 (3 H, s, 4''-OMe), 3.82 (3 H, s, 4'-OMe), 3.85 (3 H, s, 3'-OMe), 7.73 (1 H, d, 3J 8.3 Hz, 5''-H), 6.81 (1 H, d, 3J 8.8 Hz, 5'-H), 6.9-7.0 (2 H, m, 2'-H, 6''-H), 7.2-7.3 (2 H, m, 2''-H, 6'-H), 7.83 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz,

CDCl_3): δ 55.4 (4''-OMe), 55.7 (3'-OMe, 4'-OMe), 110.1 (C-5''), 110.8 (C-2''), 111.0 (C-5'), 113.0 (C-2'), 117.4 (C-6''), 120.2 (C-6'), 121.5 (C-1''), 125.0 (C-1'), 133.0 (C-4), 136.2 (C-3''), 145.5 (C-5), 147.6 (C-4'), 148.6, 148.7 (C-5', C-4''), 149.0 (C-2).

5-(3''-Amino-4''-methoxyphenyl)-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-oxazol (**315e**)

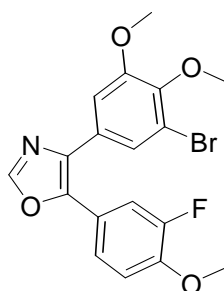


Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_4$

Molekulargewicht: 405.24 g/mol

Verbindung **315c** (90 mg, 0.21 mmol) wurde in THF (7.5 ml) gelöst. Zn-Pulver (68 mg, 1.04 mmol) wurde zugegeben gefolgt von einer Mischung aus konz. HCl (150 μl) in THF (1 ml). Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit wässriger NaHCO_3 -Lösung auf pH 8 gebracht. Die wässrige Phase wurde mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 70 mg (0.35 mmol, 71%); gelber Feststoff; Smp. 123-125°C; $R_f = 0.50$ (Essigester/*n*-Hexan 3:2); UV (MeOH) λ_{max} (ϵ) 285 (9640); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3467, 3378, 3129, 3006, 2937, 2835, 1599, 1552, 1513, 1488, 1472, 1464, 1412, 1361, 1277, 1259, 1229, 1195, 1180, 1149, 1125, 1103, 1037, 1024, 1000, 937, 900, 869, 857, 760, 749, 732, 694, 656; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.75 (3 H, s, 5'-OMe), 3.85 (6 H, s, 4'-OMe, 4''-OMe), 6.75 (1 H, d, 3J 8.2 Hz, 5''-H), 6.9-7.0 (2 H, m, 6'-H, 2''-H), 7.18 (1 H, s, 6'-H), 7.47 (1 H, s, 2'-H), 7.84 (1 H, s, 2-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 55.5 (4''-OMe), 56.0 (5'-OMe), 60.6 (4'-OMe), 110.1 (C-5''), 111.0 (C-6'), 113.0 (C-2''), 117.6 (C-3', C-6''), 121.0 (C-1''), 123.8 (C-2'), 129.4 (C-1'), 131.7 (C-4), 136.4 (C-3''), 145.9 (C-5), 146.5 (C-4'), 147.9 (C-4''), 149.1 (C-2), 153.4 (C-5'); m/z (%) 406 (85) [M^+], 405 (98), 404 (80) [M^+], 403 (100), 391 (28), 390 (82), 389 (27), 388 (82), 362 (30), 360 (33), 254 (76), 251 (64), 238 (74), 224 (83), 196 (87), 135 (93).

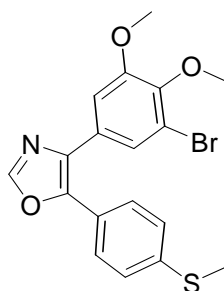
4-(3'-Brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-fluor-4''-methoxyphenyl)-oxazol (315f)

Summenformel: C₁₈H₁₅BrFNO₄

Molekulargewicht: 408.22 g/mol

Analog zur Synthese von **315a** wurde **315f** aus Verbindung **313b** (200 mg, 0.49 mmol), 3-Fluor-4-methoxybenzaldehyd (70 mg, 0.45 mmol) und wasserfreiem K₂CO₃ (590 mg, 4.3 mmol) in siedendem DME/Methanol (1:3, 20 mL). Ausbeute: 120 mg (0.29 mmol, 64%); farbloser Feststoff; Smp. 135-136°C; R_f = 0.40 (Essigester/*n*-Hexan 2:3); UV (MeOH) λ_{max} (ε) 287 (10520); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3129, 2938, 2837, 1618, 1555, 1516, 1488, 1464, 1451, 1440, 1418, 1409, 1361, 1304, 1270, 1250, 1124, 1175, 1133, 1123, 1103, 1034, 1022, 1001, 937, 894, 866, 854, 817, 807, 762, 752, 696; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.77 (3 H, s, 5'-OMe), 3.85 (3 H, s, 4'-OMe), 3.87 (3 H, s, 4''-OMe), 6.9-7.0 (1 H, s, ³J_{FH} 17.4 Hz, 2''-H), 7.12 (1 H, s, 6'-H), 7.2-7.4 (2 H, m, 5''-H, 6''-H), 7.40 (1 H, s, 2'-H), 7.87 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 56.0 (5'-OMe), 56.1 (4''-OMe), 60.6 (4'-OMe), 111.1 (C-6'), 113.3 (C-5''), 114.5, 114.7 (C-2''), 117.8 (C-3'), 121.0, 121.1 (C-1''), 123.1 (C-6''), 123.9 (C-2'), 128.8 (C-1'), 132.7 (C-4), 144.7 (C-5), 146.3 (C-4'), 148.2 (C-4''), 148.3 (C-4''), 149.5 (C-2), 150.4 (C-3''), 153.6 (C-5'), 153.7 (C-3''); *m/z* (%) 409 (58) [M⁺], 408 (100), 407 (58) [M⁺], 406 (98), 393 (43), 391 (42), 257 (24), 187 (24), 153 (48), 95 (29).

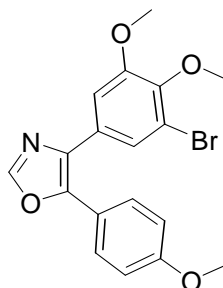
4-(3'-Brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-methylsulfonylphenyl)-oxazol (315g)

Summenformel: C₁₈H₁₆BrNO₃S

Molekulargewicht: 406.30 g/mol

Analog zur Synthese von **315a** wurde **315g** aus Verbindung **313b** (200 mg, 0.49 mmol), 4-Methylsulfanylbenzaldehyd (59 μ l, 0.45 mmol) und wasserfreiem K_2CO_3 (590 mg, 4.3 mmol) in siedendem DME/Methanol (1:3, 20 ml) hergestellt. Ausbeute: 130 mg (0.32 mmol, 71%); gelber Feststoff; Smp. 126°C; $R_f = 0.48$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); UV (MeOH) λ_{max} (ϵ) 306 (15360); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3126, 2934, 2829, 1599, 1585, 1558, 1548, 1513, 1496, 1479, 1462, 1428, 1401, 1365, 1259, 1232, 1188, 1161, 1096, 1036, 997, 987, 937, 870, 820, 806, 754, 694; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.46 (3 H, s, SMe), 3.76 (3 H, s, 5'-OMe), 3.85 (3 H, s, 4'-OMe), 7.13 (1 H, s, 6'-H), 7.21 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.42 (2 H, d, 3J 6.7 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.88 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 15.1 (SMe), 56.0 (5'-OMe), 60.5 (4'-OMe), 111.1 (C-6'), 117.7 (C-3'), 123.8 (C-2'), 124.5 (C-1''), 125.9 (C-3''), C-5''), 127.0 (C-2''), C-6''), 129.0 (C-1'), 132.8 (C-4), 140.2 (C-4''), 145.6 (C-4'), 146.2 (C-5), 149.5 (C-2), 153.5 (C-5'); m/z (%) 407 (22) [M^+], 406 (100), 405 (20) [M^+], 404 (93).

4-(3'-Brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-methoxyphenyl)-oxazol (**315h**)



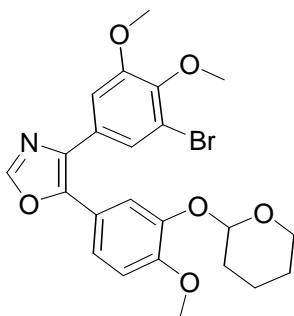
Summenformel: $C_{18}H_{16}BrNO_4$

Molekulargewicht: 390.23 g/mol

Analog zur Synthese von **315a** wurde **315h** aus Verbindung **313b** (200 mg, 0.49 mmol), Anisaldehyd (54 μ l, 0.45 mmol) und wasserfreiem K_2CO_3 (590 mg, 4.3 mmol) in siedendem DME/Methanol (1:3, 20 ml) hergestellt. Die Verbindung wurde über präp. DC (Essigester/*n*-Hexan 1:1) gereinigt. Ausbeute: 103 mg (0.26 mmol, 58%); farbloser Feststoff; Smp. 106°C; $R_f = 0.25$ (Essigester/*n*-Hexan 1:3); UV (MeOH) λ_{max} (ϵ) 291 (18860); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3130, 2936, 2837, 1601, 1553, 1510, 1468, 1294, 1253, 1176, 1024, 1002, 829; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.77 (3 H, s, 5'-OMe), 3.84 (3 H, s, 4'-OMe), 3.87 (3 H, s, 4''-OMe), 6.92 (2 H, d, 3J 8.9 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.16 (1 H, s, 6'-H), 7.44 (1 H, d, 2'-H), 7.53 (2 H, d, 3J 8.9 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.89 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 55.3 (4''-OMe), 56.0 (3'-OMe), 60.6 (4'-OMe), 111.0 (C-6'), 114.2 (C-3'', C-5''), 117.7 (C-3'), 123.4 (C-1''), 123.7 (C-2'), 128.5 (C-2''), C-6''), 129.3 (C-1'), 142.6 (C-4'), 146.1 (C-5), 149.3 (C-2), 153.5 (C-

5'), 160.2 (C-4''); m/z (%) 390 (43) [M^+], 388 (42), 375 (19), 343 (30), 197 (50), 91 (100), 57 (34).

4-(3'-Brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-tetrahydropyranyloxy-4''-methoxyphenyl)-oxazol
(315i)

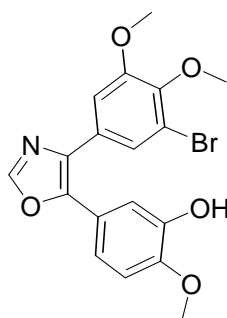


Summenformel: $C_{23}H_{24}BrNO_6$

Molekulargewicht: 490.35 g/mol

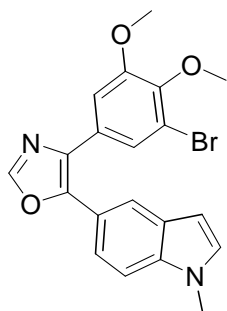
4-Methoxy-3-tetrahydropyranyloxybenzaldehyd^[224] (83 mg 0.35 mmol) und wasserfreies K_2CO_3 (320 mg, 2.3 mmol) wurden in Methanol (15 ml) vorgelegt, Verbindung **313b** (144 mg, 0.35 mmol) in DME (5 ml) gelöst zugegeben und das Reaktionsgemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 80 mg (0.16 mmol, 45%); farbloses Öl; $R_f = 0.47$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2938, 1590, 1557, 1509, 1484, 1463, 1411, 1357, 1260, 1228, 1200, 1173, 1139, 1105, 1036, 1021, 999, 954, 923, 854, 806, 697, 658; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.5-1.7 (4 H, m, THP- CH_2), 1.8-2.0 (4 H, m, THP- CH_2), 3.4-3.5 (1 H, m, THP-6- H^a), 3.78 (3 H, s, 5'-OMe), 3.8-3.9 (7 H, m, 4'-OMe, 4''-OMe, THP-6- H^b), 5.2-5.3 (1 H, m, THP-2-H), 6.89 (1 H, d, 3J 8.5 Hz, 5''-H), 7.16 (1 H, d, 4J 1.9 Hz, 6'-H), 7.23 (1 H, dd, 3J 8.5 Hz, 4J 2.1 Hz, 6''-H), 7.34 (1 H, d, 4J 1.9 Hz, 2'-H), 7.45 (1 H, d, 4J 2.1 Hz, 2''-H), 7.86 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 19.0 (THP- CH_2), 25.1 (THP- CH_2), 30.3 (THP- CH_2), 56.1 (5'-OMe, 4''-OMe), 60.6 (4'-OMe), 62.4 (THP-C-6), 97.9 (THP-C-1), 111.3 (C-6'), 112.2 (C-5''), 116.3 (C-2''), 117.7 (C-3'), 121.0 (C-1'), 121.4 (C-6''), 123.9 (C-2'), 129.4 (C-1'), 132.1 (C-4), 146.1 (C-4'), 146.2 (C-3''), 146.5 (C-5), 149.3 (C-2), 151.0 (C-4''), 153.6 (C-5'); m/z (%) 491 (7), 489 (7), 408 (82), 407 (93), 406 (73), 405 (100), 392 (33), 390 (37), 361 (80), 282 (20), 152 (21), 85 (88), 57 (51).

4-(3'-Brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-hydroxy-4''-methoxyphenyl)-oxazol (315j)

Summenformel: C₁₈H₁₆BrNO₄

Molekulargewicht: 390.23 g/mol

Verbindung **315i** (78 mg, 0.16mmol) wurde in Ethanol (30 ml) gelöst und mit PPTS (100 mg, 0.4 mmol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 60 mg (0.15 mmol, 93%); farbloses Öl; $R_f = 0.31$ (Essigester/*n*-Hexan 2:5); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3500, 2937, 2837, 1589, 1557, 1509, 1485, 1461, 1441, 1401, 1367, 1270, 1260, 1229, 1130, 1105, 1040, 1024, 997, 899, 857, 804, 760, 697, 657; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.77 (3 H, s, 5'-OMe), 3.86 (3 H, s, 4'-OMe), 3.90 (3 H, s, 4''-OMe), 6.84 (1 H, d, ³J 8.4 Hz, 5''-H), 7.10 (1 H, dd, ³J 8.4 Hz, ⁴J 2.1 Hz, 6''-H), 7.1-7.2 (2 H, m, 2''-H, 6'-H), 7.45 (1 H, d, ⁴J 1.9 Hz, 2'-H), 7.87 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 56.0 (5'-OMe, 4''-OMe), 60.6 (4'-OMe), 110.7 (C-5''), 111.2 (C-6'), 113.3 (C-2''), 117.7 (C-3'), 119.4 (C-6''), 121.1, 121.5 (C-1''), 124.0 (C-2'), 129.2 (C-1'), 132.2 (C-4), 145.8 (C-3''), 145.9 (C-4''), 147.4 (C-5), 149.5 (C-2), 153.5 (C-5'); m/z (%) 407 (81) [M⁺], 405 (81) [M⁺], 361 (17), 151 (100), 81 (28), 43 (53).

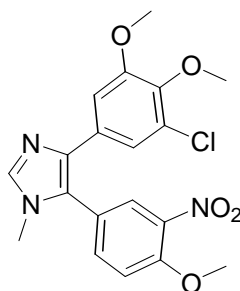
4-(3'-Brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(*N*-methylindol-5''-yl)-oxazol (315k)Summenformel: C₂₀H₁₇BrN₂O₃

Molekulargewicht: 413.27 g/mol

Analog zur Synthese von **315a** wurde **315k** aus Verbindung **313b** (200 mg, 0.45 mmol), *N*-Methylindol-5-carbaldehyd (72 mg, 0.45 mmol) und wasserfreiem K_2CO_3 (500 mg, 3.62 mmol) in siedendem DME/Methanol (1:3, 20 mL). Ausbeute: 80 mg (0.19 mmol, 43%); gelber Feststoff; Smp. 154°C; $R_f = 0.33$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); UV (MeOH) λ_{max} (ϵ) 310 (12200); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3102, 2937, 1592, 1563, 1520, 1496, 1481, 1459, 1432, 1402, 1370, 1353, 1259, 1239, 1155, 1100, 1052, 1037, 994, 939, 855, 806, 738, 727, 694, 660; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.71 (3 H, s, NMe), 3.80 (3 H, s, 5'-OMe), 3.87 (3 H, s, 4'-OMe), 6.50 (1 H, dd, 3J 3.1 Hz, 4J 0.7 Hz, 3''-H), 7.08 (1 H, d, 3J 3.1 Hz, 2''-H), 7.23 (1 H, d, 4J 1.9 Hz, 6'-H), 7.32 (1 H, d, 3J 8.6 Hz, 7''-H), 7.43 (1 H, dd, 3J 8.6 Hz, 4J 1.6 Hz, 6''-H), 7.52 (1 H, d, 4J 1.9 Hz, 2'-H), 7.89 (1 H, dd, 4J 1.6 Hz, 4J 0.7 Hz, 4''-H), 7.91 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 32.9 (NMe), 56.0 (5'-OMe), 60.6 (4'-OMe), 101.7 (C-3''), 109.5 (C-7''), 110.9 (C-6'), 117.7 (C-3'), 119.4 (C-5''), 120.3 (C-4''), 121.0 (C-6''), 123.7 (C-2'), 128.5 (C-1'), 129.7 (C-3a''), 130.0 (C-2), 131.5 (C-4), 136.9 (C-7a''), 145.9 (C-5), 147.8 (C-4'), 149.2 (C-2), 153.5 (C-5'); m/z (%) 414 (100), 412 (67) [M^+], 399 (22), 397 (23), 371 (28), 369 (26), 262 (18), 169 (23).

3.30.4. Synthese der 3'-Chlor-substituierten *N*-Methylimidazole

1-Methyl-4-(3'-chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-methoxy-3''-nitrophenyl)-imidazol
(**316a**)



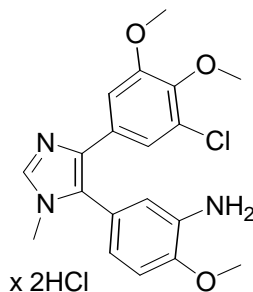
Summenformel: $C_{19}H_{18}ClN_3O_5$

Molekulargewicht: 403.82 g/mol

Eine Lösung aus 4-Methoxy-3-nitrobenzaldehyd (76 mg, 0.42 mmol) und 33% $MeNH_2$ /Ethanol (260 μ L, 2.10 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde mit AcOH (150 μ l) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Verbindung **313a** (153 mg, 0.42 mmol), in DME (10 ml) gelöst, sowie wasserfreies K_2CO_3 (500 mg, 3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 3 h unter Rückfluss erhitzt.

Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 110 mg (0.26 mmol, 62%); gelbes Öl; $R_f = 0.24$ (Essigester/Methanol 95:5); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 2939, 1623, 1600, 1566, 1524, 1505, 1483, 1461, 1396, 1342, 1325, 1263, 1230, 1189, 1167, 1112, 1086, 1047, 994, 889, 873, 863, 828, 816, 762, 737, 698, 675; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.44 (3 H, s, NMe), 3.64 (3 H, s, 5'-OMe), 3.75 (3 H, s, 4'-OMe), 3.95 (3 H, s, 4''-OMe), 6.9-7.0 (2 H, m, 2'-H, 6'-H), 7.15 (1 H, d, 3J 8.7 Hz, 5''-H), 7.45 (1 H, dd, 3J 8.7 Hz, 4J 2.2 Hz, 6''-H), 7.50 (1 H, s, 2-H), 7.78 (1 H, d, 3J 2.2 Hz, 2''-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 32.1 (NMe), 55.7 (5'-OMe), 56.6 (4''-OMe), 60.5 (4'-OMe), 109.2 (C-6'), 114.2 (C-5''), 119.7 (C-2'), 122.2 (C-1''), 126.0 (C-3'), 127.3 (C-2''), 127.9 (C-5), 130.6 (C-1'), 136.4 (C-6''), 137.5 (C-4), 137.8 (C-2), 139.7 (C-3''), 144.0 (C-4'), 152.9 (C-4''), 153.4 (C-5'); m/z (%) 407 (42), 406 (46), 405 (87) [M^+], 404 (77), 403 (100) [M^+], 391 (23), 390 (71), 389 (62), 388 (87), 341 (58), 313 (58), 206 (33), 164 (26).

1-Methyl-5-(3''-amino-4''-methoxyphenyl)-4-(3'-chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-imidazol-bis(hydrochlorid) (316b x 2HCl)



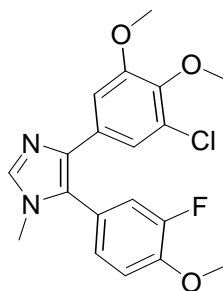
Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_3$

Molekulargewicht: 446.74 g/mol

Verbindung **316a** (109 mg, 0.27 mmol) wurde in THF (7.5 ml) gelöst. Zn-Pulver (107 mg, 1.36 mmol) wurde zugegeben gefolgt von einer Lösung von konz. HCl (230 μl) in THF (1 ml). Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit wässriger NaHCO_3 -Lösung auf pH 8 gebracht. Nach Extraktion mit Essigester wurde die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60, 5% Methanol/Essigester, $R_f = 0.66$) gereinigt und ergab ein Rohprodukt mit ca. 10% Verunreinigung. Dieses Rohprodukt wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1

ml) versetzt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt, der ölige Rückstand mit Ethanol/*n*-Hexan versetzt und der gefällte Feststoff aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umkristallisiert. Ausbeute: 42 mg (0.095 mmol, 40%); farbloser Feststoff; Smp. 180-183°C; UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 255 (14940); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3009, 2781, 2578, 1635, 1552, 1517, 1497, 1445, 1409, 1304, 1271, 1147, 1113, 1047, 1025, 998, 830, 762, 739, 721; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.63 (3 H, s, NMe), 3.69 (3 H, s, 5'-OMe), 3.75 (3 H, s, 4'-OMe), 3.92 (3 H, s, 4''-OMe), 7.08 (1 H, d, 4J 2.1 Hz, 6'-H), 7.16 (1 H, d, 4J 2.1 Hz, 2'-H), 9.36 (1 H, s, 2-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 33.9 (NMe), 56.1 (5'-OMe), 56.2 (4''-OMe), 60.4 (4'-OMe), 110.7 (C-6'), 112.4 (C-5''), 117.6 (C-1''), 119.6 (C-2'), 123.6 (C-3''), 127.3 (C-3'), 127.6 (C-5), 129.7 (C-1'), 135.7 (C-2), 145.0 (C-4'), 153.5 (C-5'); m/z (%) 375 (20) [M^+], 374 (15), 373 (54) [M^+], 358 (25), 296 (15), 252 (25), 237 (16), 70 (14), 61 (23), 43 (100).

