



„Bis-3-Chlorpiperidine: Interaktion mit Biomolekülen“

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
des Fachbereiches Biologie und Chemie
der Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von

Alexander Francke

aus

Bad Nauheim

-2021-

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Mai 2014 bis April 2021 am Institut für Organische Chemie der Justus-Liebig-Universität Gießen unter der Leitung von Professor Dr. Richard Göttlich angefertigt.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Datum/Unterschrift

Erster Gutachter: Prof. Dr. Richard Göttlich

Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Siegfried Schindler

Tag der mündlichen Prüfung: 16.07.2021

„Die Wissenschaft fängt eigentlich erst da an, interessant zu werden, wo sie aufhört.“

Justus von Liebig

Für meine Eltern

und Jessica

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Richard Göttlich, erst er machte es möglich, dass ich überhaupt an einem Promotionsstudiengang teilnehmen konnte. Zeitgleich bedanke ich mich bei Ihm für die interessante Themenstellung, die Anregungen und dem Freiraum beim Forschen.

Einen genauso großen Dank möchte ich an Ivonne Zuravka richten, die mich in meiner Bachelor- und Masterarbeit betreut hat und die mir schlussendlich das Thema meiner Promotion vererbt hat.

Außerdem danke ich der Arbeitsgruppe von Prof. Barbara Gatto an der Universität Padua in Italien für die Durchführung und Unterstützung bei den biochemischen Experimenten, sowie für die hilfreichen Fachgespräche.

Darüber hinaus möchte ich all meinen Kollegen und Freunden im Arbeitskreis Göttlich meinen Dank für das tolle Arbeitsklima ausdrücken. Max, Cat, Maurice, Tim S., Dave, Tim H., Mats, Jean, Lena, Lisa, Fabian, Carina, Udo, Anja und Ute.

Einen Dank auch an die Damen der NMR-Abteilung und allen Helfern der organischen Analytik der Uni Giessen, ohne die eine solche Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich danke von Herzen meinen Eltern und Jessica für ihren permanenten Rückhalt und dass sie mich bei allem unterstützt und an mich geglaubt haben.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VIII
Liste an Publikation.....	XI
<hr/>	
I. Einleitung und Motivation	1
<hr/>	
1. Entstehung von Krebs.....	1
2. Therapieformen.....	2
2.1 Verschiedene Klassen der Chemotherapeutika	3
3. Naturstoffe als Leitmotiv	5
3.1 Bekannte Naturstoffe mit DNA-alkylierenden Eigenschaften	6
4. 3-Chlorpiperidine als alkylierende Einheit.....	8
<hr/>	
II. Kenntnisstand	10
<hr/>	
1. Die Klasse der Alkylanzien	10
1.1 Geschichte der Alkylanzien.....	10
1.2 Alkylierungsmechanismus mittels <i>N</i> -Lost-Derivaten.....	12
1.3 Darstellung der Maxam-Gilbert-Sequenzierung.....	12
2. Die Klasse der Interkalatoren	14
2.1 Geschichte der Interkalatoren.....	15
2.2 Bekannte Chemotherapeutika auf Basis von Interkalatoren	16
2.3 Interkalatoren mit einer Nukleinbasen-Erkennungseinheit	17
3. bis-3-Chlorpiperidine	18
3.1 DNA-Alkylierung mittels einer 3-Chlorpiperidin-Einheit	18
3.2 Synthetischer Aufbau von bis-3-Chlorpiperidinen	19
3.3 Modifizierung der Linkerstruktur von bis-3-Chlorpiperidinen	23
4. Interaktion mit der DNA	24
<hr/>	
III. Zielsetzung	28
<hr/>	
IV. Ergebnisse und Diskussion	33
<hr/>	
1. Optimierung der Prolinol-Route zur Darstellung der Chlorpiperidin-Einheit.....	33
2. Untersuchung der Linkerstruktur des Antibiotikums 593A.....	34
2.1 Stereoselektive Darstellung des Schlüsselintermediat (15)	40

3.	Einfluss der Methylgruppen an der Chlorpiperidin-Einheit	45
4.	Untersuchung der Konfiguration von Chlorpiperidinen	48
4.1	Untersuchung der Konfiguration am elektrophilen Zentrum.....	48
4.2	Untersuchung der Konfiguration in der Linkerstruktur des Chlorpiperidins.....	50
5.	Untersuchung der Orientierung und Abstand der Chlorpiperidin-Einheit zur Linkerstruktur	52
5.1	Untersuchung der Orientierung der Chlorpiperidin-Einheit am Benzyl-Linker.....	53
5.2	Untersuchung der Orientierung der Chlorpiperidin-Einheit am Biaryl-Linker	55
5.3	Untersuchung der Orientierung der Chlorpiperidin-Einheit am Terphenyl-Linker	62
6.	Einbau von Stickstoff in das Linkerstruktur-Motiv	64
7.	Untersuchung einer Linkerstruktur mit drei Chlorpiperidin-Einheiten.....	70
8.	Einfluss einer interkalatorischen Einheit an der Linkerstruktur auf die DNA-Alkylierung	73
8.1	Darstellung eines Pyrrol-Imidazol-Derivats	74
8.2	Erster Versuch vom Aufbau eines bis-3-Chlorpiperidins mit einem Pyrrol-Imidazol Derivat	77
8.3	Zweiter Versuch vom Aufbau eines bis-3-Chlorpiperidins mit einem Pyrrol-Imidazol- Derivat	79
8.3.1	Optimierung der Darstellung von Methyl-3,5-bis(brommethyl)benzoat.....	80
8.3.2	Einführung der Prolinol-Einheit am Methyl-3,5-bis(brommethyl)benzoat	81
8.3.3	Kupplung des Pyrrol-Imidazol-Derivats und Fertigstellung des bis-3-Chlorpiperidins.....	82
<hr/>		
V.	Zusammenfassung und Ausblick.....	85
<hr/>		
1.	Synthetischer Zugang zu bis-3-Chlorpiperidinen.....	85
2.	Ergebnisse.....	86
2.1	Optimierung der Prolinol-Route	86
2.2	Untersuchung der Linkerstruktur des Antibiotikums 593A	86
2.3	Einfluss der Methylgruppen an der Chlorpiperidin-Einheit.....	89
2.4	Untersuchung der Konfiguration von Chlorpiperidinen	90
2.4.1	Untersuchung der Konfiguration am elektrophilen Zentrum.....	90
2.4.2	Untersuchung der Konfiguration in der Linkerstruktur des Chlorpiperidins.....	91
2.5	Untersuchung der Orientierung und Abstand der Chlorpiperidin-Einheit zur Linkerstruktur	92
2.5.1	Untersuchung der Orientierung der Chlorpiperidin-Einheit am Benzyl-Linker.....	92
2.5.2	Untersuchung der Orientierung der Chlorpiperidin-Einheit am Biaryl-Linker	93
2.5.3	Untersuchung des Abstandes zwischen den beiden elektrophilen Zentren.....	95
2.6	Einbau von Stickstoff in das Linkerstruktur-Motiv	95

2.7	Untersuchung einer Linkerstruktur mit drei Chlorpiperidin-Einheiten	97
2.8	Einfluss einer interkalatorischen Einheit an der Linkerstruktur auf die DNA-Alkylierung.....	98
3.	Ausblick.....	100

VI.	Experimenteller Teil	102
------------	-----------------------------------	------------

1.	Allgemeines	102
1.1	Arbeitstechnik.....	102
1.2	Lösungsmittel.....	102
1.3	Chromatographie.....	103
1.4	Schmelzpunkt.....	104
1.5	Brechungsindex	104
1.6	Spezifischer Drehwinkel.....	104
1.7	NMR-Spektroskopie.....	104
1.8	Massenspektrometrie.....	105
2.	Synthesevorschriften und analytische Daten.....	106
2.1	Darstellung von (<i>S</i>)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin (<i>L</i> -2).....	106
2.2	Darstellung von (<i>R</i>)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin (<i>D</i> -2)	107
2.3	Darstellung von (<i>L</i>)-2-Pyrrolidin-TIPS-methanol TFA (<i>L</i> -3).....	108
2.4	Darstellung von (<i>L</i>)-2-Pyrrolidin-TIPS-methanol TFA (<i>D</i> -3).....	109
2.5	Darstellung von <i>L</i> -Serinmethylester Hydrochlorid (5)	110
2.6	Darstellung von <i>L</i> -Serinanhydrid (6)	111
2.7	Darstellung von Boc- <i>L</i> -serine methyl ester (13)	112
2.8	Darstellung von (<i>L</i>)-Boc-3-bromalanin methylester (14).....	113
2.9	Darstellung von (<i>L</i>)-Boc-3-(TIPS-prolinol)-alanin methylester (15)	114
2.10	Darstellung von <i>N</i> -(Triphenylmethyl)- <i>L</i> -serinmethylester (16)	116
2.11	Darstellung von Methyl (<i>S</i>)-1-tritylaziridine-2-carboxylate (17).....	117
2.12	Darstellung von Methyl (<i>S</i>)-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-aziridine-2- carboxylate (18)	119
2.13	Darstellung von (<i>L, L</i>)- <i>N</i> -((2-nitrophenyl)sulfonyl)-3-(TIPS-prolinol)-alanin methylester (19)	120
2.14	Darstellung von 3-(TIPS-prolinol)-alanin methylester (20).....	122
2.15	Darstellung von (<i>L, L</i>)-Boc-3-(TIPS-prolinol)-alanin methylester (22).....	123
2.16	Darstellung von (<i>L</i>)-Boc-(<i>L</i>)-3-(TIPS-prolinol)-alanin (23)	124
2.17	Darstellung von Verbindung <i>N</i> -((1,1-dimethylethoxy)carbonyl)-3-((TIPS- prolinol)amino)- <i>L</i> -alanyl-3-((TIPS-prolinol)amino)-methylester- <i>L</i> -alanin (24).....	125

2.18	Darstellung von Verbindung 3-((TIPS-prolinol)amino)-L-alanyl-3-((TIPS-prolinol)amino)-methylester-L-alanin TFA (25)	126
2.19	Darstellung von 2,2-Dimethyl-4-pentalal (29).....	127
2.20	Darstellung von 2,2-Dimethyl-N-butylpent-4-en-1-amin (31).....	128
2.21	Darstellung von N-Chlor-2,2-dimethyl-N-butylpent-4-en-1-amin (32)	129
2.22	Darstellung von 3-Chlor-5,5-dimethyl-1-butylpiperidin (33).....	131
2.23	Darstellung von (2S)-1-butyl-2-pyrrolidinmethanol (L-35).....	132
2.24	Darstellung von (2R)-1-butyl-2-pyrrolidinmethanol (D-35).....	133
2.25	Darstellung von (3R)-1-Butyl-3-chlorpiperidin (L-36)	134
2.26	Darstellung von (3S)-1-Butyl-3-chlorpiperidin (D-36).....	136
2.27	Darstellung von L-Lysin methylester dihydrochlorid (L-38)	137
2.28	Darstellung von D-Lysin methylester dihydrochlorid (D-38).....	138
2.29	Darstellung von (S)-Methyl-2,6-bis(2,2-dimethylpent-4-enylamino)-hexanoat (L-39).....	139
2.30	Darstellung von (R)-Methyl-2,6-bis(2,2-dimethylpent-4-enylamino)-hexanoat (D-39)	140
2.31	Darstellung von (S)-Methyl-2,6-bis(N-chlor-N-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)hexanoat (L-40)	141
2.32	Darstellung von (R)-Methyl-2,6-bis(N-chlor-N-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)hexanoat (D-40).....	142
2.33	Darstellung von (S)-Methyl-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)hexanoat (L-41).....	144
2.34	Darstellung von (R)-Methyl-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)hexanoat (D-41)	145
2.35	Darstellung von 1,3-bis((2,2-Dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)-benzol (43).....	146
2.36	Darstellung von 1,3-bis((2,2-Dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)-benzol (47).....	148
2.37	Darstellung von 1,4-Bis((2,2-dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)-benzol (51)	149
2.38	Darstellung von 1,3-bis((Chlor(2,2-dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)-benzol (44)	150
2.39	Darstellung von 1,3-bis((Chlor(2,2-dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)-benzol (48)	151
2.40	Darstellung von 1,4-bis((Chlor(2,2-dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)-benzol (52)	153
2.41	Darstellung von 1,3-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl) methyl)-benzol (45) ..	154
2.42	Darstellung von 1,3-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl) methyl)-benzol (49) ..	155
2.43	Darstellung von 1,4-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl) methyl)-benzol (53) ..	156
2.44	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-4,4'-dicarboxaldehyd (56a)	157

2.45	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-4,2'-dicarboxaldehyd (56b)	158
2.46	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-3,3'-dicarboxaldehyd (56c)	159
2.47	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-3,4'-dicarboxaldehyd (56d)	160
2.48	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-2,3'-dicarboxaldehyd (56e)	161
2.49	Darstellung von 2,2-Dimethylpent-4-enaloxim (57)	162
2.50	Darstellung von 2,2-Dimethyl-4-pentenyl-1-amin (58)	164
2.51	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-4,4'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (59a)	165
2.52	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-2,4'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (59b)	166
2.53	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-3,3'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (59c)	168
2.54	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-3,4'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (59d)	169
2.55	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-2,3'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (59e)	170
2.56	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-4,4'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (60a)	171
2.57	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-2,4'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (60b)	173
2.58	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-3,4'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (60d)	174
2.59	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-3,4'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (60d)	176
2.60	Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-2,3'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (60e)	177
2.61	Darstellung von 1,1'-[1,1'-Biphenyl]-4,4'-diyl-bis(methylen)bis-[5-chlor-3,3-dimethylpiperidin] (61a)	179
2.62	Darstellung von 1,1'-[1,1'-Biphenyl]-2,4'-diyl-bis(methylen)bis-[5-chlor-3,3-dimethylpiperidin] (61b)	180
2.63	Darstellung von 1,1'-[1,1'-Biphenyl]-3,3'-diyl-bis(methylen)bis-[5-chlor-3,3-dimethylpiperidin] (61c)	182
2.64	Darstellung von 1,1'-[1,1'-Biphenyl]-3,4'-diyl-bis(methylen)bis-[5-chlor-3,3-dimethylpiperidin] (61d)	183
2.65	Darstellung von 1,1'-[1,1'-Biphenyl]-2,3'-diyl-bis(methylen)bis-[5-chlor-3,3-dimethylpiperidin] (61e)	185
2.66	Darstellung von [1,1':4',1''-Terphenyl]-4,4''-dicarboxaldehyd (62)	186
2.67	Darstellung von [1,1':4',1''-Terphenyl]-4,4''-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (63)	187
2.68	Darstellung von [1,1':4',1''-Terphenyl]-4,4''-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (64)	189

2.69	Darstellung von [1,1':4',1''-Terphenyl]-4,4''-diyl-bis(methylen)-bis-[5-chlor-3,3-dimethylpiperidin (65).....	190
2.70	Darstellung von 2,6-Bis((2,2-dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)-pyridin (67)	191
2.71	Darstellung von 2,6-bis((Chlor(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)methyl)-pyridin (68).....	192
2.72	Darstellung von 2,6-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl)methyl)-pyridin (69)..	194
2.73	(S)-2,6-Bis(tert-butoxycarbonyl)-lysin (70)	195
2.74	(S)-Benzyl-2,6-bis(tert-butoxycarbonylamino)-hexanoat (71a).....	196
2.75	(S)-Benzylamin-2,6-bis(tert-butoxycarbonylamino)-hexanoat (71b)	197
2.76	Darstellung von (S)-Benzyl-2,6-diaminohexanoat Trifluoressigsäuresalz (72a)	198
2.77	Darstellung von (S)-Benzylamin-2,6-diaminohexanoat Trifluoressigsäuresalz (72b)	200
2.78	Darstellung von (S)-Benzyl-2,6-bis(2,2-dimethylpent-4-enylamino)- hexanoat (73a).....	201
2.79	Darstellung von (S)-Benzylamin-2,6-bis(2,2-dimethylpent-4-enylamino)- hexanoat (73b).....	203
2.80	Darstellung von (S)-Benzyl-2,6-bis(N-chlor-N-(2,2-dimethylpent-4-enyl) amino)-hexanoat (74a)	204
2.81	Darstellung von (S)-Benzylamin-2,6-bis(N-chlor-N-(2,2-dimethylpent-4-enyl) amino)-hexanoat (74b)	206
2.82	Darstellung von (2S)-Benzyl-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)- hexanoat (75a).....	207
2.83	Darstellung von (2S)-Benzylamin-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)- hexanoat (75b).....	209
2.84	Darstellung von 1,3,5-Tris((2,2-dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)-benzol (78)	210
2.85	Darstellung von 1,3,5-Tris((Chlor(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)methyl)benzol (79).....	211
2.86	Darstellung von Darstellung von 1,3,5-Tris((3-Chlor-5,5-dimethyl piperidin-1-yl)methyl)benzol (80).....	213
2.87	Darstellung von 2-Trichloracetyl-1-methylimidazol (83).....	214
2.88	Darstellung von 2,2,2-Trichloro-1-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1-ethanone (85)	215
2.89	Darstellung von 2,2,2-Trichloro-1-(1-methyl-4-nitro-pyrrol-2-yl)-1-ethanone (86)..	216
2.90	Darstellung von Methyl-1-methyl-4-nitro-1H-pyrrol-2-carboxylat Hydrochlorid (87).....	217

2.91	Darstellung von Methyl-4-amino-1-methyl-1H-pyrrol-2-carboxylat Hydrochlorid (88).....	219
2.92	Darstellung von Methyl-4-(N-methylimidazol-2-carboxamido)-N-methylpyrrol-2-carboxylat (89).....	220
2.93	Darstellung von 4-(N-methylimidazol-2-carboxamido)-N-methylpyrrol-2-carbonsäure (90).....	221
2.94	Darstellung von Mono-Boc-1,3-diaminopropan (92).....	222
2.95	Darstellung von tert-Butyl-3-(4-(N-methylimidazol-2-carboxamido)-N-methylpyrrol-2-carboxamido)propylcarbammat (93).....	223
2.96	Darstellung von 4-(N-methylimidazol-2-carboxamido)-N-methylpyrrol-2-carboxamido-propylamin TFA (94).....	225
2.97	Darstellung von 4-(1,3-dioxan-2yl)-benzoesäure (96).....	226
2.98	Darstellung von N-(4-(N-methylimidazol-2-carboxamido)-N-methylpyrrol-2-carboxamido-propyl)-4-(1,3-dioxan-2yl)-benzamid (97).....	227
2.99	Darstellung von N-(4-(N-methylimidazol-2-carboxamido)-N-methylpyrrol-2-carboxamido-propyl)-4-formylbenzamid (98).....	228
2.100	Darstellung von N-(4-(N-methylimidazol-2-carboxamido)-N-methylpyrrol-2-carboxamido-propyl)-4-(2,2-dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)-benzamid (99)....	230
2.101	Darstellung von Methyl-3,5-bis(brommethyl)-benzoat (103) - Variante A.....	231
2.102	Darstellung von Methyl-3,5-bis(brommethyl)-benzoat (103) - Variante B.....	233
2.103	Darstellung von Methyl-3,5-bis((TIPS-prolinol-1-yl)methyl)-benzoat (104).....	234
2.104	Darstellung von 3,5-Bis((TIPS-prolinol-1-yl)methyl)-benzoesäure (105).....	235
2.105	Darstellung von N-(4-(N-methylimidazol-2-carboxamido)-N-methyl-pyrrol-2-carboxamido-propyl)-3,5-bis((TIPS-prolinol-1-yl)methyl)-benzamid (106).....	236
2.106	Darstellung von N-(4-(N-methylimidazol-2-carboxamido)-N-methyl-pyrrol-2-carboxamido-propyl)-3,5-bis((prolinol-1-yl)methyl)-benzamid (107).....	238
2.107	Darstellung von N-(4-(N-methylimidazol-2-carboxamido)-N-methyl-pyrrol-2-carboxamido-propyl)-3,5-bis((3-Chlor-piperidin-1-yl)methyl)-benzamid (108).....	240

VII. Literatur.....242

Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetat
AcOH	Essigsäure
Bn	Benzyl
Boc	tert-Butoxycarbonyl (Boc-Schutzgruppe)
Bu	n-Butyl
BuLi	n-Butyllithium
bzw.	beziehungsweise
δ	delta
d	Dublett
DCM	Dichlormethan
dd	Dublett vom Dublett
de	Diastereomerenüberschuss
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	<i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	Dimethoxyethan
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dimethoxypropan
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
Ether/Et ₂ O	Diethylether
eq.	Äquivalente
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
EtOAc	Essigsäureethylester
Et ₃ N	Triethylamin
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
h	Stunde(n)

HOBt	Hydroxybenzotriazol
Hz	Hertz
<i>J</i>	Kopplungskonstante
λ	Lambda (Wellenlänge)
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
m	Multipllett
M	Molgewicht
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute(n)
ml	Milliliter
Ms	Methylsulfonyl
MsCl	Methylsulfonylchlorid
MS	Massenspektrometrie
NBS	N-Bromsuccinimid
NCS	N-Chlorsuccinimid
nm	Nanometer
NMR	Kernmagnetresonanzspektroskopie
Nu	Nucleophil
Ox.	Oxidation
Pd/C	Palladium aufgezogen auf Aktivkohle
Ph	Phenyl
ppm	parts per million
q	Quartett
R	allgemeiner Kohlenwasserstoff-Rest
Red.	Reduktion
R.T.	Raumtemperatur
s	singulett
S_N^1	nucleophile Substitution erster Ordnung
S_N^2	nucleophile Substitution zweiter Ordnung
t	Tripllett

TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBME	tert-Butylmethylether
TBTU	Tetramethyluronium-Tetrafluorborat
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TIPS-Cl	Triisopropylsilylchlorid
TMEDA	Tetramethylethylendiamin
TMS	Trimethylsilyl
Ts/Tos	p-Toluolsulfonyl
Triflat	Trifluormethansulfonat

Liste an Publikationen

Auf Grundlage dieser Arbeit sind folgende Publikationen mit entstanden.

(A) C. Carraro, A. Francke, A. Sobic, F. Kohl, T. Helbing, M. De Franco, D. Fabris, R. Gottlich, B. Gatto, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2019**, 10, 552-557.

(B) T. Helbing, C. Carraro, A. Francke, A. Sobic, M. De Franco, V. Gandin, R. Gottlich, B. Gatto, *ChemMedChem*, **2020**, 15, 2040-2051.

(C) C. Carraro, T. Helbing, A. Francke, I. Zuravka, A. Sobic, M. De Franco, V. Gandin, B. Gatto, R. Göttlich, *ChemMedChem*, **2020**, 15, 1-10.

I. Einleitung und Motivation

Das Krankheitsbild Krebs ist eine folgenschwere Diagnose für die Gesundheit eines Menschen.^[1] Die Einflüsse und Auslöser, die zu einer Mutation der DNA führen, aus denen das Krankheitsbild resultiert, sind vielfältig.^[2] Laut Zahlen des deutschen Krebsregisters erkrankten 2016 492.000 Menschen erstmalig an Krebs. Fachleute des Robert Koch-Instituts prognostizierten für das Jahr 2020 einen Anstieg auf etwa 510.000 Neuerkrankungen.^[3] Dabei betrifft ein hoher Anteil von Krebserkrankungen Menschen im höheren Alter.^[117] Britische Forscher haben vor kurzem veröffentlicht, dass in Großbritannien jeder Zweite im Laufe seines Lebens an Krebs erkrankt.^[4] Somit ist Krebs insbesondere in der westlichen Welt zu einer Volkskrankheit mit steigender Tendenz geworden, die alle Schichten der Gesellschaft betrifft. Für die Erkrankten und deren Angehörige bedeutet dies eine Reise ins Ungewisse. Dabei rückt neben dem reinen Überleben auch die Lebensqualität des Patienten in den Fokus. Für das Gesundheitssystem ist die Behandlung, Nachsorge und Prävention eine enorme Herausforderung, bei der zum Teil hohe Kosten entstehen.^[5] Besonders in den letzten Jahren ergaben sich große Fortschritte in der Therapie, dennoch gibt es viele Krebsarten, welche noch nicht endgültig geheilt werden können. Die daraus resultierende Motivation und Notwendigkeit zur Forschung nach selektiveren, effizienteren und verträglicheren Wirkstoffen gegen diese Krankheit, welche in Zukunft noch bessere Heilungschancen für den Patienten eröffnen sollen, zählt zu den wichtigsten Aufgaben der Medizin.^[1,6,98]

1. Entstehung von Krebs

Die Entstehung von Krebs ist ein komplexes Zusammenspiel aus verschiedenen Umständen und Einflüssen. Dabei spielt die Erbsubstanz (DNA), in der alle Informationen einer Zelle gespeichert sind, eine zentrale Rolle.^[2] Durch Faktoren wie Zigarettenrauch, starker Alkoholkonsum, Übergewicht, übermäßige Einwirkung von Sonnenlicht, ungesunde Ernährung oder auch Infektionen mit bestimmten Krankheitserregern, wie z.B. den Humanen Papillomaviren (HPV), kann dieses Erbgut verändert werden.^[7] Man spricht dann von einer Mutation der DNA, die schlussendlich zu Fehlinformationen in der Zelle führt.^[97,98] Die

I. Einleitung und Motivation

Regulierung von Wachstum und Differenzierung (Reifung) einer Zelle kann bei einer Mutation gestört werden. Für das Wachstum einer Zelle sind drei Gen-Gruppen von zentraler Bedeutung.^[5,8]

Zum einen die Onkogene, die für das Zellwachstum zuständig sind, und zum anderen die Tumorsuppressorgene, die ein unkontrolliertes Zellwachstum unterdrücken sollen. Kommt es in diesem Zusammenspiel der beiden Gen-Gruppen zu Unregelmäßigkeiten, greift eine dritte Gen-Gruppe (die Reparaturgene) ein, behebt diesen Schaden und stellt die ursprüngliche Struktur der DNA wieder her.^[5,8,9] Bei diesem Ablauf kann es passieren, dass das Reparatursystem wegen Überlastung versagt und somit eine Mutation nicht repariert werden kann. Im besten Fall findet ein beschleunigtes Altern der Zelle oder der Zelltod (Apoptose) statt. Es kann aber auch zu einem unkontrollierten Wachstum der Zelle und somit zur Entstehung von Krebs kommen. Ursache für ein Versagen des Reparaturmechanismus ist, dass die Mutationen zu zahlreich oder zu schwerwiegend und damit irreparabel sind. Aber auch ein geschwächtes Immunsystem kann zum Versagen beitragen.^[5,10]

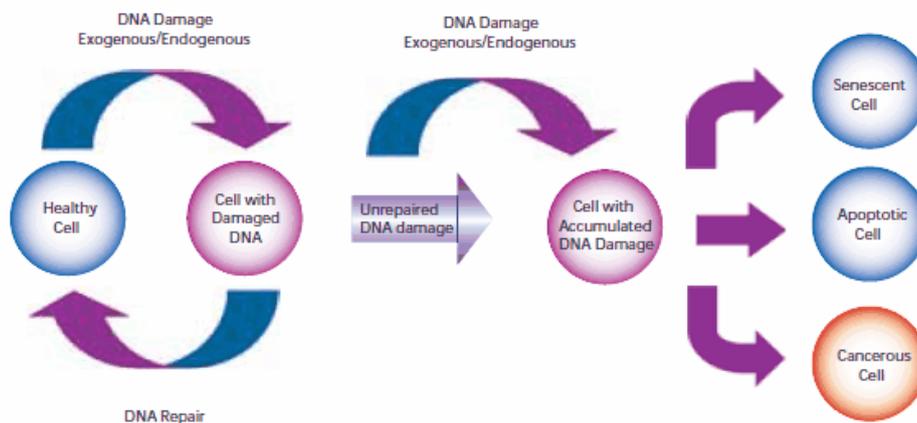


Abbildung 1: DNA-Schäden und Reparaturmechanismen^[11]

2. Therapieformen

Heutzutage gibt es eine große Bandbreite an Therapieformen für das Krankheitsbild Krebs. Dabei ist die Ausprägung und die Art der Krebserkrankung ein wichtiger Indikator für die Wahl der richtigen Therapie und die damit verbundene Behandlungsmethode.^[12,13] In diesem

Abschnitt soll nicht auf alle Therapiearten eingegangen werden, sondern lediglich ein kurzer Abriss der drei wichtigsten gegeben werden, die je nach Krebsart und Schwere auch in Kombination eingesetzt werden.^[93-96]

Ein wichtiger Eckpfeiler einer Therapie, verbunden mit guten Chancen auf Heilung, kann eine Operation sein. Dabei wird der Tumor durch einen möglichst minimalinvasiven Eingriff entfernt. Bei Brustkrebs, Gebärmutterhalskrebs und Hautkrebs sind dabei oft Heilungschancen von über 90% möglich. Laut einer kürzlich veröffentlichten Studie des Universitätsklinikums Tübingen (PROF. HELMUT BREUNINGER), liegen diese durch eine Operation bei weißem Hautkrebs bereits bei 100%.^[12,14]

Eine andere und zentrale Säule der Krebstherapie kann die Strahlen-Therapie (Radiotherapie) sein. Dabei wird der Tumor ionisierender Strahlung oder Teilchenstrahlung ausgesetzt. Diese Therapie kommt bei jedem zweiten Patienten im Laufe seiner Erkrankung zum Einsatz.^[13]

Grundvoraussetzung für diese beiden Therapieformen ist es, dass sich die Krankheit in einem frühen Stadium befindet, sich der Tumor lokal abgrenzt, er gut erreichbar ist bzw. keine wichtigen Organe im Strahlungsfeld liegen.^[12,14] Bei vielen Krebsarten und Patienten ist dies nicht der Fall. In solchen Situationen ist es üblich pharmakologisch gegen den Krebs mit einer sog. Chemotherapie, der dritten Säule der Krebstherapie, vorzugehen.^[12] Dabei kommen seit über 60 Jahren sog. Zytostatika (griech. Kýtos = Zelle, statós = stillstehend) zum Einsatz. Sie fungieren als Zellgifte, hemmen die Zellteilung und damit das Tumorwachstum. Dabei gibt es prinzipiell zwei verschiedene Ansätze, dieses Ziel zu erreichen. Ein Teil der Zytostatika greifen die Erbsubstanz (DNA) an, andere blockieren wichtige Stoffwechselprozesse in der Zelle. Im weiteren Verlauf fokussiert sich diese Arbeit auf die Zytostatika, welche mit der DNA interagieren.^[2,15,16]

2.1 Verschiedene Klassen der Chemotherapeutika

Die nun betrachteten Chemotherapeutika interagieren mit der DNA der Krebszelle. Damit soll letztlich die Transkription unterdrückt und somit auch die Replikation der Krebszelle

I. Einleitung und Motivation

verhindert werden, sodass diese sich nicht mehr im Körper vermehren kann. Dabei werden diese Wirkstoffe nach Art der Interaktion in verschiedene Gruppen eingeteilt.^[16,91,92]

Eine sehr bekannte und bedeutende Klasse sind die alkylierenden Zytostatika oder kurz *Alkylanzien*. Sie verfügen über die Fähigkeit, mit den Nukleinbasen der DNA zu reagieren und über eine kovalente Bindung eine Verknüpfung auszubilden. Dabei können verschiedene Ergebnisse erzielt werden. Wird z.B. nur ein DNA-Strang einfach alkyliert, spricht man von Monoalkylanzien. Dagegen können bifunktionelle Alkylanzien die Nukleinbasen durch zwei reaktive Gruppen alkylieren, wodurch es zur Ausbildung von Quervernetzungen kommen kann. Diese Quervernetzungen werden als „Cross-Links“ bezeichnet und können wiederum auf zwei Arten geknüpft werden. Zum einen kann eine Quervernetzung innerhalb eines DNA-Strangs (Intrastrand) und zum anderen zwischen den beiden Komplementärsträngen der DNA (Interstrand) ausgebildet werden. In der Abbildung wird der beschriebene Zusammenhang noch einmal grafisch dargestellt.^[2,15]

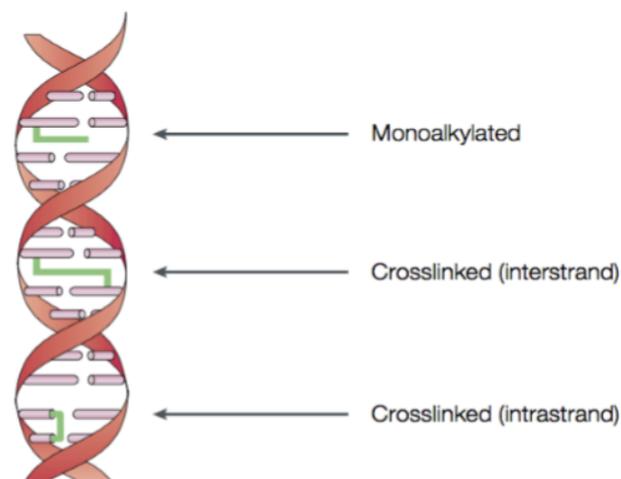


Abbildung 2: Verschiedene Alkylierungsmöglichkeiten der DNA^[2]

Erst durch eine Interstrand-Verknüpfung der beiden DNA-Stränge kann es zum Doppelstrangbruch kommen. Die damit verbundene nicht reparierbare Veränderung der molekularen Struktur führt schließlich dazu, dass keine Replikation und keine Transkription

mehr ausgeführt werden. Dies hat zur Folge, dass sich die Zelle nicht weiter teilen kann und letztendlich der Zelltod, die Apoptose, eingeleitet wird.^[2]

Eine weitere Möglichkeit, die Replikation und Transkription der DNA zu stören, ist Moleküle vollständig oder teilweise zwischen benachbarte Basenpaare in die Doppelhelix zu schieben. Diese Methodik wird als Interkalation bezeichnet. Dabei wechselwirken diese interkalierten Moleküle mit der DNA, im Gegensatz zu den klassischen Alkylanzien, mit nicht kovalenten Bindungen, z.B. über Wasserstoffbrückenbindungen. Während dieses Einlagerungsprozesses wird die Struktur der DNA zwar nur unwesentlich verändert, kann aber trotzdem nicht mehr gelesen werden, was dann letztlich zum Zelltod führt. Eine selektivere Interkalation kann durch eine „code-reading“-Einheit erreicht werden - eine Erkennungseinheit, welche durch Affinität zu bestimmten DNA-Basen mit einer Sequenz von DNA-Basen interagieren kann. Diese setzen sich gezielt auf die Sequenz von DNA-Basen und blockieren somit selektiv den Replikations- und Transkriptionsprozess. Die verschiedenen Arten sind in der nächsten Abbildung noch einmal grafisch dargestellt.^[12]

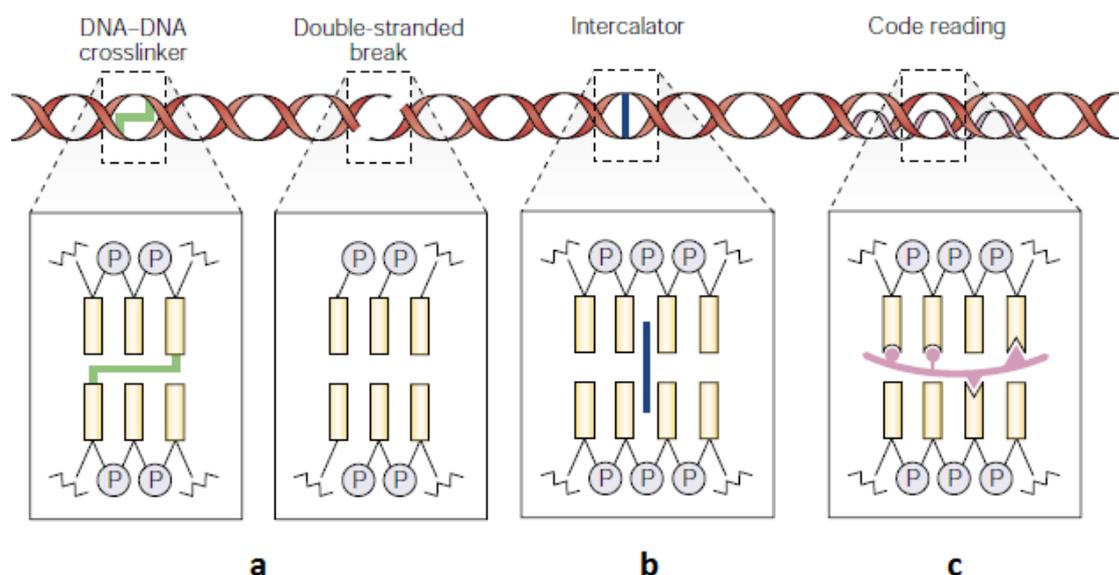


Abbildung 3: verschiedene Arten der Interaktion mit der DNA^[2]

3. Naturstoffe als Leitmotiv

In der Geschichte der Pharmakologie waren Naturstoffe schon immer die Quelle und Inspiration für neue Wirkstoffe. Die Verfügbarkeit der Verbindungen direkt aus der Natur, die über die gewünschten biologischen Eigenschaften verfügen, ist oft stark beschränkt. Außerdem ist die synthetische Darstellung eines Naturstoffes auf Grund seiner Komplexität oft zu aufwendig und damit für die kommerzielle Produktion zu kostspielig. Dazu kommen nicht gewünschte Nebenwirkungen, welche verringert werden müssen. Ein primäres Ziel der Forschung ist es daher, durch die Optimierung der gewünschten Eigenschaften und der Minimierung von unerwünschten Nebenwirkungen, chemische Analoga zu synthetisieren. Dabei ist der Naturstoff eine Schlüsselkomponente und dient als Leitstruktur für die Entwicklung eines neuen Wirkstoffs in der Pharmakologie.^[15,17]

3.1 Bekannte Naturstoffe mit DNA-alkylierenden Eigenschaften

Diverse Naturstoffe, die über DNA-alkylierende Eigenschaften verfügen und somit als Leitstruktur für neue Antikrebsmedikamente dienen können, sollen in diesem Abschnitt vorgestellt werden.

Ein wichtiges Strukturmotiv, das auf Grund seiner elektrophilen Eigenschaften für die DNA-Alkylierung eine besondere Bedeutung besitzt, ist das Aziridin.^[18] Man findet es zum Beispiel in der Substanzklasse der Mitomycine, einer Gruppe von Naturstoffen, die für ihre Antitumor-Wirkung bekannt sind. Erstmals wurde Mitomycin C durch die Arbeitsgruppe von TOJU HATA am KITASATO INSTITUT in Japan aus *STREPTOMYCES CAESPITOSUS* 1958 isoliert.^[19] Dank seiner Anwendung bei einer großen Zahl von Krebsarten fand Mitomycin C schnell den Weg in die pharmazeutische Industrie. Nach einer enzymatischen Aktivierung basiert seine Wirkung als Alkylanz auf der Hemmung der DNA-Synthese.^[20]

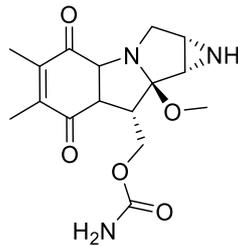


Abbildung 4: Struktur von Mitomycin C

Weitere prominente Vertreter sind die Azinomycine. Sie verfügen über zwei elektrophile Zentren, ein Aziridin und ein Epoxid. Die 1977 veröffentlichten Arbeiten der beiden Wissenschaftler J.W. LOWN und K.C. MAJUMDAR von der Universität von Alberta in Kanada zeigen auf, dass diese Naturstoffe in der Lage sind, alkylierende Quervernetzungen zwischen beiden DNA-Strängen auszubilden und somit einen Doppelstrangbruch zu induzieren.^[21]

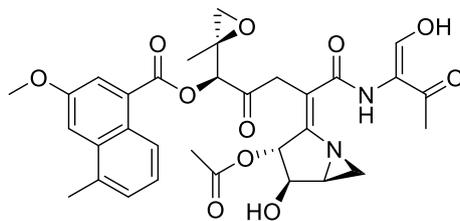


Abbildung 5: Struktur von Azinomycin B

Azinomycin B wurde erstmals 1954 unter dem Namen Carzinophilin A aus dem Bodenmikroorganismus *STREPTOMYCES SAHACHIROI* isoliert. Zweiunddreißig Jahre später wurde es zusammen mit Azinomycin A aus dem Mikroorganismus *STREPTOMYCES GRISEOFUSCUS*, der in feuchten Waldböden gefunden wird, erneut isoliert und bekam den Namen Azinomycin B.^[22] Inspiriert durch die Demonstration von LOWN und MAJUMDAR schlossen sich mehrere In-vitro-Studien an, welche eine Regioselektivität aufzeigten.^[21]

Azinomycin B interagiert mit der Doppelstrang DNA-Sequenz 5'-d(PuNPy)3', um kovalente Interstrand-Vernetzungen über die beiden elektrophilen Kohlenstoffe C-10 und C-21 von Azinomycin B mit der N7-Position von Guanin zu bilden. Interessante Resultate ergaben sich bei der kinetischen Untersuchung, bei der zuerst das Aziridin das monoalkylierte Produkt erzeugt, gefolgt von einer Quervernetzung, die aus dem Angriff des Epoxids resultiert.^[23] Die

I. Einleitung und Motivation

erste stereoselektive Totalsynthese von Azinomycin A wurde 2001 durch die Arbeitsgruppe von Robert Coleman an der Ohio State University veröffentlicht. Bis heute sind keine klinischen Anwendungen von Azinomycinen bekannt. Der Grund dafür könnte die geringe Haltbarkeit sein, genauso wie der aufwendige Zugang.^[24]

Eine interessante Substanz, welcher in den letzten Jahren keine große Bedeutung zugeschrieben wurde, ist das Antibiotikum 593A. Es ist der erste isolierte Naturstoff, der auf der N-Lost-Substanzklasse basiert. Dieser zeichnet sich durch zwei 3-Chlorpiperidin-Ringe aus, welche strukturell den N-Lost-Derivaten ähneln und somit über einen vergleichbaren Alkylierungsmechanismus verfügen.^[25]

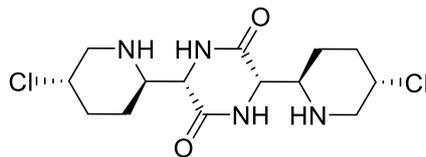


Abbildung 6: Struktur des Antibiotikums 593 A

Das Antibiotikum 593A wurde 1970 zum ersten Mal aus dem Mikroorganismus *STREPTOMYCES GRISEOLUTEUS* isoliert und zeigt eine hohe Antitumor-Aktivität.^[39] Auf Grund seiner starken Nebenwirkungen der Myelosuppression (Schädigung des Knochenmarks) ist ein potentieller Einsatz in der Krebs-Therapie allerdings stark begrenzt.^[88-90] Ferner ist die synthetische Darstellung eine große Herausforderung. Bis heute existiert lediglich eine veröffentlichte Totalsynthese.^[57] Auf Grund dessen gab es in den letzten Jahren nur stark eingeschränkte Forschungsaktivitäten zu dieser Substanz. Allerdings blieb die funktionelle Gruppe der 3-Chlorpiperidine als alkylierende Einheit weiterhin für die Suche nach neuen Wirkstoffen sehr interessant.^[25,26]

4. 3-Chlorpiperidine als alkylierende Einheit

In weiteren Forschungsarbeiten über Azinomycin A und B wurde die geringe Haltbarkeit und der synthetische Zugang für die therapeutische Anwendung dieser Stoffe tiefgreifender

erforscht, wodurch sich Erfolg versprechende Ansätze ergaben. Die Arbeitsgruppe um MARK SEARCHEY an der Universität von London substituierte das Aziridin-Fragment durch eine 3-Chlorpiperidin-Einheit.^[27]

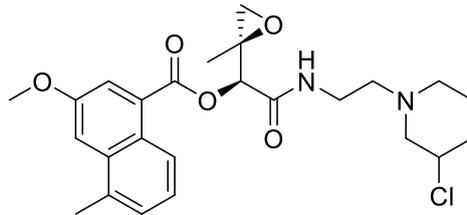


Abbildung 7: Azinomycin Derivat

Somit gelang es den synthetischen Zugang zu erleichtern, und zugleich die Haltbarkeit der Verbindung zu steigern. Damit konnte die DNA über eine Quervernetzung alkyliert und ein Doppelstrangbruch induziert werden.^[28]

In der Arbeitsgruppe von RICHARD GÖTTLICH an der Justus-Liebig-Universität Gießen fokussierte man sich in verschiedenen Forschungsarbeiten auf das Strukturmotiv der verbrückten bis-3-Chlorpiperidine. Inspiration war das Antibiotikum 593A, welches ein verbrücktes bis-3-Chlorpiperidin als Strukturmotiv besitzt (Abb. 8)^[29,34,35,36,37,39].

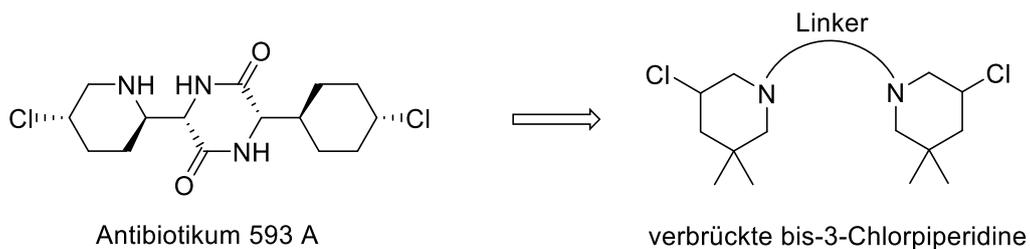


Abbildung 8: Herleitung der bis-3-Chlorpiperidine

Während dieser Forschungsarbeiten kristallisierten sich besonders Linkerstrukturen mit L-Lysinmethylester oder Benzoesäureester heraus, die gute Alkylierungsraten zeigten.^[29]

II. Kenntnisstand

1. Die Klasse der Alkylanzien

Im einleitenden Kapitel wurde dargestellt, dass Alkylanzien die Fähigkeit besitzen, mittels eines elektrophilen Zentrums über eine kovalente Bindung Verknüpfungen mit den Nukleinbasen der DNA auszubilden und dass dadurch die Replikation der Zelle unterdrückt wird. Diese Thematik soll im Folgenden vertieft und auf verschiedene Arbeiten verwiesen werden.

1.1 Geschichte der Alkylanzien

Während des ersten und zweiten Weltkriegs wurde das hoch toxische bis-2-(Chlorethyl)sulfid (Senfgas) als Kriegswaffe eingesetzt; herrührend von den beiden deutschen Chemikern Wilhelm Lommel und Wilhelm Steinkopf, beide Mitarbeiter von Fritz Haber am KAISER-WILHELM-INSTITUT. Durch die ersten zwei Anfangsbuchstaben der beiden Nachnamen entstand für diese Klasse der Name Schwefel-Lost-Verbindungen^[32,33]. Dieser Einsatz führte aber zugleich zu einer wichtigen medizinischen Erkenntnis^[30]. Im Rahmen der Autopsie an getöteten Soldaten, welche mit dem Senfgas in Berührung gekommen waren, wurde Leukozytopenie, Knochenmarkaplasie, Auflösung von lymphatischem Gewebe und Ulzeration von Gewebe diagnostiziert. Diese krankhaften Veränderungen von sich schnell teilenden Zellen machten deutlich, dass das Senfgas neben seiner toxischen auch eine tumorhemmende Wirkung besitzt^[31]. Diese zufällige Entdeckung hatte eine intensive Suche nach therapeutisch einsetzbaren Wirkstoffen zur Folge, da das Senfgas selbst zu toxisch für die Anwendung am Menschen war und ist ^[56]. Durch Substitution von Schwefel gegen Stickstoff konnte die Toxizität deutlich verringert werden und die neue Verbindungsklasse der N-Lost-Derivate erlangte in der weiteren Forschung wegen seiner tumorhemmenden Wirkung große klinische Bedeutung^[16,66]. Dazu veröffentlichten GILMAN und PHILIPS im Jahr 1946 eine Studie über die biologische Aktivität und therapeutische Anwendung der N-Lost-Derivate zur Behandlung von Krebs.^[32] Die einfachste Verbindung dieser Klasse ist das Mechlorethamin, bekannt unter dem Handelsnamen MUSTARGEN, welches durch seine Hydrolyse-Empfindlichkeit in der Blutbahn

II. Kenntnisstand

schnell inaktiv wird, was einen therapeutischen Einsatz erschwert.^[99] Eine Weiterentwicklung war das Chlorambucil. Mit seinem Aromaten und der Carboxylgruppe weist es ein perfektes Verhältnis zwischen Wirksamkeit und Wasserlöslichkeit auf.^[2,16,33] Unter dem Handelsnamen LEUKERAN wird es heutzutage für die Behandlung von verschiedenen Krebsarten wie Hodgkin-Lymphom, Non-Hodgkin-Lymphom^[100,101], Morbus Waldenström^[102] und Ovarialkarzinom^[103] verwendet.^[104]

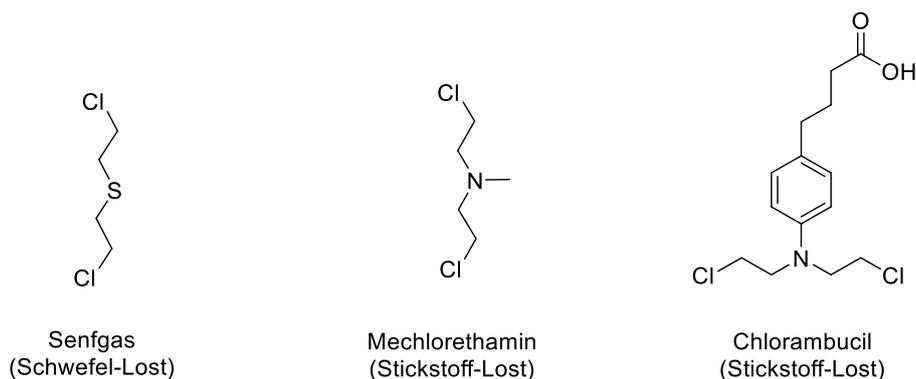


Abbildung 9: Verbindungen mit alkylierender Wirkung

Nach dieser Entdeckung begann eine neue Ära der Chemotherapie, in der eine große Bandbreite von Substanzen synthetisiert wurden, die einen großen Erfolg im Kampf gegen Karzinome versprachen.^[30] Temozolomid, Cyclophosphamid und Melphalan sind bekannte Vertreter dieser Gruppe, welche heute noch als Chemotherapeutika eingesetzt werden^[66].

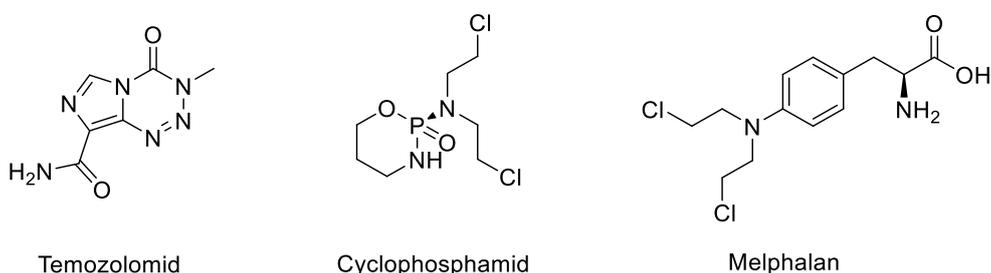


Abbildung 10: Verschiedene Wirkstoffe von Chemotherapeutika

1.2 Alkylierungsmechanismus mittels *N*-Lost-Derivaten

Am Beispiel von Mechlorethamin soll nun der Alkylierungsmechanismus, welcher für alle *N*-Lost Derivate gleich ist, erörtert werden. Schlüsselschritt für die Alkylierung ist die Ausbildung eines intermediären Aziridiniumkations in der ersten Stufe^[18]. Dieses Elektrophil kann im weiteren Verlauf durch die DNA-Base Guanin nucleophil angegriffen werden. Dieses erfolgt durch die nucleophilste Stelle des Guanins, der N-7 Position, woraus eine stabile kovalente Bindung entsteht. Aufgrund des bifunktionellen Charakters des Mechlorethamins kann die Reaktionssequenz ein weiteres Mal ablaufen und führt schließlich über die Maxam-Gilbert-Sequenzierung zum Doppelstrangbruch. Das hat zur Folge, dass eine Replikation der Zelle verhindert wird und schlussendlich der Zelltod eintritt.^[22]

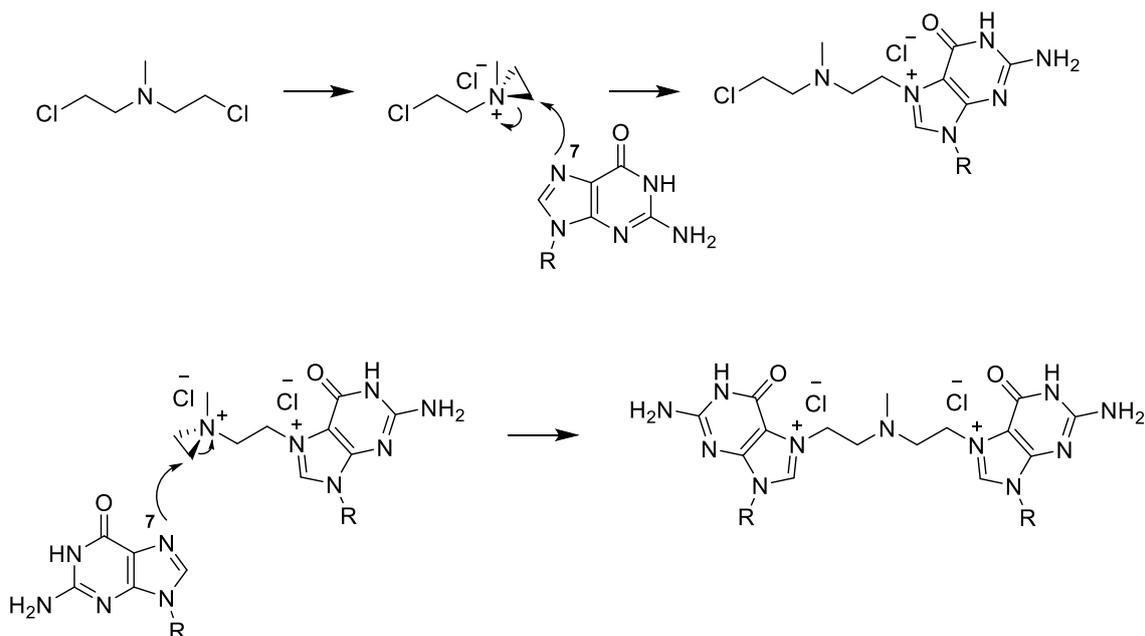


Abbildung 11: Alkylierungsmechanismus von *N*-Lost Derivaten²²

1.3 Darstellung der Maxam-Gilbert-Sequenzierung

Die 1977 veröffentlichten Arbeiten der beiden Chemiker Allan Maxam und Walter Gilbert revolutionierten die Biochemie^[63]. Sie zeigten zum ersten Mal die Entschlüsselung der Basenabfolgen eines DNA-Moleküls (DNA-Sequenz), wobei die DNA in ihre Einzelteile gespalten wird. Guanin wird z.B. an der N7-Position durch Dimethylsulfat alkyliert, wodurch

II. Kenntnisstand

ein Abspalten der DNA-Base vom Ribose-/Phosphat-Gerüst erfolgt. Durch eine β -Eliminierung, katalysiert durch Piperidin, wird schließlich der Zucker vom Phosphat-Gerüst abgespalten.^[63,64]

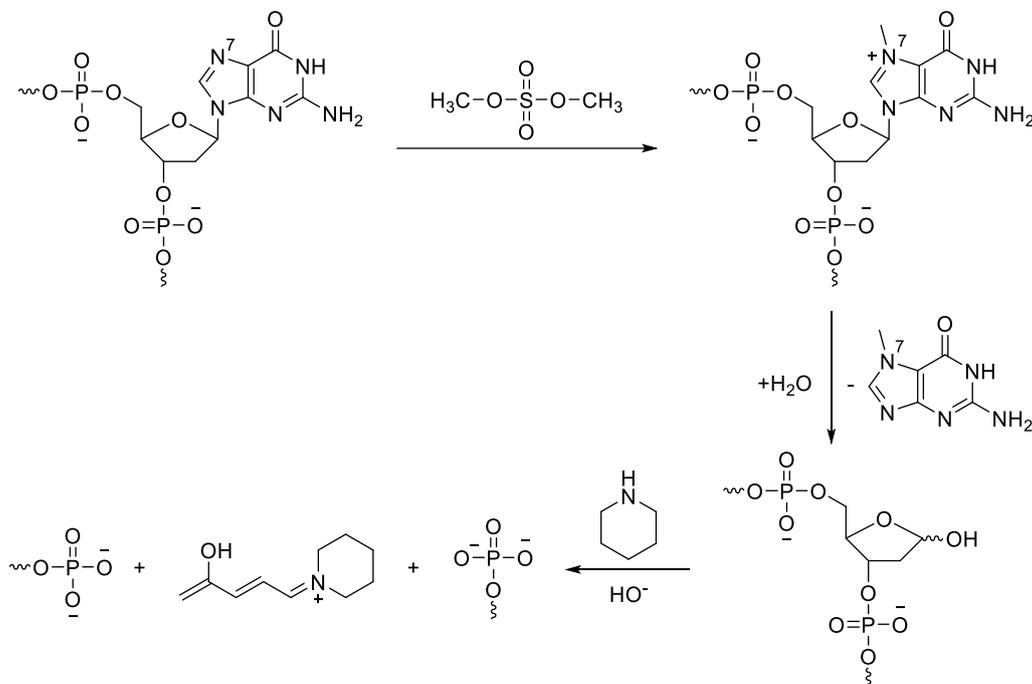


Abbildung 12: Maxam-Gilbert-Sequenzierung (G-Reaktion)^[63]

Mit einer hochauflösenden Gel-Elektrophorese wurden die Fragmente mit jeweils einer Base Längenunterschied aufgetrennt. Durch den Vergleich der Fragmente auf dem Elektrophorese-Gel konnten Rückschlüsse auf die DNA-Sequenz gezogen werden. Durch die fehlende Automatisierbarkeit für die Industrie und die toxischen Reagenzien, kommt diese Sequenzierungsmethode heute kaum noch zum Einsatz. Trotzdem wurden die Forschungsarbeiten der beiden Chemiker 2017 mit dem „Chemical Breakthrough Award“ von der American Chemical Society für Geschichte erneut ausgezeichnet.^[65]

Die Maxam-Gilbert-Sequenzierung mit der sog. G-Reaktion dient heute häufig als mechanistisches Modell für die Spaltung der DNA durch Alkylanzien, wie z.B. mit intermediär gebildeten Aziridiniumionen. Im ersten Schritt greift das Guanin nucleophil ebenfalls mit seiner N7-Position am Aziridiniumion an und spaltet somit die Nucleinbase von der Desoxyribose dank der Addition von Wasser ab. Im nächsten Schritt kommt es zur Ringöffnung

des zyklischen Halbacetals der Desoxyribose und schließlich zur β -Eliminierung, was letztendlich zur Spaltung des Phosphatrückgrats führt.^[64,67]

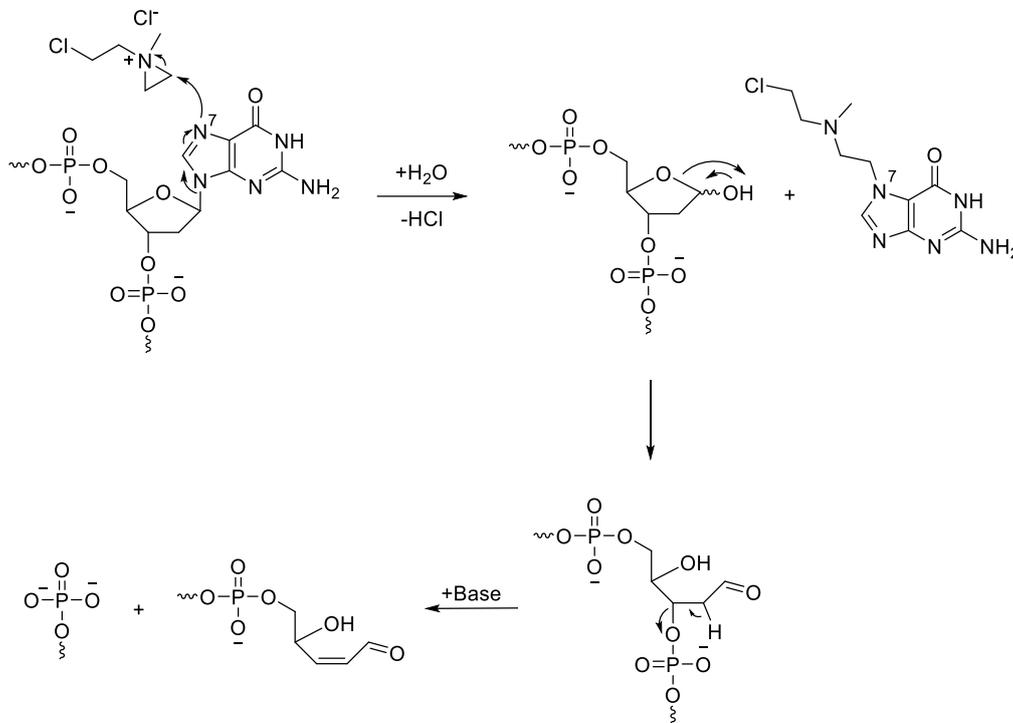


Abbildung 13: Alkylierungsmechanismus nach Maxam-Gilbert

Der vorgestellte Alkylierungsmechanismus der DNA ist generell unspezifisch, folglich unterscheidet er nicht zwischen einer gesunden Zelle und einer Krebszelle. Damit ist der Einsatz von Alkylanzien in der Chemotherapie oft mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Häufige Symptome sind Übelkeit, Haarausfall, stark angegriffene Schleimhäute und Erschöpfung.^[2,15]

2. Die Klasse der Interkalatoren

Bei dieser Klasse schieben sich vollständige oder teilweise planare Moleküle zwischen die Nucleinbasen der DNA, interkalieren in die DNA-Helix und inhibieren somit die Transkription und Replikation der Zelle.^[2]

II. Kenntnisstand

2.1 Geschichte der Interkalatoren

Schon im 16. Jahrhundert wusste man, dass ein Extrakt aus dem Chinarindenbaum (*CHINCHONA OFFICINALIS*) bei der Behandlung von Malaria hilft. Der Wirkstoff Chinin, der dafür verantwortlich ist, konnte 1820 durch PELLETIER und CAVENTOU isoliert werden.^[53]

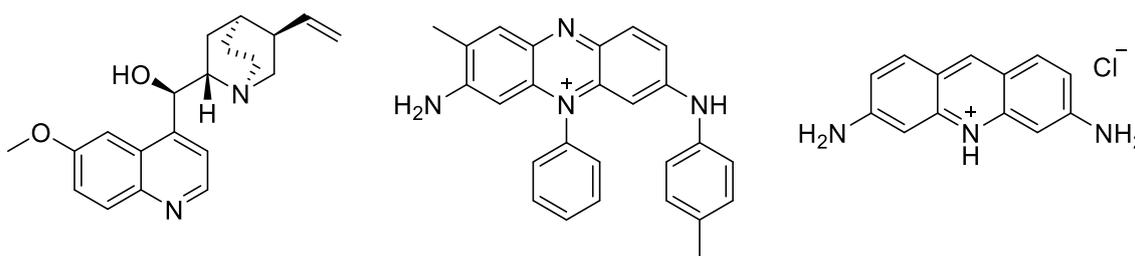


Abbildung 14: Chinin, Mauveine A und Acriflavin

Bei der Suche nach einem synthetischen Zugang des Chinins durch den damals 18-jährigen WILLIAM HENRY PERKIN, machte dieser eine zufällige Entdeckung: den ersten Teerfarbstoff Mauvein. Die Gruppe der Mauveine sind Acridin-Ring-Systeme und waren für die Farbstoff-Industrie von großem Interesse.^[53,83] 1890 machte PAUL EHRLICH Versuche mit diesen Farbstoffen an menschlichen Zellen. Dabei fand er heraus, dass die Farbstoffe bei verschiedenen Zellarten selektiv aufgenommen werden. EHRLICH wendete diese Erkenntnisse auf das Anfärben von Bakterien an und konnte 1908 sein Konzept „magic bullet“ formulieren, indem er Mikroorganismen selektiv anfärbte und diese damit gezielt töten konnte.^[81,82,83] 1912 konnte dadurch erstmalig die Geschlechtskrankheit Syphilis und viele andere Krankheiten behandelt werden.^[82,83] Allgemein konnte den Acridin-Derivaten eine antiseptische und antibakterielle Wirkung nachgewiesen werden. Bis 1951 war zwar die Wirkung dieser Derivate bekannt, jedoch nicht der genaue Wirkmechanismus. Im weiteren Verlauf der Forschung wurde durch verschiedene Messreihen ermittelt, dass eine Fluoreszenzlöschung von Acriflavin durch Nukleinsäuren hervorgerufen wird. Basierend hierauf schlug GERALD OSTER vor, dass Acriflavin mit seinem planaren aromatischen System zwischen die Ringe von Purin und Pyrimidin passen könnte. 1955 zeigte HEILWEIL, dass Acriflavin unterschiedliche Bindungsaffinitäten gegenüber den verschiedenen

Strukturmotiven der DNA hat. Er schlug basierend auf dem DNA-Modell von WATSON und CRICK vor, dass die planaren Ringe des Acriflavins zwischen die Purin- und Pyrimidinbasen geschoben werden und mit diesen wechselwirken können, und bestätigte damit die Annahme von OSTER.^[83,84] PEACOCKE und SKERRETT benutzten spektroskopische Messungen, um die Wechselwirkungen zwischen Proflavin und der DNA zu untersuchen. Dabei fanden sie heraus, dass es eine starke primäre Wechselwirkung zwischen Proflavin und den Phosphatgruppen der DNA gibt und eine schwache sekundäre Wechselwirkung zwischen benachbarten gebundenen Proflavin-Molekülen. Die primären straken Wechselwirkungen wurden ausgiebig von LEONARD LERMAN untersucht. Er stellte 1961 seine Interkalationshypothese vor, indem er die Wechselwirkungen zwischen Acridin, Proflavin, Acridin orange und der DNA als das Einschieben zwischen Basenpaaren aufzeigte. Damit wurde die 10 Jahre zuvor gemachte Annahme von OSTER bestätigt, dass die antibakterielle Aktivität auf deren Wechselwirkung beruht.^[83,84]

2.2 Bekannte Chemotherapeutika auf Basis von Interkalatoren

Der Einsatz von Interkalatoren als Antibiotika im 20. Jahrhundert lieferte die Inspiration zum Einsatz ähnlicher Wirkstoffe als Chemotherapeutika. Ein sehr bekanntes Beispiel ist das Antibiotikum Actinomycin D, welches erstmals 1949 aus dem Mikroorganismus STREPTOMYCES PARVULUS isoliert wurde.^[10,53]

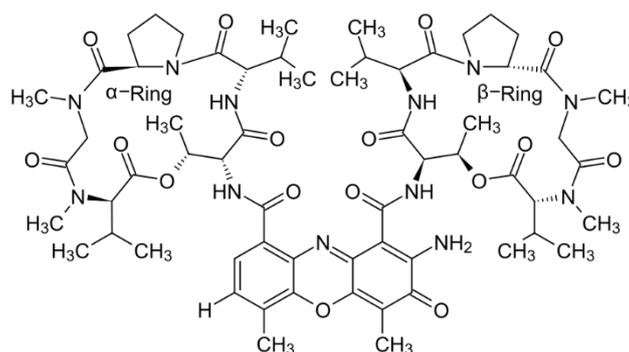


Abbildung 15: Actinomycin D

Dabei ist die Phenoxazin-Einheit der Pharmakophor und interkaliert mit der DNA. Somit verhindert dieser das Trennen der beiden DNA-Stränge bei einem Transkriptionsprozess,

II. Kenntnisstand

wodurch eine Replikation inhibiert wird.^[68,69] Weitere Beispiele sind Anthracycline, die ebenfalls als Interkalatoren wirken und als Zytostatika in der Krebstherapie Anwendung finden.

2.3 Interkalatoren mit einer Nukleinbasen-Erkennungseinheit

Eine spezielle Gruppe der Interkalatoren sind solche, die mit einer Erkennungseinheit bestimmte DNA-Basen-Sequenzen erkennen und diese für die Transkription blockieren. Eine sehr bekannte Substanzklasse, die dieses Kriterium erfüllt, sind die Pyrrol-Amidin-Antibiotika, die durch Netropsin und Distamycin A mitgeprägt wurden. Der Firma PFIZER gelang die Isolierung von Netropsin zum ersten Mal 1951 aus dem Bakterium *STREPTOMYCES NETROPSIN*. Distamycin A ist ein Fermentationsprodukt aus dem Bakterium *STREPTOMYCES DISTALLICUS* und wurde erstmals 1958 von der Arbeitsgruppe um H. THURM isoliert.^[2,85]

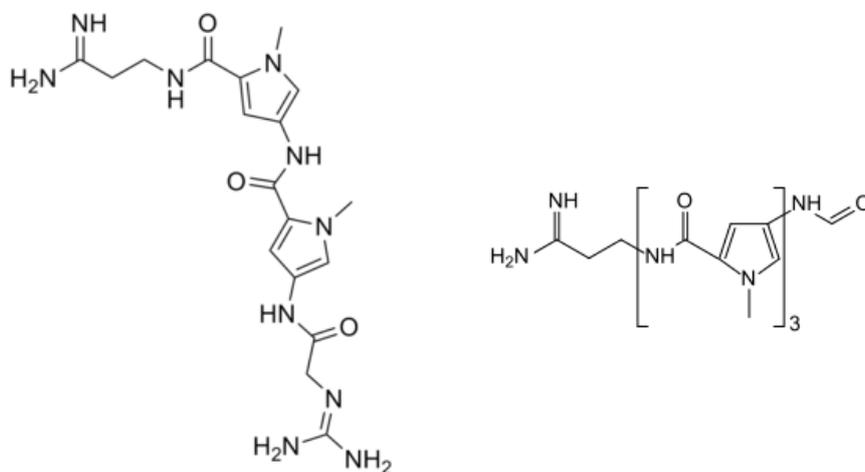


Abbildung 16: Netropsin (links) und Distamycin A (rechts)^[2]

Beide Verbindungen bestehen aus *N*-Methylpyrrol-Einheiten, welche über Amidbindungen verbrückt sind. Dadurch können diese über Wasserstoffbrückenbindungen mit den beiden DNA-Basen Adenin und Thymin wechselwirken und somit als Werkzeuge für die Anwendung als Antitumorwirkstoffe fungieren.^[2] Auf der Grundlage dieses DNA-Bindungsmechanismus wurde eine neue Klasse, erweitert um eine *N*-Methylimidazol-Einheit, entwickelt. Wie öfters

in der Literatur beschrieben können, ‚Code-reading‘ Moleküle aus Polyamiden selektiv mit der kleinen Furche der DNA interagieren. Hintergrund ist das Ausbilden eines 2:1 Ligand-DNA Komplexes und ist somit vergleichbar mit Transkriptionsfaktoren.^[2,85] Es wurde in verschiedenen Veröffentlichungen gezeigt, dass diese Verbindungsklasse in die Zellen gelangt und die Transkription inhibiert.^[2,9,52]

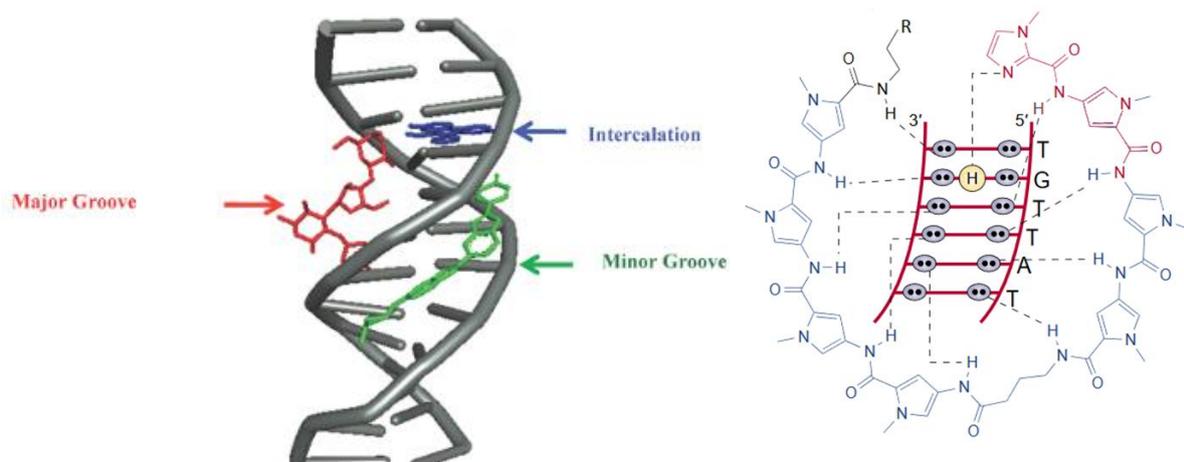


Abbildung 17: links: Interkalation in der kleinen und großen Furche^[116]

rechts: Interkalation der DNA durch ein Methylpyrrol/Imidazol-Derivat^[2]

3. Bis-3-Chlorpiperidine

Die Arbeitsgruppe GÖTTLICH an DER JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIESSEN widmet sich unter anderem der Erforschung neuer und effizienterer Wirkstoffe gegen Krebs. Dabei fokussiert sie sich auf das Strukturmotiv der verbrückten bis-3-Chlorpiperidine, welche sich vom Antibiotikum 593A, das für seine zytostatischen Eigenschaften bekannt ist, ableiten lassen.^[29]

3.1 DNA-Alkylierung mittels einer 3-Chlorpiperidin-Einheit

Das Strukturmotiv des 3-Chlorpiperidin **A** ist in der Lage, ein intermediäres Aziridinium-Ion **B** durch Abspaltung eines Chlorid-Ions auszubilden. Dieses ausgebildete Elektrophil kann durch eine DNA-Base nucleophil angegriffen werden, wodurch eine kovalente Bindung zwischen

II. Kenntnisstand

beiden geknüpft wird. Wie bereits im Kapitel 1.2 erwähnt, wird beim Alkylierungsvorgang besonders die N-7 Position des Guanins bevorzugt.^[64]

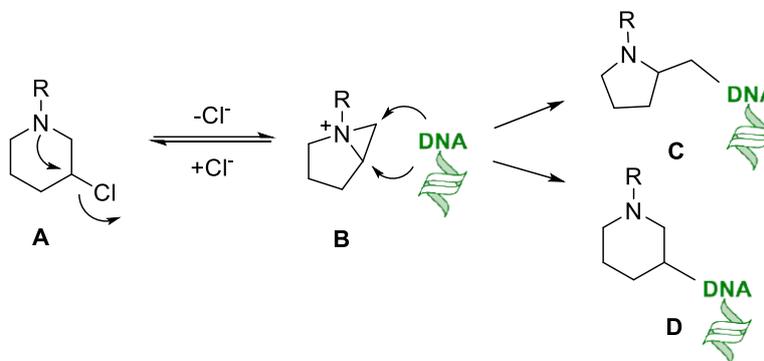


Abbildung 18: Alkylierungsmechanismus der bis-3-Chlorpiperidine^[29]

Es sind zwei Alkylierungsprodukte möglich, zum einen ein DNA-Pyrrolidin Produkt **C** und zum anderen ein DNA-Piperidin Produkt **D**.^[29,36] Beide Alkylierungsprodukte führen über die Maxam-Gilbert-Sequenzierung zum gewünschten Strangbruch der DNA.^[64]

3.2 Synthetischer Aufbau von bis-3-Chlorpiperidinen

Der synthetische Zugang zu bis-3-Chlorpiperidinen geht vom ungesättigten Aldehyd 2,2-Dimethyl-4-penten-1-al (**1**) aus und verläuft über 3 Stufen.

Die Darstellung des ungesättigten Aldehyds erfolgt in einer Eintopfreaktion nach der Vorschrift von BRANNOCK^[40] aus Allylalkohol und Isobutyraldehyd.

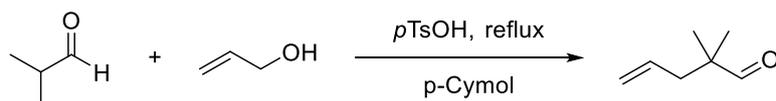


Abbildung 19: Synthese vom 2,2-Dimethyl-4-penten-1-al

Unter säurekatalytischen Bedingungen und einem nucleophilen Angriff vom Alkohol **B** am Carbonylkohlenstoff des Aldehyds **A** bildet sich das entsprechende Halbacetal **C** aus. Dieses

reagiert zusammen mit einem weiterem Äquivalent Alkohol, unter der Abspaltung von Wasser, zum Acetal **D** weiter. Nach einer Eliminierungsreaktion entsteht der Vinylallylether **E**, welcher im letzten Schritt über eine Claisen-Umlagerung zum gewünschte Produkt **F** weiter reagiert.^[40,41]

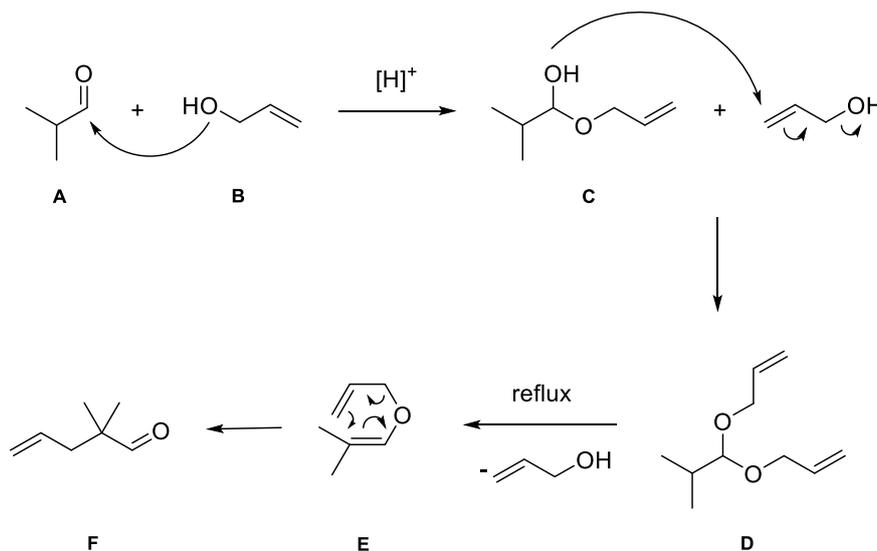


Abbildung 20: Synthesemechanismus vom 2,2-Dimethyl-4-penten-1-ol^[41]

In der Arbeitsgruppe GÖTLICH^[41] konnte dieser Precursor **F** erfolgreich dargestellt werden. Im Anschluss können nun zwei Äquivalente dieses Precursors mit einem primären Diamin **G** über eine reduktive Aminierung^[80] mit Natriumtriacetoxyborhydrid zur Reaktion gebracht werden, wodurch das entsprechende ungesättigte Diamin **H** erhalten werden kann. In der nächsten Stufe wird dieses mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) in das entsprechende isolierbare bis-*N*-Chloramin **I** umgesetzt werden. In der letzten Stufe wird das bis-3-Chlorpiperidin **J** mittels einer intramolekularen Iodid-katalysierten Cyclisierung mit Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) synthetisiert.^[29,41]

II. Kenntnisstand

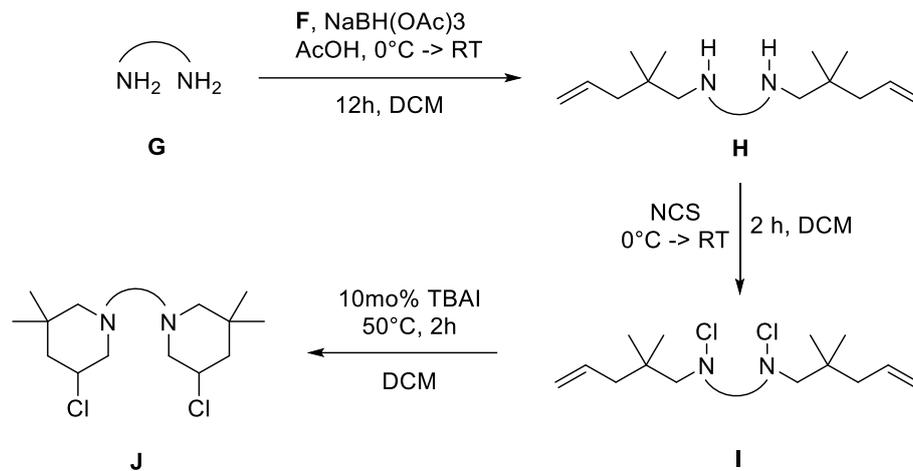


Abbildung 21: klassischer Syntheseweg der bis-3-Chlorpiperidine^[29]

Der Reaktionsschritt der intramolekularen Addition an ungesättigten *N*-Chloraminen soll im Folgenden näher betrachtet werden.

Eine sehr elegante Variante gelang NOACK und GÖTTLICH 2002 mit einer intramolekularen Iodid-katalysierten Cyclisierung unter Verwendung von Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) als Katalysator^[41]. Über eine Finkelstein-Reaktion wird das *N*-Chloramin durch die Iodid-Quelle TBAI in reaktives *N*-Iodamin **a** überführt. Dabei wird im Weiteren das Iodonium-Ion intramolekular auf die terminale Doppelbindung übertragen (**b**). Durch Rotation der Einzelbindung wird dieses für eine S_N2-artige Reaktion zugänglich (**c**).

