



Synthese neuer Inhibitoren für Multidrug-Resistance ABC-Transporter

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Torsten Dittrich

aus Tönisvorst

Düsseldorf, April 2010

Aus dem Institut für Organische und Makromolekulare Chemie,
Abteilung für stereoselektive Synthesen
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. M. Braun

Koreferent: Prof. Dr. T. J. J. Müller

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Mai 2010

Die vorliegende Arbeit wurde von Mai 2007 bis April 2010 am Institut für Organische und Makromolekulare Chemie I der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf unter der Leitung von Prof. Dr. M. Braun angefertigt.

Die Forschung wurde im Rahmen des Projekts „Az 1/82 605; Conformational dynamics of multidrug resistance ABC-transporter LmrA modulated by substrates and inhibitors“ von der Volkswagenstiftung gefördert. In dieser Arbeit wurde das Teilprojekts „Synthesis of potential LmrA inhibitors“ bearbeitet.

Ich versichere, dass die vorliegende Dissertation eigenständig von mir verfasst wurde, und dass ich alle verwendeten Quellen und Hilfsmittel genau angegeben habe. Alles, was ich aus anderen Arbeiten in veränderter oder unveränderter Form übernommen habe, wurde als solches kenntlich gemacht.

Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht.

Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, April 2010

Torsten Dittrich

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Manfred Braun für das mir entgegenbrachte Vertrauen, für die Vergabe dieses interessanten Themas, ständige Diskussionsbereitschaft sowie viel Bewegungsfreiraum und Verständnis.

für
Claudia

„Es kommt nicht darauf an, mit dem Kopf durch die Wand zu rennen, sondern mit den Augen die Tür zu finden.“

Werner von Siemens

Abkürzungsverzeichnis

DC	Dünnschichtchromatogramm
¹³ C-NMR	Carbon Nuclear Magnetic Resonanz
¹ H-NMR	Hydrogen Magnetic Resonanz
ⁿ J	Kopplung über n (n=1-4) Bindung
cm ⁻¹	Wellenzahl
d	Dublett
dd	doppeltes Dublett
ddd	doppeltes Dublett von Dubletts
dq	doppeltes Quartett
EI	Elektronische Ionisation
ESI	Elektronenspray Ionisation
GC	Gaschromatographie
HR-MS	High Resolution Mass Spectrum
IR	Infrarot
konz.	konzentriert
LC	Liquidchromatographie
m	Multiplett
M	Molar
m/z	Masse-Ladung-Verhältnis
MHz	Megahertz
ATP	Adenosintriphosphat
PEG	Polyethylenglykol
Pgp	P-Glycoprotein
q	Quartett
quin.	Quintett
s	Singulett
sex.	Sextett
t	Triplett
tt	Triplett von Triplett
tert.	tertiär

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1 Historische Betrachtung der Chemotherapie	1
1.2 Multidrug-Resistance	3
1.3 LmrA	5
1.4 Bestehende Medikamente	5
1.5 Proteinstruktur von LmrA	6
1.6 Der Weg von der Idee zum Medikament	8

2. Hauptteil

2.1 Ziel der Arbeit	10
2.2 Zosuquidar	10
2.3 Testsysteme zur Messung der Wirkstoffe	14
2.3.1 Fluoreszenz	14
2.3.1.1 Phänomen der Fluoreszenz	14
2.3.1.2 Chromophore	15
2.3.2 Messungen an LmrA	15
2.3.3 Messung an Pdr5	16
2.3.3.1 Was ist Pdr5	16
2.3.3.2 Testsystem zur Messung an Pdr5	16
2.4 Alternative Syntheseroute zur Synthese der Cumarinylaminosäure 2	19
2.5 Herstellung von 5-Hydroxychinolin (26)	20
2.5.1 Synthese von 5-Nitrochinolin (22)	20
2.5.2 Synthese von 5-Aminochinolin (24)	21
2.5.3 Synthese von Chinolin-5-sulfonsäure (25)	21
2.5.4 Synthese von 5-Hydroxychinolin (26)	21
2.6 Herstellung von 5-[(2R)-Orixanylmethoxy]chinolin (33)	23
2.6.1 Synthese von (<i>R</i>)-Glycidylinosylat (30)	23
2.6.2 Synthese von 5-[(2 <i>R</i>)-Oxiranylmethoxy]chinolin (33)	24

2.7 Synthese von (2 <i>R</i>)-anti-1-[4-(10.11-difluoromethano-10.11-dihydro- 5 <i>H</i> -dibenzo[<i>a,d</i>]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-3-chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (Zosuquidar) (1)	25
2.8 Synthese der Piperazinverbindungen 40-42	26
2.9 Herstellung der Acetale	27
2.9.1 Synthese der nicht-aromatischen Acetale	27
2.9.2 Herstellung der aromatischen Acetale 68-73	29
2.9.2.1 Synthese von 1,8-Dihydroxynaphthalin (75).....	30
2.9.2.2 Synthese von 4,5-Diphenyl-1,2-dihydroxybenzol (76).....	30
2.9.2.3 Synthese von 3,6-Diphenyl-1,2-dihydroxyphenol (77).....	31
2.9.3 Synthese eines Thioacetals.....	34
2.10 Synthese weiterer Amine zur Kopplung.....	34
2.10.1 Synthese der Diarylpiperidin-4-amine.....	35
2.10.1.1 Synthese der 1- <i>tert</i> .-Butyloxycarbonyl-4-(arylamino)piperidine 104-106	35
2.10.1.2 Synthese der 1- <i>tert</i> .-Butyloxycarbonyl-4-(diarylamino)piperidine 114-116	35
2.10.2 Herstellung der Diarylmethyliden- und Diarylmethylpiperidine.....	36
2.10.2.1 Synthese von 4-Ethylpiperidin-1,4-dicarboxyl- <i>tert</i> .-butylester (119)	36
2.10.2.2 Synthese der Diarylmethylidenpiperidine 123-125	37
2.10.2.3 Synthese der Diarylmethylpiperidine 126-128	38
2.11 Kupplung zu den Wirkstoffen	39
2.12 Synthese der Aminosäure <i>S</i> -(7-Hydroxycumarin-4-yl)ethlyglycin (2).....	41
2.12.1 Synthese nach Schultz ^[16]	41
2.12.1.1 Synthese von (2 <i>S</i>)-2-Benzylloxycarbonylamino-5-oxo-heptandionsäure-1-benzylester-7-ethylester (158).....	41
2.12.1.2 Synthese von <i>S</i> -(7-hydroxycumarin-4-yl)-ethlyglycin (2)	41
2.13 Alternative Syntheseroute zur Synthese der Aminosäure 2	42
2.13.1 Synthese von 2-(7-Hydroxy-2-oxo-2 <i>H</i> -chroman-4-yl)-essigsäure (165)	42
2.13.2 Synthese des Alkohols 166	42

2.13.3 Synthese von 2-(7-Hydroxy-2-oxo-2H-chroman-4-yl)- acetaldehyd (167)	43
2.13.4 Synthese von 7-[<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl]oxy]-4- (2-hydroxyethyl)]-2H-chroman-2-on (169)	44
2.13.5 Synthese von 4-(2-Bromethyl)-7-[<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl]oxy]- 2H-chroman-2-on (170)	46
2.13.6 Synthese von <i>tert.</i> -Butyl-4-{7-[<i>tert.</i> -Butylsilyl]oxy]-2-oxo- 2H-chroman-4-yl}-2-(propan-2-ylidenamino)butanoat (174)	47
2.13.7 Racematspaltung der Aminosäure 175	48
 3. Ergebnisse des Wirkstoffscreenings	
3.1 Substanzscreening an LmrA	49
3.2 Substanzscreening an Pdr5	50
3.3 Vergleich der Ergebnisse der Testsysteme	51
 4. Zusammenfassung	53
4. Summary	57
 5. Experimentalteil	
5.1 Allgemeines	61
5.2 5-Nitrochinolin (22)	62
5.3 5-Aminochinolin (24)	65
5.4 Chinolin-5-sulfonsäure (25)	65
5.5 5-Hydroxychinolin (26)	66
5.6 (<i>R</i>)-Glycidylinosylat (30)	66
5.7 5-[(2 <i>R</i>)-Oxiranylmethoxy]chinolin (33)	67
5.8 1,1-Difluoro-1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[<i>a,e</i>]-cyclopropa- <i>[c]</i> - cyclohepten-6-on (35)	68
5.9 (1 α ,6 β ,10 β)-1,1-difluor-1,1a,6,10b-Tetrahydrodibenzo- <i>[a,e]</i> cyclopropa- <i>[c]</i> cyclohepten-6-ol (36)	69
5.10 (1 α , 6 β , 10 β)-6-Brom-1,1-difluor-1, 1a, 6, 10b-tetrahydrodibenzo- <i>[a,e]</i> cyclopropa <i>[c]</i> cyclohepten (37)	69

5.11 (1 α , 6 β , 10 β)-1-(1,1-difluor-1, 1a, 6, 10b-tetra- hydrodibenzo-[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-yl)piperazin (39).....	70
5.12 Benzhydrol (44) und 4,4'-Dimethylbenzhydrol (45)	71
5.13 Dibenzoylchlormethan (46) und 4,4'-Dimethyldibenzoyl- chlormethan (47)	72
5.14 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Piperazinverbindungen 40-42	72
5.15 Allgemeine Vorschrift zu Synthese der N-Acetylpieridinacetale 58-67, 94 und 96	74
5.16 1,4-Dithio-8-aza-spiro-[4.5]decan (99).....	78
5.17 Allgemeine Vorschrift zum Entschützen der N-Acetyl geschützten Acetale 68-73, 97 und 100	79
5.18 Naphthalinsulton (78)	83
5.19 1,8-Dihydroxynaphthalin (75)	83
5.20 4-Bromveratrol (82)	83
5.21 3,4-Dibromveratrol (81)	84
5.22 4,5-Diphenyl-1,2-dimethoxybenzol (84).....	84
5.23 4,5-Diphenyl-1,2-dihydroxybenzol (76).....	85
5.24 2,5-Dibromnitrobenzol (91).....	86
5.25 2,5-Dibromanilin (92).....	86
5.26 2,5-Dibromphenol (89).....	87
5.27 2,5-Diphenylphenol (85)	88
5.28 1- <i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl-4-(phenylamino)piperidin 104-106	88
5.29 1- <i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl-4-(diphenylamino)piperidin 114-116	90
5.30 Entschützen der N-Boc-geschützten Produkte 101-103	92
5.31 4-Ethylpiperidin-1,4-dicarboxyl- <i>tert.</i> -butylester (119).....	93
5.32 1- <i>tert.</i> -Butyloxycarbonyl-4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin 120-122	94
5.33 Diphenylmethylenpiperidine 123-125	96
5.34 4-Benzhydrylpiperidine 126-128	97
5.35 Allgemeine Synthesevorschrift zur Herstellung der Wirkstoffe 1 und 133-158	99
5.36 (2 <i>S</i>)-1-Benzyl-7-ethyl-2-[[<i>(benzyloxy)carbonyl</i>]-amino}-5-oxo- heptandioat (158)	116
5.37 <i>S</i> -(7-Hydroxycoumarin-4-yl)ethylglycin (2)	117

5.38 4-[(Ethoxycarbonyl)methyl]-7-hydroxy-2H-chroman-2-on (163)	117
5.39 2-(7-Hydroxy-2-oxo-2H-chroman-4-yl)essigsäure (165)	118
5.40 7-Hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-2H-chroman-2-on (166)	118
5.41 7-[(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]-4-(2-hydroxyethyl)-2H- chroman-2-on (169)	119
5.42 2-{ 7-[(<i>tert.</i> -Butyldimethylsilyl)oxy]-2-oxo-2H-chroman-4-yl}ethyl-3- nitrophenyl-1-sulfonat (171)	121
5.43 4-(2-Bromethyl)-7-[(<i>tert.</i> -butyldimethylsilyl)oxy]-2H- chroman-2-on (170)	121
5.44 <i>tert.</i> -Butyl 4-{7-[(<i>tert.</i> -butyldimethylsil)oxy]-2-oxo-2H-chroman-4-yl}- 2-[(diphenylmethyliden)amino]butanoat (174)	122
5.45 <i>rac.</i> -(7-Hydroxycumarin-4-yl)ethlyglycin (175)	123
5.46 Methyl-2-amino-4-(hydroxy-2-oxo-2H-chroman-4-yl)- butanoat (176)	124
 6. Spektrenanhang	 125
 7. Literaturverzeichnis	 129

1. Einleitung

1.1 Historische Betrachtung der Chemotherapie

Die Zahl der Neuerkrankungen im Krebsbereich steigt immer weiter, wogegen die Sterblichkeit der Erkrankten immer weiter sinkt.

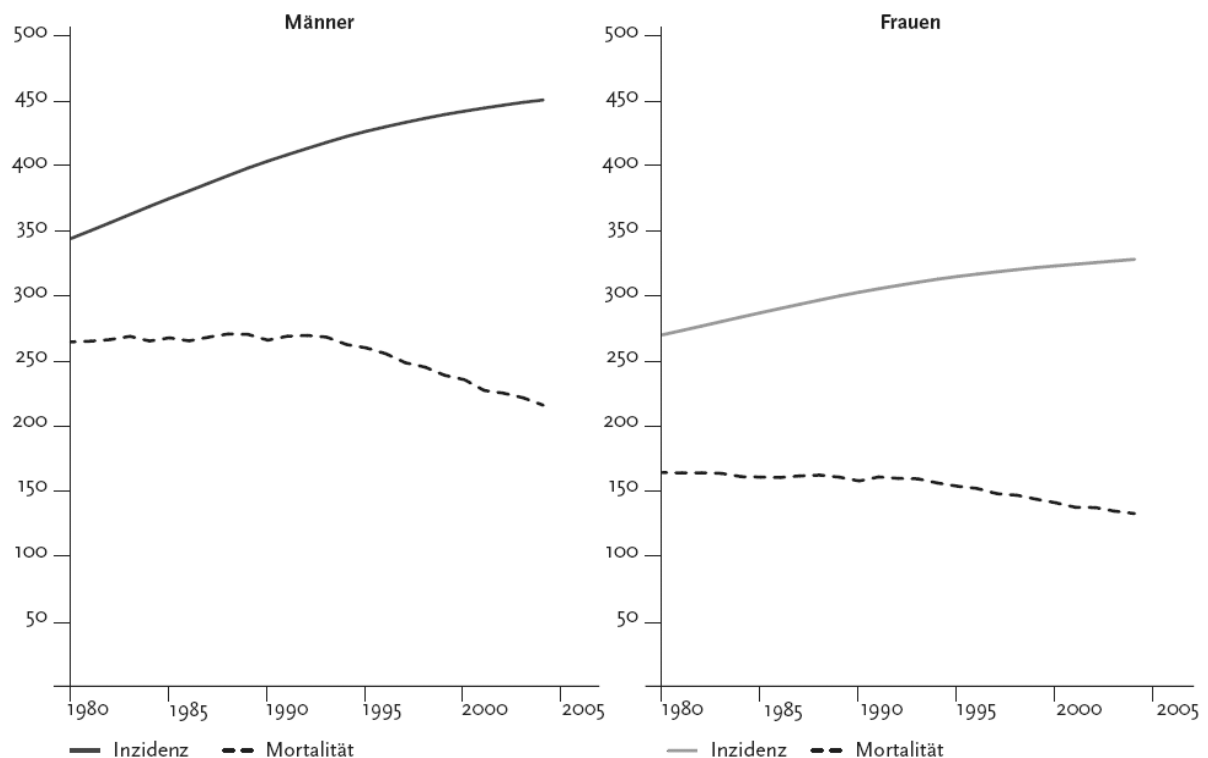


Abb.1 Altersstandardisierte Inzidenz (Neuerkrankungen) und Mortalität (Sterberate) in Deutschland 1980-2004; Fälle pro 100000 Personen (Europastandard)^[1]

Gerade die Abnahme der Sterblichkeit ist ein Indiz für bessere Therapiemöglichkeiten in der Tumorthherapie.

Viele dieser Krebsarten sind operabel oder können nuclearmedizinisch behandelt und entfernt werden. Dennoch ist gut die Hälfte der Erkrankungen nicht für solche Maßnahmen zugänglich, weshalb hier neben der Immuntherapie vor allem die Chemotherapie zum Einsatz kommt. Durch den Einsatz immer neuer und besserer Chemotherapeutika ist die Belastung für den Körper immer weiter gesunken wogegen die Effektivität der Therapeutika immer weiter zunimmt.

Als Begründer der Chemotherapie gilt Paul Ehrlich^[2], der mit Salvarsan das erste wirksame Chemotherapeutikum entwickelte.

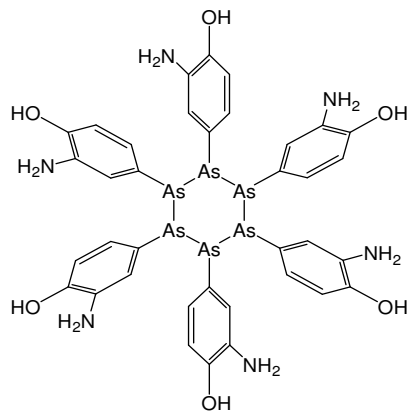


Abb. 2 Salvarsan

Der systematische Name wurde mit 3,3'-Diamino-4,4'-dihydroxyarsenobenzol angegeben. Die von Ehrlich dazu vorgeschlagene Struktur ist der der Azoverbindungen analog und beinhaltet eine As-As-Doppelbindung. Diese Struktur wurde später durch die korrekte cyclische Struktur, einen As-Sechsring mit Phenylsubstituenten (4,4',4'',4''',4'''',4''''') (Hexarsinan-1,2,3,4,5,6-hexayl)-hexakis(2-aminophenol), Abb.2) ersetzt. Diese Substanz wurde ab dem Jahre 1910 als Therapeutikum zur Behandlung der Syphilis, einer Infektionskrankheit der Geschlechtsorgane, eingesetzt. Die Verbindung war wesentlich wirkungsvoller und weniger toxisch als die bisher verwendeten

Quecksilberverbindungen. Als weiterer Meilenstein der Chemotherapie gilt die Entdeckung der Sulfonamide durch Paul Domagk^[3]. Dieser entwickelte 1934 eine Verbindung mit dem Namen Protonsil

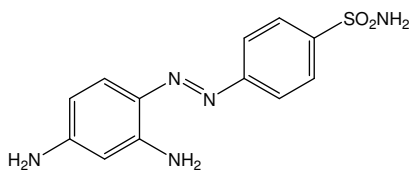


Abb.3 Protonsil

(2,4-Diaminoazobenzol-4'-sulfonamid, Abb.3), eine Weiterentwicklung des Farbstoffes Streptozon (4-([Ethyl(isobutyl)mino]-phenyl)-diazobenzol-4'-sulfonamid, Abb.4), welches ein erfolgreiches

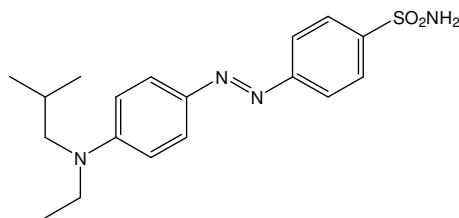


Abb.4 Streptozon

Therapeutikum gegen Streptokokken, darstellte. Eine ebenfalls sehr wichtige Entdeckung stellte die von Alexander Fleming^[4] dar. Er entdeckte 1929 das Penicillin, konnte dieses aber nicht isolieren. Erst nach der Isolierung, ca. 10 Jahre

später, wurde Penicillin zu einem weiteren Meilenstein der medikamentösen Behandlung von Infektionskrankheiten und verdrängte das Salvarsan. Ab diesem Zeitpunkt wurde die Entwicklung von immer effektiveren Therapeutika zu einem großen Bereich der chemischen Entwicklung. Einige Vertreter dieser Chemotherapeutika sind in Abb. 5-8 dargestellt.

Sie wirken durch unterschiedliche Mechanismen: z. B. Cisplatin durch Querverknüpfung der DNA-Stränge^[5] (Abb. 5), Iphosphamid gehört zu den Alkylantien^[5] (Abb.6), Paclitaxel ist ein Mitosehemmer^[5] (Abb.7) und Doxorubicin, ein Anthracyclin, wirkt durch Interkalation in die DNA^[5] (Abb.8).

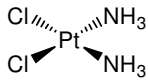


Abb.5 Cisplatin

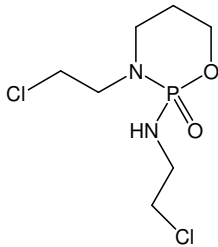


Abb.6 Iphosphamid

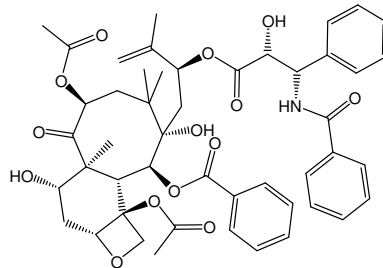


Abb.7 Paclitaxel

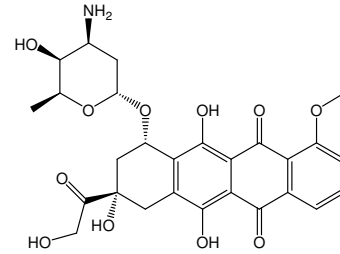


Abb.8 Doxorubicin

Trotz der immer spezifischeren Chemotherapeutika bemerkte man mit der Zeit, dass viele metastasierende Krebsarten auf die gängigen Therapien nicht oder nach einer Behandlung nicht mehr ansprachen. Ein wichtiger Grund hierfür ist Multidrug-Resistance (MDR).

1.2 Multidrug-Resistance

Multidrug-Resistance (MDR) ist eine Kreuzresistenz von Tumoren gegen eine Vielzahl von strukturell und funktionell unterschiedlichen Chemotherapeutika im menschlichen Organismus^[6]. Die MDR ist verantwortlich für etwa 50% des Therapieversagens bei der Chemotherapie^[7]. Aufgrund dieser dramatischen Entwicklung erscheint es sinnvoll Stoffe zu entwickeln, die der MDR entgegenwirken. MDR wird häufig durch sogenannte ABC-Transporter wie das Pgp (P-Glycoprotein), MRPs (Multidrug Resistance Related Protein), wozu 6 verschiedene Transportproteine gehören^[8] oder BCRP bzw. MXR (Breast Cancer Resistance Protein) verursacht. Diese MDR-ABC-Transporter sind membranintegrale primär aktive Transporter. Sie gehören zur Familie der ATP Binding Cassette Transporter die in allen Bereichen des Lebens vorkommen. Diese Multidrug-Resistance-Proteine werden in vielen Teilen des Körpers exprimiert: Niere, Leber, Darm, Nebenniere, Blut-Hirn-Schranke, Retina und Testis (Hoden). Man hat aber festgestellt, dass diese auch in malignen Tumoren^[8] überexprimiert sind.

Die Funktion dieser Efflux-Proteine ist es aktiv Giftstoffe aus den Zellen (unter Verwendung von ATP als Energielieferant) herauszutransportieren. Der Transport durch einen ABC-Transporter ist in Abb. 9 dargestellt.