1-Methyl-4-(3'-chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-fluor-4''-methoxyphenyl)-imidazol
(**316c**)



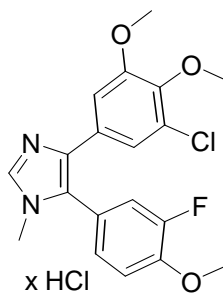
Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2\text{O}_3$

Molekulargewicht: 376.82 g/mol

Analog zur Synthese von **316a** wurde **316c** über das Imin aus 3-Fluor-4-methoxybenzaldehyd (65 mg, 0.42 mmol), 33% MeNH_2 /Ethanol (260 μl , 2.10 mmol) und Eisessig (150 μl) in siedendem Ethanol (15 mL), welches mit Verbindung **313a** (153 mg, 0.42 mmol) in DME (10 ml) gelöst und wasserfreiem K_2CO_3 (500 mg, 3.62 mmol) versetzt wurde, erhalten. Ausbeute: 150 mg (0.38 mmol, 91%); farbloses Harz; R_f = 0.27 (Essigester/Methanol 95:5); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2937, 2837, 1601, 1553, 1512, 1487, 1462, 1419, 1301, 1067, 1233, 1166, 1131, 1046, 1022, 999, 896, 873, 829, 815, 761, 734, 719, 656; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.39 (3 H, s, NMe), 3.61 (3 H, s, 5'-OMe), 3.75 (3 H, s, 4'-OMe), 3.87 (3 H, s, 4''-OMe), 6.9-7.0 (5 H, m, Phenyl-H), 7.45 (1 H, s, 2-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 31.9 (NMe), 55.6 (5'-OMe), 56.1 (4''-OMe), 60.5 (4'-OMe), 109.0 (C-6'), 113.7 (C-2''), 118.0, 118.2 (C-5''),

119.4 (C-2'), 122.4 (C-1''), 122.5 (C-1''), 126.9 (C-6''), 127.5 (C-3'), 127.8 (C-5), 131.0 (C-1'), 136.7 (C-4), 137.2 (C-2), 143.6 (C-4'), 148.0 (C-4''), 148.1 (C-4''), 150.5 (C-3''), 153.2 (C-5'), 153.8 (C-3''); m/z (EI) 379 (15), 378 (65) [M^+], 377 (41), 376 (100) [M^+], 363 (26), 361 (67).

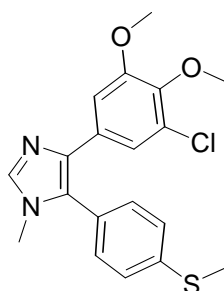
1-Methyl-4-(3'-chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-fluor-4''-methoxyphenyl)-imidazol-hydrochlorid (316c x HCl)



Summenformel: $C_{19}H_{19}Cl_2FN_2O_3$

Molekulargewicht: 413.28 g/mol

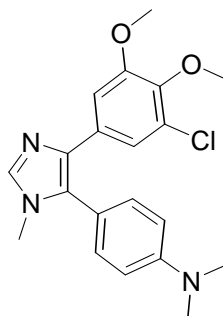
Verbindung **316c** (150 mg, 0.38 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Nach 15 min Rühren wurde das Lösungsmittel entfernt, der ölige Rückstand mit DCM/*n*-Hexan versetzt und der gefällte Feststoff aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umkristallisiert. Ausbeute: 106 mg (0.25 mmol, 66%); farbloser Feststoff; Smp. 185-187°C; UV (MeOH) λ_{max} (ϵ) 264 (10380); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3387, 2941, 2840, 2605, 1623, 1553, 1523, 1498, 1464, 1456, 1422, 1303, 1272, 1232, 1134, 1117, 1048, 1019, 997, 872, 844, 817, 760; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.63 (3 H, s, 5'-OMe), 3.70 (3 H, s, NMe), 3.75 (3 H, s, 4'-OMe), 3.92 (3 H, s, 4''-OMe), 7.02 (1 H, d, 4J 2.1 Hz, 6'-H), 7.17 (1 H, d, 4J 2.1 Hz, 2'-H), 7.2-7.3 (1 H, m, 5''-H), 7.39 (1 H, s, $^3J_{FH}$ 17.2 Hz, 2''-H), 7.51 (1 H, dd, 3J 12.0 Hz, 4J 2.0 Hz, 6''-H), 9.29 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 33.8 (NMe), 56.0 (5'-OMe), 56.2 (4''-OMe), 60.3 (4'-OMe), 110.8 (C-6'), 114.6 (C-2''), 117.9 (C-1''), 118.0 (C-1''), 118.3 (C-5''), 118.5 (C-5''), 119.6 (C-2'), 124.0 (C-5), 127.2 (C-3'), 128.1 (C-6''), 128.5 (C-1'), 128.8 (C-4), 135.8 (C-2), 144.9 (C-4'), 148.7 (C-4''), 148.9 (C-4'), 149.8 (C-3''), 153.0 (C-3''), 153.5 (C-5').

1-Methyl-4-(3'-chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-methylsulfonylphenyl)-imidazol (316d)Summenformel: C₁₉H₁₉ClN₂O₂S

Molekulargewicht: 374.90 g/mol

Analog zur Synthese von **316a** wurde **316d** über das Imin aus 4-Methylsulfonylbenzaldehyd (54 µl, 0.42 mmol), 33% MeNH₂/Ethanol (260 µl, 2.10 mmol) und Essigsäure (150 µl) in siedendem Ethanol (15 mL), welches mit Verbindung **313a** (153 mg, 0.42 mmol), gelöst in DME (10 ml), und wasserfreiem K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) versetzt wurde, erhalten. Ausbeute: 150 mg (0.39 mmol, 92%); farbloser Feststoff; Smp. 99°C; *R_f* = 0.36 (Essigester/Methanol 95:5); UV (MeOH) λ_{max} (ε) 261 (21280); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2935, 2830, 1599, 1556, 1504, 1478, 1397, 1316, 1261, 1230, 1107, 1095, 1047, 998, 882, 855, 821, 762, 735, 716, 655; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.46 (3 H, s, SMe), 3.40 (3 H, s, NMe), 3.58 (3 H, s, 5'-OMe), 3.75 (3 H, s, 4'-OMe), 6.91 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 6'-H), 7.07 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 2'-H), 7.18 (2 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.27 (2 H, d, ³*J* 8.6 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.48 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 15.2 (SMe), 32.0 (NMe), 55.5 (5'-OMe), 60.5 (4'-OMe), 109.0 (C-6'), 119.5 (C-2'), 126.3 (C-1''), 126.4 (C-3'', C-5''), 127.8 (C-3'), 128.5 (C-5), 130.8 (C-2'', C-6''), 131.1 (C-1'), 136.7 (C-4), 137.3 (C-2), 139.9 (C-4''), 143.6 (C-4'), 153.1 (C-5'); *m/z* (EI) 377 (33), 376 (84) [M⁺], 375 (71), 374 (100) [M⁺], 362 (16), 361 (63), 360 (38), 359 (89), 249 (39), 206 (38).

1-Methyl-4-(3'-chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-N,N-dimethylaminophenyl)-imidazol
(**316e**)

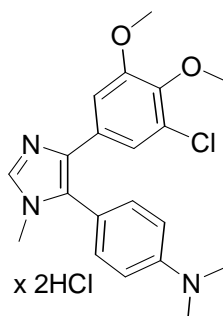


Summenformel: C₂₀H₂₂ClN₃O₂

Molekulargewicht: 371.87 g/mol

Analog zur Synthese von **316a** wurde **316e** über das Imin aus 4-*N,N*-Dimethylaminobenzaldehyd (63 mg, 0.42 mmol), 33% MeNH₂/Ethanol (260 µl, 2.10 mmol) und Essigsäure (150 µl) in siedendem Ethanol (15 ml), welches mit Verbindung **313a** (153 mg, 0.42 mmol), gelöst in DME (10 mL), und wasserfreiem K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) versetzt wurde, erhalten. Ausbeute: 140 mg (0.38 mmol, 91%); farbloses Öl; *R*_f = 0.67 (Essigester/Methanol 95:5); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2935, 2825, 1612, 1552, 1516, 1485, 1397, 1357, 1316, 1261, 1228, 1187, 1165, 1108, 1047, 1000, 944, 881, 857, 818, 762, 721, 660; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.96 (6 H, s, NMe₂), 3.39 (3 H, s, NMe), 3.59 (3 H, s, 5'-OMe), 3.76 (3 H, s, 4'-OMe), 6.72 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.00 (1 H, d, ⁴*J* 1.9 Hz, 6'-H), 7.11 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.16 (1 H, d, ⁴*J* 1.9 Hz, 2'-H), 7.46 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 31.8 (NMe), 40.2 (NMe₂), 55.5 (5'-OMe), 60.5 (4'-OMe), 108.8 (C-6'), 112.3 (C-3'', C-5''), 116.8 (C-1''), 119.2 (C-2'), 127.7 (C-3'), 129.7 (C-5), 131.3 (C-2'', C-6''), 131.6 (C-1'), 135.9 (C-4), 136.7 (C-2), 143.2 (C-4'), 150.5 (C-4''), 153.0 (C-5'); *m/z* (EI) 373 (36) [M⁺], 371 (100) [M⁺], 356 (42), 281 (10), 72 (19), 59 (34).

1-Methyl-4-(3'-chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-N,N-dimethylaminophenyl)-imidazol-bis(hydrochlorid) (316e x 2HCl)

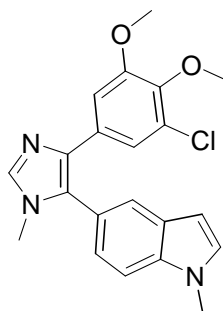


Summenformel: $C_{20}H_{24}Cl_3N_3O_2$

Molekulargewicht: 444.79 g/mol

Verbindung **316e** (140 mg, 0.38 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml). Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 77 mg (0.17 mmol, 46%); farbloser Feststoff; Smp. 189-193°C (zers.); UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 265 (20800); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3356, 3022, 2956, 2835, 2452, 1620, 1595, 1551, 1499, 1470, 1422, 1319, 1279, 1231, 1190, 1160, 1129, 1052, 1020, 989, 897, 859, 842, 756, 696; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.00 (6 H, s, NMe₂), 3.62 (3 H, s, NMe), 3.69 (3 H, s, 5'-OMe), 3.74 (3 H, s, 4'-OMe), 6.98 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.07 (1 H, d, 4J 2.1 Hz, 6'-H), 7.21 (1 H, d, 4J 2.1 Hz, 2'-H), 7.33 (2 H, d, 3J 8.8 Hz, 3''-H, 5''-H), 9.37 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 33.9 (NMe), 40.2 (NMe₂), 56.1 (5'-OMe), 60.4 (4'-OMe), 107.8 (C-6'), 113.2 (C-3'', C-5''), 119.5 (C-2'), 123.8 (C-1''), 127.0 (C-3'), 127.2 (C-5), 130.8 (C-1'), 131.6 (C-2'', C-6''), 135.4 (C-2), 144.9 (C-4'), 150.8 (C-4''), 153.5 (C-5').

1-Methyl-4-(3'-chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(N-methylindol-5''-yl)-imidazol (316f)

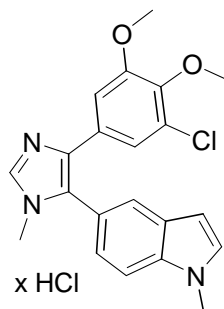


Summenformel: $C_{21}H_{20}ClN_3O_2$

Molekulargewicht: 381.86 g/mol

Analog zur Synthese von **316a** wurde **316f** über das Imin aus *N*-Methylindol-5-carbaldehyd (72 mg, 0.45 mmol), 33% MeNH₂/Ethanol (260 µl, 2.10 mmol) und Essigsäure (150 µl) in siedendem Ethanol (15 ml), welches mit Verbindung **313a** (165 mg, 0.45 mmol), gelöst in DME (10 ml), und wasserfreiem K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) versetzt wurde, erhalten. Ausbeute: 170 mg (0.45 mmol, 100%); farbloses Öl; $R_f = 0.27$ (Essigester/Methanol 95:5); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3103, 2937, 2829, 1600, 1566, 1505, 1477, 1462, 1420, 1397, 1314, 1259, 1232, 1164, 1108, 1047, 997, 909, 880, 856, 830, 806, 767, 722, 656; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.38 (3 H, s, 1-NMe), 3.45 (3 H, s, 5'-OMe), 3.74 (3 H, s, 4'-OMe), 3.76 (3 H, s, 1''-NMe), 6.45 (1 H, dd, ³J 3.1 Hz, ⁴J 0.7 Hz, 3''-H), 7.00 (1 H, d, ⁴J 2.0 Hz, 6'-H), 7.0-7.1 (2 H, m, 2''-H, 6''-H), 7.16 (1 H, d, ⁴J 2.0 Hz, 2'-H), 7.35 (1 H, d, ³J 8.4 Hz, 7''-H), 7.50 (1 H, s, 2-H), 7.54 (1 H, d, ⁴J 1.0 Hz, 4''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 31.8 (1-NMe), 32.7 (1''-NMe), 55.4 (5'-OMe), 60.4 (4'-OMe), 101.1 (C-3''), 108.8 (C-6'), 109.7 (C-7''), 119.8 (C-2'), 120.5 (C-5''), 123.0 (C-4''), 123.7 (C-6''), 127.6 (C-3'), 128.7 (C-3a''), 129.8 (C-2''), 130.4 (C-5), 131.6 (C-1'), 135.9 (C-4), 136.5 (C-7a''), 136.7 (C-2), 143.2 (C-4'), 153.0 (C-5'); m/z (EI) 384 (26), 383 (82), 382 (68), 381 (100), 369 (12), 368 (56), 367 (34), 366 (84), 287 (28), 259 (41), 245 (33), 155 (29), 84 (55), 35 (46).

1-Methyl-4-(3'-chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(N-methylindol-5''-yl)-imidazol-hydrochlorid (316f x HCl)



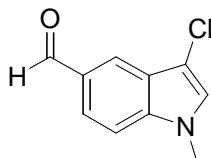
Summenformel: C₂₁H₂₁Cl₂N₃O₂

Molekulargewicht: 418.33 g/mol

Verbindung **316f** (170 mg, 0.45 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Nach 10 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand aus DCM/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 160 mg (0.38 mmol, 84%); roter Feststoff; Smp. 148°C; UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 275 (17620); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3396, 2944, 2610, 1619, 1568, 1549, 1492, 1464, 1317, 1267, 1242, 1114, 1047, 995, 853, 807, 767, 723; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.53 (3 H, s, 1-NMe), 3.60 (3 H, s, 5'-OMe), 3.71 (3 H, s,

4'-OMe), 3.87 (3 H, s, 1''-NMe), 6.54 (1 H, dd, 3J 3.1 Hz, 4J 0.7 Hz, 3''-H), 7.01 (1 H, d, 4J 2.0 Hz, 6'-H), 7.06 (1 H, d, 4J 2.0 Hz, 2'-H), 7.21 (1 H, dd, 3J 8.4 Hz, 4J 1.3 Hz, 6''-H), 7.48 (1 H, d, 3J 3.1 Hz, 2''-H), 7.66 (1 H, d, 3J 8.4 Hz, 7''-H), 7.71 (1 H, d, 4J 1.3 Hz, 4''-H), 9.10 (1 H, s, 2-H); m/z (EI) 383 (37), 381 (100) [M^+ - 2HCl], 368 (23), 366 (67), 287 (26), 192 (11), 155 (27), 130 (12), 102 (9), 42 (29).

3-Chlor-1-methylindol-5-carbaldehyd (316g')

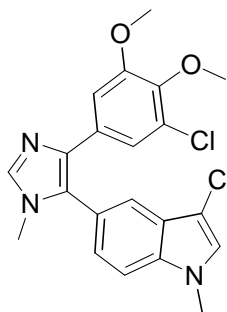


Summenformel: $C_{10}H_8ClNO$

Molekulargewicht: 193.63 g/mol

N-Methylindol-5-carbaldehyd^[225,226] (400 mg, 2.5 mmol) wurde in trockenem Acetonitril (10 ml) gelöst und mit *N*-Chlorsuccinimid (400 mg, 3.02 mmol) versetzt, worauf sich die Lösung rot färbte. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 300 mg (1.55 mmol, 62%); farbloser Feststoff; Smp. 109°C; R_f = 0.27 (Essigester/*n*-Hexan 1:4); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3103, 2845, 2751, 1680, 1602, 1454, 1414, 1362, 1343, 1274, 1238, 1196, 1160, 1134, 1111, 981, 894, 796, 717; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.75 (3 H, s, NMe), 7.07 (1 H, s, 2-H), 7.32 (1 H, d, 3J 8.6 Hz, 7-H), 7.76 (1 H, dd, 3J 8.6 Hz, 4J 1.5 Hz, 6-H), 8.07 (1 H, d, 4J 1.5 Hz, 4-H), 10.01 (1 H, s, CHO); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, $CDCl_3$): δ 32.9 (NMe), 106.3 (C-3), 109.9 (C-7), 122.0 (C-4), 123.3 (C-6), 125.2 (C-5), 126.9 (C-2), 129.2 (C-3a), 138.5 (C-7a), 191.7 (CHO); m/z (EI) 193 (100) [M^+], 164 (57), 128 (43), 101 (48), 87 (28).

1-Methyl-4-(3'-chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-chlor-1''-methylindol-5''-yl)-imidazol
(**316g**)

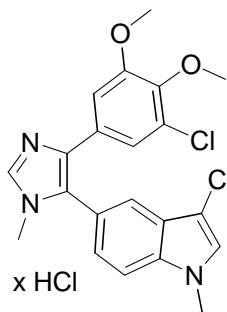


Summenformel: C₂₁H₁₉Cl₂N₃O₂

Molekulargewicht: 416.31 g/mol

Analog zur Synthese von **316a** wurde **316g** über das Imin aus *N*-Methyl-3-chlorindol-5-carbaldehyd (**316g'**, 81 mg, 0.42 mmol), 33% MeNH₂/Ethanol (260 µl, 2.10 mmol) und Essigsäure (150 µl) in siedendem Ethanol (15 ml), welches mit Verbindung **313a** (153 mg, 0.42 mmol) und K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) versetzt wurde, erhalten. Ausbeute: 160 mg (0.39 mmol, 93%); farbloses Öl; *R*_f = 0.62 (Essigester/Methanol 95:5); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2937, 2830, 1600, 1565, 1504, 1476, 1463, 1397, 1314, 1261, 1240, 1166, 1109, 1047, 999, 972, 907, 883, 856, 831, 803, 727, 700, 686, 656; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.41 (3 H, s, 1-NMe), 3.52 (3 H, s, 5'-OMe), 3.75 (6 H, s, 1''-NMe, 4'-OMe), 7.02 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 6'-H), 7.06 (1 H, s, 2''-H), 7.09 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 2'-H), 7.14 (1 H, dd, ³*J* 8.5 Hz, ⁴*J* 1.5 Hz, 6''-H), 7.35 (1 H, d, ³*J* 8.5 Hz, 7''-H), 7.52 (1 H, s, 2-H), 7.57 (1 H, d, ⁴*J* 1.5 Hz, 4''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 32.0 (1-NMe), 33.0 (1''-NMe), 55.6 (5''-OMe), 60.5 (4'-OMe), 104.6 (C-3''), 109.0 (C-6'), 110.3 (C-7''), 119.4 (C-2'), 120.5 (C-4''), 121.5 (C-5''), 125.1 (C-6''), 126.0, 126.3 (C-2''), 127.7 (C-3'), 129.8 (C-5), 131.5 (C-1'), 135.7 (C-7a''), 136.3 (C-4), 136.9 (C-2), 143.5 (C-4'), 153.1 (C-5); *m/z* (EI) 417 (72) [M⁺], 415 (100) [M⁺], 402 (43), 400 (55).

1-Methyl-4-(3'-chlor-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-chlor-1''-methylindol-5''-yl)-imidazol-hydrochlorid (316g x HCl)



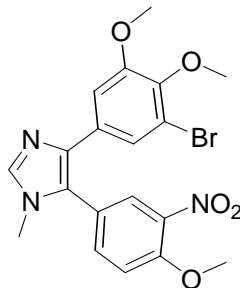
Summenformel: $C_{21}H_{20}Cl_3N_3O_2$

Molekulargewicht: 452.77 g/mol

Verbindung **316g** (160 mg, 0.39 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Nach 10 min Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus DCM/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 98 mg (0.22 mmol, 56%); farbloser Feststoff; Smp. 198°C; UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 230 (30800); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3392, 2941, 2845, 2602, 1622, 1565, 1542, 1493, 1464, 1456, 1318, 1239, 1115, 1046, 996, 971, 871, 852, 803; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.61 (6 H, s, 1-NMe, 5'-OMe), 3.72 (3 H, s, 4'-OMe), 3.86 (3 H, s, 1''-NMe), 6.99 (1 H, d, 4J 2.1 Hz, 6'-H), 7.20 (1 H, d, 4J 2.1 Hz, 2'-H), 7.34 (1 H, dd, 3J 9.4 Hz, 4J 1.6 Hz, 6''-H), 7.7-7.8 (3 H, m, 2''-H, 4''-H, 7''-H), 9.32 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 33.0 (1-NMe), 33.9 (1''-NMe), 56.0 (5''-OMe), 60.3 (4'-OMe), 102.7 (C-3''), 110.8 (C-6'), 111.8 (C-7''), 117.0 (C-5''), 119.5 (C-2'), 120.4 (C-4''), 124.1 (C-3a''), 124.5 (C-6''), 125.1 (C-7a''), 127.2 (C-3'), 127.9 (C-5), 128.3 (C-2''), 130.9 (C-1'), 135.6 (C-2), 136.0 (C-4), 144.8 (C-4'), 153.4 (C-5'); m/z (EI) 417 (100) [M^+ - 2HCl], 415 (68) [M^+ - 2HCl], 402 (66), 400 (96).