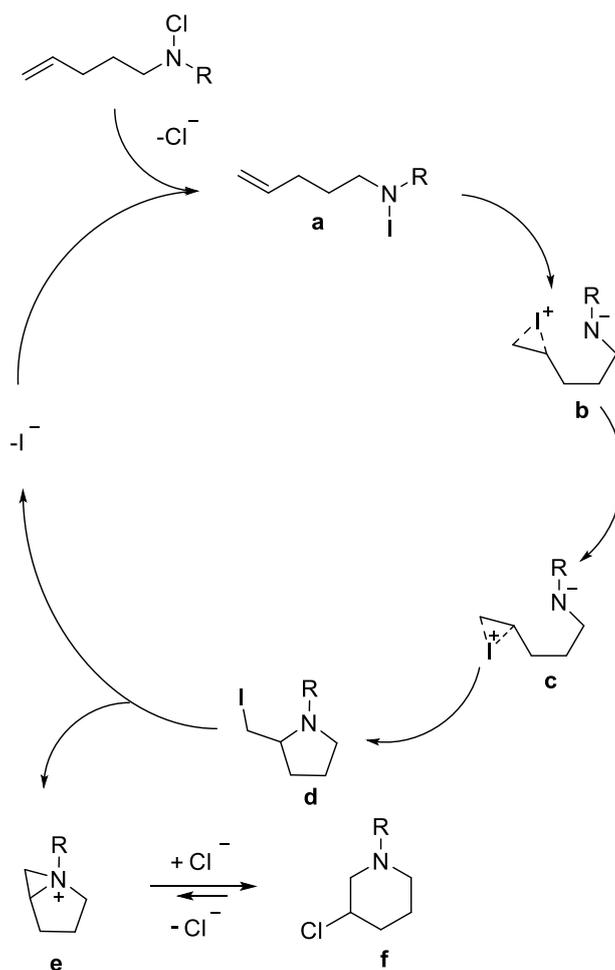


Abbildung 22: Mechanismus der Iodid-katalysierten Cyclisierung von ungesättigten N-Chloraminen

Mittels einer $\text{S}_{\text{N}}2$ -artigen Reaktion wird das cyclische Intermediat **d** gebildet, welches unter Freisetzung des Katalysators Iodid zum Aziridinium-Ion **e** weiter reagiert. Intermediat **e** reagiert im Rahmen einer Ringöffnung mit einem Äquivalent Chlorid, wobei das gewünschte thermodynamisch günstigere Produkt 3-Chlorpiperidin (**f**) gebildet wird. Mit Hilfe dieses Syntheseprotokolls lassen sich eine Vielzahl an bis-3-Chlorpiperidinen mit verschiedenen Linker-Motiven darstellen.^[41]

II. Kenntnisstand

3.3 Modifizierung der Linkerstruktur von bis-3-Chlorpiperidinen

Bei Überlegungen zu einer möglichen Modifizierung des Linkers entschied man sich für Struktur motive, welche preisgünstig und in größeren Mengen verfügbar waren. Dazu soll im Folgenden ein Überblick über die Palette der bis jetzt synthetisierten bis-3-Chlorpiperidinen gegeben werden. Dabei befasst sich die erste Gruppe mit den flexiblen Alkyl-Linkern oder den Cyclohexyl-Linkern.^[29,34]

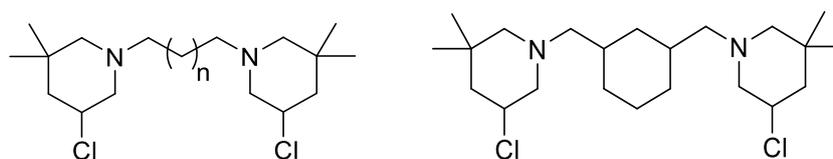


Abbildung 23: links Alkyl-Linker mit $n=1-4$, rechts Cyclohexyl-Linker

Eine Reihe von aromatischen Linker-Strukturen wurden dargestellt.^[29,36]

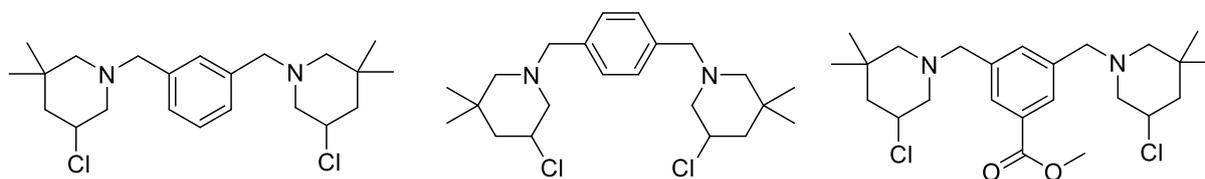


Abbildung 24: aromatische Linker-Strukturen

Besonders Strukturen mit einer Ester-Funktionalität rückten in den Vordergrund mit der Idee, diese zu modifizieren. Dabei wurden Linker-Strukturen mit Methyl-, Phenyl-, Naphthyl- und Antrachinon-Estern dargestellt.^[34,35]

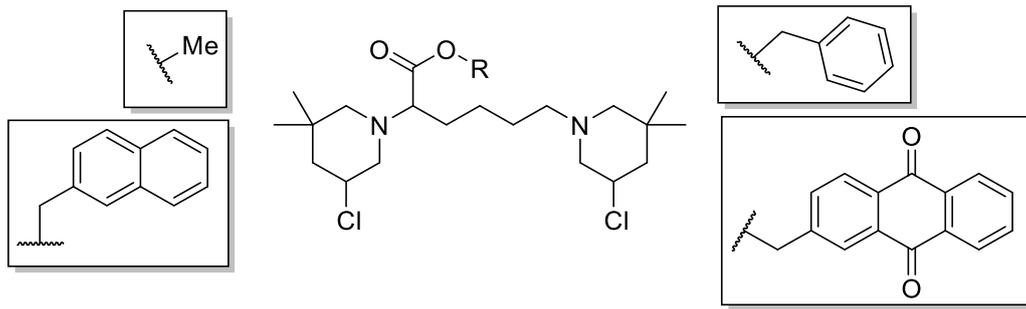


Abbildung 25: Modifizierung der Esterfunktion

Dabei konnten alle nach dem bekannten Syntheseweg erfolgreich dargestellt werden. Die Ergebnisse der biologischen Testung werden im nächsten Kapitel vorgestellt.

4. Interaktion mit der DNA

Um die Aktivität der synthetisierten bis-3-Chlorpiperidine gegenüber der DNA und das mögliche Induzieren eines Doppelstrangbruchs zu analysieren, werden diese zusammen mit einem Plasmid inkubiert. Dazu werden die Substanzen in einem einfachen Plasmid-System unter physiologischen Bedingungen untersucht.^[118,119,120]

Ein Plasmid ist in der Regel ein kleines ringförmiges, autonom replizierendes, doppelsträngiges DNA-Molekül, welches in Bakterien und in Archaeen vorkommt.^[115] Im Laufe dieser Arbeit wird das Supercoiled DNA-Plasmid pBR322 verwendet, welches bei verschiedenen Konzentrationen vom bis-3-Chlorpiperidin für eine bestimmte Zeit inkubiert wird. Die DNA-Spaltung kann nachgewiesen werden, indem die verschiedenen DNA-Reaktionsprodukte mittels der Gel-Elektrophorese chromatographisch im Gel aufgetrennt werden.^[118,120]

II. Kenntnisstand

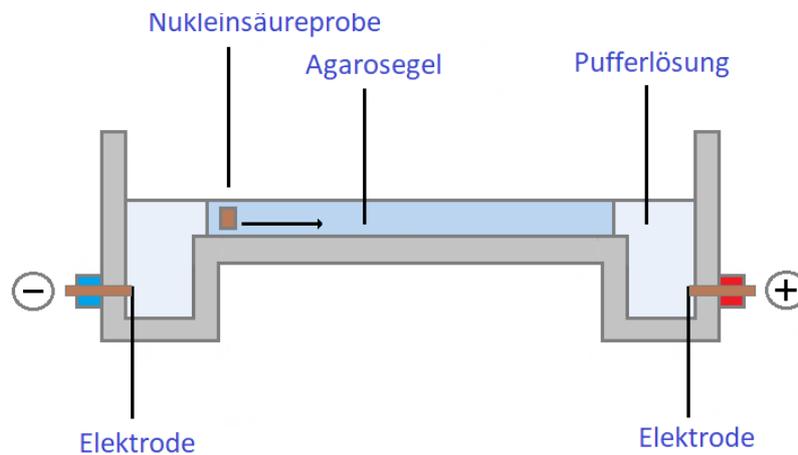


Abbildung 26: systematischer Aufbau einer Gel-Elektrophorese^[121]

Die ursprüngliche und natürliche Form des Plasmids ist die sog. Supercoiled Form (SC). Wird ein DNA-Strang des Plasmids durchtrennt, spricht man von einem Einzelstrangbruch (ESB), dabei wird das Supercoiled-Plasmid in die open circular Form (OC) umgewandelt. Eine andere Möglichkeit ist, dass beide DNA-Stränge durchtrennt werden, der sogenannte Doppelstrangbruch (DSB). Dabei wird das Supercoiled-Plasmid in die lineare Form (L) umgewandelt.^[120]

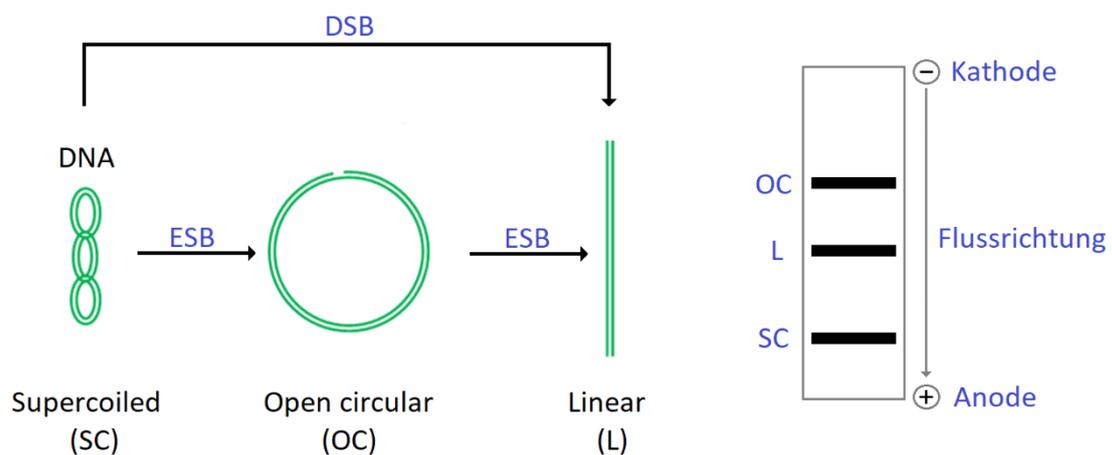


Abbildung 27: Darstellung der verschiedenen DNA Konformationen und dessen Auftrennung in der Gel-Elektrophorese^[118]

Die dargestellten verschiedenen DNA-Spaltprodukte haben verschiedene Laufgeschwindigkeiten auf dem Agarose-Gel und können so getrennt werden. Zum einen hat die Größe und die Ladung der verschiedenen Spaltprodukte Einfluss auf die Laufgeschwindigkeit. Durch ihre kompakte Form verfügt die Supercoiled-Form über die höchste Mobilität, die Open circular-Form hingegen auf Grund ihrer ausladenden Form über die geringste Mobilität.^[120]

Anhand dieser Experimente können die Spaltaktivitäten ermittelt werden, sog. EC₅₀-Werte. Diese geben die effektive Konzentration von bis-3-Chlorpiperidin-Derivaten an, die nötig ist, um 50% des Plasmids von der Supercoiled-Form in die OC-Form umzuwandeln. Im Folgenden werden die EC₅₀-Werte der in der Vergangenheit synthetisierten Verbindungen abgebildet. Als Vergleich diente das Zytostatikum Chlorambucil, welches seit Jahren mit großem Erfolg in der Krebstherapie Anwendung findet.

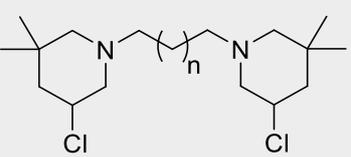
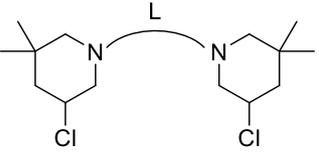
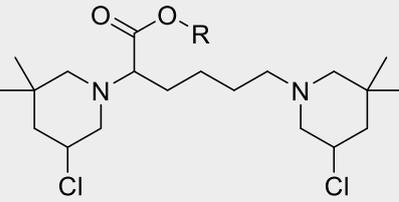
Gerüst	Linker/Substituent	EC ₅₀ [μM]
	n = 1	< 1
	n = 2	< 1
	n = 3	< 1
	n = 4	< 1
	L = 1,4-cyclohexan	1
	L = 1,4-xylen	2
	L = 1,3-xylen	1
	L = 3,4-xylyl-COOCH ₃	8
	R = methyl	3
	R = phenylmethyl	11
	R = phenylethyl	13
	R = phenylpropyl	> 50
	R = 1-naphthyl	> 50
	R = 1-naphthyl-4-OCH ₃	> 50
	2-methylantrachinon	2
Chlorambucil	> 50	

Tabelle 1: Darstellung der EC₅₀-Werte von verschiedenen bis-3-Chlorpiperidine^[118]

II. Kenntnisstand

Wie man der Tabelle entnehmen kann, sind viele getestete Substanzen ein Vielfaches reaktiver als Chlorambucil. Dies birgt jedoch eine gewisse Gefahr, dass sie nicht nur reaktiver mit der DNA der Krebszelle interagieren, sondern auch mit der DNA von gesunden Zellen. Das Ziel der Forschung ist es, ein noch besseres Verständnis der Krankheit zu bekommen, um selektivere Wirkstoffe entwickeln und darzustellen zu können, die gezielt die DNA der Krebszelle angreifen.^[118]

III. Zielsetzung

Die Vielzahl an wissenschaftlichen Arbeiten zu bis-3-Chlorpiperidin-Derivaten veranschaulicht das enorme Anwendungspotential für die Entwicklung zukünftiger Antitumor-Wirkstoffe.^[29, 34, 35, 36, 37, 38, 118] Darauf basierend ist die Synthese und die Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehungen von bis-3-Chlorpiperidinen bzgl. Einfluss-Faktoren von Struktur-Variationen auf die Reaktivität der Alkylanzien gegenüber der DNA Schwerpunkt dieser Arbeit. Das damit verbundene Ziel ist, ein noch besseres Verständnis über den Alkylierungsmechanismus der bis-3-Chlorpiperidine zu bekommen. Ein Fernziel ist es, aus den resultierenden Forschungsergebnissen eine gesteigerte DNA-Selektivität und somit eine bessere Wirksamkeit auf Krebszellen zu erlangen.

- a) Bis-3-Chlorpiperidine sind einfache Analoga des Antibiotikums 593A, welches über eine bereits nachgewiesene Antitumor-Aktivität verfügt.^[39] Dabei erwies sich offenbar besonders der Abstand der beiden elektrophilen Zentren im 593A als günstig. Aus diesem Grund sind Untersuchungen eines 2,5-Diketopiperazin-Grundgerüsts von höchstem Interesse. Ein Ziel dieser Arbeit ist es, dieses Grundgerüst nachzubauen, um im Anschluss ein einfaches Analogon des Antibiotikums 593A zu synthetisieren und im Nachgang die Reaktivität gegenüber der DNA zu überprüfen.

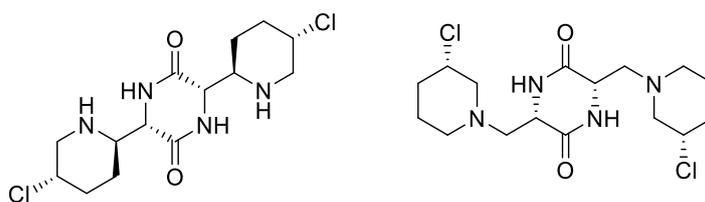


Abbildung 28: Struktur des Antibiotikums 593A (links) und ein bis-3-Chlorpiperidin mit demselben Grundgerüst (rechts)

- b) In früheren Arbeiten der Arbeitsgruppe GÖTLICH^[38] konnte gezeigt werden, dass die geminalen Methylgruppen am quaternären Kohlenstoff eines *N*-chlor-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amins die Cyclisierung zum Chlorpiperidin durch eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit begünstigt (Thorpe-Ingold-Effekt). Deshalb wird in

III. Zielsetzung

dieser Arbeit untersucht, ob die Dimethylgruppe an einem 3-Chlorpiperidin ebenso Einfluss auf die Alkylierung von Nukleinbasen haben könnte. Hierzu wird das zweifach methylierte Chlorpiperidin mit dem unsubstituierten verglichen.

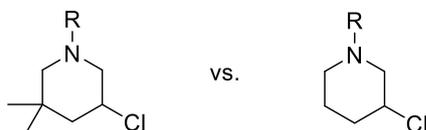


Abbildung 29: Vergleich zwischen einem zweifach methylierten und einem unsubstituierten Chlorpiperidin

- c) In bisherigen Arbeiten wurde immer die Reaktivität von racemischen Gemischen der bis-3-Chlorpiperidine gegenüber der Nukleinbase beschrieben. Aus diesem Grund stehen in diesem Kapitel die Einflüsse der stereogenen Zentren in einem Chlorpiperidin-Derivat auf die DNA im Fokus. Dazu wird zum einen der Einfluss der Konfiguration am elektrophilen Zentrum eines Chlorpiperidins untersucht. Hierzu soll ein (*R*)-konfiguriertes Chlorpiperidin mit einem (*S*)-konfigurierten verglichen werden (Abb. 30a). Zum anderen wird der Einfluss der Konfiguration in der Linkerstruktur untersucht. Hierzu soll ein bis-3-Chlorpiperidin mit einem (*R*)-konfigurierten Lysin-Linker mit einem (*S*)-konfigurierten verglichen werden (Abb. 30b).

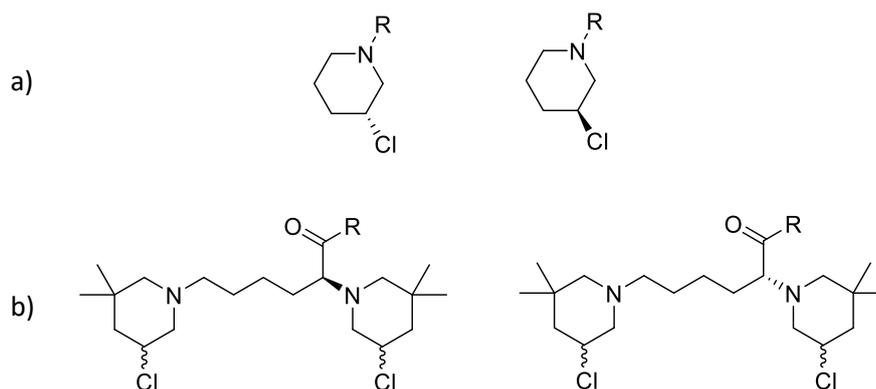


Abbildung 30: a) (*R*)-konfiguriertes (links) und (*S*)-konfiguriertes Chlorpiperidin (rechts)
b) bis-3-Chlorpiperidin mit (*S*)-konfigurierten Lysin-Linker (links) und (*R*)-konfigurierten Lysin-Linker (rechts)

Damit wird in diesem Abschnitt das stereogene Zentrum, welches in einer Alkylierungsreaktion direkt beteiligt ist, und das stereogene Zentrum, welches nicht direkt in einer Alkylierungsreaktion beteiligt ist, untersucht.

- d) Ein weiteres interessantes Feld stellt die Untersuchung des Substitutionsmusters an einer aromatischen Linkerstruktur und dessen Länge dar. Hierzu soll ein Phenyl- mit einem Biaryl-Strukturmotiv bzgl. der Alkylierungsrate verglichen werden.

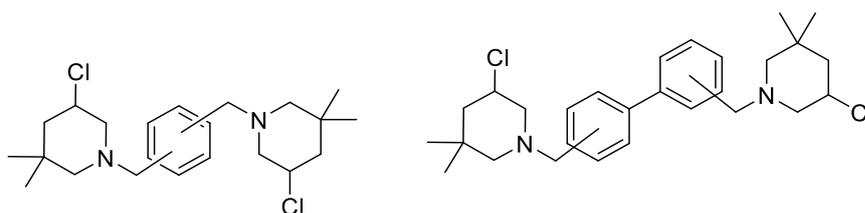


Abbildung 31: bis-3-Chlorpiperidin mit einem Phenyl (links) und einem Biphenyl-Linkersystem (rechts)

- e) Mit Blick auf die Pharmakologie dienen stickstoffhaltige Naturstoffe als wichtige Vorbilder für die Wirkstoffentwicklung.^[15,16] Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird untersucht, ob das Einbauen eines Stickstoff-Atoms in die Linkerstruktur Auswirkungen auf die Alkylierungsrate der DNA hat. Nicht nur die Veränderungen der elektronischen Eigenschaften durch Stickstoffs könnte ein Einflussfaktor sein, sondern ebenfalls zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Stickstoff und der DNA, aber auch die Veränderung des pH-Werts können Einflussfaktoren sein. Dazu wird exemplarisch das benzyliche Linkersystem gegen eine Pyridin-Linkerstruktur ausgetauscht (Abb. 32).

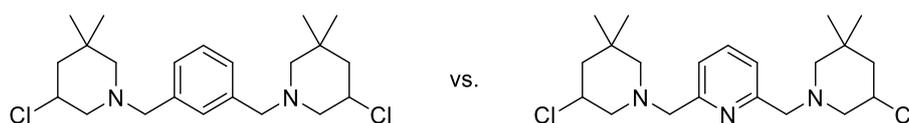


Abbildung 32: bis-3-Chlorpiperidin mit einer Pyridin-Linkerstruktur

III. Zielsetzung

Die Vielzahl an stattfindenden Esterasen im Körper, welche Stoffwechselreaktionen katalysieren, könnten ebenfalls Einfluss auf Ester-Funktionalitäten in der Linkerstruktur haben. Die konkrete Gefahr besteht, dass der Ester durch eine Esterase bereits hydrolysiert wird, bevor das bis-3-Chlorpiperidin an der Krebszelle ankommt. Aus diesem Grund wird versucht, die Ester-Funktionalität durch eine Amid-Funktionalität zu substituieren. Die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Amid und DNA könnten einen zusätzlichen positiven Effekt auf die Alkylierungsrate ausüben.

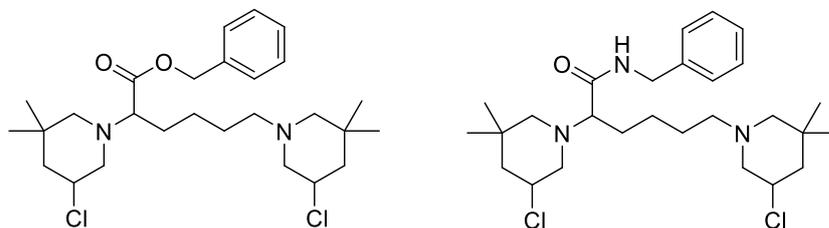


Abbildung 33: Vergleich zwischen einer Amidbindung und einer Esterbindung

- f) In früheren Publikationen der Arbeitsgruppe GÖTLICH wurde nachgewiesen, dass bis-3-Chlorpiperidine verglichen mit 3-Chlorpiperidinen über eine viel höhere Alkylierungsaktivität gegenüber dem Plasmid verfügen. Somit soll ein tris-3-Chlorpiperidin dargestellt und analysiert und dessen Alkylierungsaktivität gegenüber dem Plasmid untersucht werden.

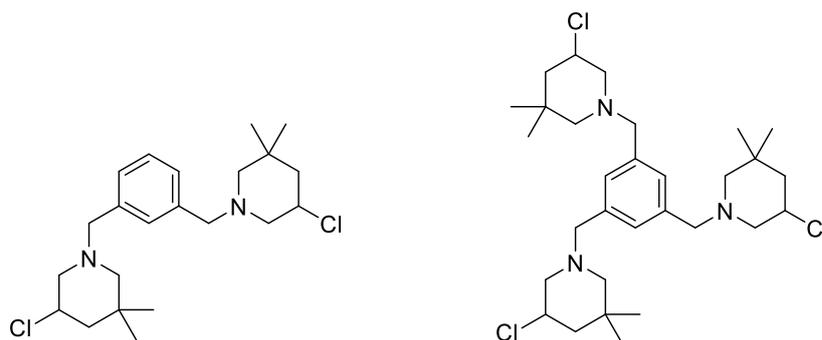


Abbildung 34: bis-3-Chlorpiperidin (links) und tris-3-Chlorpiperidin (rechts)

- g) Im letzten Teil dieser Arbeit wird eine Synthese erarbeitet, die ein bis-3-Chlorpiperidin verknüpft mit einem DNA-Interkalator darstellt. Dazu wird als interkalatorische Einheit auf eine Pyrrol-Imidazol-Einheit, welche im Kenntnisstand bereit vorgestellt wurde, zurückgegriffen. Dabei ist es das Ziel, zu klären, ob durch den Einbau einer interkalatorischen Einheit zusätzliche Wechselwirkungen mit der DNA möglich sind und welche Einflüsse diese auf die Reaktivität haben. Resultierend aus den Ergebnissen könnte ein langfristiges Ziel sein, die DNA-Alkylierung durch ein bis-3-Chlorpiperidin sequenzspezifischer zu machen.

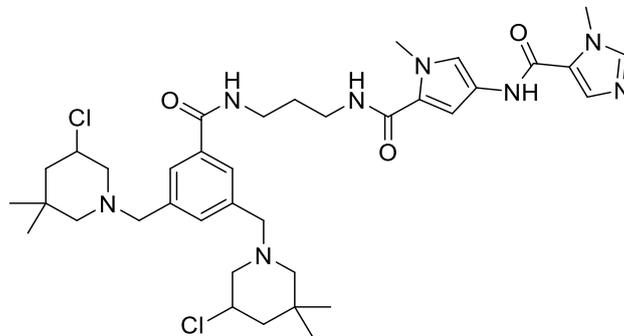


Abbildung 35: Ein bis-3-Chlorpiperidin mit einer Pyrrol-Imidazol-Einheit

Die anschließenden biologischen Untersuchungen der Verbindungen aus allen Teilprojekten dieser Arbeit bzgl. der Alkylierungsrate und Eingruppierung als potenzielle Antikrebs-Wirkstoffe werden in einem Kooperationsprojekt mit der Universität Padua (Italien) in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Barbara Gatto durchgeführt.

IV. Ergebnisse und Diskussion

Der Zugang zu 3-Chlorpiperidin-Derivaten kann über zwei Syntheserouten gelingen: Zum einen über den klassischen Syntheseweg, bei dem das 2,2-Dimethylpent-4-enal als Building Block für die Darstellung dient,^[29,34] zum anderen über die Prolinol-Route, bei der ein entsprechendes Prolinol-Derivat als Building Block fungiert^[122]. Der klassische Syntheseweg fand bereits auf verschiedenen Substraten Anwendung und wurde ausgiebig im Kenntnisstand vorgestellt. Die in dieser Syntheseroute verwendeten labilen *N*-Chloramine stellen eine gewisse Restriktion in der Darstellung von 3-Chlorpiperidinen dar. Die Prolinol-Route hingegen verzichtet komplett auf labile *N*-Chloramine und ist somit eine gute Alternative. In der Vergangenheit stand diese Methode zur Darstellung wenig im Fokus. Daher stand zu Beginn der eigentlichen synthetischen Arbeiten zunächst die Optimierung der Prolinol-Route im Fokus. Während es im weiteren Verlauf der Arbeit dann um eine möglichst breite Anwendung dieser Substrate geht.

1. Optimierung der Prolinol-Route zur Darstellung der Chlorpiperidin-Einheit

Um eine große Bandbreite von Substanzen nach dieser Route darstellen zu können, mussten im Vorfeld mögliche Probleme betrachtet werden. Die Verwendung von L-Prolinol (**L-2**), bzw. D-Prolinol (**D-2**), als Startmaterial und die damit verbundene freie Hydroxylgruppe stellt eine gewisse Gefahr dar. Zum einen ist die Wahl des richtigen Lösungsmittels durch die hohe Polarität beschränkt, zum anderen sollen an der Hydroxylgruppe keine Nebenreaktionen stattfinden. Besonders die Darstellung von Ester- bzw. Amid-Funktionalitäten an der Linkerstruktur stellt dabei ein akutes Risiko dar. Ebenfalls könnte die Aufreinigung der verschiedenen Zwischenprodukte durch die Polarität stark beeinträchtigt sein. Um diese möglichen Probleme zu umgehen, wurde die Hydroxylgruppe geschützt. Bei der Auswahl der Schutzgruppe musste darauf geachtet werden, dass diese relativ stabil gegen Basen und Säuren aber zugleich gut zu spalten ist. Aus diesem Grund wurde die TIPS-Schutzgruppe (Triisopropylsilyl) in Betracht gezogen.

IV. Ergebnisse und Diskussion

Zunächst wurden die beiden Aminoalkohole **L-2** und **D-2** über eine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid aus den entsprechenden Aminosäure L-Prolin (**L-1**) bzw. D-Prolin (**D-1**) gewonnen. Im Anschluss konnten beide ohne weitere Schwierigkeiten gut mit der TIPS-Schutzgruppe geschützt werden.

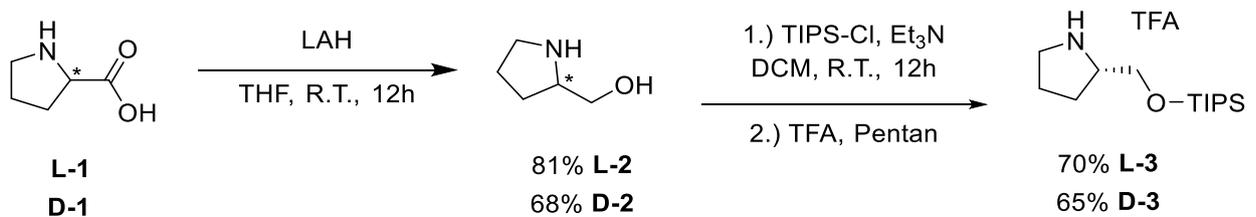


Abbildung 36: Syntheseroute von TIPS-Prolinol (L-3)

Eine effektive und leichte Aufreinigung des geschützten Aminoalkohols wurde in dieser Arbeit entwickelt. Dazu wurde dieser in *n*-Pentan aufgenommen und mit Hilfe von Trifluoressigsäure als TFA-Salz ausgefällt. Ein solches Salz erweist sich nicht nur bei der Aufreinigung als günstig. Auch die Löslichkeit in selbst unpolaren Lösungsmitteln und die damit verbundene Flexibilität bei der Auswahl eines Reaktionsmediums ist somit sehr vorteilhaft.^[53] Somit ist es gelungen ein gut einsetzbares Prolinol-Derivat darzustellen, welches im Fortgang dieser Arbeit als Building Block in der Prolinol-Route Anwendung fand.

2. Untersuchung der Linkerstruktur des Antibiotikums 593A

In der Einleitung und im Kenntnisstand wurde dargelegt, dass die Substanzklasse der bis-3-Chlorpiperidine einfache Analoga des Antibiotikums 593A sind.

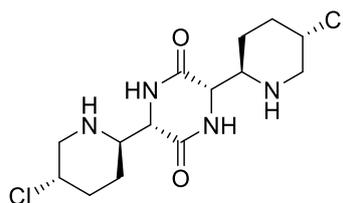


Abbildung 37: Antibiotikum 593A

Ein synthetischer Zugang für diesen Naturstoff erwies sich in der Vergangenheit als schwierig.^[57,58] Auch in der Arbeitsgruppe GÖTLICH wurde durch verschiedene Ansätze versucht, einen Syntheseweg zu entwickeln, was jedoch ebenfalls erfolglos blieb.^[38] Besonders der offenbar günstige Abstand zwischen den beiden elektrophilen Zentren im 593A macht das 2,5-Diketopiperazin als Linkerstruktur interessant.^[59] Somit stand die Nachbildung dieser Struktur im Fokus dieser Arbeit, um anschließend ein einfaches bis-3-Chlorpiperidin daraus aufzubauen (siehe *Abbildung 38*).

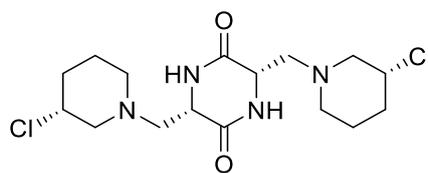


Abbildung 38: einfaches Derivat des Antibiotikums 593 A

Um diese Verbindung synthetisieren zu können, wurden ebenfalls die verschiedenen Ansätze aus früheren Arbeiten verwendet.^[38] Es wurde zunächst entschieden, analog zu den Reaktionsrouten aus früheren Arbeiten vorzugehen, also zuerst die komplette Linkerstruktur aufzubauen und im Anschluss die 3-Chlorpiperidin-Einheiten einzuführen. Ausgehend von der Aminosäure L-Serin als günstiges und in großen Mengen verfügbares Startmaterial, sollte der Aufbau des 2,5-Diketopiperazins erfolgen. Im Anschluss wurde versucht, die 3-Chlorpiperidin-Einheit einzuführen. Dabei entschied man sich für die Prolinol-Route. In der *Abbildung 39* wird das weitere Vorgehen und der damit verbundene mögliche synthetische Zugang retrosynthetisch betrachtet.

IV. Ergebnisse und Diskussion

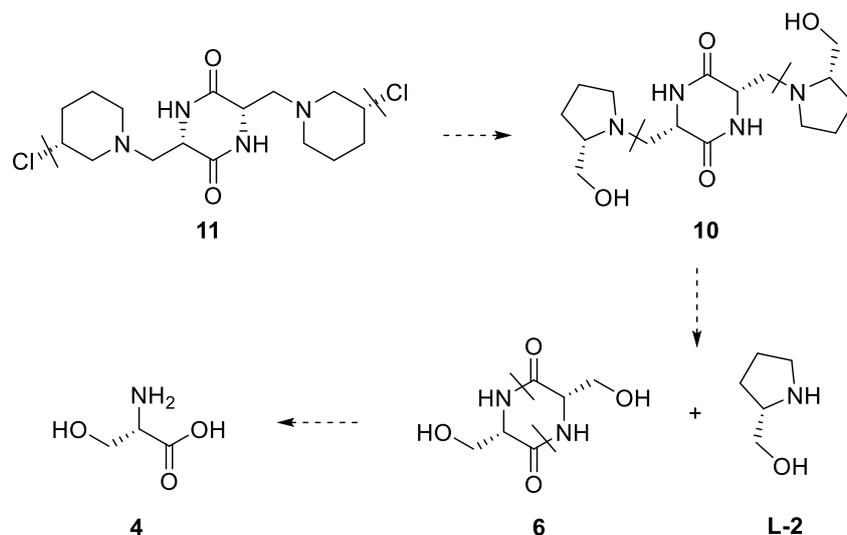


Abbildung 39: I. Retrosynthetische Analyse der Zielverbindung **11**

Die Zielverbindung **11** lässt sich auf das Diol **10** zurückführen, da eine Chlorierung z.B. mit Methansulfonylchlorid bereits in der Literatur gute Ergebnisse lieferte. Verbindung **10** kann wiederum aus der 2,5-Diketopiperazin-Einheit **6** über eine nucleophile Substitution mit L-Prolinol **L-2** dargestellt werden. Verbindung **6** lässt sich durch eine einfache Cyclisierungsreaktion aus der Aminosäure L-Lysin **4** synthetisiert werden.

Um das synthetische Konzept zu testen, musste zunächst die 2,5-Diketopiperazin-Einheit **6** dargestellt werden. Ausgehend von der Aminosäure L-Serin **4**, konnte der Methylester **5** über eine säurekatalysierte Veresterung mit Methanol, in sehr guten Ausbeuten von 76% dargestellt werden. Im zweiten Schritt konnte dieser mit Natriummethanolat zum gewünschten Diol **6** cyclisiert werden.^[38]

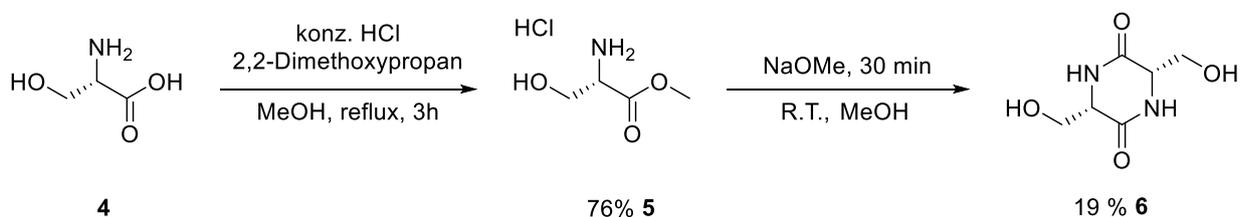


Abbildung 40: Synthese der 2,5-Diketopiperazin-Einheit (**6**)

Die Überlegung, das Diol **6** zum Dicarbaldehyd **7** zu oxidieren, um dieses für eine mögliche reduktive Aminierung bereit zu stellen, wurde bereits ausgiebig in früheren Arbeiten diskutiert und erwies sich als nicht erfolgreich - besonders im Hinblick darauf, dass die Stereoinformationen bei diesem Reaktionsweg verloren gehen würden.^[38]

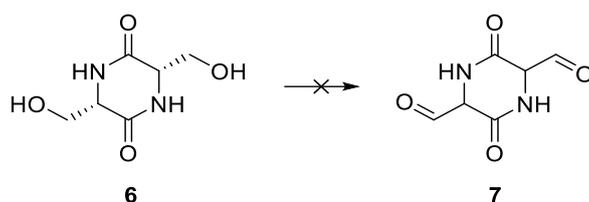


Abbildung 41: versuchte Syntheseroute für die Darstellung des Dialdehyds 7

Eine andere Möglichkeit, den gewünschten Dialkohol **10** zu erhalten, ist diesen über eine nucleophile Substitution aus **6** und **L-2** darzustellen. Dazu mussten die Hydroxylgruppen vom Diol **6** in bessere Abgangsgruppen transformiert werden.

Zunächst wurde versucht, die Hydroxylgruppen über eine Appel-Reaktion^[60] in die Verbindung **8** zu überführen, was jedoch zu keinem Erfolg führte. Alternativ wurde eine Aktivierung der Hydroxylgruppe mittels Methylsulfonylchlorid zu Verbindung **9** erprobt, was auch nicht den gewünschten Erfolg brachte (siehe *Abbildung 42*). Da die Darstellung eines möglichen Vorläufers für eine nucleophile Substitution nicht erfolgreich war, musste dieses Konzept verworfen werden.

IV. Ergebnisse und Diskussion

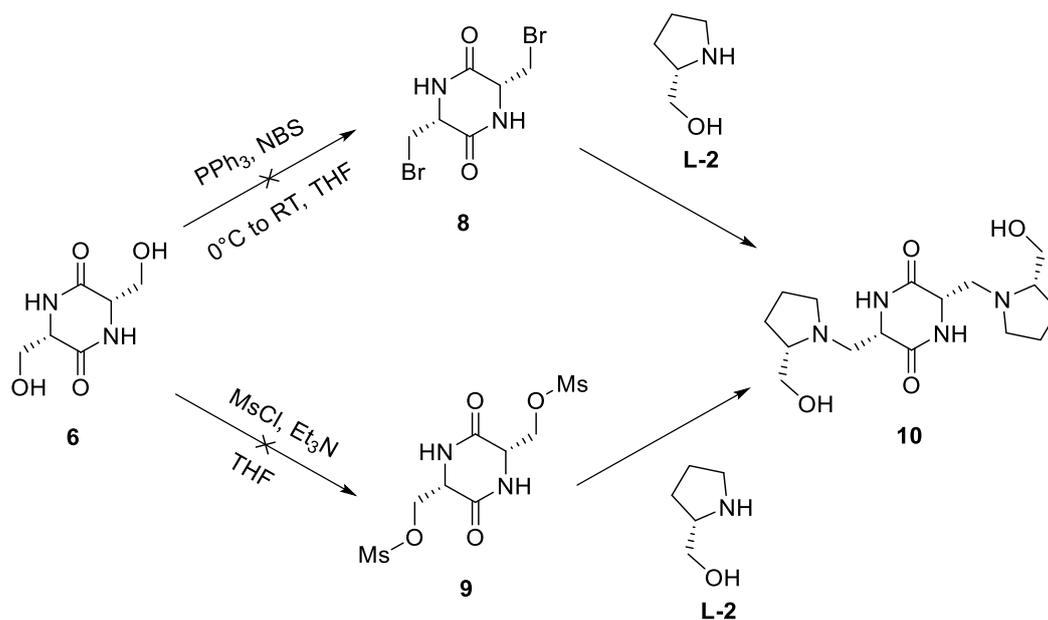


Abbildung 42: Versuchte Synthesestrategien für die Darstellung von Diol 10

Als Alternative bot sich an, die Prolinol-Einheit direkt am Anfang der Synthese einzuplanen. Dazu muss der Dialkohol **10** in einer Cyclisierungsreaktion aus der Aminosäure **12** hervorgehen, die wiederum aus L-Lysin **4** mit Prolinol **L-2** darstellbar wäre.

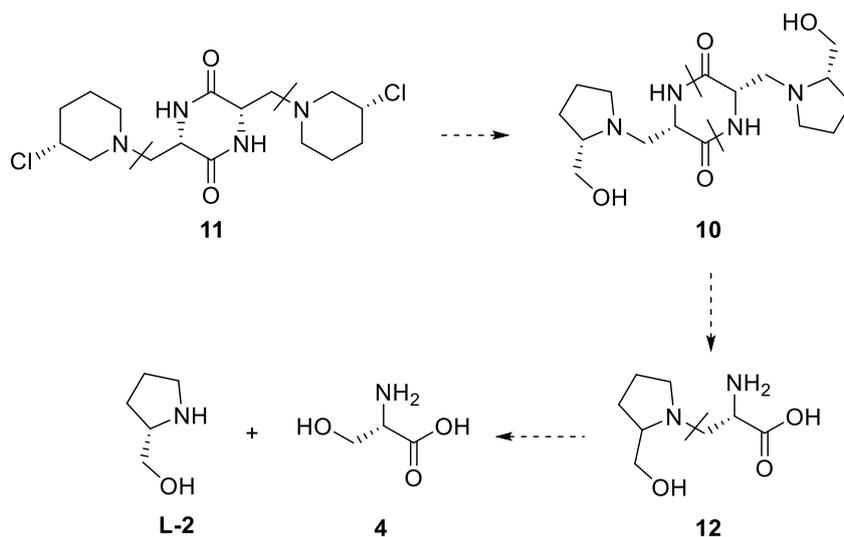


Abbildung 43: II. Retrosynthetische Analyse der Zielverbindung 11

IV. Ergebnisse und Diskussion

Um auch dieses aufgestellte Konzept zu testen, wurde zunächst die Aminogruppe am L-Lysinmethylester **5** mittels einer Boc-Gruppe geschützt. Im Anschluss konnte die Hydroxylgruppe über eine Appel-Reaktion^[60] gegen Brom substituiert werden, wodurch Verbindung **14** erhalten wurde.

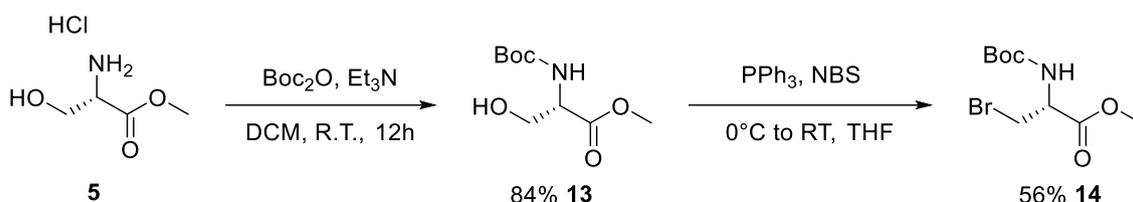


Abbildung 44: Syntheseroute der Verbindung 14

Anschließend konnte **14** über eine nucleophile Substitution mit TIPS-Prolinol (**L-3**) in Verbindung **15** überführt werden.

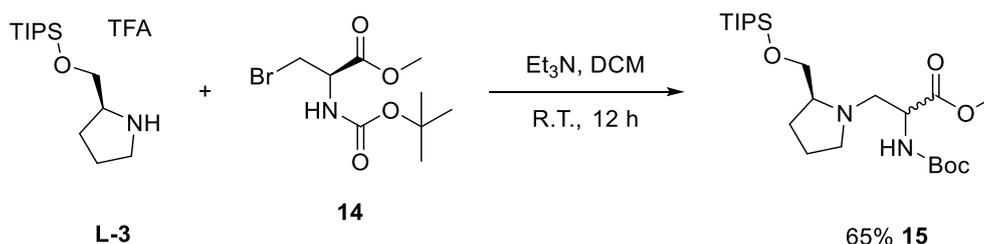


Abbildung 45: Syntheseroute der Verbindung 15

Verbindung **15** konnte zwar in guten Ausbeuten isoliert werden, trotzdem konnte eine Epimerisierung ($de = 29\%$) festgestellt werden. Dieses Ergebnis erschien in erster Linie nicht plausibel und konnte mit dem vorgeschlagenen Reaktionstyp der nucleophilen Substitution nicht erklärt werden. Folglich musste ein anderer Reaktionsmechanismus abgelaufen sein, der die Epimerisierung erklären kann. Um eine schlüssige Antwort zu bekommen, muss das Molekül genauer betrachtet werden. Als Erstes fällt der acide Wasserstoff in alpha-Position am L-Lysin-Derivat auf. Begünstigt durch die Base Triethylamin kann als Erstes eine $\text{E}_{1\text{cB}}$ -Reaktion ablaufen.^[61] Gefolgt durch den Angriff von TIPS-Prolinol **L-3** im Rahmen einer Michael-Addition ist somit das Resultat der Epimerisierung zu erklären.

IV. Ergebnisse und Diskussion

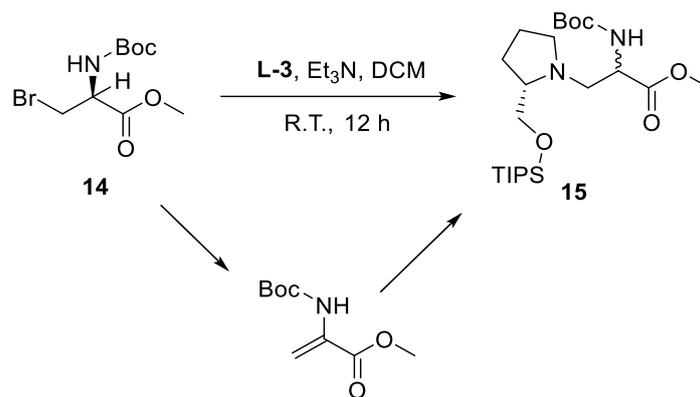


Abbildung 46: Syntheseweg der Epimerisierung durch eine Michael-Addition

Die Versuche beide Diastereomere chromatographisch zu trennen, waren nicht erfolgreich. Mit dieser Erkenntnis musste nun das Ziel verfolgt werden, eine stereoselektive Synthese zu entwickeln, um Verbindung **15** erfolgreich diastereomerenrein darzustellen.

2.1 Stereoselektive Darstellung des Schlüsselintermediat **15**

Um den Plan einer diastereomerenreinen Verbindung **15** umzusetzen, musste der nucleophile Angriff durch das TIPS-Prolinol **L-3** relativ rasch erfolgen, um eine nicht gewünschte Eliminierungsreaktion zu unterdrücken. Eine in der Literatur beschriebene Option wäre der nucleophile Angriff über eine Aziridin-Zwischenstufe - bedingt durch die Ringspannung ist dieser stark bevorzugt. Um dieses Konzept überprüfen zu können, musste zunächst das entsprechende Schlüsselintermediat **18** dargestellt werden. Dazu wurde der Methylester **5** zunächst mit Tritylchlorid zu Verbindung **16** umgesetzt. Unter Verwendung von Methylsulfonylchlorid konnte die Hydroxylgruppe für die Cyclisierung zum Aziridin aktiviert werden, gefolgt mit dem basenvermittelten Ringschluss zum Aziridin **17**. Um den Angriff des TIPS-Prolinol (**L-3**) am Aziridin zu erleichtern, musste die Tritylgruppe durch eine Gruppe mit elektronenziehenden Eigenschaften ersetzt werden. Die Wahl fiel dabei auf die Nitrophenylsulfonyl-Gruppe, welche ebenfalls in der Literatur ausgiebig beschrieben wird. Es gelang, diese über eine Eintopfreaktion einzuführen und das gewünschte Schlüsselintermediat **18** konnte schließlich erhalten werden.^[62]

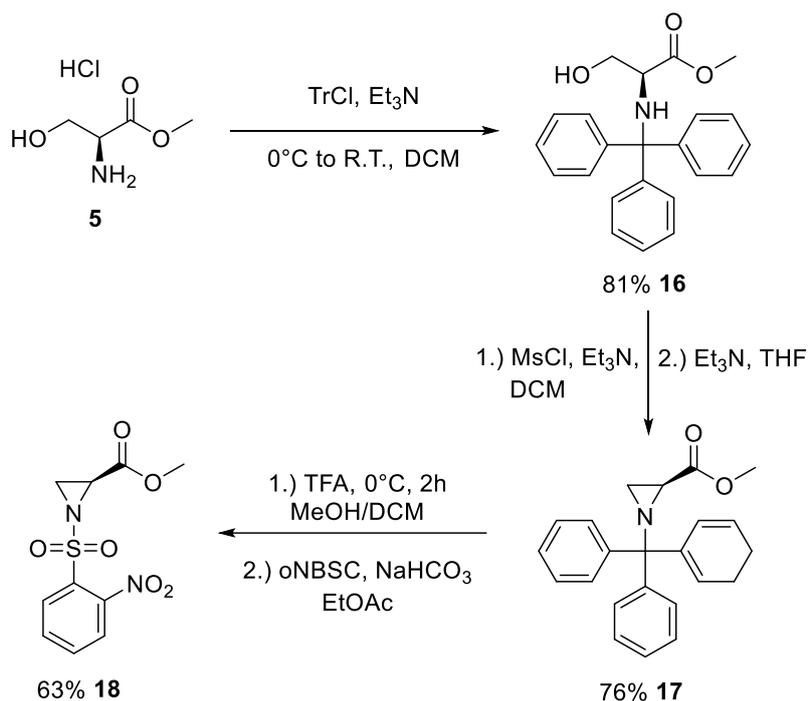


Abbildung 47: Syntheseroute des Aziridin-Derivats 18

Die nucleophile Ringöffnungsreaktion von Aziridin **18** mit TIPS-Prolinol **L-3** ergab Verbindung **19**. Durch die Zugabe von Thiophenol in trockenem Acetonitril konnte wiederum die Nosylgruppe erfolgreich entfernt werden, wodurch das gewünschte Diastereomer **20** erfolgreich isoliert werden konnte.^[53]

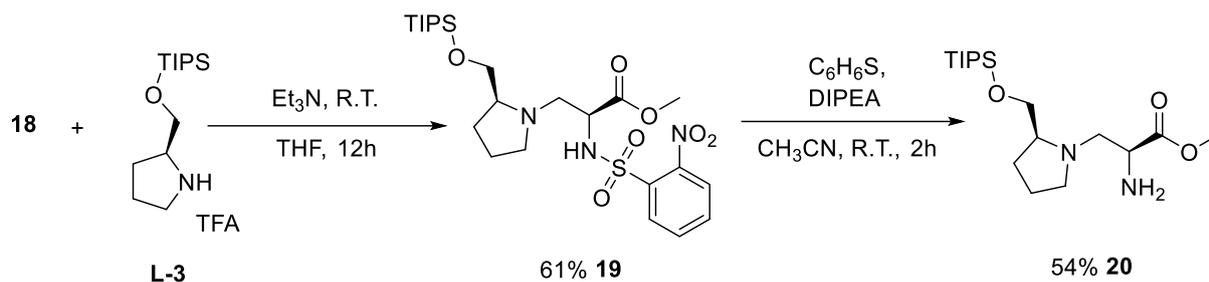


Abbildung 48: Syntheseroute von Diastereomer 20

Angelehnt an die erfolgreiche Cyclisierungsreaktion des Lysin-Derivat **5** zum 2,5-Diketopiperazin **6** mittels Natriummethanolat, erwies sich eine direkte Darstellung von Verbindung **21** ausgehend von Verbindung **20** als nicht erfolgreich.

IV. Ergebnisse und Diskussion

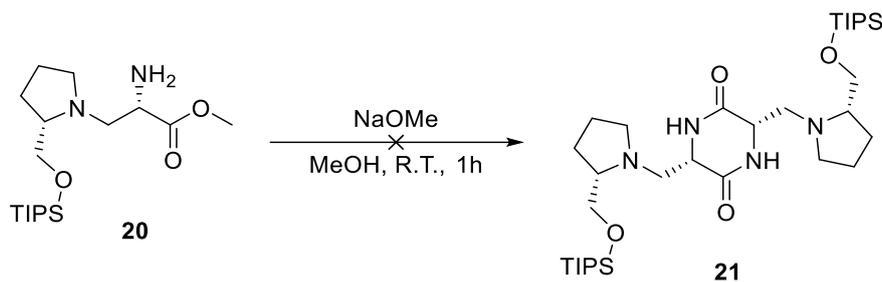


Abbildung 49: versuchte direkte Cyclisierung zum 2,5-Diketopiperazin

Aus diesem Grund musste auf eine sukzessive Knüpfung der Amid-Bindung für den Aufbau eines 2,5-Diketopiperazins zurückgegriffen werden. Dazu wurde zunächst unter basischen Bedingungen eine Boc-Schutzgruppe eingeführt und anschließend der Ester gespalten.

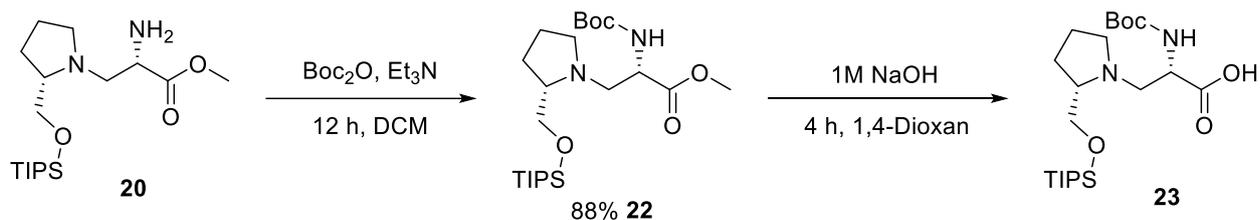


Abbildung 50: Syntheseroute von Verbindung 23

Im Anschluss konnte mit der ersten Amid-Knüpfung begonnen werden. Dazu wurde die freie Carbonsäure **23** mit Chlorameisensäureethylester zum gemischten Anhydrid umgesetzt, welches im direkten Anschluss mit dem freien Amin **20** reagieren konnte. Dabei konnten eine moderate Ausbeute von 43% erzielt werden.

Nachdem die erste Amid-Knüpfung erfolgt war, wurde zunächst unter sauren Bedingungen die Boc-Schutzgruppe entfernt, um den Vorläufer **25** für die zweite Amid-Knüpfung bereitzustellen. Der Versuch, analog zu Verbindung **6** unter Verwendung von Natriummethylat in THF die Cyclisierung zum Diketopiperazin zu induzieren, blieb ohne Erfolg.

IV. Ergebnisse und Diskussion

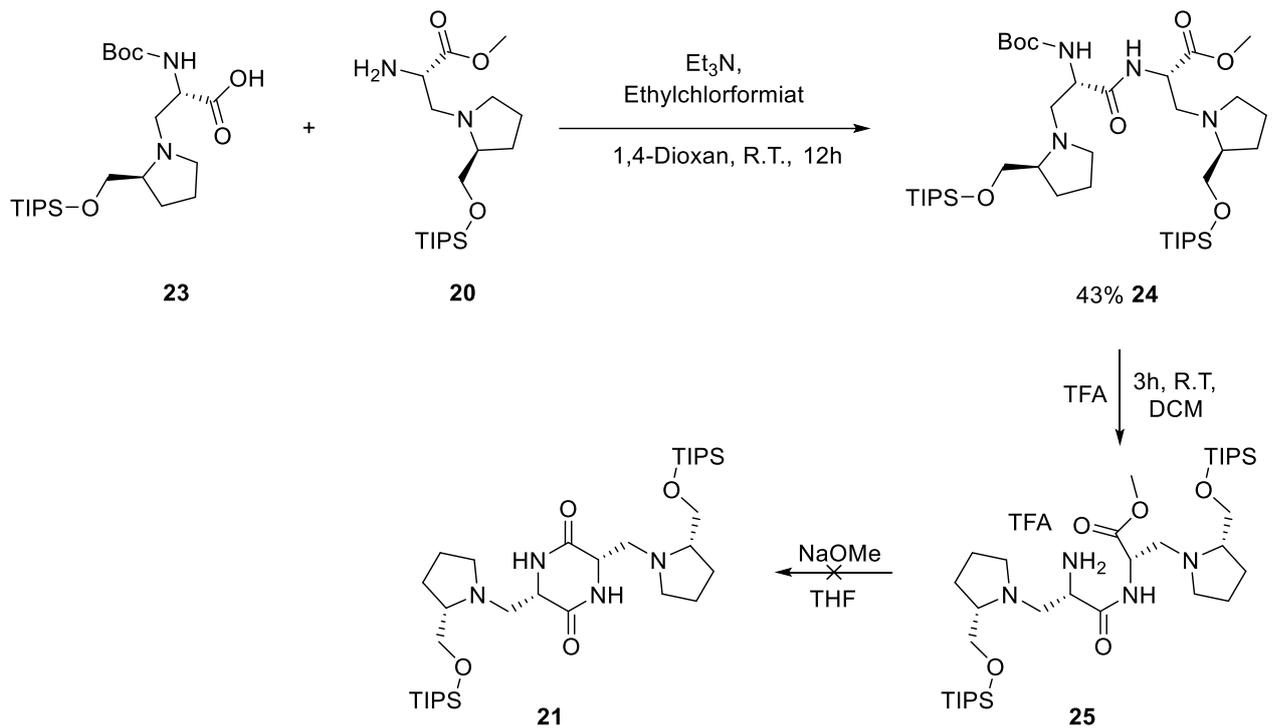


Abbildung 51: Versuchte Syntheseroute von 2,2-Diketopiperazin **21**

Im Anschluss sollte das Bewerkstelligen des Ringschlusses mit verschiedenen Kupplungsreagenzien erprobt werden. Dafür musste zunächst unter basischen Bedingungen der Ester gespalten werden, um die freie Carbonsäure **26** bereitzustellen.^[55]

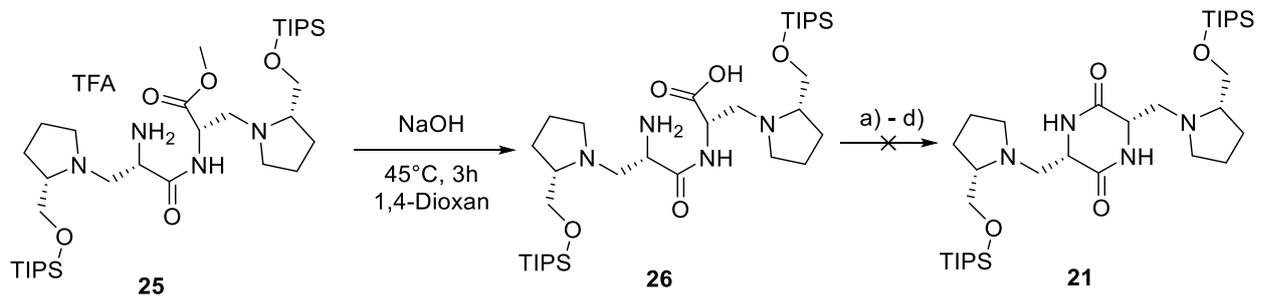


Abbildung 52: Ringschlussynthese für die Darstellung von **21**

In **Tabelle 2** sind die verschiedenen Reagenzien und die dazugehörigen Reaktionsbedingungen a) - d) zusammengefasst.

IV. Ergebnisse und Diskussion

	Edukt	Reagenzien	Lösungsmittel	Reaktionszeit	Temperatur	Ausbeuten
a)	26	1.2eq. Ethylchlorformiat	1,4-Dioxan	12 h	R.T.	0%
b)	26	1.7eq. HOBt / 1.7eq. TBTU	DMF	12 h	R.T.	0%
c)	26	1.7eq. HOBt / 1.7eq. TBTU	DMF	24 h	0 h - 12 h R.T. 12 h - 24 h 40°C	0%
d)	26	1.5eq. DCC/ 1.5eq. HOBt	DMF	12 h	R.T.	0%

Tabelle 2: Verschiedene Reaktionsbedingungen für die Darstellung des 2,2-Diketopiperazins 21

(a) Analog zu der ersten erfolgreichen Amid-Knüpfung (**24**) wurde versucht, den Ringschluss zu induzieren. Dazu wurde die Carbonsäure **26** in 1,4-Dioxan vorgelegt und 1.2 eq. Ethylchlorformiat zugetropft. Die Reaktionslösung wurde für 12 h gerührt, aber es konnten keine erfolgreichen Ergebnisse verzeichnet werden, lediglich Spuren des Edukts konnten im Massenspektrum nachgewiesen werden. (b) Des Weiteren wurde versucht, mit den beiden Kupplungsreagenzien HOBt und TBTU den Ringschluss zu induzieren. Dies erbrachte ebenfalls keinen Erfolg nach einer Reaktionszeit von 12h. (c) Auch ein Erwärmen der Reaktionslösung und das Ausweiten der Reaktionszeit auf weitere 12 h erbrachten kein Produkt. (d) Zuletzt wurde mit dem klassischen Kupplungsreagenz DCC versucht, das Produkt darzustellen. Die Reaktionslösung wurde für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Aber auch bei dieser Methode konnte kein Produkt isoliert werden.

Zusammenfassend konnte in diesem Kapitel gezeigt werden, dass eine stereoselektive Synthese von Verbindung **15** darstellbar ist. Im weiteren Verlauf konnte aber trotz verschiedener Versuche kein Syntheseweg für die Darstellung eines bis-3-Chlorpiperidins mit einer 2,5-Diketopiperazin-Linkerstruktur aufgezeigt werden.

3. Einfluss der Methylgruppen an der Chlorpiperidin-Einheit

Die Arbeitsgruppe GÖTLICH^[38] konnte in früheren Arbeiten berichten, dass die Dimethylgruppe am quaternären Kohlenstoff eines *N*-chlor-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amins die Cyclisierung zum Chlorpiperidin durch eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit begünstigt. Damit konnte ein gewisser Thorpe-Ingold-Effekt^[123] nachgewiesen werden. Aufgrund dieses Ergebnisses wurde in dieser Arbeit untersucht, ob die Dimethylgruppe an einem 3-Chlorpiperidin ebenso Einfluss auf die Alkylierung von Nukleinbasen haben könnte. Dazu wurde das zweifach methylierte Chlorpiperidin **33**, mit dem unsubstituierten Chlorpiperidin **34** verglichen.^[37]



Abbildung 53: Zielverbindungen 3-Chlor-5,5-dimethyl-1-butylpiperidin (**33**) und 1-Butyl-3-chlorpiperidin (**34**)

Für die Darstellung von Verbindung **33** nach dem klassischen Syntheseweg von Chlorpiperidinen, musste zunächst die Building-Block-Einheit, das 2,2-Dimethyl-4-penten-1-al (**29**), synthetisiert werden. Die Darstellung gelang aus Isobutyraldehyd (**27**) und Allylalkohol (**28**) im Rahmen einer Eintopfreaktion nach der Vorschrift von BRANNOCK^[40] in guten Ausbeuten von 52%.

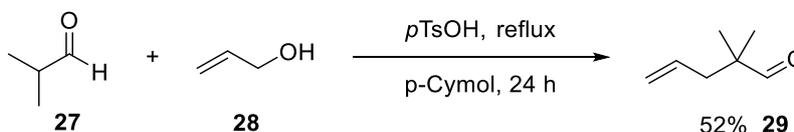


Abbildung 54: Darstellung von 2,2-Dimethyl-4-penten-1-al (**29**)

Im Anschluss konnte das gewünschte sekundäre Amin **31**, durch eine reduktive Aminierung in einer guten Ausbeute von 64% dargestellt werden. Die anschließende Chlorierung von **31** konnte in sehr guter Ausbeute von 88% bewerkstelligt werden. Das gewünschte mono-3-Chlorpiperidin **33** wurde schließlich in einer guten Ausbeute von 65% erzielt.

IV. Ergebnisse und Diskussion

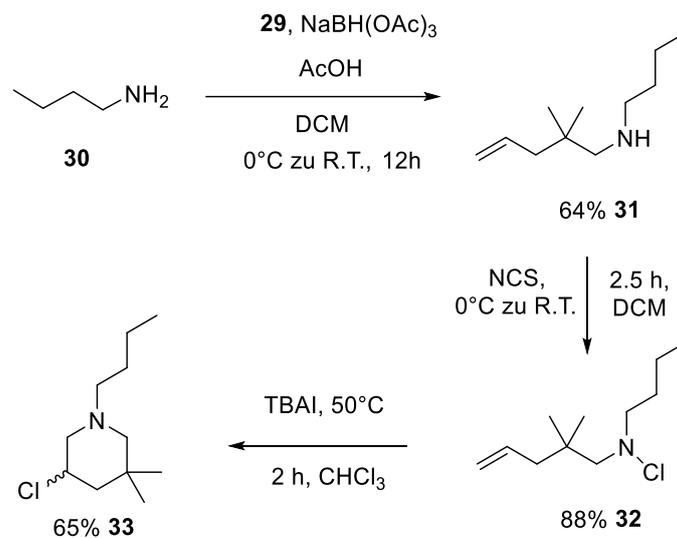


Abbildung 55: Syntheseroute der Zielverbindung 33

Verbindung **34** konnte aus den entsprechenden Enantiomeren gewonnen werden, welche über die Prolinol-Route dargestellt werden können. Auf die Darstellung der Enantiomere wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit ausführlich eingegangen (siehe Verbindung **L-36** und **D-36**). Die anschließenden biologischen Untersuchungen der Verbindungen bzgl. der Alkylierungsrate und Eingruppierung als potenzielle Antikrebs-Wirkstoffe wurden in einem Kooperationsprojekt durch die Universität Padua (Italien) Arbeitsgruppe GATTO durchgeführt. Dem entsprechend wurde ein geeignetes supercoiled Plasmid pBR322 vorgeschlagen, mit dem die Analysen durchgeführt wurden. Folgende Ergebnisse können dabei auftreten:

- Ein Einzelstrangbruch, der sog. ‚nicked circle‘, ein Strang der DNA ist kovalent geschlossen, hingegen wurde am zweiten Strang eine Stelle geöffnet.
- Ein Doppelstrangbruch, beide Stränge der DNA wurden an einer Stelle geöffnet.
- Eine Mischung aus Einzel- und Doppelstrangbrüchen an verschiedenen Stellen, dabei spricht man von der Fragmentierung der DNA.

Um den Einfluss der Methylgruppen auf die Alkylierungsrate zu analysieren, wurde das Plasmid für 2 Stunden jeweils mit dem methylierten und mit dem unmethylierten Chlorpiperidin in Konzentrationen von 5 μM und 50 μM in einem BPE-Puffer (pH-7,5) bei 37°C

inkubiert. Mit Hilfe der Gel-Elektrophorese konnten erste Fragmentierungen des Plasmids aufgezeigt werden (Abbildung 56a).

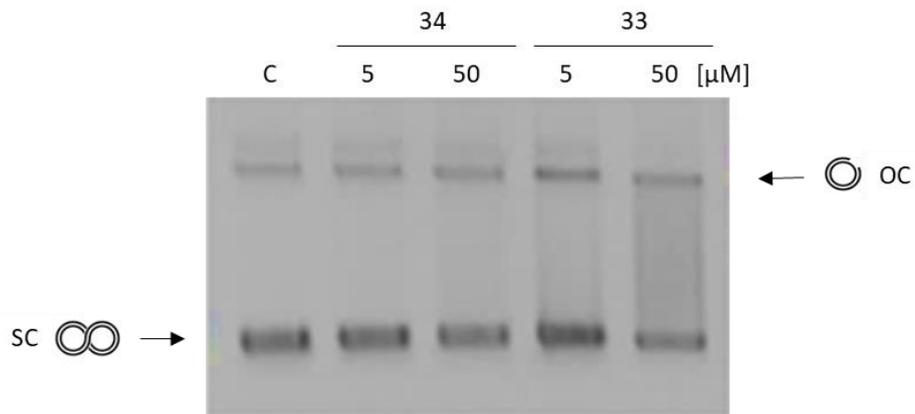


Abbildung 56a: Die DNA-Spaltungsaktivität von bis-3-Chlorpiperidinen **33** und **34**. Die supercoiled Form des Plasmid pBR322 (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 2 h bei verschiedenen Konzentrationen (5,50 μM) inkubiert.

Im Nachgang wurde die Inkubationszeit auf 18 h ausgeweitet und eine komplette Fragmentierung des Plasmids konnte nachgewiesen werden. Während der Analyse konnten Unterschiede zwischen beiden Chlorpiperidinen **33** und **34** erkannt werden.

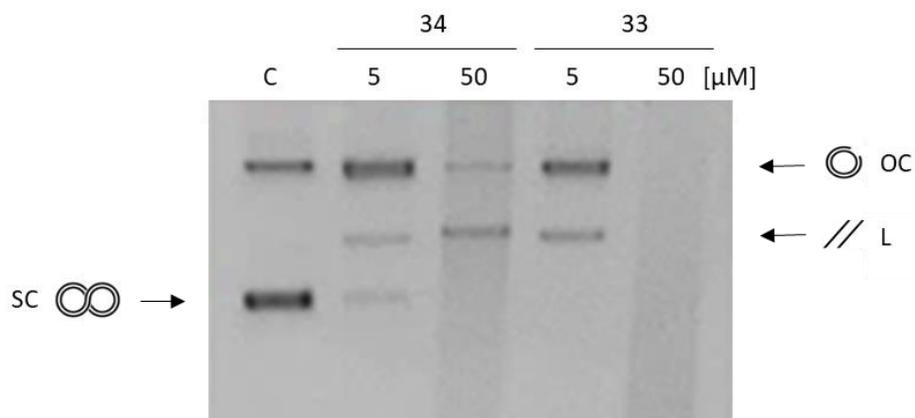


Abbildung 56b: Die DNA-Spaltungsaktivität von bis-3-Chlorpiperidinen **33** und **34**. Die supercoiled Form des Plasmid pBR322 (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 18 h bei verschiedenen Konzentrationen (5,50 μM) inkubiert.

Zusammenfassend konnte eine Begünstigung der Reaktionsgeschwindigkeit durch die Dimethylgruppe bei Alkylierungsreaktionen von Nucleinbasen durch 3-Chlorpiperidin-Derivaten nachgewiesen werden und somit ein gewisser Thorpe-Ingold-Effekt.^[37]

IV. Ergebnisse und Diskussion

4. Untersuchung der Konfiguration von Chlorpiperidinen

In bisherigen Arbeiten konnte die Arbeitsgruppe GÖTLICH zeigen, dass bis-3-Chlorpiperidine eine hohe Reaktivität gegenüber dem supercoiled-Plasmid pAT153 besitzen und dieses in die offene Ringform überführt wird. Dabei wurden immer racemische Gemische bzw. Gemische aus Diastereomeren des bis-3-Chlorpiperidins dargestellt und getestet.^[29,34-37] In diesem Abschnitt werden die stereogenen Zentren untersucht, welche direkt und indirekt an der Alkylierungsreaktion mit der DNA beteiligt sind.

4.1 Untersuchung der Konfiguration am elektrophilen Zentrum

Zunächst wurden die beiden Enantiomere eines einfachen mono-3-Chlorpiperidins mit einem Butylrest **L-36** und **D-36** dargestellt.^[37]



Abbildung 57: Zielverbindung (3R)-1-Butyl-3-chlorpiperidin (**L-36**) und (3S)-1-Butyl-3-chlorpiperidin (**D-36**)

Die in der Literatur bekannte Darstellung sieht eine zweistufige Synthese vor.^[37] Dabei bildeten die Alkylierungsreaktion der beiden Aminoalkohole **L-2** und **D-2** mit Butyliodid in die beiden Verbindungen **L-35** und **D-35** den Anfang. Im Anschluss konnten die beiden Alkohole in die zu testenden Enantiomere **L-36** und **D-36** über eine Chlorierung und eine Ringerweiterung mit Thionylchlorid überführt werden.

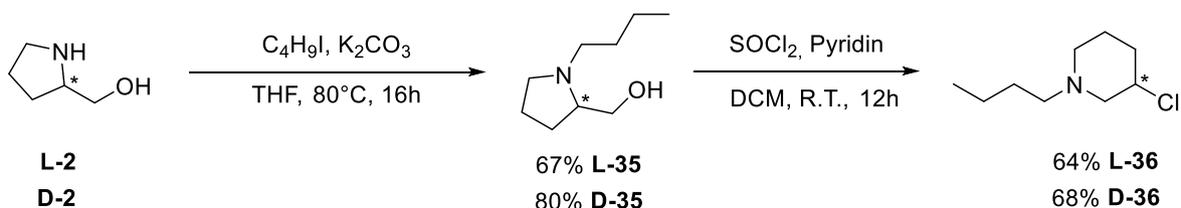


Abbildung 58: Syntheseroute der Zielverbindungen **L-36** und **D-36**

IV. Ergebnisse und Diskussion

Nachdem beide Enantiomere dargestellt werden konnten, wurden die verschiedenen Spaltaktivitäten gegenüber dem Plasmid ermittelt. Dazu wurde das supercoiled Plasmid bei verschiedenen Konzentrationen des entsprechenden Chlorpiperidins **L-36** und **D-36** für zwei Stunden inkubiert. Im Anschluss konnten die verschiedenen Plasmid-Reaktionsprodukte mittels der Gel-Elektrophorese aufgetrennt werden, welche in *Abbildung 59a* dargestellt werden.

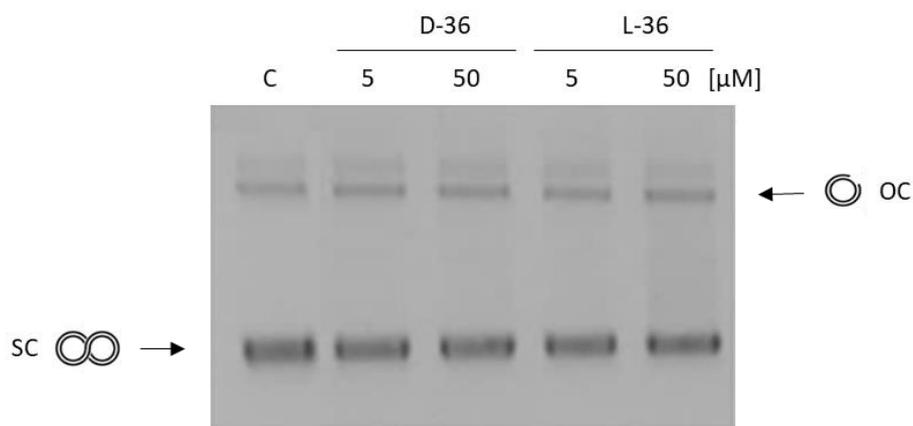


Abbildung 59a: Die DNA-Spaltungsaktivität der mono-3-Chlorpiperidine L-36 und D-36. Die supercoiled Form des Plasmid pBR322 (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 2 h bei verschiedenen Konzentrationen (5,50 μM) inkubiert.

Bei einer Inkubationszeit von 2h, lassen sich erste Einzelstrangbrüche des Plasmids nachweisen. Zugleich lässt sich jedoch kein Unterschied in der Aktivität zwischen den beiden Enantiomeren **L-36** und **D-36** erkennen.

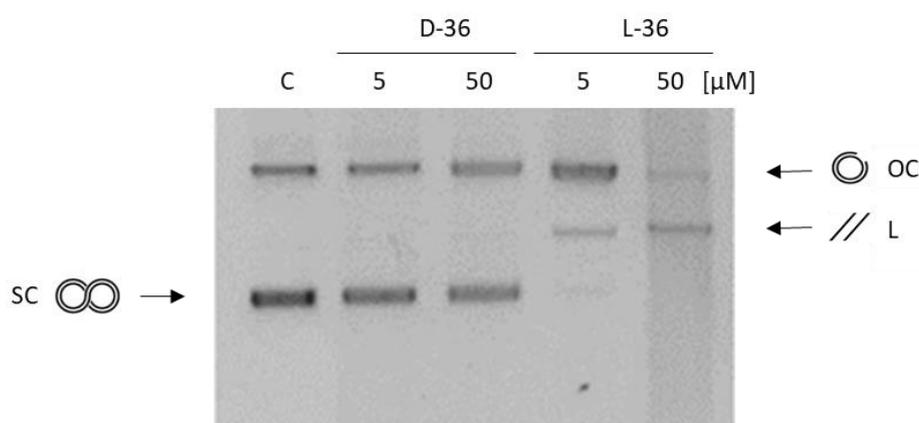


Abbildung 59b: Die DNA-Spaltungsaktivität der mono-3-Chlorpiperidinen L-36 und D-36. Die supercoiled Form des Plasmid pBR322 (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 18 h bei verschiedenen Konzentrationen (5,50 μM) inkubiert.

IV. Ergebnisse und Diskussion

Bei einer Inkubationszeit von 18h (*Abbildung 59b*), lässt sich bei einer Konzentration von 50 μM (**L-36**) kein supercoiled Plasmids mehr nachweisen. Hingegen konnte bei gleicher Konzentration von **D-36** deutlich supercoiled Plasmid nachgewiesen werden. Somit ist ein deutlicher Unterschied zwischen den Enantiomeren zu beobachten.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die Konfiguration am elektrophilen Zentrum des Chlorpiperidins einen erheblichen Einfluss auf die Alkylierungsreaktion hat. Dieses Ergebnis ist ein logisches Resultat, da bei einer Alkylierungsreaktion mit einem chiralen Substrat, wie der DNA und des jeweiligen Chlorpiperidins, konfigurationsabhängige Unterschiede bzgl. der Reaktivität zu erwarten sind.

4.2 Untersuchung der Konfiguration in der Linkerstruktur des Chlorpiperidins

Als nächstes wurde das stereogene Zentrum, welches sich in der Linkerstruktur befindet und somit indirekt an der Alkylierungsreaktion mit der DNA beteiligt ist, untersucht. Dazu wurde exemplarisch eine Lysinmethylester-Linkerstruktur genauer analysiert.

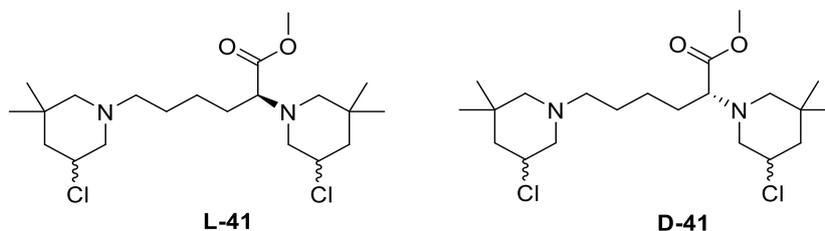


Abbildung 60: Zielverbindung (S)-Methyl-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)-hexanoat (L-41)

und (R)-Methyl-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl) hexanoat (D-41)

Die Darstellung des bis-3-Chlorpiperidins **L-41** erfolgte nach einer schon durch die Arbeitsgruppe GÖTTLICH^[34,125] publizierten Synthesevorschrift und konnte für das bis-3-Chlorpiperidin **D-41** übernommen werden. Die Syntheseroute verläuft über vier Stufen und beginnt mit der Veresterung von L-Lysin **L-37** bzw. D-Lysin **D-37** unter sauren Bedingungen zum jeweiligen Methylester **L-38** bzw. **D-38**. Die nächsten drei Stufen verlaufen analog zu der vorgestellten klassischen Darstellung von bis-3-Chlorpiperidinen. Dazu wurde der jeweilige

IV. Ergebnisse und Diskussion

Methylester **L-38** bzw. **D-38** zusammen mit 2,2-Dimethyl-4-penten-1-al (**29**) über eine reduktive Aminierung in sehr guten Ausbeuten (89% bzw. 85%) in das gewünschte sekundäre Amin **L-39** bzw. **D-39** überführt. Über eine Chlorierung mit NCS konnten die jeweiligen Chloramine **L-40** bzw. **D-40** erhalten werden. Schlussendlich konnten die beiden Zielverbindungen **L-41** und **D-41** in relativ guten Ausbeuten durch eine Iodid-katalysierte Cyclisierung mit TBAI dargestellt werden.