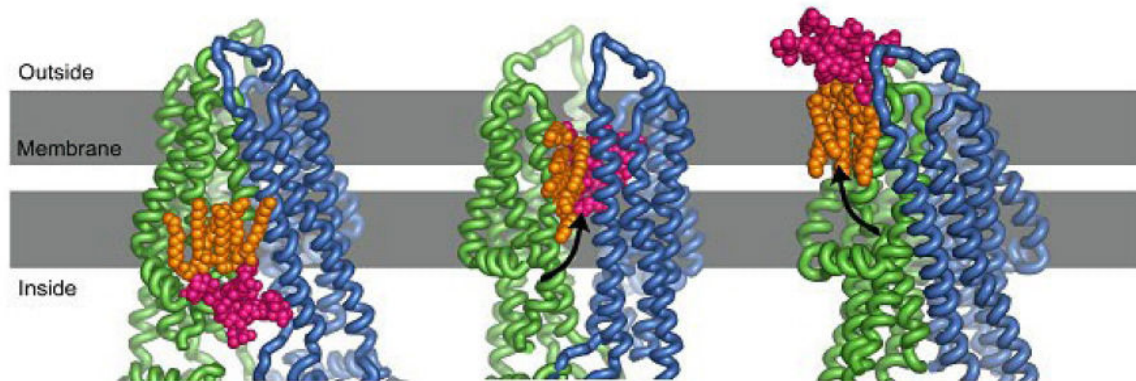


Abb.9 Ausschleusen eines Toxins (rot) durch Pgp^[9]

So sorgen sie dafür, dass keine Toxine z. B. an der Darmschleimhaut ins Blut oder an der Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn gelangen.

Mit der Zeit kann eine Tumorzellen eine Resistenz gegenüber Cytostatika entwickeln, indem sie spezifische Transportproteine (ABC-Transporter) überexprimiert, die effizient Cytostatika aus den Zellen hinaus schleusen, bevor diese an den intrazellulären Angriffsort (z.B. DNS) gelangen und dort ihre gewünschte Wirkung ausüben können^[7]. Die Überexpression der MDR-Transporter beruht auf einer Selektion, wogegen der Mechanismus der ABC-Transporter noch nicht im Detail geklärt ist.

Da die Überexpression der ABC-Transporter ein wesentlicher Grund für die MDR ist, erscheint es sinnvoll hier als therapieunterstützende Maßnahme eine Substanz zu verabreichen, die die Aktivität der MDR-Transporter unterdrückt.

Da es sich bei der MDR um eine Überexpression eines körpereigenen Efflux-Proteins handelt, welches in vielen Teilen des Körpers vorkommt, ist bei der Inhibition dieser Proteine durchaus mit teils starken Wechselwirkungen zu rechnen. Hierbei scheint allerdings nicht der Inhibitor selbst das Problem zu sein, sondern viel mehr andere Giftstoffe oder auch Wirkstoffe, die nach der Verabreichung des Inhibitors nicht mehr so effizient aus den Zellen ausgeschleust werden können.

1.3 LmrA

LmrA (lactococcal multidrug resistance protein A) ist ein MDR-ABC-Transporter der ATP-binding cassette (ABC-Transporter) aus *Lactococcus lactis*, der eine hohe Homologie (ca. 50%)^[10] zum humanen Pgp aufweist und der bei Expression in humanen Zellen, diesen eine dem Pgp vergleichbare Resistenz gegenüber cytotoxischen Substanzen verleiht^[11].

1.4 Bestehende Medikamente

Zur Inhibierung der MDR-Transporter gibt es bereits Medikamente. Der menschliche Körper besitzt insgesamt 48 ABC Transporter^[10], die sehr unterschiedliche Substrate binden.

Bekannte Inhibitoren für Pgp sind z.B. :

Valspodar (Abb.10) und Cyclosporine (Abb.11), die beide cyclische Peptide darstellen, als Immunsuppressiva eingesetzt werden^[9] und lange bekannt sind.

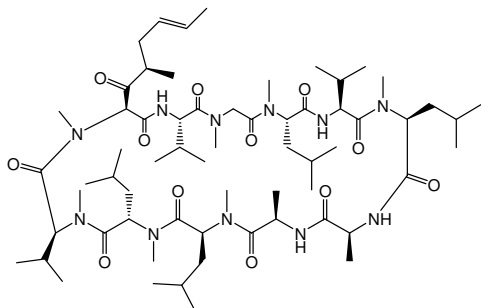


Abb. 10 Valspodar

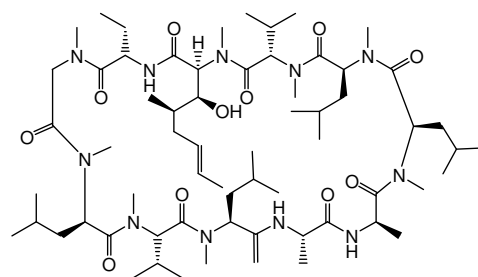


Abb. 11 Cyclosporin

Eine weitere Substanz, die eingesetzt wird ist Verapamil (Abb.12), ein Calciumkanalblocker, der hauptsächlich in der Kardiologie Verwendung findet. Die Wirksamkeit gegen MDR ist erst später bemerkt worden. Eine gegen die Pgp-vermittelte MDR entwickelte Substanz ist das relativ neue Zosuquidar (Phase III^[12]) (Abb.13), das aufgrund der funktionalen Austauschbarkeit von LmrA und dem Pgp in humanen Zellen in dieser Arbeit als Leitstruktur fungiert.

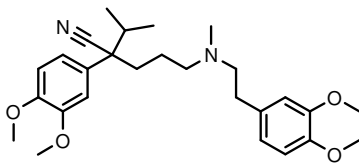


Abb. 12 Verapamil

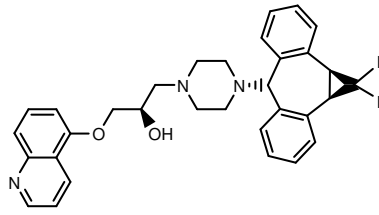


Abb. 13 Zosuquidar

1.5 Proteinstruktur von LmrA

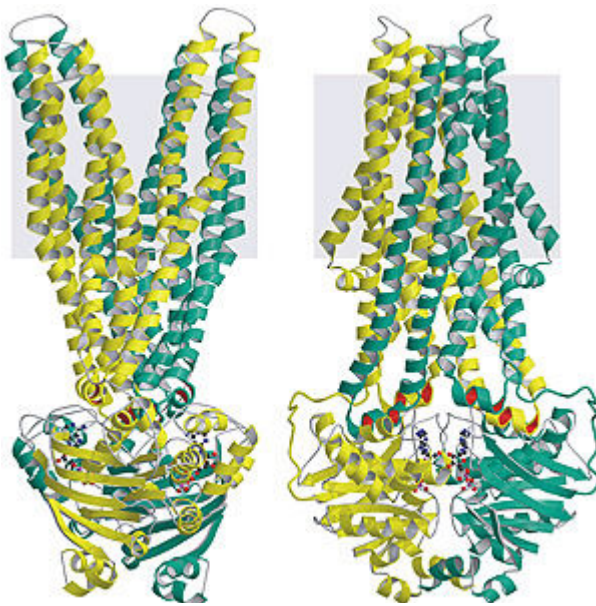


Abb. 14 Detaillierte Darstellung eines ABC-Transporters. Bei der Struktur von SAV1866 erkennt man die zwei Flügel, welche die Membran (grauer Bereich) durchdringen, und im Innern der Transporterteil mit gebundenem ATP.^[13]

Da die Struktur des LmrA's noch nicht eindeutig beschrieben, die Kristallisation des Proteins (wie bei den meisten Membranproteinen) schwierig ist und sie bis jetzt nicht gelang, steht lediglich eine Struktur zur Verfügung, die durch Homology-modeling erhalten wurde. Bei diesem Verfahren bedient man sich der Gensequenz kristallisierter Proteine (hier SAV 1866 Abb. 14). Durch Überlagerung von gleichen Gensequenzen kann auf das Protein (hier LmrA) geschlossen und so eine plausible Struktur angegeben werden.

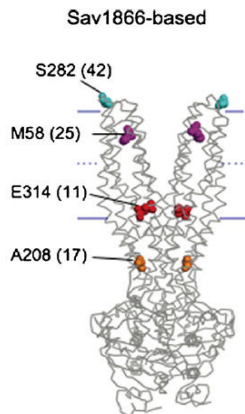


Abb.15 berechnete
Strukturen von LmrA^[14]

Abb. 15 zeigt die berechnete Struktur von LmrA. Hier wurde zur Berechnung das Protein SAV 1866 (Abb. 14) herangezogen, das eine hohe Übereinstimmung mit der Gensequenz von LmrA zeigt. Da dieses Verfahren sehr aufwändig und kostspielig ist und sich außerdem gezeigt hat, dass auch die Anlehnung einer Substratstruktur an die aus der Kristallstruktur hervorgehenden Substratbindestelle relativ selten zum Erfolg führt, wird es vor allem in der Industrie selten bzw. gar nicht eingesetzt. Hier kommt vor allem das High Throughput Screening zum Einsatz, wobei man zum Auffinden einer Leitstruktur in Mikrotiterplatten tausende Substanzen parallel auf einem Protein einwirken

lässt. Zeigt sich hierbei eine positive Reaktion, wird der so gewonnene Hit (also der Substanztreffer) weiter untersucht und ggf. die Struktur optimiert.

Ein Verfahren, um den Ort der Bindestelle des Proteins bestimmen zu können, ist die

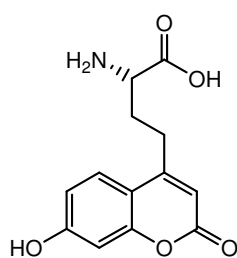


Abb. 16
Unnatürliche
Aminosäure

Möglichkeit, gezielt eine unnatürliche Aminosäure in das Protein einzubauen. Diese Aminosäuren beinhalten meistens einen geeigneten Chromophor, der nach dem Einbau durch Fluoreszenzspektroskopie detektiert werden kann. Bei der verwendeten unnatürlichen Aminosäure (Abb.16) handelt es sich um Glycin, welche durch Verknüpfung mit 7-Hydroxycumarin den notwendigen Chromophor erhält.

Diese Methode wird am Institut für Biochemie an der Heinrich-Heine-Universität eingesetzt, um den Ort der Substratbindestelle zu bestimmen.

1.6 Der Weg von der Idee zum Medikament

Von 10000 Wirkstoffen bleibt statistisch gesehen letztendlich nur noch eine Substanz übrig, die als Medikament zugelassen wird. Die Zeit von der Entwicklung bis zur Marktreife bzw. zum Patentablauf ist in Abb.17 dargestellt.

0 Jahre	Durchschnittlich 5.000 bis 10.000 Substanzen**	Forschung Vielschichtige Substanzoptimierung, Wirkungstests im Reagenzglas, vereinzelt im Tierversuch
1		
2		
3	6,7*	Vorklinische Entwicklung Tests zur Wirksamkeit und Toxikologie (Schad- wirkungen) in Reagenzglas und Tierversuch
4		
5	4,7*	Klinische Phase I Test an gesunden Menschen auf Verträglichkeit
6		
7	3,3*	Klinische Phase II Erprobung an wenigen Patienten
8		
9	1,5*	Klinische Phase III Erprobung an meist mehreren tausend Patienten
10		
11	1,2*	Zulassung beantragt Prüfung der Unterlagen durch Zulassungsstellen wie die EMA***
12	1,0*	zugelassen

*Nach DiMasi et al.; *Journal of Health Economics*, 2003, 22, 151-185

** Schätzung des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller (vfa), *** EMA= European Medicines Agency

Abb.17 Der Werdegang eines Medikaments^[15a]

Wie unter 1.4 bereits angeführt befindet sich Zosuquidar im Moment in der Phase III. Als Phasen bezeichnet man die klinische Erprobung eines neuen Medikaments. Die Zulassung zum Medikament durchläuft 3 Phasen:

Phase I: Hier wird der Wirkstoff an wenigen gesunden Menschen erprobt. Allerdings liegt hier nicht die Wirkung im Vordergrund, die am gesunden Menschen nicht getestet werden kann, sondern die Verträglichkeit des Medikaments, also welche und wie viele Nebenwirkungen bei welchen Konzentrationen auftreten^[15b].

Phase II: Werden in *Phase I* keine wesentlichen Nebenwirkungen festgestellt, so wird der Wirkstoff einer Gruppe von erkrankten (zwischen 100 und 500 Personen) gegeben, wobei ein Teil der Gruppe ein Placebo oder ein herkömmliches Medikament erhält. Hier geht es neben der Frage der Verträglichkeit um die Wirkung, die dieses Medikament zeigt^[15b].

Phase III: Dies ist die entscheidende Phase auf dem Weg zur Zulassung eines neuen Medikaments. Hat sich also in *Phase II* die Wirkung bestätigt und treten „vertretbare“ Nebenwirkungen auf, erfolgt eine groß angelegte internationale Studie mit mehreren tausend Personen. Hier werden die Patienten mit der neuen Substanz oder der Standardtherapie behandelt. Untersucht werden hier neben der Wirkung und den Nebenwirkungen auch die Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten^[15b].

Ist diese Phase erfolgreich abgeschlossen, erfolgt die Zulassung des Wirkstoffs.

2. Hauptteil

2.1 Ziel der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese neuer Inhibitoren für MDR-ABC-Transporter, die sich durch Modifikation der Leitsubstanz Zosuquidar (**1**) Abb. 19 ableiten lassen. Hierzu sollte der Dibenzosuberylteil der Leitsubstanz durch Acetale und Thioacetale ersetzt werden. Weiter sollte ein Stickstoffatom des Piperazinrings durch Kohlenstoff ersetzt oder verschoben werden. Die modifizierten Wirkstoffe sollten dann an einem geeigneten Testsystem am Protein LmrA auf ihre Wirksamkeit im Vergleich zu Zosuquidar (**1**) getestet werden. Die Tests auf Wirksamkeit und das dazu benötigte System wurden am Institut für Biochemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Arbeitskreis von Prof. Dr. L. Schmitt etabliert bzw. durchgeführt. Durch kontinuierliche Information über die Wirksamkeit der synthetisierten Substanzen sollte dann eine stetige Verbesserung der neuen Substanzen erfolgen, sodass letztendlich Substanzen gefunden werden, die die Wirksamkeit von Zosuquidar (**1**) deutlich überbieten.

Ein anderes Aufgabengebiet dieser Arbeit war die Entwicklung einer alternativen Synthese zur Herstellung der Cumarinylaminosäure aus Abb.16 nach Schultz^[16]. Hierdurch sollte es möglich sein, die betreffende Aminosäure als Reinstoff und in größeren Mengen zu erhalten.

2.2 Zosuquidar

MDR kann mittels vieler Wirkstoffe behandelt werden. Darunter zählen die in Abb. 10-12 gezeigten Verbindungen aber auch Phenothiazine, Progesterone, Chinidine und viele andere strukturunverwandte Substanzen^[17]. Alle diese Verbindungen zeigen aber starke Nebenwirkungen. Neue Bemühungen fokussieren sich auf die Minimierung der Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Erhöhung der Aktivität^[18]. Pfister et al.^[19] berichten von einer Substanz (MS-074), die bemerkenswerte MDR-Aufhebungseigenschaften besitzt. Diese Verbindung beinhaltet eine Dibenzosuberylpiperazineinheit, die über einen 2-Hydroxypropoxy-Spacer mit der 5-Position eines Chinolins verbunden ist. Die geringe orale Bioverfügbarkeit, die für diese Substanz beschrieben wird, ist vermutlich eine Folge

der geringen Säurestabilität ($t_{1/2}$ bei pH=2 und 37°C ca. 15 Minuten) der Dibenzosuberylgruppe, die auch als Aminschutzgruppe eingesetzt wird und dort unter milden sauren Bedingungen abgespalten werden kann^[20]. Extensive strukturelle Modifikationen von MS-074 verursachten eine Verringerung der Aktivität der Substanz gegen MDR^[19]. Die Anellierung eines Cyclopropylrings im Dibenzosuberan verbesserte die Aktivität; auch die Stabilität konnte durch Difluor- oder Dichlor-Substituenten stark erhöht werden ($t_{1/2}$ bei pH 2 und 37°C >>73h)^[19]. Aufgrund dieser Resultate wurde die Substanz MS-074 Abb. 18 weiter modifiziert.

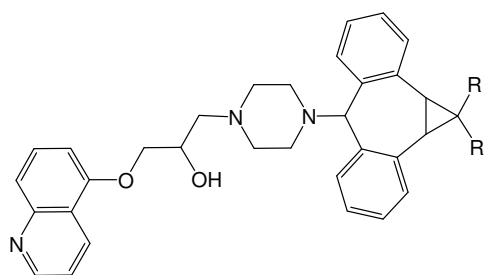


Abb. 18 Grundstruktur für die Modifikationen nach Lit.^[19]

Die Resultate dieser Modifikation sind in Tabelle 1 dargestellt. Die dort gemessenen Substanzen wurden in Verbindung mit dem Chemotherapeutikum Doxorubicin (ein Anthracyclin) an multidrug resistant chinesischen Hamsterzellen getestet.

Tabelle 1^[19]: MDR-Aufhebung EC₅₀-Werte* in vitro

R	Konfiguration	EC ₅₀ (nM)
F	anti- <i>rac.</i>	50
F	anti-(<i>R</i>)	20.7 ± 3.8
F	anti-(<i>S</i>)	60
F	syn- <i>rac.</i>	200
F	syn-(<i>R</i>)	180
F	syn-(<i>S</i>)	190
Cl	anti- <i>rac.</i>	70
Cl	anti-(<i>R</i>)	56
Cl	anti-(<i>S</i>)	100
H	anti- <i>rac.</i>	40
Verapamil		1210

*EC₅₀: Effective Concentration: Konzentration, bei der 50% der Zellen Inhibition zeigen.

Aufgrund dieser Tests konnte Zosuquidar (**1**) (Abb. 19) als neue Substanz identifiziert werden, es dient in dieser Arbeit als Leitsubstanz.

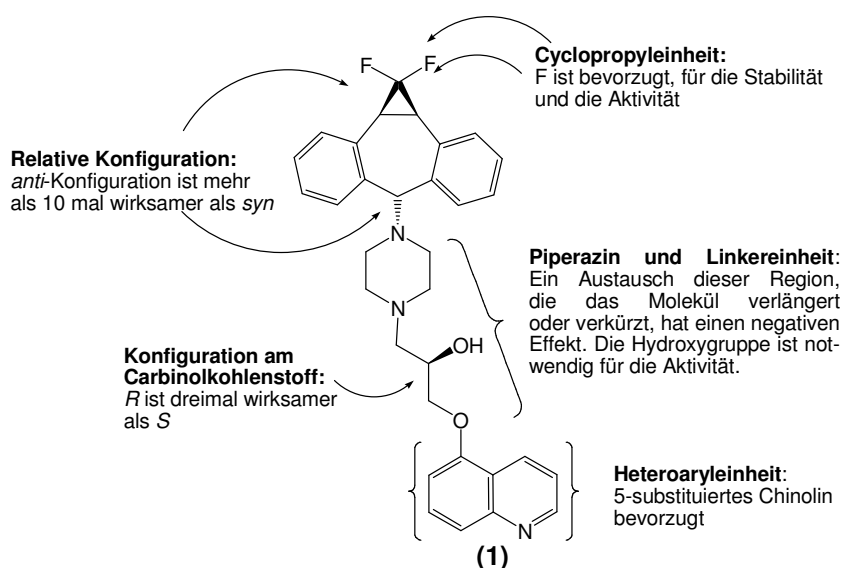


Abb.19 Zosuquidar und die wichtigsten Strukturelemente^[20]

Zosuquidar **(1)** ist ein potenter Modulator für die Pgp vermittelte Antibiotikaresistenz. Bei einem Vergleich mit Verapamil (Abb. 12) führt eine wesentlich geringere Dosis von Zosuquidar **(1)** zu einem größeren Effekt^[21].

Da, wie bereits unter 1.5 beschrieben, keine Kristallstruktur und somit keine Information der Substratbindestelle von LmrA vorliegt, ist die Anpassung an Zosuquidar **(1)** die bis jetzt einzige Möglichkeit zur Entwicklung neuer Wirkstoffe, die auf dieses Protein „zugeschnitten“ sind. Wie in Abb. 19 gezeigt ist, ist ein 5-substituiertes Chinolin als Heteroaryleinheit absolut bevorzugt, weshalb hier keine Modifikationen vorgenommen wurden. Der Ersatz von Chinolin durch einen Naphthalin- oder Phenyl-Rest wurde bereits bei Suzuki et al.^[22] untersucht. Ebenso ist die Änderung der Linkereinheit wenig Erfolg versprechend. Somit bleibt zur Modifizierung des Wirkstoffes lediglich der obere Teil, im Falle des Zosuquidars der Dibenzosuberylteil. Neben neuen Verbindungen wurden auch verschiedene bereits bekannte Verbindungen synthetisiert, um diese bei einem Screening mittesten zu können. Hierdurch sollten weitere Vergleichswerte zugänglich sein.

Da zum Zeitpunkt des Beginns der Arbeit noch kein Testsystem zur Verfügung stand, konnten zwischenzeitlich keine Messungen der biologischen Aktivität der Substanzen durchgeführt werden, weshalb ein zielgerichtetes Vorgehen zur Modifikation nicht möglich war. Deshalb wurde versucht, möglichst umfangreiche Modifikationen vorzunehmen, damit bei einem späteren Screening der Substanzen unterschiedliche Substanzgruppen vorlagen. So wurden Acetale mit verschiedenen

Ringgrößen sowie ein Thioacetal synthetisiert und der Piperazinstickstoff, der nicht zur Kopplung an das Epoxid benötigt wurde, verschoben bzw. durch Kohlenstoff ersetzt.

Die in dieser Arbeit gezeigten Wirkstoffe sind zum größten Teil in beiden enantiomerenreinen Formen synthetisiert worden.

Da sich am Beispiel des Zosuquidars (**1**) bereits gezeigt hat, dass die (*R*)-konfigurierten Wirkstoffe eine wesentlich bessere Wirkung zeigen, wurden nach der Fertigstellung eines Testsystems am Institut für Biochemie erst diese getestet. Eine Messung der (*S*)-konfigurierten Wirkstoff war aus zeitlichen Gründen nicht mehr möglich. Deshalb wird hier bei der Beschreibung der Synthesen im Hauptteil sowie im Experimententeil lediglich auf die (*R*)-konfigurierte Form eingegangen. Die Synthese der (*S*)-konfigurierten Substanzen verläuft natürlich analog.

2.3 Testsysteme zur Messung der Wirkstoffe

2.3.1 Fluoreszenz

2.3.1.1 Phänomen der Fluoreszenz

Die direkte Absorption bei organischen Molekülen erfolgt im Allgemein von einem Singulettzustand S_0 aus in einen angeregten Singulettzustand S_1 ^[23]. Die Wahrscheinlichkeit für den Übergang in einen Triplettzustand ist aus Spinkopplungsgründen sehr gering^[23]. Wenn dann das Molekül durch spontane Emission wieder in den Grundzustand S_0 zurückkehrt, so nennt man den Vorgang Fluoreszenz^[23]. Die zu beobachtende Emissionswellenlänge ist nicht identisch mit der Absorptionsbande, sondern gegen diese zu längeren Wellenlängen hin verschoben^[23]. Diese Verschiebung wird wie folgt erklärt: Wegen des Franck-Condonprinzips erfolgt der Übergang vom Schwingungsgrundzustand des unteren in einen angeregten Schwingungszustand des oberen Elektronenzustandes^[23]. Durch Abgabe von Schwingungsenergie gelangt das Molekül erst in den Schwingungsgrundzustand S_1 des angeregten Zustandes und emittiert dann spontan, aber wegen des kleineren Termabstandes bei längeren Wellenlängen^[23].