3.30.5. Synthese der 3'-Brom-substituierten *N*-Methylimidazole

1-Methyl-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-methoxy-3''-nitrophenyl)-imidazol
(**317a**)

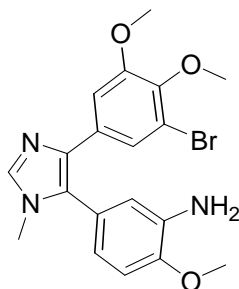


Summenformel: C₁₉H₁₈BrN₃O₅

Molekulargewicht: 448.27 g/mol

Eine Lösung aus 4-Methoxy-3-nitrobenzaldehyd (76 mg, 0.42 mmol) und 33% MeNH₂/Ethanol (260 µl, 2.10 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde mit Essigsäure (150 µl) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Verbindung **313b** (172 mg, 0.42 mmol) in DME (10 ml) gelöst und wasserfreies K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/Methanol 95:5). Ausbeute: 100 mg (0.22 mmol, 52%); gelbes Öl; *R_f* = 0.36 (Essigester); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2937, 2832, 1622, 1599, 1548, 1526, 1506, 1480, 1462, 1351, 1263, 1231, 1185, 1165, 1110, 1092, 1042, 998, 909, 889, 868, 824, 808, 760, 728; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.46 (3 H, s, NMe), 3.64 (3 H, s, 5'-OMe), 3.75 (3 H, s, 4'-OMe), 3.97 (3 H, s, 4''-OMe), 6.97 (1 H, s, 6'-H), 7.12 (1 H, s, 2'-H), 7.16 (1 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 5''-H), 7.46 (1 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 6''-H), 7.51 (1 H, s, 2-H), 7.80 (1 H, s, 2''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 32.2 (NMe), 55.7 (5'-OMe), 56.7 (4''-OMe), 60.4 (4'-OMe), 110.0 (C-6'), 114.2 (C-5''), 117.4 (C-3'), 122.2 (C-1''), 122.5 (C-2'), 126.1 (C-5), 127.4 (C-2''), 131.2 (C-1'), 136.5 (C-6''), 137.5 (C-4), 137.9 (C-2), 139.7 (C-3''), 145.0 (C-4'), 152.9 (C-5'), 153.3 (C-4''); *m/z* (%) 448 (100) [M⁺], 446 (97) [M⁺], 433 (37), 431 (41), 206 (27), 164 (23).

1-Methyl-5-(3''-amino-4''-methoxyphenyl)-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-imidazol
(**317b**)

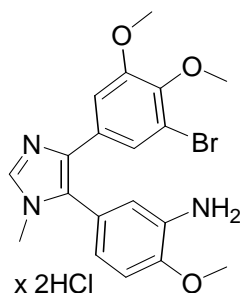


Summenformel: C₁₉H₂₀BrN₃O₃

Molekulargewicht: 418.29 g/mol

Verbindung **317a** (100 mg, 0.22 mmol) wurde in THF (7.5 ml) gelöst und mit Zn-Pulver (72 mg, 1.11 mmol) und konz. HCl (160 µl) in THF (1 ml) versetzt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf Wasser gegossen und mit wässriger NaHCO₃-Lösung auf pH 8 gebracht. Nach Extraktion mit Essigester wurde die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; Essigester/Methanol 95:5) gereinigt. Ausbeute: 83 mg (0.20 mmol, 91%); farbloser Feststoff; Smp. 166-169°C; *R_f* = 0.48 (Essigester); UV (MeOH) λ_{max} (ε) 274 (12760); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3458, 3365, 3192, 2935, 2833, 1616, 1597, 1546, 1510, 1483, 1462, 1420, 1372, 1318, 1279, 1245, 1223, 1174, 1109, 1040, 1024, 997, 868, 804, 759, 658; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.41 (3 H, s, NMe), 3.57 (3 H, s, 5'-OMe), 3.67 (3 H, s, 4''-OMe), 3.82 (3 H, s, 4'-OMe), 4.91 (2 H, s, NH₂), 6.55 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 6''-H), 6.61 (1 H, s, 2''-H), 6.94 (1 H, d, ³*J* 8.2 Hz, 5''-H), 7.09 (1 H, s, 6'-H), 7.26 (1 H, s, 2'-H), 7.71 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 31.6 (NMe), 55.4 (5'-OMe, 4''-OMe), 60.0 (4'-OMe), 109.4 (C-5''), 110.9 (C-6'), 115.3 (C-2''), 116.4 (C-3'), 118.2 (C-6''), 120.8 (C-2'), 122.2 (C-1''), 129.8 (C-5), 132.7 (C-1'), 134.2 (C-4), 138.3 (C-3''), 143.5 (C-4'), 146.7 (C-4''), 152.8 (C-5'); *m/z* (%) 418 (100) [M⁺], 416 (96) [M⁺], 403 (78), 401 (85), 307 (17), 169 (22).

1-Methyl-5-(3''-amino-4''-methoxyphenyl)-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-imidazol-bis(hydrochlorid) (317b x 2HCl)

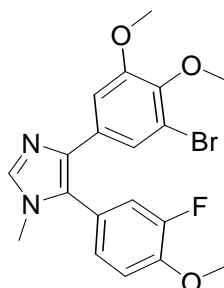


Summenformel: $C_{19}H_{22}BrCl_2N_3O_3$

Molekulargewicht: 491.21 g/mol

Verbindung **317b** (61 mg, 0.15 mmol) wurde in DCM gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 72 mg (0.15 mmol, 100%); farbloser Feststoff; Smp. 198-200°C; ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3011, 2801, 2567, 1633, 1549, 1515, 1494, 1446, 1405, 1305, 1272, 1145, 1113, 1041, 1022, 994, 867, 852, 829, 718; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.63 (3 H, s, NMe), 3.69 (3 H, s, 5'-OMe), 3.73 (3 H, s, 4''-OMe), 3.93 (3 H, s, 4'-OMe), 7.18 (1 H, d, 4J 2.0 Hz, 6'-H), 7.22 (1 H, d, 4J 2.0 Hz, 2'-H), 7.3-7.4 (3 H, m, 2''-H, 5''-H, 6''-H), 9.37 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 33.9 (NMe), 56.1 (5'-OMe, 4''-OMe), 60.2 (4'-OMe), 111.3 (C-5''), 112.5 (C-6'), 117.0 (C-3'), 117.6 (C-3''), 122.4 (C-2'), 124.2 (C-1''), 127.5 (C-5), 129.6 (C-1'), 135.8 (C-2), 146.0 (C-4'), 151.6 (C-4''), 153.3 (C-5').

1-Methyl-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-fluor-4''-methoxyphenyl)-imidazol (317c)

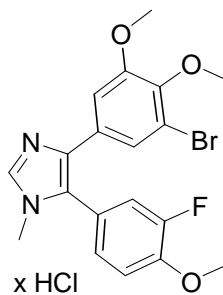


Summenformel: $C_{19}H_{18}BrFN_2O_3$

Molekulargewicht: 421.26 g/mol

Analog zur Synthese von **317a** wurde **317c** über das Imin aus 3-Fluor-4-methoxybenzaldehyd (65 mg, 0.42 mmol), 33% MeNH₂/Ethanol (260 µl, 2.10 mmol) und Essigsäure (150 µl) in siedendem Ethanol (15 ml), welches mit Verbindung **313b** (172 mg, 0.42 mmol), gelöst in DME (10 ml), und wasserfreiem K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) versetzt wurde, erhalten. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; 5% Methanol/Essigester) gereinigt. Ausbeute: 135 mg (0.32 mmol, 76%); farbloses Harz; $R_f = 0.67$ (Essigester); UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 275 (12280); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2934, 2832, 1598, 1548, 1511, 1483, 1462, 1418, 1300, 1265, 1233, 1214, 1166, 1131, 1109, 1041, 1022, 997, 895, 865, 816, 807, 760, 656; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.45 (3 H, s, NMe), 3.58 (3 H, m, 5'-OMe), 3.68 (3 H, s, 4''-OMe), 3.90 (3 H, s, 4'-OMe), 7.01 (1 H, s, 6'-H), 7.16 (1 H, s, 2'-H), 7.2-7.4 (3 H, m, 2''-H, 5''-H, 6''-H), 7.78 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 31.8 (NMe), 55.4 (5'-OMe), 56.1 (4''-OMe), 60.1 (4'-OMe), 109.6 (C-6'), 114.3 (C-2''), 116.5 (C-3'), 117.9 (C-5''), 118.2 (C-5''), 121.1 (C-2'), 122.3 (C-1''), 122.4 (C-1''), 127.5, 127.6, 127.7 (C-6'', C-5), 132.3 (C-1'), 135.2 (C-4), 138.1 (C-2), 143.8 (C-4'), 147.5 (C-4''), 147.7 (C-4''), 149.8 (C-3''), 153.0 (C-5'), 153.1 (C-3''); m/z (%) 421 (51) [M⁺], 419 (49) [M⁺], 406 (23), 404 (22), 233 (11), 175 (31), 117 (75), 59 (100).

1-Methyl-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-fluor-4''-methoxyphenyl)-imidazol-hydrochlorid (317c x HCl)



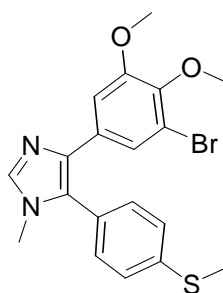
Summenformel: C₁₉H₁₉BrClFN₂O₃

Molekulargewicht: 457.72 g/mol

Verbindung **317c** (135 mg, 0.32 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Nach 15 min Rühren wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus DCM/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 91 mg (0.20 mmol, 63%); farbloser Feststoff; Smp. 103-106°C (zers.); UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 270 (11680); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3413, 3012, 2936, 2841, 2626, 1625, 1547, 1523, 1493, 1463, 1421, 1304, 1271, 1234, 1203, 1134, 1116, 1041, 994, 869, 849, 818, 760; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.64 (3 H, s, 5'-

OMe), 3.68 (3 H, s, NMe), 3.73 (3 H, s, 4'-OMe), 3.92 (3 H, s, 4''-OMe), 7.16 (1 H, d, 4J 2.0 Hz, 6'-H), 7.19 (1 H, d, 4J 2.0 Hz, 2'-H), 7.3-7.4 (1 H, m, 5''-H), 7.39 (1 H, s, $^3J_{\text{FH}}$ 17.2 Hz, 2''-H), 7.51 (1 H, dd, 3J 12.0 Hz, 4J 2.0 Hz, 6''-H), 9.28 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 34.3 (NMe), 56.5 (5'-OMe), 56.7 (4'-OMe), 60.7 (4''-OMe), 111.9 (C-6'), 115.1 (C-2''), 117.4 (C-3'), 118.3 (C-5''), 118.4 (C-5''), 118.8 (C-1''), 119.0 (C-1''), 123.0 (C-2'), 125.1 (C-5), 128.6 (C-6''), 128.8 (C-6''), 129.3 (C-1'), 136.3 (C-2), 146.4 (C-4'), 149.2 (C-4''), 149.3 (C-4''), 150.2 (C-3''), 153.5 (C-3''), 153.8 (C-5').

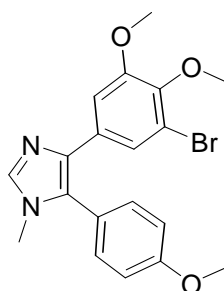
1-Methyl-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-methylsulfonylphenyl)-imidazol (317d)



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

Molekulargewicht: 419.34 g/mol

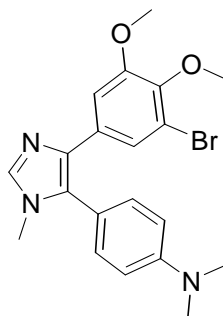
Analog zur Synthese von **317a** wurde **317d** über das Imin aus 4-Methylsulfonylbenzaldehyd (54 μl , 0.42 mmol), 33% MeNH_2 /Ethanol (260 μl , 2.10 mmol) und Essigsäure (150 μl) in siedendem Ethanol (15 ml), welches mit Verbindung **313b** (172 mg, 0.42 mmol), gelöst in DME (10 ml), und wasserfreies K_2CO_3 (500 mg, 3.62 mmol) versetzt wurde, erhalten. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60; 5% Methanol/Essigester) gereinigt. Ausbeute: 140 mg (0.33 mmol, 79%); farbloses Harz; R_f = 0.79 (Essigester/Methanol 9:1); UV (MeOH) λ_{max} (ϵ) 260 (31720); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3122, 3008, 2937, 2828, 1598, 1559, 1503, 1478, 1460, 1408, 1397, 1370, 1314, 1259, 1232, 1187, 1162, 1095, 1038, 988, 873, 861, 823, 806, 734, 713, 694; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.48 (3 H, s, SMe), 3.44 (3 H, s, NMe), 3.59 (3 H, s, 5'-OMe), 3.76 (3 H, s, 4'-OMe), 6.95 (1 H, s, 6'-H), 7.1-7.4 (5 H, m, 2'-H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 7.52 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 15.4 (SMe), 32.1 (NMe), 55.6 (5'-OMe), 60.5 (4'-OMe), 109.8 (C-6'), 117.4 (C-3'), 122.4 (C-2'), 126.3 (C-1''), 126.5 (C-3'', C-5''), 128.5 (C-5), 130.9 (C-2'', C-6''), 131.7 (C-1'), 136.6 (C-4), 137.3 (C-2), 140.0 (C-4''), 144.7 (C-4'), 153.1 (C-5'); m/z (%) 420 (20) [M^+], 419 (100), 418 (26) [M^+], 417 (99), 404 (30), 402 (26), 206 (15).

1-Methyl-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-methoxyphenyl)-imidazol (317e)Summenformel: C₁₉H₁₉BrN₂O₃

Molekulargewicht: 403.27 g/mol

Analog zur Synthese von **317a** wurde **317e** über das Imin aus Anisaldehyd (51 µl, 0.42 mmol), 33% MeNH₂/Ethanol (260 µl, 2.10 mmol) und Essigsäure (150 µl) in siedendem Ethanol (15 ml), welches mit Verbindung **313b** (172 mg, 0.42 mmol), gelöst in DME (5 ml), und wasserfreiem K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) versetzt wurde, erhalten. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 125 mg (0.31 mmol, 74%); farbloser Feststoff; Smp. 146°C; *R_f* = 0.73 (Essigester/Methanol 95:5); UV (MeOH) λ_{max} (ε) 275 (11660); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3000, 2934, 2833, 1612, 1599, 1546, 1509, 1481, 1462, 1411, 1396, 1373, 1315, 1287, 1246, 1174, 1106, 1040, 1024, 998, 874, 835, 807, 760, 738, 717, 659, 604; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.41 (3 H, s, NMe), 3.58 (3 H, s, 5'-OMe), 3.75 (3 H, s, 4'-OMe), 3.81 (3 H, s, 4''-OMe), 6.9-7.0 (3 H, m, 6'-H, 2''-H, 6''-H), 7.2-7.3 (3 H, m, 2'-H, 3''-H, 5''-H), 7.50 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 32.0 (NMe), 55.3 (4''-OMe), 55.6 (5'-OMe), 60.4 (4'-OMe), 109.6 (C-6'), 114.5 (C-3'', C-5''), 117.3 (C-3'), 122.0 (C-1''), 122.3 (C-2'), 128.9 (C-5), 131.9 (C-2'', C-6''), 136.2 (C-4), 137.0 (C-2), 144.5 (C-4'), 153.0 (C-5'), 160.0 (C-4''); *m/z* (%) 404 (29) [M⁺], 403 (94), 402 (33) [M⁺], 401 (100), 388 (55), 386 (62), 307 (14), 279 (12), 264 (21), 222 (31), 194 (33), 179 (25), 42 (60).

1-Methyl-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-N,N-dimethylaminophenyl)-imidazol
(317f)

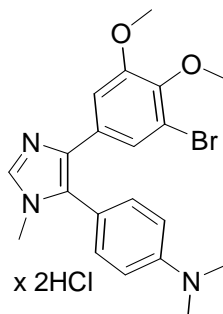


Summenformel: C₂₀H₂₂BrN₃O₂

Molekulargewicht: 416.32 g/mol

Analog zur Synthese von **317a** wurde **317f** über das Imin aus 4-*N,N*-Dimethylaminobenzaldehyd (63 mg, 0.42 mmol), 33% MeNH₂/ethanol (260 µl, 2.10 mmol) und Essigsäure (150 µl) in siedendem Ethanol (15 ml), welches mit Verbindung **313b** (172 mg, 0.42 mmol), gelöst in DME (10 ml), und wasserfreiem K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) versetzt wurde, erhalten. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 140 mg (0.34 mmol, 81%); farbloses Harz; *R_f* = 0.65 (Essigester/Methanol 95:5); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2933, 2828, 1612, 1546, 1515, 1481, 1462, 1357, 1314, 1258, 1228, 1187, 1164, 1108, 1039, 999, 944, 873, 859, 821, 806, 758, 738, 717, 659; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.94 (6 H, s, NMe₂), 3.39 (3 H, s, NMe), 3.56 (3 H, s, 5'-OMe), 3.74 (3 H, s, 4'-OMe), 6.72 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.00 (1 H, d, ⁴*J* 1.9 Hz, 6'-H), 7.10 (2 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.35 (1 H, d, ⁴*J* 1.9 Hz, 2'-H), 7.46 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 31.8 (NMe), 40.2 (NMe₂), 55.5 (5'-OMe), 60.3 (4'-OMe), 109.5 (C-6'), 112.3 (C-3'', C-5''), 116.8 (C-3'), 117.2 (C-1''), 122.1 (C-2'), 129.7 (C-5), 131.3 (C-2'', C-6''), 132.3 (C-1'), 135.8 (C-4), 136.7 (C-2), 144.2 (C-4'), 150.5 (C-4''), 152.9 (C-5'); *m/z* (%) 417 (54), 415 (68), 402 (28), 400 (26), 278 (54), 250 (58), 234 (63), 206 (83), 145 (84), 125 (87), 42 (100).

1-Methyl-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-N,N-dimethylaminophenyl)-imidazol-bis(hydrochlorid) (317f x 2HCl)

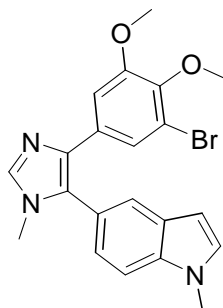


Summenformel: $C_{20}H_{24}BrCl_2N_3O_2$

Molekulargewicht: 489.24 g/mol

Verbindung **317f** (140 mg, 0.34 mmol) wurde in DCM (5ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 68 mg (0.14 mmol, 41%); farbloser Feststoff; Smp. 189-193°C (zers.); UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 265 (21220); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3357, 2541, 2451, 1593, 1546, 1497, 1470, 1421, 1316, 1277, 1230, 1190, 1159, 1129, 1046, 987, 843; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 2.99 (6 H, s, NMe₂), 3.63 (3 H, s, NMe), 3.68 (3 H, s, 5'-OMe), 3.73 (3 H, s, 4'-OMe), 6.94 (2 H, d, 3J 8.9 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.21 (2 H, s, 2'-H, 6'-H), 7.32 (2 H, d, 3J 8.9 Hz, 3''-H, 5''-H), 9.35 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 33.9 (NMe), 56.1 (5'-OMe), 60.2 (4'-OMe), 111.3 (C-6'), 112.9 (C-3'', C-5''), 116.9 (C-3'), 122.3 (C-2'), 124.4 (C-1''), 126.9 (C-5), 130.8 (C-1'), 131.5 (C-2'', C-6''), 135.3 (C-2), 145.9 (C-4'), 150.9 (C-4''), 153.3 (C-5').

1-Methyl-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(N-methylindol-5''-yl)-imidazol (317g)

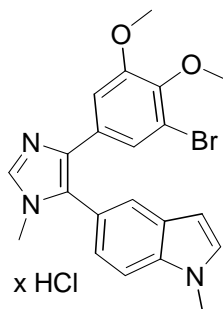


Summenformel: $C_{21}H_{20}BrN_3O_2$

Molekulargewicht: 426.31 g/mol

Analog zur Synthese von **317a** wurde **317g** über das Imin aus *N*-Methylindol-5-carbaldehyd (58 mg, 0.36 mmol), 33% MeNH₂/Ethanol (260 µl, 2.10 mmol) und Essigsäure (150 µl) in siedendem Ethanol (15 ml), welches mit Verbindung **313b** (150mg, 0.36 mmol), gelöst in DME (5 ml), und wasserfreiem K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) versetzt wurde, erhalten. Ausbeute: 110 mg (0.26 mmol, 72%); farbloses Öl; *R*_f = 0.50 (Essigester/Methanol 95:5); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2936, 2828, 1598, 1561, 1504, 1475, 1419, 1395, 1328, 1257, 1231, 1162, 1108, 1042, 996, 909, 871, 858, 804, 721; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.42 (3 H, s, 1-NMe), 3.45 (3 H, s, 5'-OMe), 3.74 (3 H, s, 4'-OMe), 3.81 (3 H, s, 1''-NMe), 6.48 (1 H, dd, ³*J* 3.1 Hz, ⁴*J* 0.7 Hz, 3''-H), 7.01 (1 H, d, ⁴*J* 1.9 Hz, 6'-H), 7.0-7.2 (2 H, m, 2''-H, 6''-H), 7.34 (1 H, d, ⁴*J* 1.9 Hz, 2'-H), 7.38 (1 H, d, ³*J* 8.5 Hz, 7''-H), 7.53 (1 H, s, 2-H), 7.56 (1 H, dd, ⁴*J* 0.7 Hz, ⁴*J* 1.6 Hz, 4''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 32.0 (1-NMe), 32.9 (1''-NMe), 55.5 (5'-OMe), 60.4 (4'-OMe), 101.3 (C-3''), 109.7 (C-6'), 109.8 (C-7''), 117.3 (C-3'), 120.6 (C-5''), 122.2 (C-2'), 123.2 (C-4''), 123.9 (C-6''), 128.8 (C-5), 129.8 (C-2''), 130.5 (C-3a''), 132.3 (C-1'), 135.9 (C-7a''), 136.6 (C-4), 136.8 (C-2), 144.4 (C-4'), 152.9 (C-5'); *m/z* (%) 428 (52), 427 (94) [M⁺], 426 (53), 425 (100) [M⁺], 412 (81), 410 (76), 288 (24), 259 (25), 245 (34), 217 (26), 155 (26).