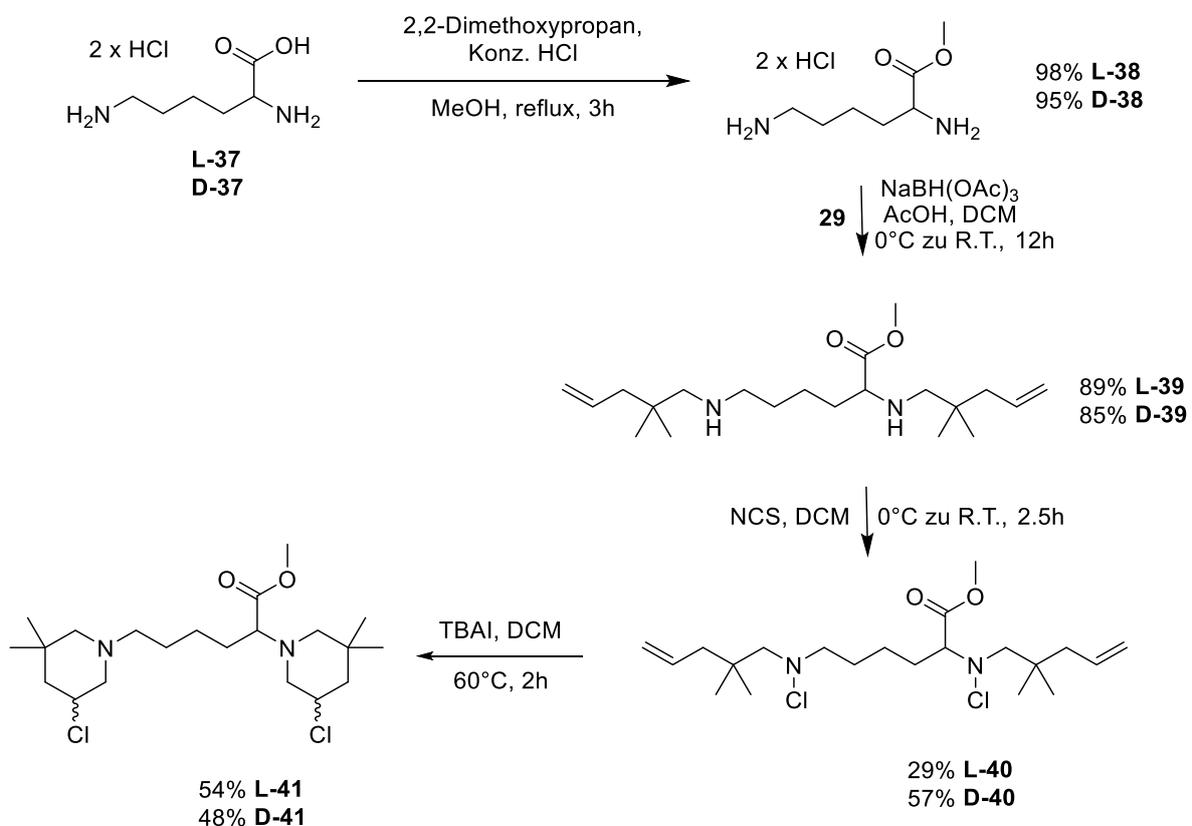


Abbildung 61: Syntheseroute der Zielverbindungen **L-41** und **D-41**

Nachdem beide Enantiomere jeweils als Diastereomengemisch dargestellt waren, konnten die verschiedenen Spaltaktivitäten gegenüber dem Plasmid ermittelt werden. Nach einer Inkubationszeit von 3 h Stunden konnten die verschiedenen Plasmid-Reaktionsprodukte mittels der Gel-Elektrophorese aufgetrennt werden, was in folgender *Abbildung 62* dargestellt wird.

IV. Ergebnisse und Diskussion

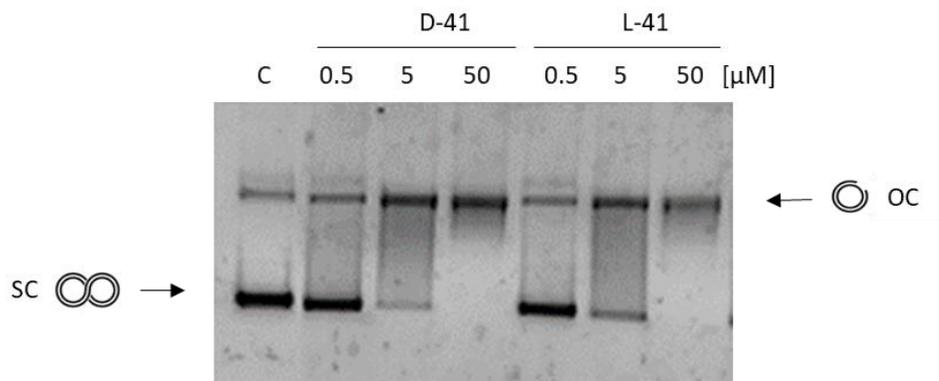


Abbildung 62: Die DNA-Spaltungsaktivität der bis-3-Chlorpiperidine L-41 und D-41. Die supercoiled Form des Plasmid pBR322 (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 3 h bei verschiedenen Konzentrationen (0,5,5,50 µM) inkubiert.

Nach einer Inkubationszeit von 3h und bei einer Konzentration von 50 µM des jeweiligen bis-3-Chlorpiperidins lässt sich kein supercoiled Plasmid mehr nachweisen. Unterschiedliche Spaltaktivitäten zwischen den beiden Enantiomeren **L-41** und **D-41** konnten nicht abgeleitet werden. Somit konnte ein Einfluss auf die Aktivität, ausgehend von dem stereogenen Zentrum in der Linkerstruktur, nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend konnte in diesem Abschnitt gezeigt werden, dass die Konfiguration an der Piperidin-Einheit einen deutlichen Einfluss auf die Aktivität der Fragmentierung besitzt. Zugleich konnte nicht nachgewiesen werden, dass die Konfiguration an der Linkerstruktur einen Einfluss hat.

5. Untersuchung von Orientierung und Abstand der Chlorpiperidin-Einheit zur Linkerstruktur

Aromatische Linkerstrukturen wurden in der Vergangenheit mit großem Interesse untersucht. Dabei konnten sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der Alkylierungsrate erzielt werden.^[29] Infolgedessen werden in diesem Abschnitt zwei mögliche Einflussfaktoren auf die Spaltaktivität des aromatischen Systems betrachtet: Zum einen das Substitutionsmuster, welches exemplarisch an einer Benzyl-Linkerstruktur dargestellt wird, und zum anderen das Vergrößern des aromatischen Systems, exemplarisch abgebildet an einer Biphenyl- bzw. Terphenyl-Struktur.

5.1 Untersuchung der Orientierung der Chlorpiperidin-Einheit am Benzyl-Linker

Der Einfluss des Substitutionsmusters wird an Linkerstrukturen in ortho-Stellung **45**, in meta-Stellung **49** und in para-Stellung **53** miteinander verglichen.

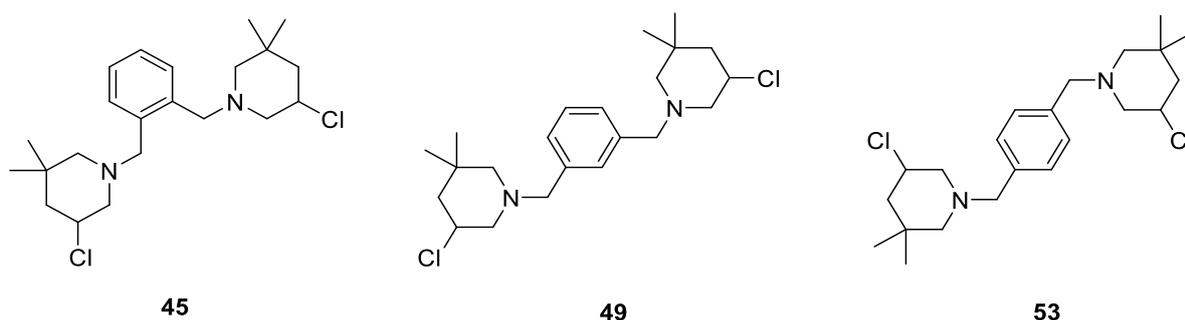


Abbildung 63: Zielverbindung 1,2-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl) methyl)-benzol (45), 1,3-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl) methyl)-benzol (49) und 1,4-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl) methyl)-benzol (53)

Die Darstellung der Substanz **49** erfolgte nach einem bereits publizierten Syntheseweg aus der Arbeitsgruppe GÖTLICH^[38,124] und wurde für die Verbindungen **45** und **53** übernommen. Die in der Literatur bekannte Darstellung sieht eine dreistufige Synthese vor. Dabei bildete die jeweilige reduktive Aminierung von Diamin mit dem ungesättigten Aldehyd (**29**) den Anfang. Durch die anschließende Chlorierung mit NCS konnte das jeweilige sekundäre Amin dargestellt werden. Über die Iodid-katalysierte Cyclisierung mit TBAI konnten schließlich die Zielverbindungen synthetisiert werden.

IV. Ergebnisse und Diskussion

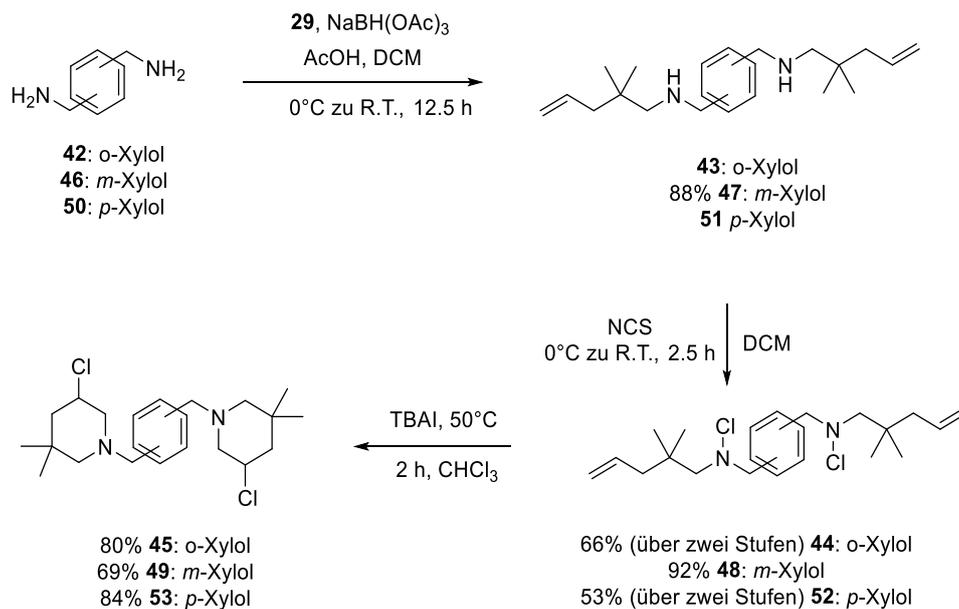


Abbildung 64: Syntheseroute der Zielverbindungen 45, 49 und 53

Nach erfolgreicher Darstellung wurden die Substanzen mit dem supercoiled Plasmid inkubiert. Die verschiedenen Plasmid-Reaktionsprodukte wurden mit Hilfe der Gel-Elektrophorese aufgespalten (Abbildung 65).

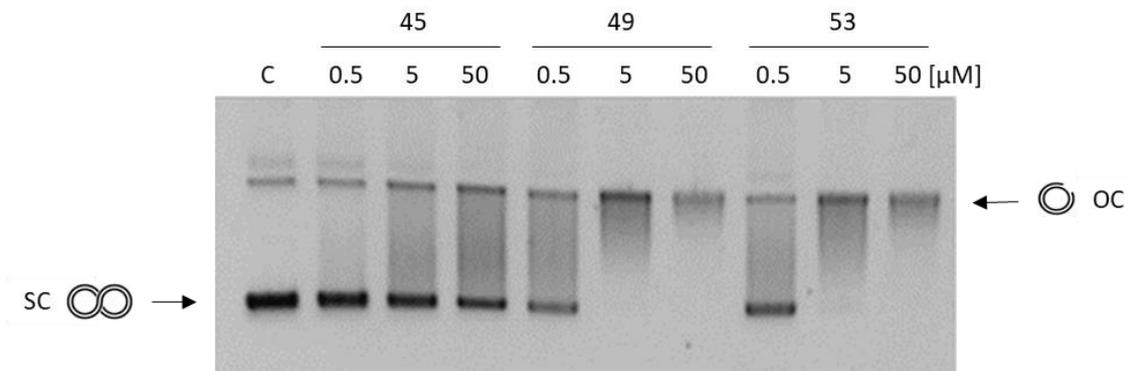


Abbildung 65: Die DNA-Spaltungsaktivität der bis-3-Chlorpiperidine 45, 49 und 53. Die supercoiled Form des Plasmid pBR322 (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 3 h bei verschiedenen Konzentrationen (0,5,5,50 μM) inkubiert.

Der Vergleich zwischen Verbindungen 49 und 53 lässt erkennen, dass das supercoiled Plasmid bereits bei einer Konzentration von 5 μM nicht mehr nachgewiesen werden kann. Dabei war kein Unterschied in der Spaltaktivität erkennbar. Bei Verbindung 45 konnte selbst bei einer Konzentration von 50 μM supercoiled Plasmid festgestellt werden.

Somit ist anzunehmen, dass durch die meta- und para-Stellung keine unterschiedlichen Spaltaktivitäten gegenüber dem Plasmid induziert werden. Durch eine ortho-Stellung konnte eine starke Verminderung der Spaltaktivität aufgezeigt werden. Dies ist mit einem zu geringen Abstand zwischen beiden elektrophilen Zentren zu erklären, welche sich gegenseitig während der Alkylierung hindern.

5.2 Untersuchung der Orientierung der Chlorpiperidin-Einheit am Biaryl-Linker

Das Ziel in diesem Abschnitt ist es, das aromatische System der Linkerstruktur zu erweitern und somit den räumlichen Abstand zwischen den beiden Chlorpiperidin-Einheiten zu vergrößern. Dazu wurde auf eine Biarylstruktur zurückgegriffen. Die entsprechenden bis-3-Chlorpiperidine wurden analog zu den zuvor dargestellten Derivaten synthetisiert.

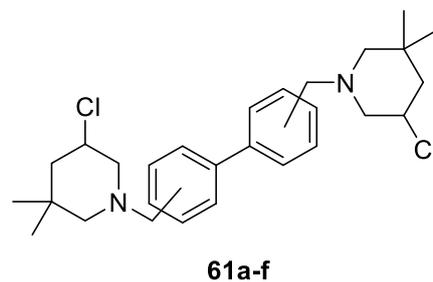


Abbildung 66: bis-3-Chlorpiperidin mit einer Biphenyl-Linkerstruktur

Zunächst mussten die entsprechenden Dicarbaldehyde **56 a-f** über eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung (Suzuki-Kupplung) dargestellt werden.

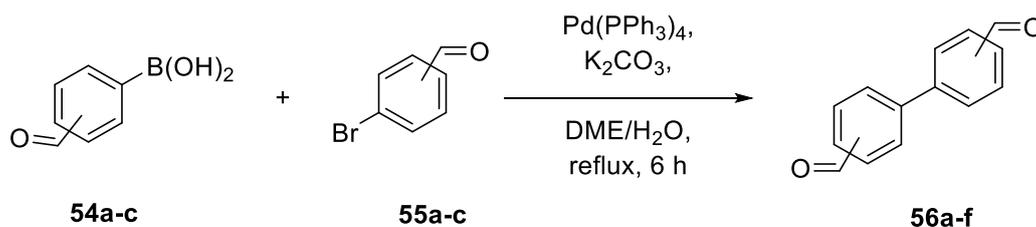


Abbildung 67: Allgemeine Syntheseroute der Suzuki-Kupplung (56a-f)

IV. Ergebnisse und Diskussion

Dabei wurde für die Verbindungen **56a-d** auf eine Synthesevorschrift von MEGUELLATI^[44] zurückgegriffen und für die Verbindung **56e** auf eine Synthesevorschrift von PANG^[45]. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

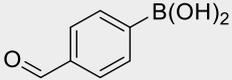
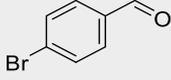
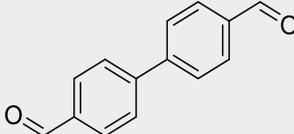
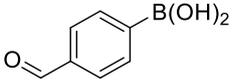
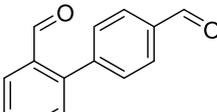
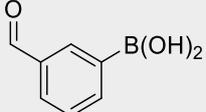
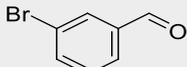
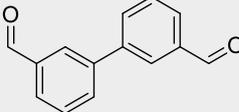
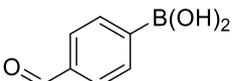
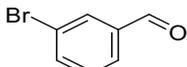
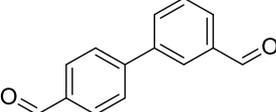
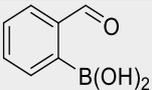
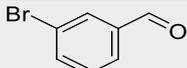
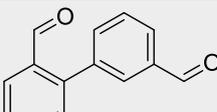
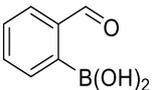
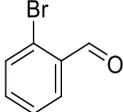
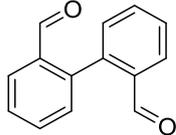
	Boronsäure	Arylhalogenid	Produkt
a)	 54a	 55a	 56a, 62%
b)	 54a	 55b	 56b, 33%
c)	 54b	 55c	 56c, 26%
d)	 54a	 55c	 56d, 79%
e)	 54c	 55c	 56e, 88%
f)	 54c	 55b	 56f, 0%

Tabelle 3: Ergebnisse der Suzuki Kupplung

IV. Ergebnisse und Diskussion

Im Gegensatz von MEGUILLATI^[44] zu PANG^[45] wurde in der Synthesevorschrift von PANG 10 Minuten lang Stickstoff eingeleitet, um die Reaktionslösung vom Sauerstoff zu befreien. Diese Veränderung der Reaktionsbedingungen könnte somit die sehr gute Ausbeute von **56e** erklären. Das 2,2'-Dicarbaldehydbiphenyl **56f** konnte durch keinen der beiden Synthesewege dargestellt werden, da vermutlich der sterische Anspruch der Substrate und des Katalysators zu groß ist und sich somit Probleme bei der Transmetallierung ergaben.

Nachdem die verschiedenen Aldehyde erfolgreich dargestellt waren, musste für die bevorstehende reduktive Aminierung ein entsprechendes Amin (**58**) dargestellt werden. Dazu wurde auf eine Vorschrift von NOACK^[41] zurückgegriffen, welche eine zweistufige Syntheseroute vorsieht. In der ersten Stufe wurde der zuvor dargestellte Aldehyd **29** mit Hydroxylamin-Hydrochlorid zum Oxim **57** umgesetzt. Anschließend konnte das gewünschte Amin **58** über eine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten werden.

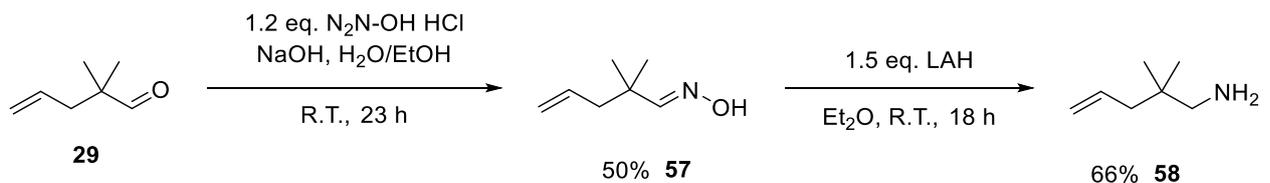


Abbildung 68: Darstellung von 2,2-Dimethyl-4-penten-1-amin (**58**)

Im Anschluss konnten die Dicarbaldehyde **56a-e** über reduktive Aminierungen in die Diamine **59a-e** transformiert werden. Dabei konnten sehr gute bis exzellente Ergebnisse erzielt werden, welche in *Tabelle 4* dargestellt sind.

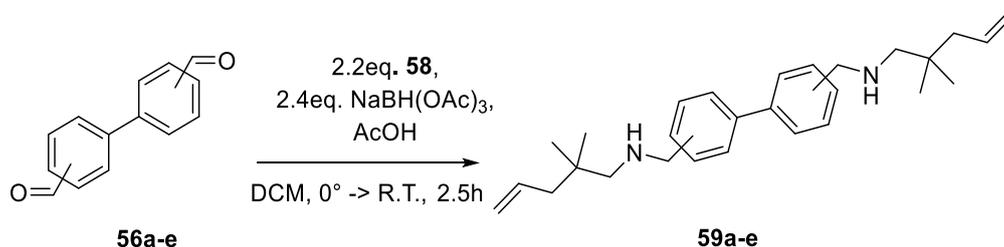


Abbildung 69: Allgemeine Syntheseroute der reduktiven Aminierung (**59a-e**)

IV. Ergebnisse und Diskussion

	Dicarbaldehyd	Diamin
a)	56a	59a , 92%
b)	56b	59b , 97%
c)	56c	59c , 88%
d)	56d	59d , 82%
e)	56e	59e , 98%

Tabelle 4: Ergebnisse der reduktiven Aminierung (59a-e)

Im nächsten Syntheseschritt sollten die dargestellten Diamine **59a-e** mit NCS zu den gewünschten Chloraminen **60a-e** umgesetzt werden.

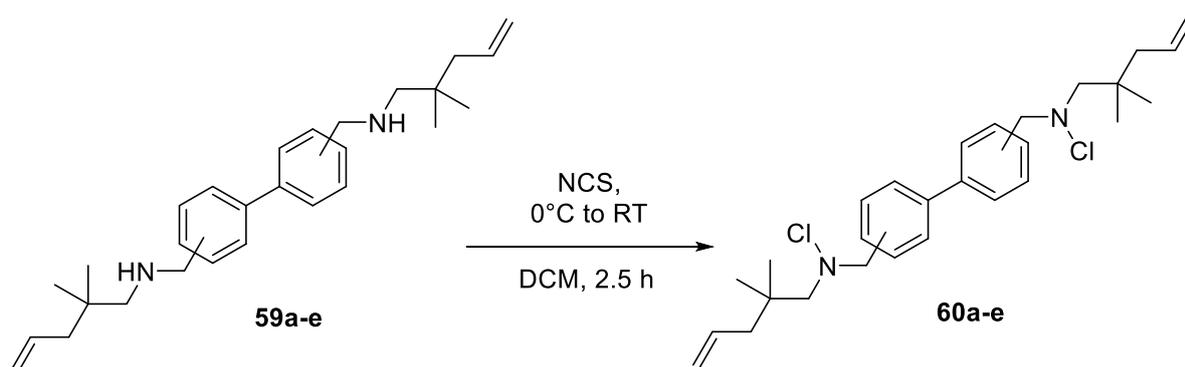


Abbildung 70: Allgemeine Syntheseroute der Chlorierungsreaktionen

Bis auf Verbindung **60c** konnten die verschiedenen Chloramine in guten Ausbeuten isoliert werden, die Ergebnisse sind in *Tabelle 5* aufgeführt. Die chromatographische Aufreinigung von Verbindung **60c** erwies sich als sehr schwierig und versprach keinen Erfolg. Schlussendlich wurde diese ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Synthesestufe direkt eingesetzt.

	Diamin	Chloramin
a)	59a	60a , 74%
b)	59b	60b , 55%
c)	59c	nicht isoliert
d)	59d	60d , 82%
e)	59e	60e , 57%

Tabelle 5: Ergebnisse der Chlorierungsreaktionen (60a-e)

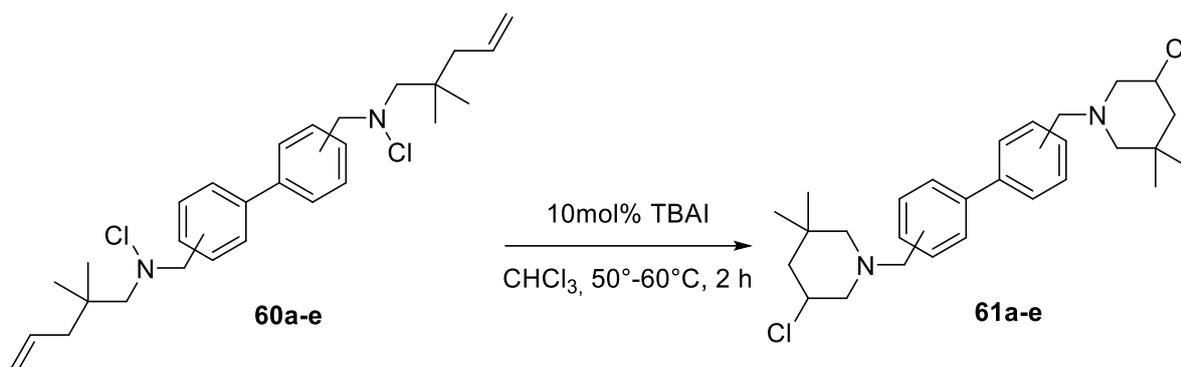


Abbildung 71: Allgemeine Syntheseroute der Cyclisierungsreaktionen

Schlussendlich konnten die bis-3-Chlorpiperidine **61a-e** über die bekannte Iodid-katalysierte Cyclisierung dargestellt werden.

	Chloramin	bis-3-Chlorpiperidin
a)	60a	61a , 62%
b)	60b	61b , 28%
c)	60c	61c , 58%*
d)	60d	61d , 11%
e)	60e	61e , 48%

*Ausbeuten über zwei Stufen

Tabelle 6: Ergebnisse der Cyclisierungsreaktionen (61a-e)

IV. Ergebnisse und Diskussion

Anschließend wurden die verschiedenen Spaltaktivitäten gegenüber dem supercoiled Plasmid pBR322 analysiert. Dazu wurde zunächst die Inkubation mit dem Plasmid bei einer Temperatur von 37°C für 3 h durchgeführt, wobei keine Reaktion am Plasmid zu erkennen war. Im Anschluss wurde die Temperatur von 37°C auf 50°C erhöht und die Inkubationszeit bei 3h belassen. Die Ergebnisse sind in *Abbildung 72a* dargestellt. Bei dieser Temperatur konnte bei einer Konzentration von 50 μM kein supercoiled Plasmid erkannt werden, unabhängig vom Substitutionsmuster der Linkerstruktur.

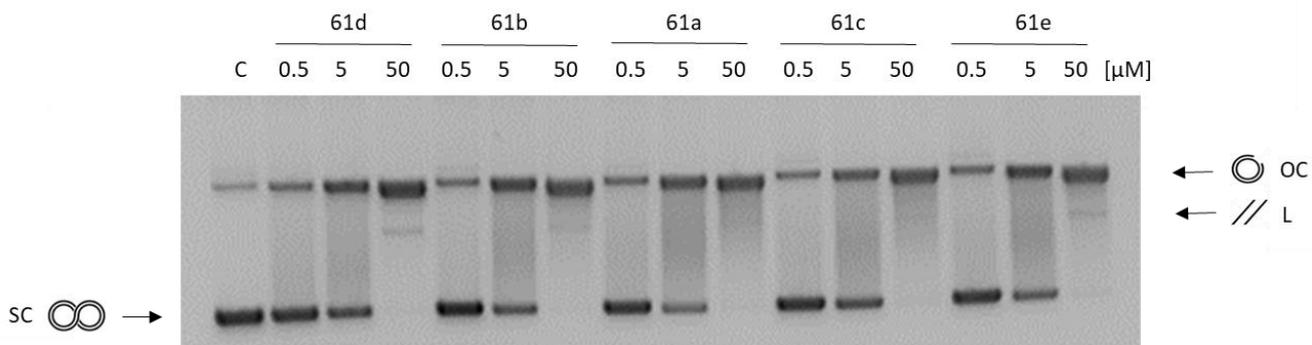


Abbildung 72a: Die DNA-Spaltungsaktivität der bis-3-Chlorpiperidine 61a-e. Die supercoiled Form vom Plasmid pBR322 (3,5 nM) wurde bei 50°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 3 h bei verschiedenen Konzentrationen (0,5,5,50 μM) inkubiert.

Im Anschluss wurde die Temperatur wieder auf 37°C gesenkt und die Inkubationszeit auf 18h verlängert. Die Ergebnisse sind in *Abbildung 72b* dargestellt.

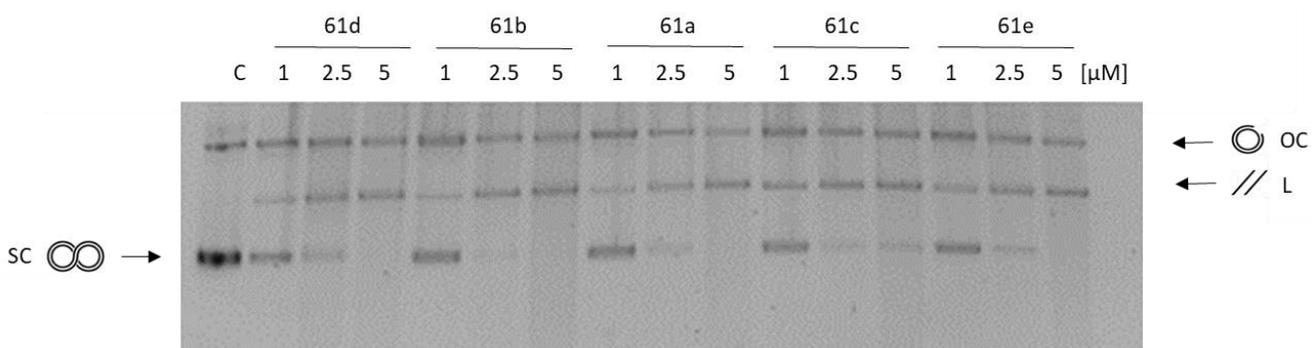


Abbildung 72b: Die DNA-Spaltungsaktivität der bis-3-Chlorpiperidine 61a-e. Die supercoiled Form des Plasmid pBR322 (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 18 h bei verschiedenen Konzentrationen (1, 2,5, 5 μM) inkubiert.

IV. Ergebnisse und Diskussion

Schon ab einer Konzentration von 1.0 μM werden erste Einzelstrangbrüche und Doppelstrangbrüche des Plasmids erkannt, jedoch erneut unabhängig vom Substitutionsmuster der Linkerstruktur.

Nachdem bestätigt wurde, dass das Substitutionsmuster an einer Biphenyl-Linkerstruktur keinen Einfluss auf die Aktivität des Plasmids hat, musste nun die Aktivität des Monoaromaten **53** mit der Aktivität der Biphenyl-Struktur **61a** verglichen werden.

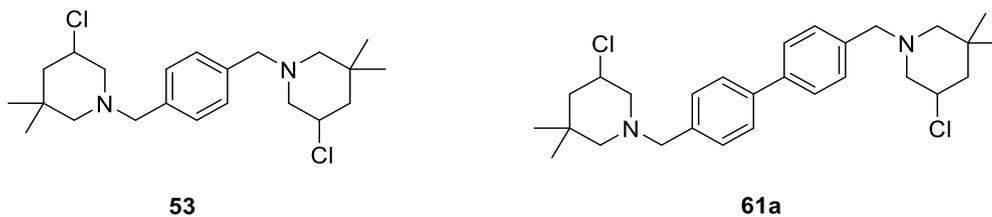


Abbildung 73: Vergleich der beiden Zielmoleküle **53** und **61a**

Dazu wurden die beiden Substanzen **53** und **61a** ebenfalls mit dem Plasmid inkubiert und deren Reaktionsprodukte mit Hilfe der Gel-Elektrophorese aufgetrennt (Abbildung 74).

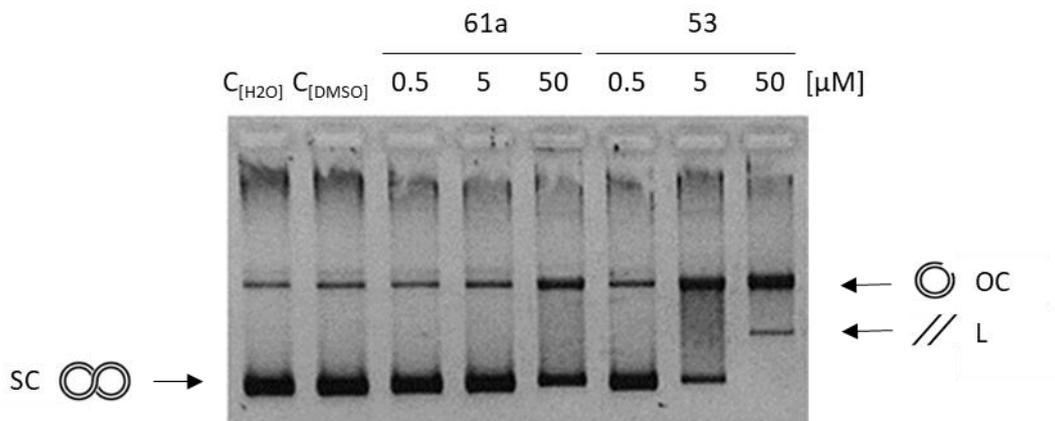


Abbildung 74: Die DNA-Spaltungsaktivität der beiden bis-3-Chlorpiperidine **53** und **61a**. Die supercoiled Form des Plasmid **pBR322** (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 3 h bei verschiedenen Konzentrationen (0,5, 5, 50 μM) inkubiert.

Bei einer Substratkonzentration von 5 μM ist deutlich zu erkennen, dass nach der Inkubation durch Verbindung **53** deutlich mehr Einzelstrangbruch nachgewiesen werden kann, als bei **61a**. Vergleicht man die Verteilung der Plasmid-Reaktionsprodukte bei einer Konzentration

IV. Ergebnisse und Diskussion

von 50 μM , kann bezogen auf Verbindung **53** kein supercoiled Plasmid mehr nachgewiesen werden. Hingegen lässt sich bei Verbindung **61a** noch deutlich supercoiled Plasmid feststellen. Damit kann zusammenfassend gesagt werden, dass das bis-3-Chlorpiperidin mit der monoaromatischen Linkerstruktur aktiver mit dem Plasmid interagiert als jenes mit einer Biphenyl-Linkerstruktur.

5.3 Untersuchung der Orientierung der Chlorpiperidin-Einheit am Terphenyl-Linker

Nachdem eine Abnahme der Spaltaktivität durch eine Biphenyl-Linkerstruktur im Vergleich zu einem monoaromatischen Strukturmotiv nachgewiesen werden konnte, stellte sich die Frage nach einer allgemeinen Aussage in Form von: „Umso länger der aromatische Linker ist, umso höher ist die Abnahme der Spaltaktivität gegenüber einem Plasmid“. Um diese Annahme zu erhärten, wurde beschlossen, das aromatische Gerüst nochmals zu erweitern. Dazu wurde ein bis-3-Chlorpiperidin mit einem Terphenyl-Linker dargestellt.

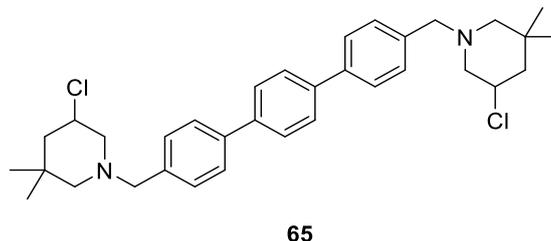


Abbildung 75: Zielverbindung mit einer Terphenyl-Linkerstruktur (65)

Als Erstes konnte der entsprechende Dialdehyd **62** nach der Vorschrift von PANG^[45] über eine doppelte Suzuki-Kupplung aus **54a** und **55d** mit einer guten Ausbeute von 58% synthetisiert werden.

IV. Ergebnisse und Diskussion

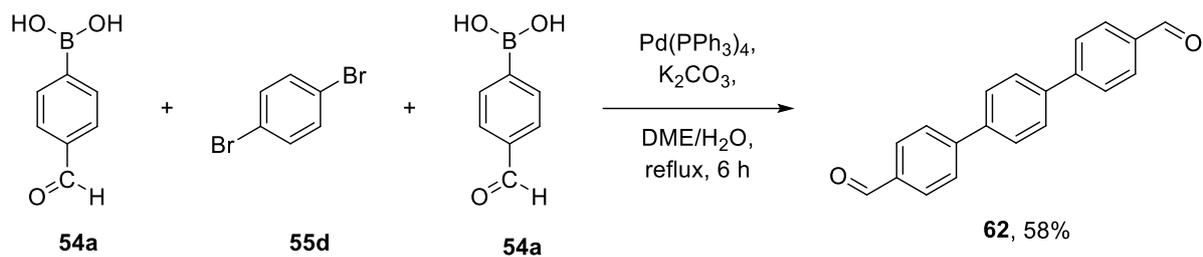


Abbildung 76: Synthese der doppelten Suzuki-Kupplung (**62**)

Der dargestellte Dicarbaldehyd **62** konnte mittels reduktiver Aminierung mit 2,2-Dimethyl-4-penten-1-amin (**58**) zum gewünschten Diamin **63** in guten Ausbeuten von 73% umgesetzt werden. Die anschließende Chlorierung mit NCS verlief problemlos und das entsprechende Chloramin **64** konnte isoliert werden. Über eine Cyclisierungsreaktion mit TBAI gelang es, ein bis-3-Chlorpiperidin mit einer Terphenyl-Linkerstruktur (**65**) darzustellen.

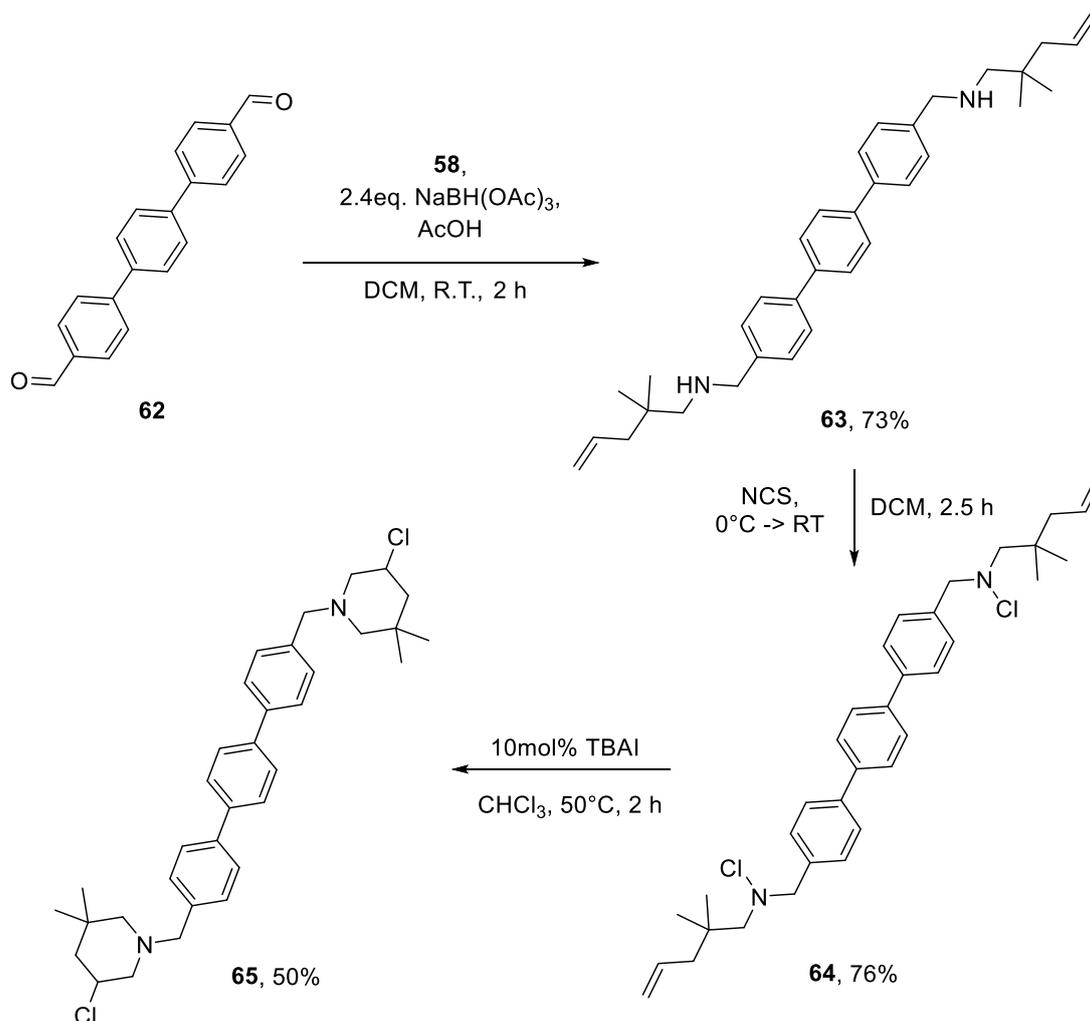


Abbildung 77: Syntheseroute von [1,1':4',1''-Terphenyl]-4,4''-diyl-bis(methylen)-bis-[5-chlor-3,3-dimethylpiperidin (**65**)

IV. Ergebnisse und Diskussion

Im Anschluss konnte die Spaltaktivität vom Biphenyl- **61a** und der Terphenyl-Linkerstruktur **65** verglichen werden. Dazu wurden beide Verbindungen mit dem supercoiled Plasmid pBR322 inkubiert und deren Reaktionsprodukte mit Hilfe der Gel-Elektrophorese aufgetrennt. Die Resultate sind in *Abbildung 78* dargestellt.

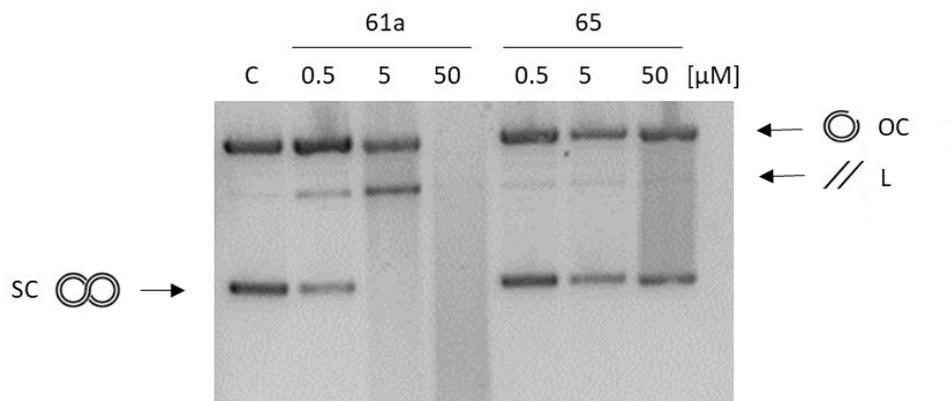


Abbildung 78: Die DNA-Spaltungsaktivität der beiden bis-3-Chlorpiperidine 61a und 65. Die supercoiled Form des Plasmid pBR322 (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 18 h bei verschiedenen Konzentrationen (0,5, 5, 50 µM) inkubiert.

Es ist deutlich zu erkennen, dass die Aktivität gegenüber dem Plasmid erneut gesunken ist. Bei der Biphenyl-Linkerstruktur **61a** zeigt sich bei einer Konzentration von 50 µM deutlich eine komplette Fragmentierung, wohingegen bei der Terphenyl-Struktur (**65**) immer noch supercoiled Plasmid nachgewiesen werden konnte.

Zusammenfassend konnte in diesem Abschnitt bestätigt werden: „**Umso länger der aromatische Linker ist, umso höher ist die Abnahme der Spaltaktivität gegenüber einem Plasmid**“.

6. Einbau von Stickstoff in das Linkerstruktur-Motiv

Auf der Suche nach neuen Wirkstoffen in der Pharmakologie dienen stickstoffhaltige Naturstoffe oft als wichtige Vorbilder. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wurde untersucht, ob das Einbauen eines Stickstoff-Atoms in die Linkerstruktur Auswirkungen auf die Alkylierungsrate der DNA hat. Nicht nur die Veränderungen der elektronischen Eigenschaften

IV. Ergebnisse und Diskussion

des Stickstoffs könnte ein Einflussfaktor sein, sondern ebenfalls zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Stickstoff und der DNA. Aber auch die Veränderung des pH-Werts könnte einen positiven Effekt haben. Dazu wurde exemplarisch das benzylische Linkersystem gegen eine Pyridyl-Linkerstruktur ausgetauscht (*Abbildung 79*).

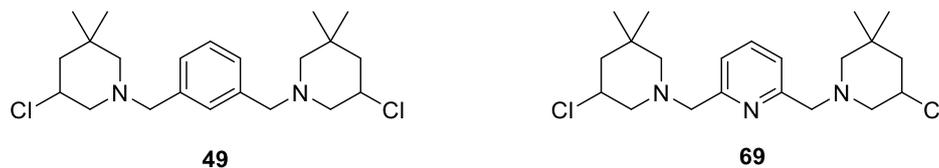


Abbildung 79: Vergleich einer stickstoffhaltigen Linkerstruktur (69) mit einer nicht stickstoffhaltigen (49)

Die Darstellung des bis-3-Chlorpiperidins **69** erfolgte analog zu den beschriebenen Reaktionsrouten in den vorherigen Kapiteln.^[29, 124]

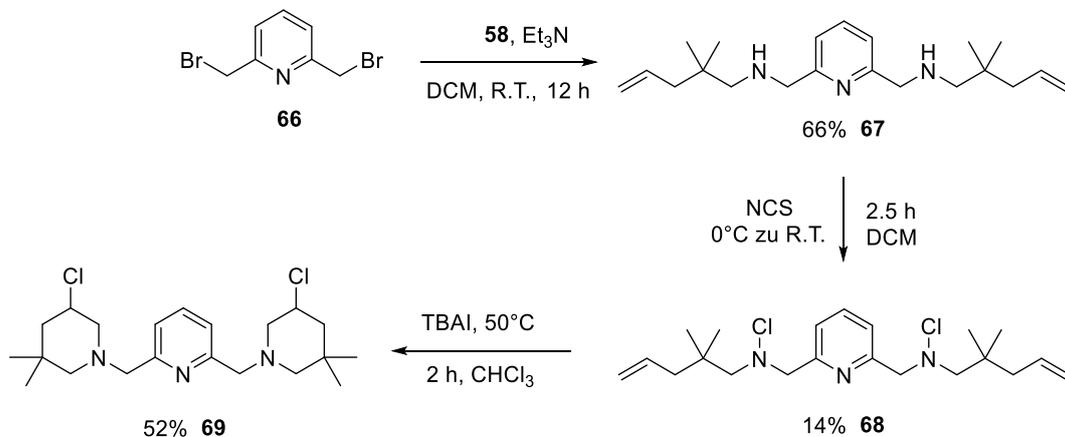


Abbildung 80: Syntheseroute eines bis-3-Chlorpiperidins mit stickstoffhaltiger Linkerstruktur (69)

Besonders auffallend ist die überaus niedrige Ausbeute von 14% während der Chlorierungsreaktion mit NCS. Ein Grund für dieses Ergebnis könnte eine Nebenreaktion sein, indem der Stickstoff im aromatischen Ring chloriert worden ist. Gleichwohl konnte gezeigt werden, dass ein bis-3-Chlorpiperidin mit einem Pyridin-Strukturmotiv erfolgreich dargestellt werden kann. Nachdem beide bis-3-Chlorpiperidine für 3 Stunden mit dem Plasmid inkubiert wurden, konnte ein deutlicher Unterschied in den Alkylierungsraten erkannt werden. Seitens der Verbindung **69** (Pyridyl-Linkerstruktur) kann bereits bei einer Konzentration von 5 μM

IV. Ergebnisse und Diskussion

keine supercoiled DNA in der Gel-Elektrophorese mehr beobachtet werden. Hingegen kann selbst bei einer Konzentration von 50 μM von Verbindung **49** (benzylische Linkerstruktur) supercoiled DNA nachgewiesen werden.

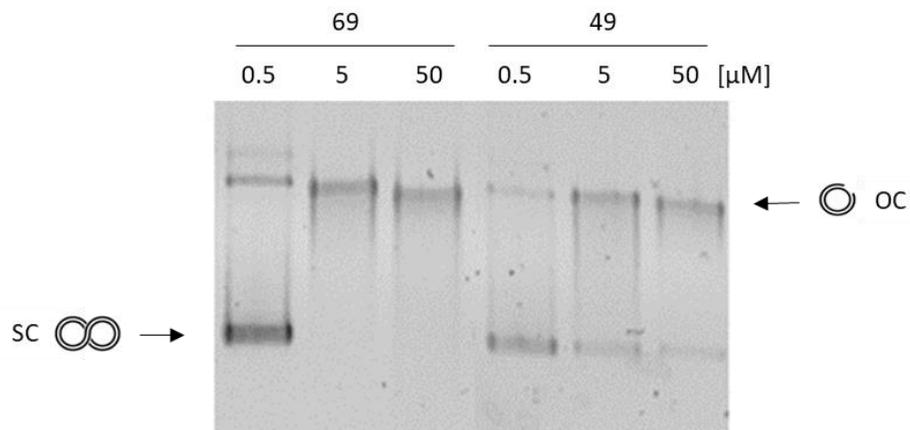


Abbildung 81: Die DNA-Spaltungsaktivität der bis-3-Chlorpiperidine **49** und **69**. Die supercoiled Form des Plasmid pBR322 (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 3 h bei verschiedenen Konzentrationen (0,5,5,50 μM) inkubiert.

Die Vielzahl an stattfindenden Esterasen im Körper, welche Stoffwechselreaktionen katalysieren, könnten ebenfalls Einfluss auf Ester-Funktionalitäten in der Linkerstruktur nehmen. Die konkrete Gefahr besteht, dass der Ester durch eine Esterase bereits hydrolysiert wird, bevor das bis-3-Chlorpiperidin an der Krebszelle ankommt. Aus diesem Grund wird versucht die Ester-Funktionalität durch eine Amid-Funktionalität zu substituieren. Die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Amid und DNA könnten einen zusätzlichen positiven Effekt auf die Alkylierungsrate ausüben. Dazu wurden **75a** mit einer Ester-Funktionalität mit **75b** mit einer Amid-Funktionalität verglichen. Beide Verbindungen wurden nach dem klassischen Syntheseweg hergestellt.

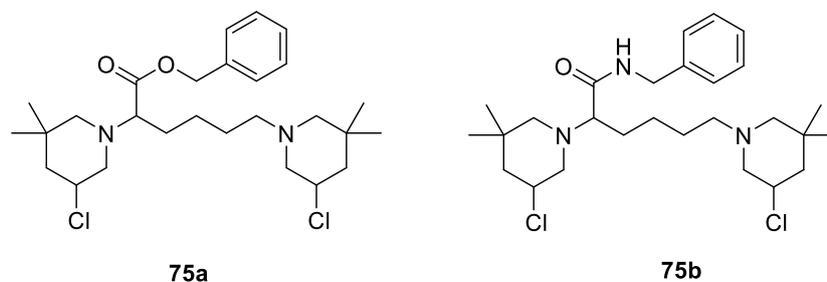


Abbildung 82: (2S)-Benzyl-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)-hexanoat (**75a**) und (2S)-N-Benzyl-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)-hexanoat (**75b**)

Für die Darstellung wurde auf die bereits publizierte Synthesevorschrift des Benzylesters **75a** zurückgegriffen, welche über 6 Stufen erfolgt.^[34,125] Zunächst musste der Präkursor **70** dargestellt werden, indem unter basischen Bedingungen die Aminosäure L-Lysin **L-37** mit Di-*tert*-butyldicarbonat geschützt wurde.

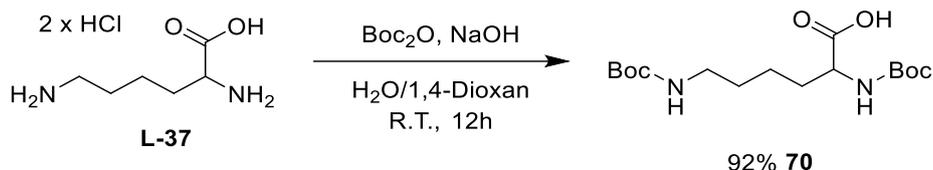


Abbildung 83: Darstellung von (S)-2,6-Bis(tert-butoxycarbonyl)-lysin (70)

Im Anschluss konnte **70** über eine Veresterung mit Benzylalkohol zum entsprechenden Benzylester **71a** bzw. über ein gemischtes Anhydrid zum entsprechenden Benzylamid **71b** umgesetzt werden. Durch Entschützung mit Trifluoressigsäure konnten die Vorläuferverbindungen **72a** bzw. **72b** erhalten werden. Im Anschluss konnten die beiden bis-3-Chlorpiperidine **75a** und **75b** analog zu den in den vorigen Kapiteln beschriebenen Reaktionsrouten dargestellt werden.

IV. Ergebnisse und Diskussion

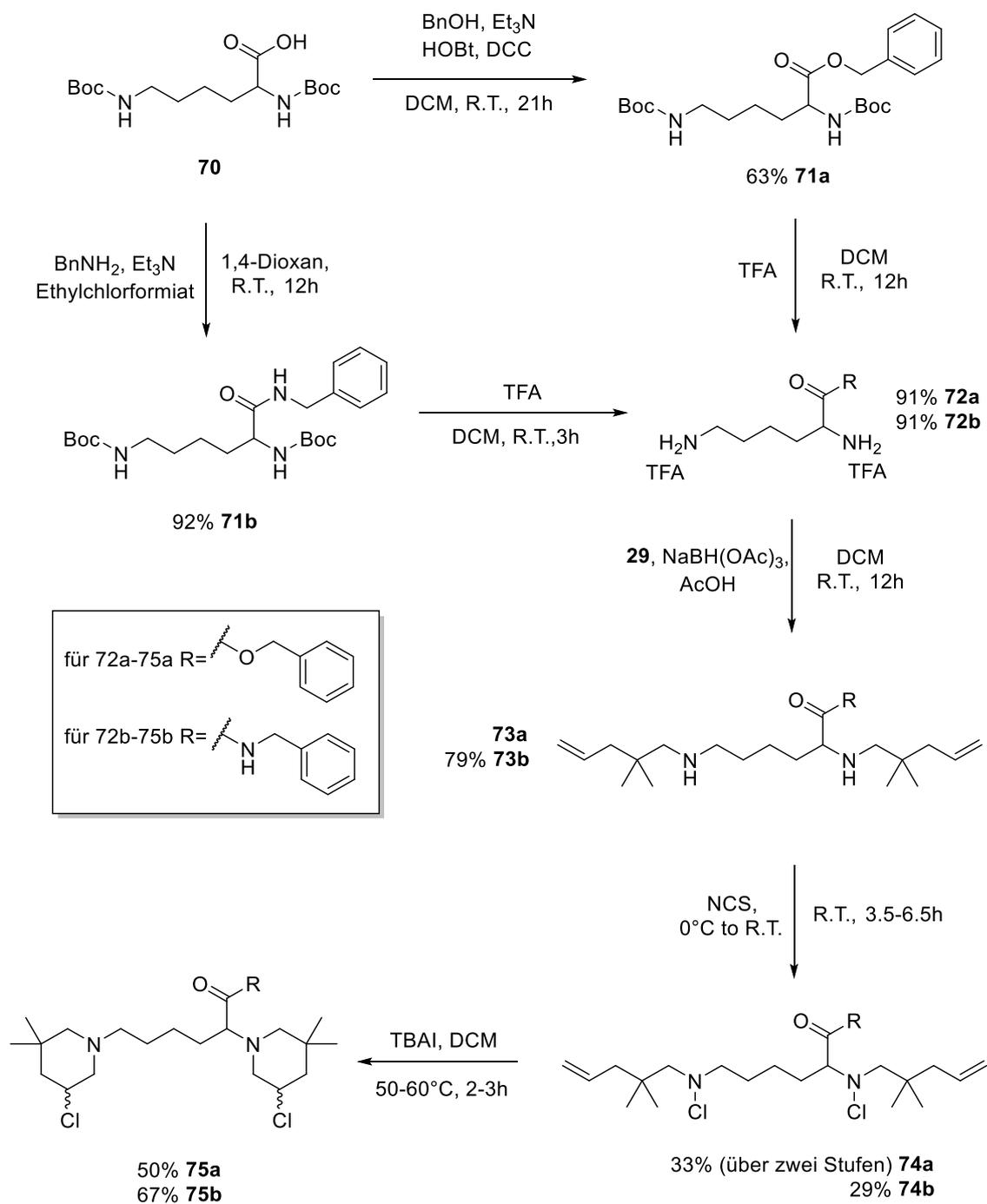


Abbildung 84: Syntheseroute von 75a und 75b

IV. Ergebnisse und Diskussion

Auch bei diesem Syntheseweg war auffällig, dass die Chlorierung unbefriedigende Ergebnisse erbrachte. Der zusätzliche Versuch, ein Ethylamid darzustellen, scheiterte komplett an der Chlorierung.

Im weiteren Verlauf wurden die Spaltaktivitäten der beiden Zielverbindungen **75a** und **75b** mit Hilfe der Gel-Elektrophorese analysiert.

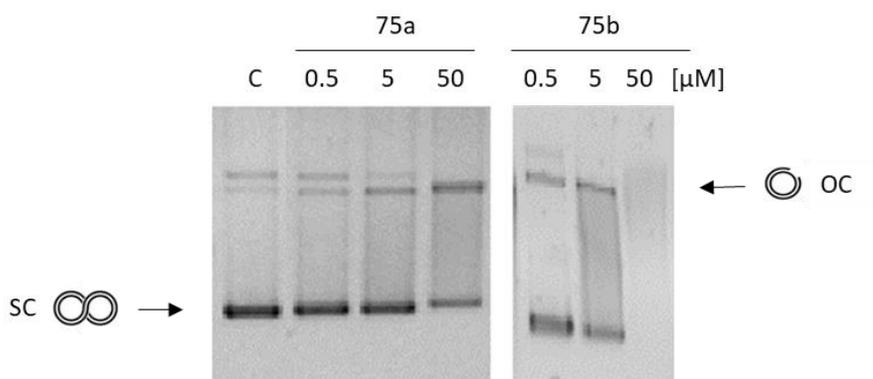


Abbildung 85: Die DNA-Spaltungsaktivität von den beiden bis-3-Chlorpiperidinen **75a** und **75b**. Die supercoiled Form vom Plasmid pBR322 (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 3 h bei verschiedenen Konzentrationen (0,5, 5, 50 µM) inkubiert.

Im Vergleich erkennt man deutlich, dass das Amid **75b** besser mit dem Plasmid interagiert als der Ester **75a**. Besonders bei einer Konzentration von 50 µM wird das Plasmid durch **75b** komplett fragmentiert, wohingegen bei **75a** immer noch supercoiled Plasmid zu sehen ist.

In diesem Abschnitt können somit zwei Erkenntnisse festgehalten werden: Durch das Einbauen von Stickstoff, entweder im aromatischen Ring oder in der Seitenkette eines Lysin-Derivats, konnte während der Chlorierung mit NCS ein deutlicher Rückgang der Ausbeute verzeichnet werden. Hingegen konnte eine gesteigerte Alkylierungsrate der Zielverbindung aufgezeigt werden. Vermutlich können zusätzliche Wasserstoff-Brückenbindung mit der DNA ausgebaut werden, welche die gesteigerte Alkylierungsrate erklären würde.

7. Untersuchung einer Linkerstruktur mit drei Chlorpiperidin-Einheiten

In der Vergangenheit stellte sich beim direkten Vergleich zwischen mono- und bis-3-Chlorpiperidinen heraus, dass die bis-3-Chlorpiperidine über eine viel höhere Spaltaktivität gegenüber dem Plasmid verfügen.^[34,37] Dieses Ergebnis ist nicht wirklich überraschend, sondern plausibel, da zum einen ein bis-3-Chlorpiperidin theoretisch über doppelt so viele Chlorpiperidin-Einheiten verfügt und zum anderen die beiden reaktiven Zentren durch die Linkerstruktur einen bestimmten Abstand zueinander aufweisen, der dem Abstand zweier DNA-Stränge nahezu gleicht. Anzumerken ist dabei, dass die Gefahr besteht, dass nicht beide Chlorpiperidin-Einheiten bei der DNA ankommen, sondern bereits auf dem Weg dorthin teilweise hydrolysiert worden sind. Infolgedessen stellte sich die Frage, was für Ergebnisse durch die Einführung einer dritten Chlorpiperidin-Einheit erzielt werden können. Zum einen kann die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, dass zwei Chlorpiperidin-Einheiten mit der DNA interagieren können. Zum anderen kann unter Umständen durch eine dritte Chlorpiperidin-Einheit die Alkylierung noch weiter gesteigert werden. Um dies zu untersuchen, wurde ein aromatischer Linker mit drei Chlorpiperidin-Einheiten, tris-3-Chlorpiperidin **80**, dargestellt, welcher mit dem bis-3-Chlorpiperidin **49** verglichen wurde.

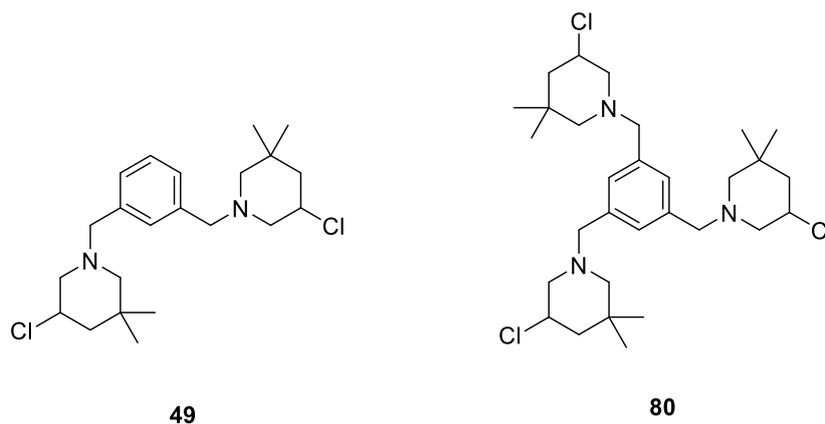


Abbildung 86: Zielverbindung 1,3-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl)methyl)benzol (**49**) und 1,3,5-Tris((3-Chlor-5,5-dimethyl piperidin-1-yl)methyl)benzol (**80**)

Begründet durch die guten Ausbeuten lag es nahe, die Darstellung des tris-3-Chlorpiperidin **80** analog zu der allgemeinen Darstellung durchzuführen. Ausgehend vom dem käuflich erworbenen 1,3,4-Tris(bromomethyl)benzol **76** wurde versucht, das Triamin **77** darzustellen. Dazu wurde probiert, jeweils das Brom gegen eine Azidgruppe zu substituieren, um diese anschließend über eine Staudinger-Reduktion in das Triamin **77** zu überführen.

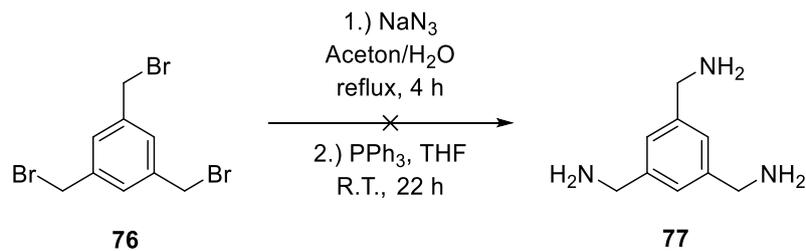


Abbildung 87: Versuchte Darstellung von 1,3,5-Tris(aminomethyl)benzol (77)

Leider scheiterte diese Methode auch nach der Erhöhung der Äquivalenten an Natriumazid und wurde deshalb nicht weiterverfolgt.

Eine andere Überlegung zielte darauf ab, 1,3,4-Tris(bromomethyl)benzol **76** direkt mit dem entsprechenden ungesättigten Amin **58** zum Triamin **78** umzusetzen. Dies gelang in exzellenter Ausbeute von 96%. Die anschließende Chlorierung mit NCS konnte problemlos durchgeführt werden und es konnte das Chloramin **79** isoliert werden. Schlussendlich konnte dieses mit einer katalytischen Menge an TBAI zu dem gewünschten tris-3-Chlorpiperidin **80** umgesetzt werden.

IV. Ergebnisse und Diskussion

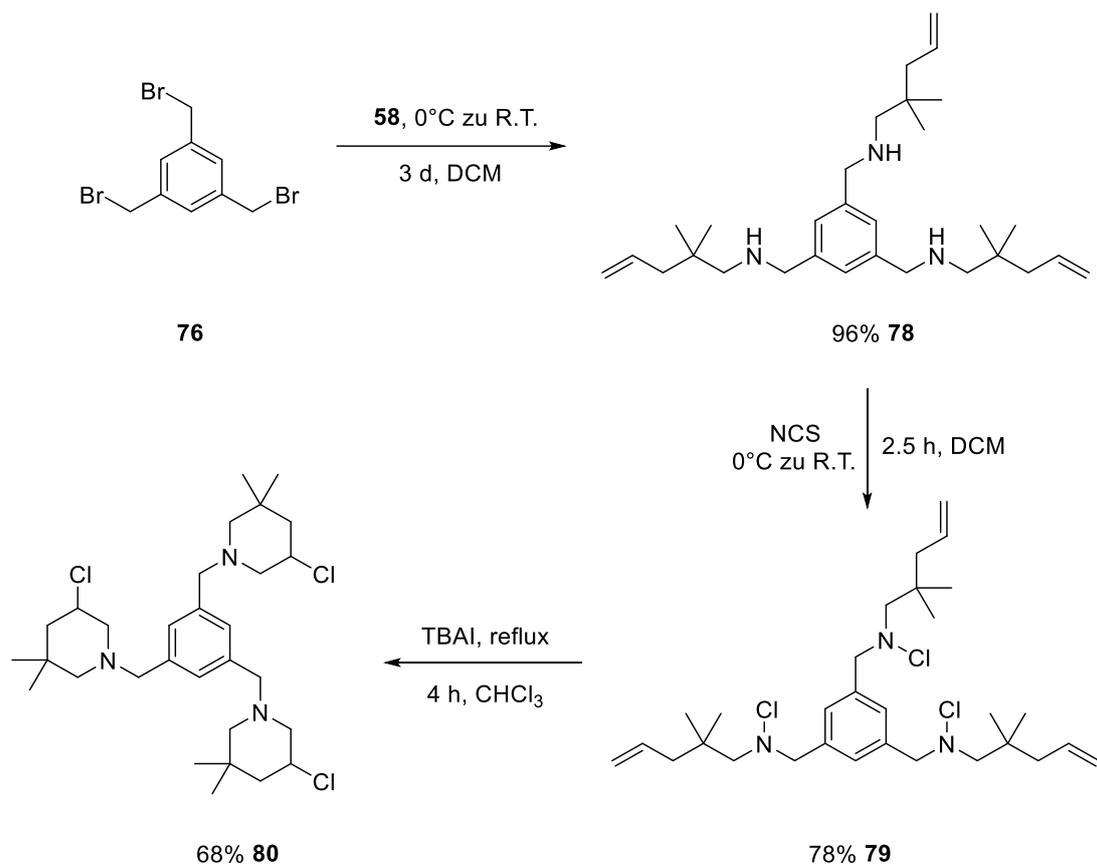


Abbildung 88: Syntheseroute eines tris-3-Chlorpiperidins (80)

Nachdem die beiden Zielmoleküle **49** und **80** dargestellt wurden, konnten wiederum die verschiedenen Spaltaktivitäten ermittelt werden. Dazu wurden sie, ebenfalls wie auch bei den anderen bis-3-Chlorpiperidin-Derivaten, bei verschiedenen Konzentrationen in einer Pufferlösung mit dem supercoiled Plasmid inkubiert.

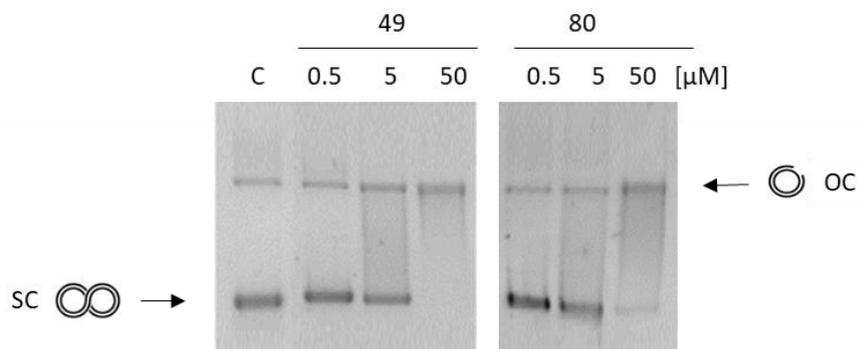


Abbildung 89: Die DNA-Spaltungsaktivität von bis-3-chlorpiperidin **49** und tris-3-chlorpiperidin **80**. Die supercoiled Form des Plasmid pBR322 (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 3 h bei verschiedenen Konzentrationen (0,5, 5, 50 μM) inkubiert.

Anschließend wurden die verschiedenen Plasmid-Reaktionsprodukte mit Hilfe der Gel Elektrophorese aufgespalten. Im Vergleich beider Aktivitäten stellt sich heraus, dass durch die Einführung einer dritten Chlorpiperidin-Einheit die Alkylierungsrate nicht weiter erhöht werden konnte. Bei beiden Verbindungen konnte ab einer Konzentration von 50 μM nahezu keine supercoiled DNA mehr beobachtet werden. Eine nahezu gleiche Aktivität beider Substanzen bei niedrigerer Konzentration ist aus *Abbildung 89* abzuleiten. Somit kann geschlussfolgert werden, dass stattfindende Hydrolysereaktionen an Chlorpiperidin-Einheiten minimal sind und zum anderen eine dritte Chlorpiperidin-Einheit keinen großen Einfluss auf die Alkylierung des Plasmids hat. Das Ergebnis kann dadurch begründet werden, dass diese aromatische Linkerstruktur relativ groß und unflexibel ist. Durch den nucleophilen Angriff der DNA an zwei Chlorpiperidin-Einheiten sollte die dritte Einheit von der DNA wegzeigen und somit für einen weiteren Angriff zu weit entfernt sein.

Zusammenfassend konnte in diesem Abschnitt gezeigt werden, dass zwei 3-Chlorpiperidin Einheiten ohne große Hydrolyseeffekte mit der DNA reagieren und durch die relativ große und unflexiblen Linkerstruktur die dritte 3-Chlorpiperidin-Einheit von der DNA zu weit weg zeigt und somit nicht mehr durch die DNA nucleophil angegriffen werden kann.

8. Einfluss einer interkalatorischen Einheit an der Linkerstruktur auf die DNA-Alkylierung

Ein sehr interessanter Ansatz ist die Kombination einer interkalatorischen Einheit mit einem bis-3-Chlorpiperidin, um zu klären, ob durch den Einbau einer interkalatorischen Einheit zusätzliche Wechselwirkungen mit der DNA möglich sind und welche Einflüsse diese auf die Reaktivität haben. Dazu musste als Erstes nach einem geeigneten DNA-Interkalator gesucht werden.^[46,47] In der Einleitung wurde bereits auf die Gruppe der Pyrrol-Amidin-Antibiotika hingewiesen (Kapitel 2.3), welche über Wasserstoffbrückenbindungen mit den DNA-Basen Adenin und Thymin bevorzugt wechselwirken können. Eine sehr vielversprechende Klasse erweitert um eine *N*-Methylimidazol-Einheit, sind die sog. Pyrrol-Imidazol-Derivate.^[48] Es wurde in verschiedenen Veröffentlichungen gezeigt, dass diese Verbindungsklasse in die Zellen gelangt und die Transkription inhibiert. Zusätzlich wurde berichtet dass jene selektiv an

IV. Ergebnisse und Diskussion

der kleinen Furche der DNA alkylieren können.^[49,50] Um diesen Ansatz weiter zu verfolgen, wurde ein einfaches Pyrrol-Imidazol-Derivat mit einer Benzoesäure-Linkerstruktur über ein Amid verknüpft, welches im Anschluss zum entsprechenden bis-3-Chlorpiperidin geführt wurde.

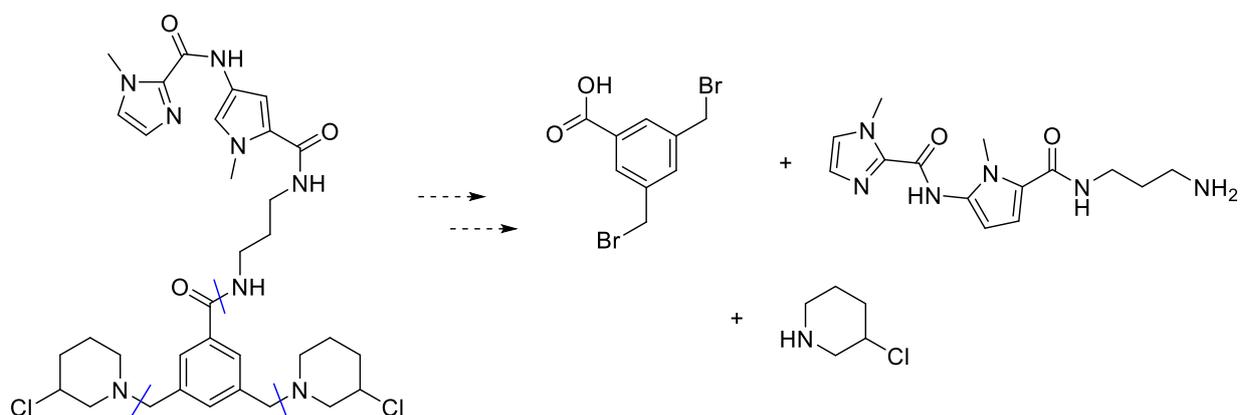


Abbildung 90: Retrosynthetische Betrachtung eines bis-3-Chlorpiperidins mit einer Pyrrol-Imidazol Einheit

8.1 Darstellung eines Pyrrol-Imidazol-Derivats

Betrachtet man das Derivat im Hinblick auf seine synthetische Zugänglichkeit, kann dieses über eine Amidkupplung aus drei Bausteinen, Methylimidazolcarbonsäure (**a**), *N*-Methylpyrrol (**b**) und einem Diamin (**c**), dargestellt werden, siehe *Abbildung 91*.

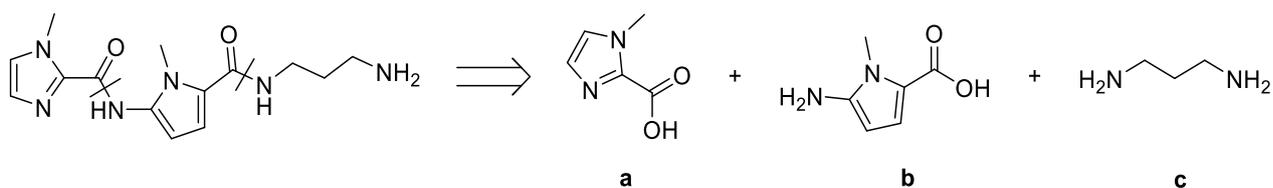


Abbildung 91: Retrosynthetische Betrachtung des Pyrrol-Imidazol-Derivats

Als Erstes wurde versucht den Baustein **a** darzustellen. Dazu wurde *N*-Methylimidazol (**81**) über eine elektrophile aromatische Substitution mit Trichloracetylchlorid (**82**) zu Verbindung **83** umgesetzt.^[51]

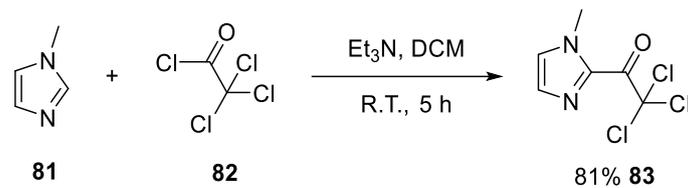


Abbildung 92: Syntheseroute der Vorläuferverbindung 83

Verbindung **83** stellte eine sehr gute Basis für eine bevorstehende Amidkupplung mit Baustein **b** dar und wurde aus diesem Grund nicht bis zu der Carbonsäure umgesetzt.

Angelehnt an eine bereits publizierte Syntheseroute von VICENT^[50] und DERVAN^[51] wurde als nächstes ein synthetischer Zugang für Baustein **b** entwickelt. Dieser wurde über eine vierstufige Synthese zugänglich gemacht. Zunächst wurde *N*-Methylpyrrol **84** mit Trichloroacetylchlorid **82** über eine elektrophile aromatische Substitution zu Verbindung **85** umgesetzt. Im darauffolgenden Schritt konnte mit rauchender Salpetersäure eine Nitrogruppe am Ring eingeführt werden. Im Anschluss konnte der gewünschte Methyl ester **87** durch die Zugabe einer katalytischen Menge DMAP und Methanol dargestellt werden. Dabei konnte eine gute Ausbeute von 68% erzielt werden. Schlussendlich konnte die Nitrogruppe mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Aktivkohle zum gewünschten Amin **88** reduziert werden.

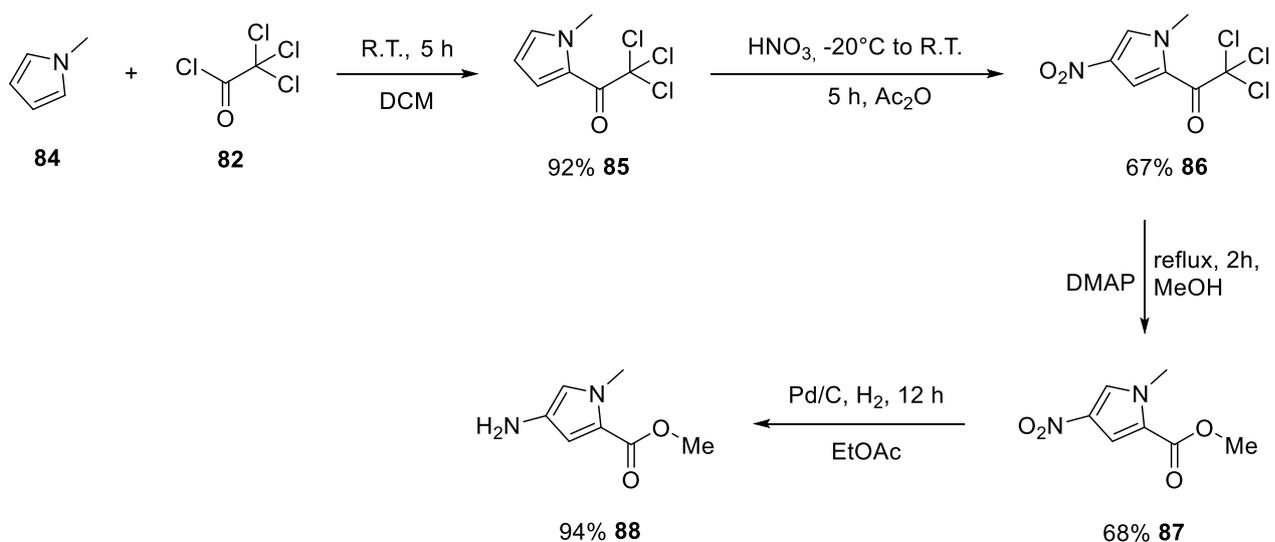


Abbildung 93: Syntheseroute der *N*-Methylpyrrol-Einheit (88)

IV. Ergebnisse und Diskussion

Nachdem es gelungen war die ersten beiden Bausteine darzustellen, sollten sie im Folgenden verknüpft werden. Dazu wurde das Pyrrol-Derivat **88**, angelehnt an eine bereits publizierte Syntheseroute von YUAN^[52], über eine Amid-Kupplung mit dem Imidazol-Derivat **83** und der Hünig-Base DIPEA zu Verbindung **89** umgesetzt.

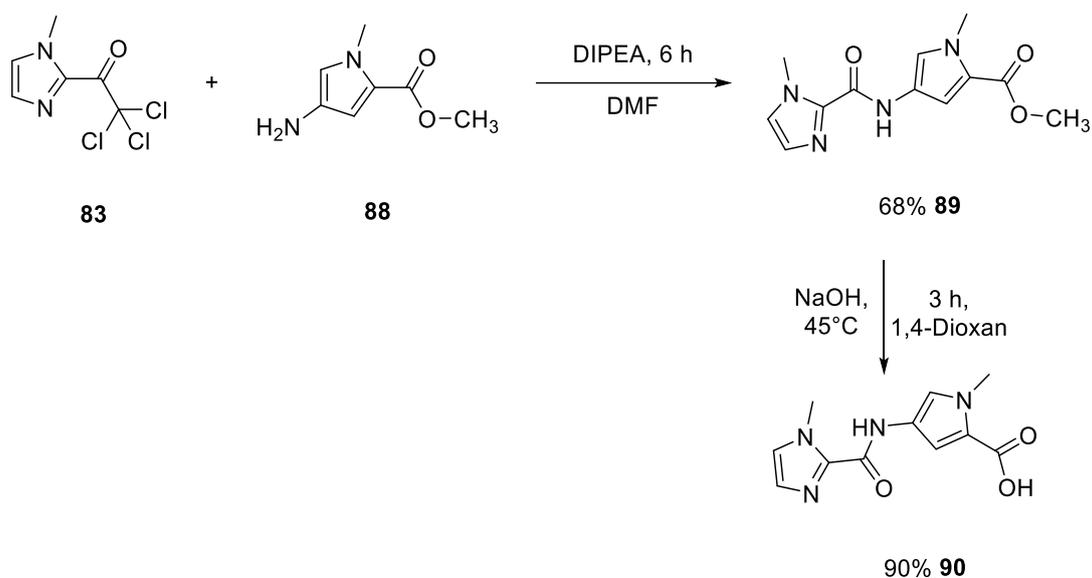


Abbildung 94: Synthese von Verbindung 90

Schlussendlich konnte unter basischen Bedingungen der Methylester **89** gespalten werden und Verbindung **90** konnte für die Kupplung mit Baustein **c** bereitgestellt werden.^[79]

Im Anschluss musste am Diaminopropan (**91**) eine Boc-Schutzgruppe eingeführt werden, damit eine Amidknüpfung selektiv an einer Seite des Amins stattfindet.^[76]

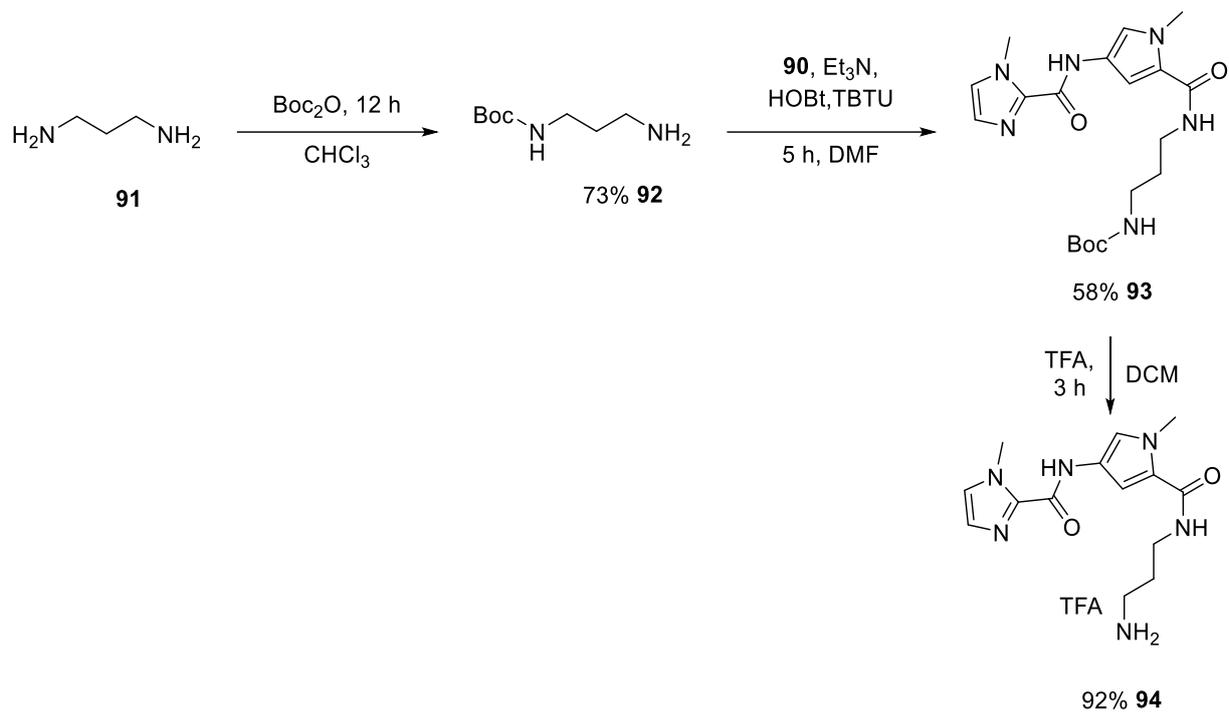


Abbildung 95: Syntheseroute der Zielverbindung 94

Mit den beiden Kupplungsreagenzien HOBt und TBTU konnte die Amidknüpfung bewerkstelligt und Verbindung **93** konnte erfolgreich isoliert werden.^[54,55] Durch die Abspaltung der Boc-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure konnte schließlich das gewünschte Pyrrol-Imidazol-Derivat **94** als TFA-Salz erhalten werden.^[77]

8.2 Erster Versuch des Aufbau eines bis-3-Chlorpiperidins mit einem Pyrrol-Imidazol Derivat

Nachdem das Pyrrol-Imidazol-Derivat **94** erfolgreich dargestellt werden konnte, stand dieses für eine Amidknüpfung an die Benzoesäure-Linkerstruktur bereit.