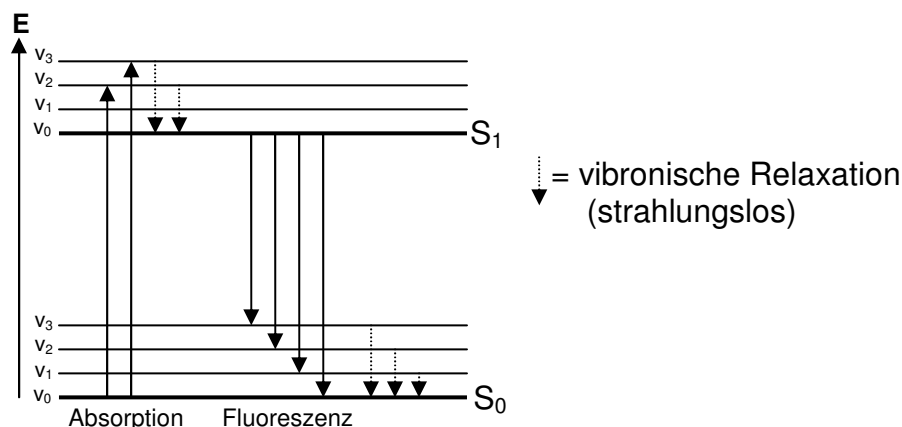


Abb. 20 Jablonski-Schema zur Veranschaulichung von Absorption und Fluoreszenz

2.3.1.2 Chromophore^[24]

Bei vielen Molekülen kann man die Absorption eines Photons auf die Anregung der Elektronen einer kleinen Struktureinheit zurückführen. In Gegenwart einer Carbonylgruppe beobachtet man z. B. in der Regel einen $n\pi^*$ -Übergang bei 230nm; allerdings hängt die genaue Lage der Bande vom Rest des Moleküls ab. Derartige Atomgruppen heißen Chromophore (griechisch für „Farbträger“); oft lässt sich die Farbe einer Substanz durch solche Chromophore erklären.

2.3.2 Messung an LmrA

Zur Messung der biologischen Aktivität an LmrA wird ein Ganzzell-Assay verwendet. Hierzu wird LmrA (Wildtyp) in *Lactococcus lactis* überexprimiert^[25] und die Zellen mit 2-Deoxyglucose deenergetisiert. Die Inaktivierung durch 2-Deoxyglucose verläuft in der Form, dass diese zwar phosphoryliert aber nicht vollständig metabolisiert werden kann^[26]. Somit kommt der Energiestoffwechsel der Zelle zum Erliegen. Die so präparierten Zellen werden gewaschen (Entfernen der 2-Deoxyglucose), auf eine feste Zellzahl eingestellt und in einer Pufferlösung auf Eis gelagert. Zur Messung wird eine bestimmte Menge dieser Lösung abgenommen, die Zellen mit Glucose reenergetisiert (15 Minuten bei 30°C) und die Fluoreszenz gemessen. Nach 3 Minuten wird dieser Lösung Ethidiumbromid (Fluoreszenzfarbstoff) zugesetzt und die Fluoreszenz aufgezeichnet. Die nun gemessene Fluoreszenz ist ein Maß dafür wie stark der Transport von Ethidiumbromid in die Zelle ist. Um einen direkten Vergleich zu erhalten, wird die gleiche Messung mit der inaktivierten Mutante E512Q^[27] durchgeführt (hier ist Glutamat (E) in der Position 512 in der Gensquenz gegen Glutamin (Q) ausgetauscht; dieser Austausch hat zur Folge, dass diese Mutante nicht mehr zum Stoffwechsel fähig ist). Da diese inaktivierte Mutante keine Energie mehr produzieren kann, kann auch kein Stofftransport mehr vollzogen werden, d.h. dass die Fluoreszenz niedriger ist als beim Wildtyp. Zur Messung der Aktivität der Inhibitoren wird die Fluoreszenz des Wildtyps bei Zugabe eines Inhibitors gemessen und mit der Fluoreszenz der inaktivierten Mutante verglichen. Der Unterschied der gemessenen Fluoreszenzintensität ist ein Maß für die Inhibierung (siehe 3.1).

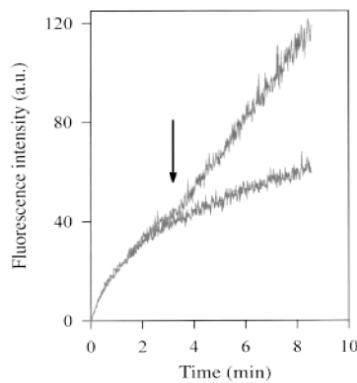


Abb. 21

Transport eines Chromophors in Zellen, die den LmrA-Wildtyp exprimieren (untere Kurve). An der mit dem Pfeil gekennzeichneten Stelle wurde ein Inhibitor zu einer Inkubation zugegeben, um die LmrA-vermittelte Extrusion des Chromophors zu inhibieren (obere Kurve)^[9]

2.3.3 Messung an Pdr5

Ein anderes Testsystem zur Untersuchung der synthetisierten Inhibitoren ist der Rhodamin 6G-Transport des ABC-Transporters Pdr5.

2.3.3.1 Pdr5

Pdr5 ist ein ABC-Transporter aus der Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*). Er ist ein wesentlicher Bestandteil des PDR- (Engl.: pleiotrophic drug resistance) Netzwerks, welches die Hefen vor einer Vielzahl toxischer Substanzen schützt^[28]. Zudem ist die von manchen ABC-Transportern vermittelte pleiotrophe drug resistance (PDR) ein Phänomen, das der klinisch relevanten MDR ähnlich ist^[29]. Im Gegensatz zum Pgp der Säugetiere wird die ATPase Aktivität von Pdr5 aus Bäckerhefe nicht durch die Zugabe von Substraten stimuliert, sondern zeigt ungekoppelte ATPase Aktivität^[30].

2.3.3.2 Testsystem zur Messung an Pdr5

Zur Messung der biologischen Aktivität an Pdr5 wird dieses in *Saccharomyces cerevisiae* überexprimiert. Die so gewonnenen Zellen werden durch Schütteln mit Glaskugeln aufgeschlossen (Zellen brechen unter der mechanischen Einwirkung auf) und die Plasmamembranvesikel durch differentielle Zentrifugation und Säurefällung angereichert. Bei diesem Verfahren erhält man mit Pdr5 angereicherte Inside-out Vesikel^[28] (Abb. 22), d. h. dass die normalerweise innenliegende NBD (Nucleotidbindestelle) auf der Außenseite der Membranvesikel lokalisiert ist.

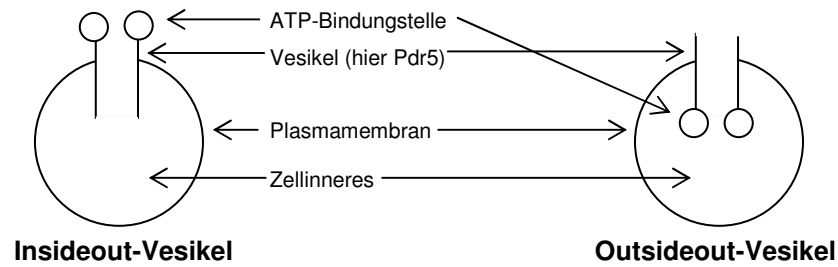


Abb. 22 schematische Darstellen von Insideout- und Outsideout-Vesikeln

Solche Insideout-Vesikel sind deshalb praktisch, weil man hier einen direkten Zugang zur ATP-Bindestelle hat. Als Transport-Substrat wird in diesem Fall Rhodamin 6G verwendet.

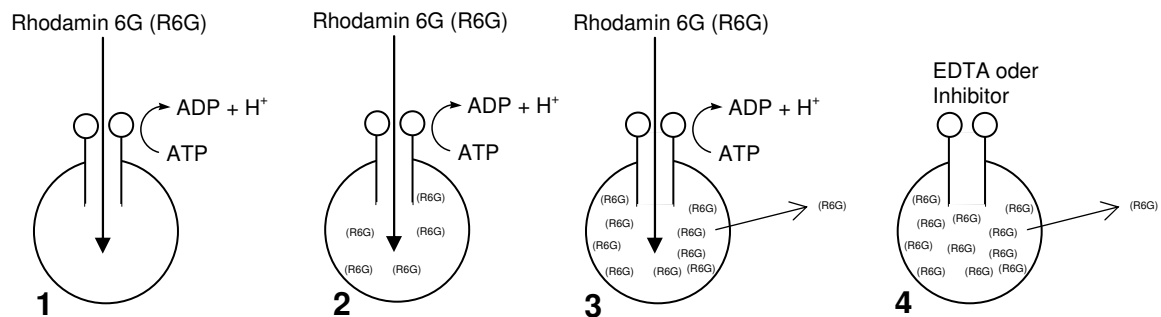


Abb. 23 Verdeutlichung der Fluoreszenzmessung

Der temporäre Zustand der Zellen in Abb. 23 ist in Abb. 24 in das Diagramm zur Fluoreszenzmessung eingetragen.

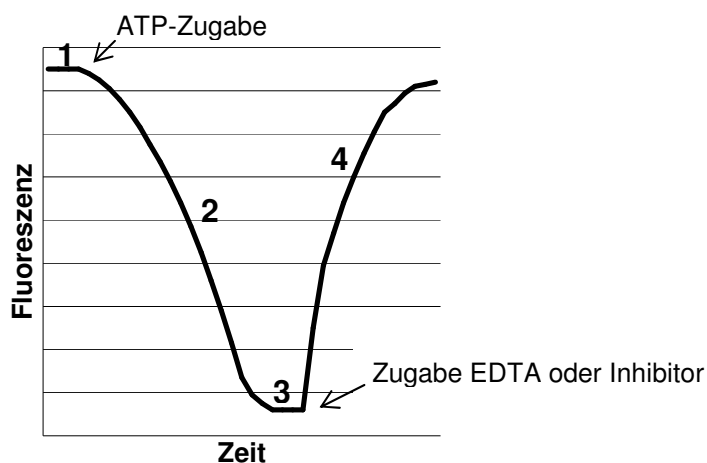


Abb. 24 Messung der Fluoreszenz

Schritt 1: Die Vesikel liegen in Lösung vor. Es wird Rhodamin 6G zugegeben; die Fluoreszenz ist hoch, da hier kein ATP zur Energiegewinnung (für den aktiven Transport) in der Lösung vorhanden ist. Hier wird lediglich die Fluoreszenz gemessen, die sich nicht ändert, da hier noch kein aktiver Transport stattfindet.

Schritt 2: Sofort nach der Zugabe von ATP beginnt der aktive Transport von Rhodamin 6G in die Vesikel hinein. Die Konzentration des Chromophors im Vesikel nimmt zu, wobei sich in den Vesikeln nichtfluoreszierende Excimere^[31] bilden, die nicht detektiert werden können. Die Kurve fällt schnell ab.

Schritt 3: Die Konzentration an Rhodamin 6G im Vesikel nimmt immer weiter zu. Bei steigender Konzentration wird die Anzahl der Excimere, die durch passive Diffusion durch die Plasmamembrandoppelschicht hindurch in die umgebende Lösung diffundieren^[31] immer größer, außerhalb der Vesikel zerfallen die Excimere wieder. Die Kurve in Abb. 24 flacht ab; es hat sich ein Gleichgewicht zwischen aktiven Transport in die Vesikel hinein und passiver Diffusion aus den Vesikeln hinaus eingestellt.

Ist dieser Punkt des Gleichgewichts erreicht oder befindet man sich an einer beliebigen Stelle auf der abfallenden Kurve in Schritt 2 so wird als Kontrolle EDTA (Ethyldiamintetraacetat), zugegeben. EDTA komplexiert die Mg^{2+} -Ionen. Da diese aber für die ATPase zur Energiegewinnung notwendig sind, kommt diese zum Erliegen und damit auch der aktive Transport von Rhodamin 6G in die Vesikel hinein. Bei der Messung der biologischen Aktivität wird anstatt EDTA ein Inhibitor zugegeben und die Auswirkungen auf den aktiven Transport mittels Fluoreszenzspektroskopie untersucht.

Schritt 4: Der aktive Transport des Substrats findet nicht mehr statt. Da sich aber immer noch eine Überkonzentration an Rhodamin 6G in den Vesikeln befindet, findet weiterhin noch Diffusion in die umgebende Lösung statt. Hier zerfallen die Excimere wieder und die Zunahme des Chromophors in der Lösung kann wieder gemessen werden → die Fluoreszenz nimmt zu.

Der Inhibitor kann mehrere Funktionen haben: erstens kann er an die ATP-Bindedomänen des Pdr5 binden, wodurch keine Energie für den Transport mehr zur Verfügung gestellt werden kann. Zweitens kann er das Protein in der Weise blockieren, dass er das Protein „verstopft“ und keine Substrate mehr transportiert werden können. Drittens könnte der Inhibitor ein besseres Substrat sein als das hier

verwendete Rhodamin 6G; dies führt zwar nicht direkt zur Inhibierung des Proteins, unterbindet aber den Transport von Rhodamin 6G in die Vesikel.

Zur Identifizierung der synthetisierten Substanzen als Inhibitoren wird an einer beliebigen Stelle 2 der Kurve in Abb. 24 der Inhibitor in relativ hoher Konzentration (10 μM) zugegeben. Steigt die Fluoreszenz sofort wieder an, so ist die Substanz als möglicher Inhibitor identifiziert. Zur Quantifizierung wird der Lösung noch vor der Zugabe von ATP eine geringere Konzentration (1 μM) Inhibitor zugegeben. Nach der Zugabe von ATP fällt die Fluoreszenz dann schwächer ab als dies der Fall bei der Messung ohne Inhibitor wäre. Durch einen Vergleich der Steigung der Kurve mit Inhibitor und ohne Inhibitor, kann die Effektivität der Inhibitoren bestimmt werden. Je schwächer die Kurve abfällt, umso stärker ist die Inhibierung.

2.4 Alternative Syntheseroute zur Synthese der Cumarinylaminosäure 2

Die Synthese der Aminosäure nach Schultz^[16] ist im Prinzip gut durchführbar. Die auf diese Weise synthetisierte Aminosäure soll nach dem bei Schultz angegebenen

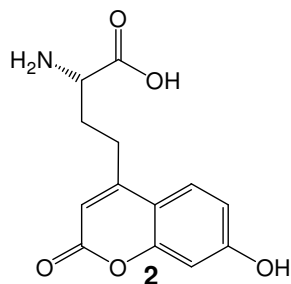


Abb. 25 unnatürliche AS

Verfahren mittels präparativer HPLC gereinigt werden. Hierdurch wäre es allerdings nicht möglich die Aminosäure in größeren Mengen bereitzustellen, da dieses Verfahren sehr aufwendig wäre. Ein weiteres Problem dieser Synthese ist der hohe Anteil der Methansulfonsäure, der nur sehr schwer entfernt werden kann. Deshalb wurde eine alternative Syntheseroute entwickelt, die zwar wesentlich mehr Syntheseschritte beinhaltet als die Synthese nach

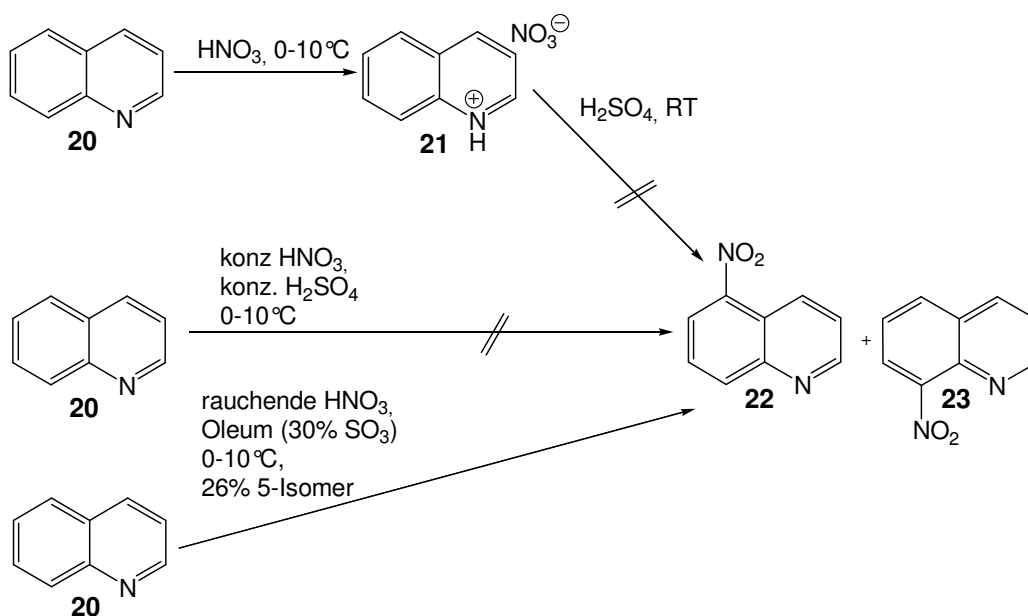
Schultz^[16], die lediglich zwei Syntheseschritte aufweist, aber zu größeren Menge der reinen Aminosäure führen sollte. Die so gewonnene Aminosäure sollte am Institut für Biochemie im Arbeitskreis von Prof. Dr. L. Schmitt nach 1.5 zur Bestimmung des Ortes der Substratbindestelle verwendet werden.

2.5 Herstellung von 5-Hydroxychinolin (26)

Zur Synthese von 5-Hydroxychinolin (**26**) wurden verschiedene Synthesewege benutzt. So wurde vom 5-Aminochinolin (**24**) aber auch von der Chinolin-5-sulfonsäure (**25**) ausgegangen.

2.5.1 Synthese von 5-Nitrochinolin (22)

Zur Synthese von 5-Nitrochinolin (**22**) wurden mehrere Vorschriften getestet. In Analogie zu einer Patentvorschrift der Schering AG^[32] zur Nitrierung von 2-Methylchinolin wurde Chinolin (**20**) unter Kühlung zu einer konz. Salpetersäurelösung getropft. Der ausgefallene Niederschlag wurde abfiltriert und das so erhaltene graue Chinolinnitrat (**21**) in konz. Schwefelsäure eingetragen. Nach 24 stündigem Rühren sollte ein Gemisch von 5-Nitrochinolin (**22**) und 8-Nitrochinolin (**23**) erhalten werden. Das gewünschte Produkt konnte nicht nachgewiesen werden. Hiernach wurde eine allgemeine Vorschrift aus dem Organikum^[33] zur Nitrierung nicht aktivierter Aromaten eingesetzt. Die Nitrierung gelang allerdings erst nachdem Nitriersäure aus 30%-igem Oleum und rauchender Salpetersäure verwendet wurde.

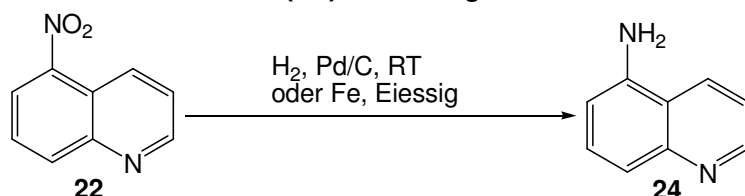


Schema 1 Nitrierung von Chinolin

Zur Trennung des 5- und 8- Isomers wurde das Gemisch in der 10-fachen Menge warmer 20%-iger Salpetersäure gelöst^[34]. Nach dem Abkühlen fällt selektiv das 5-Isomer **(22)** aus. Dieses wird abfiltriert, in Wasser aufgeschlämmt, mit Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit Dichlormethan extrahiert. Hierbei erhält man das 5-Nitrochinolin **(22)** in 26%-iger Ausbeute.

2.5.2 Synthese von 5-Aminochinolin (24)

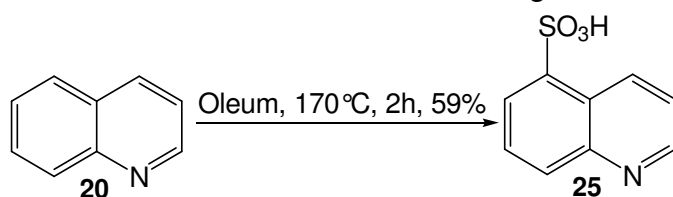
Zur Synthese von 5-Aminochinolin **(24)** wurde das aus 2.5.1 gewonnene 5-Nitrochinolin **(22)** in Methanol gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze Pd/C bei RT unter Normaldruck hydriert. Hierbei konnte das Produkt **(24)** in 73%-iger Ausbeute erhalten werden. Bei der Reduktion der Nitrogruppe mit Eisen in siedendem Eisessig konnte das Produkt **(24)** in 93%-iger Ausbeute erhalten werden^[35].



Schema 2 Reduktion der Nitrogruppe

2.5.3 Synthese von Chinolin-5-sulfonsäure (25)

Nach einer Vorschrift von La Coste und Valeur^[36] konnte Chinolin-5-sulfonsäure **(25)** durch Reaktion von Chinolin mit 30%-igem Oleum bei 170 °C erhalten werden.



Schema 3 Sulfonierung von Chinolin

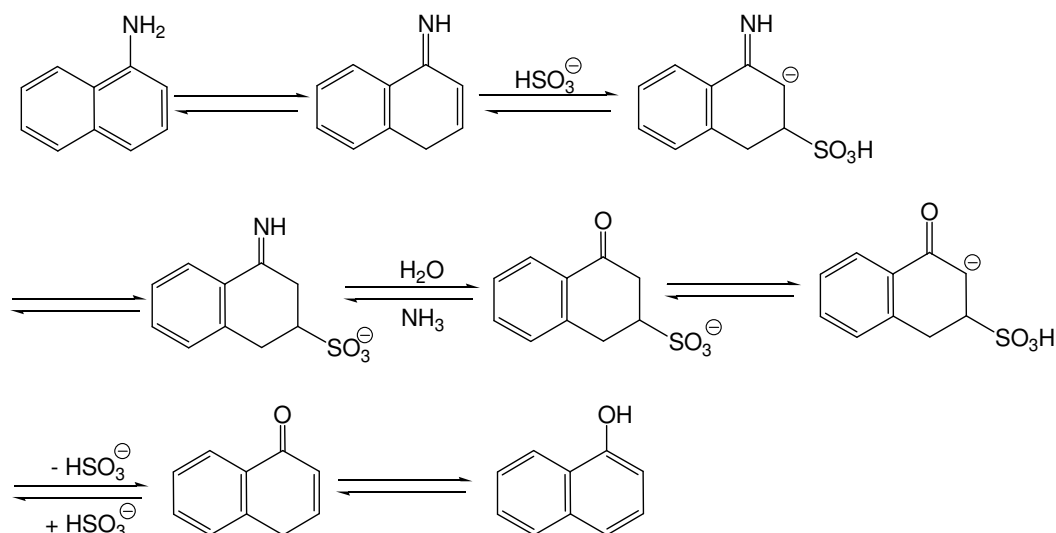
2.5.4 Synthese von 5-Hydroxychinolin (26)

Zur Synthese von 5-Hydroxychinolin **(26)** wurde zuerst Chinolin-5-sulfonsäure **(25)** 2 Stunden bei 250 °C in der Kaliumhydroxidschmelze umgesetzt. Hierbei konnte das Produkt **(26)** nur in sehr geringen Mengen erhalten werden.