1-Methyl-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(N-methylindol-5''-yl)-imidazol-hydrochlorid (317g x HCl)



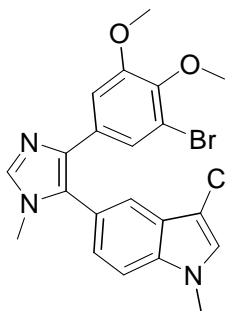
Summenformel: C₂₁H₂₁BrClN₃O₂

Molekulargewicht: 462.77 g/mol

Verbindung **317g** (110 mg, 0.26 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 115 mg (0.25 mmol, 96%); farbloser Feststoff; Smp. 156°C; UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 285 (13260); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2582, 1619, 1546, 1490, 1406, 1316, 1266, 1243, 1152, 1114, 1041, 994, 854, 806, 722; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.56 (3 H, s, NMe), 3.61 (3 H, s, NMe), 3.69 (3

H, s, 5'-OMe), 3.87 (3 H, s, 4'-OMe), 6.54 (1 H, dd, 3J 3.1 Hz, 4J 0.7 Hz, 3''-H), 7.1-7.2 (2 H, m, 2'-H, 6'-H), 7.23 (1 H, dd, 3J 8.4 Hz, 4J 1.6 Hz, 6''-H), 7.49 (1 H, d, 3J 3.1 Hz, 2''-H), 7.67 (1 H, d, 3J 8.5 Hz, 7''-H) 7.73 (1 H, dd, 4J 0.7 Hz, 4J 1.6 Hz, 4''-H), 9.29 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 32.7 (1-NMe), 33.8 (1''-NMe), 56.0 (5'-OMe), 60.1 (4'-OMe), 101.0 (C-3''), 110.9 (C-6'), 111.3 (C-7''), 115.8 (C-5''), 116.8 (C-3'), 122.2 (C-2'), 123.2 (C-4''), 124.8 (C-6''), 127.4 (C-2''), 128.8 (C-5), 131.4 (C-3a''), 131.6 (C-1'), 135.4 (C-7a''), 136.8 (C-2), 145.7 (C-4'), 153.2 (C-5'); m/z (%) 427 (100) [$\text{M}^+ - 2\text{HCl}$], 425 (97), 412 (81), 410 (86) 366 (28), 330 (30), 302 (38), 288 (60), 256 (58), 245 (52), 230 (32), 217 (34), 155 (34), 115 (27), 42 (49).

1-Methyl-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-chlor-1''-methylindol-5''-yl)-imidazol
(**317h**)



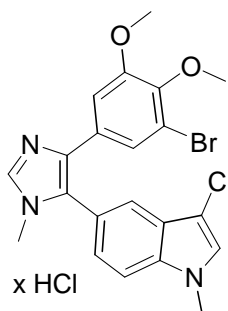
Summenformel: $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrClN}_3\text{O}_2$

Molekulargewicht: 460.76 g/mol

Analog zur Synthese von **317a** wurde **317h** über das Imin aus *N*-Methyl-3-chlorindol-5-carbaldehyd (81 mg, 0.42 mmol), 33% MeNH_2 /Ethanol (260 μL , 2.10 mmol) und Essigsäure (150 μl) in siedendem Ethanol (15 ml), welches mit Verbindung **313b** (170 mg, 0.42 mmol) und wasserfreiem K_2CO_3 (500 mg, 3.62 mmol) versetzt wurde, erhalten. Nach der Aufarbeitung wurde der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 130 mg (0.28 mmol, 67%); farbloses Öl; $R_f = 0.63$ (Essigester/Methanol 95:5); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3113, 2835, 2825, 1597, 1561, 1504, 1474, 1461, 1418, 1396, 1373, 1312, 1256, 1240, 1164, 1109, 1042, 997, 971, 907, 875, 854, 808, 728; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.41 (3 H, s, 1-NMe), 3.48 (3 H, s, 5'-OMe), 3.73 (3 H, s, 4'-OMe), 3.75 (3 H, s, 1''-NMe), 7.01 (1 H, d, 4J 1.9 Hz, 6'-H), 7.05 (1 H, s, 2''-H), 7.14 (1 H, dd, 3J 8.6 Hz, 4J 1.6 Hz, 6''-H), 7.30 (1 H, d, 4J 1.9 Hz, 2'-H), 7.35 (1 H, d, 4J 8.6 Hz, 7''-H), 7.52 (1 H, s, 2-H), 7.56 (1 H, d, 4J 1.6 Hz, 4''-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 32.0 (1-NMe), 33.0 (1''-NMe), 55.5 (5'-OMe), 60.4 (4'-OMe), 104.6 (C-3''), 109.7 (C-6'), 110.2 (C-7''), 117.2 (C-3'), 120.5 (C-4''),

121.4 (C-5''), 122.2 (C-2'), 125.1 (C-6''), 126.0 (C-3a''), 126.3 (C-2''), 129.8 (C-5), 132.1 (C-1'), 135.7 (C-7a''), 136.2 (C-4), 136.9 (C-2), 144.4 (C-4'), 152.9 (C-5'); m/z (EI) 461 (100) $[M^+]$, 459 (82) $[M^+]$, 446 (59), 444 (57).

1-Methyl-4-(3'-brom-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-chlor-1''-methylindol-5''-yl)-imidazolhydrochlorid (317h x HCl)



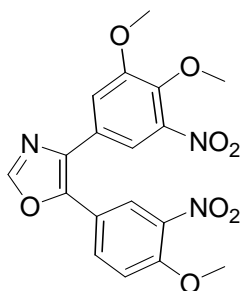
Summenformel: $C_{21}H_{20}BrCl_2N_3O_2$

Molekulargewicht: 497.22 g/mol

Verbindung **317h** (130 mg, 0.28 mmol) wurde in DCM (5ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 109 mg (0.22 mmol, 79%); farbloser Feststoff; Smp. 146°C; UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 230 (34040); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3392, 2941, 2591, 1622, 1592, 1544, 1490, 1464, 1406, 1317, 1263, 1239, 1146, 1115, 1042, 995, 973, 874, 853, 809; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 3.61 (6 H, s, 1-NMe, 5'-OMe), 3.70 (3 H, s, 4'-OMe), 3.86 (3 H, s, 1''-NMe), 7.14 (1 H, d, 4J 2.1 Hz, 6'-H), 7.26 (1 H, d, 4J 2.1 Hz, 2'-H), 7.34 (1 H, dd, 3J 8.5 Hz, 4J 1.6 Hz, 6''-H), 7.7-7.8 (3 H, m, 2''-H, 4''-H, 7''-H), 9.36 (1 H, s, 2-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 33.0 (1-NMe), 33.9 (1''-NMe), 56.0 (5'-OMe), 60.2 (4'-OMe), 102.7 (C-3''), 111.4 (C-6'), 111.8 (C-7''), 116.9 (C-5''), 117.0 (C-3'), 120.4 (C-4''), 122.3 (C-2'), 124.5 (C-6''), 124.7 (C-3a''), 125.1 (C-7a''), 127.7 (C-5), 128.3 (C-2''), 130.9 (C-1'), 135.5 (C-2), 136.0 (C-4), 145.9 (C-4'), 153.2 (C-5'); m/z (EI) 461 (100) $[M^+ - 2\text{HCl}]$, 459 (82) $[M^+ - 2\text{HCl}]$, 446 (59), 444 (57).

3.30.6. Synthese der 3'-Nitro-substituierten Oxazole und Imidazole

4-(3',4'-Dimethoxy-5'-nitrophenyl)-5-(4''-methoxy-3''-nitrophenyl)-oxazol (318a)

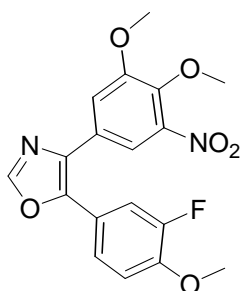


Summenformel: C₁₈H₁₅N₃O₈

Molekulargewicht: 401.33 g/mol

Verbindung **313c** (170 mg, 0.45 mmol), 4-Methoxy-3-nitrobenzaldehyd (82 mg 0.74 mmol) und wasserfreies K₂CO₃ (590 mg, 4.3 mmol) wurden in DME/Methanol (1:3, 20 ml) gelöst und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 140 mg (0.35 mmol, 78%); gelber Feststoff; Smp. 155°C; *R_f* = 0.30 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3147, 2945, 2846, 1625, 1564, 1522, 1482, 1456, 1441, 1342, 1278, 1267, 1256, 1184, 1162, 1126, 1111, 1058, 1005, 985, 849, 832; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.84 (3 H, s, 3'-OMe), 3.96 (3 H, s, 4'-OMe), 3.97 (3 H, s, 4''-OMe), 7.13 (1 H, d, ³*J* 8.9 Hz, 5''-H), 7.38 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 6'-H), 7.54 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 2'-H), 7.74 (1 H, dd, ³*J* 8.9 Hz, ⁴*J* 2.3 Hz, 6''-H), 7.93 (1 H, s, 2-H), 8.07 (1 H, d, ⁴*J* 2.3 Hz, 2''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 56.4 (3'-OMe), 56.7 (4''-OMe), 62.0 (4'-OMe), 114.1 (C-5'), 114.8 (C-2', C-6'), 120.4 (C-1''), 124.0 (C-2''), 127.3 (C-1''), 132.2 (C-6''), 132.9 (C-4), 139.7 (C-3''), 142.7 (C-4'), 144.0 (C-5'), 144.9 (C-5), 150.1 (C-2), 153.2 (C-3'), 154.3 (C-4''); *m/z* (%) 401 (34) [M⁺], 400 (100), 385 (12), 339 (7).

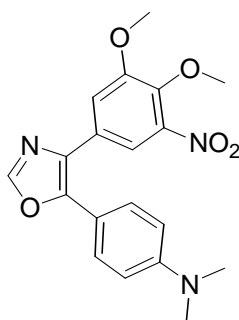
5-(3''-Fluor-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4'-dimethoxy-5'-nitrophenyl)-oxazol (318b)

Summenformel: C₁₈H₁₅FN₂O₆

Molekulargewicht: 374.32 g/mol

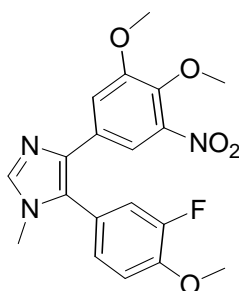
Verbindung **313c** (400 mg, 1.06 mmol), 3-Fluor-4-methoxybenzaldehyd (164 mg 1.06 mmol) und wasserfreies K₂CO₃ (590 mg, 4.3 mmol) wurden in DME/Methanol (1:3, 20 ml) gelöst und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Fas Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 340 mg (0.91 mmol, 86%); gelber Feststoff; Smp. 122°C; *R_f* = 0.48 (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2938, 2840, 1621, 1535, 1510, 1442, 1368, 1343, 1299, 1267, 1249, 1217, 1140, 1133, 1108, 1055, 1025, 996, 916, 891, 865, 843, 821, 789, 760, 656; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.83 (3 H, s, 5'-OMe), 3.90 (4''-OMe), 3.97 (3 H, s, 4'-OMe), 6.9-7.0 (1 H, s, ³*J*_{FH} 16.8 Hz, 2''-H), 7.2-7.3 (2 H, m, 5''-H, 6''-H), 7.41 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 6'-H), 7.58 (1 H, d, ⁴*J* 2.1 Hz, 2'-H), 7.89 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 56.2 (4''-OMe), 56.4 (5'-OMe), 62.0 (4'-OMe), 113.5 (C-5''), 114.7 (C-2''), 114.8 (C-2'', C-6'), 115.0 (C-2'', C-2'), 120.6 (C-1''), 120.7 (C-1''), 123.3 (C-6''), 123.4 (C-6''), 127.8 (C-1'), 132.0 (C-4), 142.4 (C-3'), 144.9 (C-5), 145.4 (C-4'), 148.6 (C-4''), 148.7 (C-4''), 149.7 (C-2), 150.6 (C-3''), 153.8 (C-3''), 154.1 (C-5'); *m/z* (EI) 374 (100) [M⁺], 187 (34), 170 (37), 153 (73), 110 (36), 95 (49), 75 (46).

4-(3',4'-Dimethoxy-5'-nitrophenyl)-5-(4''-N,N-dimethylaminophenyl)-oxazol (318c)

Summenformel: C₁₉H₁₉N₃O₅

Molekulargewicht: 369.38 g/mol

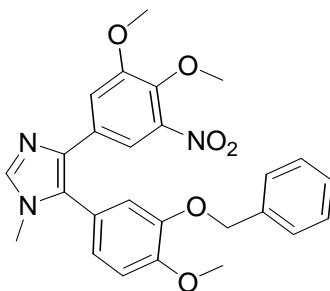
Verbindung **313c** (170 mg, 0.45 mmol), 4-*N,N*-Dimethylaminobenzaldehyd (67 mg 0.45 mmol) und wasserfreies K₂CO₃ (590 mg, 4.3 mmol) wurden in DME/Methanol (1:3, 20 ml) gelöst und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, Der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 70 mg (0.19 mmol, 42%); gelbes Öl; $R_f = 0.30$ (Essigester/*n*-Hexan 1:2); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2941, 2886, 1611, 1532, 1518, 1445, 1352, 1264, 1230, 1190, 1167, 1104, 1053, 992, 944, 920, 870, 854, 818, 784, 771, 733, 697; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.99 (6 H, s, NMe₂), 3.84 (3 H, s, 3'-OMe), 3.97 (3 H, s, 4'-OMe), 6.69 (2 H, d, ³*J* 9.1 Hz, 2''-H, 6''-H), 7.44 (2 H, d, ³*J* 9.1 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.48 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 6'-H), 7.65 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 2'-H), 7.86 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 40.1 (NMe₂), 56.4 (3'-OMe), 62.0 (4'-OMe), 111.9 (C-5'', C-3''), 114.5 (C-6'), 114.8 (C-2'), 115.0 (C-1''), 128.2 (C-2'', C-6''), 128.8 (C-1'), 130.1 (C-4), 141.8 (C-3''), 145.0 (C-5), 147.8 (C-4'), 149.1 (C-2), 150.9 (C-4''), 153.9 (C-3'); *m/z* (EI) 369 (100) [M⁺], 308 (7), 132 (12).

1-Methyl-5-(3''-fluor-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4'-dimethoxy-5'-nitrophenyl)-imidazol (318d)Summenformel: C₁₉H₁₈FN₃O₅

Molekulargewicht: 387.37 g/mol

Eine Lösung aus 3-Fluor-4-methoxybenzaldehyd (77 mg, 0.42 mmol) und 33% MeNH₂/Ethanol (260 µl, 2.10 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde mit Essigsäure (150 µl, 2.63 mmol) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Verbindung **313c** (158 mg, 0.42 mmol), gelöst in DME (5 ml), und wasserfreies K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 120 mg (0.31 mmol, 74%); rotes Öl; *R_f* = 0.45 (Essigester/Methanol 95:5); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2941, 2841, 1530, 1511, 1462, 1357, 1300, 1267, 1238, 1131, 1110, 1021, 993, 920, 867, 855, 817, 761, 730, 657; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.43 (3 H, s, NMe), 3.69 (3 H, s, 3'-OMe), 3.86 (3 H, s, 4'-OMe), 3.89 (3 H, s, 4''-OMe), 7.0-7.1 (3 H, m, 2''-H, 5''-H, 6''-H), 7.29 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 6'-H), 7.30 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 2'-H), 7.50 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 32.0 (NMe), 56.0 (3'-OMe), 56.1 (4''-OMe), 61.8 (4'-OMe), 113.2 (C-6'), 113.7 (C-2'), 113.9 (C-2''), 117.9 (C-5''), 118.2 (C-5'), 121.9 (C-1''), 122.0 (C-1'), 126.9 (C-6''), 128.2 (C-5), 130.7 (C-1'), 135.9 (C-4), 137.5 (C-2), 140.7 (C-4'), 144.7 (C-5'), 148.3 (C-4''), 148.5 (C-4''), 150.7 (C-3''), 153.5 (C-3'), 154.0 (C-3''); *m/z* (%) 387 (100) [M⁺], 372 (34), 212 (20).

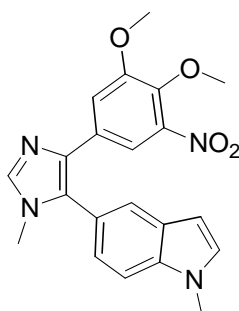
1-Methyl-5-(3''-benzyloxy-4''-methoxyphenyl)-4-(3',4'-dimethoxy-5'-nitrophenyl)imidazole
(**318e**)



Summenformel: C₂₆H₂₅N₃O₆

Molekulargewicht: 475.50 g/mol

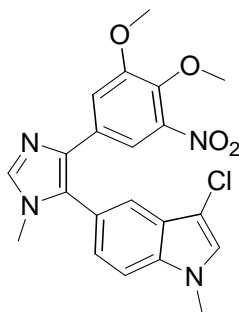
Eine Lösung aus 3-Benzoyloxy-4-methoxybenzaldehyd^[225] (102 mg, 0.42 mmol) und 33% MeNH₂/Ethanol (260 µl, 2.10 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde mit Essigsäure (150 µl, 2.63 mmol) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Verbindung **313c** (158 mg, 0.42 mmol), gelöst in DME (5 ml), und wasserfreies K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 130 mg (0.27 mmol, 64%); rotes Öl; *R_f* = 0.58 (Essigester/Methanol 95:5); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 2939, 2837, 1529, 1509, 1454, 1358, 1248, 1169, 1136, 1110, 1060, 1021, 993, 919, 858, 814, 764, 729, 696; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.25 (3 H, s, NMe), 3.61 (3 H, s, 5'-OMe), 3.86 (3 H, s, 4'-OMe), 3.89 (3 H, s, 4''-OMe), 5.09 (2 H, s, Bn-CH₂), 6.74 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 6'-H), 6.85 (1 H, dd, ³*J* 8.2 Hz, ⁴*J* 1.9 Hz, 6''-H), 6.95 (1 H, d, ⁴*J* 1.9 Hz, 5''-H), 7.1-7.3 (6 H, m, Bn-CH, 2''-H), 7.36 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 2'-H), 7.45 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 31.7 (NMe), 55.8 (5'-OMe), 55.9 (4''-OMe), 61.7 (4'-OMe), 71.0, (CH₂), 112.1 (C-6'), 113.0 (C-2''), 113.4 (C-5''), 116.3 (C-2'), 121.6 (C-1''), 123.7 (C-6''), 127.0 (Bn-C-2/C-6), 127.8 (Bn-C-4), 128.4 (Bn-C-3/C-5), 129.4 (C-5), 130.9 (C-1'), 135.4 (Bn-C-1), 136.4 (C-4), 137.2 (C-2), 140.5 (C-4'), 144.6 (C-3'), 148.2 (C-3''), 150.4 (C-4''), 153.3 (C-5'); *m/z* (%) 475 (62), 458 (26), 384 (21), 337 (22), 91 (100), 65 (36).

1-Methyl-4-(3',4'-dimethoxy-5'-nitrophenyl)-5-(N-methylindol-5''-yl)-imidazol (318f)Summenformel: C₂₁H₂₀N₄O₄

Molekulargewicht: 392.42 g/mol

Eine Lösung aus *N*-Methylindol-3-carbaldehyd (72 mg, 0.45 mmol) und 33% MeNH₂/Ethanol (260 µl, 2.10 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde mit Essigsäure (150 µl, 2.63 mmol) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Verbindung **313c** (170 mg, 0.45 mmol) und wasserfreies K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 130 mg (0.33 mmol, 74%); rotes Öl; *R_f* = 0.52 (Essigester/Methanol 95:5); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2942, 1614, 1528, 1507, 1357, 1328, 1262, 1238, 1109, 1059, 993, 859, 808, 768, 720; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.42 (3 H, s, 1-NMe), 3.52 (3 H, s, 3'-OMe), 3.79 (3 H, s, 4'-OMe), 3.84 (3 H, s, 1''-NMe), 6.46 (1 H, dd, ³*J* 3.1 Hz, ⁴*J* 0.7 Hz, 3''-H), 7.0-7.1 (2 H, m, 2''-H, 6''-H), 7.31 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 6'-H), 7.39 (1 H, d, ³*J* 8.5 Hz, 7''-H), 7.43 (1 H, d, ⁴*J* 2.0 Hz, 2'-H), 7.53 (1 H, s, 2-H), 7.55 (1 H, dd, ⁴*J* 1.5 Hz, ⁴*J* 0.7 Hz, 4''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 31.9 (1-NMe), 32.8 (1''-NMe), 55.8 (3'-OMe), 61.7 (4'-OMe), 101.2 (C-3''), 110.0 (C-6'), 112.9 (C-7''), 113.4 (C-2'), 120.0 (C-5''), 123.0 (C-4''), 123.5 (C-6''), 128.8 (C-1'), 130.0 (C-2''), 131.2 (C-5), 131.4 (C-3a''), 135.2 (C-7a''), 136.7 (C-4), 136.9 (C-2), 140.2 (C-4'), 144.7, 153.3 (5'-OMe); *m/z* (%) 393 (68), 392 (100) [M⁺], 378 (24), 377 (80), 331 (24), 272 (30), 244 (32).