Zunächst sollte die Synthesestrategie mit der Darstellung eines mono-3-Chlorpiperidins überprüft werden. Dazu wurde als Erstes der Methylester von Verbindung **95** verseift.^[79] Im Anschluss wurde Verbindung **96** mit dem Pyrrol-Imidazol Derivat **94** gekuppelt und die gewünschte Verbindung **97** konnte erhalten werden (Abbildung 96).^[54,55]

IV. Ergebnisse und Diskussion

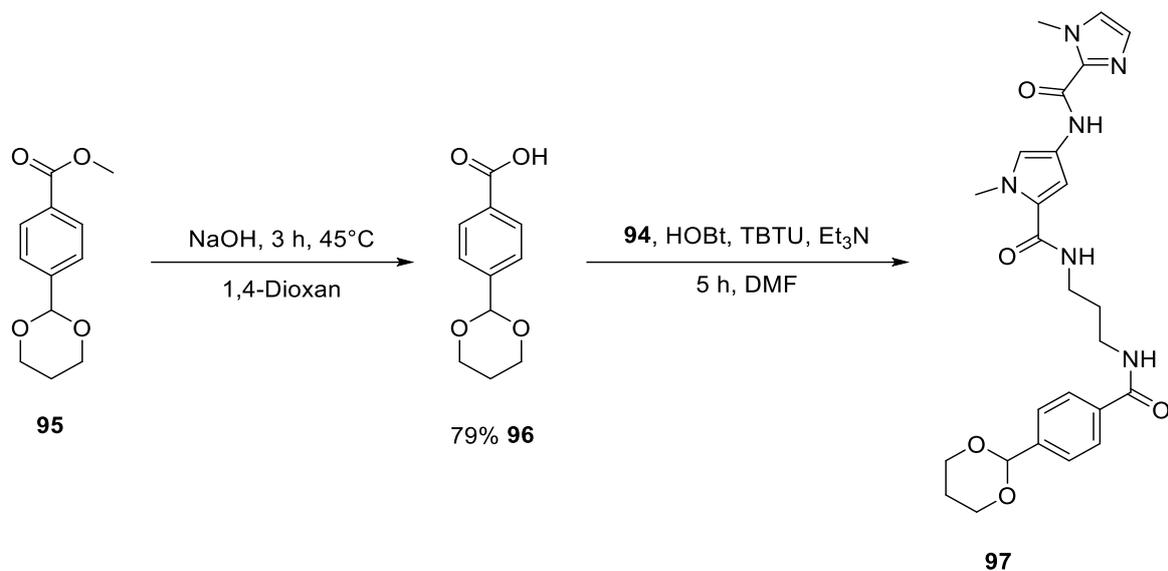


Abbildung 96: Syntheseroute der Verbindung 97

Durch eine Acetalspaltung mit Schwefelsäure konnte der Aldehyd **98** in sehr guten Ausbeuten erhalten werden.^[71] Über eine reduktive Aminierung mit 2,2-Dimethyl-4-penten-1-amin (**58**) konnte das sekundäre Amin **99** dargestellt werden.

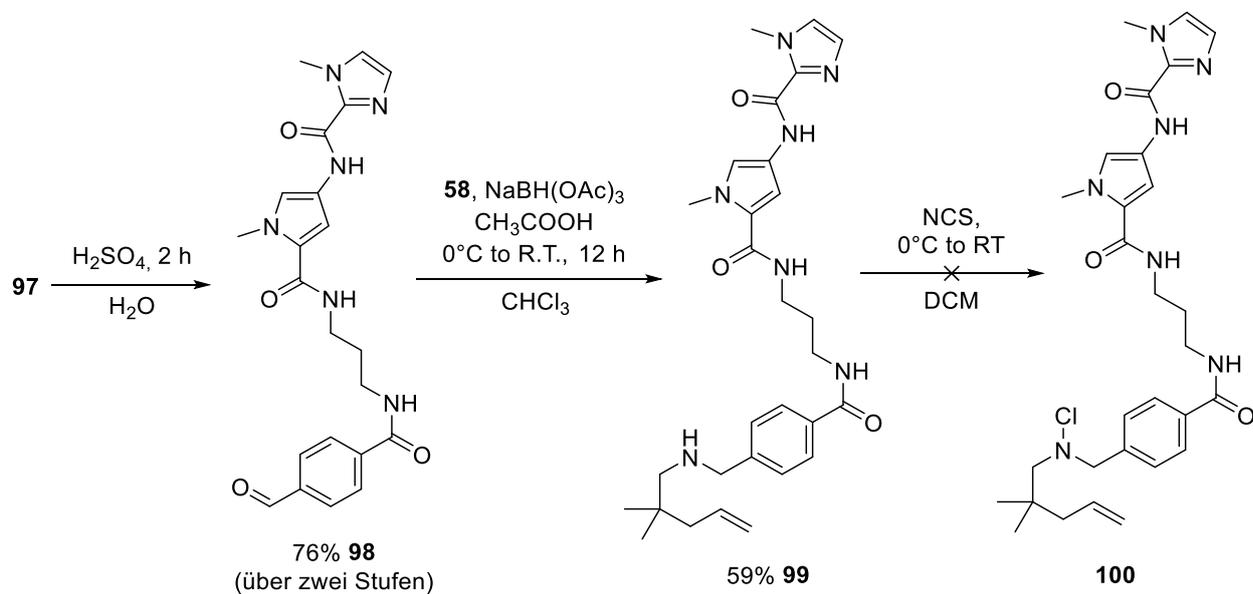


Abbildung 97: versuchte Darstellung von 100

Der Versuch, **99** mittels NCS zum Chloramin **100** zu chlorieren, blieb ohne Erfolg. Dies bestätigt die Beobachtung aus den vorherigen Teilen dieser Arbeit. Eine Chlorierung von

stickstoffhaltigen-Linkerstruktur mit NCS, ist mit erheblichen Ausbeuteverlusten verbunden. Aus diesem Grund musste eine andere Synthesestrategie gewählt werden, die es erlaubt, Stickstoff in einer Linkerstruktur zu etablieren.

8.3 Zweiter Versuch des Aufbau eines bis-3-Chlorpiperidins mit einem Pyrrol-Imidazol-Derivat

Die Versuche ein bis-3-Chlorpiperidin mit einem Pyrrol-Imidazol-Derivat zu synthetisieren, scheiterten im vorherigen Abschnitt an der Chlorierungsreaktion mit NCS. Im Folgenden wurde versucht mit Hilfe von Prolinol als Building Block einen synthetischen Zugang dieser Verbindung zu bekommen. Dazu wurde eine Benzoesäure-Linkerstruktur, welche in der Vergangenheit oft Anwendung fand, ausgewählt. Zunächst wurde das nach DENG^[42] in der Literatur bekannte Methyl-3,5-bis(brommethyl)benzoat (**103**) dargestellt. Die Vorschrift sieht eine zweistufige Syntheseroute vor. Als Erstes wurden eine komplette Bromierung der Methylgruppen durchgeführt. Im Anschluss wurde durch Zugabe von Diethylphosphit eine Abspaltung von jeweils zwei Brom-Atomen bewerkstelligt, womit das Produkt **103** gewonnen werden konnte.

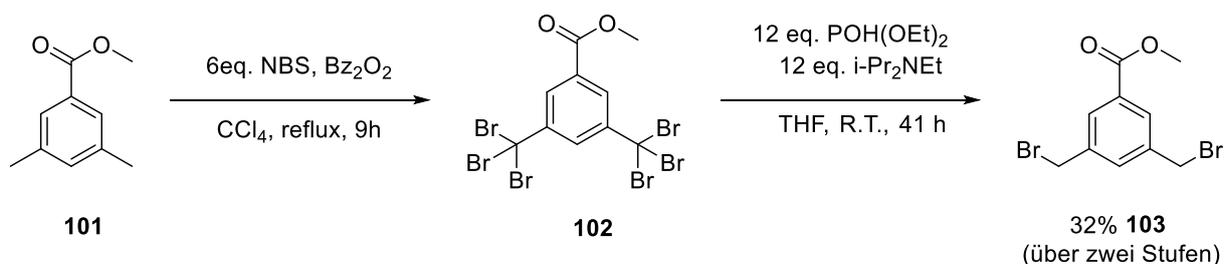


Abbildung 98: klassische Syntheseroute von Methyl-3,5-bis(brommethyl)benzoat (103)

Dieser Syntheseweg erwies sich besonders im Hinblick auf seine nur mäßige Ausbeute über zwei Stufen als unbefriedigend. Aus diesem Grund war es mitunter ein Ziel dieser Arbeit, eine effizientere Synthesestrategie zu entwickeln.

IV. Ergebnisse und Diskussion

8.3.1 Optimierung der Darstellung von Methyl-3,5-bis(brommethyl) benzoat

Es wurde versucht, die Äquivalente an NBS zu verringern, um die Darstellung von Verbindung **103** auf eine Stufe zu verkürzen.

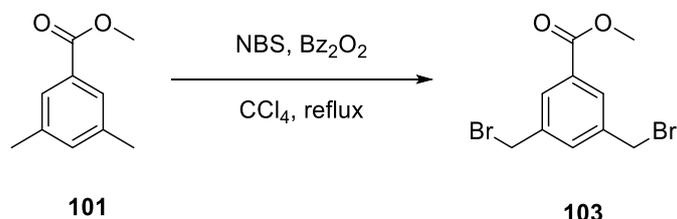


Abbildung 99: neue Syntheseroute von Methyl-3,5-bis(brommethyl)benzoat (103)

Dazu wurden verschiedene Testansätze mit unterschiedlichen Mengen an NBS und verschiedenen Reaktionszeiten verfolgt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	eq. NBS	Reaktionszeit	Ausbeute
a)	2.2	3 h	34%
b)	2.2	4 h	38%
c)	2.2	5 h	38%
d)	3.0	4 h	33%
e)	3.5	4 h	20%

Tabelle 7: Testansätze für die Darstellung von Methyl-3,5-bis(brommethyl)benzoat (103)

Mit Testansatz b) wurde nach einer Zeit von vier Stunden eine höhere Ausbeute als bei dem vorigen Syntheseweg erreicht. Damit war es außerdem gelungen, die Darstellung von Verbindung **103** auf eine Stufe zu verringern. Mit einer erheblichen Ersparnis an Zeit und Chemikalien stand das Methyl-3,5-bis(brommethyl)benzoat bereit für die Kupplung mit der Prolinol-Einheit **L-2**.

8.3.2 Einführung der Prolinol-Einheit am Methyl-3,5-bis(brommethyl)benzoat

Das Methyl-3,5-bis(brommethyl)benzoat (**103**) wurde zusammen mit dem TFA-Salz des L-Prolinol Derivats (**L-3**) über eine nucleophile Substitution zur Reaktion gebracht. Dabei konnte eine sehr gute Ausbeute von 70% erzielt werden. Nach der anschließenden Verseifung, mit 1M Natronlauge in Dioxan stand das Schlüsselintermediat **105** für die Kupplung mit der Pyrrol-Imidazol Einheit bereit. Aber auch zukünftig kann diese Verbindung Anwendung als Vorläuferverbindung für diverse Modifizierungen von Estern oder Amiden Anwendung finden.

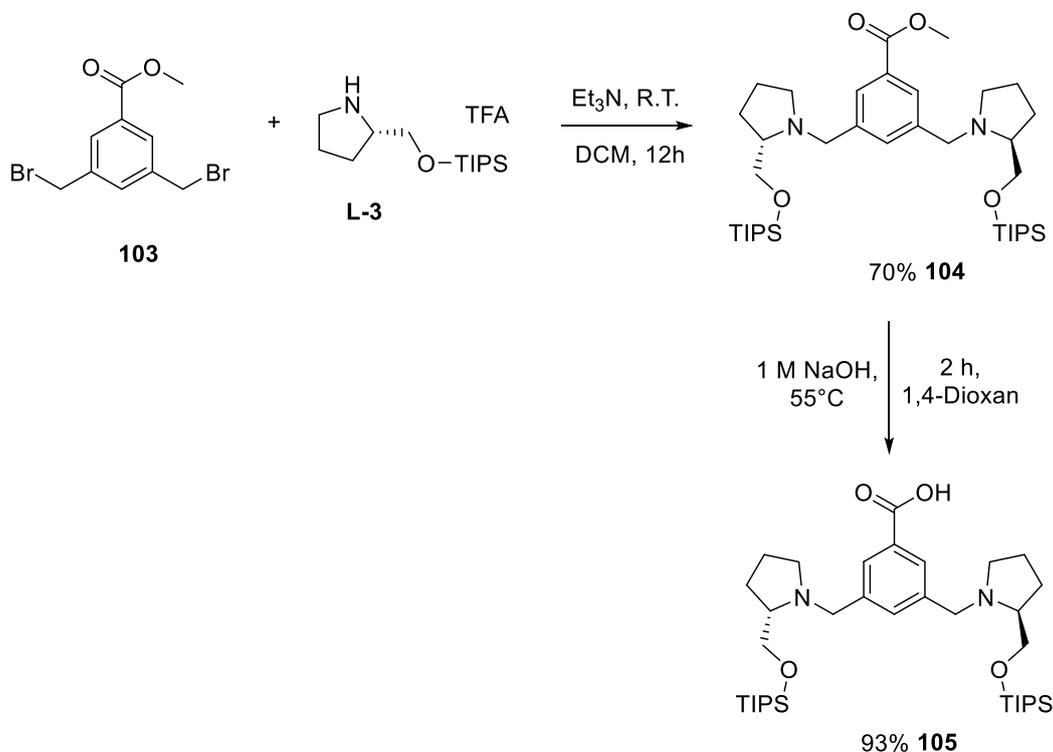


Abbildung 100: Syntheseroute der Vorläuferverbindung **105**

8.3.3 Kupplung des Pyrrol-Imidazol-Derivates und Fertigstellung des bis-3-Chlorpiperidins

Im ersten Schritt wurde versucht, zusammen mit den beiden Kupplungsreagenzien HOBt und TBTU eine Amidknüpfung zwischen dem Präkursor **105** und dem Pyrrol-Imidazol-Derivat **94** zu erzielen. Dies gelang in moderaten Ausbeuten von 44%. In der nächsten Stufe musste nun mit einer geeigneten Fluorid-Quelle die Schutzgruppe gespalten werden. Dabei wurde als Erstes auf die in der Literatur bekannte Methode mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) zurückgegriffen.^[53] Besonders während der chromatographischen Aufreinigung der Reaktionsprodukte stellte sich diese Methode als ungeeignet heraus. Es gelang nicht, das Produkt **107** vom Tetrabutylammoniumhydroxid zu isolieren. Daraufhin wurde Ammoniumfluorid verwendet, welches sich ohne weitere Probleme am Ende der Reaktion durch chromatographische Aufreinigung entfernen ließ.^[53] Schlussendlich konnte durch eine Chlorierung mit Methansulfonylchlorid die Zielverbindung **108** in Ausbeuten von 50% erhalten werden.

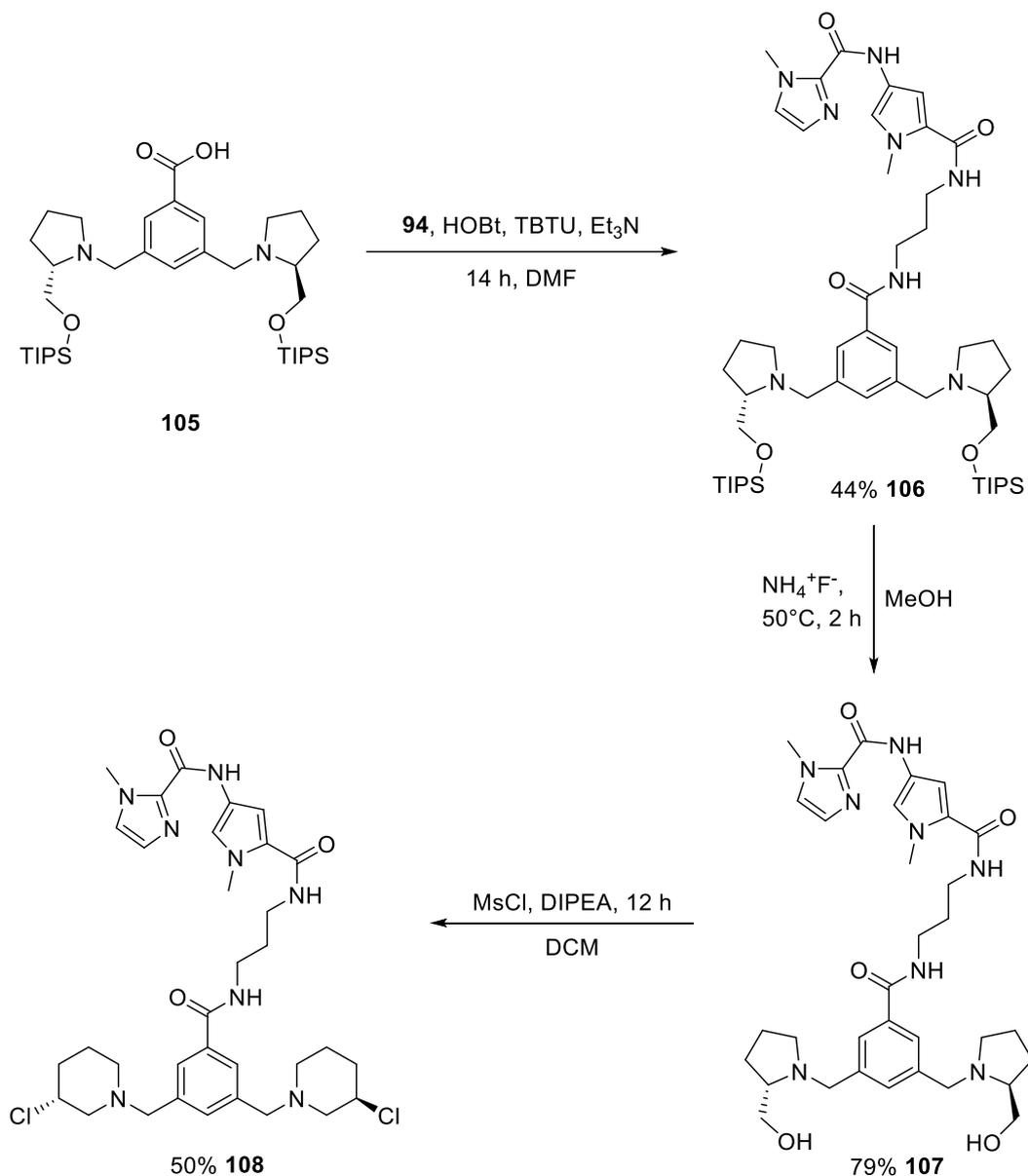


Abbildung 101: Syntheseroute von 108

Nachdem die Darstellung eines bis-3-Chlorpiperidins mit einer Pyrrol-Imidazol-Einheit gelungen war, wurde die Spaltaktivität gegenüber dem supercoiled Plasmid pBR322 analysiert. Dazu wurde **108** ebenfalls bei verschiedenen Konzentrationen in einer Pufferlösung mit dem Plasmid inkubiert. Anschließend wurden die verschiedenen Plasmid-Reaktionsprodukte mit Hilfe der Gel-Elektrophorese aufgespalten. Die Resultate sind in *Abbildung 102* dargestellt. Nach einer Inkubationszeit von 3 h und bei einer Konzentration von 5 μM , konnte keine supercoiled DNA mehr nachgewiesen werden. Bei einer Konzentration

IV. Ergebnisse und Diskussion

von 50 μM konnte ein sehr interessantes Ergebnis festgestellt werden. Die Bande für den Einzelstrangbruch lag etwas höher, verglichen zur Bande bei 5 μM , ein sog. ‚Upper shift‘. Dies könnte ein erster Hinweis darauf sein, dass das bis-3-Chlorpiperidin **108** selektiv in der kleinen Furche an der DNA alkyliert hat. Wie öfters in der Literatur beschrieben, können ‚Code-reading‘ Moleküle aus Polyamiden, wie z.B. Distamycin oder Netropsin, selektiv mit der kleinen Furche der DNA interagieren. Das Ergebnis ist ein 2:1 Ligand-DNA Komplex, der diesen ‚Upper shift‘ erklärt.^[2]

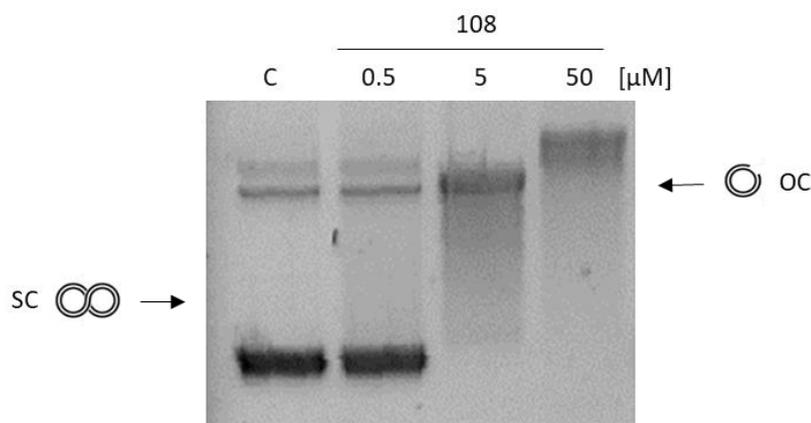


Abbildung 102: Die DNA-Spaltungsaktivität des bis-3-Chlorpiperidinen **108**. Die supercoiled Form des Plasmids pBR322 (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 3 h bei verschiedenen Konzentrationen (0,5, 5, 50 μM) inkubiert.

Zusammenfassend konnte in diesem Kapitel gezeigt werden, dass die Darstellung eines bis-3-Chlorpiperidins mit einer DNA-Interkalator-Einheit möglich ist. Zum zweiten konnten Hinweise gesammelt werden, die ein selektives Alkylieren in der kleinen Furche an der DNA aufzeigen. Diese Ergebnisse sollten in zukünftigen Arbeiten weiter untersucht werden.

V. Zusammenfassung und Ausblick

Der Befund Krebs ist für jeden Menschen eine folgenschwerere Diagnose. Das Forschungsziel, bessere und selektivere Wirkstoffe zu entwickeln, um diese Krankheit zu therapieren und vollständig heilen zu können, hat daher hohe Priorität.

Dabei gehören Stickstoff-Lost-Derivate, als DNA-alkylierende Agenzien, zu den wirkungsvollsten und zugleich ältesten Zytostatika, welche in der heutigen Krebstherapie Anwendung finden. Diese Arbeit befasst sich mit einer Unterklasse der Stickstoff-Lost Verbindungen, den bis-3-Chlorpiperidin-Derivaten, einfache Analoga des Antitumor-Antibiotikums 593A. Die Vielzahl an wissenschaftlichen Arbeiten dazu verdeutlicht das enorme Anwendungspotential für die Entwicklung zukünftiger Antikrebswirkstoffe. [29, 34, 35, 36, 37, 38, 118]

Das Ziel dieser Arbeit war die Darstellung von neuartigen bis-3-Chlorpiperidinen sowie die Untersuchung ihres Anwendungspotentials im Hinblick auf die Alkylierung der DNA. Der Zugang zu 3-Chlorpiperidin-Derivaten ist über die folgenden zwei Syntheserouten gelungen.

1. Synthetischer Zugang zu bis-3-Chlorpiperidinen

Die Arbeitsgruppe GÖTLICH berichtete in früheren Arbeiten von dem 2,2-Dimethylpent-4-enal als Building Block für die Darstellung von bis-3-Chlorpiperidinen (klassischer Syntheseweg). Die in dieser Syntheseroute verwendeten labilen *N*-Chloraminen stellen eine gewisse Restriktion in der Darstellung von 3-Chlorpiperidinen dar. [34,35] Eine gute Alternative ist die Prolinol-Route, welche komplett auf labile *N*-Chloramine verzichtet. Außerdem ermöglicht diese die enantiomerenreine Darstellung von bis-3-Chlorpiperidinen. Dabei wird *L*-Prolinol bzw. *D*-Prolinol (**a**) als Building Block für die Darstellung von 3-Chlorpiperidinen verwendet (Prolinol-Route).^[122]

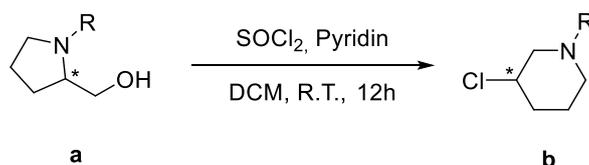


Abbildung 103: Darstellung von bis-3-Chlorpiperidinen über die Prolinol-Route

V. Zusammenfassung und Ausblick

2. Ergebnisse

Um ein noch besseres Verständnis des molekularen Wirkungsmechanismus zu erlangen, wurde in dieser Arbeit der Einfluss von Struktur-Variationen auf die Reaktivität der Alkylanzien gegenüber der DNA untersucht.

2.1 Optimierung der Prolinol-Route

Um Nebenreaktionen am Prolinol während der Syntheseroute von Beginn an ausschließen zu können, wurde in dieser Arbeit die in der Literatur bekannte Einführung der TIPS-Schutzgruppe erfolgreich am Prolinol aufgezeigt.^[71] Zugleich konnte eine einfache Aufreinigungsmethode für die Darstellung von Verbindung **L-3** entwickelt werden. Dazu wurde das TIPS-geschützte Prolinol mit Trifluoressigsäure versetzt und in Pentan als TFA-Salz ausgefällt. Zusätzlich konnte aufgezeigt werden, dass das TFA-Salz selbst in unpolaren Lösungsmitteln löslich ist.^[53]

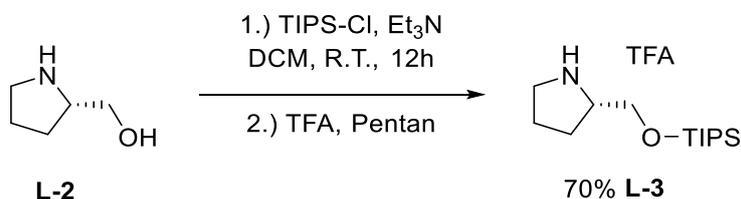


Abbildung 104: Syntheseroute von TIPS-Prolinol (L-3)

Somit konnte ein gut einsetzbares Prolinol-Derivat dargestellt werden, welches im Fortgang dieser Arbeit als Building Block in der Prolinol-Route Anwendung fand.

2.2 Untersuchung der Linkerstruktur des Antibiotikums 593A

Das Antibiotikum 593 A verfügt über eine interessante 2,5-Diketopiperazin-Linkerstruktur, die offenbar einen besonders günstigen Abstand zwischen den beiden elektrophilen Zentren im 593A einstellt. Dem entsprechend wurde versucht, ein einfaches Analogon (**11**) des Antibiotikums 593A zu synthetisieren.

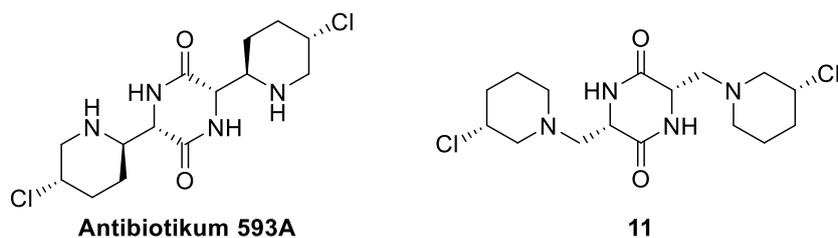


Abbildung 105: einfaches Analogon des Antibiotikums 593A (11)

Dazu wurden in dieser Arbeit zwei Syntheseansätze verfolgt, bei denen jeweils die Prolinol-Route zum Einsatz kam. Als erstes wurde versucht, das 2,5-Diketopiperazin-Grundgerüst (**6**) aus der Aminosäure L-Serin aufzubauen und im Anschluss die Chlorpiperidin-Einheit einzuführen. Dabei konnte zwar das Grundgerüst erfolgreich dargestellt werden, eine Aktivierung der Hydroxylgruppe für die bevorstehende Kupplung mit dem geschützten Prolinol-Derivat gelang aber nicht.

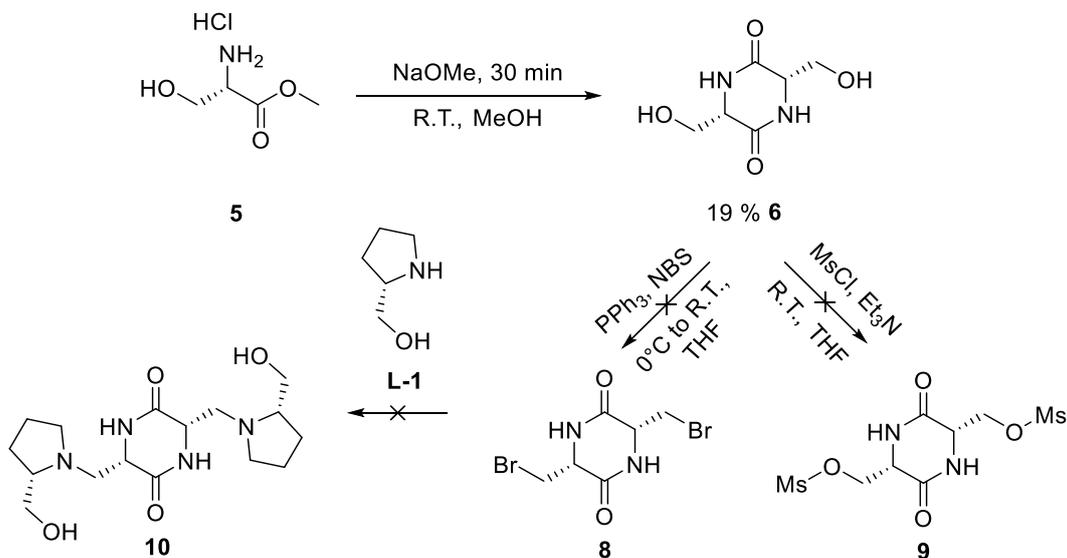


Abbildung 106: Erster Syntheseansatz zur Darstellung eines einfachen Analogons des Antibiotikums 593A

Im zweiten Syntheseweg wurde zuerst versucht, die Kupplung mit dem geschützten Prolinol-Derivat mit der Aminosäure L-Serin darzustellen und im Anschluss die 2,5-Diketopiperazin Struktur aufzubauen.

V. Zusammenfassung und Ausblick

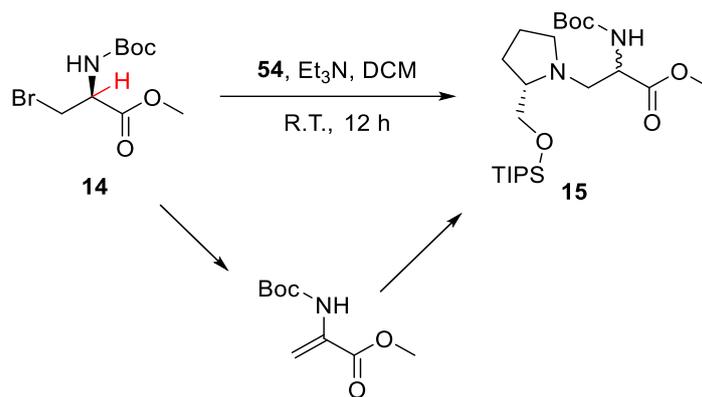


Abbildung 107: Syntheseweg der Epimerisierung durch eine Michael-Addition

Die direkte Kupplung, die Aminosäure mit dem entsprechenden Prolinol-Derivat zu koppeln, gelang nicht, da diese durch eine Michael-Addition gestört wurde (Epimerisierung, $\text{de} = 29\%$). Aus diesem Grund musste die Kupplung über eine nucleophile Ringöffnungsreaktion am Aziridin **18** erfolgen. Verbindung **20** konnte auf diesem Weg diastereomerenrein über zwei Stufen erfolgreich dargestellt werden. Im Anschluss wurde eine sukzessive Knüpfung der Amid-Bindung für den Aufbau eines 2,5-Diketopiperazins versucht. Die erste Kupplung konnte erfolgreich durchgeführt werden. Die zweite konnte trotz der Anwendung verschiedenster Kupplungsreagenzien nicht realisiert werden.

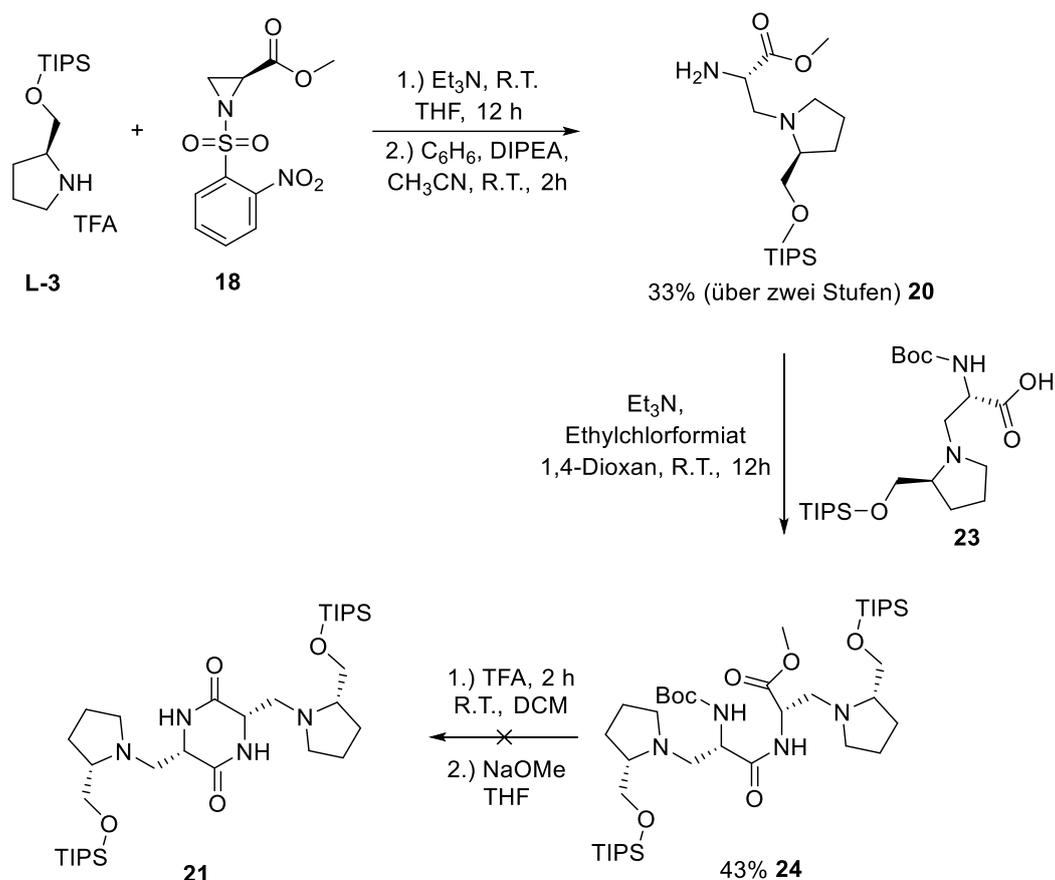


Abbildung 108: Zweiter Syntheseansatz zur Darstellung eines einfachen Analogons des Antibiotikums 593A

Nachdem auch der zweite Syntheseweg erfolglos war, wurde das Ziel, ein entsprechendes bis-3-Chlorpiperidin-Derivat mit einer 2,5-Diketopiperazin-Linkerstruktur aufzubauen, nicht weiterverfolgt.

2.3 Einfluss der Methylgruppen an der Chlorpiperidin-Einheit

Zunächst wurden die Einfluss-Faktoren der substituierten Methylgruppen am Ring des Chlorpiperidins bezüglich der Alkylierung von Plasmid pBR233 untersucht. Dazu wurde das zweifach methylierte Chlorpiperidin **33**, mit dem unsubstituierten Chlorpiperidin **34** verglichen. Verbindung **33** konnte nach dem klassischen Syntheseweg von 3-Chlorpiperidinen synthetisiert werden. Verbindung **34** wurden aus den entsprechenden Enantiomeren gewonnen, welche über die Prolinol-Route dargestellt wurden.

V. Zusammenfassung und Ausblick



Abbildung 109: Links: zweifach methylierten Chlorpiperidin (**33**)
Rechts: unsubstituiertes Chlorpiperidin (**34**)

Im ersten Versuch wurde das Plasmid für 2 Stunden jeweils mit dem methylierten und mit dem unmethylierten Chlorpiperidin in Konzentrationen von 5 μM und 50 μM in der Pufferlösung inkubiert. Mit Hilfe der Gel-Elektrophorese konnten erste Einzelstrangbrüche der DNA nachgewiesen werden. Dennoch konnte bei beiden Konzentrationen kein Unterschied zwischen den beiden Chlorpiperidinen bzgl. der Alkylierung festgestellt werden. Im zweiten Versuch wurde das Plasmid für 18 Stunden, bei sonst gleichen Bedingungen, inkubiert. Durch die Analyse mit der Gel-Elektrophorese konnte eine komplette Fragmentierung des Plasmids bei einer Konzentration von 50 μM mit dem zweifach methylierte Chlorpiperidin **33** festgestellt werden. Hingegen konnte durch das unsubstituierten Chlorpiperidin **34** lediglich nur eine nahezu komplette Fragmentierung des Plasmids festgestellt werden. Somit konnten in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Methylgruppe Einfluss auf die Alkylierung von Nucleinbasen durch 3-Chlorpiperidin-Derivaten besitzt und somit ein gewisser Thorpe-Ingold-Effekt.

2.4 Untersuchung der Konfiguration von Chlorpiperidinen

2.4.1 Untersuchung der Konfiguration am elektrophilen Zentrum

In diesem Abschnitt wird über die in dieser Arbeit angestellten Untersuchungen zum stereogene Zentrum berichtet, welches bei einer Alkylierungsreaktion mit der DNA direkt beteiligt ist. Dazu wurde ein (*R*)-konfiguriertes (**L-36**) mit einem (*S*)-konfigurierten Chlorpiperidin (**D-36**) verglichen. Beide Verbindungen konnten nach der Prolinol-Route dargestellt werden.



Abbildung 110: Zielverbindung (3R)-1-Butyl-3-chlorpiperidin (L-36) und (3S)-1-Butyl-3-chlorpiperidin (D-36)

Im direkten Vergleich konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass nach einer Inkubationszeit von 18h die Einzelstrangbrüche des *Plasmids pBR322* unterschiedlich fortgeschritten waren. Bereits bei Konzentrationen von 5 μM konnte im Fall von **L-36** kein supercoiled Plasmid mehr nachgewiesen werden. Wohingegen durch die Inkubation durch Verbindung **D-36** supercoiled DNA selbst bei einer Konzentration von 50 μM noch deutlich beobachtet werden konnte.

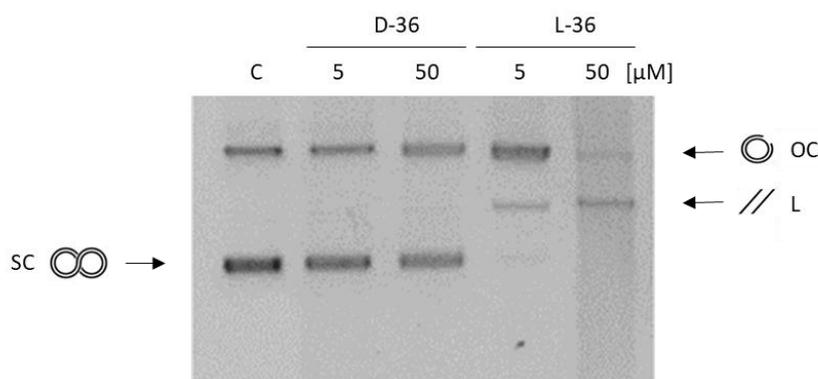


Abbildung 111: Die DNA-Spaltungsaktivität von Chlorpiperidinen L-36 und D-36. Die supercoiled Form des Plasmid *pBR322* (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 18 h bei verschiedenen Konzentrationen (5,50 μM) inkubiert.

Damit konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Konfiguration am elektrophilen Zentrum des Chlorpiperidins einen erheblichen Einfluss auf die Alkylierungsreaktion hat. Dieses Ergebnis scheint nicht zu überraschen, da bei einer Alkylierungsreaktion mit einem chiralen Substrat, wie der DNA und des jeweiligen Chlorpiperidins, konfigurationsabhängige Unterschiede bzgl. der Reaktivität zu erwarten sind.

2.4.2 Untersuchung der Konfiguration in der Linkerstruktur des Chlorpiperidins

In diesem Teil dieser Arbeit wurde das stereogene Zentrum in der Linkerstruktur untersucht, welches nicht direkt bei einer Alkylierungsreaktion mit der DNA beteiligt sein sollte. Dazu

V. Zusammenfassung und Ausblick

wurde ein bis-3-Chlorpiperidin mit einem (*R*)-konfiguriertes Lysin-Linker und mit einem (*S*)-konfigurierten Lysin-Linker verglichen. Beide Verbindungen konnten durch den klassischen Syntheseweg dargestellt werden.

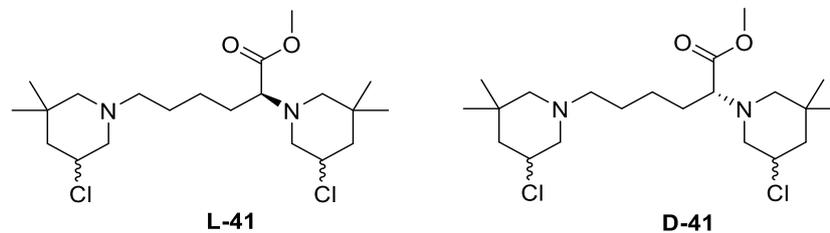


Abbildung 112: Zielverbindung (*S*)-Methyl-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)-hexanoat (L-41) und (*R*)-Methyl-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl) hexanoat (D-41)

Nach einer Inkubationszeit von 3h, mit einer Konzentration von 0.5 μM des jeweiligen Chlorpiperidins, konnten durch die Gel-Elektrophorese erste Einzelstrangbrüche des Plasmids *pBR322* nachgewiesen werden. Bei allen Konzentrationen konnte kein Unterschied zwischen **L-41** und **D-41** bzgl. der Spaltaktivität festgestellt werden. Damit konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Konfiguration an der Linkerstruktur keinen direkten Einfluss auf die Spaltaktivität hat. Vermutlich ist das stereogene Zentrum in der Linkerstruktur während einer Alkylierung zu weit von der DNA entfernt und kann somit keinen Einfluss auf die Reaktion nehmen.

2.5 Untersuchung von Orientierung und Abstand der Chlorpiperidin-Einheit zur Linkerstruktur

2.5.1 Untersuchung der Orientierung der Chlorpiperidin-Einheit am Benzyl-Linker

In diesem Teil dieser Arbeit wurde das Substitutionsmuster exemplarisch an einem Benzyl-Linker untersucht. Dazu wurde das Chlorpiperidin mit einer Linkerstruktur in ortho-Stellung **45**, in meta-Stellung **49**, und in para-Stellung **53** miteinander verglichen. Alle drei Substanzen konnten nach dem klassischen Syntheseweg dargestellt werden.

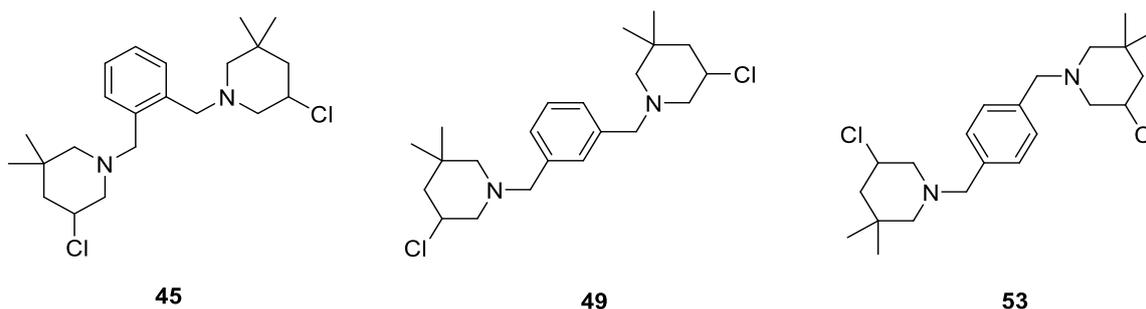


Abbildung 113: Zielverbindung 1,2-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl) methyl)-benzol (45), 1,3-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl) methyl)-benzol (49) und 1,4-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl) methyl)-benzol (53)

Die drei Substanzen wurden mit den Konzentrationen 0.5 μM , 5 μM und 50 μM zusammen mit dem *Plasmid pBR322* für 3 Stunden inkubiert. Nachdem die verschiedenen Spaltprodukte mit Hilfe der Gel-Elektrophorese aufgetrennt waren, konnte für die Verbindungen **49** und **53** bei einer Konzentration von 5 μM kein supercoiled Plasmid mehr nachgewiesen werden. Zugleich konnte bei allen Konzentrationen aber kein Unterschied bzgl. der Alkylierungsrate zwischen beiden Verbindungen festgestellt werden. Bei Verbindung **45** konnte selbst bei einer Konzentration von 50 μM supercoiled Plasmid festgestellt werden.

Damit konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass durch die meta- und para-Stellung keine unterschiedlichen Spaltaktivitäten gegenüber dem Plasmid induziert werden. Durch eine ortho-Stellung konnte eine starke Verminderung der Spaltaktivität aufgezeigt werden. Dies wird mit einem zu geringen Abstand zwischen beiden elektrophilen Zentren erklärt, wodurch sie sich während einer Alkylierung gegenseitig behindern.

2.5.2 Untersuchung der Orientierung der Chlorpiperidin-Einheit am Biaryl-Linker

Im Anschluss wurde versucht, das aromatische System zu vergrößern und erneut das Substitutionsmuster zu untersuchen. Dafür wurden Biaryl-Strukturen ausgewählt. Als erstes wurden die entsprechenden Dicarbaldehyde über eine Palladium-katalysierte Kreuzkupplung (Suzuki-Kupplung) synthetisiert.

V. Zusammenfassung und Ausblick

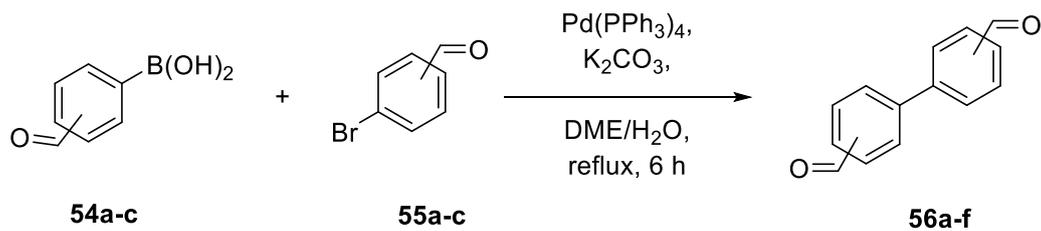


Abbildung 114: Allgemeine Syntheseroute der Suzuki-Kupplung
56a 62%, 56b 33%, 56c 26 %, 56d 79%, 56e 88%

Nachfolgend konnten die entsprechenden bis-3-Chlorpiperidine **61 a-e** nach dem klassischen Syntheseweg dargestellt werden.

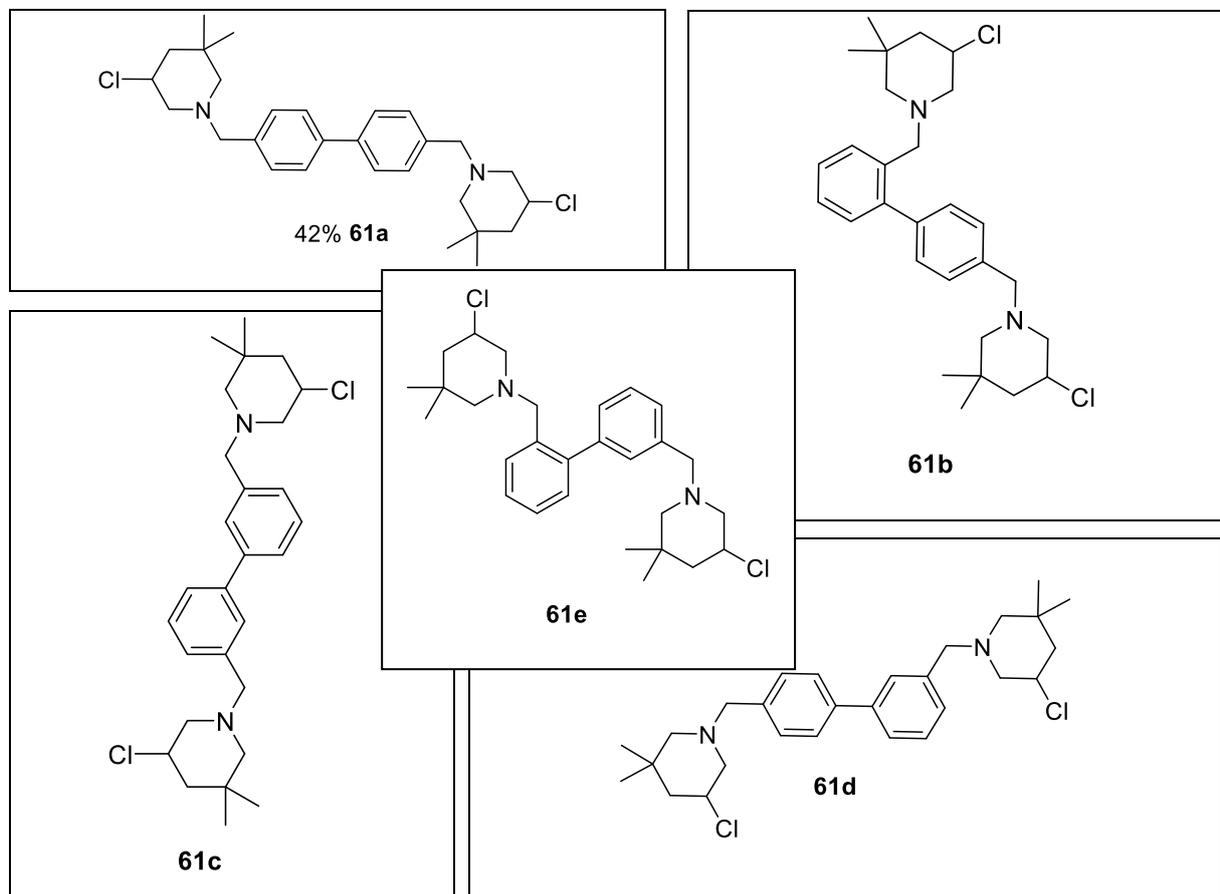


Abbildung 115: bis-3-Chlorpiperidine **61 a-e**
61a 42%, 61b 15%, 61c 51 %, 61d 8%, 61e 27% (Ausbeuten über drei Stufen)

Anschließend wurden die verschiedenen Derivate mit dem Plasmid *pBR233* 18 Stunden lang inkubiert. Nach der Auftrennung der verschiedenen Spaltprodukte mit der Gel-Elektrophorese

konnten zwar Einzel- und Doppelstrangbrüche an der DNA festgestellt werden, aber kein Unterschied zwischen den Verbindungen erkannt werden.

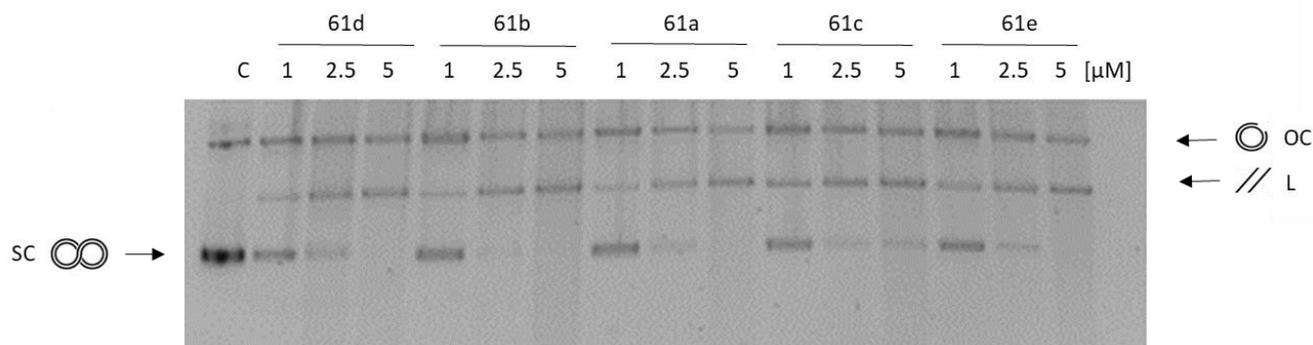


Abbildung 116: Die DNA-Spaltungsaktivität der bis-3-Chlorpiperidine 61a-e. Die supercoiled Form des Plasmid pBR322 (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 18 h bei verschiedenen Konzentrationen (1, 2,5, 5 μM) inkubiert.

Somit konnte in dieser Arbeit sehr gut gezeigt werden, dass das Substitutionsmuster, bei Biaryl-Strukturen keinen Einfluss auf die Alkylierung von DNA-Sequenzen aufweist.

2.5.3 Untersuchung des Abstandes zwischen den beiden elektrophilen Zentren

Die Erweiterung des aromatischen Systems, wie im vorherigen Kapitel beschrieben, konnte in dieser Arbeit weitergeführt werden, indem erfolgreich eine Terphenyl-Linkerstruktur dargestellt wurde. Damit konnte im direkten Vergleich zwischen einem Phenyl-, einem Biaryl- und einem Terphenyl-Linker aufgezeigt werden, dass die Vergrößerung des Abstandes zu einer Reduzierung der Aktivität führt.

2.6 Einbau von Stickstoff in das Linkerstruktur-Motiv

Um die Einflüsse durch den Einbau von Stickstoff in die Linkerstruktur bewerten zu können, wurde eine Phenyl-Linkerstruktur mit einer Pyridyl-Linkerstruktur verglichen. Einflussfaktoren könnten dabei nicht nur die Veränderungen der elektronischen Eigenschaften, sondern auch zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen zwischen dem Stickstoff und der DNA sowie eine Veränderung des pH-Werts. Dazu konnten die beiden Verbindungen **49** und **69** nach dem

V. Zusammenfassung und Ausblick

klassischen Syntheseweg dargestellt werden. Besonders auffallend war, dass der Syntheseschritt der Chlorierung am Pyridyl-Derivat deutlich an Ausbeute verlor (92% zu 14%).

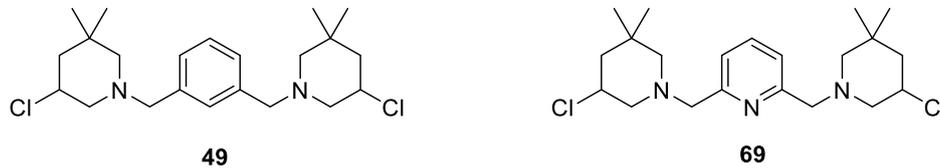


Abbildung 117: Vergleich einer nicht stickstoffhaltigen Linkerstruktur (49) mit einer stickstoffhaltigen (69)

Die beiden Verbindungen **49** und **69** wurden für 3h bei 37°C mit dem *Plasmid pBR233* inkubiert. Durch die Gel-Elektrophorese konnte aufgezeigt werden, dass bei einer Konzentration von 5 μM von Verbindung **69** kein supercoiled Plasmid mehr nachgewiesen werden konnte. Hingegen konnte selbst bei einer Konzentration von 50 μM der Verbindung **49** supercoiled Plasmid beobachtet werden.

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, welchen Einfluss eine über ein Amid im Vergleich zu einem Ester verknüpfte Arylgruppe an die Linkerstruktur hat. Hintergrund ist die Überlegung, dass eine Ester-Funktionalität durch verschiedenen Esterasen im Körper bereits hydrolysiert wird. Dazu wurden **75a** mit einer Ester-Funktionalität mit **75b** mit einer Amid-Funktionalität verglichen. Beide Verbindungen wurden nach dem klassischen Syntheseweg hergestellt.

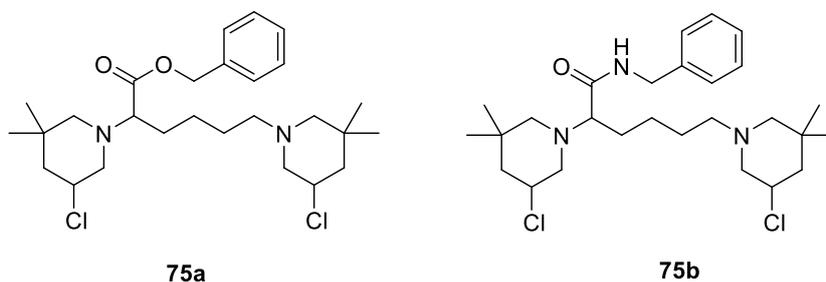


Abbildung 118: Zielverbindung (2S)-Benzyl-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)-hexanoat (75a) und (2S)-N-Benzyl-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)-hexanoat (75b)

Auch in diesem Fall konnte bei der Darstellung von **75b** während der Chlorierungsreaktion ein deutlicher Rückgang der Ausbeute verzeichnet werden.

Nach einer dreistündigen Inkubation mit dem *Plasmid pBR233*, konnte eine komplette Fragmentierung durch das Chlorpiperidin mit der Amid-Funktionalität nachgewiesen werden. Hingegen konnte bei einer Alkylierung durch das Chlorpiperidin mit der Ester-Funktionalität supercoiled Plasmid nachgewiesen werden.

In diesem Teil dieser Arbeit konnten somit zwei Erkenntnisse festgehalten werden: Durch das Einbauen von Stickstoff konnte während der Chlorierung mit NCS ein deutlicher Rückgang der Ausbeute verzeichnet werden. Hingegen konnte durch den Einbau von Stickstoff eine gesteigerte Alkylierungsrate gezeigt werden. Zusätzliche Wasserstoff-Brückenbindung mit der DNA erklären die gesteigerte Alkylierungsrate.

2.7 Untersuchung einer Linkerstruktur mit drei Chlorpiperidin-Einheiten

In früheren Arbeiten der Arbeitsgruppe GÖTLICH konnte nachgewiesen werden, dass bis-3-Chlorpiperidine verglichen mit Chlorpiperidinen über eine viel höhere Spaltaktivität gegenüber dem *Plasmid pBR233* verfügen. Somit wurde untersucht, ob das Einbauen einer dritten Chlorpiperidin-Einheit die Alkylierungsrate weiter steigert.

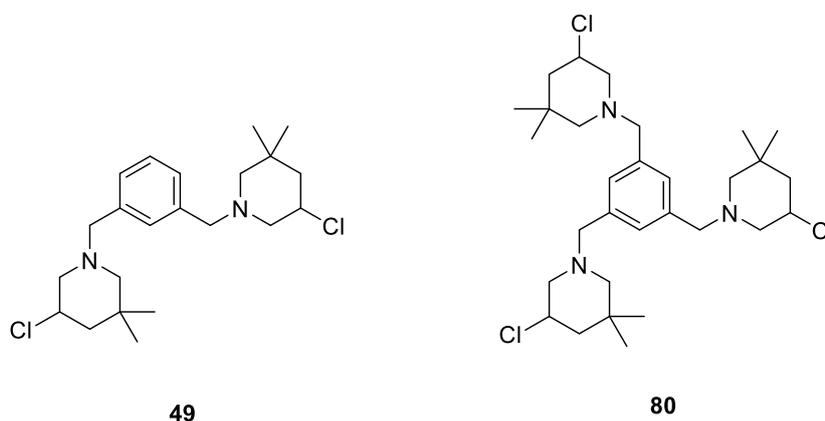


Abbildung 119: Zielverbindung 1,3-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl)methyl)benzol (**49**) und 1,3,5-Tris((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl)methyl)benzol (**80**)

Dazu wurde ein tris-3-Chlorpiperidin (**80**) dargestellt, welches im Anschluss mit einem entsprechenden bis-3-Chlorpiperidin (**49**) verglichen wurde. Das Ergebnis war, dass die dritte Chlorpiperidin-Einheit zu keiner weiteren Erhöhung der Spaltaktivität führte. Aus diesem

V. Zusammenfassung und Ausblick

Ergebnis kann zweierlei geschlussfolgert werden. Zum einen reagieren die ersten zwei 3-Chlorpiperidin-Einheiten ohne große Hydrolyse-Effekte mit der DNA. Zum anderen zeigt die dritte Chlorpiperidin-Einheit vermutlich wegen der relativ großen und unflexiblen Linkerstrukturen von der DNA zu weit weg, so dass ein nucleophiler Angriff der DNA gehindert ist.

2.8 Einfluss einer interkalatorischen Einheit an der Linkerstruktur auf die DNA-Alkylierung

Im letzten Kapitel dieser Arbeit geht es um die Erarbeitung einer Synthese, die ein bis-3-Chlorpiperidin verknüpft mit einer Pyrrol-Imidazol-Einheit darstellt. Dabei war es das Ziel, zu klären, ob durch den Einbau einer interkalatorischen Einheit zusätzliche Wechselwirkungen mit der DNA möglich sind und welche Einflüsse diese auf die Reaktivität haben. Dazu wurde als erstes ein entsprechendes Pyrrol-Imidazol-Derivat (**94**) erfolgreich dargestellt.

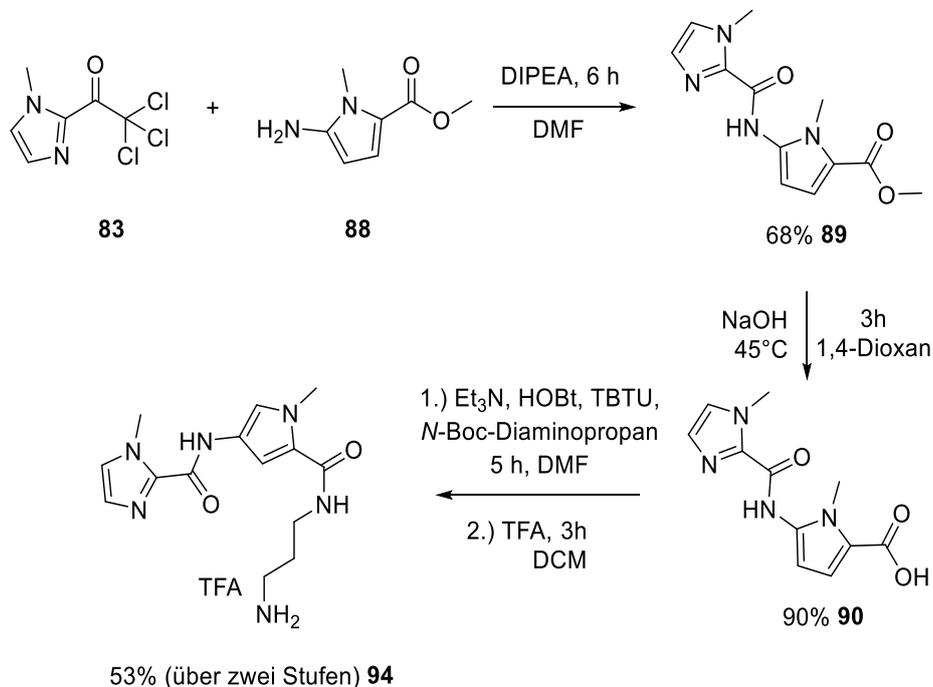


Abbildung 120: Darstellung der Pyrrol-Imidazol Einheit 94

Danach wurde ein entsprechender Benzoyl-Linker **105** über eine zweistufige Synthese dargestellt.

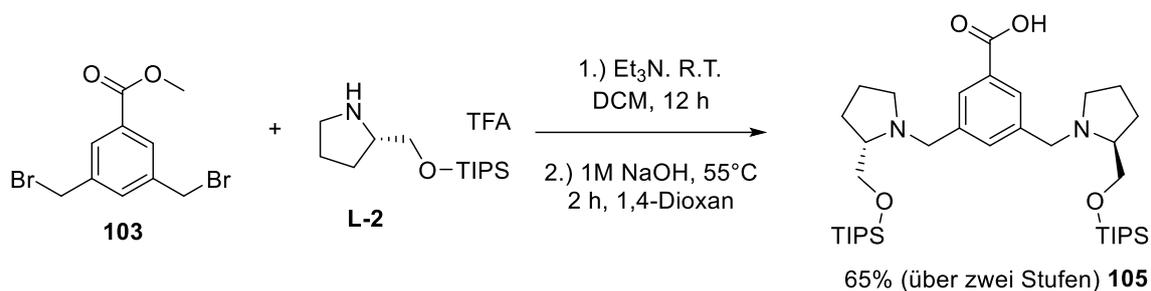


Abbildung 121: Syntheseroute von der Vorläuferverbindung **105**

Im Anschluss konnte das Pyrrol-Imidazol-Derivat **94** und der Benzoyl-Linker **105** über ein Amid verknüpft, die Schutzgruppe entfernt und schlussendlich die Zielverbindung **108** über eine Chlorierungsreaktion dargestellt werden.

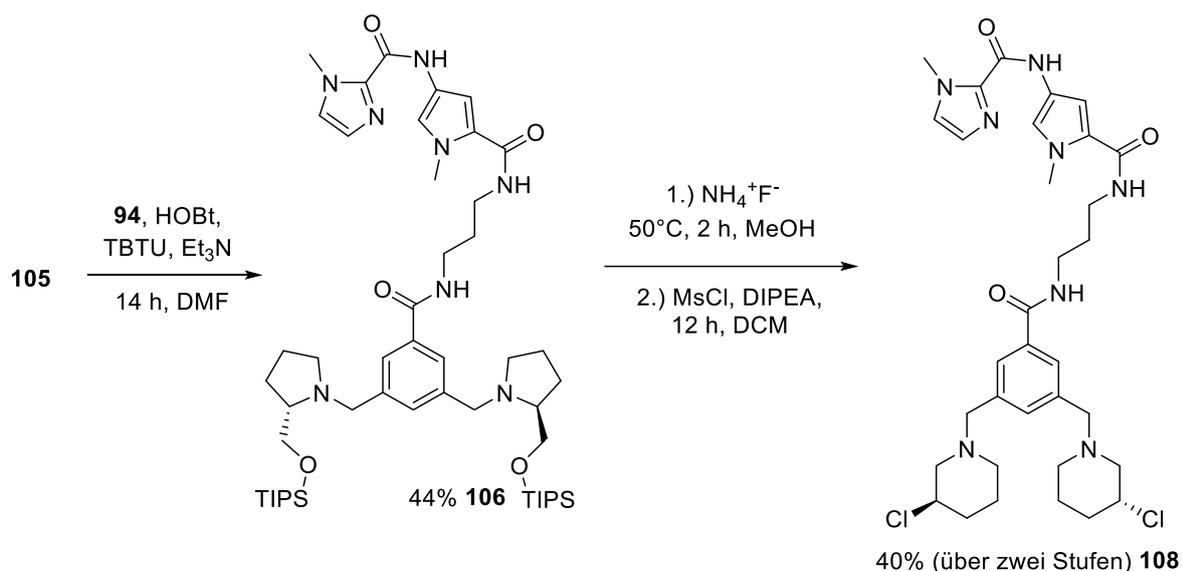


Abbildung 122: Darstellung des bis-3-Chlorpiperidins mit einer interkalatorischen Linkerstruktur (**108**)

Im Anschluss wurde die Spaltaktivität gegenüber dem supercoiled *Plasmid pBR322* analysiert. Nach einer Inkubationszeit von 3 h und bei einer Konzentration von 5 μM konnte keine supercoiled DNA mehr nachgewiesen werden.

V. Zusammenfassung und Ausblick

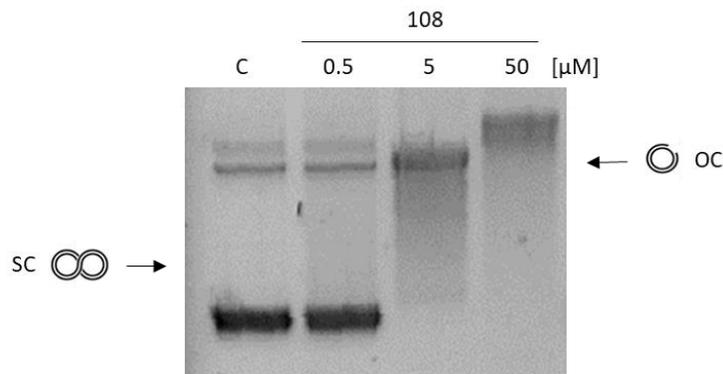


Abbildung 123: Die DNA-Spaltungsaktivität des bis-3-Chlorpiperidins **108**. Die supercoiled Form des Plasmids pBR322 (3,5 nM) wurde bei 37°C, in BPE-Puffer (pH 7,4), für 3 h bei verschiedenen Konzentrationen (0.5, 5, 50 µM) inkubiert.

Bei einer Konzentration von 50 µM konnte ein sehr interessantes Ergebnis festgestellt werden. Die Bande für den Einzelstrangbruch liegt etwas höher, verglichen zur Bande bei 5 µM, ein sog. ‚Upper shift‘. Das Ausbilden eines 2:1 Ligand-DNA-Komplexes könnte dieses Ergebnis erklären und ist somit ein Hinweis, dass das bis-3-Chlorpiperidin **108** selektiv in der kleinen Furche der DNA alkyliert.^[2]

3. Ausblick

Die in dieser Arbeit durchgeführten Darstellungen und Untersuchungen von bis-3-Chlorpiperidin-Derivaten und die damit erzielten Ergebnisse, eröffnen gute Perspektiven für zukünftige Arbeiten. Resultierend daraus scheint die Erweiterung der Substanzbibliothek von bis-3-Chlorpiperidinen lohnend, um ein noch größeres Spektrum für die Untersuchungen der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zu bekommen.

Des Weiteren könnte die Thematik eines tris-3-Chlorpiperidins weiter beleuchtet werden. In dieser Arbeit konnte ein solches Derivat mit einem eher unflexiblen aromatischen Linker dargestellt werden. Durch die Inflexibilität des Linkers wurde in dieser Arbeit postuliert, dass die dritte Chlorpiperidin-Einheit zu weit von der DNA weg zeigt, um Einfluss auf eine Alkylierung zu nehmen. Dies könnte gelöst werden, indem ein tris-3-Chlorpiperidin mit einem flexiblen Linker dargestellt wird.

Ebenso ist der Vergleich zwischen einem Phenyl- und einem Biaryl-Strukturmotiv und die damit verbundene Betrachtung der Länge der Linkerstruktur für zellbiologische Tests interessant. In dieser Arbeit konnte eine Abnahme der Alkylierungsrate hinsichtlich des Biaryl-Linkers festgestellt werden. Die Frage ist, ob durch diese Abnahme die Selektivität des Angriffs an die DNA erhöht werden könnte. Als nächstes müssen Zellstudien bzgl. der Zelltoxikologie durchgeführt werden.

Auch Überlegungen hinsichtlich der Biaryl-Strukturen, welche gut drehbar sind, bis hin zu starren Linkern, wie z.B. Phenanthren, oder Fluoren-Strukturen als Linker sollten in zukünftigen Forschungsaktivitäten im Fokus stehen.

Zu guter Letzt stellt auch die Verbindung **108** einen vielversprechenden Ansatz dar, die DNA-Alkylierung durch ein bis-3-Chlorpiperidin sequenzspezifischer zu machen. Die Beobachtung eines ‚Upper shifts‘ in der Gel-Elektrophorese, und damit mögliche Ausbildung eines 2:1 Ligand-DNA-Komplexes, ist ein erstes Indiz für eine mögliche selektive Alkylierung in der kleinen Furche an der DNA. Es muss durch zellbiologische Tests in zukünftigen Arbeiten bestätigt werden.

VI. Experimenteller Teil

1. Allgemeines

1.1 Arbeitstechnik

In den nachfolgenden Versuchen, bei denen unter trockenen Bedingungen und Schutzgas gearbeitet wurde, kamen im Ölpumpenvakuum ausgeheizte Glasgeräte und getrocknete Lösungsmittel zum Einsatz. Als Schutzgas wurde trockener Stickstoff verwendet. Zur Kühlung der Reaktionen wurde ein Eisbad (0 °C) benutzt.

1.2 Lösungsmittel

Dichlormethan, Diethylether, Chloroform, Cyclohexan, Ethylacetat, *n*-Pentan, *n*-Hexan, Tetrahydrofuran und *tert*-Butylmethylether wurden durch einfache Destillation gereinigt. Alle anderen Lösungsmittel wurden ohne vorherige Reinigung eingesetzt. Für Experimente unter Schutzgasatmosphäre wurden trockene Lösungsmittel verwendet. Diese wurden entweder über einem geeigneten Trockenmittel unter Rückfluss erhitzt und anschließend unter Schutzgas destilliert oder wurden der Lösungsmitteltrocknungsanlage SPE-800 der Firma MBRAUN (Garching) entnommen. Folgende Lösungs- und Trocknungsmittel kamen zum Einsatz:

Lösungsmittel	Vortrocknung	Trocknungsmittel
Dichlormethan	Calciumchlorid	Calciumhydrid
Tetrahydrofuran	Calciumchlorid	Natrium
Chloroform	Calciumchlorid	Phosphorpentoxid
Methanol	Calciumchlorid	Magnesiumspäne

VI. Experimenteller Teil

Lösungsmittel	Vortrocknen	Trocknungsmittel
Ethanol	Calciumchlorid	Natrium
Diethylether	Calciumchlorid	Natrium
DMF	Calciumchlorid	Phosphorpentoxid

1.3 Chromatographie

Für die Flashchromatographie wurde KIESELGEL 60 mit einer Korngröße von 40 - 63 μm der Firma MERCK (Darmstadt) eingesetzt. Für die Dünnschichtchromatographie wurden mit Kieselgel 60 F254 beschichtete Platten der Firma MERCK genutzt. Die Visualisierung erfolgte zum einen mittels UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$ bzw. 366 nm) und zum anderen durch folgende Anfärbereagenzien:

Anfärbe Reagenz	Zusammensetzung
Kaliumpermanganat-Lösung	1.5 g KMnO_4 , 10 g K_2CO_3 , 1.25 ml 10% NaOH in 200 ml Wasser
Ninhydrin-Lösung	1.5 g Ninhydrin in 100 ml Ethanol und 3.0 ml Eisessig
Vanillin-Lösung	15 g Vanillin in 250 ml Ethanol und 2.5 ml Schwefelsäure

1.4 Schmelzpunkt

Die Messung wurde in einer offenen Kapillare mit einer Schmelzpunktapparatur (Digital Melting Point Analyzer KSP1N) der Firma KRÜSS OPTRONIC GMBH (Hamburg) durchgeführt und ist unkorrigiert angegeben.

1.5 Brechungsindex

Die Bestimmung erfolgte mit einem Refraktometer der Firma CARL ZEISS (Oberkochen).

1.6 Spezifischer Drehwinkel

Die Bestimmung des spezifischen Drehwinkels wurde mit einem Polarimeter (P-2000 Digital) der Firma JASCO durchgeführt.

1.7 NMR-Spektroskopie

Für die Aufnahme der Kernresonanzspektren standen die Geräte AV200, AV400, AV400 HD und AV600 der Firma BRUKER BIOSPIN zur Verfügung. Die Messungen wurden unter Leitung von Frau Dr. Heike Hausmann bei 298 K durchgeführt.

Die Angabe der chemischen Verschiebungen (δ - Skala) erfolgt in ppm. Als interne Referenz dienen die Restsignale des eingesetzten Lösungsmittels gemäß Literaturwerten.^[40] Alle ^{13}C -NMR-Spektren wurden protonen-breitbandenkoppelt aufgenommen.

Lösungsmittelsignale der ^1H -NMR-Spektren und ^{13}C -NMR-Spektren:

VI. Experimenteller Teil

Lösungsmittel	Verschiebung ^1H	Verschiebung ^{13}C
Chloroform- d_1	$\delta = 7.23$ ppm	$\delta = 77.0$ ppm
Dimethylsulfoxid- d_6	$\delta = 2.50$ ppm	$\delta = 39.5$ ppm
Methanol- d_4	$\delta = 3.31$ ppm	$\delta = 49.0$ ppm
Wasser- d_2	$\delta = 4.79$ ppm	---

Die Auswertung der Spektren erfolgte mittels der Software MESTRENOVA der Firma MESTRELAB RESEARCH. Für die spektroskopischen Daten wurden folgende Abkürzungen verwendet: s = Singulett; d = Dublett; dd = Dublett von Dublett; t = Triplett; dt = Dublett von Triplett; m = Multipllett. Die Zuordnung der verschiedenen Signale erfolgte anhand der Auswertung der Signale und entsprechen einer logischen Zuordnung.

Angabe der ^1H -NMR-Daten: chemische Verschiebung in ppm (Multiplizität, gegebenenfalls Kopplungskonstante(n) J in Hertz, Integral, zugeordnete Protonen).

Angabe der ^{13}C -NMR-Daten: chemische Verschiebung in ppm (Zuordnung).

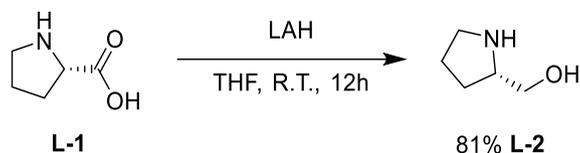
Die für die Auswertung der NMR-Spektren vorgenommene und daher im Syntheseteil angegebene Nummerierung entspricht teilweise nicht der IUPAC-Empfehlung und stimmt in diesen Fällen nicht mit der Namensgebung der Moleküle überein.

1.8 Massenspektrometrie

Die hochaufgelösten Elektronensprayionisation-Massenspektren (ESI-HRMS) wurden auf dem Flugzeit-Massenspektrometer ESI micro-tof (BRUKER DALTONIK, Bremen) im positiven Ionenmodus aufgenommen. Die Massenkalisierung erfolgte unmittelbar vor der Probenmessung an Natriumformiat-Clustern. Als Lösungsmittel diente Methanol.

2. Synthesevorschriften und analytische Daten

2.1 Darstellung von (S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin (L-2)

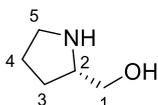


Zu einer Lösung aus 15.80 g (1.6 eq., 0.42 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 500 ml trockenem THF wurden bei 0°C vorsichtig 30.00 g (0.26 mol) (*L*)-Prolin **L-1** gegeben. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurden 15 ml H₂O, 15 ml 20%ige wässrige NaOH-Lösung und 15 ml H₂O vorsichtig hinzugegeben. Die Reaktionslösung wurde erneut 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand im Vakuum destilliert. Das Produkt **L-2** wurde als farbloses Öl isoliert.

[C₅H₁₁NO, M=101.15]

Ausbeute: 20.84 g (0.21 mol, 81%)

$[\alpha]_{25}^{589} = +31.9$ ($c = 10.5 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$, Toluol).