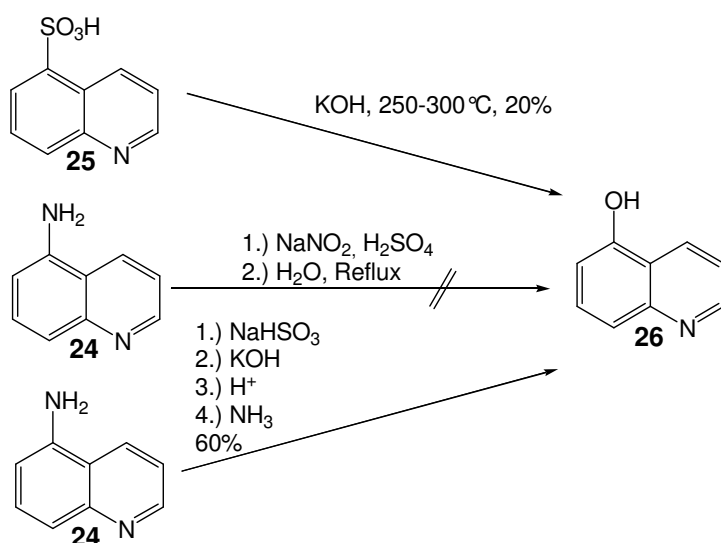
Zur Synthese von 5-Hydroxychinolin **(26)** aus 5-Aminochinolin **(24)** wurde zuerst, nach einer allgemeinen Vorschrift aus dem Organikum^[37], die Aminoverbindung **24**

diazotiert und anschließend eine Phenolverkochung durchgeführt. Auch nach dem Versuch zur Diazotierung Nitrosylschwefelsäure zu verwenden, konnte auf diesem Weg kein Produkt erhalten werden.

Eine gute Möglichkeit zur Synthese von 5-Hydroxychinolin (**26**) aus 5-Aminochinolin (**24**) wird im Abstract eines japanischen Patents^[38] beschrieben. Die dort vorliegende Reaktion ist eine Bucherer-Reaktion, bei der durch Natriumhydrogensulfit der Aromat angegriffen wird (Schema 4). Nach Protonierung und anschließender Addition von Ammoniak, erfolgt die Abspaltung von Wasser, die Abgabe eines Protons und von Natriumhydrogensulfit. Insgesamt wird durch diese Reaktion eine Hydroxygruppe durch eine Aminogruppe ipso-substituiert. Diese Synthese wird im Allgemeinen zur Synthese von Hydroxynaphtholen aus Aminonaphtholen verwendet. Das Produkt konnte hierbei mit einer Ausbeute von ca. 60% erhalten werden.



Schema 4 Bucherer Reaktion^[39]

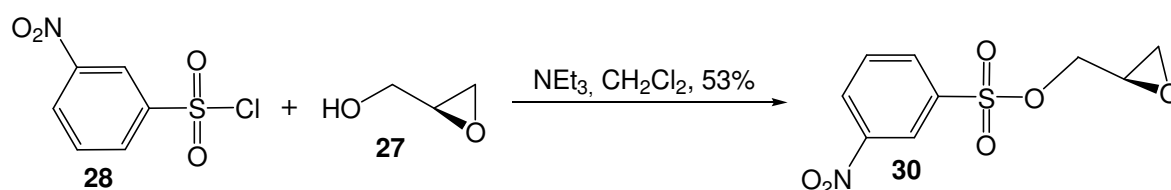


Schema 5 Synthese von 5-Hydroxychinolin (**26**)

2.6 Herstellung von 5-[(2*R*)-Oxiranylmethoxy]chinolin (**33**)

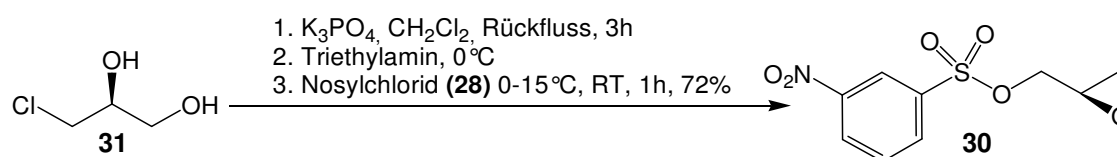
2.6.1 Synthese von (*R*)-Glycidylnosylat (**30**)

Das (2*R*)-Glycidylnosylat (**30**) diene als Vorstufe zur Herstellung des 5-[(2*R*)-Oxiranylmethoxy]chinolins (**33**). Da die Nitrobenzylsulfonylgruppe eine sehr gute Abgangsgruppe darstellt, konnte die Kopplung des Glycidylrests am 5-Hydroxychinolin (**26**) unter milden Bedingungen und damit unter Erhalt der Konfiguration durchgeführt werden. Die Synthese erfolgte nach einer Vorschrift von T. Kumamoto et al.^[40] durch Umsetzung von enantiomerenreinem Glycidol (**27**) mit Nitrobenzylsulfonylchlorid (**28**) in Gegenwart von Triethylamin. Nach dieser Vorschrift konnte das Produkt in 53%-iger Ausbeute erhalten werden. Wurde anstatt Nitrobenzylsulfonylchlorid (**28**) Toluylsulfonylchlorid (**29**) verwendet, konnte nur eine Ausbeute von 42% erzielt werden.



Schema 6 Synthese von (*R*)-Glycidylnosylat (**30**) mit (*S*)-Glycidol (**27**)

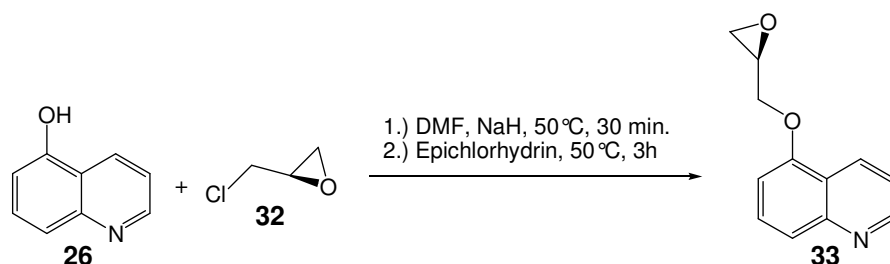
Bei der geringen Ausbeute des Produktes **30** und der hohen Kosten für enantiomerenreines Glycidol (**27**) stellte sich die Frage, ob es nicht möglich war, das Glycidol in enantiomerenreiner Form aus günstigeren Edukten selbst herzustellen. Bei der Suche in der Literatur konnte hierzu ein Patent^[41] gefunden werden, bei dem man aus wesentlich günstigerem (*S*)-3-Chlor-1,2-propandiol (**31**) durch Eliminierung von HCl, unter Verwendung von Kaliumphosphat als Base, erst das Glycidol synthetisiert und anschließend durch Zugabe von Triethylamin und Nosylchlorid (**28**) zum Produkt **30** gelangt. Aufgrund der guten Durchführbarkeit dieser Synthese wurde das Produkt **30** ausschließlich auf diese Weise synthetisiert.



Schema 7 Synthese von (*R*)-Glycidylnosylat (**30**) mit (*S*)-3-Chlor-1,2-propandiol (**31**)

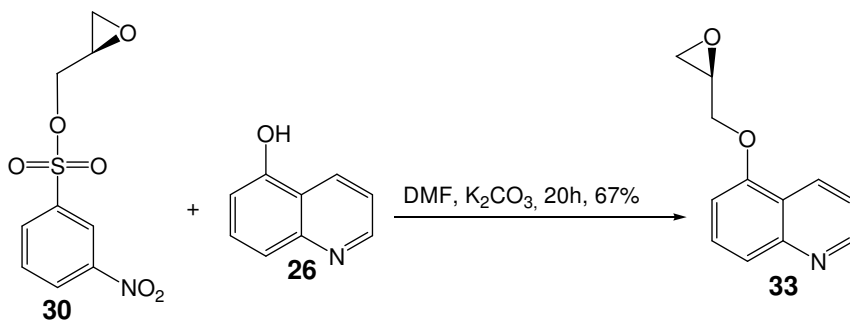
2.6.2 Synthese von 5-[(2*R*)-Oxiranylmethoxy]chinolin (**33**)

Nach einer Synthesevorschrift von Barnett et al.^[42] wurde 5-Hydroxychinolin (**26**) mit Natriumhydrid in DMF deprotoniert und anschließend mit enantiomerenreinem Epichlorhydrin (**32**) versetzt. Das hierbei entstandene Produkt war zwar das gewünschte 5-[(2*R*)-Oxiranylmethoxy]chinolin (**33**), der Drehwert war allerdings wesentlich schlechter als der Literaturwert^[43]. Demnach hat während der Reaktion eine Racemisierung stattgefunden, wodurch das gewünschte Produkt nur noch in geringem Enantiomerenüberschuss erhalten werden konnte.



Schema 8 Synthese von 5-[(2*R*)-Epoxypropoxy]chinolin (**33**) mit Epichlorhydrin (**32**)

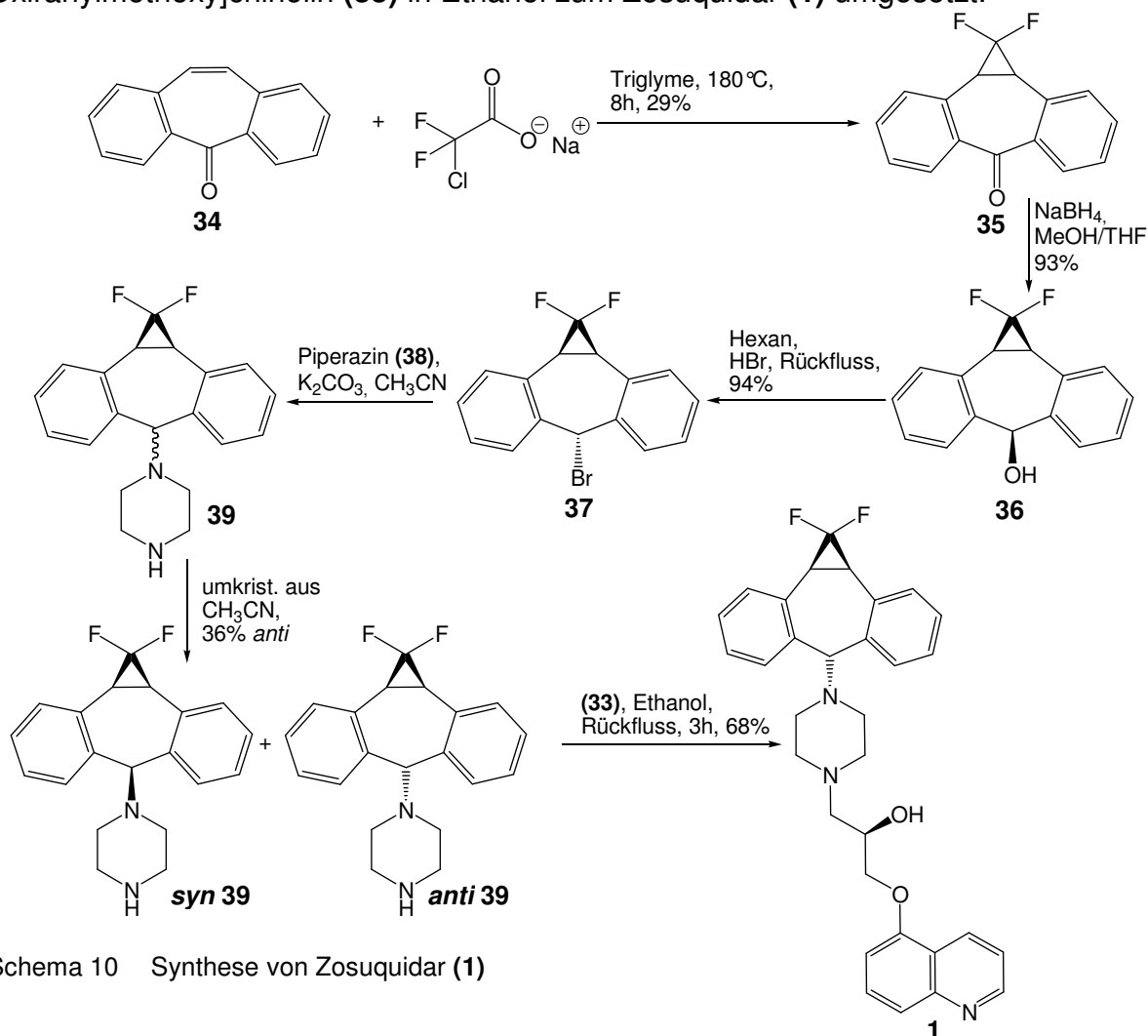
Eine Lösung dieses Problems fand sich wie bereits bei 2.6.1 beschrieben in der Verwendung von Glycidylsulfat (**30**), welches mit Kaliumcarbonat und 5-Hydroxychinolin (**26**) in DMF zum Produkt **33** führte^[43].



Schema 9 Synthese von 5-[(2*R*)-Oxiranylmethoxy]chinolin (**33**) mit Verbindung **30**

2.7 Herstellung von (2*R*)-*anti*-1-[4-(10.11-Difluoromethano-10.11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-3-chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (Zosuquidar) (1)

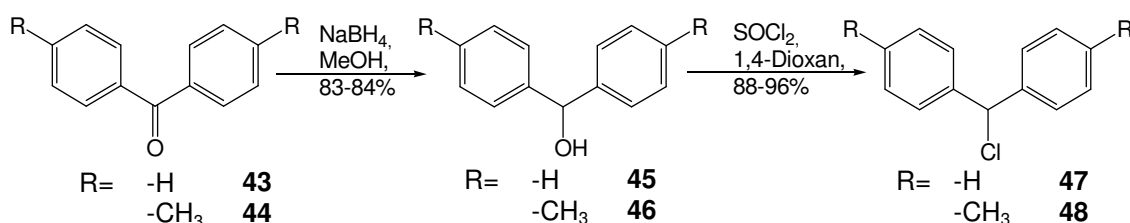
Die Synthese von Zosuquidar (1) erfolgte nach der entsprechenden Patentvorschrift^[43]. Ausgehend vom Dibenzosubereronon (34) in Diglyme konnte mit Natriumchlordifluoracetat bei 180 °C der Difluorcyclopropanring eingeführt werden, wodurch man zur Verbindung 35 gelangte. Anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid ergab nahezu quantitativ Verbindung 36, welche durch Reaktion mit HBr in Hexan in Verbindung 37 überführt wurde und nach anschließender Reaktion mit Piperazin (38) zur Verbindung 39 führte. Bei dieser Reaktion traten zwei Diastereomere auf, *syn*-39 und *anti*-39. Da *anti*-39 eine, wie unter 2.2 beschreiben, wesentlich bessere Wirkung zeigt als *syn*-39, mussten die Diastereomere voneinander getrennt werden, was durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Acetonitril gelang. Das so gewonnene *anti*-39 wurde dann mit 5-[(2*S*)-Oxiranylmethoxy]chinolin (33) in Ethanol zum Zosuquidar (1) umgesetzt.



Schema 10 Synthese von Zosuquidar (1)

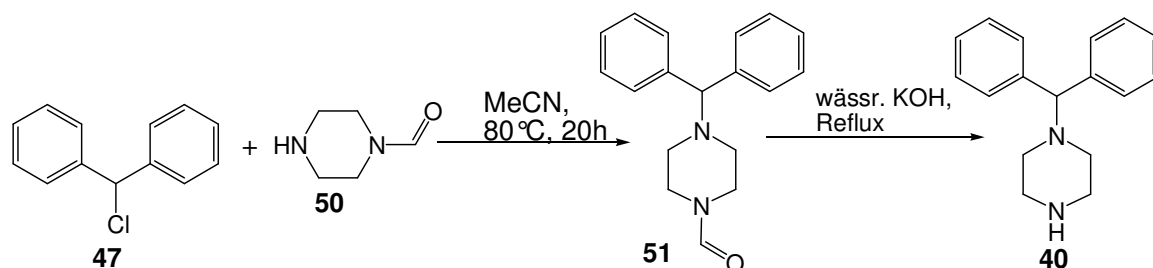
2.8 Synthese der Piperazinverbindungen 40-42

Damit zum Screening der Substanzen Vergleichswerte herangezogen werden konnten, wurden ebenfalls literaturbekannte Substanzen synthetisiert. Als erstes wurden die Piperazinverbindungen Benzhydrylpiperazin (**40**), 4,4'-Dimethylbenzhydrylpiperazin (**41**) und 4,4'-Difluorbenzhydrylpiperazin (**42**) hergestellt. Hierzu wurden Benzophenon (**43**) und 4,4'-Dimethylbenzophenon (**44**) in Methanol mit Natriumborhydrid zu den Benzhydrolen **45** und **46** reduziert und anschließend mit Thionylchlorid behandelt, wodurch die Chloride **47** und **48** erhalten wurden. Die Verbindung (4,4'-Difluor)benzhydrylchloride (**49**) konnte auf dem in Schema 11 gezeigten Weg nur in sehr geringen Mengen synthetisiert werden, weshalb diese Verbindung kommerziell erworben wurde.



Schema 11 Synthese der Verbindungen **47** und **48**

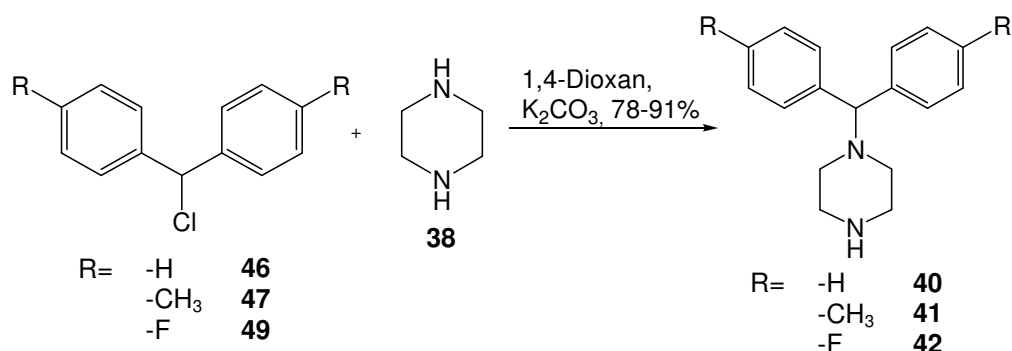
Zur Synthese der Piperazinverbindung **40** wurde nach einer Vorschrift von Pfister et al.^[44] Benzhydrylchlorid (**47**) mit 1-Formylpiperazin (**50**) in Acetonitril umgesetzt. Die hieraus resultierende Verbindung 1-Formylbenzhydrylpiperazin (**51**) konnte nachfolgend mit Kaliumhydroxid in das freie Amin **40** überführt werden.



Schema 12 Synthese von Benzhydrylpiperazin (**40**) nach Pfister et al.^[42]

Wenngleich diese Methode zum gewünschten Produkt **40** führte, war es bedauerlich, dass man zur Synthese der Piperazinverbindungen **40-42** zwei Syntheseschritte vornehmen musste. Deshalb wurde nach besseren Möglichkeiten gesucht, die in einer Vorschrift von Inagaki et al.^[45] gefunden wurden.

Durch den Einsatz von 10 Äquivalenten Piperazin (**38**) und unter Zugabe von Kaliumcarbonat konnten die Piperazinverbindungen **40-42** in einem Schritt, in besseren Ausbeuten und kürzerer Zeit erhalten werden.



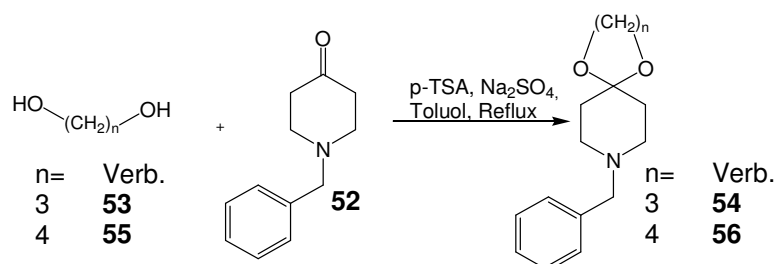
Schema 13 Synthese der Piperazinverbindungen **40-42** nach Inagaki et al.^[45]

2.9 Herstellung der Acetale

2.9.1 Synthese der nicht-aromatischen Acetale

Wie bereits bei 2.2 beschrieben, war eine vorzunehmende Strukturänderung der Leitsubstanz **1** die Veränderung des Dibenzosuberylteils. Hier sollten Acetale zum Einsatz kommen. Da zur Acetalbildung eine Ketogruppe erforderlich ist, diese im Piperazin (**38**) aber nicht vorhanden war, musste eine analoge Verbindung gefunden werden. Außerdem musste diese Verbindung auch ein sekundäres Amin-Stickstoffatom aufweisen, das benötigt wurde, um nachher eine Kopplung mit dem Epoxid **33** durchzuführen. Weiter musste der 6-Ring erhalten bleiben, um die Größe des Linkers nicht zu beeinträchtigen. Eine solche Verbindung stellt das N-Benzylpiperidinon (**52**) dar. Die N-Benzylschutzgruppe sollte nach der Acetalisierung hydrogenolytisch abgespalten werden, um zum freien Amin zu gelangen.

Um verschiedene Ringgrößen herzustellen, wurden die entsprechenden aliphatischen Diole 1,3-Propandiol (**53**) zum Dioxepin **54** und 1,4-Butandiol (**55**) zum Dioxepin **56** umgesetzt.

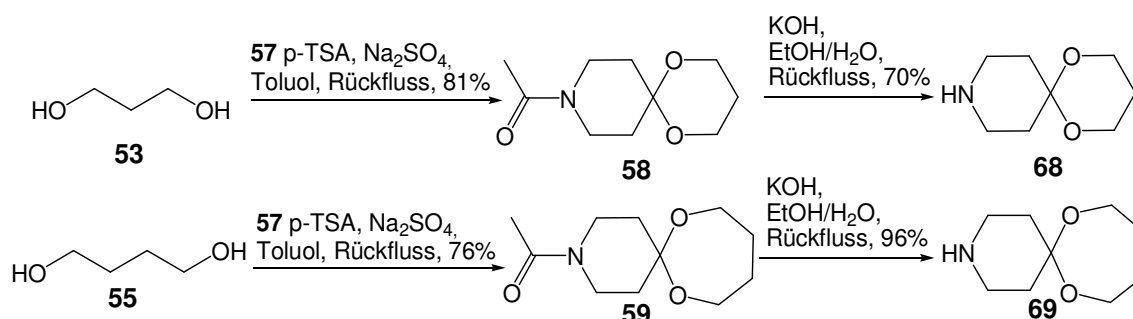


Schema 14 Synthese der Verbindungen **54** und **56**

Leider konnte die Benzylschutzgruppe hydrogenolytisch bei 1 atm Wasserstoff und Pd/C als Katalysator nur unzureichend bzw. gar nicht abgespalten werden.