1-Methyl-4-(3',4'-dimethoxy-5'-nitrophenyl)-5-(3''-chlor-1''-methylindol-5''-yl)-imidazol
(318g)



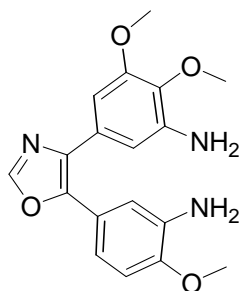
Summenformel: C₂₁H₁₉ClN₄O₄

Molekulargewicht: 426.86 g/mol

Eine Lösung aus *N*-Methyl-5-chlorindol-3-carbaldehyd (81 mg, 0.42 mmol) und 33% MeNH₂/Ethanol (260 µl, 2.10 mmol) in Ethanol (15 ml) wurde mit Essigsäure (150 µl, 2.63 mmol) versetzt und 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Verbindung **313c** (170 mg, 0.43 mmol), in DME (5 ml) gelöst, und wasserfreies K₂CO₃ (500 mg, 3.62 mmol) zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen, mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 120 mg (0.28 mmol, 67%); rotes Öl; *R_f* = 0.52 (Essigester/Methanol 95:5); *v*_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3118, 2940, 2830, 1528, 1507, 1478, 1357, 1263, 1239, 1111, 1060, 993, 863, 804, 730; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.42 (3 H, s, 1-NMe), 3.57 (3 H, s, 3'-OMe), 3.76 (3 H, s, 4'-OMe), 3.84 (3 H, s, 1''-NMe), 7.07 (1 H, s, 2''-H), 7.14 (1 H, dd, ³*J* 8.5 Hz, ⁴*J* 1.6 Hz, 6''-H), 7.3-7.4 (3 H, m, 2'-H, 6'-H, 7''-H), 7.54 (1 H, s, 2-H), 7.55 (1 H, d, ⁴*J* 1.6 Hz, 4''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 32.0 (1-NMe), 33.0 (1''-NMe), 55.9 (3'-OMe), 61.7 (4'-OMe), 104.6 (C-3''), 110.5 (C-6'), 113.0 (C-7''), 113.5 (C-2'), 120.4 (C-5''), 120.9 (C-4''), 124.8 (C-6''), 126.1 (C-5), 126.5 (C-2''), 130.5 (C-1'), 131.2 (C-3a''), 135.5 (C-7a''), 135.8 (C-4), 137.1 (C-2), 140.4 (C-4'), 144.6 (C-3'), 153.3 (C-5'); *m/z* (EI) 428 (38) [M⁺], 426 (100) [M⁺], 411 (26).

3.30.7. Synthese der 3'-Amino-substituierten Oxazole und Imidazole

4-(3'-Amino-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-amino-4''-methoxyphenyl)-oxazol (319a)

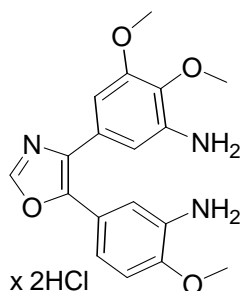


Summenformel: C₁₈H₁₉N₃O₄

Molekulargewicht: 341.33 g/mol

Verbindung **318a** (120 mg, 0.30 mmol), Ammoniumformiat (590 mg, 9.37 mmol) und Pd/C (5%, 180 mg) wurden in Methanol (20 ml) suspendiert. Die Suspension wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlung auf Raumtemperatur über Celite filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 70 mg (0.21 mmol, 70%); hellbrauner Feststoff; Smp. 63°C; $R_f = 0.55$ (Essigester); UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 285 (7720); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3457, 3361, 2935, 2834, 1613, 1587, 1515, 1428, 1378, 1222, 1175, 1137, 1105, 999, 843, 802, 760; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.73 (3 H, s, 5'-OMe), 3.80 (3 H, s, 4'-OMe), 3.82 (3 H, s, 4''-OMe), 3.9-4.0 (4 H, broad s, 2 x NH₂), 6.6-6.8 (3 H, m, 2''-H, 5''-H, 6'-H), 6.9-7.0 (2 H, m, 2'-H, 6''-H), 7.83 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 55.4 (4''-OMe), 55.6 (5'-OMe), 59.8 (4'-OMe), 102.1 (C-6'), 108.2 (C-2'), 110.1 (C-5''), 113.2 (C-2''), 117.6 (C-6''), 121.5 (C-1'), 128.1 (C-1''), 133.2 (C-4), 135.6 (C-4'), 136.1 (C-3''), 140.4 (C-3'), 145.7 (C-5), 147.6 (C-4''), 148.9 (C-2), 152.7 (C-5'); m/z (%) 343 (45), 341 (66) [M⁺], 326 (46), 298 (22), 197 (63), 91 (100), 57 (75).

4-(3'-Amino-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-amino-4''-methoxyphenyl)-oxazol-
bis(hydrochlorid) (**319a x 2HCl**)

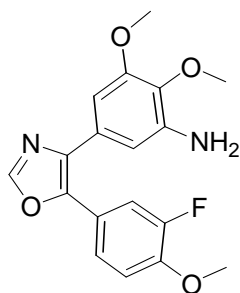


Summenformel: C₁₈H₂₁Cl₂N₃O₄

Molekulargewicht: 414.29 g/mol

Verbindung **319a** (60 mg, 0.18 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde aus Ethanol/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 28 mg (0.07 mmol, 39%); farbloser Feststoff; Smp. 227°C; UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 292 (11960); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 2837, 2553, 1633, 1567, 1518, 1495, 1376, 1270, 1142, 1102, 1052, 996, 934, 869, 839, 817, 760, 722; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.74 (3 H, s, 5'-OMe), 3.85 (3 H, s, 4''-OMe), 3.92 (3 H, s, 4'-OMe), 7.10 (1 H, s, 6'-H), 7.19 (1 H, s, 2'-H), 7.25 (1 H, d, ³*J* 8.7 Hz, 5''-H), 7.4-7.5 (1 H, m, 6''-H), 7.56 (1 H, d, ⁴*J* 2.1 Hz, 2''-H), 8.52 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 55.9 (4''-OMe), 56.2 (5'-OMe), 60.7 (4'-OMe), 108.9 (C-6'), 112.6 (C-2'), 113.1 (C-5''), 120.2 (C-2''), 120.6 (C-1''), 124.8 (C-6''), 125.4 (C-4'), 127.5 (C-1'), 128.9 (C-3''), 132.4 (C-4), 140.3 (C-3'), 144.3 (C-5), 151.2 (C-2), 151.6 (C-4''), 152.7 (C-5'); *m/z* (%) 341 (100) [M⁺ - 2HCl], 376 (72), 298 (25), 255 (12), 212 (7), 184 (7), 135 (8), 78 (11), 65 (6).

4-(3'-Amino-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-fluor-4''-methoxyphenyl)-oxazol (**319b**)

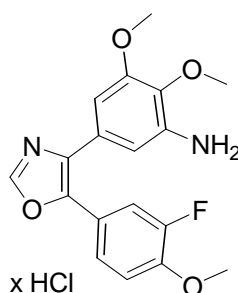


Summenformel: C₁₈H₁₇FN₂O₄

Molekulargewicht: 344.34 g/mol

Verbindung **318b** (150 mg, 0.40 mmol), Ammoniumformiat (590 mg, 9.37 mmol) und Pd/C (5%, 180 mg) wurden in Methanol (20 ml) suspendiert. Die Suspension wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde über Celite filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 100 mg (0.29 mmol, 73%); farbloses Öl; $R_f = 0.33$ (Essigester/*n*-Hexan 1:1); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3353, 3116, 3003, 2941, 2840, 1625, 1595, 1518, 1500, 1438, 1429, 1386, 1306, 1292, 1274, 1245, 1213, 1140, 1124, 1106, 1034, 1016, 991, 945, 891, 875, 857, 808, 760; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.72 (3 H, s, 4''-OMe), 3.80 (3 H, s, 5'-OMe), 3.8-3.9 (5 H, m, 4'-OMe, NH_2), 6.58 (1 H, d, 4J 1.9 Hz, 6'-H), 6.63 (1 H, d, 4J 1.9 Hz, 2'-H), 6.9-7.0 (1 H, s, $^3J_{\text{FH}}$ 17.5 Hz, 2''-H), 7.3-7.4 (2 H, m, 5''-H, 6''-H), 7.83 (1 H, s, 2-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 55.6 (5'-OMe), 56.1 (4''-OMe), 59.8 (4'-OMe), 102.0 (C-6'), 108.2 (C-2'), 113.2 (C-5''), 114.4 (C-2''), 114.7 (C-2''), 121.6 (C-1''), 121.7 (C-1''), 123.0 (C-6''), 127.6 (C-1'), 134.3 (C-4), 135.8 (C-3'), 140.7 (C-4'), 144.1 (C-5), 147.8 (C-4''), 147.9 (C-4''), 149.2 (C-2), 150.3 (C-3''), 152.8 (C-5'), 153.6 (C-3''); m/z (EI) 344 (100) [M^+], 329 (76), 301 (23), 258 (15), 242 (19), 155 (49).

4-(3'-Amino-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-fluor-4''-methoxyphenyl)-oxazol-hydrochlorid
(**319b x HCl**)



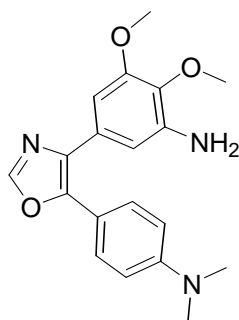
Summenformel: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2\text{O}_4$

Molekulargewicht: 380.80 g/mol

Verbindung **319b** (100 mg, 0.29 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand aus DCM/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 91 mg (0.24 mmol, 83%); farbloser Feststoff; Smp. 210°C; UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 293 (14080); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2841, 2603, 1571, 1515, 1500, 1464, 1444, 1419, 1377, 1280, 1256, 1108, 1067, 1022, 992, 865, 840, 819, 763; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.76 (3 H, s, 4''-OMe), 3.88 (6 H, s, 4'-OMe, 5'-OMe), 7.20 (1 H, d, 4J 1.9 Hz, 6'-H), 7.27 (1 H, d, 4J

1.9 Hz, 2'-H), 7.29 (1 H, s, $^3J_{\text{FH}}$ 17.2 Hz, 2''-H), 7.4-7.5 (2 H, m, 5''-H, 6''-H), 8.53 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 56.0 (5'-OMe), 56.2 (4''-OMe), 61.0 (4'-OMe), 110.4 (C-6'), 114.0 (C-5''), 114.4 (C-2'), 114.7 (C-2''), 120.4 (C-1''), 120.5 (C-1'), 124.0 (C-6''), 127.0 (C-3'), 127.6 (C-1'), 132.4 (C-4), 141.3 (C-4'), 144.1 (C-5), 147.8 (C-4''), 148.0 (C-4''), 149.7 (C-3''), 151.3 (C-2), 152.7 (C-5'), 153.0 (C-3''); m/z (EI) 344 (100) [M^+ - 2HCl], 329 (79), 301 (26), 258 (12), 242 (17), 155 (53).

4-(3'-Amino-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-N,N-dimethylaminophenyl)-oxazol (**319c**)

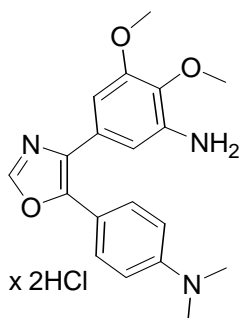


Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$

Molekulargewicht: 339.40 g/mol

Verbindung **318c** (100 mg, 0.27 mmol), Ammoniumformiat (590 mg, 9.37 mmol) und Pd/C (5%, 180 mg) wurden in Methanol (20 ml) suspendiert. Die Suspension wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt und nach Abkühlung auf Raumtemperatur über Celite filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 60 mg (0.18 mmol, 67%); farbloses Öl; R_f = 0.77 (Essigester/Methanol 95:5); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3427, 3295, 3189, 2927, 2820, 1617, 1583, 1523, 1512, 1445, 1426, 1382, 1363, 1327, 1278, 1227, 1190, 1146, 1105, 1057, 1005, 949, 842, 817; ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.96 (6 H, s, NMe_2), 3.76 (3 H, s, 5'-OMe), 3.82 (3 H, s, 4'-OMe), 6.6-6.8 (4 H, m, 2'-H, 6'-H, 2''-H, 6''-H), 7.49 (2 H, d, 3J 9.1 Hz, 3''-H, 5''-H), 7.82 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ 40.1 (NMe_2), 55.7 (5'-OMe), 59.9 (4'-OMe), 102.0 (C-6'), 108.0 (C-2'), 111.8 (C-3'', C-5''), 116.4 (C-1''), 128.0 (C-2'', C-6''), 128.5 (C-1'), 132.2 (C-4), 135.5 (C-3'), 140.4 (C-4'), 146.3 (C-5), 148.6 (C-2), 150.4 (C-4''), 152.8 (C-5'); m/z (%) 339 (82) [M^+], 324 (70), 296 (25), 253 (44), 159 (41), 148 (100), 133 (59), 119 (84), 78 (67), 42 (54).

4-(3'-Amino-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(4''-N,N-dimethylaminophenyl)-oxazol-
bis(hydrochlorid) (**319c x 2HCl**)

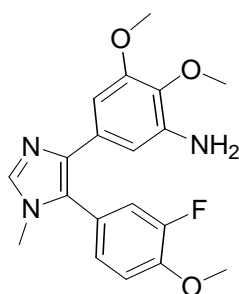


Summenformel: C₁₉H₂₃Cl₂N₃O₃

Molekulargewicht: 412.32 g/mol

Verbindung **319c** (58 mg, 0.17 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus DCM/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 70 mg (0.17 mmol, 100%); gelber Feststoff; Smp. 74°C; UV (MeOH) λ_{max} (ε) 327 (18200), 259 (16360); ν_{max} (ATR)/cm⁻¹: 3382, 2941, 2840, 2548, 1572, 1541, 1512, 1496, 1418, 1378, 1276, 1251, 1104, 1062, 991, 935, 870, 850; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.99 (6 H, s, NMe₂), 3.74 (3 H, s, 5'-OMe), 3.87 (3 H, s, 4'-OMe), 6.9-7.1 (2 H, m, 3''-H, 5''-H), 7.22 (1 H, d, ⁴J 1.9 Hz, 6'-H), 7.28 (1 H, d, ⁴J 1.9 Hz, 2'-H), 7.49 (2 H, d, ³J 8.9 Hz, 2''-H, 6''-H), 8.46 (1 H, s, 2-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*₆): δ 40.7 (NMe₂), 55.9 (5'-OMe), 61.0 (4'-OMe), 110.4 (C-6'), 113.8 (C-2'), 113.9 (C-3'', C-5''), 126.7 (C-1''), 128.0 (C-2'', C-6''), 128.2 (C-1'), 130.9 (C-4), 141.0 (C-4'), 145.9 (C-5), 149.4 (C-4''), 150.7 (C-2), 152.6 (C-5'); *m/z* (%) 339 (82) [M⁺ - 2HCl], 324 (70), 296 (25), 253 (44), 159 (41), 148 (100), 133 (59), 119 (84), 78 (67), 42 (54).

1-Methyl-4-(3'-amino-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-fluor-4-methoxyphenyl)-imidazol (**319d**)

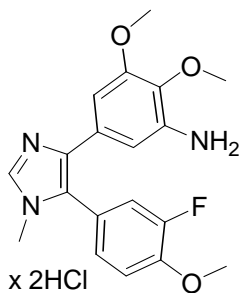


Summenformel: C₁₉H₂₀FN₃O₃

Molekulargewicht: 357.39 g/mol

Verbindung **318d** (120 mg, 0.31 mmol), Ammoniumformiat (590 mg, 9.37 mmol) und Pd/C (5%, 180 mg) wurden in Methanol (20 ml) suspendiert. Die Suspension wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde über Celite filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 80 mg (0.25 mmol, 81%); farbloses Harz; $R_f = 0.33$ (Essigester/Methanol 95:5); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3448, 3364, 2940, 2835, 1610, 1561, 1517, 1500, 1463, 1442, 1394, 1301, 1268, 1237, 1208, 1132, 1107, 1049, 1024, 1002, 892, 877, 848, 817, 761, 658; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.38 (3 H, s, NMe), 3.5-3.6 (2 H, s, NH_2), 3.59 (3 H, s, 5'-OMe), 3.72 (3 H, s, 4'-OMe), 3.87 (3 H, s, 4''-OMe), 6.47 (1 H, d, 4J 1.9 Hz, 6'-H), 6.48 (1 H, d, 4J 1.9 Hz, 2'-H), 6.9-7.1 (3 H, m, 2''-H, 5''-H, 6''-H), 7.45 (1 H, s, 2-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ 31.9 (NMe), 55.2 (5'-OMe), 56.1 (4''-OMe), 59.7 (4'-OMe), 100.1 (C-6'), 106.9 (C-2'), 113.5 (C-2''), 118.2 (C-5''), 118.4 (C-5''), 123.1 (C-1''), 123.2 (C-1'), 126.9 (C-5), 127.0 (C-6''), 127.1 (C-6'), 130.3 (C-1'), 134.6 (C-4), 137.0 (C-2), 138.1 (C-3'), 140.0 (C-4'), 147.7 (C-4''), 147.9 (C-4''), 150.5 (C-3''), 152.4 (C-5'), 153.7 (C-3''); m/z (%) 358 (57), 357 (93) [M^+], 343 (75), 342 (100), 282 (47), 243 (51), 229 (50), 200 (42), 158 (34), 42 (72).

1-Methyl-4-(3'-amino-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-fluoro-4-methoxyphenyl)-imidazol-bis(hydrochlorid) (319d x 2HCl)



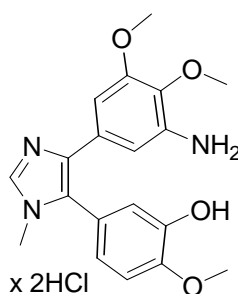
Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}_3$

Molekulargewicht: 430.31 g/mol

Verbindung **319d** (80 mg, 0.25 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 90 mg (0.21 mmol, 84%); farbloser Feststoff; Smp. 214-217°C; UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 270 (11100); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 2969, 2323, 1625, 1555, 1526, 1494, 1473, 1422, 1341, 1305, 1278, 1242, 1178, 1131, 1112, 1061, 1025, 974, 858, 825, 763; $^1\text{H-$

NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.63 (3 H, s, NMe), 3.77 (3 H, s, 5'-OMe), 3.78 (3 H, s, 4'-OMe), 3.92 (3 H, s, 4''-OMe), 6.66 (1 H, s, 6'-H), 7.05 (1 H, s, 2'-H), 7.2- 7.3 (1 H, m, 6''-H), 7.35 (1 H, s, $^3J_{\text{FH}}$ 17.3 Hz, 2''-H), 7.47 (1 H, d, 3J 12.0 Hz, 5''-H), 9.37 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 34.0 (NMe), 55.0 (5'-OMe), 56.2 (4''-OMe), 60.3 (4'-OMe), 111.4 (C-2'), 114.7 (C-2''), 117.6 (C-1''), 117.7 (C-1'), 118.2 (C-5''), 118.5 (C-5'), 122.6 (C-5), 128.1 (C-6''), 128.5 (C-4), 129.0 (C-1'), 135.4 (C-2), 140.0 (C-4'), 148.7 (C-4''), 148.8 (C-4'), 149.8 (C-3''), 152.6 (C-5'), 153.0 (C-3'); m/z (%) 358 (63), 357 (96) [M^+ - 2HCl], 343 (79), 342 (100), 284 (37).

1-Methyl-4-(3'-amino-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-hydroxy-4-methoxyphenyl)-imidazol-bis(hydrochlorid) (319e x 2HCl)



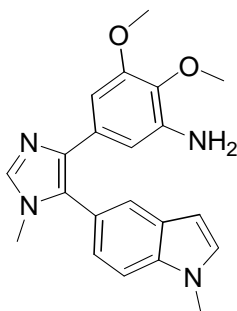
Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$

Molekulargewicht: 355.39 g/mol

Verbindung **318e** (120 mg, 0.31 mmol), Ammoniumformiat (590 mg, 9.37 mmol) und Pd/C (5%, 180 mg) wurden in Methanol (20 ml) suspendiert. Die Suspension wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde über Celite filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60, Essigester/Methanol 95:5, $R_f = 0.25$) gereinigt. Die dadurch erhaltene Verbindung **319e** wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 70 mg (0.16 mmol, 53%); farbloser Feststoff; Smp. 218°C (zers.); UV (MeOH) λ_{max} (ϵ) 275 (11300); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3032, 2967, 2522, 1620, 1590, 1534, 1508, 1432, 1328, 1292, 1251, 1211, 1135, 1109, 1051, 1026, 992, 855, 813, 766; ^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.61 (3 H, s, NMe), 3.73 (3 H, s, 5'-OMe), 3.77 (3 H, s, 4'-OMe), 3.83 (3 H, s, 4''-OMe), 6.75 (1 H, d, 4J 1.7 Hz, 6'-H), 6.8-7.0 (3 H, m, 2'-H, 2''-H, 6''-H), 7.09 (1 H, d, 3J 8.5 Hz, 6''-H), 9.33 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 33.9 (NMe), 55.6 (5'-OMe), 55.9 (4''-OMe), 60.3 (4'-OMe), 109.5

(C-2'), 112.7 (C-2''), 117.5 (C-1''), 122.1 (C-6''), 122.8 (C-5), 128.2 (C-4), 129.9 (C-1'), 135.2 (C-2), 147.1 (C-4'), 149.3 (C-4''), 152.6 (C-5'); m/z (%) 356 (33), 355 (85) [$M^+ - 2HCl$], 341 (42), 340 (100).