¹H-NMR (Methanol-*d*₄, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 3.50 (dd, $J = 5.9, 1.1$ Hz, 2H, H-1), 3.19-3.06 (m, 1H, H-2), 2.99-2.88 (m, 1H, H-5a), 2.86-2.76 (m, 1H, H-5b), 1.90-1.81 (m, 1H, H-4), 1.80-1.67 (m, 2H, H-3), 1.54-1.38 (m, 1H, H-4).

VI. Experimenteller Teil

$^{13}\text{C-NMR}$ (Methanol- d_4 , 100.6 MHz):

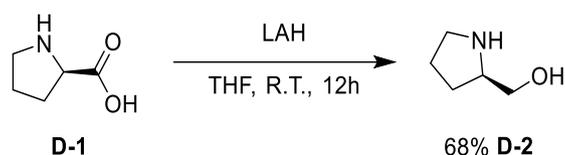
δ [ppm] = 65.5 (C-1), 61.2 (C-2), 47.0 (C-5), 28.8 (C-3), 26.2 (C-4).

HRMS(ESI): m/z 102.097 [$\text{M}+\text{H}^+$] (berechnet für $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}^+$: 102.0913).

m/z 124.0739 [$\text{M}+\text{Na}^+$] (berechnet für $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NONa}^+$: 124.0733).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[37]

2.2 Darstellung von (*R*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin (**D-2**)

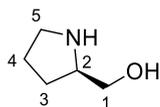


Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **L-2** mit 2.47 g (1.6 eq., 65.1 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 5.00 g (43.4 mmol) (*D*)-Prolin **D-1**. Das Produkt **D-2** wurde als farbloses Öl isoliert.

[$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}$, $M=101.15$]

Ausbeute: 2.97 g (29.4 mmol, 68%)

$[\alpha]_{25}^{589} = -31.8$ ($c = 10.1 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$, Toluol).



$^1\text{H-NMR}$ (Methanol- d_4 , 400.1 MHz):

δ [ppm] = 3.51 (dd, $J = 5.9, 1.1$ Hz, 2H, H-1), 3.20-3.10 (m, 1H, H-2), 3.00-2.90 (m, 1H, H-5), 2.88-2.79 (m, 1H, H-5), 1.94-1.82 (m, 1H, H-4), 1.82-1.71 (m, 2H, H-3), 1.56-1.41 (m, 1H, H-4).

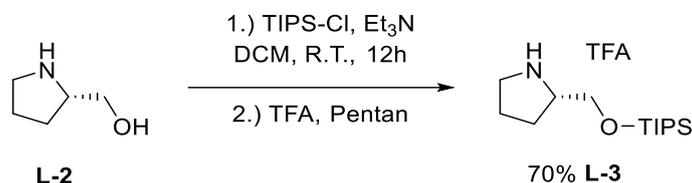
$^{13}\text{C-NMR}$ (Methanol- d_4 , 100.6 MHz):

δ [ppm] = 65.5 (C-1), 61.2 (C-2), 47.0 (C-5), 28.8 (C-3), 26.2 (C-4).

HRMS(ESI): m/z 102.0916 [$\text{M}+\text{H}^+$] (berechnet für $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{NO}^+$: 102.0913).

m/z 124.0746 [$\text{M}+\text{Na}^+$] (berechnet für $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NONa}^+$: 124.0733).

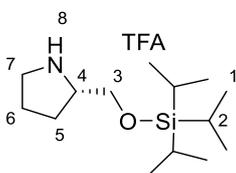
2.3 Darstellung von (L)-2-Pyrrolidin-TIPS-methanol TFA (L-3)



Es wurden 5.00 g (49.4 mmol) L-Prolinol (**L-2**) in 100 ml trockenem DCM vorgelegt. Im Anschluss wurden bei 0°C 6.50 g (1.3 eq., 64.2 mmol) Triethylamin zu gegeben. Nach 5 min wurden bei 0°C 9.53 g (1.0 eq., 49.4 mmol) TIPS-Cl langsam zu getropft. Die Reaktionslösung wurde 30 min bei 0°C und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung mit 50%iger wässriger K_2CO_3 -Lösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 24 ml *n*-Pentan aufgenommen und bei 0°C wurden 5.64 g (1.0 eq., 49.4 mmol) Trifluoressigsäure in 24 ml *n*-Pentan ein getropft. Die entstandenen Kristalle wurden abfiltriert und in Cyclohexan umkristallisiert. Das Produkt **L-3** wurde als farblose Kristalle erhalten.

[$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Si}$, $M=371.52$]

Ausbeute: 12.85 g (34.62 mmol, 70%)



VI. Experimenteller Teil

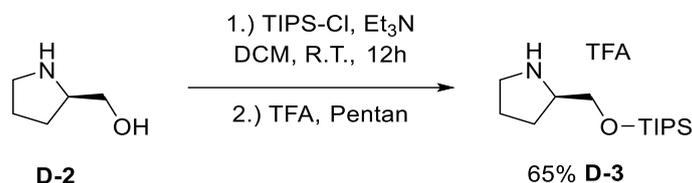
$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 3.69 (dd, $J = 9.9, 4.9$ Hz, 1H, H-3), 3.62 (dd, $J = 9.9, 5.7$ Hz, 1H, H-3), 3.24-3.13 (m, 1H, H-4), 3.05-2.95 (m, 1H, H-7), 2.90-2.79 (m, 1H, H-7), 2.72 (s, 1H, H-8), 1.83-1.66 (m, 3H, H-5 und H-6), 1.57-1.43 (m, 1H, H-6), 1.17-0.95 (m, 21H, H-1 und H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 65.9 (C-3), 60.4 (C-4), 46.7 (C-7), 27.5 (C-5), 25.5 (C-6), 18.1 (C-1), 12.1 (C-2).

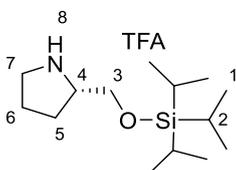
2.4 Darstellung von (*L*)-2-Pyrrolidin-TIPS-methanol TFA (**D-3**)



Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **D-3** mit 2.50 g (24.7 mmol) **D-2**. Das Produkt **D-3** wurde als farblose Kristalle erhalten.

[$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Si}$, $M=371.52$]

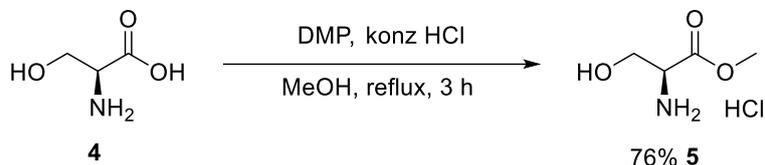
Ausbeute: 5.97 g (16.1 mmol, 65%)



$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 3.69 (dd, $J = 9.8, 4.9$ Hz, 1H, H-3), 3.62 (dd, $J = 9.8, 5.7$ Hz, 1H, H-3), 3.22-3.12 (m, 1H, H-4), 3.04-2.95 (m, 1H, H-7), 2.90-2.79 (m, 1H, H-7), 2.71 (s, 1H, H-8), 1.80-1.65 (m, 3H, H-5 und H-6), 1.55-1.42 (m, 1H, H-6), 1.14-0.96 (m, 21H, H-1 und H-2).

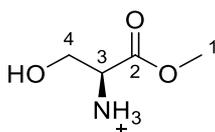
2.5 Darstellung von L-Serinmethylester Hydrochlorid (5)



In 300 ml Methanol wurde 30.00 g (285.5 mmol) L-Serin **4** gelöst. Zu der Lösung wurde 180 ml 2,2-Dimethoxypropan und 96 ml konz. Salzsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h unter Rückfluss erhitzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand wurde in 150 ml Methanol aufgenommen. Zu der Reaktionslösung wurden 110 ml Diethylether zugegeben und eine Stunde ins Eisbad gestellt. Im Anschluss wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und mit Diethylether nachgewaschen. Die Mutterlauge wurde erneut eingeeengt und die oben beschriebene Prozedur wiederholt. Das vereinigte Produkt wurde mit *n*-Pentan gewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **5** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

[C₄H₁₀ClNO₃, M = 155.58]

Ausbeute: 32.92 g (211.6 mmol, 76%)



¹H-NMR (D₂O, 200.1 MHz):

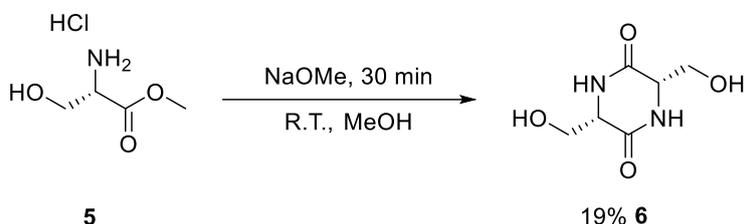
δ [ppm] = 4.30 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-3), 4.06 (ddd, *J* = 23.8 Hz, *J* = 12.6 Hz, *J* = 3.9 Hz, 2H, H-4), 3.86 (s, 3H, H-1).

¹³C-NMR (D₂O, 50.3 MHz):

δ [ppm] = 168.9 (C-2), 59.1 (C-1), 59.2 (C-4), 54.6 (C3), 53.6 (C-1).

VI. Experimenteller Teil

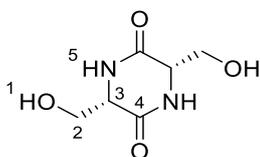
2.6 Darstellung von L-Serinanhydrid (6)



Zu einer Lösung aus 20.00 g (128.6 mmol) L-Serinmethylester Hydrochlorid **5** in 150 ml trockenem Methanol wurden unter Rühren bei 0°C 7.72 g (1.1 eq., 143 mmol) Natriummethylat portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 30 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen und im Anschluss wurden langsam 150 ml Diethylether zugegeben. Das entstandene NaCl wurde durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde für 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei ein farbloser Feststoff auskristallisierte. Das Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert. Das Produkt **6** wurde als farblose Nadeln erhalten.

[C₆H₁₀N₂O₄, M = 174.16]

Ausbeute: 2.14 g (12.3 mmol, 19%)



¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 8.02 (s, 2H, H-5), 5.01 (s, 2H, H-1), 3.83-3.72 (m, 2H, H-3), 3.62 (ddd, *J*=43.2, 10.6, 4.2 Hz, 4H, H-2).

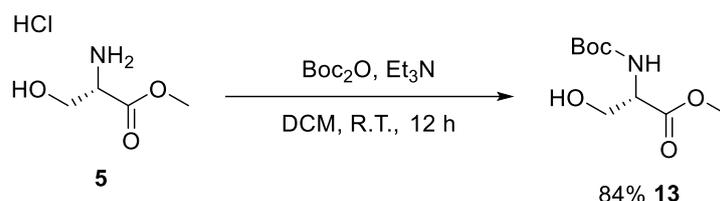
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 166.0 (C-4), 63.5 (C-2), 57.2 (C-3).

HRMS(ESI): m/z 173.0563 [M+H⁺] (berechnet für C₆H₁₁N₂O₄⁺: 173.0568).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[38]

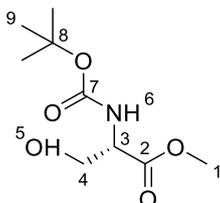
2.7 Darstellung von Boc-L-serin methyl ester (**13**)



Zu einer Lösung aus 10.00 g (64.28 mmol) L-Serinmethylester Hydrochlorid **5** in 250 ml DCM wurden bei 0°C 15.61 g (2.4 eq., 154.3 mmol) Et₃N und 16.83 g (1.2 eq., 77.13 mmol) Boc₂O zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 150 ml H₂O aufgenommen und mit 200 ml EtOAc extrahiert. Danach wurde die Lösung mit einer 1-molaren wässrigen KHSO₄-Lösung und einer gesättigten wässrigen NaHCO₃-Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit DCM/MeOH (10:1) aufgereinigt. Das Produkt **13** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₉H₁₇NO₅, M = 219.24]

Ausbeute: 11.83 g (53.96 mmol, 84%)



VI. Experimenteller Teil

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

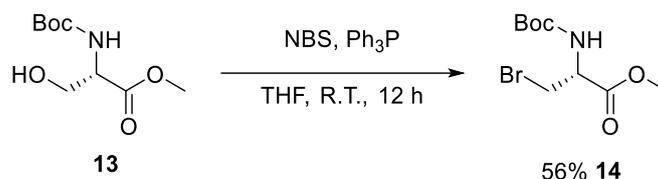
δ [ppm] = 5.52 (s, 1H, H-6), 4.36 (s, 1H, H-3), 4.00-3.82 (m, 2H, H-4), 3.76 (s, 3H, H-1), 2.68 (s, 1H, H-5), 1.43 (s, 9H, H-9).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = ¹³C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 171.5 (C-2), 155.9 (C-7), 80.4 (C-8), 63.5 (C-4), 55.8 (C-3), 52.7 (C-1), 28.4 (C-9).

HRMS(ESI): m/z 242.0999 [M+Na⁺] (berechnet für C₉H₁₇NO₅Na⁺: 242.0999).

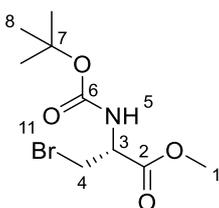
2.8 Darstellung von L-Boc-3-bromalanin methylester (**14**)



Zu einer Lösung aus 11.00 g (50.17 mmol) Boc-L-serine methyl ester **13** in 150 ml trockenem THF wurden 16.46 g (1.3 eq., 62.75 mmol) Triphenylphosphin zugegeben. Bei 0°C wurden 11.17 g (1.3 eq., 62.75 mmol) NBS zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die hellbraune Suspension wurde filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Das Filtrat wurde in einer Mischung aus *n*-Hexan/EtOAc gelöst und erneut filtriert. Im Anschluss wurde das Filtrat vom Lösungsmittel befreit und flashchromatographisch mit *n*-Hexan/Ethylacetat (1:1) aufgereinigt. Das Produkt **14** wurde als farbloser Feststoff erhalten werden.

[C₉H₁₆BrNO₄, M = 282.13]

Ausbeute: 7.88 g (27.9 mmol, 56%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

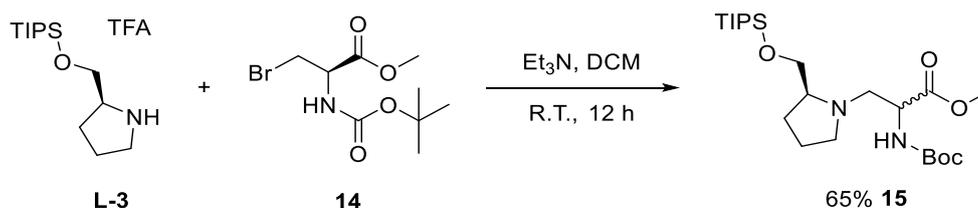
δ [ppm] = 5.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-5), 4.74 (dt, J = 7.6, 3.4 Hz, 1H, H-3), 3.85-3.64 (m, 5H, H-1 und H-4), 1.45 (s, 9H, H-8).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 169.8 (C-2), 155.1 (C-6), 80.6 (C-7), 54.0 (C-3), 53.1 (C-1), 34.2 (C-4), 28.4 (C-8).

HRMS(ESI): m/z 304.0167 [$M+Na^+$] (berechnet für $C_9H_{16}BrNO_4Na^+$: 304.0155).

2.9 Darstellung von (L)-Boc-3-(TIPS-prolinol)-alanin methylester (**15**)

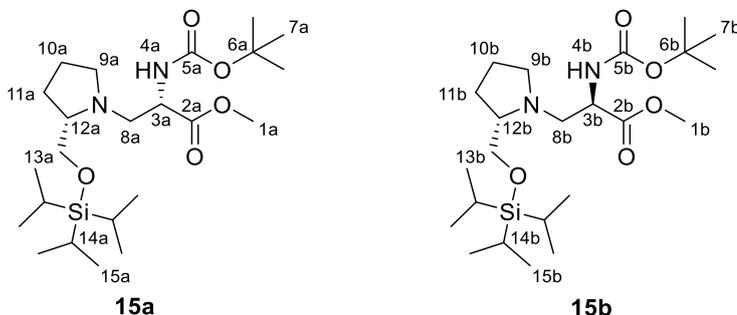


Zu einer Lösung aus 6.00 g (21.3 mmol) L-Boc-3-bromalanine methylester **14** und 3.23 g (1.5 eq., 31.9 mmol) Et_3N in 80 ml trockenem DCM wurden bei 0°C 11.85 g (1.5 eq., 31.90 mmol) TIPS-Prolinol TFA **L-3** zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss mit H_2O und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und mit $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit Cyclohexan/TBME (4:1) aufgereinigt. Das Produkt **15** wurde als farbloses Öl erhalten werden.

[$C_{23}H_{46}N_2O_5Si$, $M=458.72$]

VI. Experimenteller Teil

Ausbeute: 6.30 g (13.7 mmol, 65%)



15a: $^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 5.50 (s, 1H, H-4a), 4.31-4.09 (m, 1H, H-3a), 3.71 (s, 3H, H-1a), 3.64-3.56 (m, 1H, H-13a), 3.55-3.46 (m, 1H, H-13a), 3.18 (dd, $J = 12.6, 10.0$ Hz, 1H, H-8a), 3.13-3.05 (m, 1H, H-9a), 2.75 (dd, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 1H, H-8a), 2.72-2.62 (m, 1H, H-12a), 2.29 (q, $J = 9.1, 8.7$ Hz, 1H, H-9a), 1.91-1.76 (m, 1H, H-11a), 1.75-1.63 (m, 2H, H-10a und H-11a), 1.57-1.49 (m, 1H, H-10a), 1.43 (s, 9H, H-7a), 1.10-1.00 (m, 21H, H-14a und H-15a).

15b: $^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 5.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-4b), 4.31-4.09 (m, 1H, H-3b), 3.71 (s, 3H, H-1b), 3.64-3.56 (m, 1H, H-13b), 3.55-3.46 (m, 1H, H-13b), 3.25 (dd, $J = 13.0, 6.0$ Hz, 1H, H-8b), 2.97 (dd, $J = 10.2, 3.6$ Hz, 1H, H-8b), 2.95-2.91 (m, 1H, H-9b), 2.72-2.62 (m, 1H, H-12b), 2.21 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H, H-9b), 1.91-1.76 (m, 1H, H-11b), 1.75-1.63 (m, 2H, H-10b und H-11b), 1.57-1.49 (m, 1H, H-10b), 1.43 (s, 9H, H-7b), 1.10-1.00 (m, 21H, H-14b und H-15b).

15a: $^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 172.6 (C-2a), 155.9 (C-5a), 79.6 (C-6a), 67.8 (C-13a), 65.7 (C-12a), 56.6 (C-8a), 54.9 (C-9a), 54.4 (C-3a), 52.2 (C-1a), 28.5 (C-7), 28.1 (C-11a), 23.7 (C-10a), 18.2 (C-15a), 12.0 (C-14).

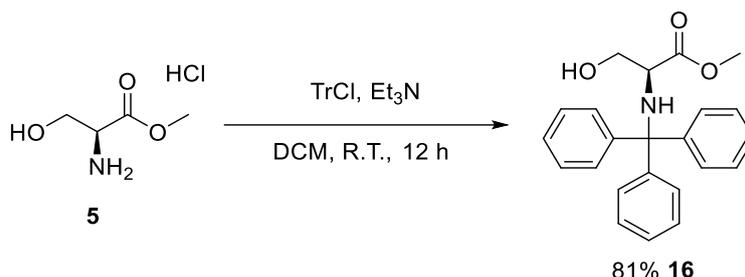
15b: $^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 173.4 (C-2b), 155.7 (C-5b), 79.6 (C-6b), 67.4 (C-13b), 66.2 (C-12b), 56.9 (C-8b), 54.9 (C-9b), 53.3 (C-3b), 52.2 (C-1b), 28.4 (C-7b), 27.9 (C-11b), 23.9 (C-10b), 18.2 (C-15), 12.0 (C-14).

Diastereomerenüberschuss (Vergleich zwischen H-4a und H-4b): $\frac{(0.75-0.41)}{(0.75+0.41)} = 29\%$

HRMS(ESI): m/z 481.3080 [$\text{M}+\text{Na}^+$] (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5\text{SiNa}^+$: 481.3068).

2.10 Darstellung von *N*-(Triphenylmethyl)-L-serinmethylester (**16**)

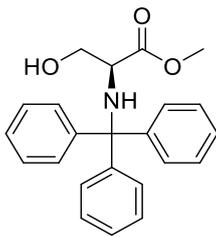


Es wurden 20.00 g (128.6 mmol) L-Serinmethylester Hydrochlorid **5** in 120 ml Dichlormethan vorgelegt. Im Anschluss wurden 26.02 g (2.0 eq., 257.1 mmol) Triethylamin zu gegeben. Danach wurde eine Lösung aus 35.84 g (1.0eq., 128.6 mmol) Tritylchlorid in 80 ml Dichlormethan bei 0°C zu getropft und bei Raumtemperatur für 12 h gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung zweimal mit 10%iger Zitronensäure, zweimal mit Wasser und mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde vom Lösungsmittel befreit und aus Cyclohexan/Methanol umkristallisiert. Das Produkt **16** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

[C₂₃H₂₃NO₃, M=361.44]

Ausbeute: 37.48 g (103.7 mmol, 81%)

VI. Experimenteller Teil



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.57-7.46 (m, 6H, H-7), 7.3-7.26 (m, 6H, H-8), 7.25-7.19 (m, 3H, H-9), 3.77 (s, 3H, H-1), 2.27 (dd, $J = 2.8, 1.6$ Hz, 1H, H-4), 1.90 (dd, $J = 6.2, 2.7$ Hz, 1H, H-3), 1.42 (dd, $J = 6.2, 1.6$ Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 151 MHz):

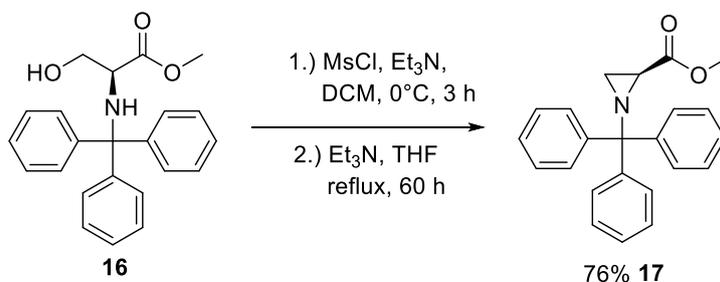
δ [ppm] = 172.1 (C-2), 143.8 (C-6), 129.5 (C-7), 127.8 (C-8), 127.1 (C-9), 74.6 (C-5), 52.2 (C-1), 31.9 (C-3), 28.8 (C-4).

HRMS(ESI): m/z 444.16 [M+H⁺] (berechnet für C₂₃H₂₂NO₂⁺: 344.1645).

m/z 366.14 [M+Na⁺] (berechnet für C₂₃H₂₁NO₂Na⁺: 366.1465).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[62]

2.11 Darstellung von Methyl (S)-1-tritylaziridin-2-carboxylat (17)

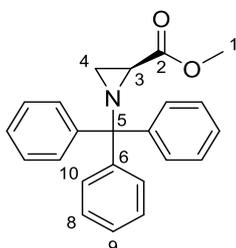


Es wurden 25.00 g (69.17 mmol) *N*-(Triphenylmethyl)-*L*-serinmethylester **16** in 150 ml trockenem Dichlormethan vorgelegt. Im Anschluss wurden bei 0°C 10.50 g (1.5eq.,

103.8 mmol) Triethylamin und 11.89 g (1.5eq., 103.8 mmol) Methansulfonsäurechlorid zu getropft. Die Reaktionslösung wurde bei 0°C für 3 h gerührt und im Anschluss mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung, H₂O und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde vom Lösungsmittel befreit und in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran vorgelegt. Es wurden 14.00 g (2.0eq., 138.3 mmol) Triethylamin zu getropft und für 60 h refluxiert. Die Reaktionslösung wurde dreimal mit 10% Zitronensäure, dreimal mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde in Ethanol umkristallisiert. Das Produkt **17** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

[C₂₃H₂₁NO₂, M=343.43]

Ausbeute: 18.11 g (52.73 mmol, 76%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.57-7.46 (m, 6H, H-7), 7.31-7.26 (m, 6H, H-8), 7.25-7.19 (m, 3H, H-9), 3.77 (s, 3H, H-1), 2.27 (dd, *J* = 2.8, 1.6 Hz, 1H, H-4), 1.90 (dd, *J* = 6.2, 2.7 Hz, 1H, H-3), 1.42 (dd, *J* = 6.2, 1.6 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 151 MHz):

δ [ppm] = 172.1 (C-2), 143.8 (C-6), 129.5 (C-7), 127.8 (C-8), 127.1 (C-9), 74.6 (C-5), 52.2 (C-1), 31.9 (C-3), 28.8 (C-4).

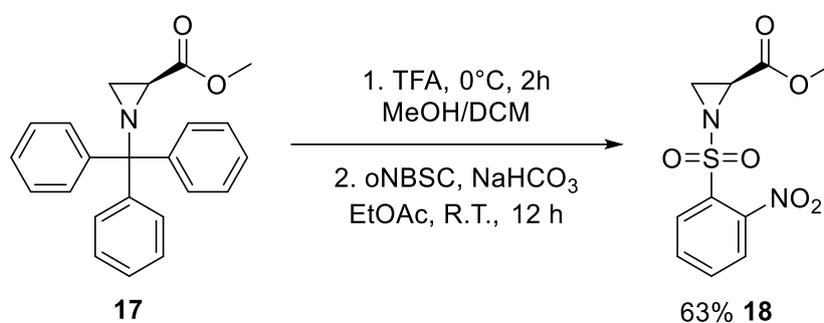
VI. Experimenteller Teil

HRMS(ESI): m/z 444.16 [M+H⁺] (berechnet für C₂₃H₂₂NO₂⁺: 344.1645).

m/z 366.14 [M+Na⁺] (berechnet für C₂₃H₂₁NO₂Na⁺: 366.1465).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[62]

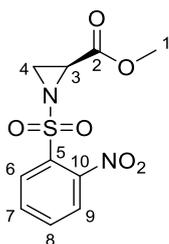
2.12 Darstellung von Methyl (S)-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-aziridin-2-carboxylat (**18**)



In einer Mischung aus 80 ml DCM und 80 ml Methanol wurde 15.00 g (43.68 mmol) Methyl (S)-1-tritylaziridine-2-carboxylate **17** vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C gebracht und tropfenweise mit 80 ml Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei 0°C gerührt. Im Anschluss wurden 150 ml H₂O zugegeben und das organische Lösungsmittel wurde entfernt. Die Reaktionslösung wurde filtriert und mittels NaHCO₃ auf einen pH-Wert von 8 eingestellt. Es wurden 150 ml EtOAc zugegeben und eine Lösung aus 9.68 g (43.7 mmol) o-Nitrobenzylsulfonylchlorid in 60 ml EtOAc zu getropft. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit EtOAc ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit Cyclohexan/Ethylacetat (1:1) aufgereinigt. Das Produkt **18** wurde als gelbes Öl erhalten.

[C₁₀H₁₀N₂O₆S, M=286.26]

Ausbeute: 7.89 g (27.6 mmol, 63%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 8.29-8.22 (m, 1H, H-9), 7.84-7.72(m, 3H, H-6, H-7, H-8), 3.80 (s, 3H, H-1), 3.66-3.60 (m, 1H, H-3), 3.08 (d, $J = 7.2$ Hz, H1, H-4), 2.80 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, H-4).

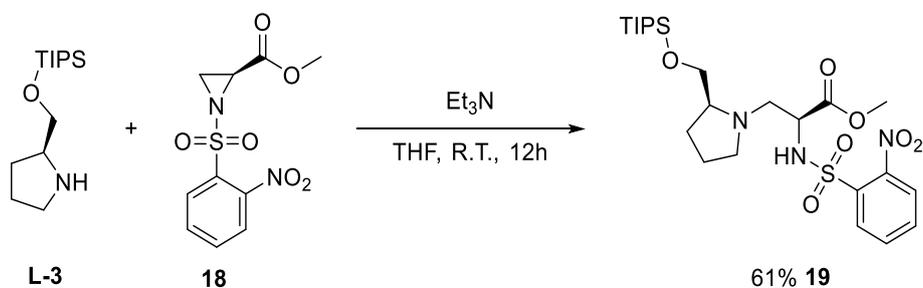
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] =167.2 (C-2), 148.6 (C-10), 135.1 (C-6 oder C-7 oder C-8), 132.7 (C-6 oder C-7 oder C-8), 131.8 (C-5), 131.8 (C-9), 124.9 (C-6 oder C-7 oder C-8), 53.2 (C-1), 37.7 (C-3), 34.4 (C-4).

HRMS(ESI): m/z 309.0151 [$M+Na^+$] (berechnet für $C_{10}H_{10}N_2SO_6Na^+$: 309.0152).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[62]

2.13 Darstellung von (L,L)-*N*-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-3-(TIPS-prolinol)-alanin methylester (**19**)



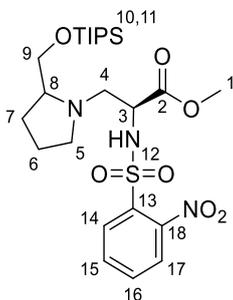
Zu einer Lösung aus 4.90 g (17.1 mmol) Methyl (*S*)-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-aziridin-2-carboxylat **18** und 0.52 g (0.3 eq., 5.1 mmol) Et_3N in 80 ml trockenem THF wurde eine Lösung aus 7.63 g (1.2 eq., 20.5 mmol) TIPS-Prolinol TFA **L-3** und 2.08 g (1.2 eq., 20.5 mmol) Et_3N in

VI. Experimenteller Teil

15 ml trockenem THF langsam zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit Cyclohexan/TBME (4:6) aufgereinigt. Das Produkt **19** wurde als gelber Feststoff erhalten.

[C₂₄H₄₁N₃O₇SSi, M=543.75]

Ausbeute: 5.68 g (10.4 mmol, 61%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

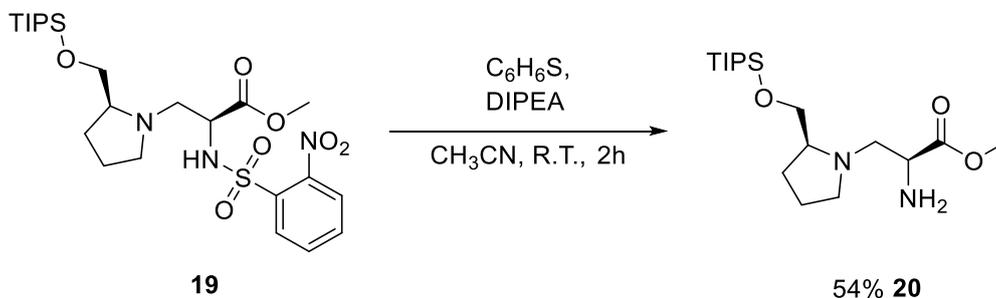
δ [ppm] = 8.14-8.09 (m, 1H, H-17), 7.92-7.87 (m, 1H, H-14), 7.75-7.70 (m, 2H, H-15 und H-16), 6.61 (s, 1H, H-12), 4.02 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-3), 3.66 (s, 3H, H-1), 3.63-3.57 (m, 1H, H-9), 3.53-3.43 (m, 1H, H-9), 3.33 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-4), 2.78 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H-4), 2.73-2.63 (m, 1H, H-8), 2.61-2.51 (m, 1H, H-5), 2.16-2.05 (m, 1H, H-5), 1.88-1.72 (m, 1H, H-7), 1.68-1.57 (m, 1H, H-6), 1.56-1.35 (m, 2H, H-6 und H-7), 1.08-1.00 (m, 21H, H-10 und H-11).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 171.0 (C-2), 147.9 (C-18), 134.0 (C-13), 133.6 (C-15 oder C-16), 132.8 (C-15 oder C-16), 131.1 (C-17), 125.4 (C-14), 67.6 (C-9), 65.3 (C-8), 56.4 (C-3), 56.2 (C-4), 54.1 (C-5), 52.6 (C-1), 28.0 (C-7), 23.4 (C-6), 18.1 (C-11), 12.0 (C-10).

HRMS(ESI): m/z 544.2508 [M+H⁺] (berechnet für C₂₄H₄₂N₃O₇SSi⁺: 544.2507).

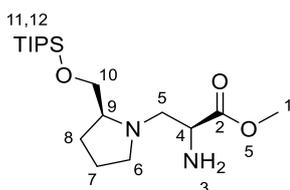
2.14 Darstellung von 3-(TIPS-prolinol)-alanin methylester (20)



Zu einer Lösung aus 2.50 g (4.60 mmol) **19** in 30 ml trockenem Acetonitril wurden 2.53 g (5eq., 23.0 mmol) Thiophenol und 2.38 g (4.0 eq., 18.4 mmol) DIPEA zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit DCM/MeOH (10:1) + 1% Et₃N aufgereinigt. Das Produkt **20** wurde als gelbes Öl erhalten.

[C₁₈H₃₈N₂O₃Si, M=358.60]

Ausbeute: 0.89 g (2.5 mmol, 54%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 3.71 (s, 3H, H-10), 3.68 (dd, *J* = 9.8, 5.4 Hz, 1H, H-10), 3.60 (dd, *J* = 10.2, 3.7 Hz, 1H, H-3), 3.48 (dd, *J* = 9.8, 6.6 Hz, 1H, H-10), 3.15-3.07 (m, 1H, H-6), 2.95 (dd, *J* = 12.1, 10.2 Hz, 1H, H-5), 2.71 (dd, *J* = 12.0, 3.7 Hz, 1H, H-5), 2.68-2.62 (m, 1H, H-9), 2.27 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-6), 1.96-1.81 (m, 3H, H-4 und H-8), 1.78-1.69 (m, 2H, H-7), 1.67-1.55 (m, 1H, H-8), 1.07-1.02 (m, 21H, H-11 und H-12).

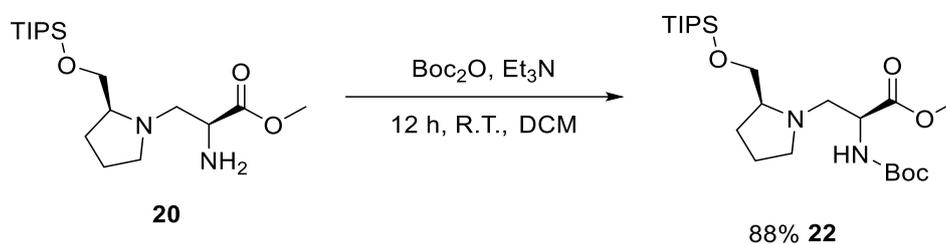
VI. Experimenteller Teil

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 174.9 (C-2), 67.2 (C-10), 66.0 (C-9), 60.2 (C-5), 54.5 (C-6), 54.2 (C-3), 52.1 (C-1), 28.4 (C-8), 23.4 (C-7), 18.2 (C-12), 12.1 (C-11).

HRMS(ESI): m/z 359.2722 [M+H⁺] (berechnet für C₁₈H₃₈N₂O₃Si⁺: 359.2724).

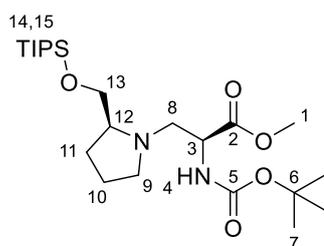
2.15 Darstellung von (L,L)-Boc-3-(TIPS-prolinol)-alanin methylester (**22**)



Zu einer Lösung aus 1.10 g (3.07 mmol) **20** und 0.75 g (2.4 eq., 7.4 mmol) in 50 ml DCM wurden 0.80 g (1.2 eq., 3.7 mmol) Boc₂O zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit Cyclohexan/TBME (4:1) aufgereinigt. Das Produkt **22** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₂₃H₄₆N₂O₅Si, M=458.72]

Ausbeute: 1.24 g (2.70 mmol, 88%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

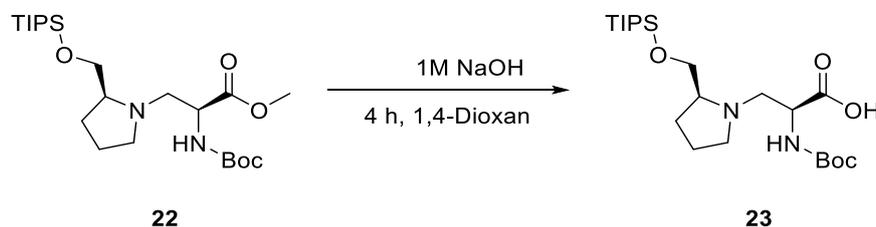
δ [ppm] = 5.50 (s, 1H, H-4), 4.20 (s, 1H, H-3), 3.71 (s, 3H, H-1), 3.65-3.56 (m, 1H, H-13), 3.54-3.45 (m, 1H, H-13), 3.18 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-8), 3.09 (s, 1H, H-9), 2.76 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, H-8), 2.68 (s, 1H, H-12), 2.29 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-9), 1.92-1.63 (m, 4H, H-10 und H-11), 1.43 (s, 9H, H-7), 1.06 (d, $J = 5.1$ Hz, 24H, H-14 und H-15).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 172.6 (C-2), 155.9 (C-5), 79.7 (C-6), 67.8 (C-13), 65.7 (C-12), 56.6 (C-8), 54.9 (C-9), 54.4 (C-3), 52.2 (C-1), 28.5 (C-7), 28.1 (C-11), 23.8 (C-10), 18.2 (C-15), 12.0 (C-14).

HRMS(ESI): m/z 459.3238 [M+H⁺] (berechnet für C₂₃H₄₇N₂O₅Si⁺: 459.3249).

2.16 Darstellung von (L)Boc-(L)-3-(TIPS-prolinol)-alanin (**23**)



Zu einer Lösung aus 1.20 g (2.62 mmol) **22** in 15 ml 1,4-Dioxan wurden 8 ml (3 eq., 8 mmol) einer 1-molaren wässrigen NaOH-Lösung zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde die organische Phase mit H₂O und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt **23** wurde als weißer Feststoff erhalten und wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

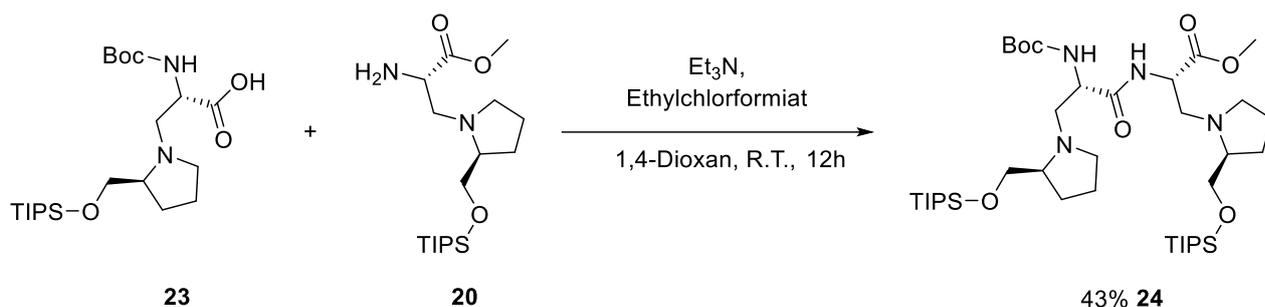
[C₂₂H₄₄N₂O₅Si, M=444.69]

Rohausbeute: 1.05 g

HRMS(ESI): m/z 445.3088 [M+H⁺] (berechnet für C₂₂H₄₅N₂O₅Si⁺: 445.3092).

VI. Experimenteller Teil

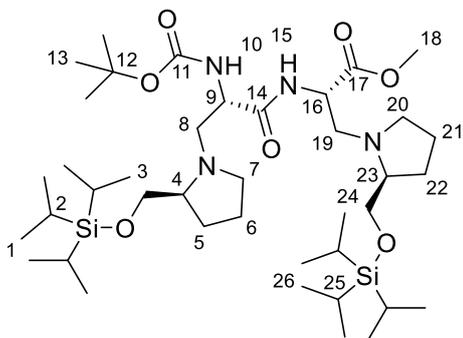
2.17 Darstellung von Verbindung *N*-((1,1-dimethylethoxy)carbonyl)-3-((TIPS-prolinol)amino)-L-alanyl-3-((TIPS-prolinol)amino)-methylester-L-alanin (**24**)



Zu einer Lösung aus 1.02 g (2.29 mmol) **23** in 20 ml 1,4-Dioxan wurden 0.28 g (1.2 eq., 2.8 mmol) Et_3N zugegeben. Im Anschluss wurde 0.30 g (1.2 eq., 2.8 mmol) Ethylchloroformiat zugetropft. Nachdem die Reaktionslösung 15 min bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde eine Lösung aus 0.99 g (1.2 eq., 2.8 mmol) **20** in 6 ml 1,4-Dioxan und 2 ml H_2O zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit Cyclohexan/EtOAc (10:1) + 1% Et_3N aufgereinigt. Das Produkt **24** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten.

[$\text{C}_{40}\text{H}_{80}\text{N}_4\text{O}_7\text{Si}_2$, $M=785.27$]

Ausbeute: 0.94 g (1.2 mmol, 43%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 6.54 (d, J = 5.9 Hz, 1H, H-15), 5.11 (s, 1H, H-10), 4.43 (dt, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H, H-9 und H-16), 3.73 (s, 1H, H-19), 3.70 (s, 3H, H-18), 3.61-3.57 (m, 1H, H-3 und H-24), 3.50 (dd, J = 9.7, 5.9 Hz, 2H, H-3 und H-24), 3.45-3.38 (m, 1H, H-19), 3.38-3.34 (m, 1H, H-3 und H-24), 3.29 (dd, J = 12.7, 9.3 Hz, 1H, H-8), 3.18-3.08 (m, 1H, H-4 und H-23), 3.07-2.97 (m, 2H, H-7 und H-20), 2.90-2.83 (m, 1H, H-7 und H-20), 2.80 (dd, J = 12.5, 3.9 Hz, 1H, H-8), 2.68 (dq, J = 8.2, 6.0 Hz, 1H, H-4 und H-23), 2.27 (q, J = 8.3 Hz, 1H, H-7 und H-20), 1.91-1.79 (m, 2H, H-5 und H-22), 1.79-1.63 (m, 6H, H-5, H-6, H-21 und H-22), 1.44 (s, 9H, H-13), 1.05 (dd, J = 5.8, 4.1 Hz, 42H, H-1, H-2, H-25 und H-26).

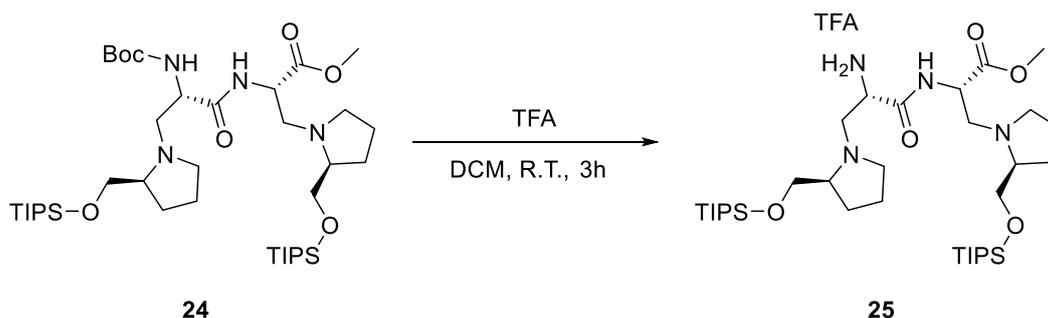
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 172.7 (C-14 oder C-17), 171.6 (C-14 oder C-17), 156.0 (C-11), 80.2 (C-12), 67.8 (C-3 oder C-24), 67.5 (C-3 oder C-24), 65.9 (C-4 oder C-23), 61.2 (C-C-4 oder C-23), 56.1 (C-8), 54.9 (C-7 oder C-20), 53.2 (C-9 oder C-16), 53.1 (C-7 oder C-20), 52.4 (C-9 oder C-16), 51.8 (C-18), 39.6 (C-19), 28.6 (C-5 oder C-22), 28.4 (C-13), 28.1 (C-5 oder C-22), 24.0 (C-6 oder C-21), 23.6 (C-6 oder C-21), 18.2 (C-1), 18.2 (C-26), 12.1 (C-2), 12.1 (C-25).

HRMS(ESI): m/z 785.5642[M+H⁺] (berechnet für C₄₀H₈₁N₄O₇Si₂⁺: 785.5638).

m/z 807.5458[M+Na⁺] (berechnet für C₄₀H₈₀N₄O₇Si₂Na⁺: 807.546).

2.18 Darstellung von Verbindung 3-((TIPS-prolinol)amino)-L-alanyl-3-((TIPS-prolinol)amino)-methylester-L-alanin TFA (25)



VI. Experimenteller Teil

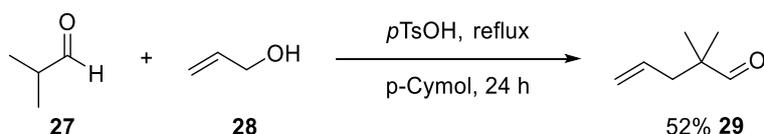
Zu einer Lösung aus 0.90 g (1.2 mmol) **24** in 40 ml DCM wurden 6 ml Trifluoressigsäure zugetropft. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und im Anschluss vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Aufreinigung für die nächsten Reaktion eingesetzt.

[C₃₇H₇₃F₃N₄O₇Si₂, M=799.18]

Rohausbeute: 0.93 g

HRMS(ESI): m/z 685.5068 [M+H⁺] (berechnet für C₃₅H₇₃N₄O₅Si₂⁺: 685.5114)

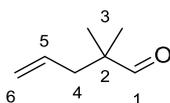
2.19 Darstellung von 2,2-Dimethyl-4-pentalenl (29)



108.00 g (1.50 mol) destillierter Isobutyraldehyd (**27**) und 58.00 g (1.00 mol) destillierter Allylalkohol (**28**) wurden in einem Dreihalskolben, versehen mit Thermometer, 30 cm Vigreuxkolonne, Wasserabscheider und aufgesetztem Rückflusskühler vorgelegt. Hierzu wurden 250 ml *p*-Cymol und 0.25 g (1.5 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 36 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion ist beendet, sobald die Sumpftemperatur 140 °C beträgt und sich kein Wasser mehr abscheidet. Anschließend wurde der Wasserabscheider durch eine Destillationsbrücke ersetzt und im Vakuum bei 100 mbar und 60 °C Kopftemperatur destilliert. Das Produkt **29** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C₇H₁₂O, M = 112.17]

Ausbeute: 58.31 g (0.52 mol, 52%)



$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 9.46 (s, 1H, H-1), 5.82 – 5.56 (m, 1H, H-5), 5.15 – 4.97 (m, 2H, H-6), 2.20 (dt, $J = 7.4$, 1.2 Hz, 2H, H-4), 1.04 (s, 7H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

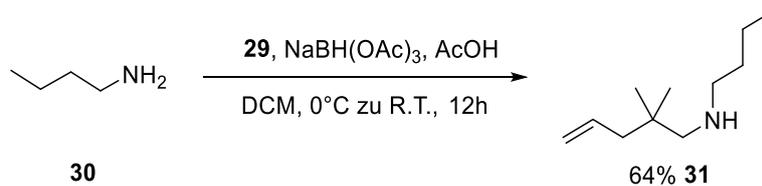
δ [ppm] = 205.9 (C-1), 133.1 (C-5), 118.4 (C-6), 45.7 (C-2), 41.4 (C-4), 21.1 (C-3).

HRMS(ESI): m/z 135.0793 [$\text{M}+\text{Na}^+$] (berechnet für $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{ONa}^+$: 135.0780)

Brechungsindex: $n_D^{20} = 1.4219$ Literatur: $n_D^{20} = 1.4203$

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[40]

2.20 Darstellung von 2,2-Dimethyl-*N*-butylpent-4-en-1-amin (**31**)



Zu einer Lösung aus 2.39 g (1.2 eq., 21.3 mmol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **29** und 1.30 g (17.8 mmol) Butylamin **30**, in 30 ml trockenem DCM, wurden bei 0°C 5.65 g (1.5 eq., 26.7 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid und 1.28 g (1.2 eq., 21.3 mmol) Essigsäure zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur 12 h gerührt und anschließend mit 20%iger wässriger NaOH-Lösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung und H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und vom

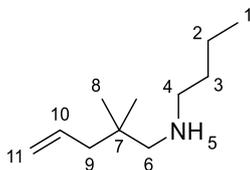
VI. Experimenteller Teil

Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde fraktioniert destilliert und das Produkt **31** wurde als farbloses Öl isoliert.

[C₁₁H₂₃N, M=169.31]

Ausbeute: 1.92 g (11.3 mmol, 64%)

Siedepunkt: 93°C (60 mbar)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 200.1 MHz):

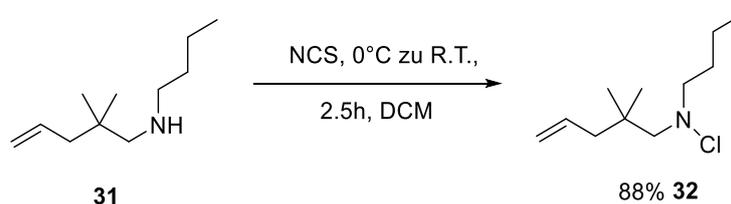
δ [ppm] = 5.97-5.67 (m, 1H, H-10), 5.11-4.89 (m, 2H, H-11), 2.57 (t, 2H, H-4), 2.34 (s, 2H, H-6), 2.28 (s, 2H, H-9), 1.99 (dt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H, H-9), 1.55-1.16 (m, 4H, H-2 und H-3), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-10), 0.88 (s, 6H, H-8).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 50.3 MHz):

δ [ppm] = 135.8 (C-10), 116.8 (C-11), 60.6 (C-4), 50.9 (C-6), 45.0 (C-9), 34.4 (C-7), 32.4 (C-3), 25.7 (C-8), 20.6 (C-2), 14.2 (C-1).

HRMS(ESI): *m/z* 170.1906 [M+H⁺] (berechnet für C₁₁H₂₄N⁺: 170.1903).

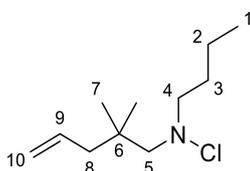
2.21 Darstellung von *N*-Chlor-2,2-dimethyl-*N*-butylpent-4-en-1-amin (**32**)



Zu einer Lösung aus 1.40 g (8.27 mmol) 2,2-Dimethyl-N-butylpent-4-en-1-amin 2,2-Dimethyl-4-penten-1-amin **31** in 50 ml trockenem DCM, wurden bei 0°C 1.21 g (1.1 eq., 9.06 mmol) NCS zugegeben. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt **32** wurde als leicht gelbes Öl erhalten.

[C₁₁H₂₂ClN, M=203.75]

Ausbeute: 1.48 g (7.26 mmol, 88%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 200.1 MHz):

δ [ppm] = 5.99-5.63 (m, 1H, H-9), 5.18-4.85 (m, 2H, H-10), 2.92 (t, 2H, H-4), 2.83 (s, 2H, H-5), 2.06 (dt, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 2H, H-8), 1.71-1.51 (m, 2H, H-3), 1.48-1.24 (m, 2H, H-2), 0.99-0.84 (m, 9H, H-1 und H-7).

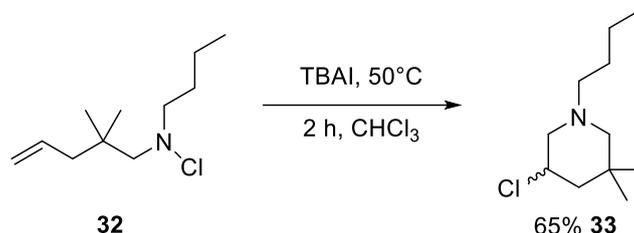
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 50.3 MHz):

δ [ppm] = 135.5 (C-9), 117.4 (C-10), 74.9 (C-4), 66.7 (C-5), 45.0 (C-8), 35.7 (C-6), 30.4 (C-3), 25.9 (C-7), 20.1 (C-2), 14.1 (C-1).

HRMS(ESI): *m/z* 204.1509 [M+H⁺] (berechnet für C₁₁H₂₃ClN⁺: 204.1514).

VI. Experimenteller Teil

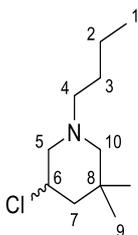
2.22 Darstellung von 3-Chlor-5,5-dimethyl-1-butylpiperidin (33)



Zu einer Lösung aus 1.00 g (4.91 mmol) *N*-Chlor-2,2-dimethyl-*N*-butylpent-4-en-1-amin **32** in 50 ml trockenem Chloroform, wurden 158 mg (10 mol%, 0.43 mmol) TBAI zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur 2 h auf 50°C erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt **33** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C₁₁H₂₂ClN, M=203.75]

Ausbeute: 0.65 g (3.2 mmol, 65%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 200.1 MHz):

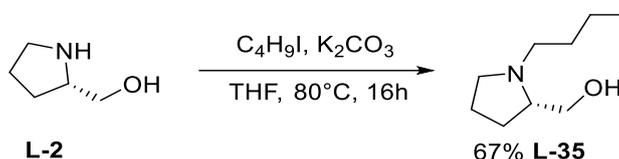
δ [ppm] = 4.21-3.92 (m, 1H, H-6), 3.25-3.06 (m, 1H, H-4), 2.49-2.19 (m, 3H, H-4 und H-5), 1.98-1.83 (m, 2H, H-10), 1.67 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-7), 1.44-1.25 (m, 5H, H-2, H-3 und H-7), 1.02 (s, 3H, H-9), 0.94-0.86 (m, 6H, H-1 und H-9).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 64.9 (C-10), 62.5 (C-4), 57.8 (C-5), 54.6 (C-6), 48.6 (C-7), 33.4 (C-8), 29.6 (C-9), 29.2 (C-3), 25.4 (C-9), 20.6 (C-2), 14.1 (C-1).

HRMS(ESI): m/z 204.1518 [$\text{M}+\text{H}^+$] (berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{ClN}^+$: 204.1514).

2.23 Darstellung von (2S)-1-butyl-2-pyrrolidinmethanol (L-35)



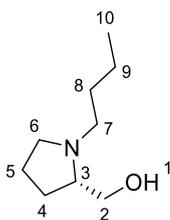
Zu einer Suspension aus 4.00 g (39.6 mmol) (*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin (**L-2**) und 5.47 g (39.6 mmol) K_2CO_3 , in 40 ml trockenem THF, wurden bei 0°C 8.00 g (1.1 eq., 43.5 mmol) *n*-Butyliodid gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei 80°C für 16 h gerührt. Im Anschluss wurde die Lösung filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert und das Produkt **L-35** wurde als farbloses Öl isoliert.

$[\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}, \text{M}=157.26]$

Ausbeute: 4.19 g (26.7 mmol, 67%)

Siedepunkt: 88°C (1 mbar)

$[\alpha]_{25}^{589} = -54.9$ ($c = 10.0 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$, Chloroform).



VI. Experimenteller Teil

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 3.60 (dd, J = 10.6, 3.7 Hz, 1H, H-2), 3.36 (dd, J = 10.6, 2.3 Hz, 1H, H-2), 3.18-3.12 (m, 1H, H-5), 3.00 (s, 1H, H-1), 2.69 (dt, J = 11.9, 8.0 Hz, 1H, H-7), 2.59-2.47 (m, 1H, H-3), 2.27-2.15 (m, 2H, H-6 und H-7), 1.93-1.80 (m, 1H, H-4), 1.80-1.64 (m, 3H, H-5), 1.51-1.39 (m, 2H, H-8), 1.39-1.19 (m, 2H, H-9), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H-10).

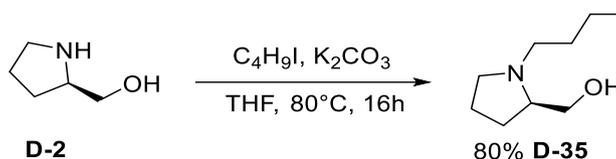
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 64.9 (C-3), 61.9 (C-2), 54.3 (C-6), 54.2 (C-7), 31.2 (C-8), 27.9 (C-4), 23.7 (C-5), 20.7 (C-9), 14.1 (C-10).

HRMS(ESI): m/z 158.1545 [$M+H^+$] (berechnet für $C_9H_{20}NO^+$: 158.1539).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[37]

2.24 Darstellung von (2*R*)-1-butyl-2-pyrrolidinmethanol (D-35)



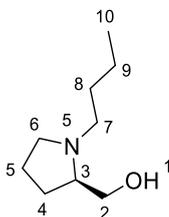
Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **L-35** mit 2.54 g (25.1 mmol) (*R*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin **D-2** und 4.90 g (1.1 eq., 26.6 mmol) Butyliodid. Das Produkt **D-35** wurde als farbloses Öl isoliert.

[$C_9H_{19}NO$, $M=157.26$]

Ausbeute: 3.04 g (19.3 mmol, 80%)

Siedepunkt: 88°C (2 mbar)

$[\alpha]_{25}^{589} = +54.9$ ($c = 10.2 \frac{mg}{ml}$, Chloroform).



$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

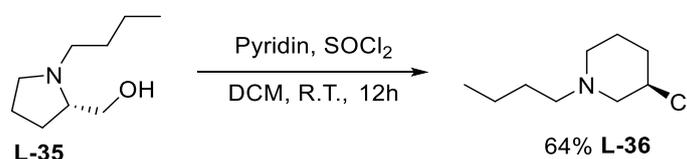
δ [ppm] = 3.59 (dd, $J = 10.6, 3.7$ Hz, 1H, H-2), 3.35 (dd, $J = 10.6, 2.3$ Hz, 1H, H-2), 3.21-3.08 (m, 1H, H-5), 3.94 (s, 1H, H-1), 2.68 (dt, $J = 11.9, 8.0$ Hz, 1H, H-7), 2.58-2.46 (m, 1H, H-3), 2.26-2.12 (m, 2H, H-6 und H-7), 1.92-1.79 (m, 1H, H-4), 1.78-1.63 (m, 3H, H-5), 1.44 (td, $J = 7.9, 6.4$ Hz, 2H, H-8), 1.39-1.22 (m, 2H, H-9), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-10).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 64.8 (C-3), 61.9 (C-2), 54.3 (C-6), 54.2 (C-7), 31.2 (C-8), 27.9 (C-4), 23.7 (C-5), 20.7 (C-9), 14.1 (C-10).

HRMS(ESI): m/z 158.1544 [$\text{M}+\text{H}^+$] (berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}^+$: 158.1539).

2.25 Darstellung von (3R)-1-Butyl-3-chlorpiperidin (L-36)



Zu einer Lösung aus 2.70 g (17.2 mmol) (2S)-1-butyl-2-pyrrolidinmethanol **L-35** und 1.36 g (1.0 eq., 17.2 mmol) Pyridin in 20 ml trockenem DCM, wurden bei 0°C 3.06 g (1.5 eq., 25.8 mmol) Thionylchlorid zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur für 12 h gerührt und anschließend auf Eis gegeben. Die Lösung wurde mit einer 20%igen wässrigen NaOH-Lösung auf einen pH-Wert von 12 eingestellt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die gesammelten organischen

VI. Experimenteller Teil

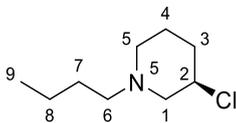
Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde im Vakuum destilliert, wodurch das Produkt **L-36** als farbloses Öl isoliert wurde.

$[\text{C}_9\text{H}_{18}\text{ClN}]$, $M=175.70$

Ausbeute: 1.92 g (10.9 mmol, 64%)

Siedepunkt: 81°C (12 mbar)

$[\alpha]_{25}^{589} = -1.8$ ($c = 10.5 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$, Chloroform).



$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 4.06-3.87 (m, 1H, H-2), 3.13-2.96 (m, 1H, H-1), 2.70 (dt, $J = 11.8, 3.7$ Hz, 1H, H-5), 2.40-2.28 (m, 2H, H-6), 2.21-2.08 (m, 2H, H-1 und H-3), 2.02 (td, $J = 10.9, 2.8$ Hz, 1H, H-4), 1.83-1.71 (m, 1H, H-5), 1.66-1.50 (m, 2H, H-3 und H-4), 1.49-1.40 (m, 2H, H-7), 1.30 (h, 2H, H-7, H-8), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9).

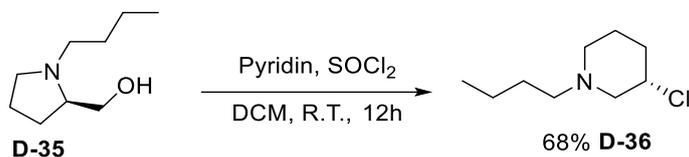
$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 61.7 (C-1), 58.4 (C-5), 56.3 (C-2), 53.2 (C-6), 35.1 (C-3), 29.1 (C-4), 25.0 (C-7), 20.8 (C-8), 14.2 (C-9).

HRMS(ESI): m/z 176.1208 [$\text{M}+\text{H}^+$] (berechnet für $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{ClN}^+$: 176.1201)

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[37]

2.26 Darstellung von (3S)-1-Butyl-3-chlorpiperidin (D-36)



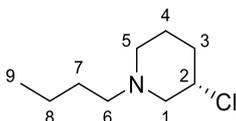
Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **L-36** mit 2.70 g (17.2 mmol) (2R)-1-Butyl-2-pyrrolidinmethanol **D-35**, 1.36 g (1.0 eq., 17.2 mmol) Pyridin und 3.06 g (1,5 eq., 25.7 mmol) Thionylchlorid. Das Produkt **D-36** wurde als farbloses Öl isoliert.

[C₉H₁₈ClN, M=175.70]

Ausbeute: 2.06 g (11.7 mmol, 68%)

Siedepunkt: 80°C (8 mbar)

$[\alpha]_{25}^{589} = +1.8$ ($c = 10.8 \frac{\text{mg}}{\text{ml}}$, Chloroform).



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 4.09-3.87 (m, 1H, H-2), 3.18-2.94 (m, 1H, H-1), 2.79-2.61 (m, 1H, H-5), 2.41-2.29 (m, 2H, H-6), 2.23-2.09 (m, 2H, H-1 und H-3), 2.03 (td, $J = 10.9, 2.8$ Hz, 1H, H-4), 1.83-1.71 (m, 1H, H-5), 1.68-1.50 (m, 2H, H-3 und H-4), 1.49-1.41 (m, 2H, H-7), 1.30 (h, 2H, H-7, H-8), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, H-9).

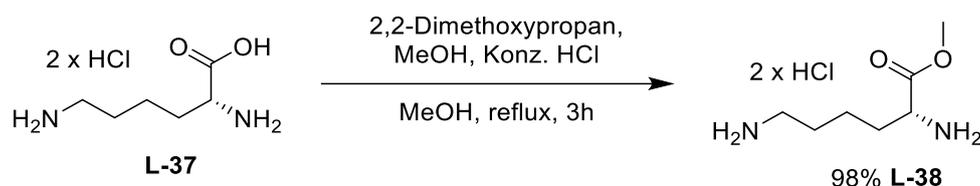
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 61.7 (C-1), 58.4 (C-5), 56.3 (C-2), 53.2 (C-6), 35.1 (C-3), 29.1 (C-4), 25.0 (C-7), 20.8 (C-8), 14.2 (C-9).

VI. Experimenteller Teil

HRMS(ESI): m/z 176.1205 $[M+H^+]$ (berechnet für $C_9H_{19}ClN^+$: 176.1201)

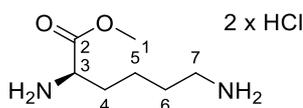
2.27 Darstellung von L-Lysin methylester dihydrochlorid (L-38)



Zu einer Suspension aus 10.00 g (45.64 mmol) L-Lysin Hydrochlorid (**L-37**) in 110 ml Methanol wurden 70 ml 2,2-Dimethoxypropan und 18 ml konzentrierte Salzsäure gegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt und anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 15 ml Methanol aufgenommen. Durch Zugabe von 450 ml eiskaltem TBME kristallisierte das gewünschte Produkt **L-38** aus. Das Rohprodukt wurde in einer Mischung aus TBME und Methanol umkristallisiert und das Produkt **L-38** wurde in Form von farblosen Kristallen erhalten.

$[C_7H_{18}N_2O_2Cl_2, M=233.13]$

Ausbeute: 10.43 g (44.74 mmol, 98%)



1H -NMR (Methanol- d_4 , 400.1 MHz):

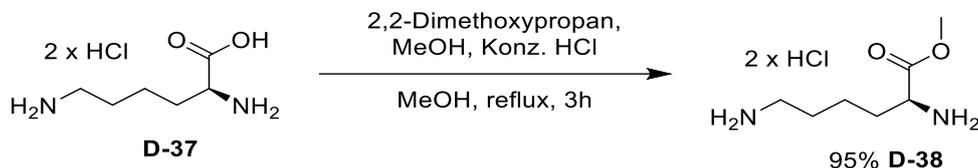
δ [ppm] = 4.09 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-3), 3.85 (s, 3H, H-1), 2.94 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H-7), 2.09-1.87 (m, 2H, H-4), 1.79-1.67 (m, 2H, H-6), 1.66-1.41 (m, 2H, H-5).

^{13}C -NMR (Methanol- d_4 , 100.6 MHz):

δ [ppm] = 170.8 (C-2), 53.7 (C-3), 53.7 (C-1), 40.3 (C-7), 31.0 (C-4), 28.0 (C-6), 23.1 (C-5).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[34]

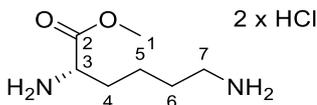
2.28 Darstellung von D-Lysin methylester dihydrochlorid (D-38)



Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **L-38** mit 5.00 g (22.8 mmol) D-Lysin Hydrochlorid **D-37** in 110 ml Methanol, 35 ml 2,2-Dimethoxypropan und 9 ml konzentrierte Salzsäure. Das Produkt **D-38** wurde als farblose Kristalle isoliert.

[C₇H₁₈N₂O₂Cl₂, M=233.13]

Ausbeute: 5.05 g (21.7 mmol, 95%)



¹H-NMR (D₂O, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 4.20 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-3), 3.87 (s, 3H, H-1), 3.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-7), 2.12-1.91 (m, 2H, H-4), 1.75 (p, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-6), 1.62-1.42 (m, 2H, H-5).

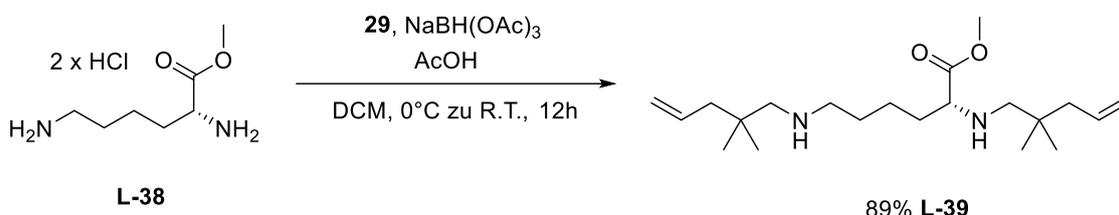
¹³C-NMR (D₂O, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 170.6 (C-2), 53.6 (C-3), 52.6 (C-1), 39.0 (C-7), 29.2 (C-4), 26.2 (C-6), 21.5 (C-5).

HRMS(ESI): *m/z* 161.1297 [M+H⁺] (berechnet für C₇H₁₇N₂O₂⁺: 161.1285)

VI. Experimenteller Teil

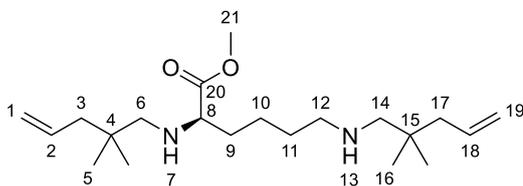
2.29 Darstellung von (S)-Methyl-2,6-bis(2,2-dimethylpent-4-enylamino)-hexanoat (L-39)



Zu einer Lösung aus 5.57 g (2.4 eq., 49.7 mmol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal (**29**) und 4.82 g (20.7 mmol) L-Lysin methylester Dihydrochlorid (**L-38**) in 60 ml trockenem DCM, wurden bei 0°C 13.20 g (3.0 eq., 62.3 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid und 1.49 g (1.2 eq., 24.8 mmol) Essigsäure gegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur 12 h gerührt und anschließend mit 20%iger wässriger NaOH-Lösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung und H₂O gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Produkt **L-39** wurde als gelbliche Flüssigkeit erhalten werden.

[C₂₁H₄₀N₂O₂, M=352.56]

Ausbeute: 6.46 g (18.3 mmol, 89%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

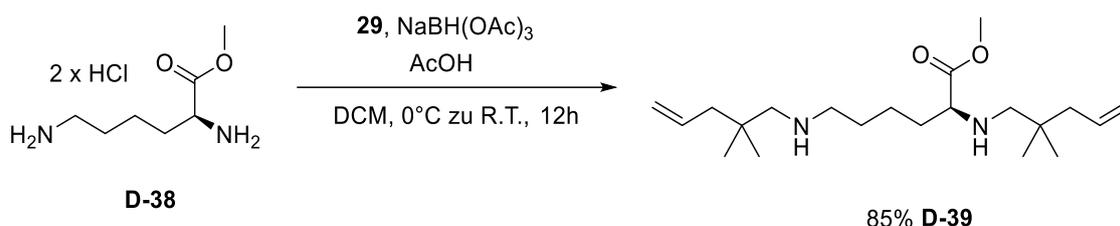
δ [ppm] = 5.89-5.73 (m, 2H, H-2 und H-18), 5.07-4.96 (m, 4H, H-1 und H-19), 3.70 (s, 3H, H-21), 3.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-8), 2.56 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-12), 2.39 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-6), 2.32 (s, 2H, H-14), 2.08 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-6), 2.03-1.95 (m, 4H, H-3 und H-17), 1.64-1.26 (m, 8H, H-7, H-9, H-10 und H-13), 0.88-0.83 (2s, 12H, H-5 und H-16).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 176.6 (C-20), 135.7 (C-2 oder C-18), 135.7 (C-2 oder C-18), 116.9 (C-1 oder C-19), 116.8 (C-1 oder C-19), 62.7 (C-8), 60.5 (C-14), 58.4 (C-6), 51.6 (C-21), 50.8 (C-12), 44.9 (C-3 oder C-17), 44.5 (C-3 oder C-17), 34.6 (C-4 oder C-15), 34.4 (C-4 oder C-15), 33.6 (C-9), 29.9 (C-11), 25.7 (C-5 oder C-16), 25.5 (C-5 oder C-16), 25.4 (C-5 oder C-16), 24.0 (C-10).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[34]

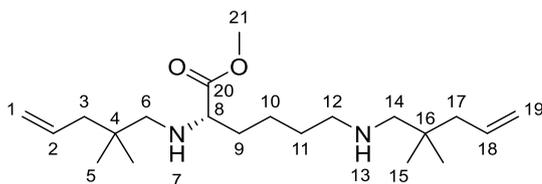
2.30 Darstellung von (*R*)-Methyl-2,6-bis(2,2-dimethylpent-4-enylamino)-hexanoat (**D-39**)



Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **L-39** mit 2.46 g (2.4 eq., 21.9 mmol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal (**29**) und 2.13 g (9.14 mmol) D-Lysin methylester dihydrochlorid (**D-38**). Das Produkt **D-39** konnte als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten werden.

[C₂₁H₄₀N₂O₂, M=352.56]

Ausbeute: 2.73 g (7.74 mmol, 85%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 5.89-5.66 (m, 2H, 2-H und H-18), 5.06-4.90 (m, 4H, H-1 und H-19), 3.70 (s, 3H, H-21), 3.12 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-8), 2.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H-12), 2.39 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-6), 2.34

VI. Experimenteller Teil

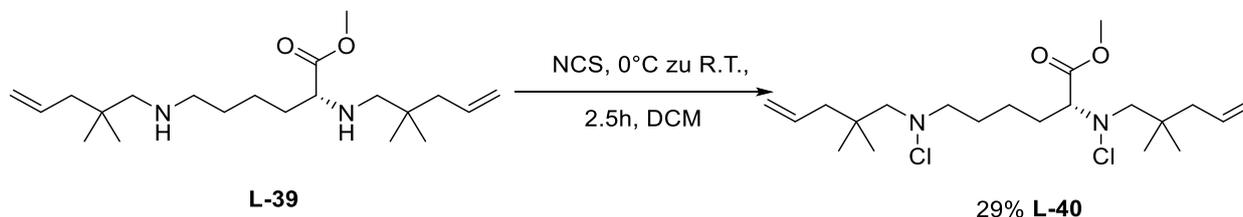
(s, 2H, H-14), 2.08 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-6), 2.04-1.92 (m, 4H, H-3 und H-17), 1.68-1.13 (m, 8H, H-7, H-9, H-10, H-11 und H-13), 0.94-0.79 (2s, 12H, H-5 und H-16).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform- d , 100.6 MHz):

δ [ppm] = 176.6 (C-20), 135.7 (C-2 oder C-18), 135.6 (C-2 oder C-18), 116.9 (C-1 oder C-19), 116.9 (C-1 oder C-19), 62.6 (C-8), 60.4 (C-14), 58.4 (C-6), 51.6 (C-21), 50.8 (C-12), 44.9 (C-3 oder C-17), 44.5 (C-3 oder C-15), 34.6 (C-4 oder C-15), 34.4 (C-4 oder C-15), 33.6 (C-9), 29.8 (C-11), 25.7 (C-5 oder C-16), 25.5 (C-5 oder C-16), 25.4 (C-5 oder C-16), 23.8 (C-10).

HRMS(ESI): m/z 353.3176 [$\text{M}+\text{H}^+$] (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 353.3163).

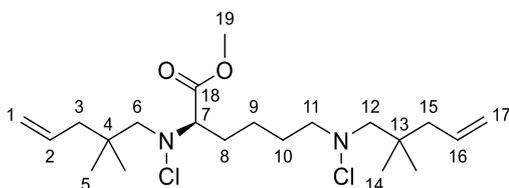
2.31 Darstellung von (S)-Methyl-2,6-bis(*N*-chlor-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)hexanoat (L-40)



Eine Lösung aus 2.50 g (7.09 mmol) Diamin **L-39** in 85 ml DCM wurden bei 0°C mit 2.08 g (2.1 eq., 15.6 mmol) NCS versetzt. Die Reaktionslösung wurde eine halbe Stunde bei 0°C gerührt und 2 h bei Raumtemperatur weiter gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (9:1) gereinigt. Das Produkt **L-40** konnte als leicht gelbes Öl erhalten werden.

[$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$, $M=421.45$]

Ausbeute: 0.88 g (2.1 mmol, 29%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 5.88-5.72 (m, 2H, H-2 und H-16), 5.11-4.96 (m, 4H, H-1 und H-17), 3.75 (s, 3H, H-19), 3.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-7), 3.13 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-6), 3.01-2.75 (m, 5H, H-6, H-11 und H-12), 2.05 (d, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 4H, H-3 und H-15), 1.90-1.78 (m, 2H, H-8), 1.74-1.61 (m, 2H, H-10), 1.60-1.49 (m, 1H, H-9), 1.46-1.31 (m, 1H, H-9), 0.98-0.87 (m, 12H, H-5 und H-14).

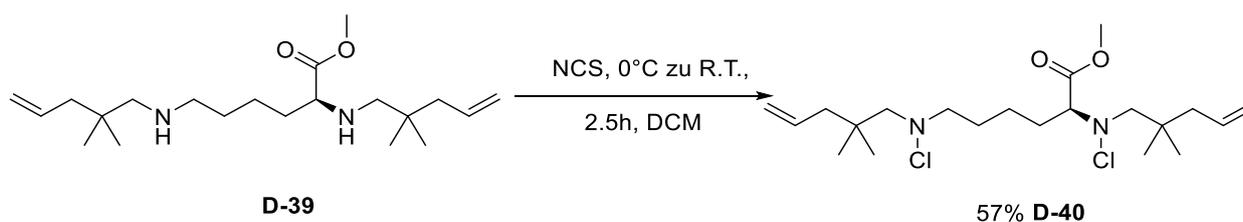
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 171.5 (C-18), 135.4 (C-2 oder C-16), 135.3 (C-2 oder C-16), 117.5 (C-1 oder C-17), 117.4 (C-1 oder C-17), 75.0 (C-6 oder C-7), 73.4 (C-7), 72.4 (C-6 oder C-12) 66.6 (C-11), 51.8 (C-19), 45.0 (C-3 oder C-15), 44.7 (C-3 oder C-15), 36.0 (C-4 oder C-13), 35.7 (C-4 oder C-13), 30.5 (C-8), 27.9 (C-10), 25.9 (C-5 oder C-14), 25.7 (C-5 oder C-14), 25.5 (C-5 oder C-14), 23.5 (C-9).

HRMS(ESI): m/z 421.2320 [M+H⁺] (berechnet für C₂₁H₃₉Cl₂N₂O₂⁺: 421.2389).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[34]

2.32 Darstellung von (*R*)-Methyl-2,6-bis(*N*-chlor-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)hexanoat (D-40)

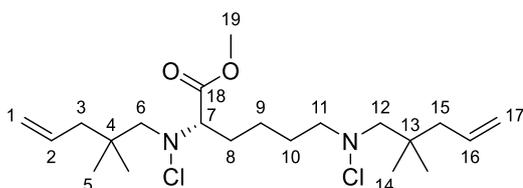


VI. Experimenteller Teil

Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **L-40** mit 2.73 g (7.74 mmol) Diamin **D-39** und 2.27 g (17.0 mmol) NCS. Das Produkt **D-40** wurde als leicht gelbes Öl erhalten.

[C₂₁H₃₈Cl₂N₂O₂, M=421.45]

Ausbeute: 1.84 g (4.37 mmol, 57%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

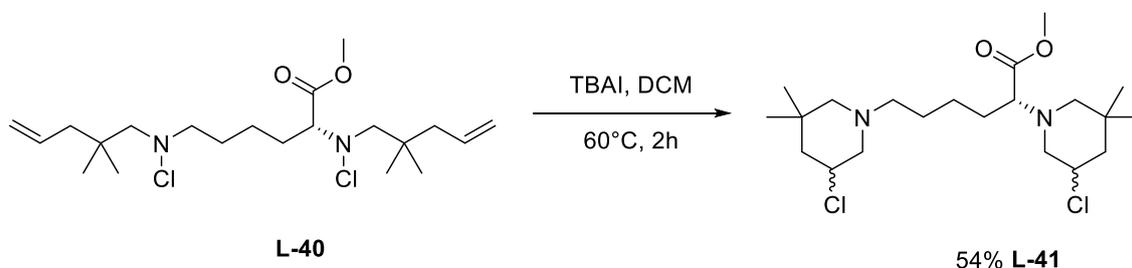
δ [ppm] = 5.87-5.73 (m, 2H, H-2 und H-16), 5.08-4.96 (m, 4H, H-1 und H-17), 3.75 (s, 3H, H-19), 3.49 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-7), 3.13 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, H-6), 2.97-2.81 (m, 5H, H-6, H-11 und H-12), 2.05 (d, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 4H, H-3 und H-15), 1.89-1.78 (m, 2H, H-8), 1.72-1.62 (m, 2H, H-10), 1.61-1.50 (m, 1H, H-9), 1.45-1.34 (m, 1H, H-9), 0.98-0.89 (m, 12H, H-5 und H-14).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 171.5 (C-18), 135.4 (C-2 oder C-16), 135.3 (C-2 oder C-16), 117.5 (C-1 oder C-17), 117.4 (C-1 oder C-17), 75.0 (C-6 oder C-7), 73.4 (C-7), 72.4 (C-6 oder C-12), 66.6 (C-11), 51.8 (C-19), 45.0 (C-3 oder C-15), 44.7 (C-3 oder C-15), 36.0 (C-4 oder C-13), 35.7 (C-4 oder C-13), 30.5 (C-8), 27.9 (C-10), 25.9 (C-5 oder C-14), 25.7 (C-5 oder C-14), 25.5 (C-5 oder C-14), 23.5 (C-9).

HRMS(ESI): m/z 421.2380 [M+H⁺] (berechnet für C₂₁H₃₉Cl₂N₂O₂⁺: 421.2389).

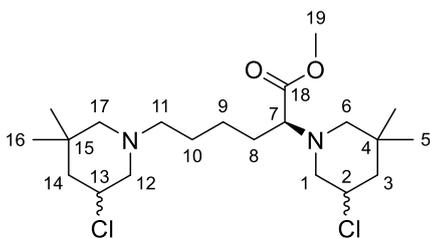
2.33 Darstellung von (*S*)-Methyl-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl) hexanoat (**L-41**)



Es wurde 0.75 g (1.8 mmol) vom Chloramin **L-40** in 10 ml trockenem Chloroform gelöst. Im Anschluss wurden 66 mg (0.18 mmol) TBAI zugegeben. Die Reaktionslösung wurde für 2 h auf 60°C erhitzt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (9:1) gereinigt. Das Produkt **L-41** wurde als leicht gelbes Öl erhalten.

[C₂₁H₃₈Cl₂N₂O₂, M=421.45]

Ausbeute: 0.41 g (0.97 mmol, 54%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 4.13-3.89 (m, 2H, H-2 und H-13), 3.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H, H-19), 3.22-3.06 (m, 3H, H-6, H-7 und H-11), 2.62-2.16 (m, 6H, H-1, H-3, H-11, H-12 und H-17), 1.99-1.86 (m, 3H, H-3, H-6 und H-17), 1.73-1.54 (m, 3H, H-1 und H-10), 1.51-1.37 (m, 3H, H-8, H-9 und H-14), 1.36-1.21 (m, 3H, H-8 und H-14), 1.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 6H, H-5 oder H-16), 0.90 (d, *J* = 3.7 Hz, 6H, H-5 oder H-16).