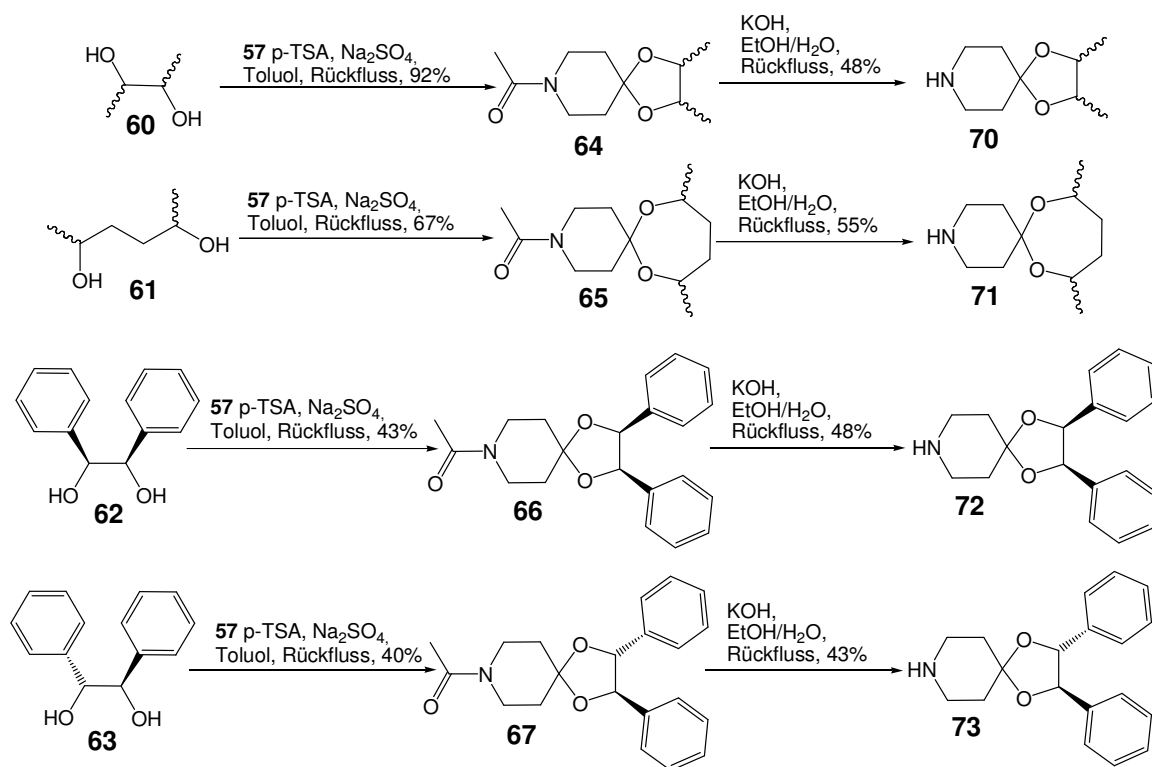
Eine Alternative zur Verwendung von N-Benzylpiperidon (**52**) bot das N-Acetylpiperidon (**57**). Die N-Acetylschutzgruppe lässt sich leicht unter basischen Bedingungen abspalten. Somit wurden von nun an alle Acetale über das N-Acetylgeschützte Keton **57** hergestellt.

Wiederum wurden hier die aliphatischen Diole 1,3-Propandiol (**53**) und 1,4-Butandiol (**55**) verwendet, wodurch man zu den Produkten **58** und **59** gelangte.



Schema 15 Synthese der Acetale **68** und **69**

Um den Einfluss von Methylgruppen am Acetalring untersuchen zu können, wurden außerdem die verzweigten Diole 1,2-Dimethyl-1,2-ethandiol (**60**) als Diastereomerengemisch, 1,4-Dimethyl-1,4-butandiol (**61**) als Diastereomerengemisch, (1*S*,2*R*)-Diphenyl-1,2-ethandiol (**62**) und (1*R*,2*R*)-Diphenyl-1,2-ethandiol (**63**) verwendet. Nach der Umsetzung erhielt man hieraus in guten Ausbeuten die Dioxepine **64**, **65**, **66** und **67**.

Schema 16 Synthese der Piperidinverbindungen **70-73**

Die Verbindungen **58**, **59** und **64-67** wurden durch basische Hydrolyse in die freien Amine **68**, **69**, **70** als Diastereomerengemisch, **71** als Diastereomerengemisch, **72** und **73** überführt.

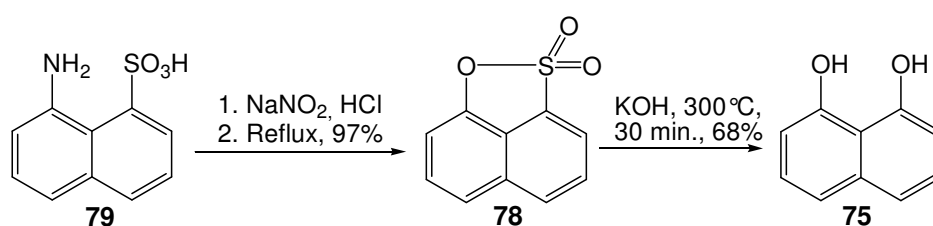
Eine weitere Variation sollten Acetale bilden, die direkt über einen Aromaten gebunden waren.

2.9.2 Herstellung der aromatischen Acetale

Um eine breite Palette solcher Verbindungen abzudecken, wurden hier Catechol (**74**), 1,8-Dihydroxynaphthalin (**75**), 4,5-Diphenyl-1,2-Dihydroxybenzol (**76**) und 3,6-Diphenyl-1,2-dihydroxybenzol (**77**) als Diole gewählt. Da nur Catechol (**74**) kommerziell erhältlich ist, mussten die Verbindungen **75-77** synthetisiert werden.

2.9.2.1 Synthese von 1,8-Dihydroxynaphthalin (75)

Da 1,8-Dihydroxynaphthalin (**75**) nicht direkt zugänglich ist, musste der Umweg über Naphthalinsulton (**78**) in Kauf genommen werden. Als Vorläufer für das Sulton **78** wurde nach einer Vorschrift von Parker und Iqbal^[46] 8-Aminonaphthalin-1-sulfonsäure (**79**) eingesetzt. Durch Diazotierung und anschließende Phenolverkochung erhielt man in sehr guter Ausbeute Naphthalinsulton (**78**). Die Hydrolyse des Sultons wurde nach einer Vorschrift von Ragot, Steenbeck, Alcaraz und Taylor^[47] in der KOH-Schmelze durchgeführt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 1,8-Dihydroxynaphthalin (**75**) als einen weißen Feststoff, der unter Argon bei -18°C aufbewahrt wurde.

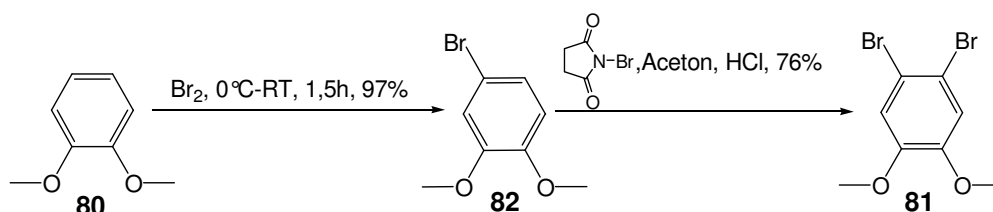


Schema 17 Herstellung von 1,8-Dihydroxynaphthalin **75**

2.9.2.2 Synthese von 4,5-Diphenyl-1,2-dihydroxybenzol (76)

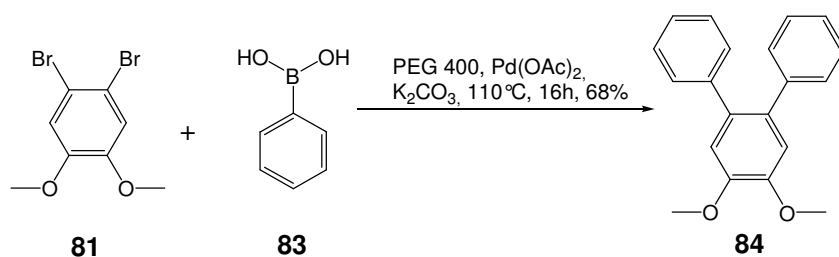
Durch einfache Bromierung konnte aus Veratrol (**80**) kein 4,5-Dibromveratrol (**81**) hergestellt werden. Die Bromierung blieb auf der Stelle des einfach bromierten Systems, des 4-Bromveratrol (**82**), stehen.

Nach einer Vorschrift von Andersh und Murphy^[48] konnte aber die monobromierte Verbindung **82** mit N-Bromsuccinimid zur Verbindung **81** umgesetzt werden.

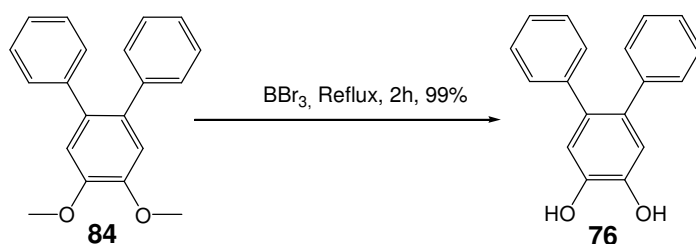


Schema 18 Synthese von 4,5-Dibromveratrol (**81**)

Analog zu einer Literaturvorschrift^{[49][50]} konnte mit Phenylboronsäure (**83**), Kaliumcarbonat und Palladiumacetat in einer Suzuki-Reaktion 4,5-Diphenyl-1,2-dimethoxybenzol (**84**) gewonnen werden. Die Reaktion benötigte keine wasserfreien Lösemittel. Als Lösemittel wurde hier PEG 400 verwendet.

Schema 19 Synthese von 4,5-Diphenyl-1,2-dimethoxybenzol (**84**)

Nach einer Vorschrift von Eastmond et al.^[51] sollten die Methoxygruppen mit einem Überschuss an Bortribromid und bei niedrigen Temperaturen quantitativ gespalten werden. Im Gegensatz zu diesen Literaturangaben ließen sich erst nach dem Erhitzen der Substanz in Bortribromid zum Rückfluss die Ethergruppen quantitativ spalten.



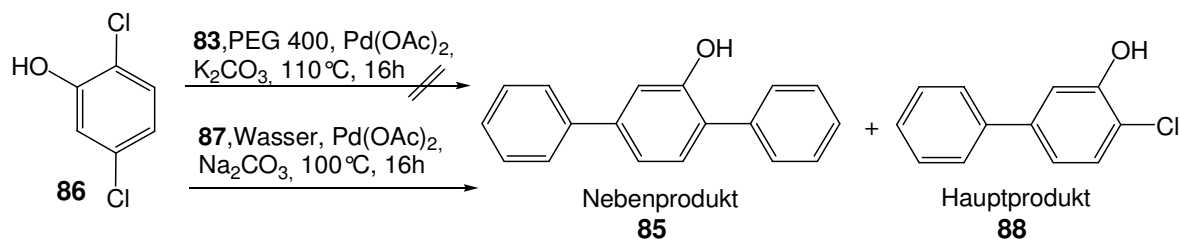
Schema 20 Spaltung der Methoxygruppe

2.9.2.3 Synthese von 3,6-Diphenyl-1,2-dihydroxyphenol (**77**)

Ein erster Versuch, um zur Verbindung **85** (als Vorstufe von Verbindung **77**) zu gelangen, wurde durch eine Literaturvorschrift von M. Albrecht^[52] angestoßen. Hier sollte Veratrol (**80**) mit zwei Äquivalenten n-Butyllithium und TMEDA (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) drei Tage bei Raumtemperatur gerührt werden und nach der Zugabe von Brom die Verbindung 1,4-Dibrom-2,3-dimethoxybenzol ergeben. Das Produkt konnte allerdings nicht nachgewiesen werden.

Als Alternative zur Synthese von Verbindung **85** sollte vom Phenol **89** ausgegangen werden, das nach der Arylierung nach einer Vorschrift von Pezzella et al.^[53] durch IBX (o-Iodoxybenzoesäure) (**93**) in das Catechol (**77**) überführt werden sollte. Zunächst bot sich hier die Verwendung von 2,5-Dichlorphenol (**86**) an, welches trotz der geringen Reaktivität der Chloraromaten in einer Suzuki-Reaktion nach einer Literaturvorschrift^[50] mit Phenylboronsäure (**83**) gekoppelt werden sollte. Eine Kopplung zum 2,5-Diphenylphenol (**85**) konnte unter diesen Bedingungen aber nicht

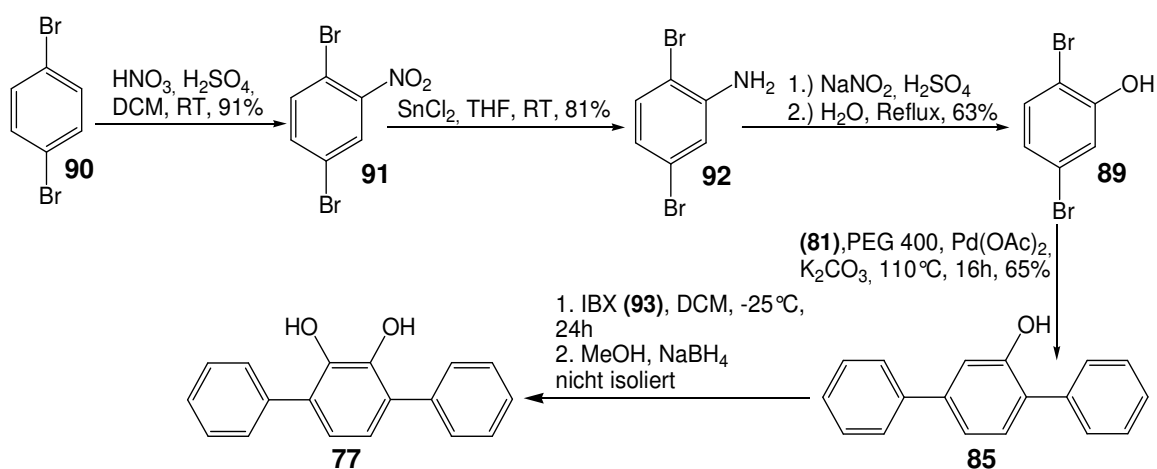
beobachtet werden. Nach einer weiteren Vorschrift von Bumagin und Bykov^[54] sollte zur Kupplung nicht die Phenylboronsäure (**83**), sondern das Tetraphenylborat (**87**) verwendet werden. Hierbei konnten ebenfalls nur geringe Ausbeuten des zweifach arylierten Produkts erhalten werden. Das Hauptprodukt war hier das 2-Chlor-5-phenylphenol (**88**).



Schema 21 Suzuki-Kupplung von Chlorarenen

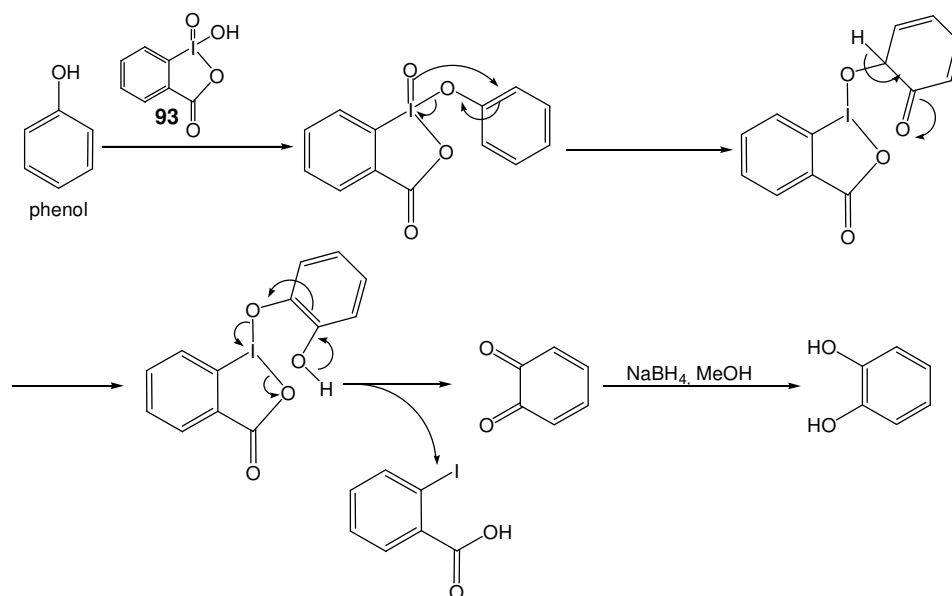
Da die Bromarene allgemein bessere Kopplungspartner in der Suzuki-Kupplung sind und die Verbindung **86** mit Brom anstatt Chlor nicht kommerziell erhältlich ist, musste ein Syntheseweg gefunden werden, durch den 2,5-Dibromphenol (**89**) erhalten werden konnte. Als einfaches Edukt für den ersten Schritt wurde 1,4-Dibrombenzol (**90**) verwendet, das durch Nitrierung nach Literatur^[55] in guter Ausbeute in 2,5-Dibromnitrophenol (**91**) überführt werden konnte. Anschließende Reduktion mit Zinndichlorid-Dihydrat^[55] führte zum 2,5-Dibromanilin (**92**), welches durch Diazotierung und anschließende Phenolverkochung^[52] zum 2,5-Dibromphenol (**89**) umgesetzt wurde.

An dieser Verbindung konnte die Suzuki-Kupplung wie in Schema 19 beschrieben problemlos durchgeführt werden.



Schema 22 Synthese von 3,6-Diphenyl-1,2-dihydroxyphenol (**77**)

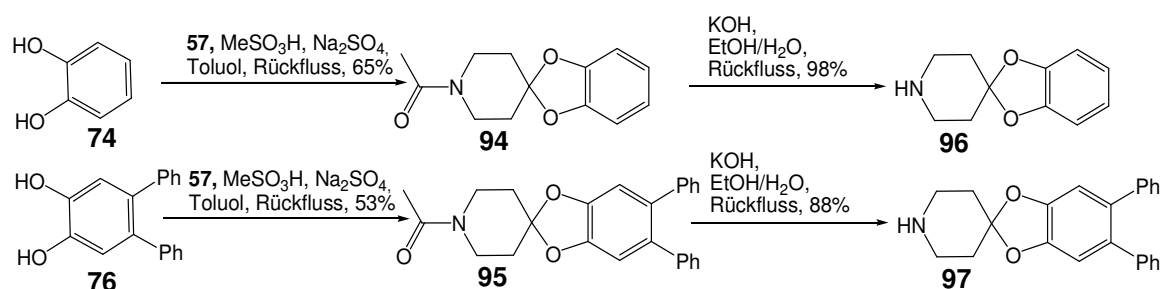
Das so gewonnene Phenolderivat **85** sollte analog zu einer Literaturvorschrift^[53] mit IBX (**93**) in die Verbindung **77** überführt werden. Nach der Reaktion konnte das gewünschte Produkt zwar nachgewiesen aber nicht isoliert werden. Der Mechanismus der Reaktion ist in Schema 23 angegeben. Zur Vereinfachung wird hier Phenol anstatt Verbindung **85** gezeigt.



Schema 23 Oxidation von Phenol mit IBX (**93**)^[53]

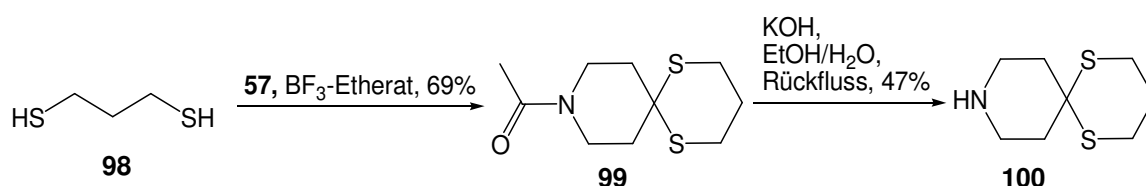
Zur Acetalbildung mit den aromatischen Verbindungen Catechol (**74**), 4,5-Diphenyl-1,2-dihydroxybenzol (**76**) und 1,8-Dihydroxynaphthalin (**75**) wurde nach dem oben bereits genannten Standardverfahren zuerst Catechol (**74**) mit p-TSA in Toluol und Natriumsulfat als wasserziehendes Mittel mit N-Acetylpiperidinon (**57**) umgesetzt. Hierbei konnte keine Reaktion beobachtet werden. Auch die Verwendung von Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure brachte kein Ergebnis. Erst durch den Einsatz von Trifluormethansulfonsäure als Katalysator konnte das gewünschte Acetal erhalten werden. Auf diese Weise konnten die Acetale N-Acetylspiro-(1,3-benzodioxo)-2,4-piperidin (**94**) aus Catechol (**74**) und N-Acetyl[(5,6-diphenyl)-1,3-benzodioxo]-2,4-piperidin (**95**) aus Verbindung **76** gewonnen werden. Das 1,8-Dihydroxynaphthalin (**75**) konnte nicht umgesetzt werden. Trotz langer Reaktionszeiten konnte das Produkt nur massenspektrometrisch in sehr geringen Mengen nachgewiesen werden.

Das Entschützen des Stickstoffs, also die Spaltung der Acetylgruppe der Verbindungen **94** und **95**, wurde mit Kaliumhydroxid in Ethanol/Wasser durchgeführt. Hierdurch wurden die freien Amine Spiro(1,3-benzodioxo)-2,4-piperidin (**96**) und Spiro[(5,6-diphenyl)1,3-benzodioxo]-2,4-piperidin (**97**) hergestellt.

Schema 24 Synthese der aromatischen Acetale **96** und **97**

2.9.3 Synthese eines Thioacetals

Analog zur Verbindung **58** wurde durch die Reaktion von 1,3-Propandithiol (**98**) mit N-Acetylpiiperidinon (**57**) das entsprechende Thioacetal N-Acetyl-1,4-Dithio-8-aza-spiro-[4.5]decan (**99**) erhalten. Hierbei waren keine Lösemittel notwendig, stattdessen erhielt man nach Zusammengeben der Edukte und der doppelt äquimolare Menge an Bortrifluorid-Etherat innerhalb von 2 Stunden das Produkt **99**. Das Entschützen des Stickstoffs wurde wiederum mit Kaliumhydroxid in Ethanol/Wasser durchgeführt. Hierdurch gelangt man zum 1,4-Dithio-8-azaspiro-[4.5]decan (**100**).

Schema 25 Synthese des Thioacetals **100**

2.10 Synthese weiterer Amine zur Kopplung

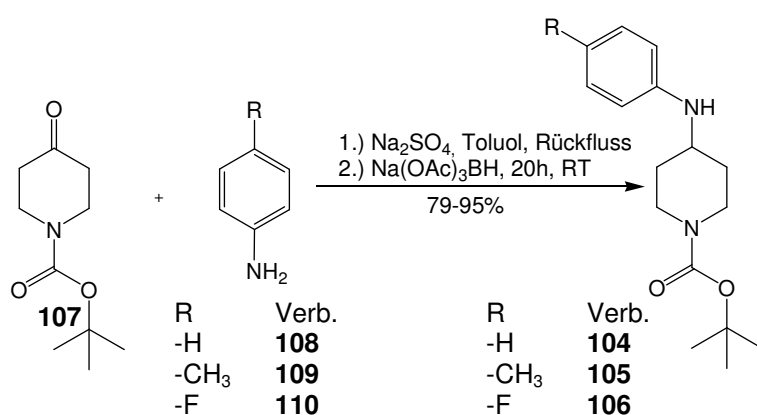
Wie bereits unter Punkt 2.1 erwähnt sollten auch Verbindungen synthetisiert werden, bei denen eines der beiden Stickstoffatome im Piperazinring entweder verschoben oder durch Kohlenstoff ersetzt wurde. Dies schien deshalb interessant, weil die Änderung der Position des Stickstoffes an der Länge des Linkers keine Änderung ergibt. Dagegen ist der Einbau eines Kohlenstoffatoms mit einer Verkürzung der Linkerlänge um ca. 7pm verbunden. Eine solch kleine Verkürzung sollte aber wenig bzw. keinen Einfluss haben.