1-Methyl-4-(3'-amino-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(N-methylindol-5''-yl)-imidazol (319f)

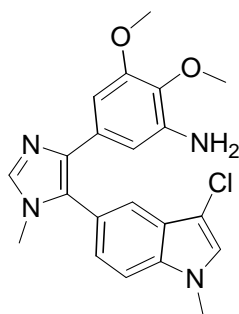


Summenformel: $C_{21}H_{22}N_4O_2$

Molekulargewicht: 362.43 g/mol

Verbindung **318f** (130 mg, 0.33 mmol), Ammoniumformiat (590 mg, 9.37 mmol) und Pd/C (5%, 180 mg) wurden in Methanol (20 ml) suspendiert. Die Suspension wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde über Celite filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselgel 60) gereinigt. Ausbeute: 90 mg (0.25 mmol, 75%); gelbes Öl; $R_f = 0.11$ (Essigester/Methanol 95:5); ν_{max} (ATR)/ cm^{-1} : 3349, 2936, 2828, 1591, 1510, 1421, 1327, 1226, 1138, 1109, 1000, 846, 808, 768, 725; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.27 (3 H, s, 1-NMe), 3.40 (3 H, s, 5'-OMe), 3.55 (3 H, s, 4'-OMe), 3.83 (3 H, s, 1''-NMe), 6.19 (1 H, d, 4J 1.9 Hz, 6'-H), 6.46 (1 H, dd, 4J 3.1 Hz, 4J 0.8 Hz, 3''-H), 6.59 (1 H, d, 4J 1.9 Hz, 2'-H), 7.10 (1 H, dd, 3J 8.5 Hz, 4J 1.5 Hz, 6''-H), 7.38 (1 H, d, 4J 3.1 Hz, 2''-H), 7.5-7.6 (2 H, m, 4''-H, 6''-H), 7.69 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 31.7 (1-NMe), 32.6 (1''-NMe), 54.7 (5'-OMe), 59.0 (4'-OMe), 99.2 (C-3''), 100.7 (C-6'), 106.3 (C-2'), 110.0 (C-7''), 120.9 (C-5''), 122.6 (C-4''), 123.7 (C-6''), 128.2 (C-1'), 130.4 (C-5), 130.9 (C-3a''), 133.2 (C-7a''), 136.1 (C-4), 136.8 (C-2), 141.2 (4'-OMe), 151.8 (5'-OMe); m/z (%) 363 (27), 362 (100) [M^+], 348 (33), 347 (97), 287 (29), 248 (28), 42 (28).

1-Methyl-4-(3'-amino-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-chlor-1''-methylindol-5''-yl)-imidazol
(**319g**)

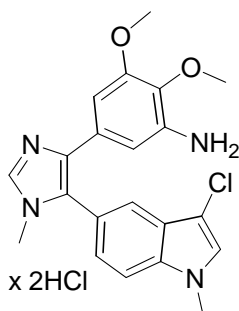


Summenformel: C₂₁H₂₁ClN₄O₂

Molekulargewicht: 396.88 g/mol

Analog zur Synthese von **315e** wurde Verbindung **318g** (120 mg, 0.28 mmol) in THF (7.5 ml) gelöst und durch Zugabe von Zn-Pulver (90 mg, 1.39 mmol) und konz. HCl (200 µl) in THF (1 ml) reduziert. Ausbeute: 70 mg (0.18 mmol, 64%); farbloses Öl; $R_f = 0.44$ (Essigester/Methanol 95:5); ν_{\max} (ATR)/cm⁻¹: 3359, 3113, 2934, 2825, 1613, 1593, 1511, 1480, 1447, 1423, 1396, 1336, 1239, 1224, 1139, 1109, 1000, 974, 907, 864, 803, 726; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.39 (3 H, s, 1-NMe), 3.52 (3 H, s, 5'-OMe), 3.70 (3 H, s, 4'-OMe), 3.74 (3 H, s, 1''-NMe), 6.50 (1 H, d, ⁴J 1.9 Hz, 6'-H), 6.58 (1 H, d, ⁴J 1.9 Hz, 2'-H), 7.05 (1 H, s, 2''-H), 7.16 (1 H, dd, ³J 8.5 Hz, ⁴J 1.6 Hz, 6''-H), 7.32 (1 H, d, ³J 8.5 Hz, 7''-H), 7.50 (1 H, s, 2-H), 7.58 (1 H, d, ⁴J 1.6 Hz, 4''-H); ¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ 32.0 (1-NMe), 33.0 (1''-NMe), 55.3 (5'-OMe), 59.7 (4'-OMe), 101.0 (C-6'), 104.6 (C-3''), 106.8 (C-2'), 110.1 (C-7''), 120.6 (C-4''), 122.1 (C-5''), 125.5 (C-6''), 125.9 (C-3a''), 126.1 (C-2''), 129.1 (C-5), 130.8 (C-1'), 134.5 (C-4), 135.6 (C-7a''), 136.6 (C-2), 137.6 (C-3'), 139.8 (C-4'), 152.4 (C-5'); m/z (EI) 398 (19) [M⁺], 396 (56) [M⁺], 383 (37), 381 (100), 321 (11), 282 (12), 42 (23).

1-Methyl-4-(3'-amino-4',5'-dimethoxyphenyl)-5-(3''-chlor-1''-methyldol-5''-yl)-imidazol-bis(hydrochlorid) (319g x 2HCl)



Summenformel: $C_{21}H_{23}Cl_3N_4O_2$

Molekulargewicht: 469.80 g/mol

Verbindung **319g** (70 mg, 0.18 mmol) wurde in DCM (5 ml) gelöst und mit 3M HCl/Dioxan (1 ml) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol/*n*-Hexan umkristallisiert. Ausbeute: 62 mg (0.13 mmol, 72%); brauner Feststoff; Smp. >300°C (zers.); UV (MeOH) λ_{\max} (ϵ) 224 (30100); ν_{\max} (ATR)/ cm^{-1} : 3356, 2830, 2570, 1623, 1554, 1498, 1456, 1423, 1408, 1332, 1284, 1272, 1237, 1145, 1112, 1064, 991, 973, 857, 804; 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 3.61 (1-NMe), 3.63 (5'-OMe), 3.73 (4'-OMe), 3.89 (1''-NMe), 6.52 (1 H, s, 6'-H), 6.79 (1 H, s, 2'-H), 7.30 (1 H, dd, 3J 8.5 Hz, 4J 1.6 Hz, 6''-H), 7.6-7.8 (3 H, m, 2''-H, 4''-H, 7''-H), 9.35 (1 H, s, 2-H); ^{13}C -NMR (75.5 MHz, DMSO- d_6): δ 33.0 (1-NMe), 34.0 (1''-NMe), 55.7 (5'-OMe), 60.0 (4'-OMe), 102.7 (C-3''), 111.7 (C-6'), 117.0 (C-5''), 120.3 (C-4''), 122.8 (C-5), 124.6 (C-6''), 125.1 (C-3a''), 128.0 (C-2''), 128.9 (C-4), 130.4 (C-1'), 135.1 (C-2), 136.0 (C-7a''), 152.5 (C-5'); m/z (EI) 396 (42) [M^+ -2HCl], 383 (45), 381 (78), 331 (21), 160 (100), 57 (59), 41 (65).

4. Literaturverzeichnis

- [1] R. Porter: Die Kunst des Heilens – Eine medizinische Geschichte der Menschheit von der Antike bis heute. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg – Berlin, **2003**, 575-581.
- [2] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. und das RKI: Krebs in Deutschland. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe, Saarbrücken, **2006**, 13-15.
- [3] G. Krauss: Biochemistry of signal transduction and regulation. 2. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 420-454.
- [4] J. Piekalkiewicz: Der Zweite Weltkrieg. Manfred Pawlak-Verlagsgesellschaft mbH, Herrsching, **1986**, 854-857.
- [5] B. Rosenberg: Platinum complexes for the treatment of cancer: Why the search goes on. in B. Lippert (Hrsg.): Cisplatin – chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug. Verlag Helvetica Chimica Acta, Zürich, **1999**, 3-27.
- [6] M. Galanski, B. K. Keppler: Tumورهemmende Metallverbindungen – Entwicklung, Bedeutung und Perspektiven. *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, *35*, 118-123.
- [7] D. Steinhilber, M. Schubert-Zsilavec, H. J. Roth: Medizinische Chemie – Targets und Arzneistoffe. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, **2005**, 461-502.
- [8] F. A. Shepherd, J. Rodrigues-Pereira, T. Ciuleanu, E. H. Tan, V. Hirsh, S. Thongprasert, D. Campos, S. Maoleekoonpiroj, M. Smylie, R. Martins, M. van Kooten, M. Dediu, B. Findlay, D. Tu, D. Johnston, A. Bezjak, G. Clark, P. Santabárbara, L. Seymour: Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **2005**, *353*, 123-132.
- [9] W. Voigt, A. Dietrich, H.-J. Schmoll: Cisplatin und seine Analoga – Übersicht über den Entwicklungsstatus und klinischen Einsatz. *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, *35*, 134-143.
- [10] C. Orvig, M. J. Abrams: Medicinal inorganic chemistry: Introduction. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2201-2203.
- [11] W. Kaim, B. Schwederski: Bioanorganische Chemie. B. G. Teubner, Stuttgart, 2. Auflage, **1995**, 369-382.
- [12] S. C. Dhara: A rapid method for the synthesis of *cis*-[Pt(NH₃)₂Cl₂]. *Indian J. Chem.* **1970**, *8*, 193-194.
- [13] G. Natile: Insight in the role of proteins in the cellular uptake and processing of cisplatin and related compounds. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12* (Suppl. 1), S14 (SL020).
- [14] S. J. Lippard, E. R. Jamieson: Structure, recognition and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2467-2498.

- [15] I. Ott, R. Gust: Medizinische Chemie der Platinkomplexe. *Pharm. Unserer Zeit* **2006**, *35*, 124-133.
- [16] M. A. Fuertes, C. Alonso, J. M. Pérez: Biochemical modulation of cisplatin mechanisms of action: Enhancement of antitumor activity and circumvention of drug resistance. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 645-662.
- [17] Y. Kidani, K. Inagaki, M. Iigo, A. Hoshi, K. Kuretani: Antitumor activity of 1,2-diaminocyclohexane-platinum complexes against sarcoma-180 ascites form. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1315-1318.
- [18] S. Zhang, K. S. Lovejoy, J. E. Shima, L. L. Lagpacan, Y. Shu, A. Lapuk, Y. Chen, T. Komori, J. W. Gray, X. Chen, S. J. Lippard, K. M. Giacomini: Organic cation transporters are determinants of oxaliplatin cytotoxicity. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 8847-8857.
- [19] A. R. Battle, R. Choi, D. E. Hibbs, T. W. Hambley: Platinum(IV) analogues of AMD473 (*cis*-[PtCl₂(NH₃)(2-picoline)]): Preparative, structural and electrochemical studies. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 6317-6322.
- [20] E. Wong, C. M. Giandomenico: Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2451-2466.
- [21] Web-link: www.poniard.com (März 2008).
- [22] C. M. Giandomenico, M. J. Abrams, B. A. Murrer, J. F. Vollano, M. I. Rheinheimer, S. B. Wyer, G. E. Bossard, J. D. Higgins III: Carboxylation of kinetically inert platinum(IV) hydroxy complexes. An entrée into orally active platinum(IV) antitumor agents. *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 1015-1021.
- [23] J. J. Criado, M. F. Domínguez, M. Medarde, E. R. Fernández, R. I. R. Macías, J. J. G. Marín: Structural characterization, kinetic studies, and in vitro biological activity of new *cis*-diamminebis-cholyglycinate(*O,O'*) Pt(II) and *cis*-diamminebis-ursodeoxycholate(*O,O'*) Pt(II) complexes. *Bioconjugate Chem.* **2000**, *11*, 167-174.
- [24] R. Paschke, J. Kalbitz, C. Paetz: Novel spacer linked bile acid-cisplatin compounds as a model for specific drug delivery, synthesis and characterization. *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *304*, 241-249.
- [25] G. Mestroni, E. Alessio, G. Sava: New salts of anionic complexes of Ru(III), as antimetastatic and antineoplastic agents. PCT Int. Appl. WO 9800431, 1998.
- [26] W. H. Ang, P. J. Dyson: Classical and non-classical ruthenium-based anticancer drugs: Towards targeted chemotherapy. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 4003-4018.
- [27] P. J. Dyson, G. Sava: Metal-based antitumor drugs in the post-genomic era. *Dalton Trans.* **2006**, 1929-1933.

- [28] K. G. Lipponer, E. Vogel, B. K. Keppler: Synthesis, characterization and solution chemistry of indazolium *trans*-tetrachlorobis(indazole)ruthenate(III), a new anticancer ruthenium complex. IR, UV, NMR, HPLC, investigations and antitumor activity. Crystal structures of 1-methylindazolium *trans*-tetrachlorobis-(1-methylindazole)ruthenate(III) and its hydrolysis product *trans*-monoquatrichlorobis(1-methylindazole)ruthenate(III). *Metal-Based Drugs* **1996**, *3*, 243-260.
- [29] R. E. Morris, R. E. Aird, P. del Socorro Murdoch, H. Chen, J. Cummings, N. D. Hughes, S. Parsons, A. Parkin, G. Boyd, D. I. Jodrell, P. J. Sadler: Inhibition of cancer cell growth by ruthenium(II) arene complexes. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3616-3621.
- [30] A. Habtemariam, M. Melchart, R. Fernández, S. Parsons, I. D. H. Oswald, A. Parkin, F. P. A. Fabbiani, J. E. Davidson, A. Dawson, R. E. Aird, D. I. Jodrell, P. J. Sadler: Structure-activity relationships for cytotoxic ruthenium(II) arene complexes containing N,N-, N,O- and O,O-chelating ligands. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6858-6868.
- [31] S. J. Berners-Price: The mitochondrial cell death pathway as a target for gold and other metal based antitumour compounds. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12* (Suppl. 1), S7 (KL01).
- [32] M. Barceló-Oliver, Á. Garcia-Raso, Á. Terrón, E. Molins, M. J. Prieto, V. Moreno, J. Martínez, V. Lladó, I. López, A. Gutiérrez, P. V. Escribá: Synthesis and mass spectroscopy kinetics of a novel ternary copper(II) complex with cytostatic activity against cancer cells. *J. Inorg. Biochem.* **2007**, *101*, 649-659.
- [33] M. Barceló-Oliver, A. Garcia-Raso, A. Terrón, E. Molins, M. J. Prieto, V. Moreno, J. Martínez, A. Gutiérrez, V. Lladó, I. López, P. V. Escribá: Can copper complexes present anticancer activity? *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12* (Suppl. 1), S24 (P007).
- [34] L. Ruiz-Azuara, I. Gracia-Mora, F. Carvallo, R. Alemón, A. Constantino: A new type of anticancer copper based drugs, Casiopeínas: Activity and mechanisms of action. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12* (Suppl. 1), S14-S15 (SL023).
- [35] I. Fichtner, C. Pampillon, N. J. Sweeney, K. Strohhfeldt, M. Tacke: Antitumor activity of titanocene Y in xenografted Caki-1 tumors in mice. *Anti-cancer Drugs* **2006**, *17*, 333-336.
- [36] Y. Wang, W. Zhang, Y. Li, L. Ye, G. Yang: X-ray crystal structure of gallium tris-(8-hydroxyquinoline): Intermolecular π - π -stacking interactions in the solid state. *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 530-532.
- [37] A. Rompel, A. E. Mijovilovich, W. Meyer-Klaucke, R. Eichinger, M. A. Jakupec, B. K. Keppler: XAS investigation of the Ga coordination sphere in solution and in cancer cells treated with KP46. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12* (Suppl. 1), S14 (SL022).

- [38] F. A. Hart, F. P. Laming: Complexes of 1,10-phenanthroline with lanthanide chlorides and thiocyanates. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1964**, 26, 579-585.
- [39] W. Berger, P. Heffeter, M. A. Jakupec, M. Micksche, B. K. Keppler: Impact of drug resistance mechanisms on the anticancer activity of new metal compounds. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, 12 (Suppl. 1), S9 (SL002).
- [40] L. Panasci, J.-P. Paiement, G. Christodouloupolos, A. Belenkov, A. Malapetsa, R. Aloyz: Chlorambucil drug resistance in chronic lymphocytic leukemia: The emerging role of DNA repair. *Clin. Cancer Res.* **2001**, 7, 454-461.
- [41] H. Beyer: Lehrbuch der organischen Chemie. 23. Auflage, S. Hirzel Verlag Stuttgart – Leipzig, **1998**, 172-173.
- [42] P. G. Paraldi, P. Cozzi, N. Mongelli, R. Romagnoli, G. Spalluto: Novel benzoyl nitrogen mustard derivatives of pyrazole analogues of distamycin A: synthesis and antileukemic activity. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 251-262.
- [43] A. Katsoulas, Z. Rachid, F. Brahimi, J. McNamee, B. J. Jean-Claude: Cytogenetics and mechanism of action of AK04: a novel nitrogen mustard targeted to bcr-abl. *Leukemia Res.* **2005**, 29, 565-572.
- [44] S. L. Matheson, J. McNamee, B. J. Jean-Claude: Differential responses of EGFR/AGT-expressing cells to the „combi-triazene“ SMA41. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2003**, 51, 11-20.
- [45] J. Domarkas, F. Dudit, C. Williams, Q. Quiyu, R. Banerjee, F. Brahimi, B. J. Jean-Claude: The combi-targeting concept: Synthesis of stable nitrosoureas designed to inhibit the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3544-3552.
- [46] K. Hiller, M. F. Melzig: Lexikon der Arzneipflanzen und Drogen, Teil 2. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg – Berlin, **2003**, 79.
- [47] H. A. Seow, P. G. Penketh, R. P. Baumann, A. C. Sartorelli: Bioactivation and resistance to mitomycin C. *Methods Enzymol.* **2004**, 382, 221-233.
- [48] D. L. Boger, C. W. Boyce, R. M. Garbaccio, J. A. Goldberg: CC-1065 and the Duocarmycins: Synthetic studies. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 787-828.
- [49] S. K. Sharma, G. Jia, J. W. Lown: Novel cyclopropylindole conjugates and dimers: Synthesis and anticancer evaluation. *Curr. Med. Chem. – Anti-Cancer Agents* **2001**, 1, 27-45.
- [50] Y. Wang, L. Li, W. Ye, Z. Tian, W. Jiang, H. Wang, S. C. Wright, J. W. Larrick: CC-1065 analogues bearing different DNA-binding subunits: Synthesis, antitumor activity, and preliminary toxicity studies. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 634-637.

- [51] M. Anchel, A. Hervey, W. J. Robbins: Antibiotic substances from *Basidiomycetes*. VII. *Clitocybe illudens*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1950**, *36*, 300.
- [52] T. McMorris: Discovery and development of sesquiterpenoid derived hydroxymethylacylfulvene: A new anticancer drug. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 881-886.
- [53] N. Senzer, J. Arsenau, D. Richards, B. Berman, J. R. MacDonald, S. Smith: Irofulven demonstrates clinical activity against metastatic hormone-refractory prostate cancer in a phase 2 single-agent trial. *Am. J. Clin. Oncol.* **2005**, *28* (1), 36-42.
- [54] S. G. Eckhardt, S. D. Baker, C. D. Britten, M. Hidalgo, L. Siu, L. A. Hammond, M. A. Villalona-Calero, S. Felton, R. Drengler, J. G. Kuhn, G. M. Clark, S. L. Smith, J. R. MacDonald, C. Smith, J. Moczygemba, S. Weitman, D. D. von Hoff, E. K. Rowinsky: Phase I and pharmacokinetic study of irofulven, a novel mushroom-derived cytotoxin, administered for five consecutive days every four weeks in patients with advanced solid malignancies. *J. Clin. Oncol.* **2000**, *18* (24), 4086-4097.
- [55] W. J. Berg, L. Schwartz, R. Yu, M. Mazumdar, R. J. Motzer: Phase II trial of irofulven (6-hydroxymethylacylfulvene) for patients with advanced renal cell carcinoma. *Invest. New Drugs* **2001**, *19* (4), 317-320.
- [56] W. Yeo, M. Boyer, H. C. Chung, S. Y. K. Ong, R. Kim, B. Zee, B. Ma, K. C. Lam, F. K. F. Mo, E. K. W. Ng, R. Ho, S. Clarke, J. K. Roh, P. Beale, S. Y. Rha, H. C. Jeung, R. Soo, B. C. Goh, A. T. C. Chan: Irofulven as first line therapy in recurrent or metastatic gastric cancer: a phase II multicenter study by the Cancer Therapeutics Research Group (CTRG). *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2007**, *59* (3), 295-300.
- [57] M. V. Seiden, A. N. Gordon, D. C. Bodurka, U. A. Matulonis, R. T. Penson, E. Reed, D. S. Alberts, G. Weems, M. Cullen, W. P. III. McGuire: A phase II study of irofulven in women with recurrent and heavily pretreated ovarian cancer. *Gyn. Oncol.* **2006**, *101* (1), 55-61.
- [58] R. J. Schilder, J. A. Blessing, M. L. Pearl, P. G. Rose: Evaluation of irofulven (MGI-114) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Invest. New Drugs* **2004**, *22* (3), 343-349.
- [59] J. E. Dowell, D. H. Johnson, J. S. Rogers, Y. Shyr, N. McCullough, P. Krozely, R. F. de Vore: A phase II trial of 6-hydroxymethylacylfulvene (MGI-114, irofulven) in patients with advanced non-small cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Invest. New Drugs* **2001**, *19* (1), 85-88.
- [60] M. S. Lee, N. Gupta, R. T. Penson, J. Loewenstein, M. S. Wepner, M. V. Seiden, A. H. Milam: Cone damage in patients receiving high-dose irofulven treatment. *Arch. Ophthalmol.* **2005**, *123* (1), 29-34.