VI. Experimenteller Teil

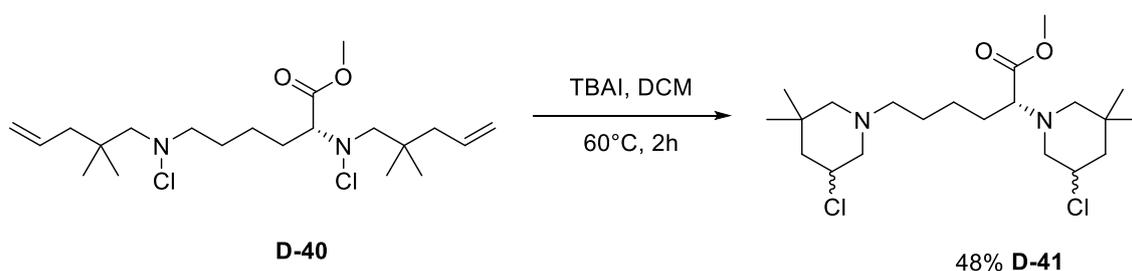
$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 172.9 (C-18), 67.0 (C-7), 64.9 (C-1), 64.2 (C-12), 62.5 (C-6), 61.7 (C-17), 57.7 (C-3), 55.2 (C-11), 54.7 (C-2), 54.3 (C-13), 51.2 (C-19), 48.5 (C-14), 33.8 (C-4), 33.4 (C-15), 29.6 (C-5), 29.2 (C-10), 26.6 (C-8), 25.4 (C-16), 24.0 (C-9).

HRMS(ESI): m/z 421.2388 [$\text{M}+\text{H}^+$] (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2^+$: 421.2389).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[34]

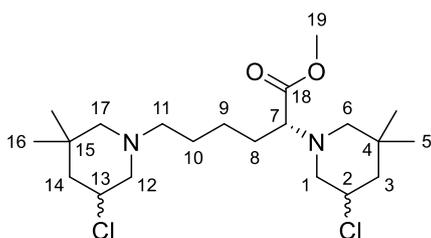
2.34 Darstellung von (*R*)-Methyl-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl) hexanoat (**D-41**)



Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **L-41** mit 1.84 g (4.37 mmol) Chloramin **D-40**. Das Produkt **D-41** wurde als leicht gelbes Öl erhalten.

[$\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$, $M=421.45$]

Ausbeute: 0.88 g (2.1 mmol, 48%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

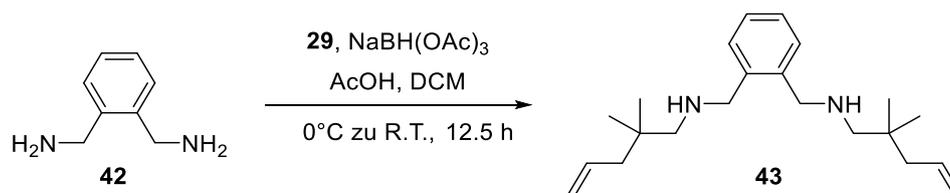
δ [ppm] = 4.17-3.85 (m, 2H, H-2 und H-13), 3.69 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H, H-19), 3.33-3.03 (m, 3H, H-6, H-7 und H-11), 2.70-2.12 (m, 6H, H-1, H-3, H-11, H-12 und H-17), 1.99-1.86 (m, 3H, H-3, H-6 und H-17), 1.73-1.54 (m, 3H, H-1 und H-10), 1.52-1.38 (m, 3H, H-8, H-9 und H-14), 1.38-1.22 (m, 3H, H-8 und H-14), 1.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 6H, H-5 oder H-16), 0.90 (d, $J = 3.7$ Hz, 6H, H-5 oder H-16).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 172.8 (C-18), 66.9 (C-7), 64.9 (C-1), 64.2 (C-12), 62.5 (C-6), 61.7 (C-17), 57.7 (C-3), 55.2 (C-11), 54.6 (C-2), 54.3 (C-13), 51.2 (C-19), 48.8 (C-14), 33.8 (C-4), 33.4 (C-15), 29.6 (C-5), 29.2 (C-10), 26.6 (C-8), 25.4 (C-16), 24.0 (C-9).

HRMS(ESI): m/z 421.2388 [M+H⁺] (berechnet für C₂₁H₃₉Cl₂N₂O₂⁺: 421.2389).

2.35 Darstellung von 1,3-bis((2,2-Dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)-benzol (**43**)



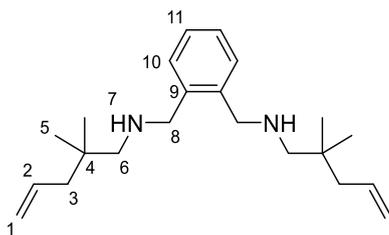
Zu einer Mischung von 1.41 g (12.6 mmol, 2.4 eq.) 2,2-Dimethylpent-4-enal **29** und 0.71 g (5.2 mmol) 1,3-Bis(aminomethyl)-benzol **42** in 50 ml trockenem Dichlormethan wurde bei 0°C portionsweise 2.88 g (13.6 mmol, 2.6 eq.) NaBH(OAc)₃ gegeben. Die Lösung wurde eine weitere halbe Stunde bei 0°C gerührt. Anschließend wurde 0.69 g (11 mmol, 2.2 eq.) konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung vorsichtig mit 20%iger wässrige NaOH-Lösung hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung und H₂O

VI. Experimenteller Teil

gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das gewünschte Produkt **43** wurde als leicht rötliches Öl erhalten.

$[\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2, \text{M}=328.53]$

Rohausbeute: 1.50 g



$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.33-7.29 (m, 2H, H-10), 7.26-7.22 (m, 2H, H-11), 5.84-5.74 (m, 2H, H-2), 5.03-4.96 (m, 4H, H-1), 3.83 (s, 4H, H-8), 2.41 (s, 4H, H-6), 2.01 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 4H, H-3), 0.89 (s, 12H, H-5).

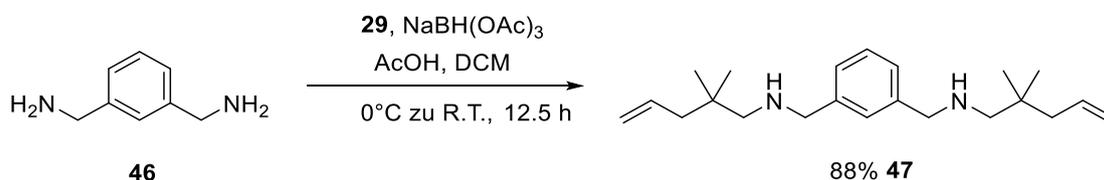
$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 139.2 (C-9), 135.7 (C-2), 129.8 (C-10), 127.2 (C-11), 117.0 (C-1), 60.3 (C-6), 52.9 (C-8), 44.9 (C-3), 34.5 (C-4), 25.7 (C-5).

HRMS(ESI): m/z 329.2950 $[\text{M}+\text{H}^+]$ (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_2^+$: 329.2957).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[38]

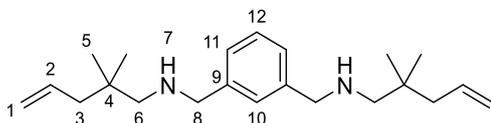
2.36 Darstellung von 1,3-bis((2,2-Dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)-benzol (**47**)



Zu einer Mischung von 1.75 g (15.6 mmol, 2.1 eq.) 2,2-Dimethylpent-4-enal **29** und 1.03 g (7.56 mmol) 1,3-Bis(aminomethyl)-benzol **46** in 70 ml trockenem Dichlormethan wurde bei 0°C portionsweise 4.15 g (19.6 mmol, 2.6 eq.) NaBH(OAc)₃ gegeben. Die Lösung wurde eine weitere halbe Stunde bei 0°C gerührt. Anschließend wurde 1.00 g (16.7 mmol, 2.2 eq.) konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung vorsichtig mit 20%iger wässrige NaOH-Lösung hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung und H₂O gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das gewünschte Produkt **47** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C₂₂H₃₆N₂, M=328.53]

Ausbeute: 2.18 g (6.64 mmol, 88%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.29-7.24 (m, 2H, H-10 und H-12), 7.22-7.16 (m, 2H, H-11), 5.87-5.70 (m, 2H, H-2), 5.07-4.91 (m, 4H, H-1), 3.78 (s, 4H, H-8), 2.36 (s, 4H, H-6), 2.02 (dt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 4H, H-3), 1.24 (s, 2H, H-7), 0.89 (s, 12H, H-5).

VI. Experimenteller Teil

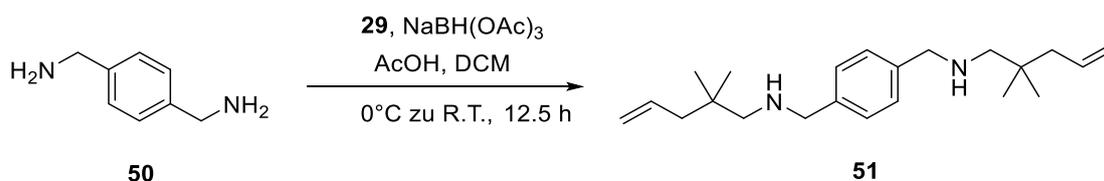
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 141.1 (C-9), 135.7 (C-2), 128.3 (C-10), 127.7 (C-12), 126.5 (C-11), 116.9 (C-1), 59.9 (C-6), 54.8 (C-8), 44.8 (C-3), 34.5 (C-4), 25.7 (C-5).

HRMS(ESI): *m/z* 329.2958 [M+H⁺] (berechnet für C₂₂H₃₇N₂⁺: 329.2957).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[38]

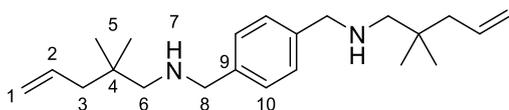
2.37 Darstellung von 1,4-Bis((2,2-dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)-benzol (51)



Zu einer Mischung aus 1.40 g (12.5 mmol, 2.0 eq.) 2,2-Dimethylpent-4-enal **29** und 0.85 g (6.2 mmol) 1,4-Bis(aminomethyl)-benzol **50** in 65 ml trockenem Dichlormethan wurde bei 0°C portionsweise 3.20 g (15.1 mmol, 2.4 eq.) NaBH(OAc)₃ gegeben. Die Lösung wurde eine weitere halbe Stunde bei 0°C gerührt. Anschließend wurde 0.80 g (13 mmol, 2.1 eq.) konz. Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde die Lösung vorsichtig mit 20%iger wässrige NaOH-Lösung hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung und H₂O gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das gewünschte Produkt **51** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

[C₂₂H₃₆N₂, M=328.53]

Rohausbeute: 2.02 g



$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

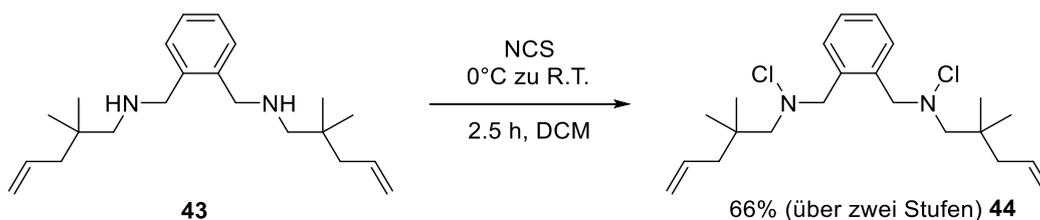
δ [ppm] = 7.35 (s, 4H, H-10), 5.93-5.81 (m, 2H, H-2), 5.12-5.04 (m, 4H, H-1), 3.85 (s, 4H, H-8), 2.44 (s, 4H, H-6), 2.10 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 4H, H-3), 1.19-1.12 (m, 2H, H-7), 0.97 (s, 12H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 139.6 (C-9), 135.8 (C-2), 128.1 (C-10), 116.9 (C-1), 59.9 (C-6), 54.6 (C-8), 44.8 (C-3), 34.5 (C-4), 25.7 (C-5).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[38]

2.38 Darstellung von 1,3-bis((Chlor(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)methyl)benzol (**44**)

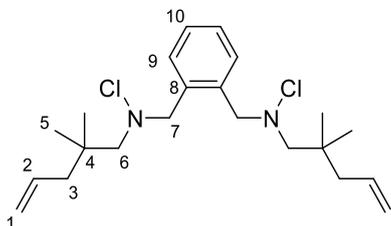


1.48 g (4.49 mmol) 1,3-bis((2,2-Dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)benzol **43** wurden in 150 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 1.31 g (2.2 eq., 9.81 mmol) *N*-Chlorsuccinimid (NCS) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eine halbe Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (20:1) gereinigt. Das Produkt **44** wurde als gelbliches Öl erhalten.

[C₂₂H₃₄N₂Cl₂, M=397.42]

VI. Experimenteller Teil

Ausbeute: 1.35 g (3.40 mmol, 66 % über zwei Stufen)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.39-7.35 (m, 4H, H-9), 7.32-7.28 (m, 2H, H-10), 5.78-5.66 (m, 2H, H-2), 5.02-4.95 (m, 4H, H-1), 4.28 (s, 4H, H-7), 2.94 (s, 4H, H-6), 2.03 (dt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 4H, H-3), 0.92 (s, 12H, H-5).

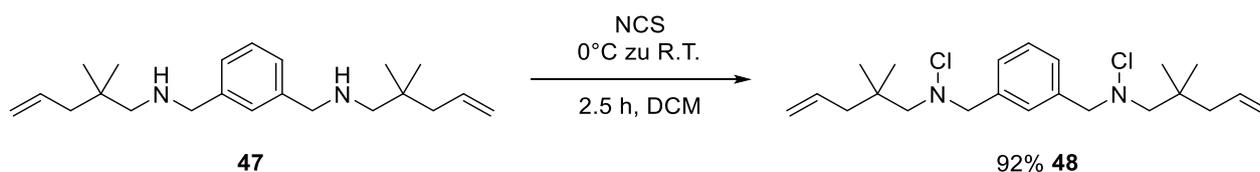
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 136.8 (C-8), 135.2 (C-2), 130.9 (C-9), 127.9 (C-10), 117.4 (C-1), 73.6 (C-6) 68.0 (C-7), 45.2 (C-3), 35.6 (C-4), 26.0 (C-5).

HRMS(ESI): m/z 397.2170 [M+H⁺] (berechnet für C₂₂H₃₅N₂Cl₂⁺: 397.2177).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[38]

2.39 Darstellung von 1,3-bis((Chlor(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)methyl)-benzol (48)

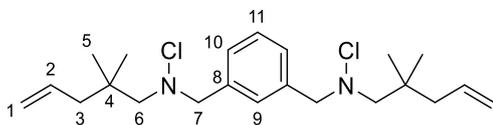


1.47 g (4.47 mmol) 1,3-bis((2,2-Dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)benzol **47** wurden in 150 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 1.31 g (2.2 eq.,

9.81 mmol) *N*-Chlorsuccinimid (NCS) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eine halbe Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt **48** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₂₂H₃₄N₂Cl₂, M=397.42]

Ausbeute: 1.63 g (4.10 mmol, 92 %)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.41-7.28 (m, 4H, H-9, H-10 und H-11), 5.84-5.70 (m, 2H, H-2), 5.09-4.95 (m, 4H, H-1), 4.13 (s, 4H, H-7), 2.93 (s, 4H, H-6), 2.08 (dt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 4H, H-3), 0.95 (s, 12H, H-5).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

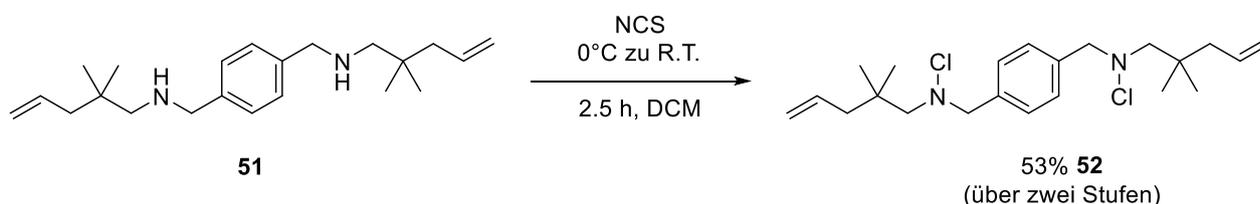
δ [ppm] = 137.8 (C-8), 135.3 (C-2), 130.2 (C-9), 128.8 (C-10), 128.4 (C-11), 117.4 (C-1), 73.4 (C-6) 70.5 (C-7), 45.0 (C-3), 35.8 (C-4), 26.0 (C-5).

HRMS(ESI): *m/z* 397.2178 [M+H⁺] (berechnet für C₂₂H₃₅N₂Cl₂⁺: 397.2177).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[38]

VI. Experimenteller Teil

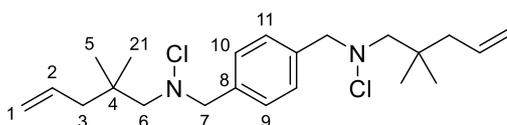
2.40 Darstellung von 1,4-bis((Chlor(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)methyl)benzol (**52**)



1.47 g (4.47 mmol) 1,4-bis((2,2-Dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)benzol **51** wurden in 150 ml trockenem Dichlormethan gelöst und bei 0°C portionsweise mit 1.31 g (2.2 eq., 9.81 mmol) *N*-Chlorsuccinimid (NCS) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eine halbe Stunde bei 0°C und anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur weiter gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt **52** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₂₂H₃₄N₂Cl₂, M=397.42]

Ausbeute: 0.95 g (2.4 mmol, 53 % über zwei Stufen)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.35 (s, 4H, H-9), 5.84-5.68 (m, 2H, H-2), 5.09-4.95 (m, 4H, H-1), 4.10 (s, 4H, H-7), 2.92 (s, 4H, H-6), 2.07 (dt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 4H, H-3), 0.95 (s, 12H, H-5).

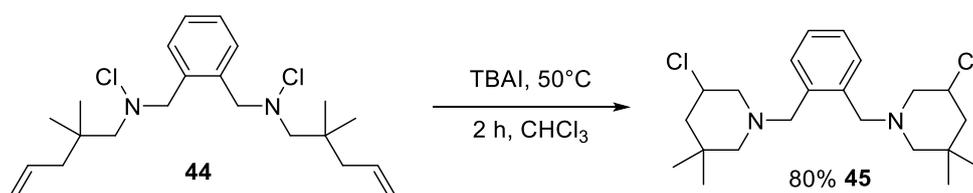
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 137.3 (C-8), 135.3 (C-2), 129.3 (C-9), 117.5 (C-1), 73.5 (C-6), 70.3 (C-7), 45.0 (C-3), 35.8 (C-4), 25.9 (C-5).

HRMS(ESI): m/z 397.2178 $[M+H^+]$ (berechnet für $C_{22}H_{35}N_2Cl_2^+$: 397.2177).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[38]

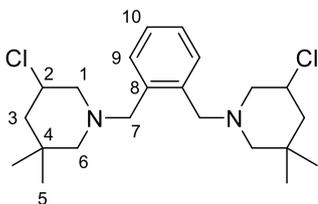
2.41 Darstellung von 1,3-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl) methyl)-benzol (45)



1.34 g (3.36 mmol) 1,3-bis((Chlor(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)methyl)benzol **44** wurden in 30 ml trockenem Chlorform gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 126 mg (10 mol%, 0.34 mmol) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Stunden auf 50°C erhitzt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (20:1) gereinigt. Das Produkt **45** wurde als gelbes Öl erhalten.

$[C_{22}H_{34}N_2Cl_2, M=397.42]$

Ausbeute: 1.07 g (2.69 mmol, 80%)



$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.32-7.26 (m, 2H, H-9), 7.24-7.19 (m, 2H, H-10), 4.09-3.98 (m, 2H, H-2), 3.74 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, H-7), 3.59 (q, $J = 13.2$ Hz, 2H, H-7), 3.43 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, H-7), 3.13-3.03 (m, 2H,

VI. Experimenteller Teil

H-1), 2.42-2.32 (m, 2H, H-6), 2.00-1.89 (m, 4H, H-3, H-1), 1.83-1.75 (m, 2H, H-6), 1.36 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H, H-3), 1.04 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H, H-5), 0.91 (s, 6H, H-5).

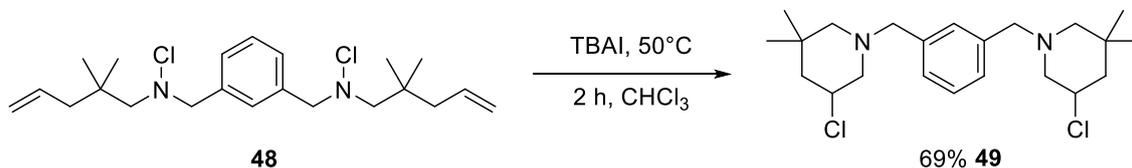
$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform- d , 100.6 MHz):

δ [ppm] = 137.5 (C-8), 130.3 (C-9), 127.1 (C-10), 65.6 (C-6), 61.7 (C-7), 60.0 (C-1), 54.4 (C-2), 48.5 (C-3), 33.6 (C-4), 29.5 (C-5), 25.5 (C-5).

HRMS(ESI): m/z 397.2175 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{Cl}_2^+$: 397.2177).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[38]

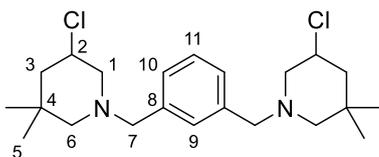
2.42 Darstellung von 1,3-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl) methyl)-benzol (49)



0.95 g (2.4 mmol) 1,3-bis((Chlor(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)methyl)benzol **48** wurden in 20 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 88 mg (10 mol%, 0.24 mmol) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Stunden auf 50°C erhitzt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt **49** wurde als gelbes Öl erhalten.

$[\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{Cl}_2, \text{M}=397.42]$

Ausbeute: 0.65 g (1.6 mmol, 69 %)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.25 (dt, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 2H, H-9 und H-11), 7.21-7.14 (m, 2H, H-10), 4.17-4.02 (m, 2H, H-2), 3.61-3.38 (m, 4H, H-7), 3.15 (dt, $J = 10.2, 4.9$ Hz, 2H, H-1), 2.38 (ddt, $J = 11.0, 7.5, 1.9$ Hz, 2H, H-6), 2.00 (dt, $J = 10.7, 5.3$ Hz, 2H, H-3), 1.96-1.89 (m, 2H, H-1), 1.75 (dd, $J = 11.1, 6.6$ Hz, 2H, H-6), 1.35 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), H-3, 1.05 (d, $J = 3.1$ Hz, 6H, H-5), 0.89 (d, $J = 1.8$ Hz, 6H, H-5).

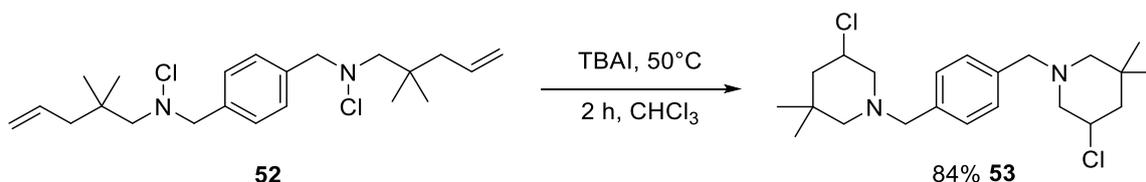
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 138.6 (C-8), 129.1 (C-9), 128.2 (C-11), 127.6 (C-10), 64.6 (C-6), 62.4 (C-7), 62.1 (C-1), 54.4 (C-2), 48.5 (C-3), 33.5 (C-4), 29.4 (C-5), 25.3 (C-5).

HRMS(ESI): m/z 397.2176 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₂H₃₅N₂Cl₂⁺: 397.2177).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[38]

2.43 Darstellung von 1,4-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl)methyl)benzol (**53**)



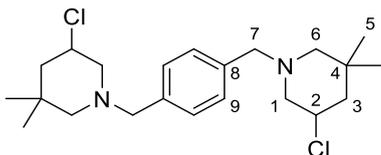
0.55 g (1.4 mmol) 1,4-bis((Chlor(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)methyl)benzol **52** wurden in 20 ml trockenem Chloroform gelöst. Bei Raumtemperatur wurden 0.06 g (0.2 mmol, 0.08 eq.) Tetrabutylammoniumiodid portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Stunden auf 50°C erhitzt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das

VI. Experimenteller Teil

Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt **53** wurde als gelbbrauner Feststoff erhalten.

[C₂₂H₃₄N₂Cl₂, M=397.42]

Ausbeute: 0.46 g (1.2 mmol, 84 %)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.24 (s, 4H, H-9), 4.11 (ddt, *J* = 12.1, 10.9, 4.5 Hz, 2H, H-2), 3.49 (q, *J* = 13.4 Hz, 4H, H-7), 3.20-3.10 (m, 2H, H-1), 2.46-2.34 (m, 2H, H-6), 2.03-1.91 (m, 4H, H-1 und H-3), 1.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H, H-6), 1.35 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H, H-3), 1.06 (s, 6H, H-5), 0.89 (s, 6H, H-5).

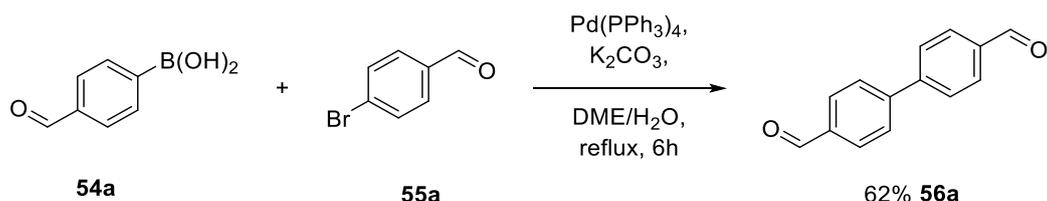
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 137.3 (C-8), 128.5 (C-9), 64.6 (C-6), 62.0 (C-7), 61.9 (C-1), 54.3 (C-2), 48.4 (C-3), 33.4 (C-4), 29.3 (C-5), 25.1 (C-5).

HRMS(ESI): *m/z* 397.2176 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₂H₃₅N₂Cl₂⁺: 397.2181).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[38]

2.44 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-4,4'-dicarboxaldehyd (**56a**)

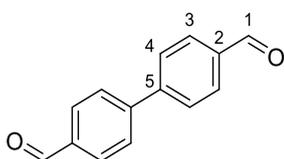


Zu einer Lösung aus 0.30 g (2.0 mmol) 4-Formylphenylboronsäure **54a** und 0.37 g (2.0 mmol) 4-Brombenzaldehyd **55a** in 20 ml 2,2-Dimethoxyethan, wurden 0.23 g (10mol%, 0.20 mmol)

Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) zugegeben. Zu der Reaktionsmischung wurde eine Lösung aus 1.66 g (6.0 eq., 12.0 mmol) Kaliumcarbonat in 12 ml H₂O hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde für 6 h unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit Toluol/EtOAc (98:2) gereinigt. Das Produkt **56a** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

[C₁₄H₁₀O₂, M=210.23]

Ausbeute: 0.26 g (1.2 mmol, 62%)

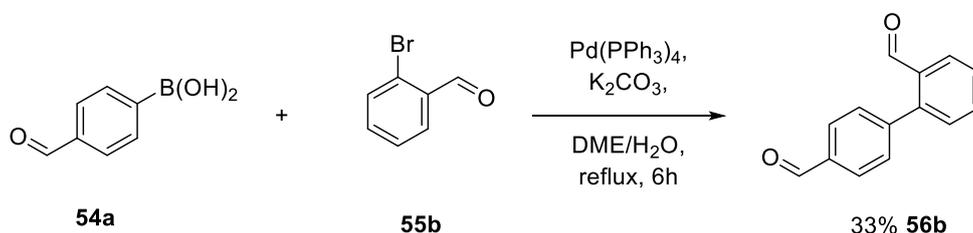


¹H-NMR (Chloroform-*d*, 200.1 MHz):

δ [ppm] = 10.09 (s, 2H, H-1), 8.06-7.93 (m, 4H, H-3), 7.85-7.74 (m, 4H, H-3).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[44]

2.45 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-4,2'-dicarboxaldehyd (**56b**)

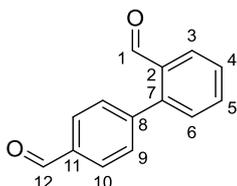


Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **56a** mit 0.60 g (4.0 mmol) 4-Formylphenylboronsäure **54a**, 0.74 g (4.0 mmol) 2-Brombenzaldehyd **55b**, 0.46 g (10mol%, 0.40 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 3.32 g (6.0 eq., 24.0 mmol) Kaliumcarbonat. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit Toluol/EtOAc (98:2) gereinigt. Das Produkt **56b** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

VI. Experimenteller Teil

[C₁₄H₁₀O₂, M=210.23]

Ausbeute: 0.28 g (1.3 mmol, 33%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

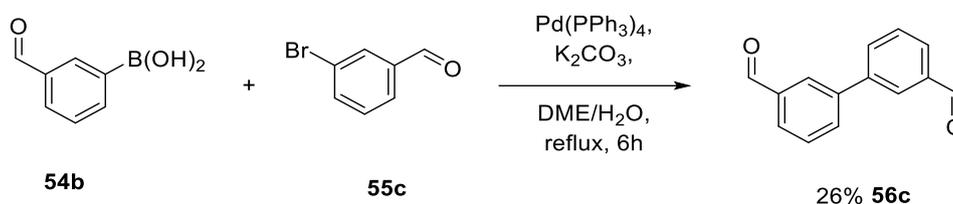
δ [ppm] = 10.10 (s, 1H, H-12), 9.96 (s, 1H, H-1), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H-3), 8.03-7.96 (m, 2H, H-9), 7.68 (td, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H, H-5), 7.60-7.52 (m, 3H, H-4 und H-10), 7.45 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H-6).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 191.8 (C-12), 191.6 (C-1), 144.4 (C-7), 144.2 (C-8), 135.9 (C-11), 133.9 (C-5), 133.8 (C-2), 130.8 (C-10), 130.7 (C-6), 129.8 (C-9), 128.8 (C-4), 128.4 (C-3).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[44]

2.46 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-3,3'-dicarboxaldehyd (56c)

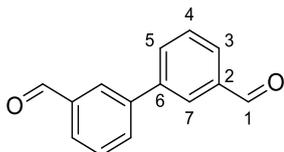


Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **56a** mit 0.60 g (4.0 mmol) 3-Formylphenylboronsäure **54b**, 0.74 g (4.0 mmol) 3-Brombenzaldehyd **55c**, 0.46 g (10mol%, 0.40 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 3.32 g (6.0 eq., 24.0 mmol)

Kaliumcarbonat. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit TBME/*n*-Pentan (2:3) gereinigt. Das Produkt **56c** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

[C₁₄H₁₀O₂, M=210.23]

Ausbeute: 0.22 g (1.1 mmol, 26%)



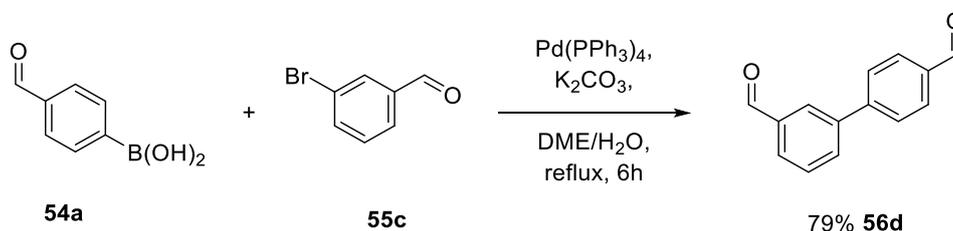
¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 10.11 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-1), 8.14 (s, 1H, H-7), 7.94-7.84 (m, 2H, H-3 und H-5), 7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz): = 192.1 (C-1), 140.8 (C-6), 137.2 (C-2), 133.1 (C-5), 129.9 (C-4), 129.6 (C-3), 128.1 (C-7).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[44]

2.47 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-3,4'-dicarboxaldehyd (**56d**)

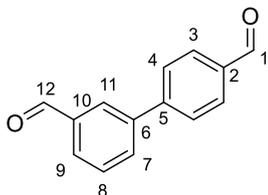


Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **56a** mit 0.47 g (3.1 mmol) 4-Formylphenylboronsäure **54a**, 0.59 g (3.2 mmol) 3-Brombenzaldehyd **55c**, 0.37 g (10mol%, 0.32 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und 2.60 g (6.0 eq., 18.8 mmol) Kaliumcarbonat. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit TBME/*n*-Pentan (2:3) gereinigt. Das Produkt **56d** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

VI. Experimenteller Teil

[C₁₄H₁₀O₂, M=210.23]

Ausbeute: 0.53 g (2.5 mmol, 79%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

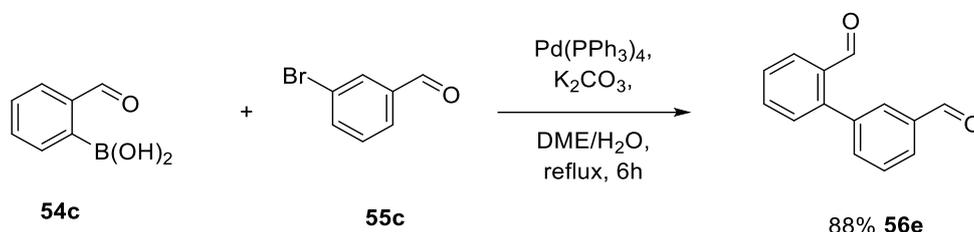
δ [ppm] = 10.11 (s, 1H, H-1), 10.08 (s, 1H, H-12), 8.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-11), 8.02-7.96 (m, 2H, H-3), 7.96-7.88 (m, 2H, H-7 und H-9), 7.83-7.76 (m, 2H, H-4), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-8).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 192.1 (C-1), 191.9 (C-12), 145.7 (C-5), 140.8 (C-6), 137.2 (C-10), 135.9 (C-2), 133.3 (C-7), 130.5 (C-3), 130.0 (C-9), 129.9 (C-8), 128.3 (C-11), 127.9 (C-4).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[44]

2.48 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-2,3'-dicarboxaldehyd (56e)

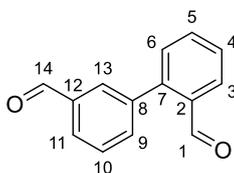


Die Durchführung erfolgte nahezu analog zu der Vorschrift von **56a**, zusätzlich wurde die Reaktionslösung mittel Stickstoff vom Sauerstoff befreit, bevor die Zugabe vom Katalysator stattfand. Es wurden 0.66 g (4.4 mmol) 2-Formylphenylboronsäure **54c**, 0.74 g (4.0 mmol) 3-Brombenzaldehyd **55c**, 0.51 g (10mol%, 0.44 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin) palladium(0) und 3.32 g (6.0 eq., 24.0 mmol) Kaliumcarbonat verwendet. Das Rohprodukt wurde

flashchromatographisch mit TBME/*n*-Pentan (2:3) gereinigt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit TBME/*n*-Pentan (2:3) gereinigt. Das Produkt **56e** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

[C₁₄H₁₀O₂, M=210.23]

Ausbeute: 0.74 g (3.5 mmol, 88%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

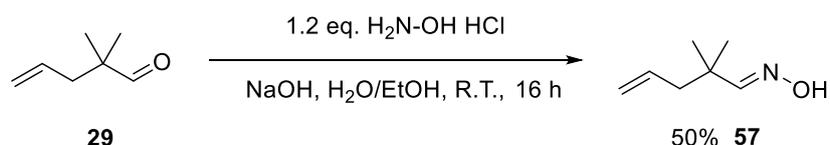
δ [ppm] = 10.10 (s, 1H, H-1), 9.97 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H, H-14), 8.06 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H-6), 8.01-7.94 (m, 1H, H-3), 7.92 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-13), 7.72-7.62 (m, 3H, H-4, H-10 und H-11), 7.56 (tt, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H, H-5), 7.45 (dd, *J* = 7.7, 1.2 Hz, 1H, H-9).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 191.9 (C-1), 191.7 (C-14), 144.3 (C-7), 139.1 (C-8), 136.7 (C-12), 136.0 (C-11), 134.0 (C-10), 133.8 (C-2), 131.0 (C-9), 130.8 (C-13), 129.6 (C-3), 129.3 (C-4), 128.7 (C-5), 128.4 (C-6).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[45]

2.49 Darstellung von 2,2-Dimethylpent-4-enaloxim (57)



8.34 g (1.2 eq., 120 mmol) Hydroxylamin Hydrochlorid in 10.0 ml Wasser wurde zu 3.00 g (0.75 eq., 75.0 mmol) Natriumhydroxid in 7.0 ml Wasser gegeben und mit 30 ml Ethanol

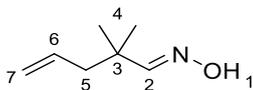
VI. Experimenteller Teil

versetzt. Ohne eventuell ausgefallenes Natriumchlorid abzufiltrieren wurde 11.22 g (100.0 mmol) frisch destilliertes 2,2-Dimethyl-pent-4-enal (**29**), gelöst in 200 ml Ethanol, zugegeben und 16 h stehengelassen. 100 ml Wasser und 300 ml TBME wurden hinzugefügt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde mit TBME (3x200 ml) extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereint, mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde fraktioniert destilliert, wodurch das Produkt **57** als farbloses Öl erhalten wurde.

[C₇H₁₃NO, M = 127.18]

Ausbeute: 6.40 g (50.3 mmol, 50%)

Siedepunkt: 60°C (15 mbar)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 8.98 (s, 1H, H-1), 7.34 (s, 1H, H-2), 5.86-5.65 (m, 1H, H-6), 5.14-4.96 (m, 2H, H-7), 2.15 (dt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 2H, H-5), 1.08 (s, 6H, H-4).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

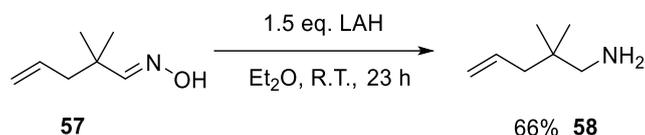
δ [ppm] = 158.5 (C-2), 134.0 (C-6), 118.3 (C-7), 45.4 (C-5), 36.8 (C-3), 25.1 (C-4).

HRMS(ESI): m/z 128.1061 [M+H⁺] (berechnet für C₇H₁₄NO⁺: 128.1070).

m/z 150.0891 [M+Na⁺] (berechnet für C₇H₁₃NONa⁺: 150.0889).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[41]

2.50 Darstellung von 2,2-Dimethyl-4-pentenyl-1-amin (58)

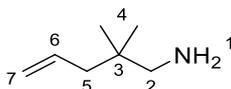


4.21 g (1.5 eq., 111 mmol) Lithiumaluminiumhydrid wurde bei 0 °C in 300 ml trockenem Diethylether suspendiert. 9.40 g (73.9 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-enyloxim **57**, gelöst in 100 ml trockenem Diethylether, wurden langsam zur Suspension getropft. Die Reaktionslösung wurde für 23 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 0 °C erfolgte die vorsichtige Zugabe von 4.20 ml Wasser, 4.20 ml 15%iger wässriger NaOH-Lösung und 4.20 ml Wasser. Nach 15 Minuten Rühren wurde der Feststoff über einen Büchnertrichter abgesaugt und mit TBME gewaschen. Das Filtrat wurde mit MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde im Vakuum über eine Vigreuxkolonne destilliert und das Produkt **58** konnte als farbloses Öl isoliert werden.

[C₇H₁₅N, M = 113.20]

Ausbeute: 5.49 g (48.5 mmol, 66%)

Siedepunkt: 73 °C (130 mbar)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 5.89-5.64 (m, 1H, H-6), 5.11-4.88 (m, 2H, H-7), 2.41 (s, 2H, H-2), 1.93 (dt, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 2H, H-5), 1.02 (s, 2H, H-1), 0.82 (s, 6H, H-4).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

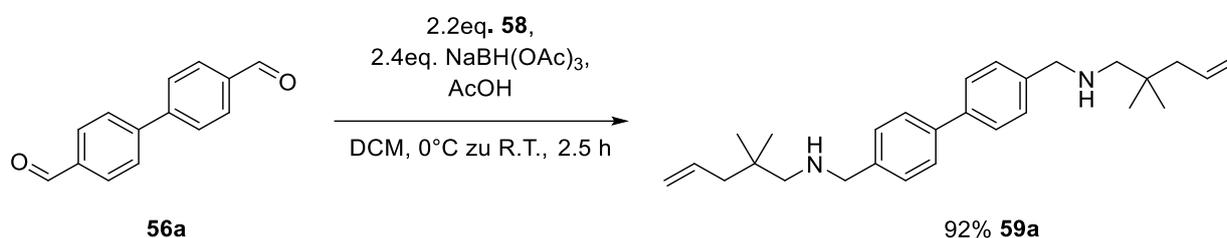
δ [ppm] = 135.3 (C-6), 117.0 (C-7), 52.8 (C-2), 44.1 (C-5), 35.0 (C-3), 24.7 (C-4).

VI. Experimenteller Teil

HRMS(ESI): m/z 114.1285 $[M+H^+]$ (berechnet für $C_7H_{16}N^+$: 114.1277).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[41]

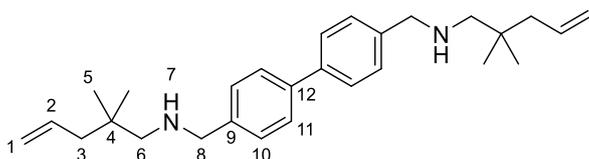
2.51 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-4,4'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (59a)



Zu einer Lösung aus 0.36 g (1.7 mmol) [1,1'-Biphenyl]-4,4'-dicarboxaldehyd **56a** und 0.43 g (2.2 eq., 3.8 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin **58** in 20 ml trockenem Dichlormethan wurden bei $0^\circ C$ portionsweise 0.87 mg (2.4 eq., 4.1 mmol) $NaBH(OAc)_3$ gegeben. Die Lösung wurde 30 Minuten bei $0^\circ C$ weiter gerührt. Anschließend wurden 0.21 ml (2.1 eq., 3.6 mmol) konz. Essigsäure zugegeben und die Lösung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Suspension vorsichtig mit 20%iger wässriger NaOH-Lösung hydrolysiert und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit DCM extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden mit $MgSO_4$ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das gewünschte Produkt **59a** wurde als farbloses Öl erhalten.

$[C_{28}H_{40}N_2, M=404.63]$

Ausbeute: 0.64 g (1.6 mmol, 92%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

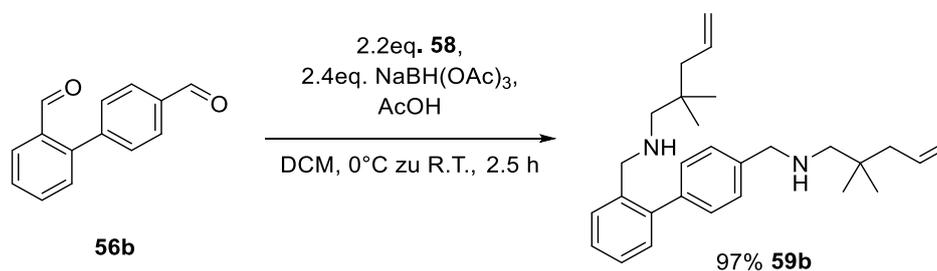
δ [ppm] = 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, H-11), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H, H-10), 5.93-5.70 (m, 2H, H-2), 5.08-4.95 (m, 4H, H-1), 3.83 (s, 4H, H-8), 2.40 (s, 4H, H-6), 2.04 (dt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 4H, H-3), 0.91 (s, 12H, H-5).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 140.0 (C-9), 139.7 (C-12), 135.7 (C-2), 128.5 (C-10), 127.1 (C-11), 116.9 (C-1), 59.8 (C-6), 54.5 (C-8), 44.8 (C-3), 34.5 (C-4), 25.7 (C-5).

HRMS(ESI): *m/z* 405.3261 [M+H⁺] (berechnet für C₂₈H₄₁N₂⁺: 405.3264).

2.52 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-2,4'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (**59b**)

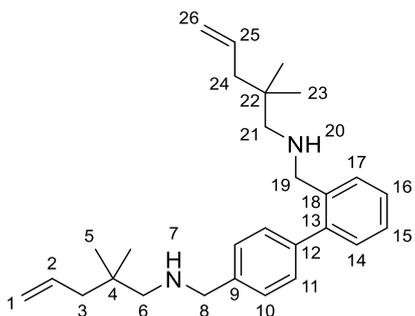


Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **59a** mit 0.27 g (1.3 mmol) [1,1'-Biphenyl]-2,4'-dicarboxaldehyd **56b**, 0.32 g (2.2 eq., 2.8 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin **58**, 0.65 g (2.9 eq., 3.1 mmol) NaBH(OAc)₃ und 0.15 ml (2.1 eq., 2.7 mmol) konz. Essigsäure. Das Produkt **59b** wurde als gelbes Öl erhalten.

[C₂₈H₄₀N₂, M=404.63]

Ausbeute: 0.50 g (1.2 mmol, 97%)

VI. Experimenteller Teil



$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

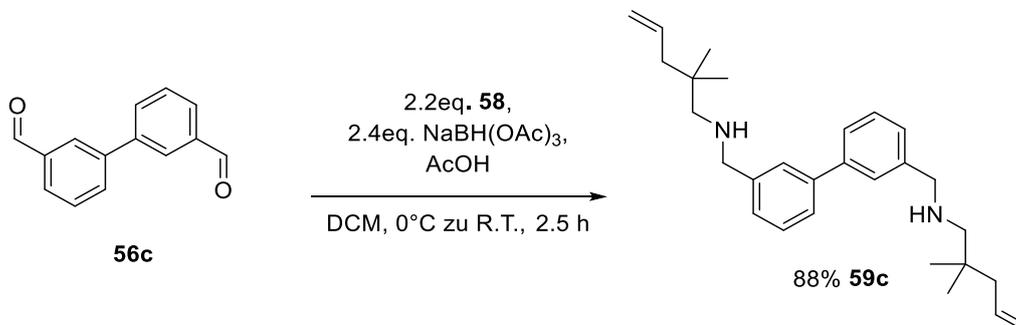
δ [ppm] = 7.40-7.32 (m, 1H, H-10, H-11, H-14, H-15, H-16 und H-17), 7.26-7.06 (m, 7H, H-10, H-11, H-14, H-15, H-16 und H-17), 5.84-5.52 (m, 2H, H-2 und H-25), 5.02-4.77 (m, 4H, H-1 und H-26), 3.73 (s, 2H, H-8), 3.61 (s, 2H, H-19), 2.31 (s, 2H, H-6 oder H-21), 2.12 (s, 2H, H-6 oder H-21), 1.94 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H, H-3 oder H-24), 1.83 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H, H-6 oder H-21), 0.81 (s, 6H, H-5 oder H-23), 0.70 (s, 6H, H-5 oder H-23).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 141.8 (C-13), 140.0 (C-9), 139.8 (C-12), 138.2 (C-18), 135.7 (C-2 oder C-25), 135.7 (C-2 oder C-25), 130.3 (C-15), 129.3 (C-14), 129.2 (C-10), 127.9 (C-11), 127.4 (C-16), 127.0 (C-17), 116.9 (C-1 oder C-26), 116.8 (C-1 oder C-26), 60.1 (C-6 oder C-21), 60.0 (C-6 oder C-21), 54.6 (C-8), 52.7 (C-19), 44.8 (C-3 oder C-24), 44.7 (C-3 oder C-24), 34.6 (C-4 oder C-22), 34.4 (C-4 oder C-22), 25.7 (C-5 oder C-23), 25.6 (C-5 oder C-23).

HRMS(ESI): m/z 427.3093 [$\text{M}+\text{Na}^+$] (berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{Na}^+$: 427.3084).

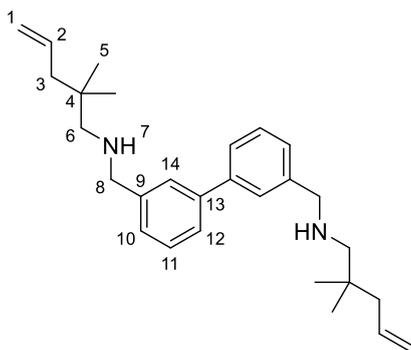
2.53 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-3,3'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (**59c**)



Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **59a** mit 0.20 g (0.95 mmol) [1,1'-Biphenyl]-3,3'-dicarboxaldehyd **56c**, 0.24 g (2.2 eq., 2.1 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin **58**, 0.49 g (2.4 eq., 2.3 mmol) NaBH(OAc)_3 und 0.11 ml (2.1 eq., 2.0 mmol) konz. Essigsäure. Das Rohprodukt **59c** wurde als gelbes Öl erhalten.

[$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2$, $M=404.63$]

Ausbeute: 0.34 g (0.84 mmol, 88%)



$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 200.1 MHz):

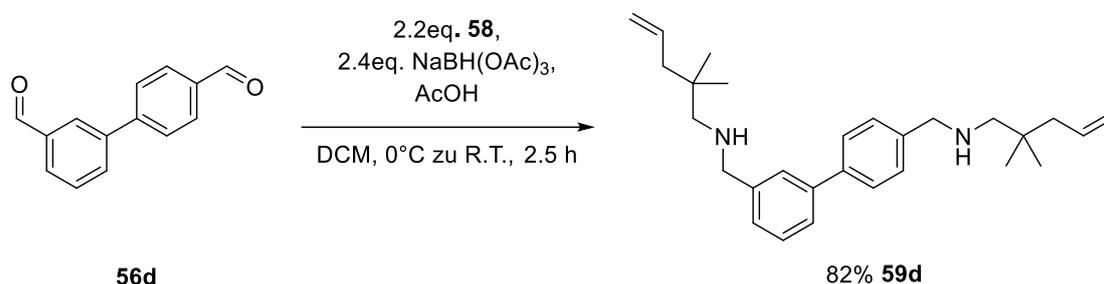
δ [ppm] = 7.59-7.34 (m, 8H, H-10, H-11, H-12 und H-14), 5.90-5.68 (m, 2H, H-2), 5.06-4.94 (m, 4H, H-1), 3.87 (s, 4H, H-8), 2.40 (s, 4H, H-6), 2.04 (dt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 4H, H-3), 0.91 (s, 12H, H-5).

VI. Experimenteller Teil

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 50.8 MHz):

δ [ppm] = 141.4 (C-13), 137.1 (C-9), 135.7 (C-2), 128.8 (C-12), 127.1 (C-10 oder C-11), 127.0 (C-10 oder C-11), 125.8 (C-14), 116.9 (C-1), 59.8 (C-6), 54.8 (C-8), 44.8 (C-3), 34.5 (C4), 25.7 (C-5).

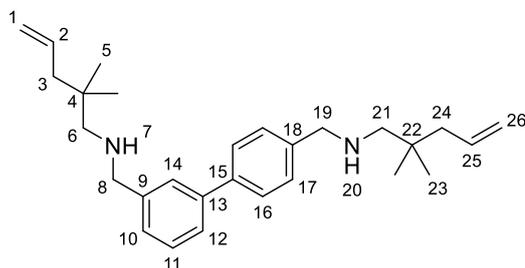
2.54 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-3,4'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (59d)



Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **59a** mit 0.53 g (2.5 mmol) [1,1'-Biphenyl]-3,4'-dicarboxaldehyd **56d**, 0.62 g (2.2 eq., 5.5 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin **58**, 1.27 g (2.4 eq., 5.99 mmol) NaBH(OAc)₃ und 0.30 ml (2.1 eq., 5.3 mmol) konz. Essigsäure. Das Produkt **59d** wurde als gelbes Öl erhalten.

[C₂₈H₄₀N₂, M=404.63]

Ausbeute: 0.83 g (2.1 mmol, 82%)



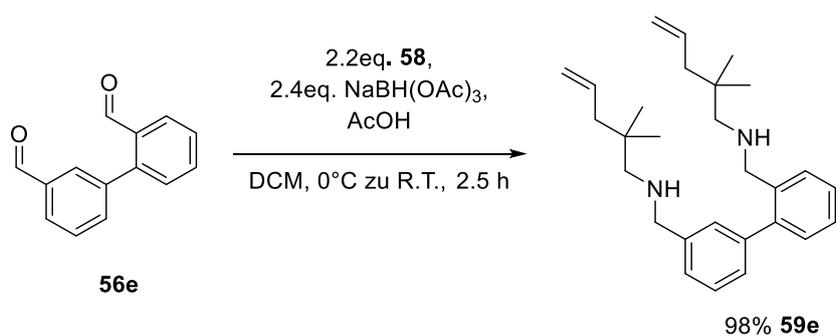
¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.50-7.36 (m, 8H, H-10, H-11, H-12, H-14, H-16 und H17), 5.90-5.75 (m, 2H, H-2 und H-25), 5.07-4.98 (m, 4H, H-1 und H-26), 3.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, H-8 und H-29), 2.41 (s, 4H, H-6 und H-21), 2.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, H-3 und H-24), 0.92 (s, 12H, H-5 und H-23).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 141.6 (C-15), 141.2 (C-13), 139.9 (C-9), 139.2 (C-18), 135.8 (C-2 oder C-25), 135.8 (C-2 oder C-25), 129.7 (C-12), 128.8 (C-17), 128.5 (C-10), 127.2 (C-11), 126.9 (C-14), 125.7 (C-16), 116.9 (C-1 oder C-26), 116.9 (C-1 oder C-26), 59.9 (C-6 oder C-21), 59.9 (C-6 oder C-21), 54.9 (C-8 oder C-29), 54.5 (C-8 oder C-29), 44.8 (C-3 oder C-24), 44.8 (C-3 oder C-24), 34.6 (C-4 oder C-22), 34.6 (C-4 oder C-22), 25.7 (C-5 oder C-23), 25.7 (C-5 oder C-23).

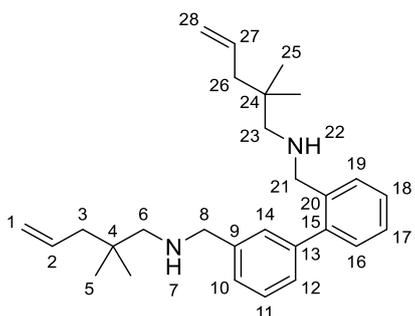
2.55 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-2,3'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (**59e**)



Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **59a** mit 0.74 g (3.5 mmol) [1,1'-Biphenyl]-2,3'-dicarboxaldehyd **56e**, 0.88 g (2.2 eq., 7.8 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin **58**, 1.79 g (2.4 eq., 8.45 mmol) NaBH(OAc)_3 und 0.42 ml (2.1 eq., 7.4 mmol) konz. Essigsäure. Das Produkt **59e** wurde als gelbes Öl erhalten.

$[\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2, \text{M}=404.63]$

Ausbeute: 1.39 g (3.44 mmol, 98%)



VI. Experimenteller Teil

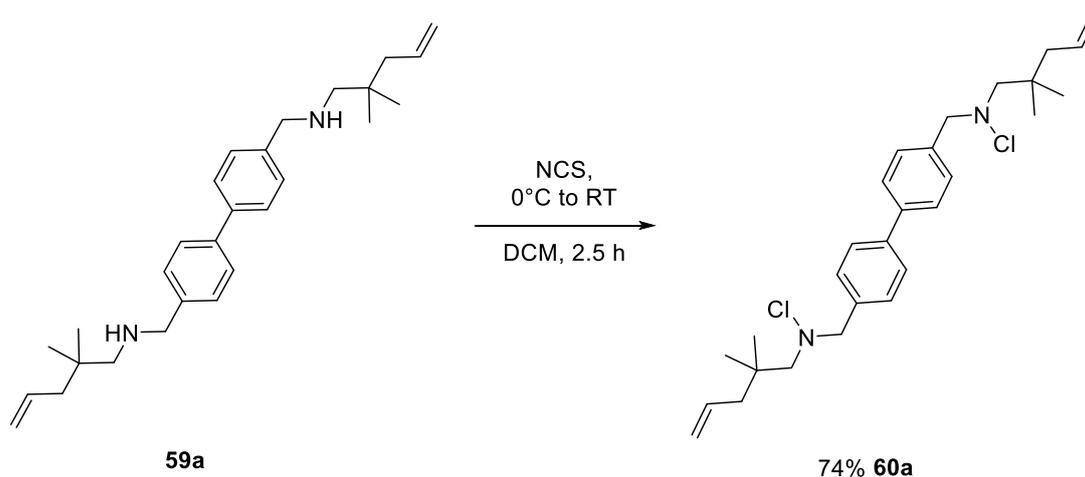
¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.41-7.37 (m, 1H, H-10, H-11, H-12, H-14, H-16, H-17, H-18, H-19), 7.28-7.16 (m, 7H, H-10, H-11, H-12, H-14, H-16, H-17, H-18, H-19), 5.83-5.56 (m, 2H, H-2 und H-27), 4.97-4.77 (m, 4H, H-1 und H-28), 3.74 (s, 2H, H-8 oder H-21), 3.62 (s, 2H, H-8 oder H-21), 2.31 (s, 2H, H-6 oder H-23), 2.15 (s, 2H, H-6 oder H-23), 1.94 (dt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H, H-3 oder H-26), 1.86 (dt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H, H-3 oder H-26), 0.81 (s, 6H, H-5 oder H-25), 0.72 (s, 6H, H-5 oder H-25).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 142.0 (C-15), 141.4 (C-13), 141.1 (C-20), 138.3 (C-20), 135.7 (C-2 oder C-27), 135.7 (C-2 oder C-27), 130.2 (C-10), 129.2 (C-11), 128.9 (C-12), 128.2 (C-14), 127.7 (C-19), 127.4 (C-18), 126.9 (C-17), 126.8 (C-116), 116.9 (C-1 oder C-28), 116.8 (C-1 oder C-28), 60.1 (C-6 oder C-23), 59.9 (C-6 oder C-23), 54.9 (C-8 oder C-21), 52.7 (C-8 oder C-21), 44.8 (C-3 oder C-26), 44.8 (C-3 oder C-26), 34.5 (C-4 oder C-23), 34.4 (C-4 oder C-23), 25.7 (c-5 oder C-25), 25.6 (c-5 oder C-25).

2.56 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-4,4'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (60a)

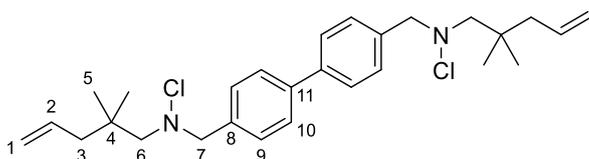


Zu einer Lösung aus 0.59 g (1.5 mmol) [1,1'-Biphenyl]-4,4'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] **59a** in 30 ml trockenem Dichlormethan wurden bei 0°C 0.47 g (2.4 eq., 3.5 mmol) NCS gegeben. Die Lösung wurde 30 Minuten bei 0° C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch mit

n-Pentan/*tert*-Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das gewünschte Produkt **60a** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

[C₂₈H₃₈Cl₂N₂, M=473.53]

Ausbeute: 0.51 g (1.1 mmol, 74%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.59-7.56 (m, 4H, H-10), 7.44-7.41 (m, 4H, H-9), 5.85-5.69 (m, 2H, H-2), 5.07-4.95 (m, 4H, H-1), 4.14 (s, 4H, H-7), 2.95 (s, 4H, H-6), 2.08 (dt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 4H, H-3), 0.96 (s, 12H-5).

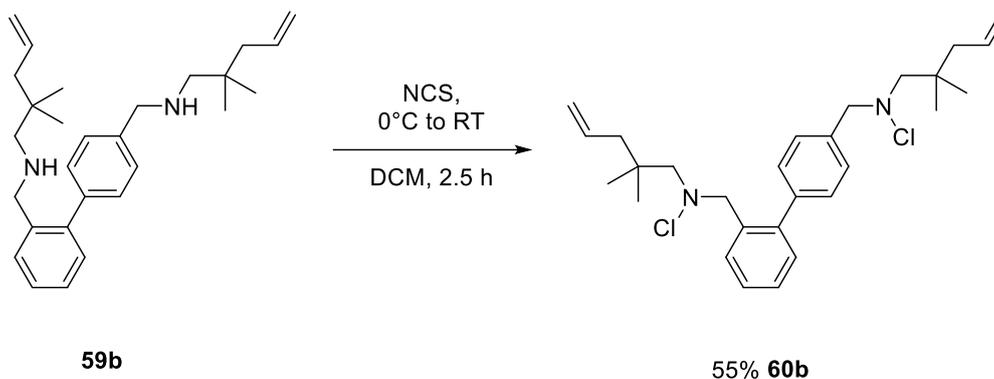
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 140.4 (C-11), 136.8 (C-8), 135.3 (C-2), 129.7 (C-9), 127.1 (C-10), 117.4 (C-1), 73.6 (C-6), 70.2 (C-7), 45.0 (C-3), 35.8 (C-4), 25.9 (C-5).

HRMS (ESI): *m/z* 473.2481 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₈H₃₉Cl₂N₂⁺: 473.2485).

VI. Experimenteller Teil

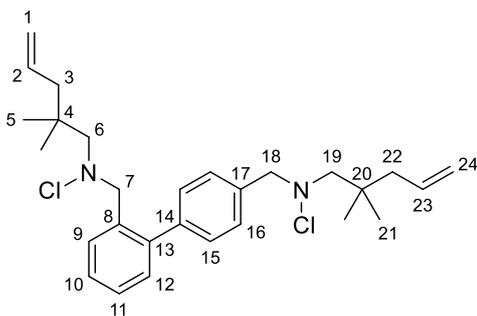
2.57 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-2,4'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (**60b**)



Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **60a** mit 0.50 g (1.2 mmol) [1,1'-Biphenyl]-2,4'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] **59b** und 0.39 g (2.3 eq., 2.9 mmol) NCS. Das gewünschte Produkt **60b** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₂₈H₃₈Cl₂N₂, M=473.53]

Ausbeute: 0.32 g (0.68 mmol, 55%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

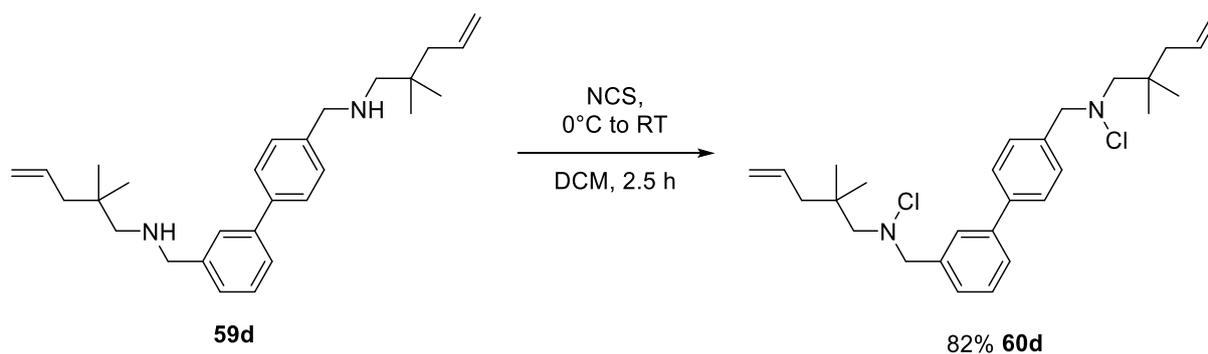
δ [ppm] = 7.65-7.60 (m, 1H, H-12), 7.41-7.29 (m, 6H, H-10, H-11, H-15 und H-16), 7.24 (dd, $J = 6.4, 1.3$ Hz, 1H, H-9), 5.89-5.58 (m, 2H, H-2 und H-23), 5.12-4.88 (m, 4H, H-1 und H-24), 4.16 (s, 2H, H-18), 4.05 (s, 2H, H-7), 2.98 (s, 2H, H-6 oder H-19), 2.81 (s, 2H, H-6 oder C-19), 2.09 (dt, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 2H, (C-3 oder C-22), 2.02-1.92 (m, 3H, C-3 oder C-22), 0.99-0.93 (m, 6H, C-5 oder C-21), 0.90-0.84 (m, 6H, C-5 oder C-22).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 142.3 (C-13), 140.7 (C-14), 136.6 (C-17), 135.3 (C-2 oder C-23), 135.3 (C-2 oder C-23), 135.0 (C-8), 130.3 (C-12), 130.2 (C-9), 129.6 (C-15), 129.0 (C-16), 127.6 (C-10 oder C-11), 127.4 (C-10 oder C-11), 117.5 (C-1 oder C-24), 117.3 (C-1 oder C-24), 73.7 (C-6 oder C-19), 73.6 (C-6 und C-19), 70.4 (C-18), 67.3 (C-7), 45.1 (C-3 oder C-22), 45.0 (C-4 oder C-22), 35.8 (C-4 oder C-20), 35.7 (C-4 oder C-20), 26.0 (C-5 oder C-21), 25.9 (C-5 oder C-21).

HRMS (ESI): *m/z* 473.2474 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₈H₃₉Cl₂N₂⁺: 473.2485).

2.58 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-3,4'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (60d)

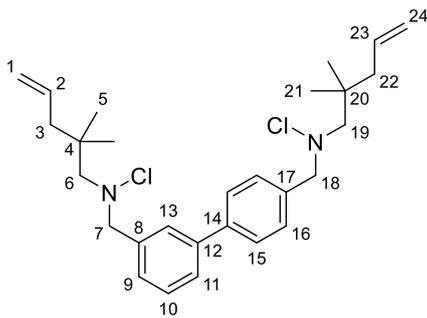


Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **60a** mit 0.80 g (2.0 mmol) [1,1'-Biphenyl]-3,4'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] **59d** und 0.61 g (2.3 eq., 4.6 mmol) NCS. Das gewünschte Produkt **60d** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₂₈H₃₈Cl₂N₂, M=473.53]

Ausbeute: 0.77 g (1.6 mmol, 82%)

VI. Experimenteller Teil



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

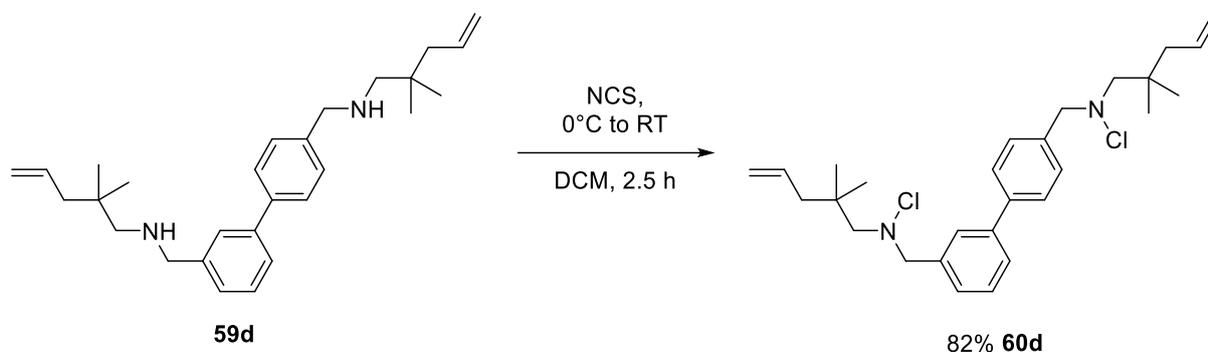
δ [ppm] = 7.66 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H, H-11), 7.43-7.33 (m, 5H, H-13, H-15 und H-16), 7.32-7.22 (m, 2H, H-9 und H-10), 5.83-5.63 (m, 2H, H-2 und H-23), 5.06-4.91 (m, 4H, H-1 und H-24), 4.16 (s, 2H, H-18), 4.10 (s, 2H, H-7), 2.97 (s, 2H, H-19), 2.82 (s, 2H, H-6), 2.08 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H, H-3 und H-22), 2.00 (dt, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H, H-3 und H-22), 0.96 (s, 6H, H-5 und H-21), 0.88 (s, 6H, H-5 und H-21).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 142.3 (C-12), 141.1 (C-12), 137.5 (C-17), 135.3 (C-2 oder C-23), 135.3 (C-2 oder C-23), 135.1 (C-8), 130.5 (C-15), 130.2 (C-9 oder C-11), 130.1 (C-9 oder C-11), 129.1 (C-10), 128.2 (C-13), 127.6 (C-16), 117.5 (C-1 oder C-24), 117.3 (C-1 oder C-24), 73.6 (C-6 oder C-19), 73.6 (C-6 oder C-19), 70.5 (C-18), 67.3 (C-7), 45.1 (C-3 oder C-22), 45.0 (C-3 oder C-22), 35.8 (C-4 oder C-20), 35.7 (C-4 oder C-20), 26.0 (C-5 oder C-21), 26.0 (C-5 oder C-21).

HRMS (ESI): m/z 473.2479 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₈H₃₉Cl₂N₂⁺: 473.2485).

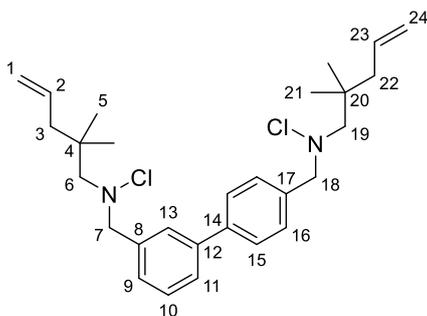
2.59 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-3,4'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (**60d**)



Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **60a** mit 0.80 g (2.0 mmol) [1,1'-Biphenyl]-3,4'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] **59d** und 0.61 g (2.3 eq., 4.6 mmol) NCS. Das gewünschte Produkt **60d** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₂₈H₃₈Cl₂N₂, M=473.53]

Ausbeute: 0.77 g (1.6 mmol, 82%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.66 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H, H-11), 7.43-7.33 (m, 5H, H-13, H-15 und H-16), 7.32-7.22 (m, 2H, H-9 und H-10), 5.83-5.63 (m, 2H, H-2 und H-23), 5.06-4.91 (m, 4H, H-1 und H-24), 4.16 (s, 2H, H-18), 4.10 (s, 2H, H-7), 2.97 (s, 2H, H-19), 2.82 (s, 2H, H-6), 2.08 (dt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H, H-3 und H-22), 2.00 (dt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H, H-3 und H-22), 0.96 (s, 6H, H-5 und H-21), 0.88 (s, 6H, H-5 und H-21).

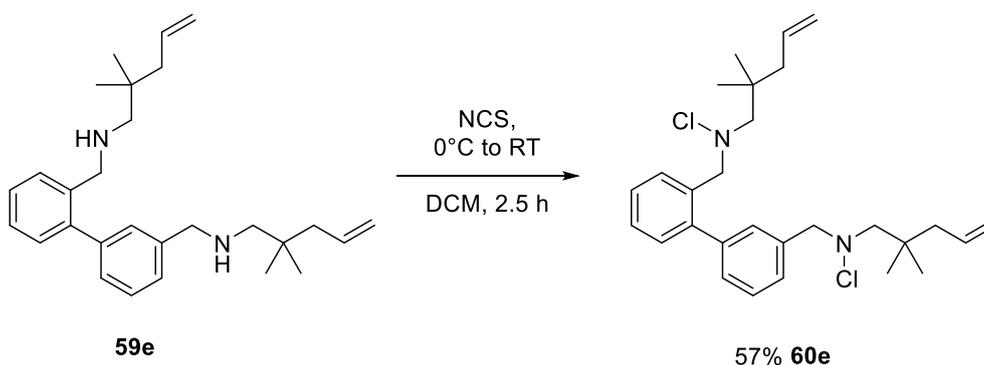
VI. Experimenteller Teil

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 142.3 (C-12), 141.1 (C-12), 137.5 (C-17), 135.3 (C-2 oder C-23), 135.3 (C-2 oder C-23), 135.1 (C-8), 130.5 (C-15), 130.2 (C-9 oder C-11), 130.1 (C-9 oder C-11), 129.1 (C-10), 128.2 (C-13), 127.6 (C-16), 117.5 (C-1 oder C-24), 117.3 (C-1 oder C-24), 73.6 (C-6 oder C-19), 73.6 (C-6 oder C-19), 70.5 (C-18), 67.3 (C-7), 45.1 (C-3 oder C-22), 45.0 (C-3 oder C-22), 35.8 (C-4 oder C-20), 35.7 (C-4 oder C-20), 26.0 (C-5 oder C-21), 26.0 (C-5 oder C-21).

HRMS (ESI): m/z 473.2479 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₈H₃₉Cl₂N₂⁺: 473.2485).

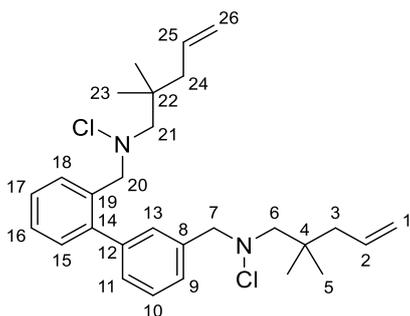
2.60 Darstellung von [1,1'-Biphenyl]-2,3'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (60e)



Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **60a** mit 1.35 g (3.34 mmol) [1,1'-Biphenyl]-2,3'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] **59e** und 1.02 g (2.3 eq., 7.64 mmol) NCS. Das gewünschte Produkt **60e** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₂₈H₃₈Cl₂N₂, M=473.53]

Ausbeute: 0.90 g (1.9 mmol, 57%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.62-7.58 (m, 3H, H-9, H-10 und H-13), 7.56-7.53 (m, 1H, H-17), 7.45 (m, 2H, H-11 und H-15), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-18), 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-16), 5.86-5.72 (m, 2H, H-2 und H-25), 5.07-4.97 (m, 4H, H-1 und H-26), 4.18 (s, 2H, H-20), 4.16 (s, 2H, H-7), 2.97 (s, 4H, H-6), 2.96 (s, 2H, H-21), 2.14-2.03 (m, 4H, H-3 und H-24), 0.98 (s, 6H, H-5 und H-23), 0.97 (s, 6H, H-5 und H-23).

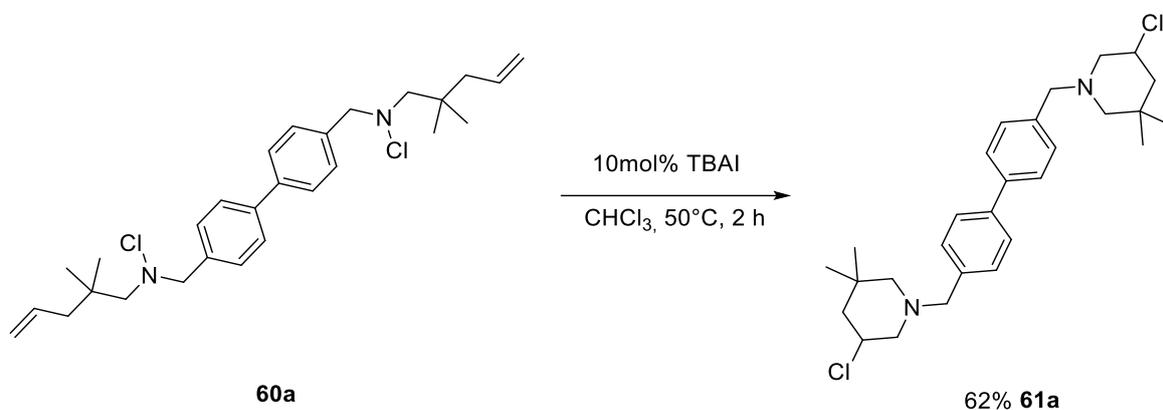
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 140.9 (C-14), 140.5 (C-12), 138.1 (C-19), 136.8 (C-8), 135.2 (C-2 oder C-25), 135.2 (C-2 oder C-25), 129.6 (C-11 oder C-15), 129.6 (C-11 oder C-15), 128.8 (C-18), 128.1 (C-16), 128.0 (C-9 oder C-10 oder C-13), 127.9 (C-9 oder C-10 oder C-13), 127.1 (C-9 oder C-10 oder C-13), 126.6 (C-17), 117.4 (C-1 oder C-26), 117.4 (C-1 oder C-26), 73.5 (C-21), 73.4 (C-6), 70.5 (C-20), 70.1 (C-7), 44.9 (C-3 oder C-24), 44.9 (C-3 oder C-24), 35.7 (C-4 oder C-22), 35.7 (C-4 oder C-22), 25.9 (C-5 oder C-23), 25.9 (C-5 oder C-23).

HRMS (ESI): m/z 473.2479 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₈H₃₉Cl₂N₂⁺: 473.2485).

VI. Experimenteller Teil

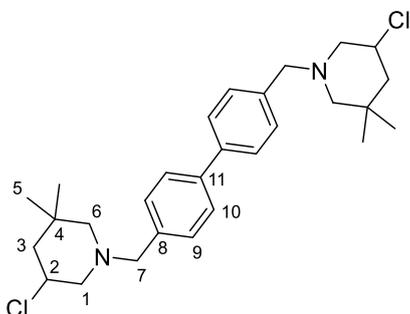
2.61 Darstellung von 1,1'-[1,1'-Biphenyl]-4,4'-diyl-bis(methylen)-[5-chlor-3,3-dimethylpiperidin] (61a)



Zu einer Lösung aus 0.45 g (0.95 mmol) [1,1'-Biphenyl]-4,4'-bis[*N*-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] **60a** in 30 ml trockenem Chloroform wurde 35 mg (10mol%, 0.10 mmol) TBAI zu gegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 h auf 50°C erhitzt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das gewünschte Produkt **61a** konnte als farbloser Feststoff erhalten werden.

[C₂₈H₃₈Cl₂N₂, M=473.53]

Ausbeute: 0.28 g (0.59 mmol, 62%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H, H-10), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H, H-9), 4.22-4.04 (m, 2H, H-2), 3.67-3.43 (m, 4H, H-7), 3.20 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 2H, H-1), 2.43 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H, H-6), 2.03 (t, *J* = 10.6 Hz, 2H, H-3), 1.99-1.91 (m, 2H, H-1), 1.78 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H, H-6), 1.37 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H, H-3), 1.08 (s, 6H, H-5), 0.91 (s, 6H, H-5).

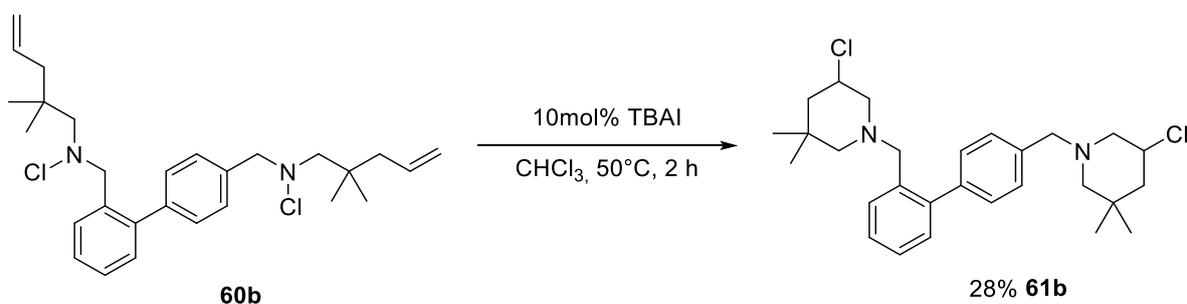
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 139.9 (C-11), 137.7 (C-8), 129.2 (C-9), 127.0 (C-10), 64.8 (C-6), 62.2 (C-1 oder C-7), 62.1 (C-1 oder C-7), 54.4 (C-2), 48.6 (C-3), 33.6 (C-4), 29.4 (C-5), 25.3 (C-5).

HRMS (ESI): *m/z* 473.2483 [M+H⁺] (berechnet für C₂₈H₃₉Cl₂N₂⁺: 473.2485).

m/z 495.2298 [M+Na⁺] (berechnet für C₂₈H₃₈Cl₂N₂Na⁺: 495.2304).

2.62 Darstellung von 1,1'-[1,1'-Biphenyl]-2,4'-diyl-bis(methylen)bis-[5-chlor-3,3-dimethylpiperidin] (61b)

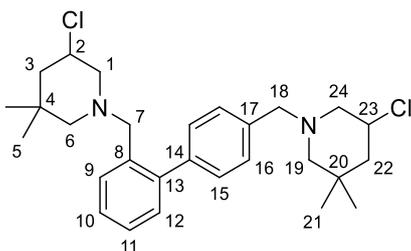


Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **61a** mit 0.32 g (0.68 mmol) [1,1'-Biphenyl]-2,4'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] **60b** und 25 mg (10mol%, 0.07 mmol) TBAI. Das gewünschte Produkt **61b** wurde als farbloses Öl erhalten werden.