Außerdem wurde die freie Drehbarkeit der N-C-Bindung in den Verbindungen **40-42** durch den Austausch von Stickstoff gegen Kohlenstoff und „Einbau“ einer Doppelbindungen „eingefroren“. Durch anschließende Reduktion der Doppelbindung konnte die freie Drehbarkeit wieder hergestellt werden.

2.10.1 Synthese der Diarylpiperidin-4-amine

2.10.1.1 Synthese der 1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-(aryl-amino)piperidine **104-106**

Als Piperidinkomponente in dieser Reaktion wurde 1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-piperidin-4-on (**107**) verwendet. In Anlehnung an eine Literaturvorschrift von G. Thoma et al.^[56] konnten durch reduktive Aminierung dieser Komponente mit den Aminokomponenten Anilin (**108**), 4-Methylanilin (**109**) und 4-Fluoranilin (**110**) die gewünschten Substanzen **104**, **105** und **106** erhalten werden.



Schema 26 Synthese der Verbindungen **104-106**

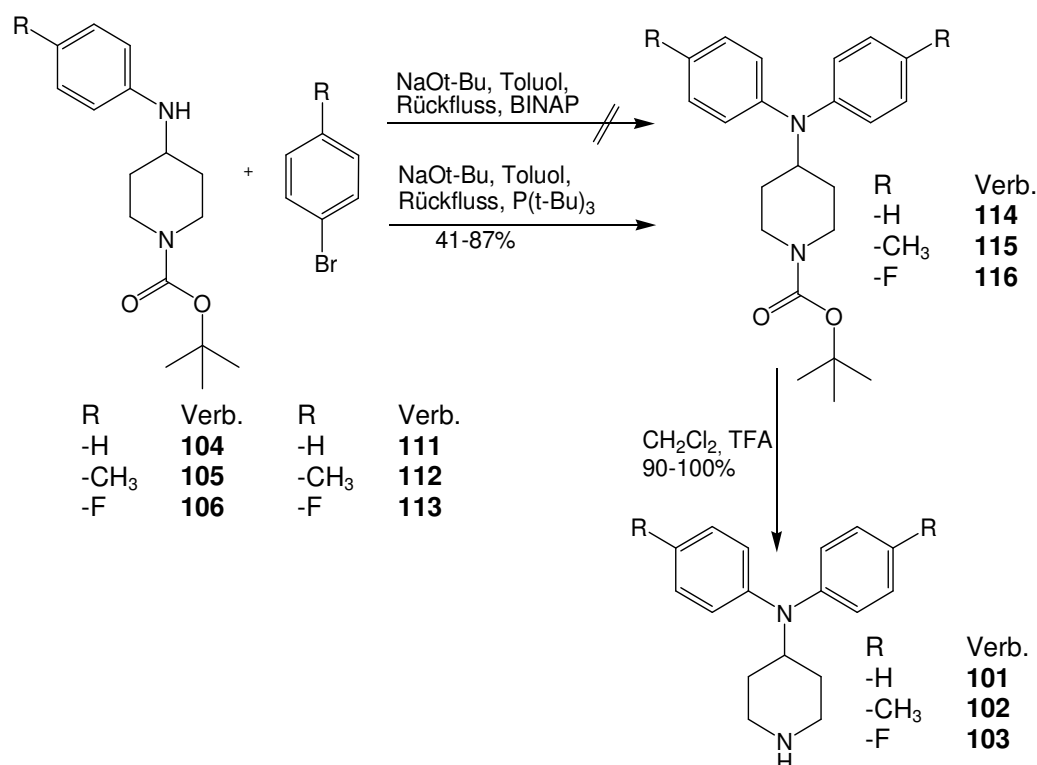
2.10.1.2 Synthese der 1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-(Diaryl-amino)piperidine **114-116**

Die Arylierung der Verbindungen **104-106** wurden mittels Buchwald-Hartwig-Aminierung mit den Arylbromiden Brombenzol (**111**), 4-Methylbrombenzol (**112**) und 4-Fluorbrombenzol (**113**) zu den Diarylverbindungen **114**, **115** und **116** gekoppelt.

Hierzu sollte in Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[56] als Ligand BINAP ([2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl]) eingesetzt werden. Bei dessen Verwendung konnte allerdings keine Reaktion beobachtet werden. Erst bei der Verwendung von tri-*tert*-Butylphosphan nach einer Vorschrift von Prashad et al.^[57] konnten die Diarylamine in guten Ausbeute erhalten werden.

Die Tatsache, dass die Verwendung von Arylphosphanen oder Biphosphanen beim Einsatz eines nicht aktivierten Arylhalogens zu geringeren Ausbeuten in der Buchwald-Hartwig-Aminierung führt, ist bereits in Literatur^[57] beschrieben.

Hier wird auch beschrieben, dass die reduktive Eliminierung vom vierfach koordinierten Biphosphan- oder dreifach koordinierten Monophosphan-Arylpalladium-Amin Komplexen ausgehen kann^[58]. Die β -Hydrid-Eliminierung aus der dreifach koordinierten Spezies verläuft aber schneller^[59]. Außerdem erfolgt die β -Hydrid-Eliminierung langsam aus den Arylpalladium Komplexen, die chelatisierende Phosphane aufweisen, während die reduktive Aminierung auch aus solchen Komplexen heraus schnell erfolgen kann^[60].



Schema 27 Synthese der Verbindungen **114-116** und **101-103**

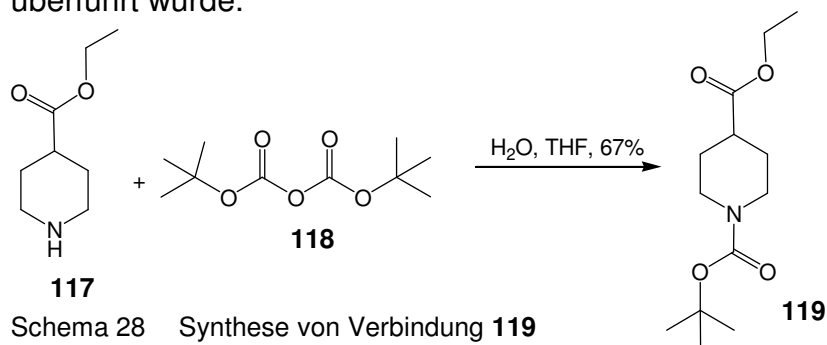
Anschließendes Entschützen mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan lieferte die freien Amine Diphenylpiperidin-4-amin (**101**), [bis(4-Methylphenyl)]piperidin-4-amin (**102**) und [bis(4-Fluorphenyl)]piperidin-4-amin (**103**).

2.10.2 Synthese der Diarylmethylen- und Diarylmethylpiperidine

Die Synthese dieser Verbindungen sollte über eine Grignard-Reaktion mit einem Ester erfolgen. Das hätte den Vorteil, dass man erstens in einem Schritt zu den symmetrischen Verbindungen gelangten und zweitens sofort eine Hydroxygruppe generiert würde, die dann leicht eliminiert werden könnte.

2.10.2.1 Synthese von 4-Ethylpiperidin-1,4-dicarboxyl-*tert*.-butylester (119)

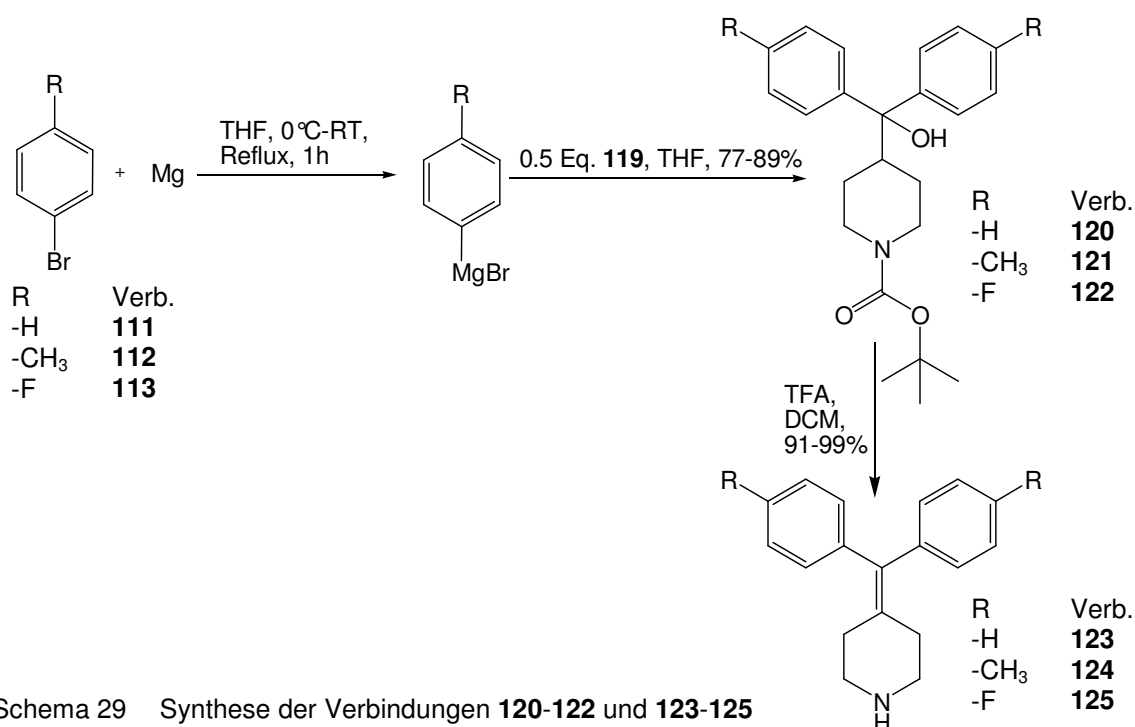
Zur Synthese dieser Verbindungen wurde als Piperidinkomponente Ethylpiperidin-4-carboxylat (**117**) verwendet, was nach einer Vorschrift von Lee et al.^[61] mit Di-*tert*.-Butyldicarbonat (**118**) in 4-Ethylpiperidin-1,4-dicarboxyl-*tert*.-butylester (**119**) überführt wurde.



2.10.2.2 Synthese der Diarylmethylenpiperidine **123-125**

Zur Synthese wurde - wie bereits oben beschreiben - eine Grignard-Reaktion verwendet (Literatur^[61]).

Die aus dem entsprechenden Arylbromiden **111-113** mit Magnesium hergestellten Grignard-Lösungen wurden zu einer Lösung von 0.5 Äquivalenten des Esters **119** getropft. Hierbei entstanden in mäßiger bis guter Ausbeute die 1-*tert*.-Butyloxycarbonyl-4-(diarylhydroxymethyl)piperidine **120-122**.



Entschützen der so gewonnenen Ester mit Trifluoressigsäure ergab die freien Amine und führte außerdem zur Eliminierung der Hydroxygruppe. Hierdurch wurden die Verbindungen 4-(Diphenylmethyliden)piperidin (**123**), 4-[bis(4-Methylphenyl)-methylidenpiperidin (**124**) und 4-[bis(4-Fluorphenyl)methyliden]piperidin (**125**) gewonnen.

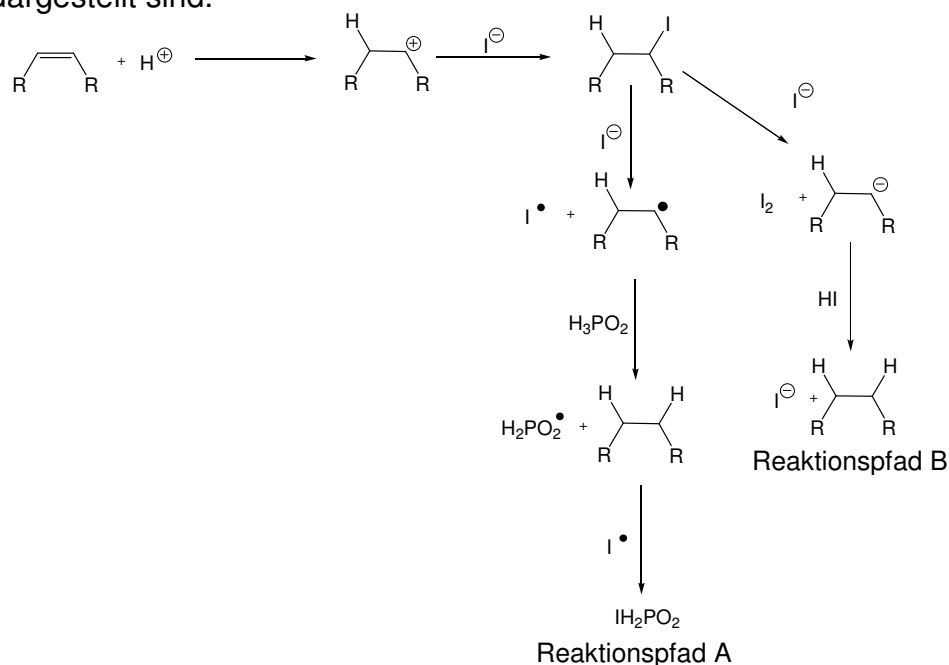
2.10.2.3 Synthese der Diarylmethylpiperidine 126-128

Durch Hydrierung der Doppelbindung der Verbindungen **123-125** nach Literatur^[61] sollte die Rigidität zwischen Piperidin- und Diarylmethyleinheit aufgehoben werden. Bei der Verwendung von Palladium auf Aktivkohle unter Wasserstoffatmosphäre konnte nicht die gewünschte Reaktion beobachtet werden. Auch die Verwendung von Platin auf Aktivkohle unter den gleichen Bedingungen sowie die Durchführung bei einem Wasserstoffdruck von 10-50 bar brachte keine Ergebnisse.

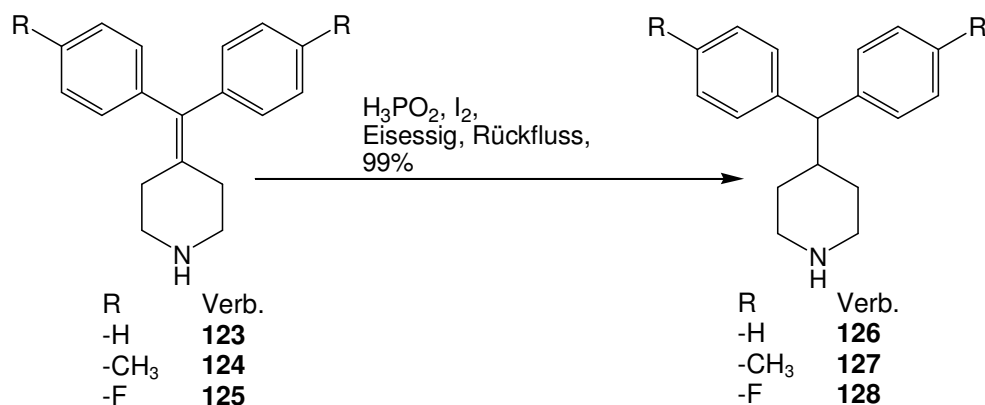
Da die katalytische Hydrierung hier offenbar nicht eingesetzt werden konnte, wurde als Alternative hierzu versucht - ausgehend von der Verbindung **123** - an die Doppelbindung Bromwasserstoff zu addieren und das Brom in einem weiteren Schritt radikalisch zu entfernen. Auch diese Methode schlug fehl.

Da sich Alkohole meistens relativ leicht unter Verwendung von Phosphortribromid in die Bromderivate überführen lassen und die Verbindungen **120-122** bereits eine Hydroxygruppe besitzen, wurde zum Test Verbindung **120** erst bei RT und dann in der Siedehitze mit Phosphortribromid versetzt. Beide Bedingungen führten nicht zum Ergebnis. Die Versuche, die Hydroxygruppe in eine bessere Abgangsgruppe zu überführen, indem die entsprechenden Verbindungen mit Tosyl- oder Nosylchlorid umgesetzt wurden, und diese anschließend mit z. B. Natriumbromid zu verdrängen, schlugen ebenfalls fehl. Durch Umsetzen des Alkohols **120** mit Phenylchlorothionoformat, analog zu einer Vorschrift von Horton et al.^[62], konnte zwar in geringen Mengen der entsprechende Ester erhalten werden, nach der Umsetzung mit Tributylzinn und AIBN konnte aber wiederum keine Reaktion festgestellt werden. Einen Ausweg stellte eine Reaktion von Fry et al.^[63] dar. Hier wurde zur Reduktion von Alkenen eine Mischung aus Iod und Hypophosphorsäure in Eisessig benutzt. Auf diese Weise konnten die Diarylmethylpiperidine 4-(Diphenylmethyl)piperidin (**126**), 4-(bis[4-Methylphenyl]-methyl)piperidin (**127**) und

4-(bis[4-Fluorphenyl]methyl)-piperidin (**128**) in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden. Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch nicht hinreichend geklärt. Man geht von verschiedenen Reaktionswegen aus, die in Schema 30 dargestellt sind.



Schema 30 Mögliche Reaktionsmechanismen zur Reduktion nach Literatur^[63]



Schema 31 Synthese der Verbindungen **126-128**

2.11 Kupplung zu den Wirkstoffen

Die hergestellten Piperazine **40-42** und die freien Amine **68-73**, **96**, **97**, **100**, **101-103**, **123-128**, die kommerziell erhältliche Spiroverbindung 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4,5]decan (**129**) und die kommerziell erhältlichen linearen Piperazine 1-Phenylpiperazin (**130**), 1-(4-Methylphenyl)piperazin (**131**) und 1-(4-Fluorphenyl)piperazin (**132**) wurden mit dem Epoxid **33** unter Ringöffnung zu den chiralen sekundären Alkoholen umgesetzt.

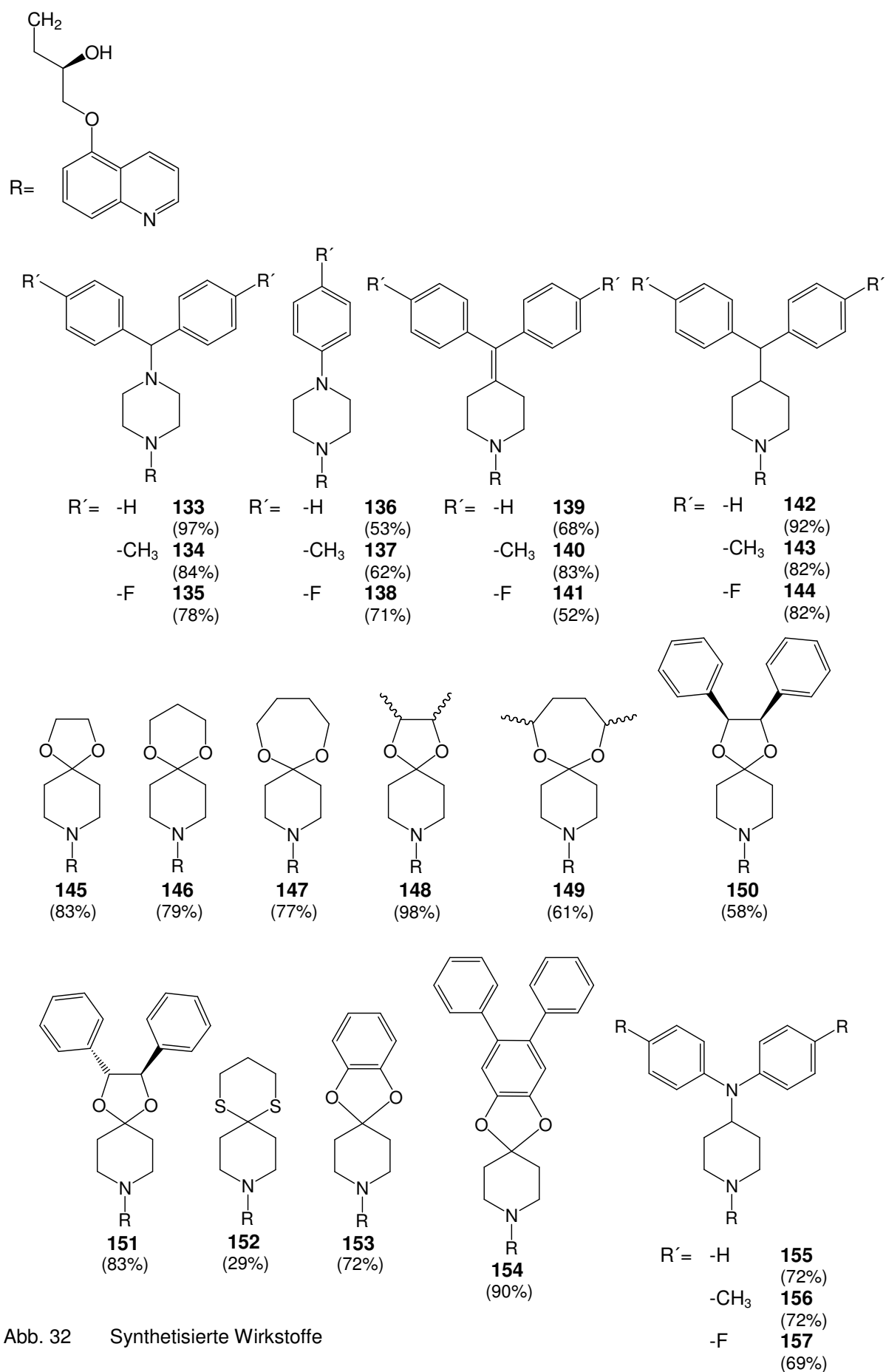


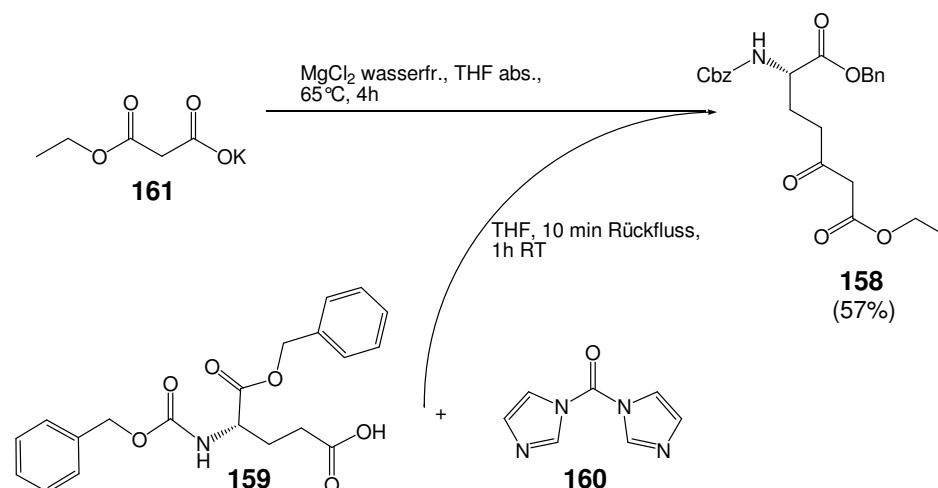
Abb. 32 Synthetisierte Wirkstoffe

2.12 Synthese der Aminosäure *L*-(7-Hydroxycumarin-4-yl)-ethyglycin (2)

2.12.1 Synthese nach Schultz^[16]

2.12.1.1 Synthese von (2*S*)-2-Benzoyloxycarbonylamino-5-oxoheptandion-säure-1-benzylester-7-ethylester (158)

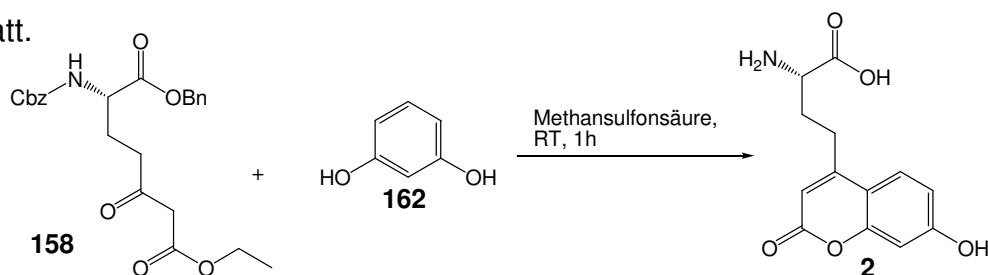
Zur Synthese von **158** wurde die geschützte Aminosäure Z-Glu-Obzl **159** mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (**160**) aktiviert und mit einer Lösung von Ethylmagnesiummalonat (aus dem Kaliumsalz des Malonsäureethylesters **161** und Magnesiumchlorid) versetzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man das gewünschte Produkt **158** in 57%-iger Ausbeute.