- [61] L. Stryer: Biochemie. 4. Auflage, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg – Berlin – Oxford, **1999**, 425-431.
- [62] P. Nuhn: Naturstoffchemie. 3. Auflage, S. Hirzel Verlag, Stuttgart – Leipzig, 1997, 540-541 und 663-664.
- [63] T. Brown, H. Holt Jr., M. Lee: Synthesis of biologically active heterocyclic stilbene and chalcone analogs of combretastatin. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, *2*, 1-51.
- [64] K. Hiller, M. F. Melzig: Lexikon der Arzneipflanzen und Drogen, Teil 1. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg – Berlin, **2003**, 208-209.
- [65] G. R. Pettit, C. M. Cragg, D. L. Herald, J. M. Schmidt, P. Lohavanijaya: Antineoplastic agents. 84. Isolation and structure of combretastatin. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1374-1376.
- [66] G. R. Pettit, S. B. Singh, M. L. Niven, E. Hamel, J. M. Schmidt: Antineoplastic agents. Part 123. Isolation, structure and synthesis of combretastatin A-1 and B-1, potent new inhibitors of microtubule assembly, derived from *Combretum caffrum*. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 119-131.
- [67] G. R. Pettit, S. B. Singh, E. Hamel, C. M. Lin, D. S. Alberts, D. Garcia-Kendall: Isolation and structure of the strong cell growth and tubulin inhibitor combretastatin A-4. *Experientia* **1989**, *45*, 209-211.
- [68] V. Srivastava, A. S. Negi, J. K. Kumar, M. M. Gupta, S. P. S. Khanuja: Plant-based anticancer molecules: A chemical and biological profile of some important leads. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5892-5908.
- [69] G. C. Tron, T. Pirali, G. Sorba, F. Pagliai, S. Busacca, A. A. Genazzani: Medicinal chemistry of combretastatin A4: Present and future directions. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3033-3044.
- [70] P. Nathan, I. Judson, A. Padhani, A. Harris, R. Sinha, J. Boxall, N. Fisher, J. Taylor, D. Collins, H. Connors, D. Chaplin, G. Rustin: A phase I study of the safety, tolerability and antitumor activity of escalating doses of combretastatin A4 phosphate (CA4P) given in combination with bevacizumab to subjects with advanced solid tumors – interim results. European School of Haematology's International Conference on Vascular Targeted Therapies in Oncology, October 2007, Mandelieu, France (www.oxigene.com).
- [71] L. Vincent, P. Kermani, L. M. Young, J. Cheng, F. Zhang, K. Shido, G. Lam, H. Bompais-Vincent, Z. Zhu, D. J. Hivklyn, P. Bohlen, D. J. Chaplin, C. May, S. Rafii: Combretastatin A4 phosphate induces rapid regression of tumor neovessels and growth through interference with vascular endothelial-cadherin signaling. *J. Clin. Invest.* **2005**, *115*, 2992-3006.

- [72] C. Kanthou, G. M. Tozer: The tumor vascular targeting agent combretastatin A-4 phosphate induces reorganization of the actin cytoskeleton and early membrane blebbing in human endothelial cells. *Blood* **2002**, *99*, 2060-2069.
- [73] Web-link: www.oxigene.com (März 2008).
- [74] S. A. Hill, G. M. Tozer, G. R. Pettit, D. J. Chaplin: Preclinical evaluation of the antitumor activity of the novel vascular targeting agent Oxi4503. *Anticancer Res.* **2002**, *22*, 1453-1458.
- [75] L. K. Folkes, M. Christlieb, M. R. L. Stratford, P. Wardman: Oxidative metabolism of combretastatin A-1 produces quinone intermediates with the potential to bind to nucleophiles and to enhance oxidative stress via free radicals. *Chem. Res. Toxicol.* **2007**, *20*, 1885-1894.
- [76] M. Cushman, D. Nagarathnam, D. Gopal, H.-M. He, C. M. Lin, E. Hamel: Synthesis and evaluation of analogues of (Z)-1-(4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethene as potential cytotoxic and antimetabolic agents. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2293-2306.
- [77] T. Hatanaka, K. Fujita, K. Ohsumi, R. Nakagawa, Y. Fukuda, Y. Nihei, Y. Suga, Y. Akiyama, T. Tsuji: Novel B-ring modified combretastatin analogues: Syntheses and antineoplastic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3371-3374.
- [78] K. A. Monk, R. Siles, M. B. Hadimani, B. E. Mugabe, J. F. Ackley, S. W. Studerus, K. Edvardsen, M. L. Trawick, C. M. Garner, M. R. Rhodes, G. R. Pettit, K. G. Pinney: Design, synthesis, and biological evaluation of combretastatin nitrogen-containing derivatives as inhibitors of tubulin assembly and vascular disrupting agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3231-3244.
- [79] R. Siles, J. F. Ackley, M. B. Hadimani, J. J. Hall, B. E. Mugabe, R. Guddneppanavar, K. A. Monk, J.-C. Chapuis, G. R. Pettit, D. J. Chaplin, K. Edvardsen, M. L. Trawick, C. M. Garner, K. G. Pinney: Combretastatin dinitrogen-substituted stilbene analogues as tubulin-binding and vascular-disrupting agents. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 313-320.
- [80] G. R. Pettit, M. D. Minardi, H. J. Rosenberg, E. Hamel, M. C. Bibby, S. W. Martin, M. K. Jung, R. K. Pettit, T. J. Cuthbertson, J.-C. Chapuis: Antineoplastic agents. 509. Synthesis of fluorcombstatin phosphate and related 3-halostilbenes. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1450-1458.
- [81] L. Wang, K. W. Woods, Q. Li, K. J. Barr, R. W. McCroskey, S. M. Hannick, L. Gherke, R. B. Credo, Y.-H. Hui, K. Marsh, R. Warner, J. Y. Lee, N. Zielinski-Mozng, D. Frost, S. H. Rosenberg, H. L. Sham: Potent, orally active heterocycle-based combretastatin A-4 analogues: Synthesis structure-activity relationship, pharmacokinetics, and in vivo antitumor activity evaluation. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1697-1711.

- [82] G. R. Pettit, B. Toki, D. L. Herald, P. Verdier-Pinard, M. R. Boyd, E. Hamel, R. K. Pettit: Antineoplastic agents. 379. Synthesis of phenstatin phosphate. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1688-1695.
- [83] S. Ducki, R. Forrest, J. A. Hadfield, A. Kendall, N. J. Lawrence, A. T. McGown, D. Rennison: Potent antimetabolic and cell growth inhibitory properties of substituted chalcones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1051-1056.
- [84] H. Chandru, A. C. Sharada, B. K. Bettadiah, C. S. A. Kumar, K. S. Rangappa, Sunila, K. Jayashree: In vivo growth inhibitory and anti-angiogenic effects of synthetic novel dienone cyclopropoxy curcumin analogs on mouse Ehrlich ascites tumor. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 7696-7703.
- [85] L. D. Chiaradia, R. dos Santos, C. E. Vitor, A. A. Vieira, P. C. Leal, R. J. Nunes, J. B. Calixto, R. A. Yunes: Synthesis and pharmacological activity of chalcones derived from 2,4,6-trimethoxyacetophenone in RAW 264.7 cells stimulated by LPS: Quantitative structure-activity relationships. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 658-667.
- [86] X.-L. Liu, H.-W. Tee, M.-L. Go: Functionalized chalcones as selective inhibitors of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 171-180.
- [87] A. Séné, G. Bérubé, R. C.-Gaudreault: Synthesis and preliminary in vitro cytotoxic activity of novel cisplatin and carboplatin analogues. *Drug Des. Discov.* **1998**, *15*, 277-285.
- [88] B. Biersack: Neue Cisplatin-Analoga und Versuche zur Synthese von Konjugaten mit Cyclopropan-Alkylantien. Diplomarbeit, Universität Bayreuth, **2004**.
- [89] H. Vorbrüggen, K. Krolikiewicz: Trimethylsilanol as leaving group; III. A simple one-step conversion of aromatic heterocyclic *N*-oxides to α -cyano aromatic *N*-heterocycles. *Synthesis* **1983**, 316-319.
- [90] A. Golebiowski, U. Jacobsson, J. Jurczak: High pressure approach to the total synthesis of 6-*epi*-D-purpurosamine B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3063-3066.
- [91] R. Houssin, J.-L. Bernier, J.-B. Hélichart: A convenient and general method for the preparation of tert.-butoxycarbonylaminoalkanenitriles and their conversion to mono-tert.-butoxycarbonylalkanediamines. *Synthesis* **1988**, 259-261.
- [92] J. Inanaga, K. Hirata, H. Saki, T. Katsuki, M. Yamaguchi: A rapid esterification by means of mixed anhydride and its application to large-ring lactonization. *Bull. Chem. Pharm. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993.
- [93] R. Schobert, B. Biersack: *cis*-Dichloroplatinum(II) complexes with aminomethyl-nicotinate and -isonicotinate ligands. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 3369-3376

- [94] S. Moradell, J. Lorenzo, A. Rovira, S. van Zutphen, F. X. Aviles, V. Moreno, R. de Llorens, M. A. Martinez, J. Reedijk, A. Llobet: Water-soluble platinum(II) complexes of diamine chelating ligands bearing amino-acid type substituents: The effect of the linked amino acid and the diamine chelate ring size on antitumor activity, and interactions with 5'-GMP and DNA. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 1933-1946.
- [95] R. Schobert, B. Biersack, A. Dietrich, A. Grotemeier, T. Müller, B. Kalinowski, S. Knauer, W. Voigt, R. Paschke: Monoterpenes as drug shuttles: Cytotoxic (6-aminomethylnicotinate)dichloridoplatinum(II) complexes with potential to overcome cisplatin resistance. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1288-1293.
- [96] L. Zhang, G. J. Barritt: Evidence that TRPM8 is an androgen-dependent Ca^{2+} channel required for the survival of prostate cancer cells. *Cancer Res.* **2004**, *64*, 8365-8373.
- [97] S. Thebault, L. Lemonnier, G. Bidaux, M. Flourakis, A. Bavenkoffe, D. Gordienko, M. Roudbaraki, P. Delcourt, Y. Panchin, Y. Shuba, R. Skryma, N. Prevarskaya: Novel role of cold/menthol-sensitive transient receptor potential melastatine family member 8 (TRPM8) in the activation of store-operated channels in LNCaP human prostate cancer epithelial cell. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 39423-39435.
- [98] H.-F. Lu, S.-C. Hsueh, F.-S. Yu, J.-S. Yang, N.-Y. Tang, S.-C. Chen, J.-G. Chung: The role of Ca^{2+} in (-)-menthol induced human promyelocytic leukemia HL-60 cell death. *In Vivo* **2006**, *20*, 69-76.
- [99] R. Schobert, G. Bernhardt, B. Biersack, S. Bollwein, M. Zoldakova: Terpene conjugates of diaminedichloridoplatinum(II) complexes: Antiproliferative effects in HL-60 leukemia, 518A2 melanoma and HT-29 colon cancer cells. *Chem. Biodiv.* **2008**, *5*, 1645-1659.
- [100] T. Yuri, N. Danbara, M. Tsujita-Kyutoku, Y. Kiyozuka, H. Senzaki, N. Shikata, H. Kanzaki, A. Tsubura: Perillyl alcohol inhibits human breast cancer cell growth in vitro and in vivo. *Breast Cancer Res. Treat.* **2004**, *84*, 251-260.
- [101] C. Descôteaux, J. Provencher-Mandeville, I. Mathieu, V. Perron, S. K. Mandal, E. Asselin, G. Bérubé: Synthesis of 17β -estradiol platinum(II) complexes: Biological evaluation on breast cancer cell lines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3927-3931.
- [102] R. Paschke, J. Kalbitz, C. Paetz, M. Luckner, T. Mueller, H.-J. Schmoll, H. Mueller, E. Sorkau, E. Sinn: Cholic acid-carboplatin compounds (CarboChAPt) as models for specific drug delivery: synthesis of novel carboplatin analogous derivatives and comparison of the cytotoxic properties with corresponding cisplatin compounds. *J. Inorg. Biochem.* **2003**, *94*, 335-342.

- [103] D. Gibson, K.-F. Gean, R. Ben-Shoshan, A. Ramu, I. Ringel, J. Katzhendler: Preparation, characterization, and anti-cancer activity of a series of *cis*-PtCl₂ complexes linked to anthraquinone intercalators. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 414-420.
- [104] C. B. Green, T. Nakatsu, T. Ishizaki, A. T. Lupo Jr.: Preparation of (1'R,2'S,5'R)-3-L-menthoxyalkan-1-ols for food or cosmetic formulations which produce a long-lasting cooling sensation. Eur. Pat. Appl. EP 1122233, 2001.
- [105] R. A. W. Johnstone, M. E. Rose: A rapid, simple, and mild procedure for alkylation of phenols, alcohols, amides and acids. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 2169-2173.
- [106] N. M. Yoon, C. S. Pak, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, T. P. Stocky: Selective reductions. XIX. The rapid reaction of carboxylic acids with borane-tetrahydrofurane. A remarkably convenient procedure for the selective conversion of carboxylic acids to the corresponding alcohols in the presence of other functional groups. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2786-2792.
- [107] M. L. Dewis, M. E. Huber, M. V. Cossette: Monomenthyl ester derivatives of dicarboxylic acids, processes for preparing same, and uses thereof for their cooling/refreshing effect in consumable materials. Eur. Pat. Appl. EP 1493336, 2005.
- [108] F. E. L. Humbert, G. Guth: Esters of menthol and heterocyclic carboxylic acids as aroma components. Ger. Offen. DE 2339661, 1974.
- [109] C. A. Vock, W. H. Ang, C. Scolaro, A. D. Phillips, L. Lagopoulos, L. Juillerat-Jeanneret, G. Sava, R. Scopelliti, P. J. Dyson: Development of ruthenium antitumor drugs that overcome multidrug resistance mechanisms. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2166-2175.
- [110] M. Zoldakova, persönliche Mitteilung.
- [111] C. Lottner, K.-C. Bart, G. Bernhardt, H. Brunner: Hematoporphyrin-derived soluble porphyrin-platinum conjugates with combined cytotoxic and phototoxic antitumor activity. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2064-2078.
- [112] V. Perron, D. Rabouin, E. Asselin, S. Parent, R. C.-Gaudreault, G. Bérubé: Synthesis of 17β-estradiol-linked platinum(II) complexes and their cytotoxic activity on estrogen-dependent and -independent breast tumor cells. *Bioorg. Chem.* **2005**, *33*, 1-15.
- [113] V. Gagnon, M.-E. St.-Germain, C. Descôteaux, J. Provencher-Mandeville, S. Parent, S. K. Mandal, E. Asselin, G. Bérubé: Biological evaluation of novel estrogen-platinum(II) hybrid molecules on uterine and ovarian cancers-molecular modeling studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5919-5924.
- [114] A. M. Nakhla, W. Rosner: Stimulation of prostate cancer growth by androgens and estrogens through the intermediacy of sex hormone-binding globulin. *Endocrinology* **1996**,

137, 4126-4129.

[115] I. Grishkovskaja, G. V. Avvakumov, G. L. Hammond, M. G. Catalano, Y. A. Muller: Steroid ligands bind human sex hormone-binding globulin in specific orientations and produce distinct changes in protein conformation. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 32086-32093.

[116] R. Schobert, G. Bernhardt, B. Biersack, S. Bollwein, M. Fallahi, A. Grotemeier, G. L. Hammond: Steroid conjugates of dichloro(6-aminomethylnicotinate)platinum(II): Effects on DNA, sex hormone binding globulin, the estrogen receptor, and various breast cancer cell lines. *ChemMedChem* **2007**, 2, 333-342.

[117] G. V. Avvakumov, I. Grishkovskaya, Y. A. Muller, G. L. Hammond: Crystal structure of human sex hormone-binding globulin in complex with 2-methoxyestradiol reveals the molecular basis for high affinity interactions with C-2 derivatives of estradiol. *J. Biol. Chem.* **2002**, 277, 45219-45225.

[118] J. C. Seegers, M.-L. Aveling, C. H. van Aswegen, M. Cross, F. Koch, W. S. Joubert: The cytotoxic effects of estradiol-17 β , catecholestradiols and methoxyestradiols on dividing MCF-7 and HeLa cells. *J. Steroid. Biochem.* **1989**, 32, 797-809.

[119] T. Fotsis, Y. Zhang, M. S. Pepper, H. Adlercreutz, R. Montesano, P. P. Nawroth, L. Schweigerer: The endogenous oestrogen metabolite 2-methoxyoestradiol inhibits angiogenesis and suppresses tumour growth. *Nature* **1994**, 368, 237-239.

[120] A. B. Edsall, A. K. Mohanakrishnan, D. Yang, P. E. Fanwick, E. Hamel, A. D. Hanson, G. E. Agoston, M. Cushman: Effects of altering the electronics of 2-methoxyestradiol on cell proliferation, on cytotoxicity in human cancer cell cultures, and on tubulin polymerization. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5126-5139.

[121] R. H. Cichewicz, S. A. Kouzi: Chemistry, biological activity and chemotherapeutic potential of betulinic acid for the prevention and treatment of cancer and HIV infection. *Med. Res. Rev.* **2004**, 24, 90-114.

[122] B. Dräger, R. Neubert, T. Galgon, W. Wohlrab: Process for the extraction of betulinic acid from the bark of *Platanus acerifolia* using middle-polar extraction solvents. Ger. Offen. DE 19713768, 1998.

[123] E. Selzer, E. Pimental, V. Wachek, W. Schlegel, H. Pehamberger, B. Jansen, R. Kodym: Effects of betulinic acid alone and in combination with irradiation in human melanoma cells. *J. Invest. Dermatol.* **2000**, 114, 935-942.

[124] W. Rzeski, A. Stepulak, M. Szymanski, M. Sifringer, J. Kaczor, K. Wejksza, B. Zdzisinska, M. Kandefer-Szerszen: Betulinic acid decreases expression of bcl-2 and cyclin

- D1, inhibits proliferation, migration and induces apoptosis in cancer cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2006**, *374*, 11-20.
- [125] E. Selzer, C. Thallinger, C. Hoeller, P. Oberkleiner, V. Wachek, H. Pehamberger, B. Jansen: Betulinic acid-induced Mcl-1 expression in human melanoma – mode of action and functional significance. *Mol. Med.* **2002**, *8*, 877-884.
- [126] A. R. Chowdhury, S. Mandal, B. Mittra, S. Sharma, S. Mukhopadhyay, H. K. Majumder: Betulinic acid, a potent inhibitor of eukaryotic topoisomerase I: Identification of the inhibitory step, the major functional group responsible and development of more potent derivatives. *Med. Sci. Monit.* **2002**, *8*, BR254-260.
- [127] T. Fujioka, Y. Kashiwada, R. E. Kilkuskie, L. M. Cosentino, L. M. Ballas, J. B. Jiang, W. P. Janzen, I.-S. Chen, K.-H. Lee: Anti-AIDS agents, 11. Betulinic acid and platanic acid as anti-HIV principles from *Syzigium claviflorum*, and the anti-HIV activity of structurally related triterpenoids. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 243-247.
- [128] D. S. H. L. Kim, Z. Chen, N. van Tuyen, J. M. Pezzuto, S. Qiu, Z.-Z. Lu: A concise semi-synthetic approach to betulinic acid from betulin. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 1607-1612.
- [129] E. Selzer, B. Jansen, R. Paschke: Preparation of betulinic acid derivatives as medicaments for inhibiting tumor growth. PCT Int. Appl. WO 2004072092, 2004.
- [130] K.-M. Rau, H.-Y. Kang, T.-L. Cha, S. A. Miller, M.-C. Hung: The mechanisms and managements of hormone-therapy resistance in breast and prostate cancers. *Endocrine-Related Cancer* **2005**, *12*, 511-532.
- [131] E. Gabano, C. Cassino, S. Bonetti, C. Prandi, D. Colangelo, A. Ghiglia, D. Osella: Synthesis and characterisation of estrogenic carriers for cytotoxic Pt(II) fragments: biological activity of the resulting complexes. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3531-3539.
- [132] Y. He, S. Groleau, R. C.-Gaudreault, M. Caron, H.-M. Thérien, G. Bérubé: Synthesis and *in vitro* biological evaluation of new triphenylethylene platinum (II) complexes. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2217-2222.
- [133] B. Biersack, R. Schobert: Metallodrug conjugates with steroids and selective estrogen receptor modulators (SERM). *Curr. Med. Chem.* **2009**, im Druck.
- [134] G. Bérubé, P. Wheeler, C. H. J. Ford, M. Gallant, Z. Tsaltas: Synthesis and preliminary *in vitro* biological activity of non-steroidal cytotoxic estrogens designed for the treatment of breast cancer. *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 1327-1333.
- [135] K. Bielawski, A. Bielawska, K. Sosnowska, W. Milyk, K. Winnicka, J. Palka: Novel amidine analogue of melphalan as a specific multifunctional inhibitor of growth and metabolism of human breast cancer cells. *Biochem. Pharmacol.* **2006**, *72*, 320-331.

- [136] L. Kanter-Lewensohn, L. Girnita, A. Girnita, A. Dricu, G. Olsson, L. Leech, G. Nilsson, A. Hilding, J. Wejde, K. Brismar, O. Larsson: Tamoxifen-induced cell-death in malignant melanoma cells: Possible involvement of the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2000**, *165*, 131-137.
- [137] Y. Suh, J. Lee, S.-H. Kim, R.D. Rieke: Direct preparation of benzylic manganese reagents from benzyl halides, sulfonates, and phosphates and their reactions: applications in organic synthesis. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *684*, 20-36.
- [138] S. R. Angle, M. L. Neitzel: A simple method for the synthesis of substituted benzylic ketones: Homologation of aldehydes via the in situ generation of aryldiazomethanes from aromatic aldehydes. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6458-6461.
- [139] R. Schobert, G. Bernhardt, B. Biersack, S. Bollwein: (6-Aminomethyl-nicotinate)dichloroplatinum(II) complex conjugates with non-steroidal estrogens and related aromatic compounds. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12* (Suppl. 1), S25 (P008).
- [140] R. Schobert, B. Biersack, T. Müller, R. Paschke, in Vorbereitung.
- [141] M. A. Kerry, G. W. Boyd, S. P. Mackay, O. Meth-Cohn, L. Platt: The synthesis of benzo[h]quinolines as topoisomerase inhibitors. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2315-2321.
- [142] E. Wasserman, C. Cuvier, F. Lokiec, F. Goldwasser, S. Kalla, D. Méry-Mignard, M. Ouldakaci, A. Besmaine, G. Dupont-André, M. Mahjoubi, M. Marty, J.-L. Misset, E. Cvitkovic: Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients with gastrointestinal tumors: results of two independent phase I studies with pharmacokinetics. *J. Clin. Oncol.* **1999**, *17*, 1751-1759.
- [143] F. A. Cotton, R. Francis, W. D. Horrocks, Jr.: Sulfoxides as ligands: II. The infrared spectra of some dimethyl sulfoxide complexes. *J. Phys. Chem.* **1960**, *64*, 1534-1536.
- [144] R. Romeo, M. L. Tobe: Kinetics of the reversible replacement of amine by chloride under the trans effect of dimethyl sulfoxide in square-planar platinum(II) complexes. *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 1991-1996.
- [145] A. Grotemeier: Bioevaluation und Wirkmechanismen neuer Pt(II)-Komplex-Konjugate. Diplomarbeit, Universität Bayreuth, **2006**.
- [146] T. da Ros, M. Prato: Medicinal chemistry with fullerenes and fullerene derivatives. *Chem. Commun.* **1999**, 663-669.
- [147] H. Tokuyama, S. Yamago, E. Nakamura, T. Shiraki, Y. Sugiura: Photoinduced biochemical activity of fullerene carboxylic acid. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 7918-7919.