[C₂₈H₃₈Cl₂N₂, M=473.53]

Ausbeute: 0.09 g (0.2 mmol, 28%)

VI. Experimenteller Teil



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

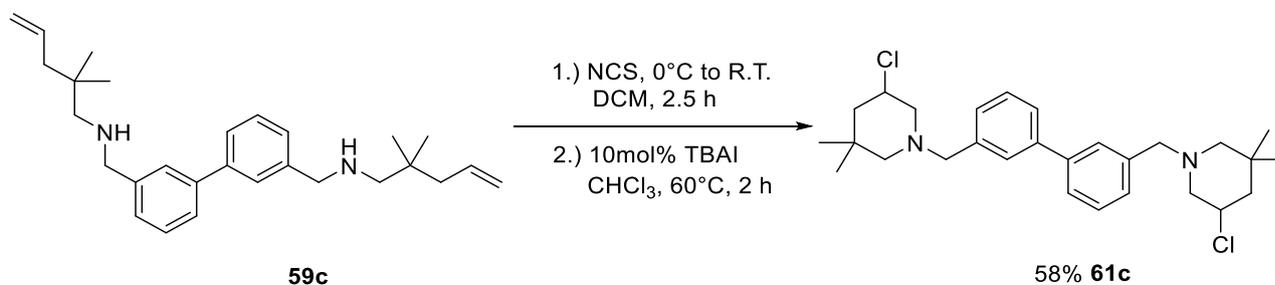
δ [ppm] = 7.53-7.43 (m, 1H, H-12), 7.38-7.30 (m, 6H, H-9, H-11, H-15, H-16), 7.29-7.26 (m, 1H, H-10), 4.22-4.08 (m, 1H, H-2 oder H-23), 4.06-3.92 (m, 1H, H-2 oder H-23), 3.64-3.48 (m, 2H, H-18), 3.41 (qd, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 2H, H-7), 3.21 (dd, $J = 10.7, 4.3$ Hz, 1H, H-1 oder H-24), 3.09 (dt, $J = 9.7, 4.5$ Hz, 1H, H-1 oder H-24), 2.46 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-6 oder H-19), 2.30 (dt, $J = 11.1, 1.8$ Hz, 1H, H-6 oder H-19), 2.04 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-3 oder H-22), 2.00-1.93 (m, 1H, H-1 oder H-24), 1.92-1.84 (m, 2H, H-1 oder H-2 oder H-22 oder H-24), 1.81 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, H-6 oder H-19), 1.70 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-6 oder H-19), 1.38 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-3 oder H-22), 1.30 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-3 oder H-22), 1.10 (s, 3H, H-5 oder H-21), 0.98 (d, $J = 3.4$ Hz, 3H, H-5 oder H-21), 0.92 (s, 3H, H-5 oder H-21), 0.86 (s, 9 3H, H-5 oder H-21).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 142.6 (C-13), 140.3 (C-14), 137.3 (C-17), 135.8 (C-8), 130.4 (C-10), 130.2 (C-9), 130.1 (C-12), 129.4 (C-15), 128.2 (C-16), 127.1 (C-11), 64.9 (C-6 oder C-19), 64.9 (C-6 oder C-19), 62.2 (C-7 oder C-18), 59.9 (C-7 oder C-18), 54.4 (C-2 oder C-23), 54.4 (C-2 oder C-23), 48.5 (C-3 oder C-22), 48.5 C-3 oder C-22), 33.6 (C-4 oder C-20), 33.5 (C-4 oder C-20), 29.5 (C-5 oder C-21), 29.4 (C-5 oder C-21), 25.3 (C-5 oder C-21), 25.3 (C-5 oder C-21).

HRMS (ESI): m/z 473.2479 [M+H⁺] (berechnet für C₂₈H₃₉Cl₂N₂⁺: 473.2485).

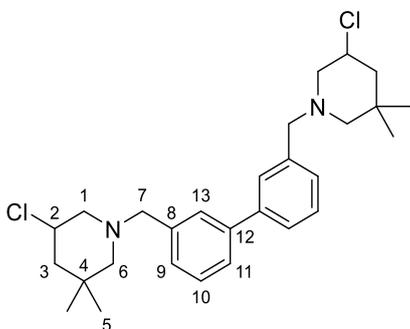
2.63 Darstellung von 1,1'-[1,1'-Biphenyl]-3,3'-diyl-bis(methylen)-[5-chlor-3,3-dimethylpiperidin] (**61c**)



Zu einer Lösung aus 0.32 g (0.79 mmol) [1,1'-Biphenyl]-2,4'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] **59c** in 20 ml trockenem Dichlormethan wurden bei 0°C 0.24 g (2.3 eq., 1.8 mmol) NCS gegeben. Die Lösung wurde 30 Minuten bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in 15 ml trockenem Chloroform aufgenommen und mit 11 mg (10mol%, 0.03 mmol) TBAI versetzt. Die Reaktionslösung wurde 2 h auf 60°C erhitzt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das gewünschte Produkt **61c** wurde als gelbliches Öl erhalten.

[C₂₈H₃₈Cl₂N₂, M=473.53]

Ausbeute: 0.08 g (0.2 mmol, 22%)



VI. Experimenteller Teil

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

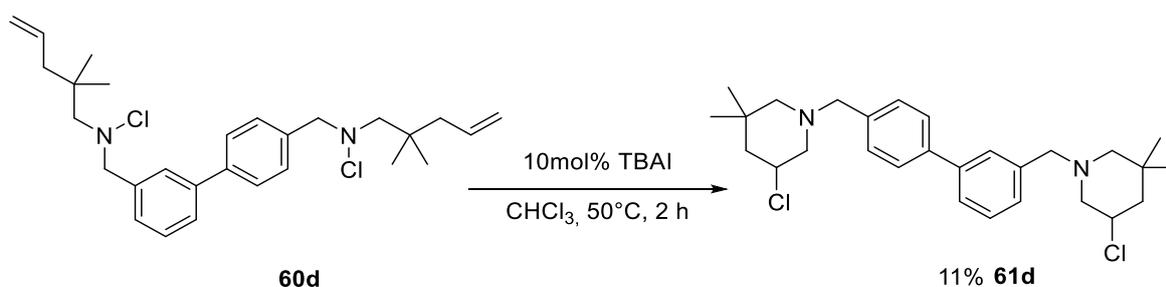
δ [ppm] = 7.54 (s, 2H, H-13), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 2H, H-11), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-10), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H-9), 4.24-4.01 (m, 2H, H-2), 3.71-3.45 (m, 4H, H-7), 3.21 (dd, J = 11.0, 4.4 Hz, 2H, H-1), 2.44 (d, J = 11.0 Hz, 2H, H-6), 2.05 (t, J = 10.6 Hz, 2H, H-3), 1.99-1.90 (m, 2H, H-1), 1.79 (d, J = 11.1 Hz, 2H, H-6), 1.37 (t, J = 12.4 Hz, 2H, H-3), 1.09 (s, 6H, H-5), 0.90 (s, 6H, H-5).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 141.3 (C-12), 139.3 (C-8), 128.8 (C-10), 127.7 (C-9), 127.5 (C-13), 126.0 (C-11), 64.7 (C-6), 62.5 (C-1 oder C-7), 62.1 (C-1 oder C-7), 54.4 (C-2), 48.5 (C-3), 33.6 (C-4), 29.4 (C-5), 25.3 (C-5).

HRMS (ESI): m/z = 473.2487 [M+H⁺] (berechnet für C₂₈H₃₉Cl₂N₂⁺ = 473.2485).

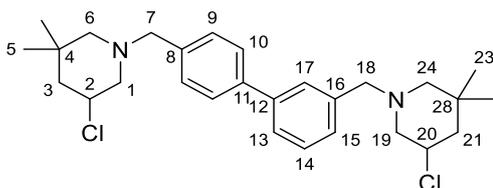
2.64 Darstellung von 1,1'-[1,1'-Biphenyl]-3,4'-diyl-bis(methylen)bis-[5-chlor-3,3-dimethylpiperidin] (61d)



Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **61a** mit 0.36 g (0.76 mmol) [1,1'-Biphenyl]-3,4'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] **60d** und 28 mg (10mol%, 0.08 mmol) TBAI. Das gewünschte Produkt **61d** wurde als gelbliches Öl erhalten.

[C₂₈H₃₈Cl₂N₂, M=473.53]

Ausbeute: 0.04 g (0.08 mmol, 11%)

**¹H-NMR** (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.58-7.52 (m, 3H, H-9 und H-15), 7.50 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H, H-14), 7.39 (dd, $J = 8.1, 6.6$ Hz, 3H, H-10 und H-13), 7.29 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-17), 4.23-4.05 (m, 2H, H-2 und H-20), 3.67-3.45 (m, 4H, H-7 und H-18), 3.27-3.16 (m, 2H, H-1 und H-19), 2.44 (dd, $J = 11.4, 2.2$ Hz, 2H, H-6 und H-24), 2.04 (td, $J = 10.6, 4.3$ Hz, 2H, H-3 und H-21), 2.00-1.91 (m, 2H, H-1 und H-19), 1.79 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H, H-6 und H-24), 1.37 (t, $J = 12.2$ Hz, 2H, H-3 und H-21), 1.09 (s, 6H, H-5 und H-23), 0.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 6H, H-5 und H-23).

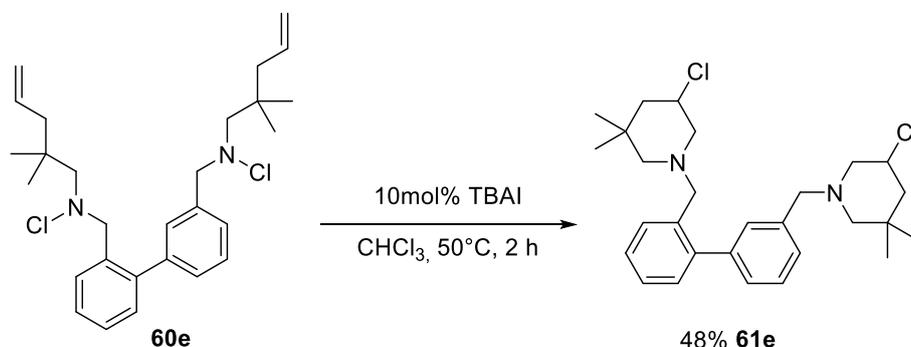
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 141.1 (C-11), 140.1 (C-12), 139.3 (C-16), 137.9 (C-8), 129.3 (C-10), 128.9 (C-13), 127.7 (C-15), 127.5 (C-14), 127.2 (C-9), 126.0 (C-17), 64.8 (C-6 oder C-24), 64.8 (C-6 oder C-24), 62.6 (C-1 oder C-7), 62.2 (C-1 oder C-7), 54.5 (C-2 oder C-20), 54.5 (C-2 oder C-20), 48.6 (C-3 oder C-21), 48.6 (C-3 oder C-21), 33.6 (C-4 oder C-28), 33.6 (C-4 oder C-28), 29.5 (C-5 oder C-23), 25.4 (C-5 oder C-23).

HRMS (ESI): $m/z = 473.2488$ [$M+H^+$] (berechnet für $C_{28}H_{39}Cl_2N_2^+ = 473.2485$).

VI. Experimenteller Teil

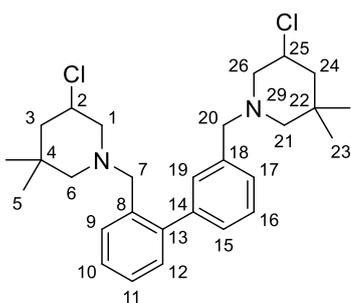
2.65 Darstellung von 1,1'-[1,1'-Biphenyl]-2,3'-diyl-bis(methylen)-[5-chlor-3,3-dimethylpiperidin] (61e)



Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **61a** mit 0.30 g (0.64 mmol) [1,1'-Biphenyl]-2,3'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] **60e** und 22 mg (10mol%, 0.06 mmol) TBAI. Das gewünschte Produkt **61e** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₂₈H₃₈Cl₂N₂, M=473.53]

Ausbeute: 0.14 g (0.30 mmol, 48%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.51 (dt, $J = 6.5, 1.7$ Hz, 1H, H-9, H-10, H-11, H-12, H-15, H-16, H-17, H-19), 7.35-7.23 (m, 7H, H-9, H-10, H-11, H-12, H-15, H-16, H-17, H-19), 4.17-4.05 (m, 1H, H-2 oder H-25), 4.05-3.93 (m, 1H, H-2 oder H-25), 3.62-3.47 (m, 2H, H-7 oder H-20), 3.47-3.34 (m, 2H, H-7 oder H-20), 3.26-3.14 (m, 1H, H-1 oder H-26), 3.12-2.99 (m, 1H, H-1 oder H-26), 2.49-2.38 (m, 1H, H-6 oder H-21), 2.31 (dq, $J = 11.1, 1.9$ Hz, 1H, H-6 oder H-21), 2.01 (td, $J = 10.6, 3.1$ Hz, 1H, H-1 oder H-26), 1.98-1.83 (m, 3H, H-1 oder H-3 oder H-24 oder H-26), 1.80 (dd, $J = 11.1, 3.2$ Hz,

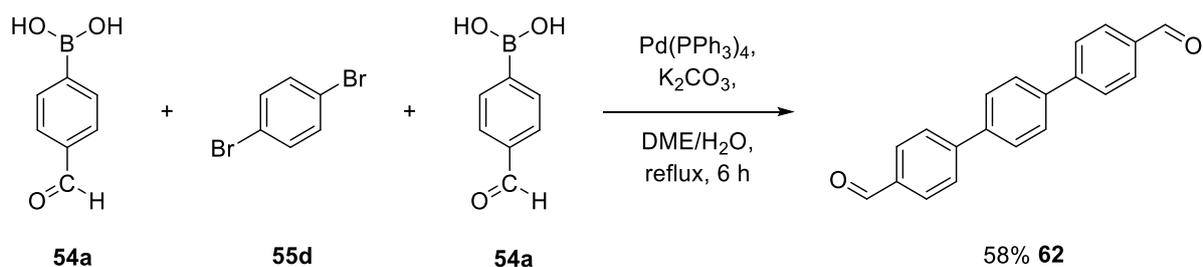
1H, H-6 oder H-21), 1.68 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-6 oder H-21), 1.37 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-3 oder H-24), 1.30 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-3 oder H-24), 1.06 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H, H-5 oder H-23), 0.98 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H, H-5 oder H-23), 0.91 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H, H-5 oder H-23), 0.85 (s, 3H, H-5 oder H-23).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 142.6 (C-13), 141.6 (C-14), 138.3 (C-8), 135.8 (C-18), 130.3 (C-12), 123.0 (C-15), 129.7 (C-19), 128.3 (C-9), 128.0 (C-17), 127.4 (C-10), 127.3 (C-11), 127.0 (C-16), 64.9 (C-6 oder C-21), 64.8 (C-6 oder C-21), 62.5 (C-7 oder C-20), 62.1 (C-1 oder C-26), 61.7 (C-1 oder C-26), 59.7 (C-7 oder C-20), 54.4 (C-2 oder C-25), 54.4 (C-2 oder C-25), 48.5 (C-3 oder C-24), 48.5 (C-3 oder C-24), 33.5 (C-4 oder C-22), 33.5 (C-4 oder C-22), 29.4 (C-5 oder C-23), 25.3 (C-5 oder C-23).

HRMS (ESI): $m/z = 473.2486$ [$\text{M}+\text{H}^+$] (berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{Cl}_2\text{N}_2^+ = 473.2485$).

2.66 Darstellung von [1,1':4',1''-Terphenyl]-4,4''-dicarboxaldehyd (**62**)

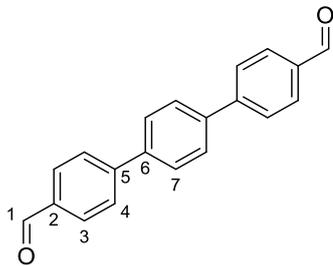


Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **56a** mit 2.56 g (2.0 eq., 17.1 mmol) 4-Formylphenylboronsäure **54a**, 2.00 g (8.48 mmol) 1,4-Dibrombenzol **55d** und 0.99 g (10mol%, 0.86 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0). Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit TBME/*n*-Pentan (2:3) gereinigt. Das Produkt **62** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

[$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_2$, $M=286.33$]

VI. Experimenteller Teil

Ausbeute: 1.43 g (4.99 mmol, 58%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 200.1 MHz):

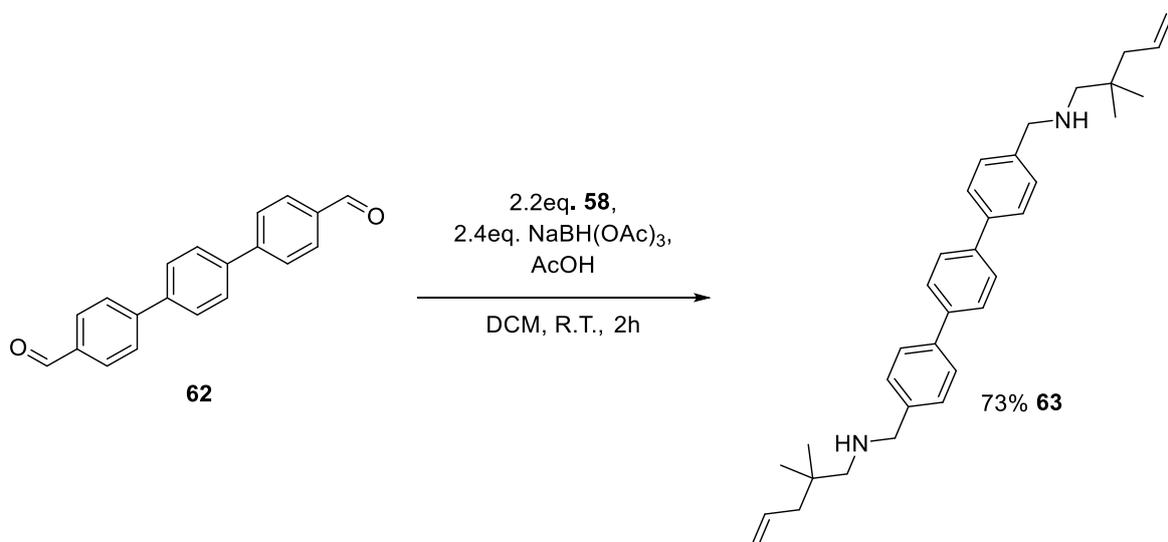
δ [ppm] = 10.08 (s, 1H, H-1), 8.05-7.95 (m, 2H, H-4), 7.86-7.77 (m, 2H, H-3), 7.77 (s, 2H, H-7).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 192.0 (C-1), 146.4 (C-5), 139.9 (C-6), 135.6 (C-2), 130.5 (C-4), 128.1 (C-7), 127.8 (C-3).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[44]

2.67 Darstellung von [1,1':4',1''-Terphenyl]-4,4''-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (**63**)

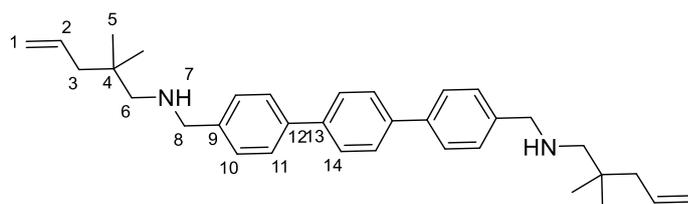


Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **59a** mit 1.10 g (3.84 mmol) von [1,1':4',1''-Terphenyl]-4,4''-dicarboxaldehyd **62**, 0.91 g (2.1 eq., 8.0 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin **58**, 2.04 g (2.5 eq., 9.62 mmol) NaBH(OAc)₃ und 0.46 ml (2.1 eq., 8.1 mmol) konz.

Essigsäure. Das Rohprodukt **63** wurde ohne weitere Aufreinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

[C₃₄H₄₄N₂, M=480.74]

Ausbeute: 1.34 g (2.79 mmol, 73%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

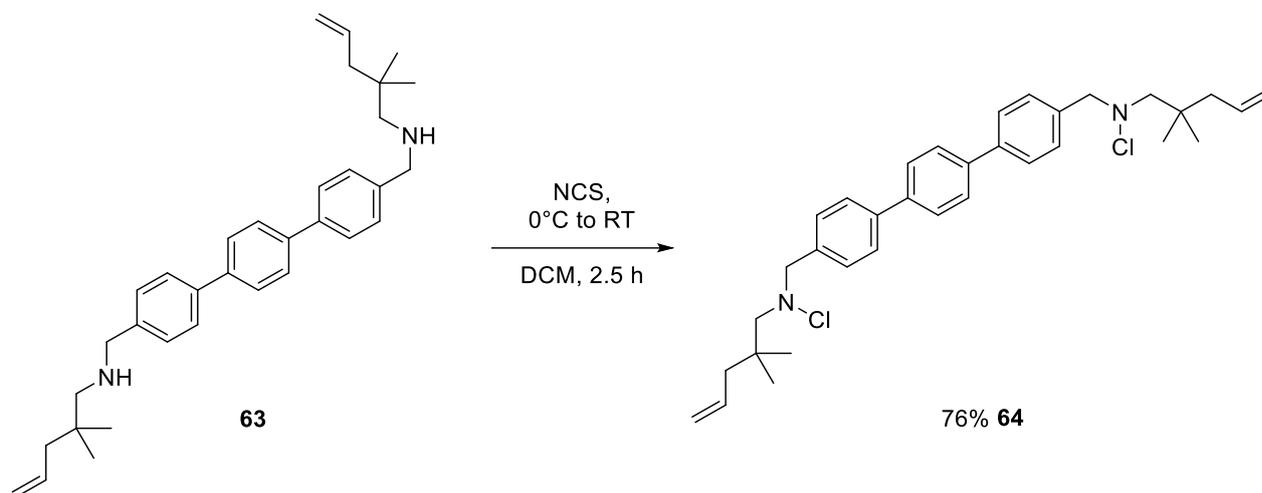
δ [ppm] = 7.68 (s, 4H, H-10), 7.61 (d, 4H, H-11), 7.44 (d, 4H, H-14), 5.91-5.74 (m, 2H, H-2), 5.09-4.99 (m, 4H, H-1), 3.86 (s, 4H, H-8), 2.42 (s, 4H, H-6), 2.06 (dt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 4H, H-3), 0.93 (s, 12H, H-5).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 139.9 (C-9 oder C-10), 139.9 (C-9 oder C-10), 139.4 (C-13), 135.7 (C-2), 128.6 (C-14), 127.5 (C-10), 127.1 (C-11), 117.0 (C-1), 59.8 (C-6), 54.5 (C-8), 44.8 (C-3), 34.5 (C-4), 25.7 (C-5).

VI. Experimenteller Teil

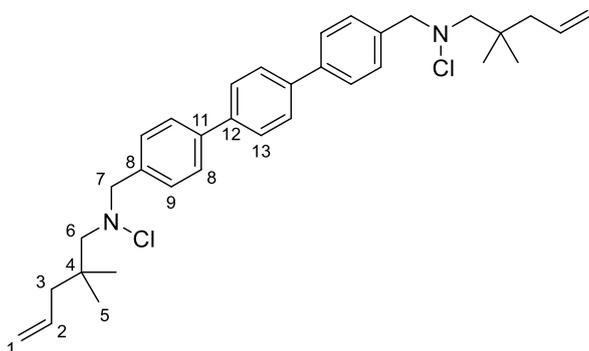
2.68 Darstellung von [1,1':4',1''-Terphenyl]-4,4'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] (**64**)



Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **60a** mit 0.80 g (1.7 mmol) [1,1'-Biphenyl]-2,3'-bis[2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] **63** und 0.51 g (2.3 eq., 3.8 mmol) NCS. Das gewünschte Produkt **64** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₃₄H₄₂Cl₂N₂, M=549.62]

Ausbeute: 0.69 g (1.3 mmol, 76%)



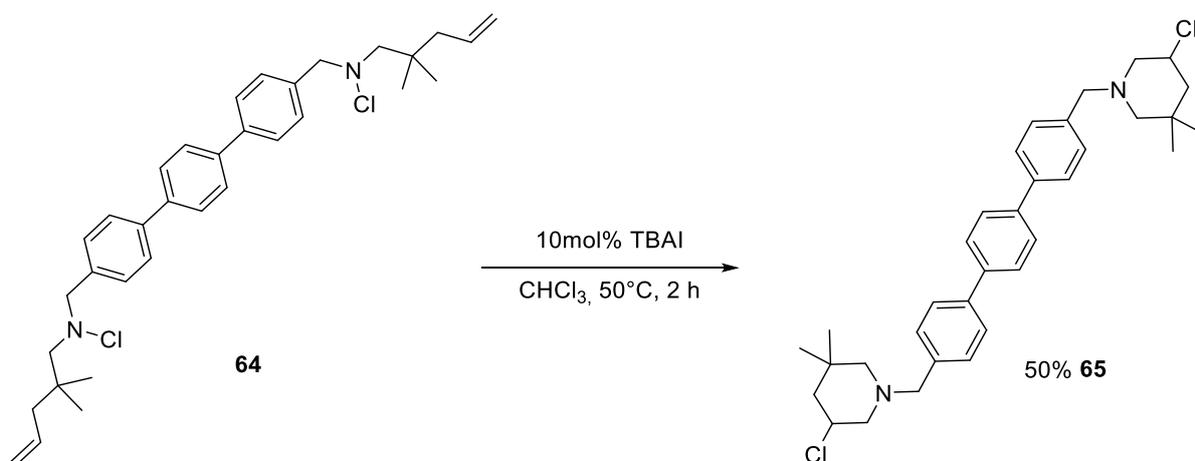
¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.69 (s, 4H, H-13), 7.67-7.61 (m, 4H, H-9), 7.50-7.44 (m, 4H, H-10), 5.87-5.71 (m, 2H, H-2), 5.07-5.00 (m, 4H, H-1), 4.17 (s, 4H, H-7), 2.98 (s, 4H, H-6), 2.11 (dt, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 4H, H3), 0.98 (s, 12H, H-5).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 140.3 (C-11 oder C-12), 139.9 (C-11 oder C-12), 136.9 (C-8), 135.4 (C-2), 129.8 (C-10), 127.6 (C-13), 127.1 (C-9), 117.5 (C-1), 73.6 (C-6), 70.3 (C-7), 45.0 (C-3), 35.8 (C-4), 26.0 (C-5).

2.69 Darstellung von [1,1':4',1''-Terphenyl]-4,4''-diyl-bis(methylen)-bis-[5-chlor-3,3-dimethylpiperidin (65)]

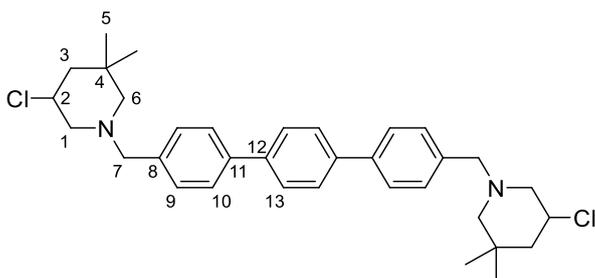


Die Durchführung erfolgte analog zu der Vorschrift von **61a** mit 0.50 g (0.91 mmol) [1,1':4',1''-Terphenyl]-4,4'-bis[N-chloro-2,2-dimethylpent-4-en-1-amin] **64** und 33 mg (10mol%, 0.09 mmol) TBAI. Das gewünschte Produkt **65** wurde als beiger Feststoff erhalten.

[C₃₄H₄₂Cl₂N₂, M=549.62]

Ausbeute: 0.25 g (0.45 mmol, 50%)

VI. Experimenteller Teil



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

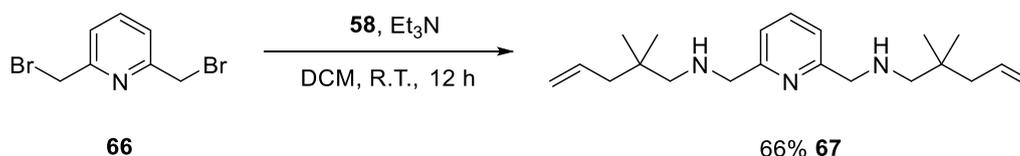
δ [ppm] = 7.69 (s, 4H, H-13), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H, H-10), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 4H, H-9), 4.24-4.05 (m, 2H, H-2), 3.55 (dd, 4H, H-7), 3.21 (dd, $J = 10.9, 4.4$ Hz, 2H, H-1), 2.45 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H, H-6), 2.04 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H, H-3), 2.01-1.92 (m, 2H, H-1), 1.80 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H, H-6), 1.38 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H, H-3), 1.10 (s, 6H, H-5), 0.92 (s, 6H, H-5).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 139.9 (C-11), 139.6 (C-12), 137.9 (C-8), 129.3 (C-9), 127.5 (C-13), 127.0 (C-10), 64.7 (C-6), 62.1 (C-1 oder C-7), 62.1 (C-1 oder C-7), 54.4 (C-2), 48.5 (C-3), 33.6 (C-4), 29.4 (C-5), 25.3 (C-5).

HRMS (ESI): m/z 513.3026 [M+H⁺] (berechnet für C₃₄H₄₂Cl₂N₂⁺: 513.3031) (Aziridiniumion).

2.70 Darstellung von 2,6-Bis((2,2-dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)-pyridin (67)

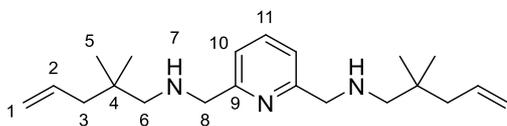


In 40 ml trockenem DCM wurden 1.00 g (3.77 mmol) 2,6-Bis(bromomethyl)pyridin **66** vorgelegt. Im Anschluss wurden bei 0°C langsam 0.94 g (2,2eq., 8.3 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin **58** und 0.84 g (2.2 eq., 8.3 mmol) Triethylamin zu der Lösung zu getropft. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 12 h gerührt und anschließend mit 30 ml

Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Produkt **67** konnte als hell-gelbes Öl erhalten werden.

[C₂₁H₃₅N₃, M=329.53]

Ausbeute: 0.82 g (2.5 mmol, 66%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

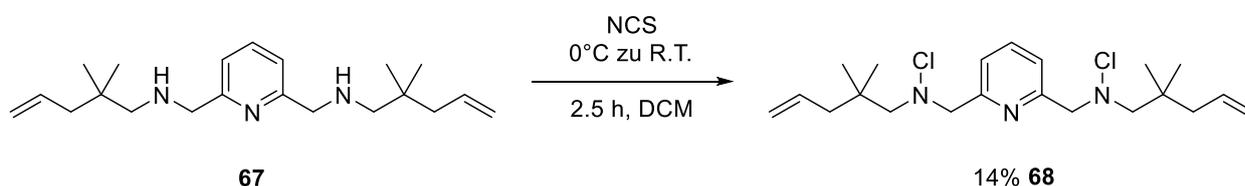
δ [ppm] = 7.65-7.50 (m, 1H, H-11), 7.25-7.13 (m, 2H, H-10), 5.88-5.72 (m, 2H, H-2), 5.07-4.94 (m, 4H, H-1), 3.87 (s, 4H, H-8), 2.38 (s, 4H, H-6), 2.07-1.98 (m, 4H, H-3), 1.80 (s, 2H, H-7), 0.90 (s, 12H, H-5).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 159.9 (C-9), 136.8 (C-11), 135.7 (C-2), 120.3 (C-10), 117.0 (C-1), 60.2 (C-8), 56.1 (C-6), 44.8 (C-3), 34.5 (C-4), 25.6 (C-5).

HRMS (ESI): *m/z* 330.2908 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₁H₃₆N₃⁺: 330.2904).

2.71 Darstellung von 2,6-bis((Chlor(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)methyl)-pyridin (**68**)

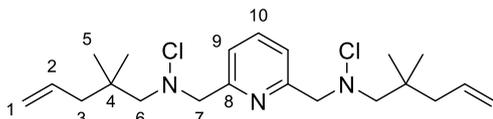


VI. Experimenteller Teil

In 20 ml trockenem Dichlormethan wurden 0.80 g (2.4 mmol) **67** vorgelegt. Im Anschluss wurden bei 0°C langsam 0.81 g (2,5eq., 6.1 mmol) *N*-Chlorsuccinimid zu der Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 min bei 0°C und dann 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt **68** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₂₁H₃₃N₃Cl₂, M=398.42]

Ausbeute: 0.13 g (0.33 mmol, 14%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.73 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-10), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-9), 5.85-5.69 (m, 2H, H-2), 5.07-4.96 (m, 4H, H-1), 4.28 (s, 4H, H-7), 3.01 (s, 4H, H-6), 2.07 (dt, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 4H, H-3), 0.94 (s, 12H, H-5).

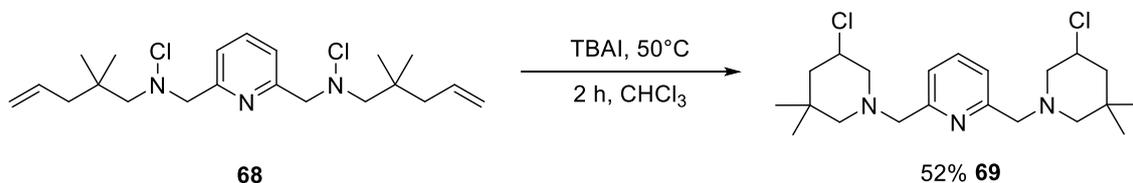
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 156.9 (C-8), 137.1 (C-10), 135.3 (C-2), 122.3 (C-9), 117.5 (C-1), 74.0 (C-6), 72.0 (C-7), 45.0 (C-3), 36.0 (C-4), 25.9 (C-5).

HRMS (ESI): *m/z* 398.2128 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₁H₃₄N₃Cl₂⁺: 398.2124).

m/z 420.1945 [M+Na]⁺ (berechnet für C₂₁H₃₃N₃Cl₂Na⁺: 420.1944).

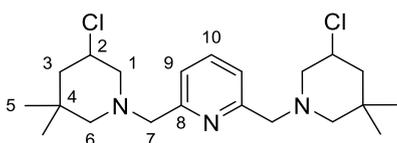
2.72 Darstellung von 2,6-bis((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1-yl) methyl)-pyridin (**69**)



In 5 ml trockenem Chloroform wurden 0.10 g (0.25 mmol) **68** vorgelegt. Im Anschluss wurden 10 mg (12mol%, 0.03 mmol) Tetrabutylammoniumiodid zu der Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei 50°C erhitzt und dann 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (3:1) gereinigt. Das Produkt **69** wurde als gelbes Öl erhalten.

[C₂₁H₃₃N₃Cl₂, M=398.42]

Ausbeute: 0.05 g (0.1 mmol, 52%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-10), 7.32 (dd, *J* = 7.7, 2.9 Hz, 2H, H-9), 4.19-4.05 (m, 2H, H-2), 3.71 (dd, *J* = 14.4, 3.2 Hz, 2H, H-7), 3.61 (dd, *J* = 14.5, 5.7 Hz, 2H, H-7), 3.20-3.12 (m, 2H, H-1), 2.46-2.35 (m, 2H, H-6), 2.13 (t, *J* = 10.7, 2H, H-1), 1.99-1.91 (m, 2H, H-3), 1.87 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H, H-6), 1.37 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H, H-3), 1.08 (s, 6H, H-5), 0.90 (s, 6H, H-5).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

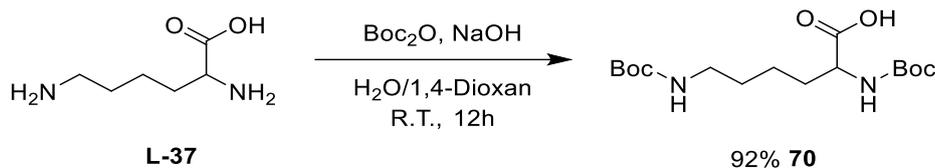
δ [ppm] = 158.5 (C-8), 137.0 (C-10), 120.9 (C-9), 64.9 (C-6), 64.1 (C-7), 62.3 (C-1), 54.2 (C-2), 48.4 (C-3), 33.6 (C-4), 29.4 (C-5), 25.3 (C-5).

VI. Experimenteller Teil

HRMS (ESI): m/z 398.2138 $[M+H]^+$ (berechnet für $C_{21}H_{34}N_3Cl_2^+$: 398.2124).

m/z 420.1958 $[M+Na]^+$ (berechnet für $C_{21}H_{33}N_3Cl_2Na^+$: 420.1944).

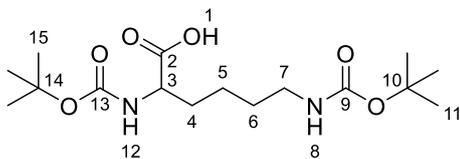
2.73 (S)-2,6-Bis(tert-butoxycarbonyl)-lysin (**70**)



Zu einer Lösung aus 5.09 g (27.9 mmol) L-Lysin monohydrat **L-37** in 100 ml Wasser/1,4-Dioxan (1:1) wurden 16.90 g (2.5 eq., 77.4 mmol) Boc_2O und 35 ml 1-molare wässrige NaOH-Lösung zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 12 h gerührt und anschließen auf ca. 50 ml eingengt. Durch Zugabe von Kaliumhydrogensulfat-Lösung (150 g/L) wird der pH-Wert der Reaktionslösung auf 1 - 2 eingestellt. Die Suspension wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **70** wurde als farbloses zähflüssiges Öl erhalten.

$[\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6, M = 346.42]$

Ausbeute: 9.89 g (28.5 mmol, 92%)



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 200.1 MHz):

δ [ppm] = 12.40 (s, 1H, H-1), 6.98 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-12), 6.76 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-8), 3.75 - 3.86 (m, 1H, H-3), 2.50-2.83 (m, 2H, H-7), 1.37 (s, 18H, H-11 und H-15), 1.14-1.68 (m, 6H, H-4, H-5, H-6).

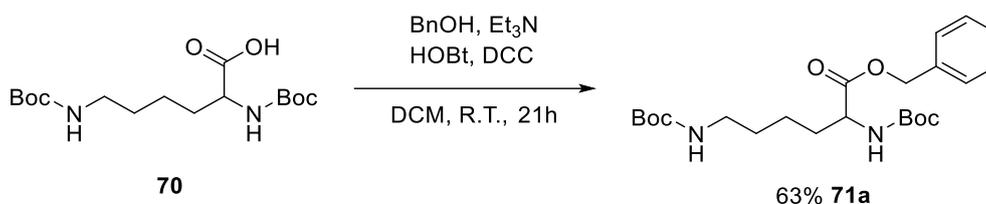
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 50.3 MHz):

δ [ppm] = 173.5 (C-2), 155.1 (C-9 und C-13), 77.4 (C-10 oder C-14), 76.8 (C-10 oder C-14), 52.9 (C-3), 40.3 (C-7), 29.9 (C-4), 28.6 (C-6), 27.7 (C-11 und C-15), 22.4 (C-5).

HRMS (ESI): m/z 369.1998 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}^+$: 369.1996).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[34]

2.74 (S)-Benzyl-2,6-bis(tert-butoxycarbonylamino)-hexanoat (71a)

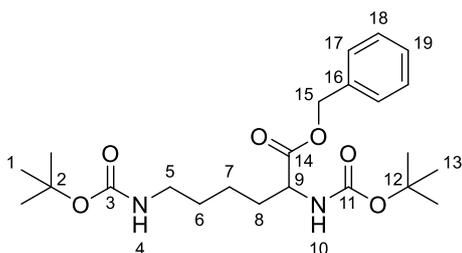


Zu einer Lösung aus 2.63 g (2.0 eq., 7.59 mmol) (S)-2,6-Bis(tert-butoxycarbonyl)-lysin **70** in 50 ml trockenem DCM wurden 0.77 g (2.0 eq., 7.6 mmol) Triethylamin und 0.41 g (1.0 eq., 3.8 mmol) Benzylalkohol zugegeben. Die Reaktionslösung wurde auf 0°C abgekühlt und 1.03 g (2.0 eq., 7.59 mmol) *N*-Hydroxybenzotriazol und 1.57 g (2.0 eq., 7.59 mmol) DCC zugegeben. Im Anschluss wurde die Lösung 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Lösung filtriert und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung, gesättigter wässriger KHSO_4 -Lösung, gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung und H_2O gewaschen. Die organische Phase wurde mit MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/Ethylacetat (1:1) aufgereinigt. Das Produkt **71a** wurde als farbloses viskoses Öl erhalten.

$[\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6, \text{M} = 436.54]$

Ausbeute: 1.05 g (2.41 mmol, 63%)

VI. Experimenteller Teil



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.42-7.29 (m, 5H, H-17, H-18 und H-19), 5.20 (d, J = 12.3 Hz, 1H, H-15), 5.16-5.02 (m, 2H, H-4, H-15 und H-16), 4.52 (s, 1H, H-4 und H-16), 4.32 (td, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H, H-9), 3.06 (q, J = 6.6 Hz, 2H, H-5), 1.81 (ddt, J = 15.1, 10.5, 5.3 Hz, 1H, H-8), 1.68-1.55 (m, 1H, H-8), 1.55-1.05 (m, 25H, H-1, H-6, H-7 und H-13).

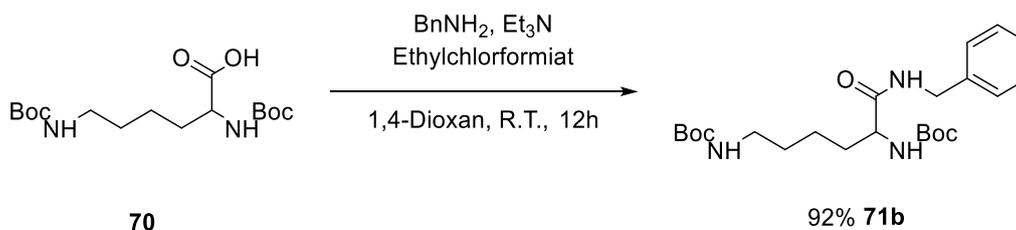
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 172.8 (C-14), 156.2 (C-3 oder C-11), 155.6 (C-3 oder C-11), 135.6 (C-16), 128.7 (C-17 oder C-18 oder C-19), 128.6 (C-17 oder C-18 oder C-19), 128.5 (C-17 oder C-18 oder C-19), 80.0 (C-2 oder C-12), 79.3 (C-2 oder C-12), 67.1 (C-15), 53.5 (C-9), 40.2 (C-5), 32.4 (C-8), 29.7 (C-6), 28.6 (C-1 oder C-13), 28.5 (C-1 oder C-13), 22.5 (C-7).

HRMS (ESI): m/z 459.2469 [M+Na]⁺ (berechnet für C₂₃H₃₆N₂O₆Na⁺: 459.2466).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[34]

2.75 (S)-Benzylamin-2,6-bis(tert-butoxycarbonylamino)-hexanoat (71b)

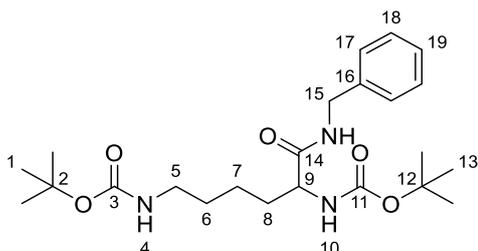


Zu einer Lösung aus 1.00 g (2.89 mmol) (S)-2,6-Bis(tert-butoxycarbonyl)-lysin **70** in 20 mL 1,4-Dioxan wurden 0.35 g (1.2 eq., 3.5 mmol) Triethylamin und 0.38 g (1.2 eq., 3.5 mmol)

Chlorameisensäureethylester zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 20 min gerührt. Im Anschluss wurden 0.37 g (1.2 eq., 3.5 mmol) Benzylamin zugetropft. Die Lösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in 30 ml Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wurde mit H₂O, 1-molarer wässrige NaOH-Lösung, H₂O, 1-molare wässriger HCl-Lösung und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/Ethylacetat (1:1) aufgereinigt. Das Produkt **71b** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

[C₂₃H₃₇N₃O₅, M = 435.57]

Ausbeute: 1.16 g (2.66 mmol, 92%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.36-7.19 (m, 5H, H-1, H-2 und H-3), 6.61 (s, 1H, H-6), 5.17 (s, 1H, H-9 oder H-17), 4.60 (s, 1H, H-9 oder H-17), 4.47-4.36 (m, 2H, H-16), 4.07 (s, 1H, H-8), 3.08 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-5), 1.93-1.79 (m, 1H, H-13), 1.72-1.57 (m, 1H, H-13), 1.53-1.45 (m, 2H, H-15), 1.41 (2 x s, 18H, H-12 und H-20), 1.39-1.30 (m, 2H, H-14).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

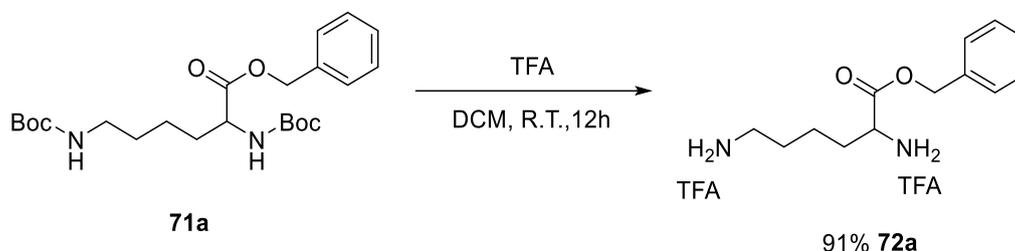
δ [ppm] = 172.2 (C-7), 156.3 (C-10 oder C-18), 156.0 (C-10 oder C-18), 138.2 (C-4), 128.8 (C-2), 127.8 (C-1), 127.6 (C-3), 80.3 (C-11 oder C-19), 79.4 (C-11 oder C-19), 54.7 (C-8), 43.6 (C-16), 40.1 (C-5), 32.0 (C-13), 29.9 (C-13), 28.6 (C-15), 28.6 (C-12 oder C-20), 28.4 (C-12 oder C-20), 22.8 (C-14).

HRMS (ESI): *m/z* 458.2623 [M+Na]⁺ (berechnet für C₂₃H₃₇N₃O₅Na⁺: 458.2625).

VI. Experimenteller Teil

2.76 Darstellung von (S)-Benzyl-2,6-diaminohexanoat

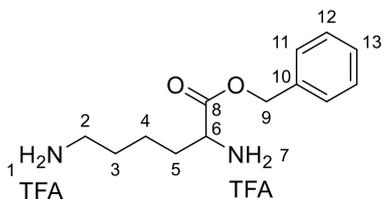
Trifluoressigsäuresalz (72a)



Eine Lösung aus 0.92 g (2.1 mmol) (S)-Benzyl-2,6-bis(tert-butoxycarbonylamino)-hexanoat **71a** in 40 ml DCM wurden bei 0 °C mit 10 ml Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **72a** wurde als gelbes Öl erhalten.

[C₁₇H₂₂F₆N₂O₆, M = 464.36]

Ausbeute: 0.89 g (1.9 mmol, 91%)



¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 8.47 (s, 2H, H-7), 7.79 (s, 2H, H-1), 7.35-7.43 (m, 5H, H-11, H-12 und H-13), 5.24 (s, 2H, H-9), 4.08-4.10 (m, 1H, H-6), 2.67 - 2.74 (m, 2H, H-2), 1.73-1.84 (m, 2H, H-5), 1.48-1.55 (m, 2H, H-3), 1.23-1.44 (m, 2H, H-4).

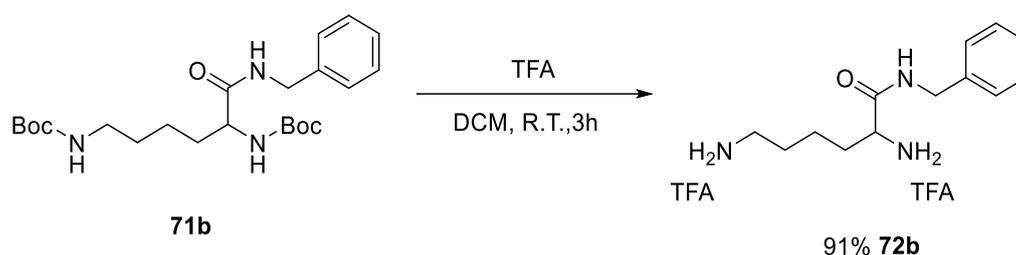
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50.3 MHz):

δ [ppm] = 168.8 (C-8), 134.6 (C-10), 128.0 (C-12), 127.9 (C-13), 127.8 (C-11), 66.6 (C-6), 51.2 (C-9), 51.2 (C-6), 40.3 (C-2), 28.9 (C-5), 25.8 (C-3), 20.7 (C-4).

HRMS (ESI): m/z 237.1598 $[M+Na]^+$ (berechnet für $C_{13}H_{21}N_2O_2^+$: 237.1598).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[34]

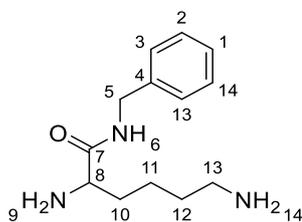
2.77 Darstellung von (*S*)-Benzylamin-2,6-diaminohexanoat Trifluoressigsäuresalz (**72b**)



Eine Lösung aus 1.00 g (2.30 mmol) (*S*)-Benzylamin-2,6-bis(tert-butoxycarbonylamino)-hexanoat **71b** in 30 mL DCM wurden bei 0°C mit 10 mL Trifluoressigsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde erneut in EtOAc aufgenommen und erneut vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **72b** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten.

$[C_{17}H_{21}F_6N_3O_3, M = 463.38]$

Ausbeute: 0.97 g (2.1 mmol, 91%)



1H -NMR (DMSO- d_6 , 400.1 MHz):

δ [ppm] = 8.95 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H, H-6), 8.19 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H, H-9 oder H-14), 7.78 (s, 3H, H-9 oder H-14), 7.44-7.12 (m, 5H, H-1, H-2 und H-3), 4.44-4.38 (m, 2H, H-13), 3.78 (q, $J = 6.0$ Hz,

VI. Experimenteller Teil

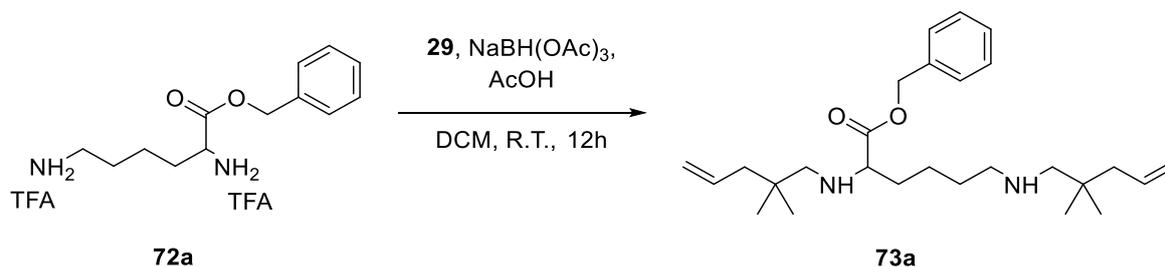
1H, H-8), 2.82-2.61 (m, 2H, H-5), 1.82-1.65 (m, 2H, H-10), 1.57-1.47 (m, 2H, H-12), 1.38-1.25 (m, 2H, H-11).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100.6 MHz):

δ [ppm] = 168.4 (C-7), 138.5 (C-4), 128.4 (C-2), 127.5 (C-1), 127.2 (C-3), 52.1 (C-8), 42.4 (C-13), 38.5 (C-5), 30.5 (C-10)4, 26.54, 21.25.

HRMS (ESI): m/z 236.1766 [M+H] $^+$ (berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}^+$: 236.1759).

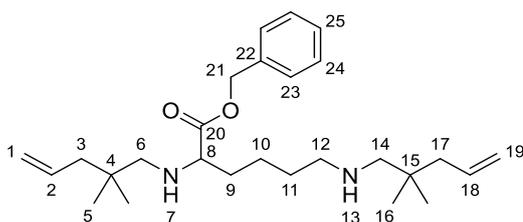
2.78 Darstellung von (S)-Benzyl-2,6-bis(2,2-dimethylpent-4-enylamino)-hexanoat (73a)



Zu einer Lösung aus 0.80 g (1.7 mmol) (S)-Benzyl-2,6-diaminohexanoat Trifluoressigsäuresalz **72a** und 0.46 g (2.4 eq., 4.1 mmol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **29** in 35 ml trockenem DCM wurden bei 0 °C 1.09 g (3.0 eq., 5.14 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid gegeben. Anschließend wurde 0.15 g (1.5 eq., 2.5 mmol) konzentrierte Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 12h bei Raumtemperatur gerührt. Die farblose Suspension wurde mit 20%iger Natronlauge unter Eisbadkühlung hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und H₂O gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **73a** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₂₇H₄₄N₂O₂, M = 428.66]

Rohausbeute: 0.45 g



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.43-7.28 (m, 5H, H-23, H-24 und H-25), 5.88-5.74 (m, 2H, H-2 und H-18), 5.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H-21), 5.10-4.93 (m, 4H, H-23 und H-25), 3.13 (dd, J = 7.9, 5.7 Hz, 1H, H-8), 2.93-2.81 (m, 2H, H-12), 2.66 (s, 2H, H-6 und H-14), 2.39 (d, J = 11.4 Hz, 1H, H-6 und H-14), 2.18 (d, J = 7.5 Hz, 2H, H-7 und H-17), 2.07-1.90 (m, 5H, h-3, H-6, H-14 und H-17), 1.88-1.75 (m, 2H, H-9), 1.72-1.60 (m, 1H, H-11), 1.59-1.40 (m, 2H, H-10 und H-11), 1.40-1.24 (m, 1H, H-10), 1.10 (s, 6H, H-5 und H-16), 0.83 (d, J = 3.1 Hz, 6H, H-5 und H-16).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

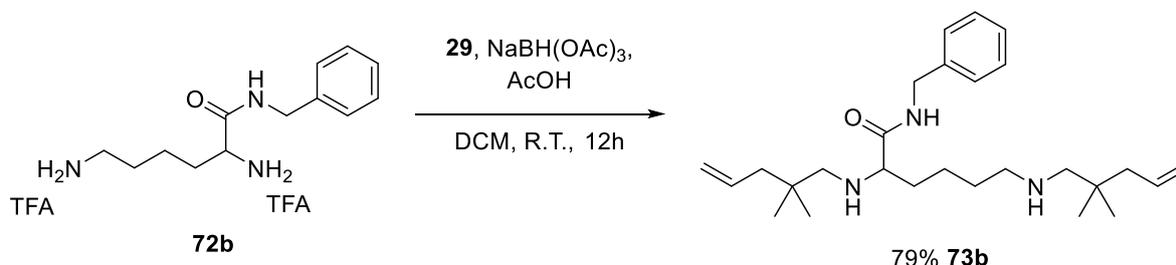
δ [ppm] = 175.5 (C-20), 136.0 (C-22), 135.6 (C-2 oder C-18), 135.5 (C-2 oder C-18), 128.7 (C-23 oder C-24 oder C-25), 128.5 (C-23 oder C-24 oder C-25), 128.5 (C-23 oder C-24 oder C-25), 117.2 (C-1 oder C-19), 117.0 (C-1 oder C-19), 66.5 (C-21), 62.5 (C-8), 58.3 (C-6 oder C-14), 57.5 (C-6 oder C-14), 49.4 (C-12), 44.5 (C-3 oder C-17), 44.5 (C-3 oder C-17), 43.5 (C-12), 34.6 (C-4 oder C-15), 33.8 (C-4 oder C-15), 33.0 (C-11), 25.4 (C-5 oder C-16), 25.4 (C-5 oder C-16), 24.0 (C-9), 23.6 (C-10).

HRMS (ESI): m/z 429.3476 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₇H₄₅N₂O₂⁺: 429.3476).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[34]

VI. Experimenteller Teil

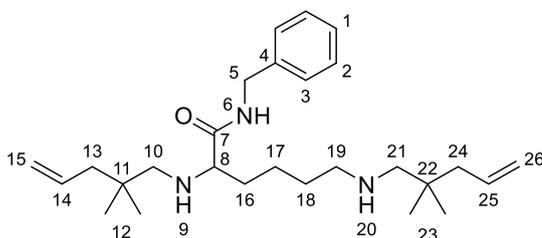
2.79 Darstellung von (S)-Benzylamin-2,6-bis(2,2-dimethylpent-4-enylamino)-hexanoat (**73b**)



Zu einer Lösung aus 1.15 g (2.48 mmol) (S)-Benzylamin-2,6-diaminohexanoat Trifluoressigsäuresalz **72b** und 0.67 g (2.4 eq., 5.97 mmol) 2,2-Dimethyl-4-pentenal **1** in 50 mL trockenem DCM wurden bei 0 °C 1.58 g (3.0 eq., 7.45 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid gegeben. Anschließend wurde 0.33 g (2.2 eq., 5.5 mmol) konzentrierte Essigsäure zugegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die farblose Suspension wurde mit 20%iger Natronlauge unter Eisbadkühlung hydrolysiert, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung und H₂O gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **73b** wurde als leicht gelbliches Öl erhalten.

[C₂₇H₄₅N₃O, M = 427.68]

Ausbeute: 0.84 g (2.0 mmol, 79%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-6), 7.36-7.29 (m, 2H, H-1, H-2 und H-3), 7.29-7.21 (m, 3H, H-1, H-2 und H-3), 5.94-5.62 (m, 2H, H-14 und H-25), 5.08-4.90 (m, 4H, H-15 und H-26), 4.47

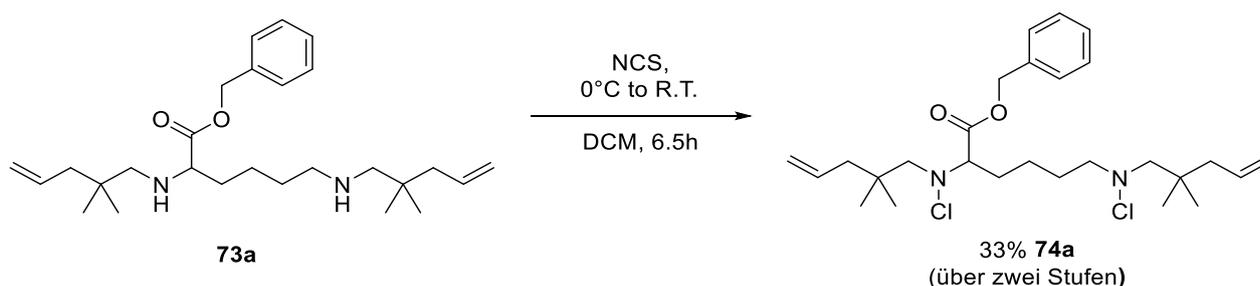
(dd, $J = 14.7, 6.3$ Hz, 1H, H-5), 4.38 (dd, $J = 14.7, 5.6$ Hz, 1H, H-5), 3.01 (dd, $J = 7.9, 4.9$ Hz, 1H, H-8), 2.66 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-19), 2.41 (s, 2H, H-10 und H-21), 2.37 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10 und H-21), 2.18 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-10 und H-21), 2.07-2.00 (m, 2H, H-13 und H-24), 1.97-1.88 (m, 2H, H-13 und H-24), 1.84-1.71 (m, 1H, H-16), 1.65-1.49 (m, 3H, H-16 und H-18), 1.47-1.33 (m, 2H, H-17), 0.93 (s, 6H, H-12 und H-23), 0.81 (s, 6H, H-12 und H-23).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform- d , 100.6 MHz):

δ [ppm] = 174.5 (C-7), 138.7 (C-4), 135.5 (C-14 und C-25), 135.2 (C-14 und C-25), 128.8 (C-2), 127.9 (C-1), 127.5 (C-3), 117.4 (C-15 und C-26), 117.2 (C-15 und C-26), 63.7 (C-8), 59.8 (C-10 und C-21), 59.5 (C-10 und C-21), 50.4 (C-19), 44.8 (C-13 und C-24), 44.8 (C-13 und C-24), 43.1 (C-5), 34.3 (C-11 und C-22), 34.2 (C-11 und C-22), 33.8 (C-16), 28.9 (C-18), 25.6 (C-12 und C-23), 25.4 (C-12 und C-23), 23.9 (C-17).

HRMS (ESI): m/z 428.3621 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_2^+$: 428.3635).

2.80 Darstellung von (*S*)-Benzyl-2,6-bis(*N*-chlor-*N*-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)-hexanoat (**74a**)

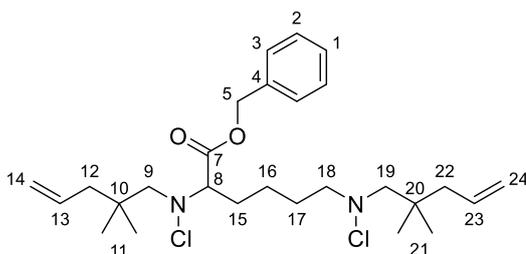


Zu einer Lösung aus 0.11 g (*S*)-Benzyl-2,6-bis(2,2-dimethylpent-4-enylamino)-hexanoat **73a** in 10 ml trockenem DCM wurde bei 0 °C 0.20 g (2.3 eq., 1.5 mmol) NCS versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eine halbe Stunde bei 0 °C und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt **74a** wurde als farblose Flüssigkeit erhalten.

VI. Experimenteller Teil

[C₂₇H₄₂Cl₂N₂O₂, M = 497.54]

Ausbeute: 0.07 g (0.1 mmol, 33% über zwei Stufen)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.40-7.32 (m, 5H, H-1, H-2 und H-3), 5.89-5.71 (m, 2H, H-13 und H-23), 5.21 (s, 2H, H-5), 5.08-4.94 (m, 4H, H-14 und H-24), 3.57-3.50 (m, 1H, H-8), 3.13 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-9 und H-19), 2.95-2.86 (m, 3H, H-9 und H-19), 2.83 (s, 2H, H-18), 2.10-2.01 (m, 4H, H-12 und H-22), 1.92-1.80 (m, 2H, H-15), 1.69-1.61 (m, 2H, H-17), 1.58-1.47 (m, 1H, H-16), 1.42-1.29 (m, 1H, H-16), 0.93 (s, 12H, H-11 und H-21).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

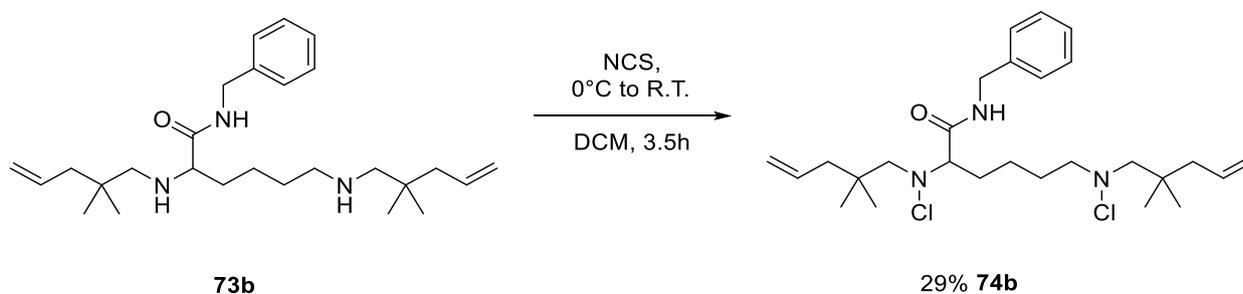
δ [ppm] = 170.9 (C-7), 135.8 (C-4), 135.4 (C-13 oder C-23), 135.3 (C-13 oder C-23), 128.7 (C-1 oder C-2 oder C-3), 128.6 (C-1 oder C-2 oder C-3), 128.5 (C-1 oder C-2 oder C-3), 117.5 (C-14 oder C-24), 117.4 C-14 oder C-24), 75.0 (C-18), 73.5 (C-8), 72.4 (C-9 und C-19), 66.6 (C-5), 45.0 (C-12 oder C-22), 44.8 (C-12 oder C-22), 36.0 (C-10 oder C-20), 35.7 (C-10 oder C-20), 30.6 (C-15), 27.9 (C-17), 25.9 (C-11 oder C-21), 25.6 (C-11 oder C-21), 23.4 (C-16).

HRMS (ESI): *m/z* 497.2692 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₇H₄₃Cl₂N₂O₂⁺: 497.2696).

m/z 519.2520 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₇H₄₂Cl₂N₂O₂Na⁺: 519.2516).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[34]

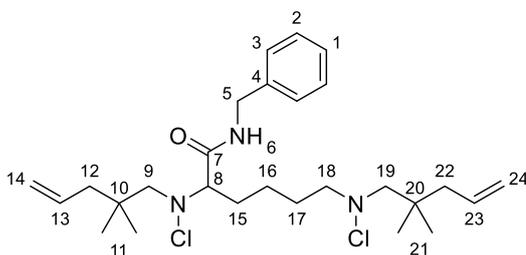
2.81 Darstellung von (S)-Benzylamin-2,6-bis(N-chlor-N-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)-hexanoat (74b)



Zu einer Lösung aus 1.20 g (2.81 mmol) (S)-Benzylamin-2,6-bis(2,2-dimethylpent-4-enylamino)-hexanoat **73b** in 20 ml trockenem DCM wurde bei 0 °C 0.94 g (2.5 eq., 7.0 mmol) NCS versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eine halbe Stunde bei 0 °C und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (4:1) gereinigt. Das Produkt **74b** wurde als leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten.

[C₂₇H₄₃Cl₂N₃O, M = 496.56]

Ausbeute: 0.41 g (0.82 mmol, 29%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.42-7.27 (m, 5H, H-1, H-2 und H-3), 6.88 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-6), 5.91-5.68 (m, 2H, H-13 und H-23), 5.10-4.90 (m, 4H, H-14 und H-24), 4.60-4.39 (m, 2H, H-5), 3.41 (dd, *J* = 7.3, 5.4 Hz, 1H, H-8), 3.03-2.86 (m, 4H, H-9 und H-19), 2.84 (s, 2H, H-18), 2.04 (ddt, *J* = 15.7, 7.5, 1.3

VI. Experimenteller Teil

H_z, 5H, H-12, H-15 und H-22), 1.88 (ddt, *J* = 13.7, 9.8, 5.8 Hz, 1H, H-15), 1.76-1.64 (m, 2H; H-17), 1.63-1.45 (m, 2H, H-16), 0.99-0.88 (m, 12H, H-11 und H-21).

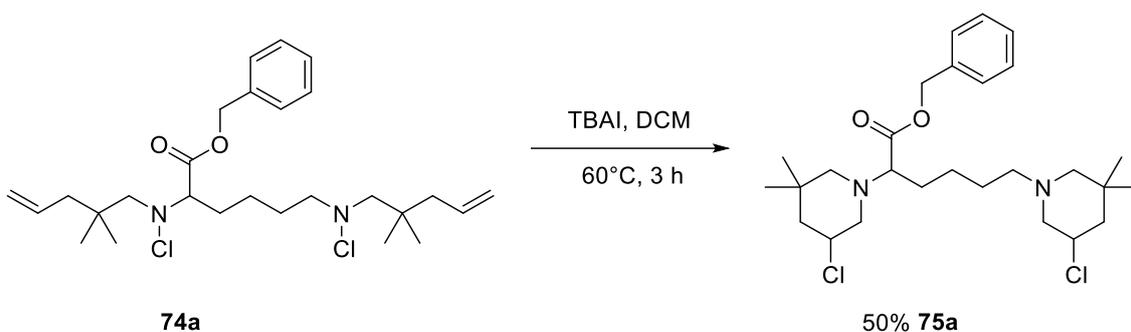
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 170.6 (C-7), 138.3 (C-4), 135.4 (C-13 und C-23), 134.9 (C-13 und C-23), 128.8 (C-2), 127.8 (C-1), 127.6 (C-3), 117.7 (C-14 und C-24), 117.5 (C-14 und C-24), 75.4 (C-8), 75.0 (C-18), 72.0 (C-9 und C-19), 66.5 (C-9 und C-19), 45.0 (C-12 und C-22), 45.0 (C-12 und C-22), 43.5 (C-5), 35.9 (C-10 und C-20), 35.7 (C-10 und C-20), 29.0 (C-15), 28.2 (C-17), 25.9 (C-11 und C-21), 25.8 (C-11 und C-21), 24.7 (C-16).

HRMS (ESI): *m/z* 496.2850 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₇H₄₄Cl₂N₃O⁺: 496.2856).

m/z 518.2672 [M+Na]⁺ (berechnet für C₂₇H₄₃Cl₂N₃ONa⁺: 518.2675).

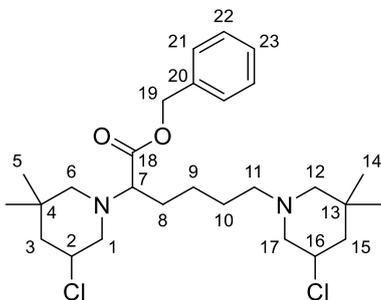
2.82 Darstellung von (2*S*)-Benzyl-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)-hexanoat (75a)



Eine Lösung aus 0.07 g (0.1 mmol) (*S*)-Benzyl-2,6-bis(N-chlor-N-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)-hexanoat **74a** in 10 ml trockenem Chloroform wurde mit 8 mg (10mol%, 0.02 mmol) TBAI versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 Stunden bei 50 °C erhitzt und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt **75a** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₂₇H₄₂Cl₂N₂O₂, M = 497.55]

Ausbeute: 35 mg (0.07 mmol, 50%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.32-7.40 (m, 5H, H-21, H-22 und H-23), 5.11-5.14 (m, 2H, H-19), 3.92-4.05 (m, 2H, 2-H, H-16), 3.10-3.12 (m, 1H, H-7), 2.24-2.47 (m, 6H, H-1, H-6, H-11, H-12, H-17), 1.85-1.96 (m, 4H, H-1, H-6, H-12, H-17), 1.50-1.73 (m, 4H, H-3, H-8, H-14), 1.29-1.48 (m, 6H, H-3, H-9, H-10, H-14), 0.97-1.00 (m, 6H, H-5 und H-14), 0.86-0.90 (m, 6H, H-5 und H-14).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

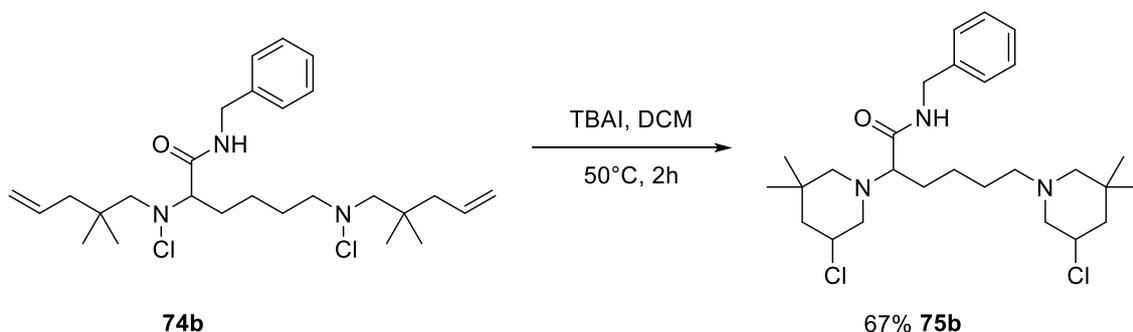
δ [ppm] = 171.8 (C-18), 135.9 (C-20), 128.5 (C-22), 128.4 (C-21), 128.3 (C-23), 66.8 (C-7), 65.9 (C-6 und C-12), 63.9 (C-19), 62.8 (C-17), 61.4 (C-1), 57.6 (C-11), 54.4 (C-2 oder C-15), 54.0 (C-2 oder C-15), 48.6 (C-3 oder C-14), 48.5 (C-3 oder C-14), 33.6 (C-4 oder C-13), 33.2 (C-4 oder C-13), 29.6 (C-5), 29.1 (C-8), 25.2 (C-10), 24.9 (C-5 und C-14), 23.8 (C-9).

HRMS (ESI): m/z 496.2707 [M+H]⁺ (berechnet für C₂₇H₄₃Cl₂N₂O₂⁺: 497.2696).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[34]

VI. Experimenteller Teil

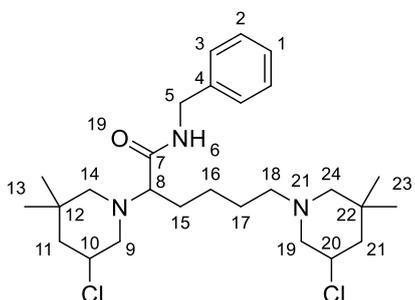
2.83 Darstellung von (2S)-Benzylamin-2,6-bis(5-chlor-3,3-dimethylpiperidin-1-yl)-hexanoat (75b)



Eine Lösung aus 0.70 g (1.4 mmol) (S)-Benzylamin-2,6-bis(N-chlor-N-(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)-hexanoat **74b** in 20 ml trockenem Chloroform wurde mit 45 mg (10mol%, 0.12 mmol) TBAI versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 2 Stunden bei 50 °C erhitzt und anschließend vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (1:1) gereinigt. Das Produkt **75b** wurde als gelbliches Öl erhalten.

[C₂₇H₄₃Cl₂N₃O, M = 496.56]

Ausbeute: 0.47 g (0.95 mmol, 67%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.31 (dd, *J* = 6.4, 1.9 Hz, 2H, H-2), 7.27-7.25 (m, 3H, H-1 und H-3), 7.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-6), 4.43-4.39 (m, 2H, H-5), 4.10-3.99 (m, 2H, H-10 und H-20), 3.14-3.12 (m, 1H, H-9 und H-19), 3.11-3.08 (m, 1H, H-9 und H-19), 2.86 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-8), 2.40-2.38 (m, 1H, H-18),

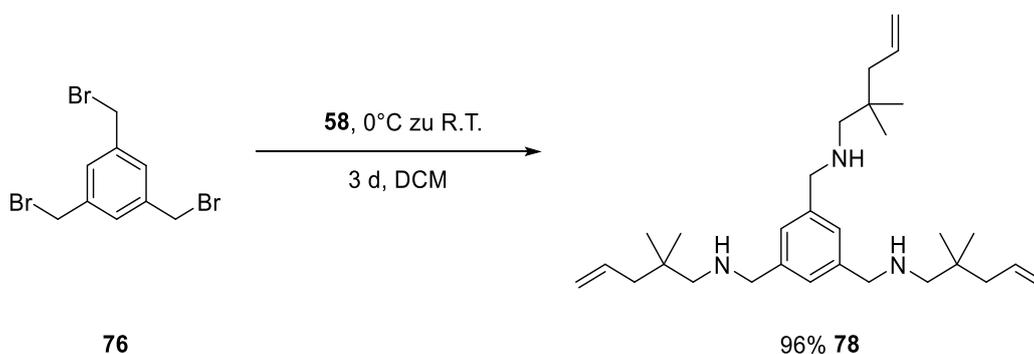
2.35-2.27 (m, 4H, H-14 und H-24), 1.92-1.87 (m, 4H, H-9, H-11, H-19 und H-21), 1.68 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H, H-15), 1.65 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, H-18), 1.47-1.44 (m, 2H, H-17), 1.36-1.33 (m, 2H, H-16), 1.33-1.30 (m, 2H, H-11 und H-21), 1.01 (s, 6H, H-13 und H-23), 0.90 (s, 6H, H-13 und H-23).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform- d , 100.6 MHz):

δ [ppm] = 172.7 (C-7), 138.6 (C-4), 128.8 (C-2), 128.1 (C-3), 127.7 (C-1), 69.2 (C-8), 64.8 (C-18), 62.5 (C-9 und C-19), 62.4 (C-9 und C-19), 57.7 (C-14 und C-24), 57.5 (C-14 und C-24), 54.5 (C-10 und C-20), 53.9 (C-10 und C-20), 48.5 (C-11 und C-21), 48.0 (C-11 und C-21), 43.5 (C-5), 33.4 (C-12 und C-22), 33.2 (C-12 und C-22), 29.5 (C-13 und C-23), 28.5 (C-15), 27.2 (C-17), 25.4 (C-13 und C-23), 24.4 (C-16).

HRMS (ESI): m/z 496.2856 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}^+$: 496.2856).

2.84 Darstellung von 1,3,5-Tris((2,2-dimethylpent-4enyl)aminomethyl)-benzol (**78**)

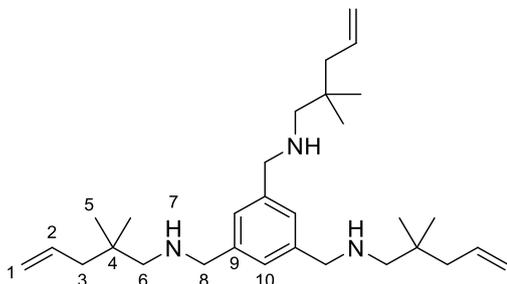


Zu einer Lösung aus 0.51 g (1.4 mmol) 1,3,5-Tri(bromomethyl)benzol **76** in 30 ml trockenem Dichlormethan wurden bei 0°C tropfenweise 0.96 g (6.0 eq., 8.5 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin **58** zugegeben. Im Anschluss wurde die Reaktionslösung 3 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Reaktionsgemisch mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung und H_2O gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **78** wurde als gelbes Öl erhalten.

$[\text{C}_{30}\text{H}_{51}\text{N}_3, \text{M}=453.76]$

VI. Experimenteller Teil

Ausbeute: 0.62 g (1.4 mmol, 96%)



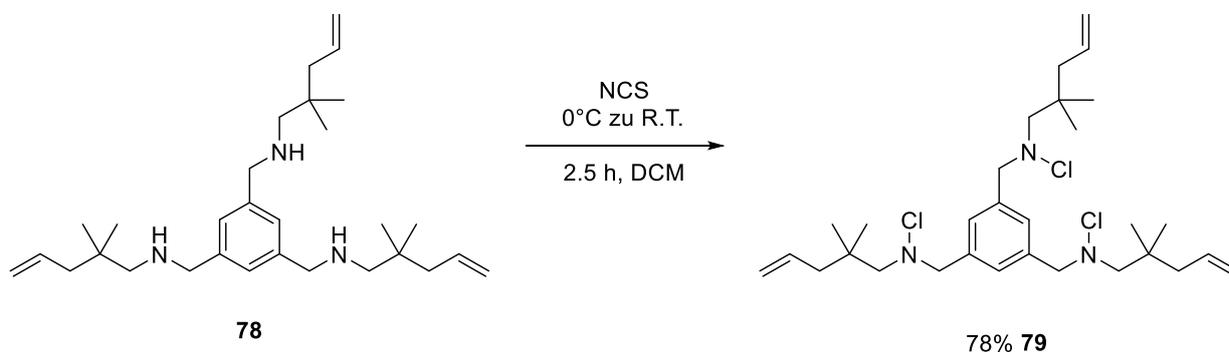
¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.16 (s, 3H, H-10), 5.87-5.71 (m, 3H, H-2), 5.04-4.95 (m, 6H, H-1), 3.78 (s, 6H, H-8), 2.37 (s, 6H, H-6), 2.02 (dt, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 6H, H-3), 1.24 (s, 2H, H-7), 0.89 (s, 18H, H-5).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 141.1 (C-9), 135.7 (C-2), 126.2 (C-10), 116.9 (C-1), 59.9 (C-8), 54.8 (C-6), 44.8 (C-3), 34.5 (C-4), 25.7 (C-5).

2.85 Darstellung von 1,3,5-Tris((Chlor(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)methyl)benzol (**79**)

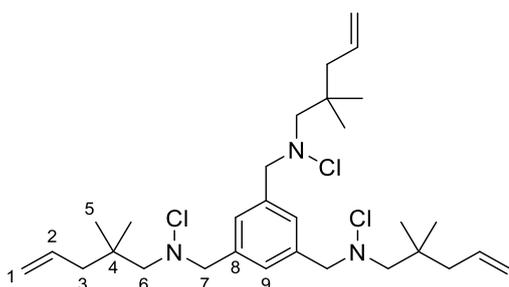


Zu einer Lösung aus 1.13 g (2.49 mmol) 1,3,5-Tris((2,2-dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)benzol **78** in 80 ml trockenem Dichlormethan wurden bei 0°C 1.10 g (3.3 eq., 8.24 mmol) *N*-Chlorsuccinimid zugegeben. Die Reaktionslösung wurde eine halbe Stunde bei 0°C gerührt und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur weiter gerührt. Im Anschluss wurde das

Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt **79** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₃₀H₄₈Cl₃N₃, M=557.09]

Ausbeute: 1.09 g (1.96 mmol, 78%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

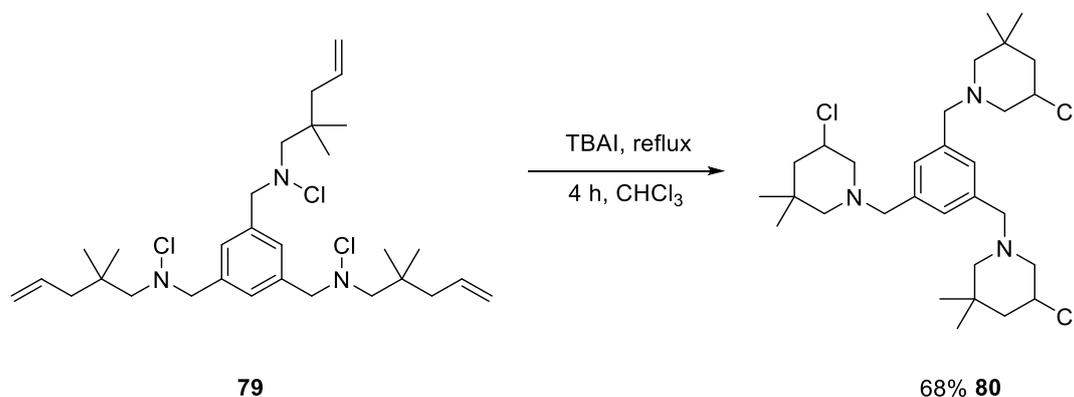
δ [ppm] = 7.29 (s, 3H, H-9), 5.82-5.70 (m, 3H, H-2), 5.04-4.95 (m, 6H, H-1), 4.18-4.06 (m, 6H, H-7), 2.92 (s, 6H, H-6), 2.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 6H, H-3), 0.94 (s, 18H, H-5).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 137.8 (C-8), 135.3 (C-2), 129.7 (C-9), 117.4 (C-1), 73.4 (C-6), 70.4 (C-7), 45.1 (C-3), 35.8 (C-5), 26.0 (C-5).

VI. Experimenteller Teil

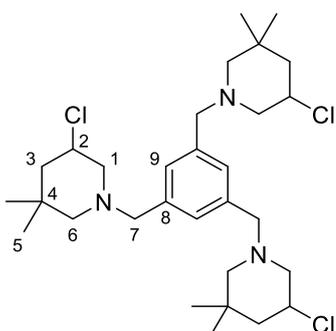
2.86 Darstellung von Darstellung von 1,3,5-Tris((3-Chlor-5,5-dimethylpiperidin-1yl)methyl)benzol (**80**)



Zu einer Lösung aus 1.03 g (1.85 mmol) 1,3,5-Tris((Chlor(2,2-dimethylpent-4-enyl)amino)methyl)benzol **79** in 20 ml trockenem Chloroform wurde bei Raumtemperatur 81 mg (0.14 eq., 0.22 mmol) Tetrabutylammoniumiodid hinzugegeben. Anschließend wurde die Lösung vier Stunden unter Rückfluss erwärmt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (10:1) gereinigt. Das Produkt **80** wurde als farbloses Öl erhalten.