Schema 33 Synthese von Verbindung **158**

2.12.1.2 Synthese von *S*-(7-Hydroxycumarin-4-yl)ethyglycin (2)

Durch Umsetzung des β -Ketoesters **158** mit Resorcin **162** in Methansulfonsäure wurde die Aminosäure **2** erhalten. Unter den stark sauren Reaktionsbedingungen fand die Abspaltung der Amino- und Carbonsäure-schutzgruppe in diesem Schritt statt.



Schema 34 Synthese der Aminosäure **2**

Die so gewonnene Aminosäure konnte zwar verwendet werden, war aber noch stark mit Methansulfonsäure verunreinigt. Da eine Reinigung aus den bei 2.4 genannten Gründen nicht durchführbar war, wurde nach einer alternativen Syntheseroute gesucht.

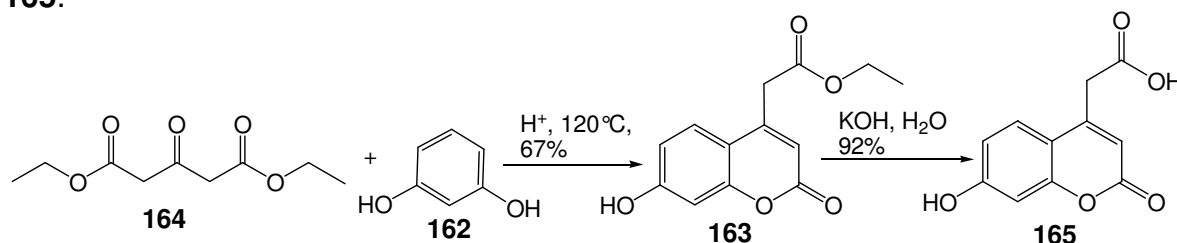
2.13 Alternative Syntheseroute zur Synthese der Aminosäure

2.13.1 Synthese von 2-(7-Hydroxy-2-oxo-2H-chroman-4-yl)essigsäure (165)

Zur Synthese des Esters **163** wurde 1,3-Diethylacetondicarboxylat (**164**) mit Resorcin (**162**) nach einer Patentvorschrift^[64] in einer Pechmann-Reaktion säurekatalysiert umgesetzt.

In dieser Vorschrift wurde der β -Ketoester **164** im Molverhältnis von 2:1 mit Resorcin (**162**) eingesetzt. Bei dieser Reaktionsführung wurde allerdings nur wenig Produkt erhalten. Bei der Umkehrung des Molverhältnisses konnte der Cumarinester **163** in 60%-iger Ausbeute erhalten werden.

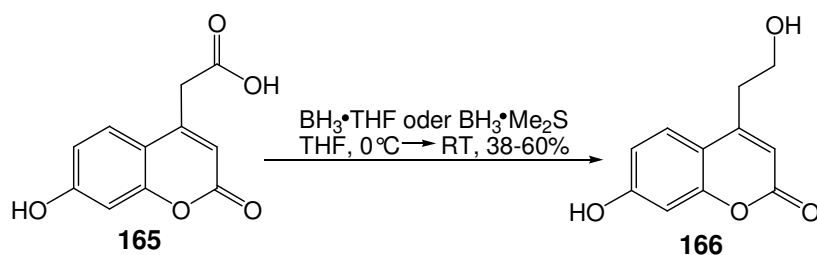
Die anschließende Verseifung des Esters **163** führte mit >90% Ausbeute zur Säure **165**.



Schema 35 Synthese der Säure **165**

2.13.2 Synthese des Alkohols **166**

Zur Synthese des Alkohols 7-Hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-2H-chroman-2-on (**166**) wurde die unter 2.13.1 synthetisierte Säure **165** in Tetrahydrofuran mit Boran reduziert. Zum Einsatz kam hier nach einer Patentvorschrift^[64] das Boran-Tetrahydrofuran Addukt. Aufgrund des wesentlich günstigeren Boran-Dimethylsulfid-Adduktes wurde nur in den ersten Versuchen das Tetrahydrofuran-Addukt eingesetzt; die Verwendung des Boran-Dimethylsulfid-Adduktes lieferte die gleichen Ausbeuten.

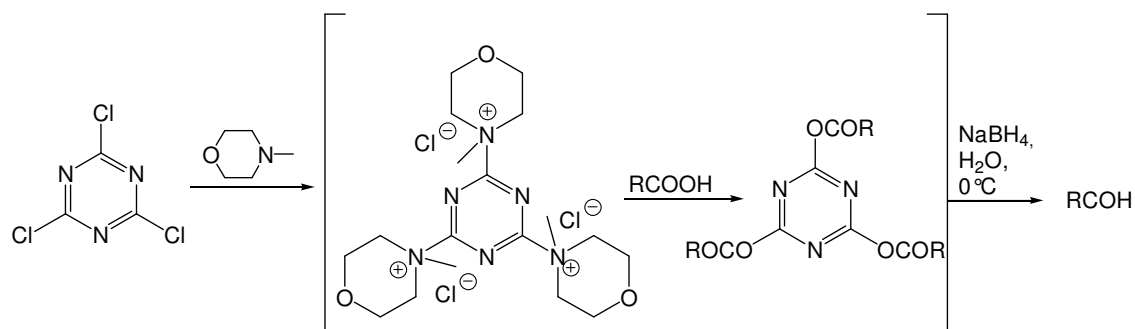
Schema 36 Reduktion der Säure **165**

Durch Verlängerung der Reaktionszeit von bis zu 24 Stunden konnte einer Erhöhung der Ausbeute auf ca. 60% erreicht werden.

Der Versuch, einfacher an den Alkohol zu gelangen, indem der Ester **163** mit Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid^[65] umgesetzt wurde, schlug fehl.

Hier wurde zu einem Großteil nicht nur der Ester reduziert, sondern auch die Laktonfunktion im Coumarinring.

Eine weitere Möglichkeit der milden Reduktion der Carbonsäure sollte die in der Literatur^[66] beschriebene Reaktion mit Cyanurchlorid und Natriumborhydrid sein.

Schema 37 Mechanismus der Reduktion mit Cyanurchlorid^{[66][67]}

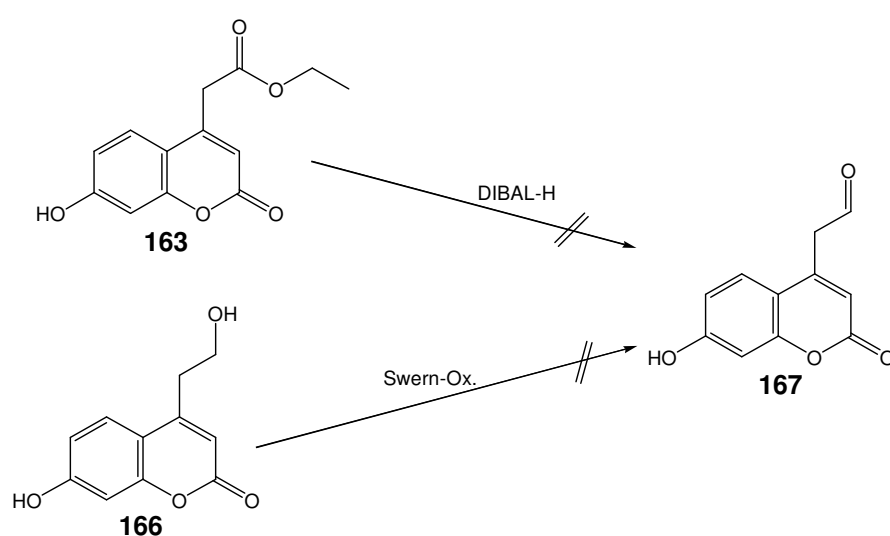
Die Säure **165** konnte auf diese Weise nicht zum Alkohol **166** reduziert werden.

2.13.3 Synthese von 2-(7-Hydroxy-2-oxo-2H-chroman-4-yl)acetaldehyd (**167**)

Zusätzlich wurde auch versucht den Aldehyd **167** zu synthetisieren. Dieser hätte den Vorteil gehabt, dass dann eine Erlenmeyer-Reaktion erfolgen könnte. Mittels dieser Reaktion hätte in einem Schritt das Stereozentrum eingebaut werden können. So wäre die Herstellung der Aminosäure mit wesentlich geringerem synthetischen Aufwand verbunden. Zur Synthese wurde hier einmal ausgehend vom Ester **163** versucht, diesen mit Diisobutylaluminumhydrid (DIBAL-H) direkt zum Aldehyd **167** zu

reduzieren, was nicht zum gewünschten Produkt führte. Wie in der Literatur^[68] beschrieben, reduziert dieses Reagenz nicht nur Ester, sondern auch Lactone.

Alternativ zu dieser Methode wurde auch die Oxidation des Alkohols in Betracht gezogen. Diese konnte allerdings nicht mit starken Oxidationsmitteln wie Chromtrioxid in Schwefelsäure oder Kaliumpermanganat erfolgen, da diese den Alkohol sofort weiter zur Carbonsäure oxidiert hätte. Eine sanfte Methode bot aber die Swern-Oxidation, bei der erst eine Aktivierung des Oxidationsmittels Dimethylsulfoxid mittels Oxalylchlorid erfolgt und dies anschließend den Alkohol angreift. Durch basische Aufarbeitung sollte der Aldehyd erhalten werden.



Schema 38 Versuche zur Synthese des Aldehyds **167**

Auch diese Methode führte nicht zum Erfolg. Aufgrund dieser Fehlschläge wurde die Synthese des Aldehyds nicht weiter verfolgt.

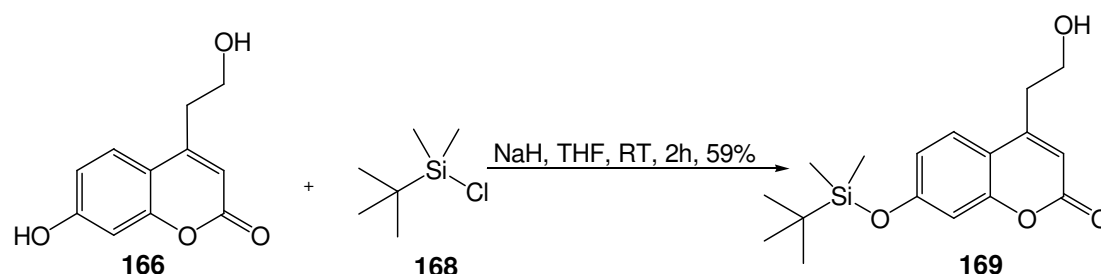
2.13.4 Synthese von 7-[*tert.*-Butyldimethylsilyl]oxy]-4-(2-hydroxyethyl)-2H-chroman-2-on (**169**)

Der Alkohol **166** weist eine sehr geringe Löslichkeit in organischen Lösemitteln auf. Dies bringt zwei Probleme mit sich: erstens ist die Reinigung mittels Säulenchromatographie schwierig, weil hier polare Lösemittel wie Alkohole oder Aceton zugesetzt werden müssen, dann aber keine gute Trennung mehr erreicht werden kann und Kieselgel aus der Säule herausgespült wird; zweitens ist für die weitere Reaktionsfolge eine Appel-Reaktion geplant, die in Dichlormethan durchgeführt werden sollte und der Alkohol nicht in Dichlormethan löslich war.

Also musste versucht werden, die 7-Hydroxyfunktion der Verbindung **166** zu schützen, um die Löslichkeit zu erhöhen. Als erstes wurde versucht, diese Gruppe schon auf der Stufe des Esters **163** zu schützen. Die Einführung der Benzylschutzgruppe führte hier aber hauptsächlich dazu, dass die stark CH-acide Position an der Methylengruppe benzyliert wurde. Die Abspaltung dieser Schutzgruppe würde wahrscheinlich auch noch zu Problemen führen, weil im Zuge der hydrogenolytischen Abspaltung die Doppelbindung im Cumaringerüst hydriert werden könnte.

Als Alternative bot sich eine Silylschutzgruppe an. Diese Schutzgruppe kann allerdings erst auf der Stufe des Alkohols **166** eingeführt werden, weil diese Gruppe sehr basenlabil ist und die Hydrolyse des Esters **163** alkalisch erfolgt. Auf der Stufe der Säure kann diese Schutzgruppe natürlich auch nicht eingeführt werden, weil dieses zum Schutz der Säurefunktion führen würde.

Die Einführung der Schutzgruppe erfolgte durch *tert.*-Butyldimethylchlorsilan **168** in Tetrahydrofuran mit Triethylamin. Bei dieser Reaktion konnten allerdings nur Ausbeuten von ca. 40% erhalten werden. Erst die Verwendung von einem Äquivalent Natriumhydrid zur Deprotonierung der phenolischen Hydroxyfunktion und die anschließende Zugabe von *tert.*-Butyldimethylchlorsilan **168** brachte Ausbeuten zwischen 50 und 60%.



Schema 39 Einführung der TBDMS-Schutzgruppe

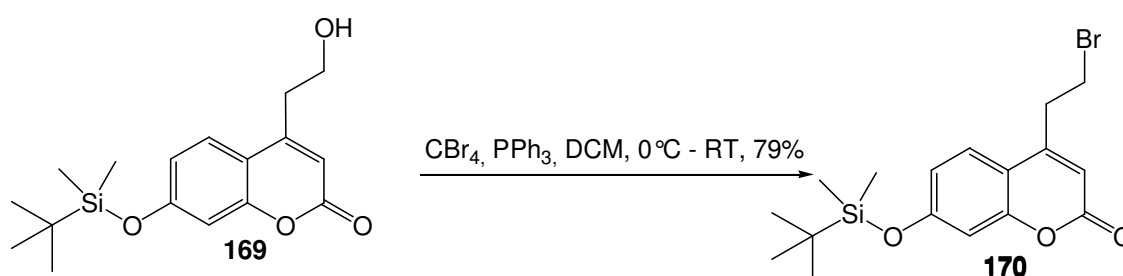
Allerdings wurde hier nicht selektiv die phenolische Hydroxygruppe, sondern daneben auch die aliphatische Hydroxygruppe geschützt. Während der Reaktion konnte diese Nebenreaktion auch bei 0°C nicht vollständig unterbunden werden; man verlor also unweigerlich einen Teil des Produkts **169**.

Bei Tasadaque^[69] wird die selektive Desilylierung der aliphatischen Silylschutzgruppe in Gegenwart einer aromatischen Silylschutzgruppe mit Trimethylbromsilan beschrieben. Leider konnte mit dieser Methode hier keine selektive Entschützung erreicht werden.

Die Verwendung von *tert.*-Butyldiphenylchlorsilan führte, aufgrund der Größe der Phenylringe, selektiv zum Schutz der aliphatischen Hydroxygruppe.

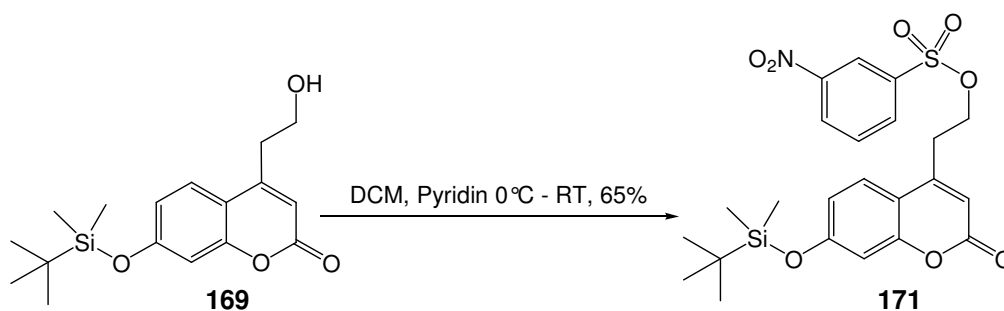
2.13.5 Synthese von 4-(2-Bromethyl)-7-[*tert.*-butyldimethylsilyl]oxy]-2H-chroman-2-on (170)

Zur milden Bromierung der aliphatischen Hydroxygruppe wurde die Appel-Reaktion benutzt. Die Synthese wurde analog zu der im Patent^[64] beschriebenen durchgeführt. Die Ausbeute betrug 79%.



Schema 40 Bromierung von **169**

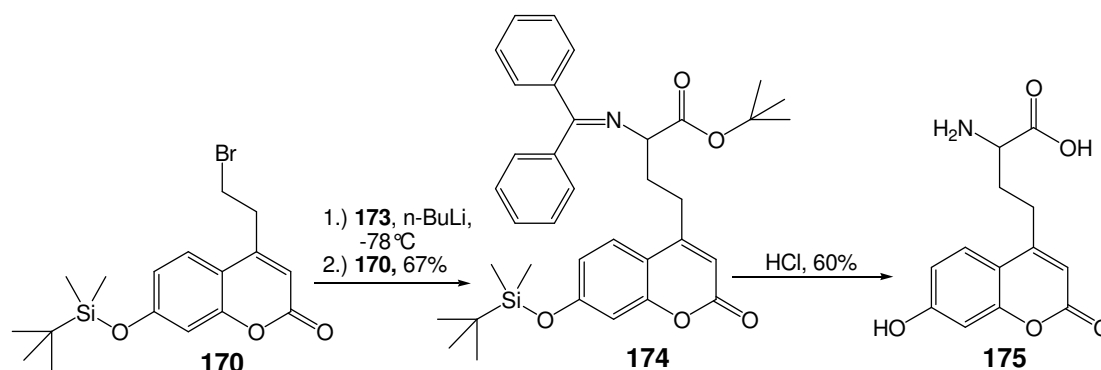
Da diese Reaktion zu Beginn mehrmals nicht zum Erfolg führte, wurde als Alternative hierzu als gute Abgangsgruppe das Nosylat **171** nach einer allgemeinen Vorschrift aus dem Organikum^[70] zur Synthese der *p*-Tolylsulfonsäureestern verwendet.



Schema 41 Synthese des Nosylats **171**

2.13.6 Synthese von tert.-Butyl-4-{7-[tert.-butylsilyl]oxy]-2-oxo-2H-chroman 4-yl}-2-(propan-2-ylidenamino)butanoat (**174**)

Die Einführung der Aminosäurefunktion sollte nach Möglichkeit direkt enantioselektiv erfolgen. Hier bot sich die Phasentransferkatalyse an, bei der ein tertiäres Amin mit einem chiralen Rest als Phasentransferkatalysator eingesetzt werden sollte. Als Katalysator sollte O-Allyl-N-(9-anthracenylmethyl)cinchonidinium Bromid (**172**) verwendet werden, da dieser Katalysator in der Literatur oft in Zusammenhang mit dem Aminosäurederivat **173** genannt wird^[71]. Die Aminosäure selbst wurde in Form der geschützten Aminosäure N-Diphenylmethylidenglycin-*tert.*-butylester (**173**) eingesetzt. Die Umsetzung nach einer allgemeinen Vorschrift in der Literatur^[72] verlief ohne jede Selektivität; am Produkt konnte kein von ± 1 unterschiedlicher Drehwert gemessen werden. Deshalb wurde nachfolgend das racemische Produkt **174** synthetisiert. Hierzu wurde das Glycinderivat **173** mit *n*-Butyllithium deprotoniert und die Verbindung **170** zugegeben. Das gewünschte Produkt **174** konnte so in einer Ausbeute von ca. 60% erhalten werden.



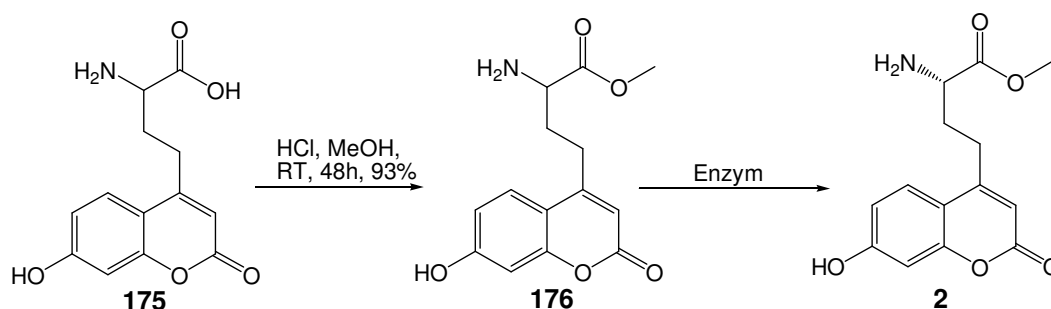
Schema 42 Synthese der Coumarinylaminosäure **175**

Das nachfolgende Entschützen wurde mit Trifluoressigsäure bei Raumtemperatur und bei 90 °C durchgeführt. Beide Variationen ergaben aber nur geringe Ausbeuten an Aminosäure **175**. Erst das Entschützen mit halbkonzentrierter HCl-Lösung brachte eine Ausbeute von ca. 60%.

Die Verwendung des Nosylats **171** an Stelle des Bromderivats **170** führte zu keinem Ergebnis.

2.13.7 Racematspaltung der Aminosäure 175

Da die racemische Aminosäure **175** auf diese Weise hergestellt werden konnte, wurde nach Möglichkeiten gesucht, die Enantiomeren zu trennen. Eine Möglichkeit hierzu könnte die enzymatische Racematspaltung darstellen, welche am Institut für Bioorganische Chemie der Heinrich-Heine-Universität im Forschungszentrum Jülich im Arbeitskreis von Prof. Dr. J. Pietruszka durchgeführt werden kann. Hierzu musste die racemische Aminosäure **175** in den Methylester **176** überführt werden.



Schema 43 Synthese des Methylesters zur enzymatischen Racematspaltung

Eine weitere Möglichkeit zur enantiomerenreinen Aminosäure zu gelangen wäre die Verwendung einer Ketocarbonsäure, die enzymatisch mit einer Aminotransferase in die entsprechende enantiomerenreine Aminosäure überführt werden könnte. Hierzu wurde nach einer Vorschrift von Bernard et al.^[73] als Vorversuch Ethyl-2,2-diethoxyacetat mit LDA deprotoniert und mit Benzylbromid umgesetzt. Hierbei sollte Ethyl-2,2-diethoxy-3-phenylpropanoat entstehen. Dieses Produkt konnte aber weder im NMR noch massenspektrometrisch nachgewiesen werden. Deshalb wurde diese Methode nicht mit der Verbindung **170** durchgeführt.