- [148] G. Winkhaus, H. Singer: Ruthen(II)-Komplexe mit zweizähniem Cycloheptatrien und Benzol. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 7, 487-491.
- [149] G. A. Potter, S. E. Barrie, M. Jarman, M. G. Rowlands: Novel steroidal inhibitors of human cytochrome P450_{17 α} (17 α -hydroxylase-C_{17,20}-lyase): Potential agents for the treatment of prostatic cancer. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 2463-2471.
- [150] Web-link: www.cougarbiotechnology.com (März 2008).
- [151] M. López-Lázaro, N. Pastor, S. S. Azrak, M. J. Ayuso, C. A. Austin, F. Cortés: Digitoxin inhibits the growth of cancer cell lines at concentrations found in cardiac patients. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1642-1645.
- [152] G. G. Habermehl, P. E. Hammann, V. Wray: ¹³C NMR spectra of 5 β ,14 β -hydroxysteroids. *Magn. Reson. Chem.* **1985**, 23, 959-963.
- [153] D. Arnold, S. Peinert, W. Voigt, H.-J. Schmoll: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: Present and future role in gastrointestinal cancer treatment: A Review. *Oncologist* **2006**, 11, 602-611.
- [154] T. Yoneda, R. M. Lyall, M. M. Alsina, P. E. Persons, A. P. Spada, A. Levitzki, A. Zilberstein, G. R. Mundy: The antiproliferative effects of tyrosine kinase inhibitor tyrphostin on a human squamous cell carcinoma *in vitro* and in nude mice. *Cancer Res.* **1991**, 51, 4430-4435.
- [155] K. B. Reddy, G. L. Mangold, A. K. Tandon, T. Yoneda, G. R. Mundy, A. Zilberstein, C. K. Osborne: Inhibition of breast cancer cell growth *in vitro* by a tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Res.* **1992**, 52, 3636-3641.
- [156] M. Strasberg-Rieber, A. Anzellotti, R. A. Sánchez-Delgado, M. Rieber: Tumor apoptosis induced by ruthenium(II)-ketoconazole is enhanced in nonsusceptible carcinoma by monoclonal antibody to EGF receptor. *Int. J. Cancer* **2004**, 112, 376-384.
- [157] G. Wells, A. Seaton, M. F. Stevens: Structural studies on bioactive compounds. 32. Oxidation of tyrphostine protein tyrosine kinase inhibitors with hypervalent iodine reagents. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 1550-1562.
- [158] R. Schobert, A. Schlenk: Tetramic and tetronic acids: An update on new derivatives and biological properties. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 4203-4221.
- [159] B. E. Roggo, F. Petersen, R. Delmendo, H.-B. Jenny, H. H. Peter, J. Roesel: 3-Alkanoyl-5-hydroxymethyl tetronic acid homologues and resistomycin: new inhibitors of HIV-1 protease. I. Fermentation, isolation and biological activity. *J. Antibiot.* **1994**, 47, 136-142.

- [160] T. Hamaguchi, T. Sudo, H. Osada: RK-682, a potent inhibitor of tyrosine phosphatase, arrested the mammalian cell cycle progression at G1 phase. *FEBS Lett.* **1995**, *372*, 54-58.
- [161] S. Shinagawa, M. Muroi, T. Ito, T. Hida: Preparation of tetronic acid derivatives as phospholipase A2 inhibitors. Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 05043568, 1993.
- [162] K. Ishida, G. Hirai, K. Murakami, T. Teruya, S. Simizu, M. Sodeoka, H. Osada: Structure-based design of a selective heparanase inhibitor as an antimetastatic agent. *Mol. Cancer Ther.* **2004**, *3*, 1069-1077.
- [163] M. Sodeoka, R. Sampe, T. Kagamizono, H. Osada: Asymmetric synthesis of RK-682 and its analogs, and evaluation of their protein phosphatase inhibitory activities. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8775-8778.
- [164] M. Sodeoka, R. Sampe, S. Kojima, Y. Baba, T. Usui, K. Ueda, H. Osada: Synthesis of a tetronic acid library focused on inhibitors of tyrosine and dual-specificity protein phosphatases and its evaluation regarding VHR and Cdc25B inhibition. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3216-3222.
- [165] G. Hata, H. Kawai, T. Kaneko, T. Imaoka, Y. Kitano, M. Mutoh, H. Ianishi: Synthesis and antitumor activity of [3-Acetyl-2,4(3*H*,5*H*)-furandionato-*O*³,*O*⁴][(1*R*,2*R*)-cyclohexandiamin]platinum(1+) ion complex and its derivatives. *Chem. Lett.* **1993**, 529-532.
- [166] R. Schobert, C. Jagusch: Solution-phase and solid-phase synthesis of enzyme inhibitor RK-682 and antibiotic agglomerins. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6129-6132.
- [167] S. Aoki, K. Higuchi, Y. Ye, R. Satari, M. Kobayashi: Melophlins A and B, novel tetramic acids reversing the phenotype of *ras*-transformed cells, from the marine sponge *Melophlus sarasinorum*. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1833-1836.
- [168] C.-Y. Wang, B.-G. Wang, S. Wiryowidagdo, V. Wray, R. van Soest, K. G. Steube, H.-S. Guan, P. Proksch, R. Ebel: Melophlins C-O, thirteen novel tetramic acids from the marine sponge *Melophlus sarasinorum*. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 51-56.
- [169] J. Xu, M. Hasegawa, K.-I. Harada, H. Kobayashi, H. Nagai, M. Namikoshi: Melophlins P, Q, R, and S: Four new tetramic acid derivatives, from two Palauan marine sponges of the genus *Melophlus*. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 852-854.
- [170] R. Schobert, C. Jagusch: An expedient synthesis of 3-acyltetramic acids of the melophlin family from α -aminoesters and immobilized Ph₃PCCO. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2301-2307.
- [171] B. Biersack, R. Diestel, C. Jagusch, G. Rapp, F. Sasse, R. Schobert: First syntheses of melophlins P, Q and R and effects on the growth of microorganisms and tumor cells. *Chem. Biodiv.* **2008**, *5*, 2423-2430.

- [172] M. Sechi, A. Bacchi, M. Carcelli, C. Compari, E. Duce, E. Fisicaro, D. Rogolino, P. Gates, M. Derudas, L. Q. Al-Mawsawi, N. Neamati: From ligand to complexes: Inhibition of human immunodeficiency virus type 1 integrase by β -diketo acid metal complexes. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4248-4260.
- [173] M.-H. Lebrun, P. Duvert, F. Gaudemer, A. Gaudemer, C. Deballon, P. Boucly: Complexation of the fungal metabolite tenuazonic acid with copper (II), iron (III), nickel (II) and magnesium (II) ions. *J. Inorg. Biochem.* **1985**, *24*, 167-181.
- [174] B. Biersack, R. Diestel, C. Jagusch, F. Sasse, R. Schobert: Metal complexes of natural melophlins and their cytotoxic and antibiotic activities. *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 72-76.
- [175] R. Yendapally, J. G. Hurdle, E. I. Carson, R. B. Lee, R. E. Lee: N-Substituted 3-acetyltetramic acid derivatives as antibacterial agents. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1487-1491.
- [176] T. Ye, M. A. McKerverey: Organic synthesis with α -diazocarbonyl compounds. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091-1160.
- [177] R. Schobert, B. Biersack, S. Knauer, M. Ocker: Conjugates of the fungal cytotoxin illudin M with improved tumour specificity. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8592-8597.
- [178] A. P. W. Bradshaw, J. R. Hanson, I. H. Sadler: Studies in terpenoid biosynthesis. Part 26. Applications of ^2H and ^{13}C NMR spectroscopy to the biosynthesis of the illudin sesquiterpenoids. *J. Chem Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 2445-2448.
- [179] R. Schobert, S. Siegfried, G. Gordon, M. Nieuwenhuyzen, S. Allenmark: An unusual domino Claisen-Conia reaction producing 3,5-dispirodihydrofuran-2,4-diones. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1951-1958.
- [180] G. J. Gordon: Keteneylidenetriphenylphosphorane as a versatile C-2 building block leading to tetronic acids with potential herbicidal and anti-HIV activity. Dissertation, Universität Bayreuth, **2004**.
- [181] R. Schobert, G. J. Gordon, A. Bieser, W. Milius: 3-Functionalized tetronic acids from domino rearrangement/cyclization/ring-opening reactions of allyl tetronates. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3637-3647.
- [182] G. Rapp: Funktionalisierung hochsubstituierter Tetrone Säuren. Diplomarbeit, Universität Bayreuth, **2005**.
- [183] E. A. M. de Deckere: Possible beneficial effect of fish and fish n-3 polyunsaturated fatty acids in breast and colorectal cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* **1999**, *8*, 213-221.
- [184] H. Shimizu, R. K. Ross, L. Bernstein, R. Yatani, B. E. Henderson, T. M. Mack: Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles county. *Br. J. Cancer* **1991**, *63*, 963-966.

- [185] U. N. Das: From bench to the clinic: γ -linolenic acid therapy of human gliomas. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* **2004**, *70*, 539-552.
- [186] S. M. Watkins, L. C. Carter, J. B. German: Docosahexaenoic acid accumulates in cardiolipin and enhances HT-29 cell oxidant production. *J. Lipid Res.* **1998**, *39*, 1583-1588.
- [187] N. K. Narayanan, B. A. Narayanan, B. S. Reddy: A combination of docosahexaenoic acid and celecoxib prevents prostate cancer cell growth in vitro and is associated with modulation of nuclear factor- κ B, and steroid hormone receptors. *Int. J. Oncol.* **2005**, *26*, 785-792.
- [188] P. D. Schley, H. B. Jijon, L. E. Robinson, C. J. Field: Mechanisms of omega-3 fatty acid-induced growth inhibition in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Breast Cancer Res. Treat.* **2005**, *92*, 187-195.
- [189] L. A. Sauer, R. T. Dauchy, D. E. Blask: Polyunsaturated fatty acids, melatonin, and cancer prevention. *Biochem. Pharmacol.* **2001**, *61*, 1455-1462.
- [190] M. O. Bradley, N. L. Webb, F. H. Anthony, P. Devanesan, P. A. Witman, S. Hemamalini, M. C. Chander, S. D. Baker, L. He, S. B. Horwitz, C. S. Swindell: Tumor targeting by covalent conjugation of a natural fatty acid to paclitaxel. *Clin. Cancer Res.* **2001**, *7*, 3229-3238.
- [191] Y. Wang, L. Li, W. Jiang, J. W. Larrick: Synthesis and evaluation of a DHA and 10-hydroxycamptothecin conjugate. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5592-5599.
- [192] Y. Wang, L. Li, W. Jiang, Z. Yang, Z. Zhang: Synthesis and preliminary antitumor activity evaluation of a DHA and doxorubicin conjugate. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2974-2977.
- [193] R. J. Jones, R. E. Hawkins, M. M. Eatock, D. R. Ferry, F. A. L. M. Eskens, H.-J. Wilke, T. R. J. Evans: A phase II open-label study of DHA-paclitaxel (Taxoprexin) by 2-h intravenous infusion in previously untreated patients with locally advanced or metastatic gastric or oesophageal adenocarcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, *61*, 435-441.
- [194] L. Kuznetsova, J. Chen, L. Sun, X. Wu, A. Pepe, J. M. Veith, P. Pera, R. J. Bernacki, I. Ojima: Syntheses and evaluation of novel fatty acid-second-generation taxoid conjugates as promising anticancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 974-977.
- [195] H. Brunner, K.-M. Schellerer: New porphyrin platinum conjugates for the cytostatic and photodynamic tumor therapy. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *350*, 39-48.
- [196] A. M. Jiménez-Lara, N. Clarke, L. Altucci, H. Gronemeyer: Retinoic-acid induced apoptosis in leukemia cells. *Trends Mol. Med.* **2004**, *10*, 508-515.
- [197] G. S. Wang: Medical uses of Mylabris in ancient china and recent studies. *J.*

Ethnopharm. **1989**, 26, 147-162.

[198] Y. M. Li, J. E. Casida: Cantharidin-binding protein: Identification as protein phosphatase 2A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1992**, 89, 11867-11870.

[199] R. R. Ariza, S. M. Keyse, J. G. Moggs, R. D. Wood: Reversible protein phosphorylation modulates nucleotide excision repair of damaged DNA by human cell extracts. *Nucleic Acid Res.* **1996**, 24, 433-440.

[200] Y.-P. Ho, K. K. W. To, S. C. F. Au-Yeung, X. Wang, G. Lin, X. Han: Potential new antitumor agents from an innovative combination of demethylcantharidin, a modified traditional chinese medicine, with a platinum moiety. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2065-2068.

[201] R. Roy, J. M. Kim: Cu(II)-Self-assembling bipyridyl-glycoclusters and dendrimers bearing the Tn-antigen cancer marker: syntheses and lectin binding properties. *Tetrahedron* **2003**, 59, 3881-3893.

[202] E. Doblhofer: Biochemie von Illudinderivaten. Bachelorarbeit, Universität Bayreuth, **2008**.

[203] Y. Baba, N. Hirukawa, N. Tanohira, M. Sodeoka: Structure-based design of a highly selective catalytic site-directed inhibitor of Ser/Thr protein phosphatase 2B (calcineurin). *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9740-9749.

[204] J. W. Lippert, III: Vascular disrupting agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 605-615.

[205] R. Schobert, B. Biersack, A. Dietrich, S. Knauer, M. Zoldakova, A. Fruehauf, T. Mueller: Pt(II) complexes of a combretastatin A-4 analogous chalcone: effects of conjugation on cytotoxicity, tumor specificity and long-term tumor growth suppression. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 241-246.

[206] C. Hirschman-Jax, A. E. Foster, G. G. Wulf, J. G. Nuchtern, T. W. Jax, U. Gobel, M. A. Goddel, M. K. Brenner: A distinct "side population" of cells with high drug efflux capacity in human tumor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 14228-14233.

[207] N. J. Lawrence, J. A. Hadfield, A. T. McGown, J. Butler, S. Ducki, D. Rennison, M. Woo: Combretastatin A4 derivatives having antineoplastic activity. PCT Int. Appl. WO 2003040077, 2003.

[208] J. B. Lal: Chalcones. I. Chalcones derived from resacetophenone and its dimethyl ether. *J. Indian Chem. Soc.* **1939**, 16, 296-300.

[209] A. Boucherle, M. I. Hicter: Polyphenolic ketones. I. Some condensation products with aromatic aldehydes. *Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon* **1963**, 7(3), 105-14.

[210] J. Fessler: Synthese von neuen Platin-Verbindungen und Ru(Aren)-Komplekxkonjugaten, sowie deren Wirkung auf humane Krebszellen. Bachelorarbeit,

Universität Bayreuth, **2008**.

- [211] B. Biersack, K. Effenberger, A. Grotemeier, R. Schobert, M. Ocker, in Vorbereitung.
- [212] W. Komatsu, K. Ishihara, M. Murata, H. Saito, K. Shinohara: Docosahexaenoic acid suppresses nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in interferon- γ plus lipopolysaccharide-stimulated murine macrophages by oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* **2003**, *34*, 1006-1016.
- [213] G. M. Tozer, V. E. Prise, J. Wilson, M. Cemazar, S. Shan, M. W. Dewhirst, P. R. Barber, B. Vojnovic, D. J. Chaplin: Mechanisms associated with tumor vascular shut-down induced by combretastatin A-4 phosphate: Intravital microscopy and measurement of vascular permeability. *Cancer Res.* **2001**, *61*, 6413-6422.
- [214] U. Bickel, Y.-S. Kang, J. Huwyler: Brain-specific drug targeting strategies. In *Drug targeting organ-specific strategies*; G. Molema, D. K. F. Meijer, Hrsg.; Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, 23-50.
- [215] C. Orvig, T. Storr, L. E. Scott, D. E. Green, M. L. Bowen, K. H. Thompson, H. J. Schugar: Multifunctional carbohydrate-appended metal complexes as potential agents in Alzheimer's disease therapy. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, *12* (Suppl. 1), S7-S8 (KL04).
- [216] M. Jacobsson, J. Malmberg, U. Ellervik: Aromatic *O*-glycosylation. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1266-1281.
- [217] W. Dempke, C. Rie, A. Grothey, H.-J. Schmoll: Cyclooxygenase-2: A novel target for cancer chemotherapy? *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2001**, *127*, 411-417.
- [218] L. Kaisalo, A. Latvala, T. Hase: Selective demethylations in 2,3,4-trimethoxyaryl carbonyl compounds. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 645-648.
- [219] Q. Pan, Q. Lu, K. Zhang, X. Hu: Dibenzocyclooctadiene lincans: a class of novel inhibitors of P-glycoprotein. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2006**, *58*, 99-106.
- [220] J. Beneke: Synthese von Combretastatinderivaten und deren Wirkung auf Zellen des Melanoms 518A2. Bachelorarbeit, Universität Bayreuth, **2008**.
- [221] K. Bailey, E. W. Tan: Synthesis and evaluation of bifunctional nitrocatechol inhibitors of pig liver catechol-O-methyltransferase. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5740-5749.
- [222] R. G. Andrew, R. A. Raphael: A new total synthesis of aaptamine. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4803-4816.
- [223] V. Lisowski, S. Léonce, L. Kraus-Berthler, J. Sopková-de Oliveira Santos, A. Pierré, G. Atassi, D.-H. Gaignard, P. Renard, S. Rault: Design, synthesis, and evaluation of novel thienopyrrolizinones as antitubulin agents. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1448-1464.
- [224] H. Takagaki, S. Nakanishi, M. Abe, H. Ohki, Y. Sano: Preparation of chalcone

derivatives. Eur. Pat. Appl. EP 370461, 1990.

[225] X. Jiang: Methylation of indoles using dimethyl carbonate. PCT Int. Appl. WO 2001081305, 2001.

[226] J. K. Lynch, C. A. Collins, J. C. Freeman, J. Gao, R. R. Iyengar, A. S. Judd, P. R. Kim, M. M. Mulhern, H. L. Sham, A. J. Souers, G. Zhao: Preparation of piperidinyl chromenecarboxamides as antagonists of melanin concentrating hormone receptor. U.S. Pat. Appl. Publ. US 2005187387, 2005.

[227] J.-N. Xiang, L.-H. Jiang, C.-Y. Chen, Z.-Y. Fu, J.-F. Duan: Studies on the synthesis and antiproliferative activities of 13-cis-retinoyl sugar derivatives. *J. Carbohydr. Chem.* **2006**, *25*, 595-614.

5. Publikationen

- R. Schobert, B. Biersack: *cis*-Dichloroplatinum (II) complexes with aminomethylnicotinate and –isonicotinate ligands. *Inorg. Chim. Acta* **2005**, *358*, 3369-3376.
- R. Schobert, G. Bernhardt, B. Biersack, S. Bollwein, M. Fallahi, A. Grotemeier, G. L. Hammond: Steroid conjugates of dichloro(6-aminomethylnicotinate)platinum(II): Effects on DNA, sex hormone binding globuline, the estrogen receptor, and various breast cancer cell lines. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 333-342.
- R. Schobert, B. Biersack, A. Dietrich, A. Grotemeier, T. Müller, B. Kalinowski, S. Knauer, W. Voigt, R. Paschke: Monoterpenes as drug shuttles: Cytotoxic (6-aminomethylnicotinate)dichloridoplatinum(II) complexes with potential to overcome cisplatin resistance. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1288-1293.
- G. Bernhardt, B. Biersack, S. Bollwein, R. Schobert, M. Zoldakova: Terpene conjugates of diaminedichloridoplatinum(II) complexes: Antiproliferative effects in HL-60 leukemia, 518A2 melanoma, and HT-29 colon cancer cells. *Chem. Biodiv.* **2008**, *5*, 1645-1659.
- R. Schobert, B. Biersack, S. Knauer, M. Ocker: Conjugates of the fungal cytotoxin illudin M with improved tumour specificity. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8592-8597.
- B. Biersack, R. Diestel, C. Jagusch, G. Rapp, F. Sasse, R. Schobert: First syntheses of melophlin P, Q, and R, and effects of melophlins on the growth of microorganisms and tumour cells. *Chem. Biodiv.* **2008**, *5*, 2423-2430.
- B. Biersack, R. Diestel, C. Jagusch, F. Sasse, R. Schobert: Metal complexes of natural melophlins and their cytotoxic and antibiotic activities. *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 72-76.

- R. Schobert, B. Biersack, A. Dietrich, S. Knauer, M. Zoldakova, A. Fruehauf, T. Mueller: Pt(II) complexes of a combretastatin A-4 analogous chalcone: effects of conjugation on cytotoxicity, tumor specificity and long term tumor growth suppression. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 241-246.
- B. Biersack, R. Schobert: Metallo drug conjugates with steroids and selective estrogen receptor modulators (SERM). *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 2324-2337.

Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Ferner erkläre ich, dass ich nicht diese oder eine gleichartige Doktorprüfung an einer anderen Hochschule endgültig nicht bestanden habe.

Funkendorf, den 28.01.2009

(Bernhard Biersack)