[C₃₀H₄₈Cl₃N₃, M=557.09]

Ausbeute: 0.70 g (1.3 mmol, 68 %)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

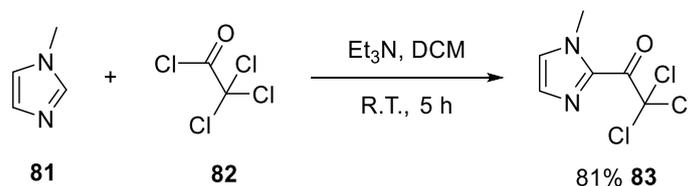
δ [ppm] = 7.17-6.95 (m, 3H, H-9), 4.10 (ddt, J = 11.9, 10.6, 4.5 Hz, 3H, H-2), 3.61-3.34 (m, 6H, H-7), 3.15 (dd, J = 10.4, 4.6 Hz, 3H, H-1), 2.44-2.29 (m, 3H, H-6), 2.04-1.89 (m, 6H, H-1 und H-3), 1.80-1.68 (m, 3H, H-6), 1.34 (t, J = 12.3 Hz, 3H, H-3), 1.05 (t, J = 3.4 Hz, 9H, H-5), 0.88 (t, J = 1.7 Hz, 9H, H-5).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 138.0 (C-8), 128.0 (C-9), 64.7 (C-6), 62.4 (C-7), 62.1 (C-1), 54.3 (C-2), 48.5 (C-3), 33.6 (C-4), 29.5 (C-5), 25.3 (C-5).

HRMS(ESI): m/z 556.2999 [M+H]⁺ (berechnet für C₃₀H₄₉N₃Cl₃⁺: 556.2987).

2.87 Darstellung von 2-Trichloracetyl-1-methylimidazol (**83**)

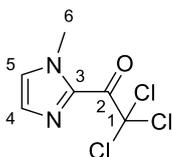


Eine Lösung aus 3.50 g (1.2eq., 42.6 mmol) *N*-Methylimidazol **81** in 50 ml DCM wurde langsam in eine Lösung aus 6.46 g (35.5 mmol) Trichloracetylchlorid **82** in 50 ml Dichlormethan getropft. Die Reaktionslösung wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend bei 0°C 4.41 g (1.3eq., 43.6 mmol) Triethylamin zugeben. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert und mit *n*-Pentan/Ethylacetat (4:1) nach gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel entfernt. Das Produkt **83** wurde als beiger Feststoff erhalten.

[C₆H₅Cl₃N₂O, M=227.48]

Ausbeute: 6.51 g (28.6 mmol, 81%)

VI. Experimenteller Teil



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.34 (d, J = 0.9, 1H, H-5), 7.16 (s, 1H, H-4), 4.06 (s, 3H, H-6).

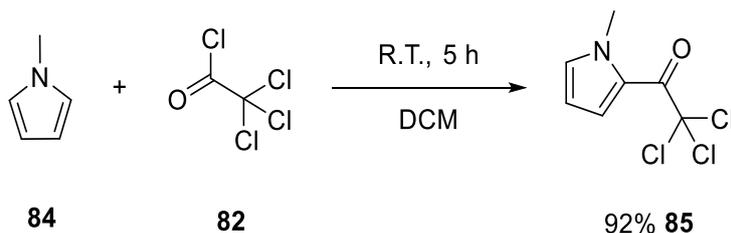
¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 172.4 (C-2), 136.3 (C-3), 130.7 (C-5), 128.7 (C-4), 94.9 (C-1), 37.3 (C-6).

HRMS(ESI): m/z 248.9365 [$M+Na^+$] (berechnet für $C_6H_5Cl_2N_2ONa^+$: 225.9588).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[51]

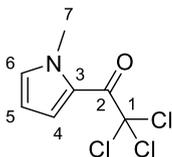
2.88 Darstellung von 2,2,2-Trichloro-1-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1-ethanone (85)



Eine Lösung aus 6.00 g (74.0 mmol) *N*-Methylpyrrol **84** in 40 ml Dichlormethan wurde langsam in eine Lösung aus 13.45 g (1.0 eq., 73.96 mmol) Trichloroacetylchlorid **82** in 40 ml Dichlormethan getropft. Die Reaktionslösung wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde über Kieselgel filtriert und mit *n*-Pentan/Ethylacetat (4:1) nach gewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum bis zur Trockene eingedampft. Das Produkt **85** wurde als beiger Feststoff erhalten.

[C₇H₆Cl₃NO, M=226.49]

Ausbeute: 15.40 g (68.00 mmol, 92%),



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.50 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H, H-4), 6.97 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 6.22 (dd, *J* = 4.4, 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.97 (s, 3H, H-7).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

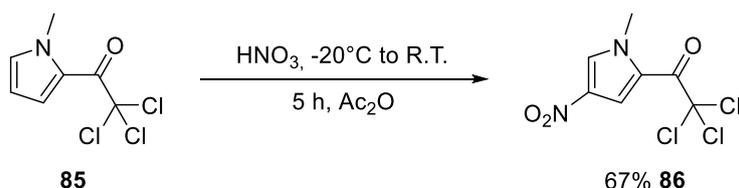
δ [ppm] = 173.0 (C-2), 133.8 (C-6), 124.1 (C-4), 122.0 (C-3), 109.0 (C-5), 96.55 (C-1), 38.7 (C-7).

HRMS(ESI): *m/z* 225.9594 [M+H⁺] (berechnet für C₇H₇Cl₃NO⁺: 225.9588).

m/z 247.9415 [M+Na⁺] (berechnet für C₇H₆Cl₃NONa⁺: 247.9407).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[50,51]

2.89 Darstellung von 2,2,2-Trichloro-1-(1-methyl-4-nitro-pyrrol-2-yl)-1-ethanone (**86**)



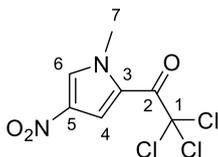
Es wurden 15.00 g (66.23 mmol) 2,2,2-Trichloro-1-(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)-1-ethanone **85** in 75 ml Essigsäureanhydrid gelöst. Danach wurde bei -20°C langsam (über 45 min) 8.25 ml rauchende Salpetersäure zu der Lösung getropft. Im Anschluss der Zugabe wurde die Lösung

VI. Experimenteller Teil

langsam auf Raumtemperatur gebracht und 5 Stunden weiter gerührt. Anschließend wurden vorsichtig 100 ml Eiswasser zu der Reaktionslösung gegeben. Der ausgefallene gelbe Feststoff wurde abfiltriert und in 75 ml DCM gelöst. Die Reaktionslösung wurde mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung entsäuert, mit Wasser gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/Ethylacetat (4:1) aufgereinigt. Das Produkt **86** wurde als hell-brauner Feststoff erhalten.

[C₇H₅Cl₃N₂O₃, M=271.48]

Ausbeute: 12.05 g (44.38 mmol, 67%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

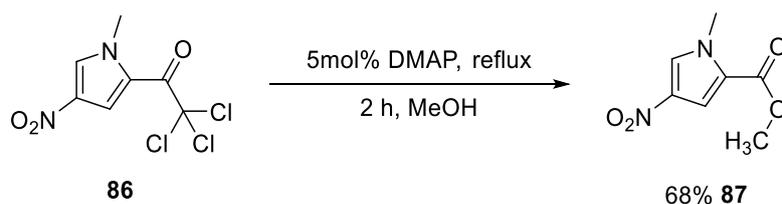
δ [ppm] = 7.94 (d, *J* = 1.9, 1H, H-4), 7.76 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-6), 4.05 (s, 3H, H-7).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 173.8 (C-2), 135.4 (C-5), 130.4 (C-6), 121.5 (C-3), 117.7 (C-4), 94.9 (C-1), 39.9 (C-7).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[50,51]

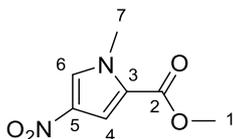
2.90 Darstellung von Methyl-1-methyl-4-nitro-1H-pyrrol-2-carboxylat Hydrochlorid (**87**)



In 50 ml trockenen Methanol wurden 12.00 g (44.20 mmol) 2,2,2-Trichloro-1-(1-methyl-4-nitro-pyrrol-2-yl)-1-ethanone **86** gelöst. Im Anschluss wurden 0.27 g (5mol%, 2.2 mmol) DMAP zugegeben. Die Lösung wurde 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/Ethylacetat (2:1) aufgereinigt. Das Produkt **87** wurde als hell-gelber Feststoff erhalten.

[C₇H₈N₂O₄, M=184.15]

Ausbeute: 5.52 g (30.0 mmol, 68%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.59 (d, *J* = 2.0, 1H, H-4), 7.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H-6), 3.98 (s, 3H, H-7), 385 (s, 3H, H-1).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

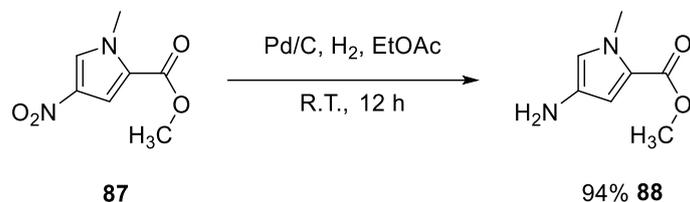
δ [ppm] = 160.7 (C-2), 135.5 (C-5), 127.7 (C-4), 123.0 (C-3), 112.9 (C-6), 52.0 (C-1), 38.0 (C-7).

HRMS(ESI): *m/z* 207.0375 [M+Na⁺] (berechnet für C₇H₈N₂O₄Na⁺: 207.0376).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[50,51]

VI. Experimenteller Teil

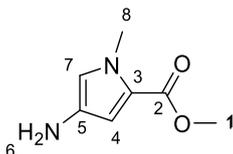
2.91 Darstellung von Methyl-4-amino-1-methyl-1H-pyrrol-2-carboxylat Hydrochlorid (**88**)



In 100 ml Ethylacetat wurden 4.70 g (25.5 mmol) Methyl-1-methyl-4-nitro-1H-pyrrol-2-carboxylat **87** vorgelegt. Im Anschluss wurden 1.63 g (10mol%, 2.55 mmol) Pd/C zugeben. Dadurch wurde 12 h lang Wasserstoff durch die Lösung geleitet. Die Reaktionslösung wurde über Celit filtriert und mit MeOH nachgewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt **88** wurde als oranger Feststoff erhalten.

[C₇H₁₀N₂O₂, M=154.17]

Ausbeute: 3.71 g (24.1 mmol, 94%)



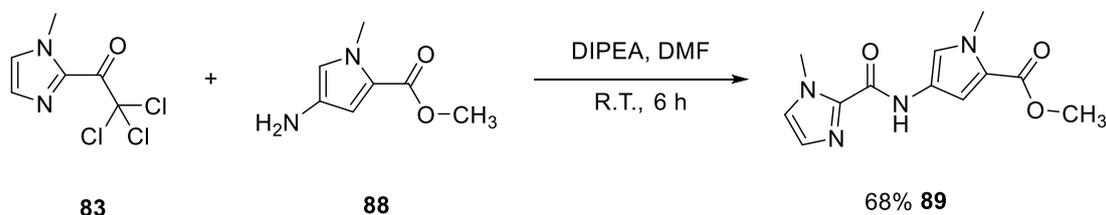
¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 6.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-4), 6.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H-7), 3.79 (s, 3H, H-8), 3.76 (s, 3H, H-1), 2.94 (s, 2H, H-6).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 161.6 (C-2), 130.4 (C-3), 120.2 (C-5), 117.8 (C-7), 108.3 (C-4), 51.0 (C-1), 36.4 (C-8).

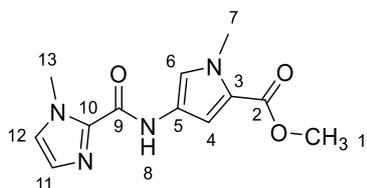
2.92 Darstellung von Methyl-4-(N-methylimidazol-2-carboxamido)-N-methylpyrrol-2-carboxylat (**89**)



In 60 ml Dimethylformamid wurden 4.30 g (18.9 mmol) 2-Trichloracetyl-1-methylimidazol **83** und 3.50 g (1.2 eq., 22.7 mmol) Methyl-4-amino-1-methyl-1H-2-carboxylat **88** vorgelegt. Die Reaktionslösung wurde 30 Minuten gerührt und anschließend mit 4.40 g (1.8 eq., 34.0 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde für 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/Ethylacetat (1:1) gereinigt. Das Produkt **89** wurde als beiger Feststoff erhalten.

[C₁₂H₁₄N₄O₃, M=262.26]

Ausbeute: 3.37 g (12.9 mmol, 68%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 9.22 (s, 1H, H-8), 7.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-6), 7.02 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-11), 6.97 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, H-12), 6.79 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H-4), 4.08 (s, 3H, H-13), 3.89 (s, 3H, H-7), 3.79 (s, 3H, H-1).

VI. Experimenteller Teil

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

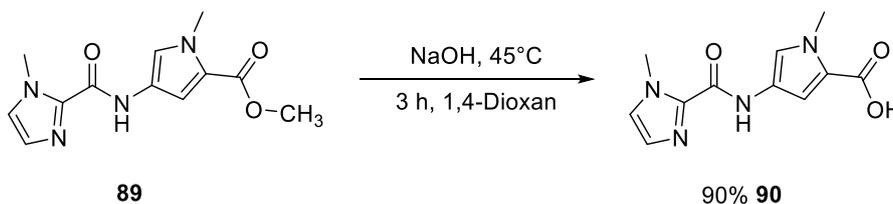
δ [ppm] = 161.6 (C-2), 156.4 (C-9), 139.0 (C-10), 127.8 (C-11), 125.9 (C-12), 121.4 (C-5), 120.7 (C-6), 120.1 (C-3), 108.4 (C-4), 51.2 (C-1), 36.9 (C-7), 35.8 (C-13).

HRMS(ESI): m/z 263.1136 [M+H⁺] (berechnet für C₁₂H₁₅N₄O₃⁺: 263.1144).

m/z 285.0957 [M+Na⁺] (berechnet für C₁₂H₁₄N₄O₃Na⁺: 285.0964).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[52]

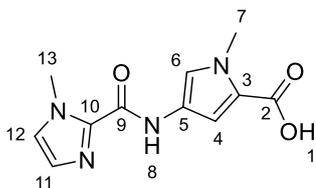
2.93 Darstellung von 4-(*N*-methylimidazol-2-carboxamido)-*N*-methylpyrrol-2-carbonsäure (**90**)



In 35 ml 1,4-Dioxan wurden 3.25 g (12.4 mmol) Methyl-4-(*N*-methylimidazol-2-carboxamido)-*N*-methylpyrrol-2-carboxylat **89** vorgelegt. Es wurden 35 ml einer 1-molaren NaOH-Lösung zugetropft und das Reaktionsgemisch wurde bei 45°C 3 Stunden gerührt. Im Anschluss wurde das organische Lösungsmittel entfernt und der Rückstand wurde mit einer 1-molaren HCl-Lösung angesäuert. Der entstandene Feststoff wurde ab zentrifugiert und über Nacht im Exsikkator getrocknet. Das Produkt **90** wurde als beiger Feststoff erhalten.

[C₁₁H₁₂N₄O₃, M=248.24]

Ausbeute: 2.78 g (11.2 mmol, 90%)



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400.1 MHz):

δ [ppm] = 12.16 (s, 1H, H-1), 10.45 (s, 1H, H-8), 7.47 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-6), 7.38 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-12), 7.03 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-11), 6.98 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-4), 3.98 (s, 3H, H-13), 3.82 (s, 3H, H-7).

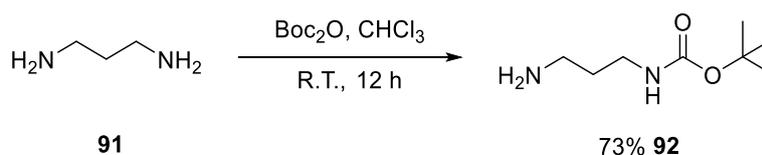
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100.6 MHz):

δ [ppm] = 161.9 (C-2), 156.1 (C-9), 138.7 (C-10), 127.0 (C-11), 126.4 (C-12), 121.9 (C-5), 120.5 (C-6), 119.7 (C-3), 108.9 (C-4), 36.2 (C-7), 35.1 (C-13).

HRMS(ESI): m/z 249.0986 [$\text{M}+\text{H}^+$] (berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3^+$: 249.0982).

m/z 271.0801 [$\text{M}+\text{Na}^+$] (berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}^+$: 271.0802).

2.94 Darstellung von Mono-Boc-1,3-diaminopropan (**92**)

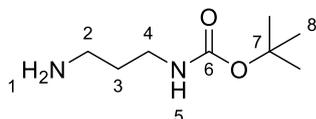


Eine Lösung aus 7.56 g (34.6 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat in 130 ml Chloroform wurde bei 0°C tropfenweise zu einer Lösung aus 22.88 g (9.0eq., 308.7 mmol) 1,3-Diaminopropan **91** in 650 ml Chloroform hinzugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde eine halbe Stunde bei 0°C und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde im Anschluss filtriert und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 250 ml Ethylacetat vorgelegt und mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **92** wurde als farbloses viskoses Öl erhalten.

[$\text{C}_6\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, $M=174.24$]

VI. Experimenteller Teil

Ausbeute: 4.40 g (25.3 mmol, 73%)



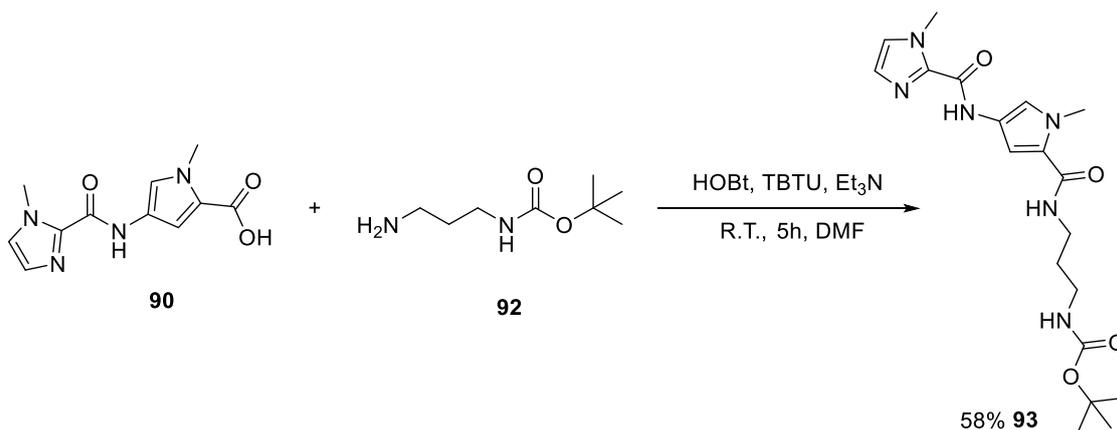
¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 4.97 (s, 1H, H-5), 3.17 (q, J = 6.5 Hz, 2H, H-4), 2.73 (t, J = 6.6 Hz, 2H, H-2), 1.58 (p, J = 6.6 Hz, 2H, H-3), 1.40 (s, 9H, H-8).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 156.25 (C-6), 79.11 (C-7), 39.76 (C-2), 38.50 (C-4), 33.48 (C-3), 28.50 (C-8).

2.95 Darstellung von tert-Butyl-3-(4-(*N*-methylimidazol-2-carboxamido)-*N*-methylpyrrol-2-carboxamido)propylcarbamate (**93**)

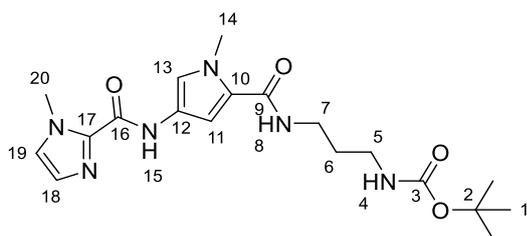


In 200 ml trockenem Dimethylformamid wurden 2.50 g (10.1 mmol) 4-(*N*-methylimidazol-2-carboxamido)-*N*-methylpyrrol-2-carbonsäure **90** und 2.28 g (1.3eq., 13.1 mmol) Mono-Boc-1,3-diaminopropan **92** vorgelegt. Zu der Reaktionslösung wurden 2.18 g (1.6eq., 16.1 mmol) HOBt und 5.17 g (1.6eq., 16.11 mmol) TBTU gegeben. Im Anschluss wurden 6.73 g (6.6eq., 66.5 mmol) Triethylamin gegeben und die Reaktionslösung wurde für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt

und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit Ethylacetat gereinigt. Das Produkt **93** wurde als gelblicher Feststoff erhalten.

[C₁₉H₂₈N₆O₄, M=404.47]

Ausbeute: 2.50 g (6.18 mmol, 58%)



¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 10.38 (s, 1H, H-15), 7.98 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, H-8), 7.38 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-19), 7.22 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-11), 7.03 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-18), 6.98 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-13), 6.79 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-4), 3.98 (s, 3H, H-20), 3.79 (s, 3H, H-14), 3.15 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-7), 2.95 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-5), 1.57 (p, *J* = 7.7, 7.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz):

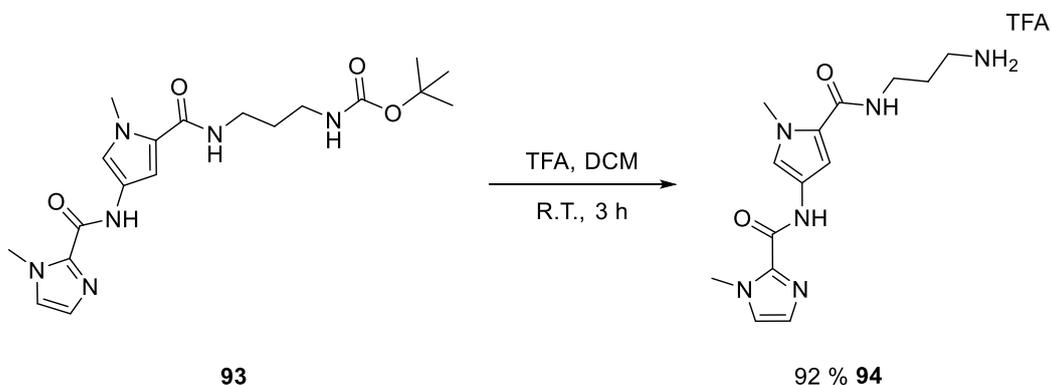
δ [ppm] = 161.2 (C-9), 156.1 (C-16), 155.6 (C-3), 138.8 (C-17), 127.0 (C-18), 126.3 (C-19), 123.2 (C-10), 121.4 (C-12), 118.0 (C-11), 104.3 (C-13), 77.5 (C-2), 37.7 (C-5), 36.1 (C-7), 36.0 (C-14), 35.1 (C-20), 29.8 (C-6), 28.3 (C-1).

HRMS(ESI): *m/z* 405.2252 [M+H⁺] (berechnet für C₁₉H₂₉N₆O₄⁺: 405.2245).

m/z 427.2077 [M+Na⁺] (berechnet für C₁₉H₂₈N₆O₄Na⁺: 427.2064).

VI. Experimenteller Teil

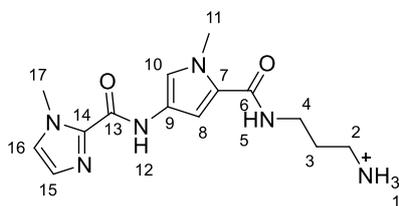
2.96 Darstellung von 4-(*N*-methylimidazol-2-carboxamido)-*N*-methylpyrrol-2-carboxamido-propylamin TFA (**94**)



In 120 ml DCM wurden 2.30 g (5.69 mmol) *tert*-Butyl-3-(4-(*N*-methylimidazol-2-carboxamido)-*N*-methylpyrrol-2-carboxamido)propylcarbamate **93** vorgelegt. Danach wurden bei 0 °C 120 ml Dichlormethan/Trifluoressigsäure (1:1) zugeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit MeOH/DCM 1:10 -> 3:10 gereinigt. Das Produkt **94** wurde als beiger Feststoff erhalten.

[C₁₆H₂₁F₃N₆O₄, M=418.38]

Ausbeute: 2.20 g (5.26 mmol, 92%)



¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400.1 MHz):

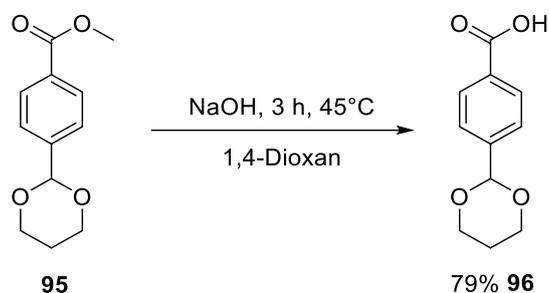
δ [ppm] = 10.46 (s, 1H, H-12), 8.18 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H, H-5), 7.83 (s, 3H, H-1), 7.42 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-16), 7.24 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-8), 7.09 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H, H-15), 7.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-

10), 3.98 (s, 3H, H-17), 3.81 (s, 3H, H-11), 3.24 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-4), 2.90-2.75 (m, 2H, H-2), 1.83-1.71 (m, 2H, H-3).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 100.6 MHz):

δ [ppm] = 161.6 (C-6), 155.6 (C-13), 138.6 (C-14), 126.4 (C-10), 126.3 (C-16), 122.9 (C-7), 121.4 (C-9), 118.4 (C-8), 104.6 (C-10), 37.0 (C-2), 36.0 (C-11), 35.5 (C-4), 35.2 (C-17), 27.7 (C-3).

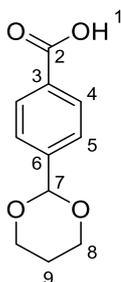
2.97 Darstellung von 4-(1,3-dioxan-2-yl)-benzoesäure (**96**)



Zu einer Lösung aus 1.77 g (7.97 mmol) Methyl-4-(1,3-dioxan-2-yl)benzoat **95** in 20 ml 1,4-Dioxan wurden 18.0 ml (2.3 eq., 18.0 mmol) 1-molare wässrige NaOH-Lösung zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 h bei 45°C gerührt. Im Anschluss wurde die Lösung mittels einer 1-molaren HCl auf einen pH-Wert von 5 eingestellt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in 30 ml DCM aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit MeOH/DCM 1:10 gereinigt. Das Produkt **96** wurde als beiger Feststoff erhalten.

[$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4$, $M=208.21$]

Ausbeute: 1.31 g (6.29 mmol, 79%)



VI. Experimenteller Teil

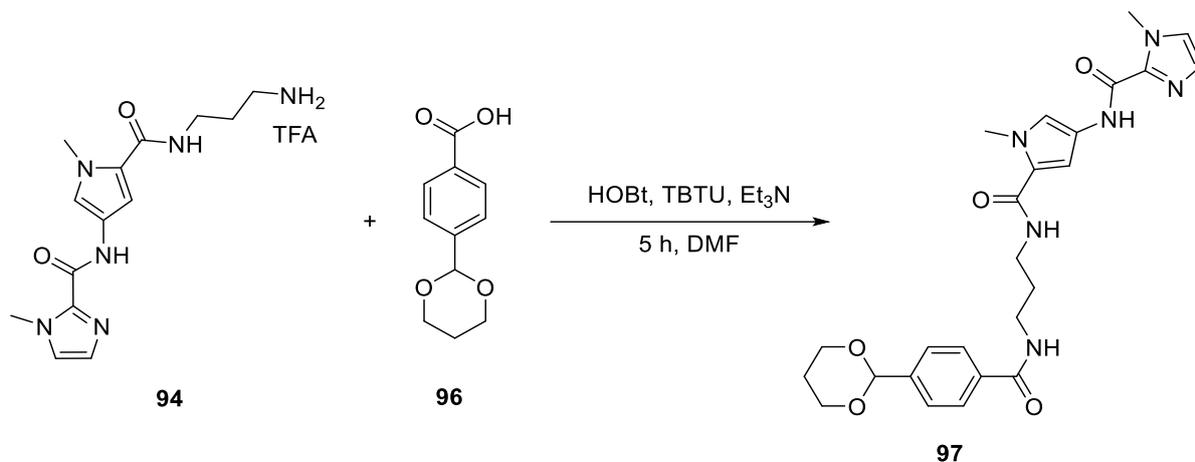
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 13.00 (s, 1H, H-1), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-4), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H-5), 5.57 (s, 1H, H-7), 4.15 (ddd, *J* = 12.0, 5.1, 1.4 Hz, 2H, H-8), 3.94 (td, *J* = 12.1, 2.5 Hz, 2H, H-8), 2.21-1.78 (m, 1H, H-9), 1.62-1.27 (m, 1H, H-9).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 167.1 (C-2), 143.3 (C-3), 130.9 (C-6), 129.1 (C-4), 126.3 (C-5), 99.9 (C-7), 66.7 (C-8), 25.4 C-9).

2.98 Darstellung von *N*-(4-(*N*-methylimidazol-2-carboxamido)-*N*-methylpyrrol-2-carboxamido-propyl)-4-(1,3-dioxan-2yl)-benzamid (97)



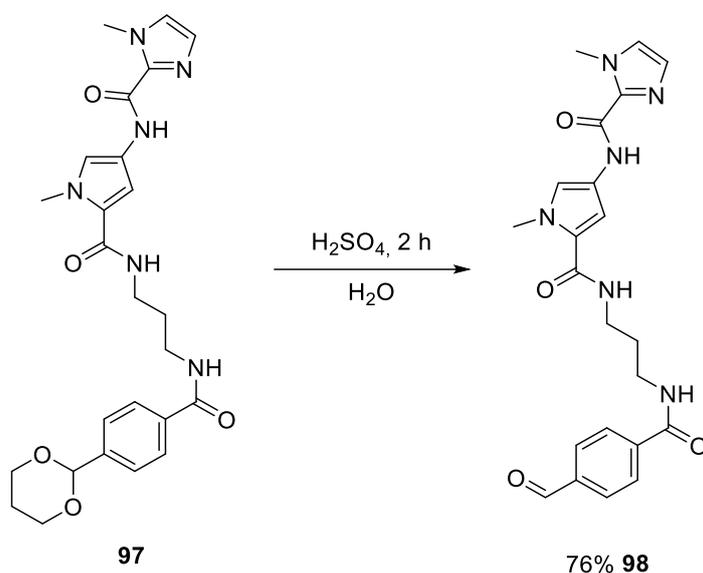
Zu einer Lösung aus 0.25 g (1.2 mmol) 4-(1,3-dioxan-2yl)-benzoesäure **96** und 0.65 g (1.3 eq., 1.6 mmol) 4-(*N*-methylimidazol-2-carboxamido)-*N*-methylpyrrol-2-carboxamido-propylamin TFA **94** in 50 ml trockenem DMF wurden 0.32 g (2.0 eq., 2.4 mmol) HOBT und 0.77 g (2.0 eq., 2.4 mmol) TBTU zugegeben. Im Anschluss wurden zu der Reaktionslösung 0.97 g (8.0 eq., 9.6 mmol) Et₃N gegeben und für 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt **97** wurde direkt für den nächsten Reaktionsschritt 2.99 eingesetzt.

[C₂₅H₃₀N₆O₅, M=494.55]

Rohausbeute: 0.54 g

HRMS(ESI): m/z 517.2198 $[M+Na^+]$ (berechnet für $C_{25}H_{30}N_6O_5Na^+$: 517.2170).

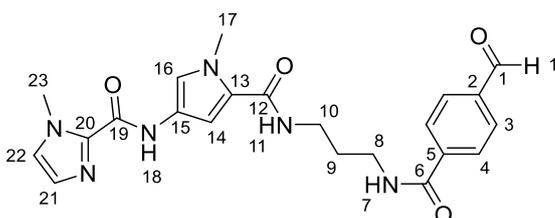
2.99 Darstellung von *N*-(4-(*N*-methylimidazol-2-carboxamido)-*N*-methylpyrrol-2-carboxamido-propyl)-4-formylbenzamid (**98**)



In 30 ml H_2O wurden 0.54 g vom Rohprodukt **97** vorgelegt und mit 1 ml einer zwei molaren H_2SO_4 -Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Produkt abzentrifugiert, mit H_2O gewaschen und über Nacht im Exsikkator getrocknet. Das Produkt **98** wurde als beiger Feststoff erhalten.

$[C_{22}H_{24}N_6O_4, M=436.46]$

Ausbeute: 0.40 g (0.92 mmol, 76% über zwei Stufen)



VI. Experimenteller Teil

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 10.39 (s, 1H, H-1), 10.07 (s, 1H, H-18), 8.72 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, H-11), 8.11-7.96 (m, 4H, H-3 und H-4), 7.38 (s, 1H, H-22), 7.23 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-14), 7.03 (s, 1H, H-21), 7.01 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-16), 3.98 (s, 3H, H-23), 3.80 (s, 3H, H-17), 3.32 (m, 2H, H-8 oder H-10), 3.25 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-8 oder H-10), 1.75 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-9).

Spektrum ist etwas mit 1,3-Propandiol verunreinigt: 3.45 (t, *J* = 6.3 Hz, 0.36H), 2.68 (s, 0.17H), 1.56 (q, 0.12H).

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 100.6 MHz):

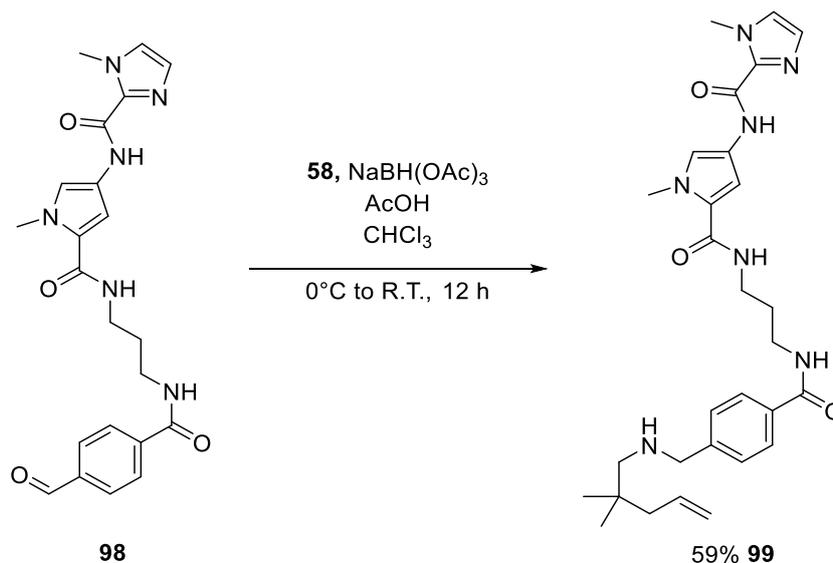
δ [ppm] = 192.9 (C-1), 165.4 (C-6), 161.3 (C-12), 156.1 (C-19), 139.7 (C-2), 138.8 (C-20), 137.7 (C-5), 129.5 (3), 127.9 (C-4), 127.0 (C-22), 126.3 (C-21), 123.2 (C-13), 121.4 (C-15), 118.1 (C-14), 104.4 (C-16), 37.3 (C-10), 36.3 (C-8), 36.0 (C-17), 35.1 (C-23), 29.4 (C-9).

Spektrum ist etwas mit 1,3-Propandiol verunreinigt: 58.0, 35.8.

HRMS(ESI): *m/z* 437.1935 [M+H⁺] (berechnet für C₂₃H₂₄N₆O₄⁺: 437.1932).

m/z 459.1755 [M+Na⁺] (berechnet für C₂₂H₂₄N₆O₄Na⁺: 459.1751).

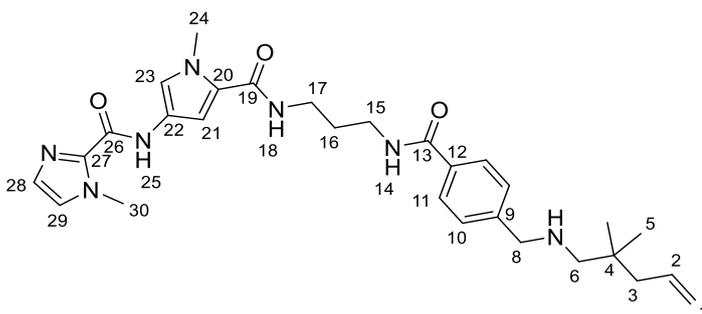
2.100 Darstellung von *N*-(4-(*N*-methylimidazol-2-carboxamido)-*N*-methylpyrrol-2-carboxamido-propyl)-4-(2,2-dimethylpent-4-enyl)aminomethyl)-benzamid (99**)**



Zu einer Lösung aus 0.25 g (0.57 mmol) **98** und 77 mg (1.2 eq., 0.68 mmol) 2,2-Dimethylpent-4-en-1-amin **58** in 40 ml trockenem Chloroform wurden bei 0°C 0.18 g (1.5 eq., 0.85 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid und 0.04 g (1.2 eq., 0.7 mmol) Essigsäure zugegeben. Die Reaktionslösung wurde bei Raumtemperatur 12 h gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit MeOH/DCM 1:4 gereinigt. Das Produkt **68** wurde als blass-gelber Feststoff erhalten.

[C₂₉H₃₉N₇O₃, M=533.68]

Ausbeute: 0.18 g (0.34 mmol, 59%)



VI. Experimenteller Teil

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 9.59 (s, 1H, H-26), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-11), 7.55 (t, J = 6.3 Hz, 1H, H-18), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H-10), 7.25-7.14 (m, 2H, H-21), 6.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H, H-29), 6.93 (d, J = 1.1 Hz, 1H, H-28), 6.82-6.71 (m, 2H, H-14 und H-23), 5.63 (ddt, J = 16.4, 10.9, 7.4 Hz, 1H, H-2), 5.01-4.87 (m, 2H, H-1), 4.02 (s, 3H, H-30), 3.94 (s, 2H, H-6), 3.86 (s, 3H, H-24), 3.45 (q, J = 6.2 Hz, 2H, H-17), 3.38 (q, J = 6.2 Hz, 2H, H-15), 2.42 (s, 2H, H-8), 1.97 (t, J = 7.5 Hz, 2H, H-3), 1.72 (td, J = 7.0, 3.4 Hz, 2H, H-16), 0.88 (s, 6H, H-5).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

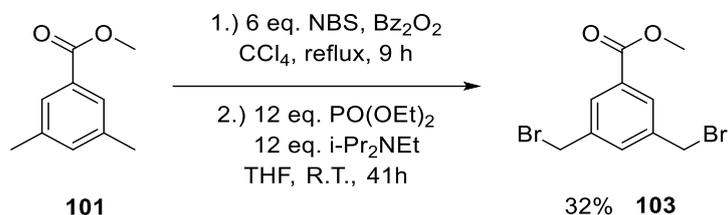
δ [ppm] = 167.4 (C-13), 162.7 (C-19), 156.1 (C-26), 138.9 (C-12), 138.6 (C-27), 134.5 (C-9), 134.1 (C-2), 129.6 (C-10), 127.7 (C-11), 127.2 (C-29), 125.8 (C-28), 123.3 (C-20), 121.2 (C-22), 119.2 (C-21), 118.2 (C-1), 103.9 (C-23), 57.5 (C-8), 52.6 (C-6), 44.5 (C-3), 36.9 (C-24), 36.4 (C-17), 36.1 (C-30), 35.8 (C-15), 33.9 (C-4), 30.0 (C-16), 25.3 (C-5).

HRMS(ESI): m/z 534.3182 [M+H⁺] (berechnet für C₂₉H₄₀N₇O₃⁺: 534.3187).

m/z 556.3001 [M+Na⁺] (berechnet für C₂₉H₃₉N₇O₃Na⁺: 556.3007).

2.101 Darstellung von Methyl-3,5-bis(brommethyl)-benzoat (**103**) -

Variante A

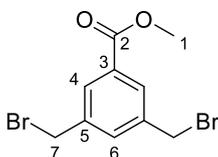


Eine Lösung aus 3.01 g (18.3 mmol) Methyl-3,5-dimethylbenzoat **101** in 100 ml destilliertem CCl₄ wurde 9 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Innerhalb dieser 9 Stunden wurden 19.57 g (6.0 eq., 110.0 mmol) NBS zugegeben. Die Zugabe erfolgte verteilt in drei gleich großen Portionen, mit jeweils einer Spatelspitze Dibenzoylperoxid. Nach der Beendigung der Reaktion wurde die Lösung gekühlt und das Succinimid wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit

gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung und mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand in 40 ml trockenem THF gelöst. Unter Eiskühlung und Stickstoff-Atmosphäre wurden 24.12 ml (10.1 eq., 188.0 mmol) Diethylphosphit und 31.97 ml (10.1 eq., 188.0 mmol) DIPEA zugegeben. Danach wurde die Lösung langsam auf Raumtemperatur gebracht und 41.5 Stunden gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung in 150 ml Eiswasser gegossen und viermal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1 M wässriger HCl-Lösung und mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/*tert*-Butylmethylether (9:1) gereinigt. Das Produkt **103** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

[C₁₀H₁₀Br₂O₂, M=321.99]

Ausbeute: 1.87 g (5.81 mmol, 32%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 8.00 (d, *J*=1.8 Hz, 2 H, H-4), 7.61 (t, *J*=1.8 Hz, 1H, H-6), 4.50 (s, 4H, H-7), 3.93 (s, 3 H, H-1).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 166.1 (C-2), 139.1 (C-5), 134.0 (C-6), 131.5 (C-3), 130.2 (C-4), 52.6 (C-1), 32.0 (C-7).

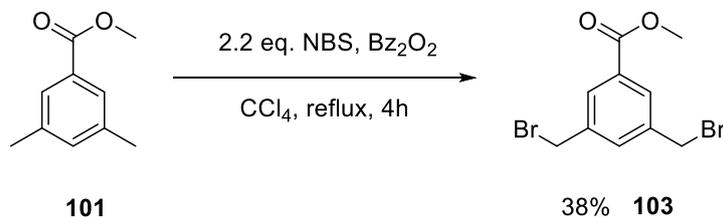
HRMS(ESI): *m/z* 344.8925 [M+Na⁺] (berechnet für C₁₀H₁₀Br₂O₂Na⁺: 344.8925).

Die Synthese erfolgte in Analogie zur Literaturvorschrift.^[42]

VI. Experimenteller Teil

2.102 Darstellung von Methyl-3,5-di(brommethyl)-benzoat (**103**) -

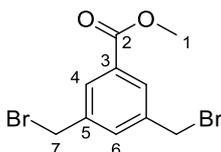
Variante B



Durch eine Lösung aus 4.00 g (24.3 mmol) Methyl-3,5-dimethylbenzoat **101**, 9.54 g (2.2 eq., 53.6 mmol) NBS und 0.25 g (4 mol%, 1.0 mmol) Dibenzoylperoxid in 50 ml CCl₄ wurde 10 min Stickstoff geleitet. Die Reaktionslösung wurde 4 Stunden unter Stickstoff unter Rückfluss erhitzt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und zum Auskristallisieren stehen gelassen. Der farblose Niederschlag wurde in Methanol umkristallisiert. Das Produkt **103** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

[C₁₀H₁₀Br₂O₂, M=321.99]

Ausbeute: 2.98 g (9.25 mmol, 38%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

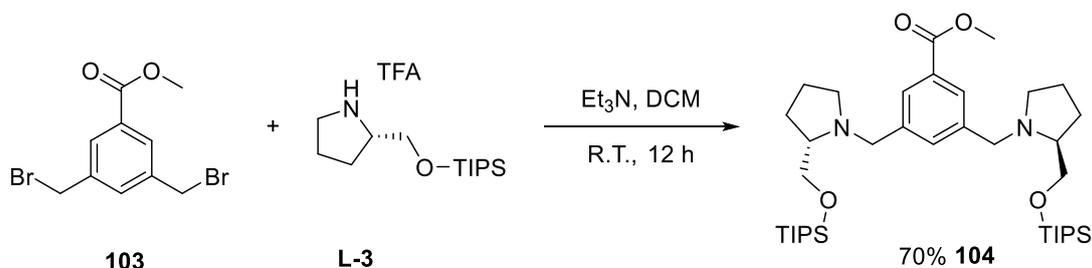
δ [ppm] = 7.99 (d, *J* = 1.7 Hz, 2 H, H-4), 7.61 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-6), 4.50 (s, 4H, H-7), 3.93 (s, 3 H, H-1).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 166.1 (C-2), 139.1 (C-5), 134.0 (C-6), 131.6 (C-3), 130.2 (C-4), 52.5 (C-1), 32.0 (C-7).

HRMS(ESI): *m/z* 344.8926 [M+Na⁺] (berechnet für C₁₀H₁₀Br₂O₂Na⁺: 344.8925).

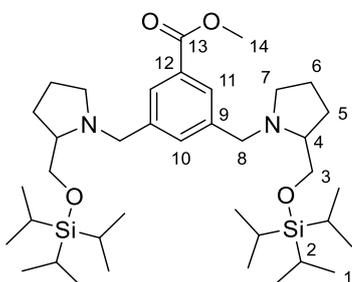
2.103 Darstellung von Methyl-3,5-bis((TIPS-prolinol-1-yl)methyl)-benzoat (104)



In 50 ml trockenen DCM wurden 1.50 g (4.66 mmol) Methyl-3,5-bis(bromomethyl)benzoat **103** gelöst. Im Anschluss wurden 5.20 g (3.0eq., 14.0 mmol) TIPS-Prolinol **L-3** und 1.89 g (4.0 eq. 18.7 mmol) Et_3N zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde die organische Phase mit H_2O und gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch mit *n*-Pentan/TBME (3:1) aufgereinigt. Das Produkt **104** wurde als leicht gelbes Öl erhalten.

[$\text{C}_{38}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2$, $M=675.16$]

Ausbeute: 2.20 g (3.26 mmol, 70%)



$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 7.87 (s, 2H, H-11), 7.51 (s, 1H, H-10), 4.15 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H, H-8), 3.89 (s, 3H, H-14), 3.75-3.64 (m, 2H, H-3), 3.59-3.50 (m, 2H, H-3), 3.46 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H, H-8), 2.89 (t, $J = 7.6$ Hz,

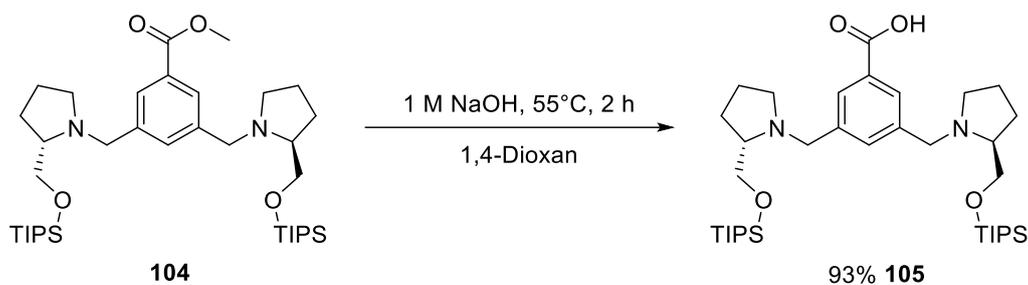
VI. Experimenteller Teil

2H, H-7), 2.70 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, H-4), 2.22 (q, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-7), 1.98-1.84 (m, 2H, H-5), 1.74-1.59 (m, 6H, H-5 und H-6), 1.06-1.01 (m, 42H, H-1 und H-2).

$^{13}\text{C-NMR}$ (Chloroform- d , 100.6 MHz):

δ [ppm] = 167.5 (C-13), 140.6 (C-9), 134.3 (C-10), 130.1 (C-12), 128.8 (C-11), 67.7 (C-3), 65.6 (C-4), 59.9 (C-8), 55.1 (C-7), 52.1 (C-14), 28.6 (C-5), 23.1 (C-6), 18.2 (C-1), 12.1 (C-2).

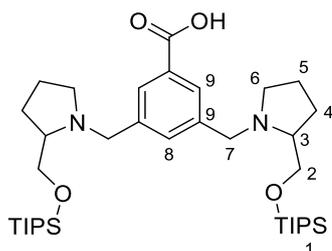
2.104 Darstellung von 3,5-Bis((TIPS-prolinol-1-yl)methyl)-benzoesäure (105)



Eine Lösung aus 2.00 g (2.96 mmol) **104** in 30 ml 1,4-Dioxan wurden mit 18.0 ml (6.0 eq., 18.0 mmol) einer 1 molaren wässrigen NaOH-Lösung versetzt. Die Reaktionslösung wurde 2 h auf 55°C erhitzt und im Anschluss vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 30 ml EtOAc aufgenommen und mit einer gesättigten wässrigen KHSO_4 -Lösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt **105** wurde als farbloses Öl erhalten.

$[\text{C}_{37}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}_2, \text{M}=661.13]$

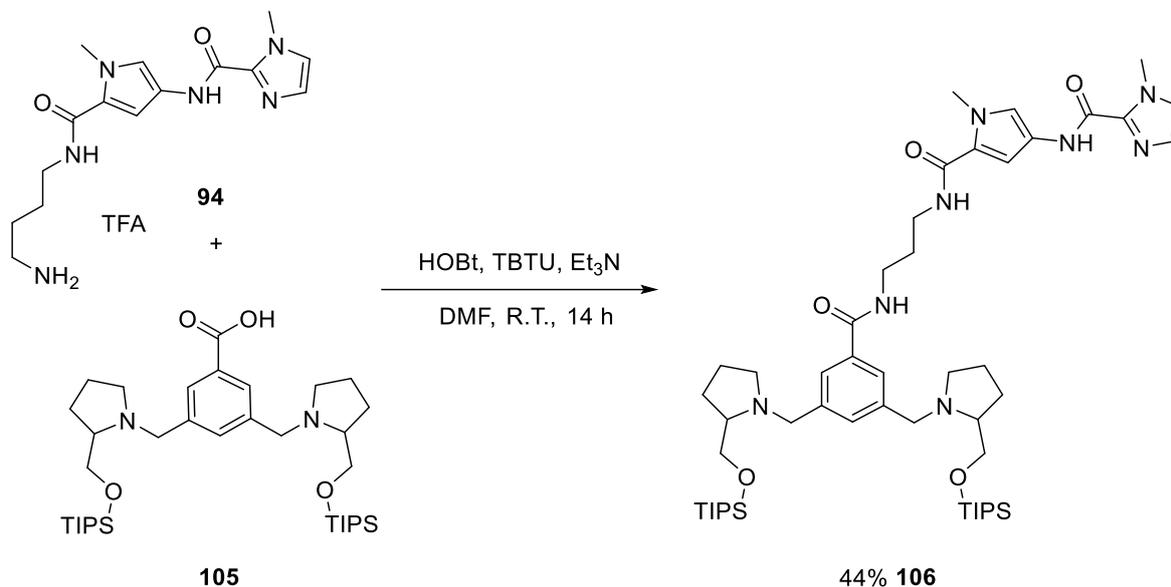
Ausbeute: 1.82 g (2.75 mmol, 93%)



$^1\text{H-NMR}$ (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 8.30 (s, 2H, H-9), 7.36 (s, 1H, H-8), 4.42 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H, H-7), 4.04 (s, 2H, H-2), 3.78 (s, 2H, H-2), 3.55 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H, H-7), 3.02 (s, 4H, H-3 und H-6), 2.43 (s, 2H, H-6), 2.06-1.71 (m, 8H, H-4 und H-5), 1.05 (s, 42H, H-1).

2.105 Darstellung von *N*-(4-(*N*-methylimidazol-2-carboxamido)-*N*-methylpyrrol-2-carboxamido-propyl)-3,5-bis((TIPS-prolinol-1-yl)methyl)-benzamid (106)



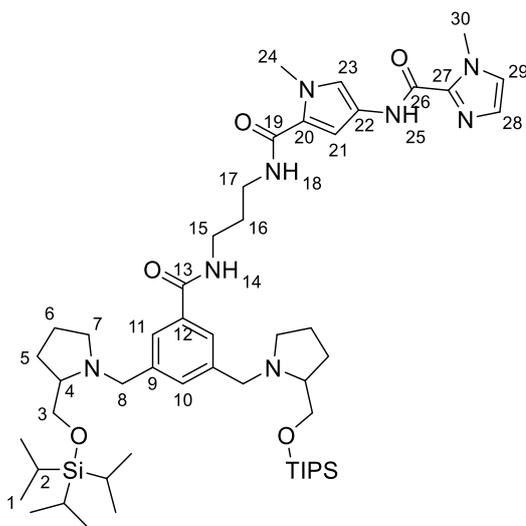
In 30 ml trockenen DMF wurden 900 mg (1.36 mmol) **105** und 800 mg (1.4 eq., 1.91 mmol) 4-(*N*-methylimidazol-2-carboxamido)-*N*-methylpyrrol-2-carboxamido-propylamin TFA (**94**) vorgelegt. Im Anschluss wurden 312 mg (1.7 eq., 2.31 mmol) HOBt und 742 mg (1.7eq., 2.31 mmol) TBTU zugegeben. Danach wurden 689 mg (5eq., 6.80 mmol) Et_3N zugetropft und

VI. Experimenteller Teil

die Reaktionslösung wurde für 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Rohprodukt wurde vom Lösungsmittel befreit und flashchromatographisch mit Cyclohexan/Aceton (1:1) + 1% Et₃N aufgereinigt. Das Produkt **106** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

[C₅₁H₈₆N₈O₅Si₂, M=947.47]

Ausbeute: 568 mg (0.63 mmol, 44%)



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

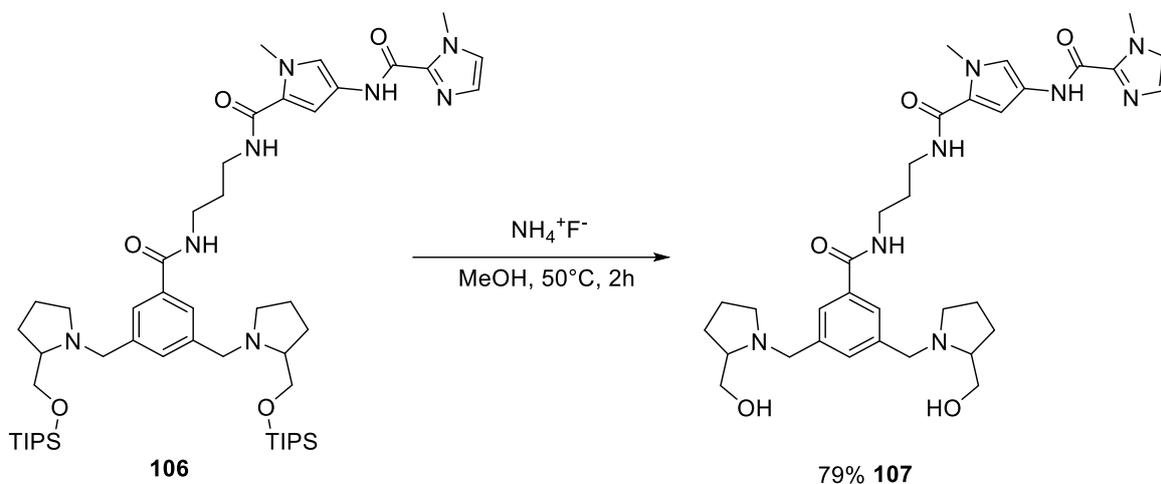
δ [ppm] = 9.07 (s, 1H, H-25), 7.69 (s, 2H, H-11), 7.47 (s, 1H, H-10), 7.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-21), 7.03 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-29), 6.98 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H, H-28), 6.87 (s, 1H, H-14), 6.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H-23), 4.18 (s, 2H, H-8), 4.09 (s, 3H, H-30), 3.94 (s, 3H, H-24), 3.73 (s, 2H, H-3), 3.65-3.51 (m, 4H, H-3 und H-17), 3.44 (q, *J* = 6.3 Hz, 4H, H-8 und H-15), 2.90 (s, 2H, H-7), 2.71 (s, 2H, H-4), 2.23 (s, 2H, H-7), 1.94 (s, 2H, H-5), 1.85-1.49 (m, 8H, H-5, H-6 und H-16), 1.04 (d, *J* = 4.3 Hz, 42H, H-1 und H-2).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 168.5 (C-13), 162.1 (C-19), 156.4 (C-26), 140.8 (C-12), 139.1 (C-27), 134.5 (C-9), 132.7 (C-10), 127.9 (C-29), 126.3 (C-11), 125.9 (C-28), 123.7 (C-20), 121.0 (C-22), 118.8 (C-21), 103.3 (C-23), 67.7 (C-3), 65.7 (C-4), 60.1 (C-8), 55.1 (C-7), 36.8 (C-17), 36.4 (C-24), 35.8 (C-30), 35.4 (C-15), 30.1 (C-16), 28.6 (C-5), 23.0 (C-6), 18.2 (C-1), 12.1 (C-2).

HRMS(ESI): m/z 947.6329 [M+H⁺] (berechnet für C₅₁H₈₇N₈O₅Si⁺: 947.6332).

2.106 Darstellung von *N*-(4-(*N*-methylimidazol-2-carboxamido)-*N*-methylpyrrol-2-carboxamido-propyl)-3,5-bis((prolinol-1-yl)methyl)benzamid (**107**)

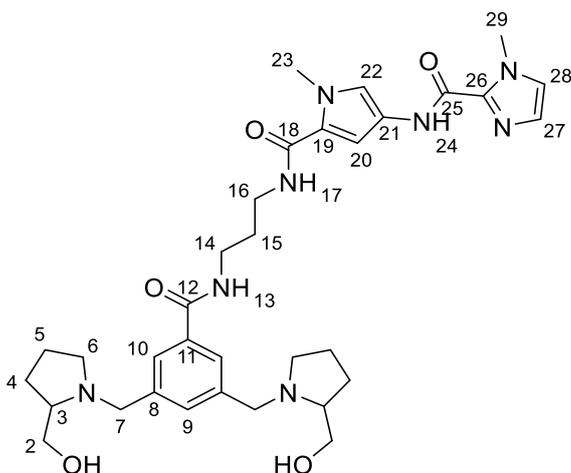


In 20 ml trockenen Methanol wurden 528 mg (0.56 mmol) **106** vorgelegt. Im Anschluss wurden 415 mg (20eq., 11.1 mmol) Ammoniumfluorid zugegeben. Die Reaktionslösung wurde 2 Stunden bei 50°C und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Im Anschluss wurde das Lösungsmittel entfernt und flashchromatographisch mit Dichlormethan/Ethylacetat (1:1) aufgereinigt. Das Produkt **107** wurde als farbloser Feststoff erhalten.

[C₃₃H₄₆N₈O₅, M=634.78]

Ausbeute: 281 mg (0.44 mmol, 79%)

VI. Experimenteller Teil



¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

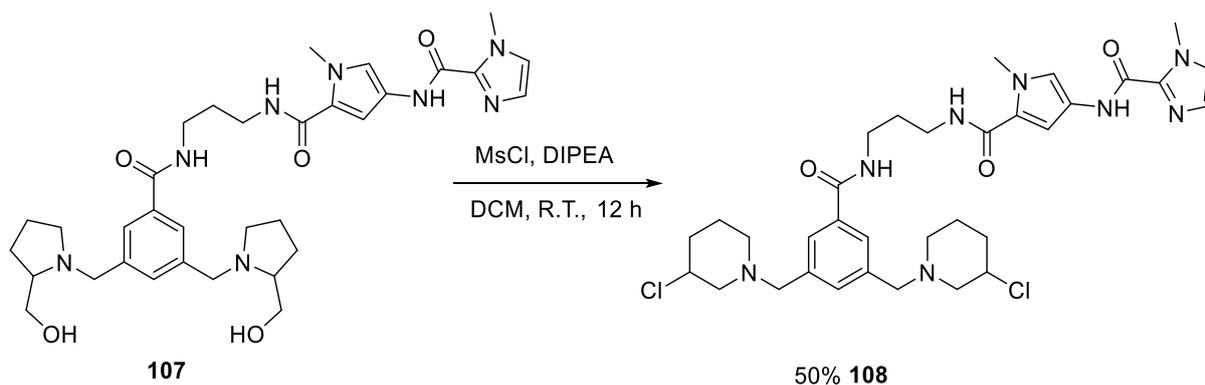
δ [ppm] = 9.19 (s, 1H, H-24), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 2H, H-10), 7.55 (t, J = 6.2 Hz, 1H, H-17), 7.36 (t, J = 1.6 Hz, 1H, H-9), 7.24 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-20), 7.00 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-28), 6.97 (d, J = 1.0 Hz, 1H, H-27), 6.94 (t, J = 6.5 Hz, 1H, H-13), 6.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-22), 4.07 (s, 3H, H-29), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 2H, H-7), 3.90 (s, 3H, H-23), 3.56 (dd, J = 10.9, 3.7 Hz, 2H, H-2), 3.53-3.29 (m, 8H, H-2, H-7, H-14 und H-16), 3.04 (s, 2H, H-1), 2.99-2.90 (m, 2H, H-6), 2.78-2.66 (m, 2H, H-3), 2.37-2.23 (m, 2H, H-6), 1.99-1.84 (m, 2H, H-4), 1.84-1.73 (m, 4H, H-4 und H-15), 1.73-1.63 (m, 4H, H-5).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 167.9 (C-12), 162.5 (C-18), 156.4 (C-25), 140.1 (C-11), 139.1 (C-26), 134.8 (C-8), 132.1 (C-9), 127.8 (C-28), 126.4 (C-10), 125.9 (C-27), 123.6 (C-19), 121.1 (C-21), 118.9 (C-20), 103.6 (C-22), 64.8 (C-3), 62.4 (C-2), 58.8 (C-7), 54.9 (C-6), 36.8 (C-23), 36.3 (C-16), 35.8 (C-29), 35.7 (C-14), 29.9 (C-15), 27.87 (C-4), 23.56 (C-5).

HRMS(ESI): m/z 657.3471 [$M+Na^+$] (berechnet für $C_{33}H_{46}N_8O_5Na^+$: 657.3483).

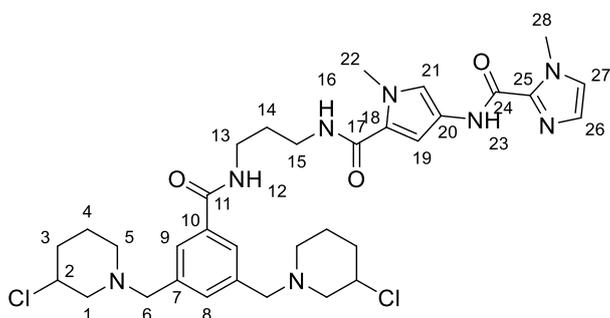
2.107 Darstellung von *N*-(4-(*N*-methylimidazol-2-carboxamido)-*N*-methylpyrrol-2-carboxamido-propyl)-3,5-bis((3-Chlor-piperidin-1-yl)methyl)-benzamid (108**)**



100 mg (0.16 mmol) **107** wurden in 15 ml trockenem Dichlormethan vorgelegt. Bei 0°C wurden 72 mg (4eq., 0.63 mmol) Methansulfonylchlorid und 122 mg (6eq., 0.95 mmol) Diisopropylethylamin zu getropft. Die Reaktionslösung wurde kurz bei 0°C weiter gerührt und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt wurde mittels präparativer Dünnschichtchromatographie mit Aceton aufgereinigt. Das Produkt **108** wurde als gelbliches Öl erhalten.

[C₃₃H₄₄Cl₂N₈O₃, M=671.67]

Ausbeute: 51 mg (0.08 mmol, 50%)



VI. Experimenteller Teil

¹H-NMR (Chloroform-*d*, 400.1 MHz):

δ [ppm] = 9.08 (s, 1H, H-23), 7.73 (s, 2H, H-9), 7.43 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-8), 7.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-19), 7.17-7.08 (m, 1H, H-16), 7.04 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-27), 6.99 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-26), 6.89 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H, H-12), 6.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H-21), 4.10 (s, 3H, H-28), 4.07-3.98 (m, 2H, H-2), 3.94 (s, 3H, H-22), 3.64-3.52 (m, 6H, H-6 und H-15), 3.46 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-13), 2.98 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H, H-1), 2.69 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H, H-5), 2.27 (t, $J = 10.2$ Hz, 2H, H-1), 2.20-2.08 (m, 4H, H-5 und H-14), 1.84-1.75 (m, 4H, H-3 und H-4), 1.69-1.51 (m, 4H, H-3 und H-4).

¹³C-NMR (Chloroform-*d*, 100.6 MHz):

δ [ppm] = 168.2 (C-11), 162.3 (C-17), 156.4 (C-24), 139.1 (C-10), 138.6 (C-25), 134.7 (C-7), 132.6 (C-8), 127.9 (C-27), 126.8 (C-9), 126.0 (C-26), 123.6 (C-18), 121.0 (C-20), 118.8 (C-19), 103.4 (C-21), 62.3 (C-6), 61.1 (C-1), 56.1 (C-2), 53.0 (C-5), 36.9 (C-22), 36.5 (C-15), 35.8 (C-28), 35.6 (C-13), 34.7 (C-14), 30.1 (C-3), 24.5 (C-4).

HRMS(ESI): m/z 671.2987 [M+H⁺] (berechnet für C₃₃H₄₅Cl₂N₈O₃⁺: 671.2986).

m/z 336.1548 [M+H⁺+H⁺] (berechnet für C₃₃H₄₆Cl₂N₈O₃²⁺: 336.1529).

VII. Literatur

- [1] Robert Koch Institut, Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, Berlin, **2016**.
- [2] L. H. Hurley, *Nature reviews. Cancer*, **2002**, 2, 188 - 200.
- [3] Robert Koch Institut, Neue Zahlen zu Krebs in Deutschland, Berlin, **2019**.
- [4] A. S. Ahmad, N. Ormiston-Smith, P. D. Sasieni, *British Journal of Cancer*, **2015**, 112, 943 - 947.
- [5] Katrin von Kieseritzky, Wie Krebs entsteht, ONKO Internetportal, **2017**.
- [6] Robert Koch-Institut, Krebs in Deutschland 2005/2006 Häufigkeiten und Trends, Berlin, **2010**.
- [7] K. McCaffery, J. Waller, J. Nazroo, J. Wardle, *Sexually Transmitted Infections*, **2006**, 82, 169 - 74.
- [8] E. A. Collisson, J. C. Raymond, J. W. Gray, *Nature Reviews Clinical Oncology*, **2012**, 9, 621 - 630.
- [9] L. Loeb, *Cancer Research*, **2001**, 3230 - 3239.
- [10] J. M. Berg, J. L. Tymoczko, G. J. Gatto, L. Stryer, *Stryer Biochemie*, 8. Auflage; Lehrbuch; Springer Spektrum: Berlin, **2018**.
- [11] Sigma Aldrich®, DNA Damage and Repair Mechanismus, **2007**, can be found under: <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biofiles/dna-damage-and-repair.html> (accessed (July 21, 2019, 10:14)).
- [12] G. Neubauer, A. N. Neubauer, Institut für Gesundheitsökonomik, **2016**.
- [13] P. Apfel, Trends in der Tumortherapie, Focus online 2017, Oktober.
- [14] K. D. Brantsch, C. Meisner, B. Schöfnisch, B. Trilling, J. Wehner-Caroli, M. Röcken, H. Breuninger, *The Lancet Oncology*, **2008**, 9, 713 – 720.
- [15] G. Klebe, *Wirkstoffdesign: Entwurf und Wirkung von Arzneistoffen*, 2. Auflage; Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, **2009**.
- [16] R. B. Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2nd ed.; Elsevier Science: Burlington, **2004**.
- [17] G. M. Cragg, D. J. Newman, *Pure and Applied Chemistry*, **2005**, 77, 7 - 24.

VII. Literatur

- [18] G. P. Warwick, *Cancer Research*, **1963**, 23, 1315 - 1333.
- [19] T. Hata, R. Sugawara, *The Journal of Antibiotics*, **1956**, 9, 147 - 151.
- [20] S. Wakaki, H. Marumo, K. Tomioka, G. Shimizu, E. Kato, H. Kamada, S. Kudo, Y. Fugimoto, *Antibiotics and Chemotherapy*, **1958**, 8, 228 - 240.
- [21] J.W. Lown, K.C. Majumdar, *Can. J. Biochem.*, **1977**, 55, 630 - 635.
- [22] S. R. Rajsiki, R. M. Williams, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 2723 – 2796.
- [23] J. A. Hartley, A. Hazrati, R. Khanim, T. J. Hodgkinson, M. Shipman, F. Suzenet, L. R. Kelland, *Chem. Commun.*, **2000**, 2325 - 2326.
- [24] R. S. Coleman, J. Li, A. Navarro, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 1736 - 1739.
- [25] M. Slavik, *Recent Results Cancer Res.*, **1978**, 63, 282 - 287.
- [26] J. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 2122 - 2123.
- [27] M. A. Casely-Hayford, K. Pors, C. H. James, L. H. Patterson, J. A. Hartley, M. Searcey, *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2005**, 3, 3585 - 3589.
- [28] M. A. Casely-Hayford, K. Pors, L.H. Patterson, C. Gerner, S. Neidle, M. Searcey, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2005**, 15, 653 - 656.
- [29] I. Zuravka, R. Roesmann, A. Sobic, W. Wende, A. Pingoud, B. Gatto and R. Göttlich *ChemMedChem*, **2014**, 9, 2178 - 2185.
- [30] K. W. Kohn, *Cancer Research*, **1996**, 56, 5533 - 5546.
- [31] E. B. Krumbhaar, H.D. Krumbhaar, *J. Med. Res*, **1919**, 40, 497 - 508.
- [32] A. Gilman, F. S. Philips, *Science (New York, N.Y.)*, **1946**, 103, 409 - 436.
- [33] L. P. Bignold. *Anticancer Res.*, **2006**, 1327 - 1336.
- [34] I. Zuravka, R. Roesmann, A. Sobic, R. Göttlich and B. Gatto, *Biorganic & Medicinal Chemistry*, **2015**, 23, 1241 - 1250.
- [35] I. Zuravka, A. Sobic, B. Gatto and R. Göttlich, *Biorganic & Medicinal Chemistry*, **2015**, 25, 4606 - 4609.

-
- [36] A. Sobic, I. Zuravka, N.-K. Schmitt, A. Miola, R. Göttlich, D. Fabris, B. Gatto, *ChemMedChem*, **2017**, 12, 1471 - 1479.
- [37] C. Carraro, A. Francke, A. Sobic, F. Kohl, T. Helbing, M. De Franco, D. Fabris, R. Göttlich, B. Gatto, *ACS Med. Chem. Lett.*, **2019**, 10, 552 - 557.
- [38] R. Roesmann, 3-Chlorpiperidine als Reagenzien zur Spaltung von DNA; Dissertation, Justus-Liebig University, Giessen, **2008**.
- [39] C. O. Gitterman, E. L. Rickes, D. E. Wolf, J. Madas, S. B. Zimmerman, T. H. Stoudt, T. C. Demmy, *J. Antibiot.*, **1970**, 23, 305 - 310.
- [40] K. C. Brannock, *Journal of the American Chemical Society*, **1959**, 81, 3379 - 3383.
- [41] M. Noack, R. Göttlich, *European Journal of Organic Chemistry*, **2002**, 3171 - 3178.
- [42] P. Liu, Y. Chen, J. Deng, Y. Tu, *Synthesis*, **2001**, 2078 - 2080.
- [43] G. A. Boyle, T. Govender, H. G. Kruger, G. E. Maguire, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 2661 - 2666.
- [44] A. Meguellati, A. Ahmed-Belkacem, A. Nurisso, W. Yi, R. Brillet, N. Berqouch, L. Chavoutier, A. Fortuné, J. M. Pawlotsky, A. Boumendjel, M. Peuchmaur, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2016**, 115, 217 - 229.
- [45] Z. F. Pang, S. Q. Xu, T. Y. Zhou, R. R. Liang, T. G. Zhan, X. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 4710 - 4713.
- [46] S. Neidle, *Principles of Nucleic Acid Structure*, 1st ed.; Elsevier, **2008**.
- [47] W. C. Tse, D. L. Boger, *Chemistry & Biology*, **2004**, 11, 1607 - 1617.
- [48] P. B. Dervan, R. W. Bürl, *Current Opinion in Chemical Biology*, **1999**, 3, 688 - 693.
- [49] P. B. Dervan, B. S. Edelson, *Current Opinion in Structural Biology*, **2003**, 13, 284 - 299.
- [50] C. Badía, F. Soudard, C. Vicent, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 10870 - 10881.
- [51] E.E. Baird, P. B. Dervan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 6141 - 6146.
- [52] J. Xiao, G. Yuan, W. Huang, A. S. C. Chan, K. L. D. Lee, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5506- 5513.
- [53] E. S. B. Ferreira, A. N. Hulme, H. Mc-Nab, A. Quye, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 329 - 336.

VII. Literatur

- [54] R. Knorr, A Trzeciak, W. Bannwarth, D. Gillessen, *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 1927 - 1930.
- [55] S.-Y. Han, Y.-A. Kim, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 2447 - 2467.
- [56] G. P. Wheeler, *Cancer Res.*, **1962**, 22, 651-688.
- [57] T. Fukuyama, R. K. Frank, C. F. Jewell jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 2122-2123.
- [58] M. T. Edgar, G. R. Pettit, T. S. Krupa, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 396 - 400.
- [59] M. A. Dimopoulos, J. C. Yau, S. D. Huan, S. Jagannath, G. Spitzer, J. A. Spinolo, G. K. Zagars, C. F. Lemaistre, K. A. Dicke, A. R. Zander, *American Journal of Hematology*, **1994**, 46, 82 - 86.
- [60] R. Appel, *Angew. Chem. Internat. Edit.*, **1975**, 14, 801 - 811.
- [61] J. M. Benito, M. Meldal, *QSAR & Combinatorial Sciences.*, **2004**, 23 117 - 129.
- [62] K. Koteva, A. M. King, A. Capretta, G. D. Wright, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 2210 - 2212.
- [63] A. M. Maxam, W. Gilbert, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **1977**, 74, 560 - 564.
- [64] L. Bonetta, *Nature Methods*, **2006**, 3, 141 - 147.
- [65] American Chemical Society - Division of the History of Chemistry, **2017**, can be found under: http://acshist.scs.illinois.edu/awards/CCB-2017_Awardees.php (accessed July 28, 2019, 18:00).
- [66] A. Haddow, G. A. R. Kon, W. C. J. Ross, *Nature*, **1948**, 162, 824-825.
- [67] S. M. Rink, M. S. Solomon, M. J. Taylor, S. B. Rajur, L. W. McLaughlin, P. B. Hopkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 2551-2557.
- [68] W. Muller & D. M. Crothers, *J. Mol. Biol.* **1968**, 35, 251 - 290.
- [69] H. M. Sobell, S. C. Jain, T. D. Sakore, C.E. Nordman, *Nature New Biol.*, **1971**, 231, 200 - 205.
- [70] L. Stella, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 337 - 350.
- [71] P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, 3. Edition; Thieme Georg Verlag, 2003.
- [72] P. R. Maloney, F.G.Fang, *Tetrahedron Lett.* , **1994**, 35, 2823 - 2826.
- [73] J. M. Aizpurua, F. P. Cossio C. Palomo, *The Journal of Organic Chemistry*, **1986**, 51, 25, 4941 - 4943.

-
- [74] Y. Hayashi, M. Shoji, J. Yamaguchi, K. Sato, S. Yamaguchi, T. Mukaiyama, K. Sakai, Y. Asami, H. Kakeya, H. Osada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 12078 - 12079.
- [75] Y. Hayashi, M. Shoji, S. Yamaguchi, T. Mukaiyama, J. Yamaguchi, H. Kakeya, H. Osada, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2287 - 2290.
- [76] E. Ponnusamy, U. Fotadar, A. Spisni, D. Fiat, *Synthesis*, **1986**, 1, 48 - 49.
- [77] C. L. Martin, S. Nakamura, R. Otte, L. E. Overman, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 138 - 141.
- [78] J. R. Rachele, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 2898 - 2898.
- [79] P. Magnus, T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 6, 389 - 390.
- [80] A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3849 - 3862.
- [81] S. Y. Tan, S. Grimes, *Singapore Med J.*, **2010**, 51, 842 - 843.
- [82] F. Sörgel, C. Landersdorfer, J. Bulitta, B. Keppler, *Nachrichten aus der Chemie: Wiley Online Library*, **2004**, 52, 777 - 782.
- [83] J. A. McCammon, S. C. Harvey, *Dynamics of Proteins and Nucleic Acids*, 1. Edition; Cambridge University Press, **1987**.
- [84] R. K. Tubbs, W. E. Ditmars Jr., Q Van Winkle, *J. Mol. Biol.*, **1964**, 9, 545 - 557.
- [85] C. Zimmer, U. Wähnert, *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 1986, 47, 31 - 112.
- [86] J.-L. Bougeois, L. Stella, J.-M. Surzur, *Tetrahedron Letters*, **1981**, 22, 61 - 64.
- [88] R. W. Brockman, S. C. Shaddix, M. Williams, R. F. Struck, *Cancer Treat. Rep.*, **1976**, 60, 1317-1324.
- [89] F. M. Schabel Jr, M. W. Trader, W. R. Laster Jr, S. C. Shaddix, R. W. Brockman, *Cancer Treat. Rep.* **1976**, 60, 1325-1333.
- [90] G. P. Wheeler, V. H. Bono, B. J. Bowdon, D. J. Adamson, R. Wallace, *Cancer Treat. Rep.*, **1976**, 60, 1307-1316.
- [91] A. Eitel, M. Scherrer, K. Kümmerer, *Handling Cytostatic Drugs. A practical guide*, Bristol-Myers-Squibb, München, Syracuse, NY, **1999**.
- [92] K. Hotta, H. Ueoka, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **2005**, 55, 45 - 65.

VII. Literatur

- [93] J. Luo, N. L. Solimini, S. J. Elledge, *Cell*, **2009**, 136, 823-837.
- [94] V. T. Devita Jr, R. C. Young, G. P. Canellos, *Cancer*, **1975**, 35, 98-110.
- [95] A. B. Miller, B. Hoogstraten, M. Staquet, A. Winkler, *Cancer*, **1981**, 47, 207- 214.
- [96] D. S. Shewach, R. D. Kuchta, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 2859 - 2861.
- [97] Z. H. Siddik, The Cancer Handbook. Mechanisms of Action of Cancer Chemotherapeutic Agents: DNA-Interactive Alkylating Agents and Antitumour Platinum-Based Drugs, **2005**, John Wiley & Sons, New York.
- [98] Robert Koch Institut, Krebs in Deutschland 2007/2008, Berlin, **2012**.
- [99] G. P. Canellos, J. R. Anderson, K. J. Propert, N. Nissen, M. R. Cooper, E. S. Henderson, M. R. Green, A. Gottlieb, B. A. Peterson, *N. Engl. J. Med.*, **1992**, 327, 1478-1484.
- [100] S. Wohrer, M. Raderer, H. Kaufmann, M. Hejna, A. Chott, C. C. Zielinski, J. Drach, *Onkologie*, **2005**, 28, 73 - 78.
- [101] C. R. Willis, A. Goodrich, K. Park, J. K. Waselenko, M. Lucas, A. Reese, L. F. Diehl, M. R. Grever, J. C. Byrd, I. W. Flinn, *Ann. Hematol.*, 2006, 85, 301 - 307.
- [102] R. A. Kyle, P. R. Greipp, M. A. Gertz, T. E. Witzig, J. A. Lust, M. Q. Lacy, T. M. Therneau, *Br. J. Haematol.*, **2000**, 108, 737-742.
- [103] K. S. McCully, G. V. Narayansingh, G. P. Cumming, T. K. Sarkar, D. E. Parkin, *Scott. Med. J.*, **2000**, 45, 51 - 53.
- [104] D. Florea-Wang, A. J. Pawlowicz, J. Sinkkonen, L. Kronberg, J. Vilpo, J. Hovinen, *C&B*, **2009**, 6, 1002 - 1013.
- [115] F. Lottspeich, H. Zorbas, Bioanalytik, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin **1998**.
- [116] S. Bhaduri, N. Ranjan, P. Arya, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2018**, 14, 1051 - 1086.
- [117] K. Kraywinkel, B van Oorschot , *Der Onkologe*, **2019**, 25, 741 - 747.
- [118] I. Zuravka, Evaluation and Mechanistic Studies of Bis-3-chloropiperidines as DNA Alkylating Agents; Dissertation, Justus- Liebig University, Giessen, 2015.
- [119] S. B. Smith, P.K. Aldridge, J. B. Callis, *Science*, **1989**, 243, 203-206.

- [120] P. H. Johnson, L. I. Grossman, *Biochemistry*, **1977**, 16, 19, 4217-4225.
- [121] P. Y. Lee, J. Costumbrado, C.-Y. Hsu, Y. H. Kim, *Journal of Visualized Experiments*, **2012**, 62, 3923-3926.
- [122] L. A. Laping, Reaktionen primärer N-Chloramine mit Alkenen und Anwendung der Additionsprodukte als DNA-Alkylantien; Dissertation, Justus- Liebig University, Giessen, **2012**.
- [123] R. M. Beesley, C. K. Ingolf; Jocelyn F. Thorpe, *Journal of Chemical Society, Trans.*, **1915**, 107, 1080 - 1106.
- [124] T. Helbing, C. Carraro, A. Francke, A. Sobic, M. De Franco, V. Gandin, R. Gottlich, B. Gatto, *ChemMedChem*, **2020**, 15, 2040 - 2051.
- [125] C. Carraro, T. Helbing, A. Francke, I. Zuravka, A. Sobic, M. De Franco, V. Gandin, B. Gatto, R. Göttlich, *ChemMedChem*, **2020**, 15, 1 - 10.