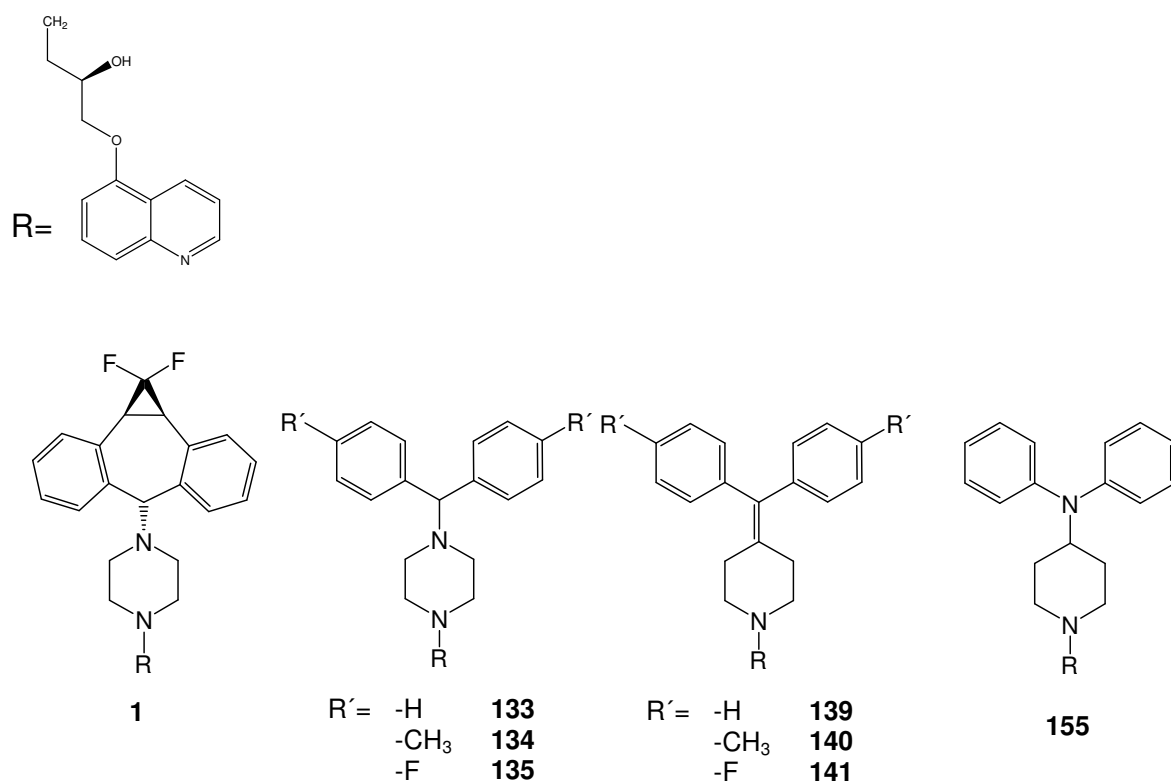
4. Zusammenfassung

Das erste Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung neuer Inhibitoren für MDR-ABC-Transporter, die eine stärkere Inhibierung zeigten als Zosuquidar (**1**).

Zosuquidar (**1**) diente hier als Leitsubstanz, da dieses bereits gute Wirkung in klinischen Tests gezeigt hat. Änderungen des Systems waren lediglich am Dibenzosuberylteil möglich; als Linker hatte sich der unter Abb. 44 gezeigte Rest R bewährt und wurde deshalb nicht verändert. Der Piperazinteil wurde teilweise durch Piperidin ersetzt.

Um einen möglichst umfangreichen Bezug zur Literatur herstellen zu können, wurden die literaturbekannten Piprazinverbindungen **133-135**, die Piperidinverbindungen **139-141**, die Aminopiperidinyilverbindung **155** sowie die Leitsubstanz Zosuquidar (**1**) synthetisiert.

Der Rest R ist für alle Substanzen gleich:

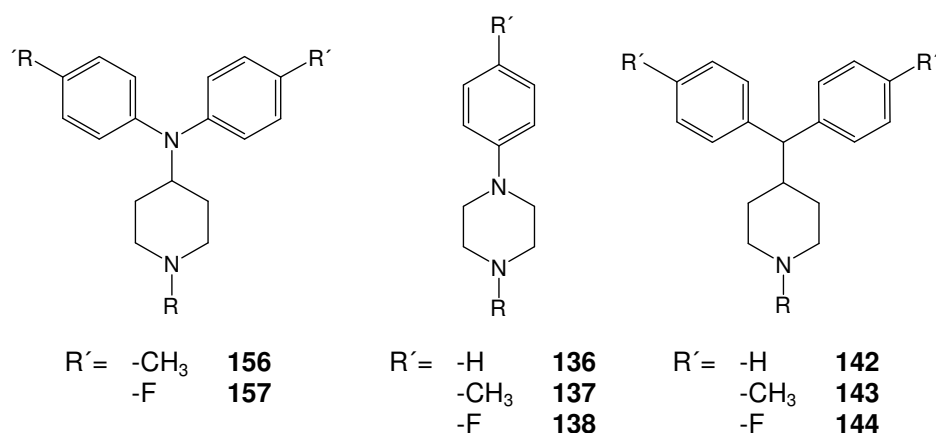


Schema 44 Literaturbekannte Wirkstoffe

Diese Verbindungen sollten beim Screening mitgetestet werden, um mit der Literatur vergleichbare Werte zu erhalten.

Zu den neuen Verbindungen, die synthetisiert wurden, gehören zum einen die, die sich an die literaturbekannten Verbindungen anlehnen:

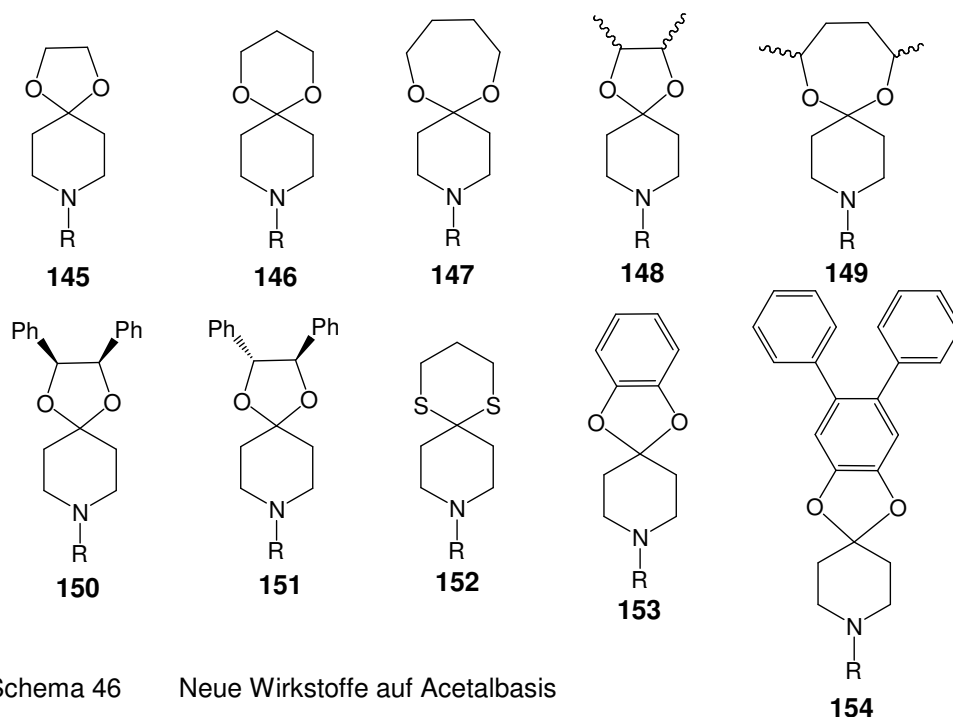
die Piperazinverbindungen **136-138**, die Aminopiperidinyilverbindungen **156** und **157** und die hydrierten Diarylmethylpiperidinverbindungen **142-144**.



Schema 45 An die Literaturverbindungen angelehnte neue Verbindungen

In den neuartigen Verbindungen wurde in dieser Arbeit der Dibenzosuberylteil der Verbindung **1** gegen die Acetal- bzw. Thioacetalgruppe ausgetauscht. Dies machte es nötig, die Piperazineinheit durch eine Piperidineinheit auszutauschen, um eine Ketogruppe zu erhalten, aus der mittels verschiedener Diole die Acetale synthetisiert werden konnten. Folglich diente N-Acetylpiperidinon als Schlüsselintermediat.

Die so synthetisierten Verbindungen sind die Acetale **145-151**, **153** und **154**. Außerdem wurde noch das Thioacetal **152** synthetisiert.



Schema 46 Neue Wirkstoffe auf Acetalbasis

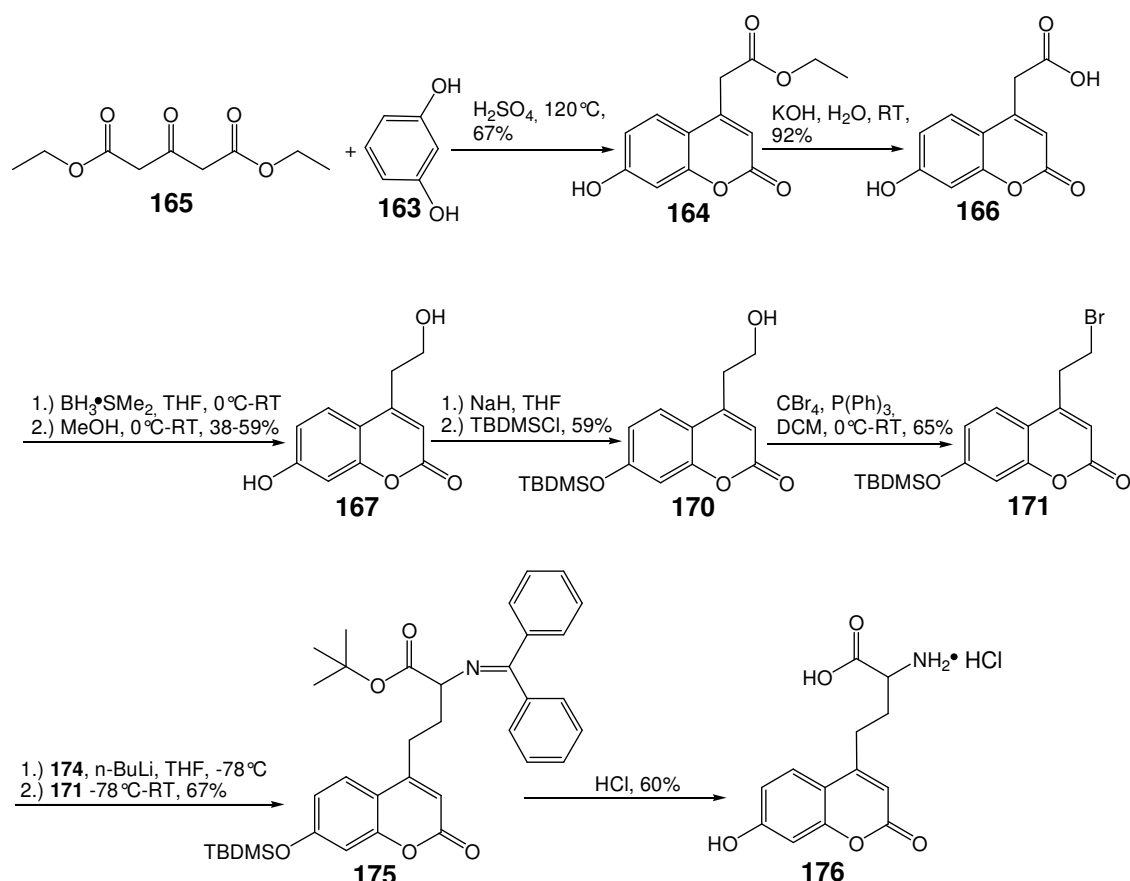
Fast alle diese Wirkstoffe wurden am Protein LmrA (siehe 2.3.2) mit einer Konzentration von 300µM gegen den Wildtyp getestet. Die Auswertung der Ergebnisse bezog sich auf die in % gemessene Fluoreszenz, wobei der Wildtyp 100% Fluoreszenz aufwies und Zosuquidar (**1**) eine relative Fluoreszenz von 60%. Somit sind Verbindungen unter 60% stärkere Inhibitoren als Zosuquidar (**1**). Aus den Ergebnissen der Messungen konnten die Verbindungen **142** und **152** als potentiell wirksamere Inhibitoren als Zosuquidar (**1**) identifiziert werden. Die Verbindungen **143**, **150** und **151** führten zur Agglomeration der Zellen, weshalb kein zuverlässiges Messergebnis vorlag. Die Verbindungen **136** und **144** zeigten gegenüber dem Wildtyp eine wesentlich höhere Fluoreszenz, wobei die der Verbindung **136** höher war als die der Verbindung **141**. Hierbei handelte es sich also nicht um Inhibitoren, sondern im Gegenteil um Stimulantien, die die Aktivität des LmrA's um bis zu 50% erhöhten.

Auch bei der Messung an Pdr5 wurde eine Auswahl an Verbindungen getroffen. So stellte sich in einem ersten Test (Messung mit einer Inhibitorkonzentration von 10µM) heraus, dass die meisten Verbindungen auf Acetalbasis keine Wirkung zeigten. Die Substanzen, die in diesem Vorversuch Wirkung zeigten, wurden dann mit einer Inhibitorkonzentration von 1µM im gleichen Testsystem getestet. Hierbei lag die Fluoreszenz von Pdr5 ohne Inhibitor bei 100%, die gemessenen Substanzen zeigten hierzu eine relative Fluoreszenz (Zosuquidar (**1**) 60%).

Bei der Messung der Substanzen am Protein Pdr5 konnte die Verbindung **151** als möglicher stärkerer Inhibitor als Zosuquidar (**1**) identifiziert werden.

Insgesamt konnten also 3 neue Substanzen (**142**, **151** und **152**) gefunden werden, die potentielle Inhibitoren darstellen könnten und in ihrer Wirkung die des Zosuquidars (**1**) teils deutlich übertreffen.

Das zweite Ziel dieser Arbeit war die Ausarbeitung eines alternativen Synthesewegs zur Herstellung der racemischen Aminosäure (7-Hydroxycumarin-4-yl)ethylglycin (**176**). Da der Syntheseweg nach Schultz^[16] zur Synthese der S-konfigurierten Aminosäure **2** mit erheblichen Aufarbeitungs- und Reinigungsproblemen (präparative HPLC) verbunden ist, sollte hier eine Syntheseroute gefunden werden, die die aufwändige Reinigung nach dem letzten Schritt überflüssig macht.

Schema 47 Alternative Syntheseroute zur Aminosäure **176**

Die Synthese begann mit dem Aufbau des Cumaringerüsts. Anschließende Verseifung des Esters **164** und Reduktion der Säure **166** erbrachte den Alkohol **167**, der im Folgenden selektiv an der phenolischen Hydroxygruppe des Cumaringerüsts als Silylether geschützt und dann mittels Appel-Reaktion in das Bromid **171** überführt wurde. Anschließende Reaktion mit dem Glycinderivat **174** führte zur Verbindung **175**. Entschützung mit halbkonz. Salzsäure erbrachte die Aminosäure **176**.

Zur enzymatischen Racematspaltung wurde der Methylester synthetisiert; dies gelang durch die Reaktion der Aminosäure **176** mit Chlorwasserstoff in Methanol.

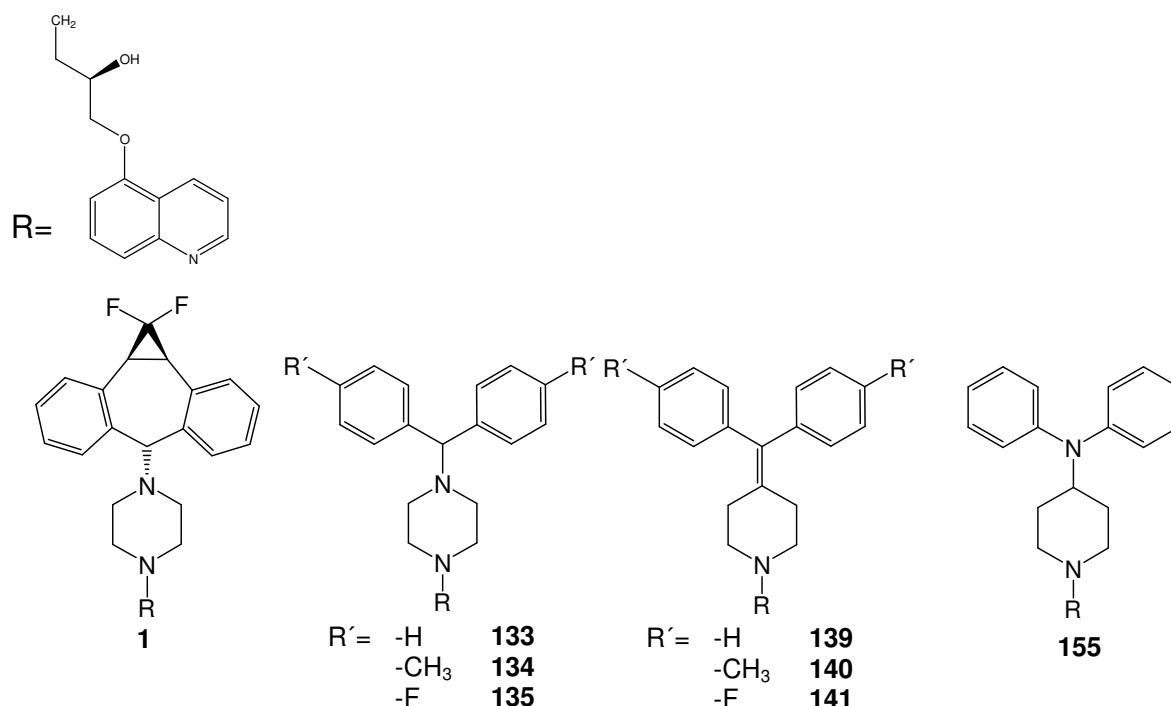
4. Summary

The first aim of this work was the development of new inhibitors for MDR-ABC-transporters that are more efficient than zosuquidar (**1**).

Zosuquidar (**1**) is the lead compound in this work because it shows good effects in clinical studies. Modifications were planned in the dibenzosubereryl unit only, whereas no alterations were made in the linker moiety (R) shown in scheme 44 as it is known to be crucial for the biological activity. The piperazine unit was changed in some molecules against a piperidine skeleton.

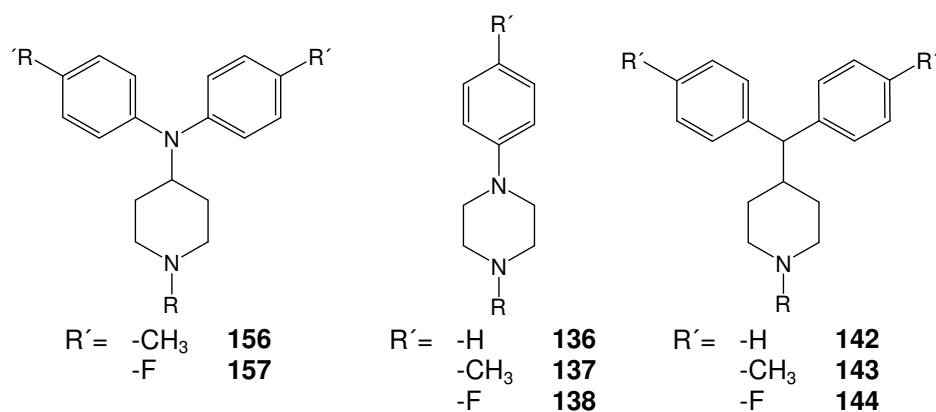
For reasons of comparison, the diarylmethylpiperazines **133-135**, the piperidine compounds **139-141**, the diarylaminopiperidyl compound **155** and the lead compound zosuquidar (**1**) were synthesized according to known procedures.

In all compounds synthesized, the residue R applies:



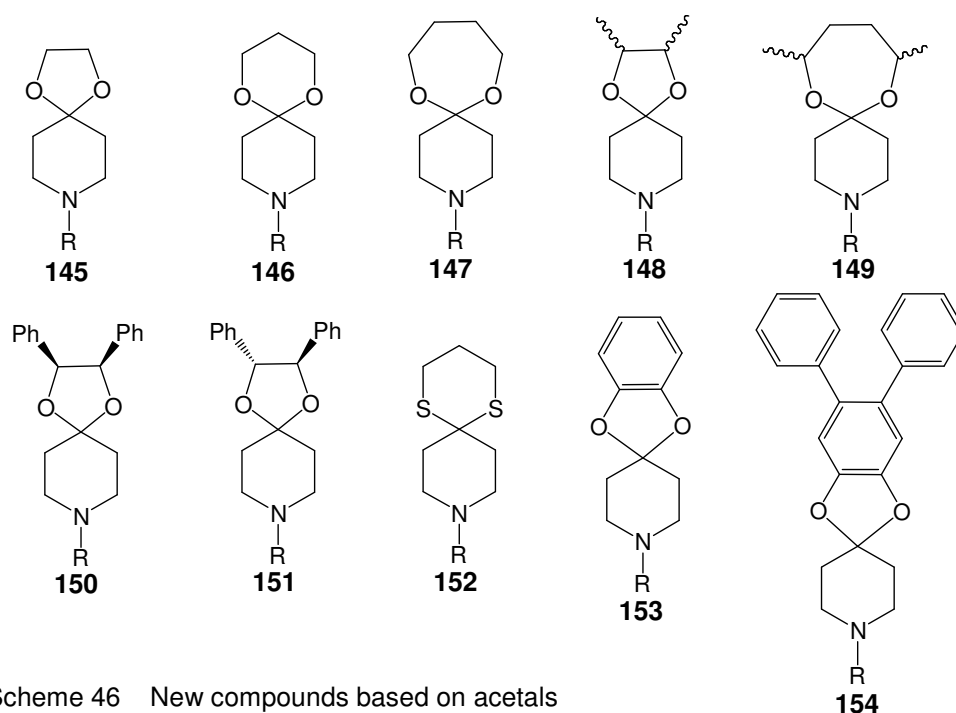
Scheme 44 LmrA inhibitors known from the literature

These known substances were anticipated to be screened together with the new compounds to get values which are comparable with those described in the literature. The new substances related to compounds described in the literature are: monoaryl piperazines **136-138**, the diarylaminopiperidines **156**, **157** and the hydrogenated diarylmethylpiperidines **142-144**.



Scheme 45 Substances related to compounds described in the literature

In the novel inhibitors the dibenzosuberyl unit of zosuquidar (**1**) was replaced by acetal- or thioacetal units. For this purpose, it was necessary to substitute the piperazine unit by a piperidinone unit, whose keto group was converted into acetals by reaction with different diols. Thus N-acetypiperidinone served to be the key intermediate. Thus, the acetals **145-151**, **153**, **154** and the thioacetal **152** were synthesized.



Scheme 46 New compounds based on acetals

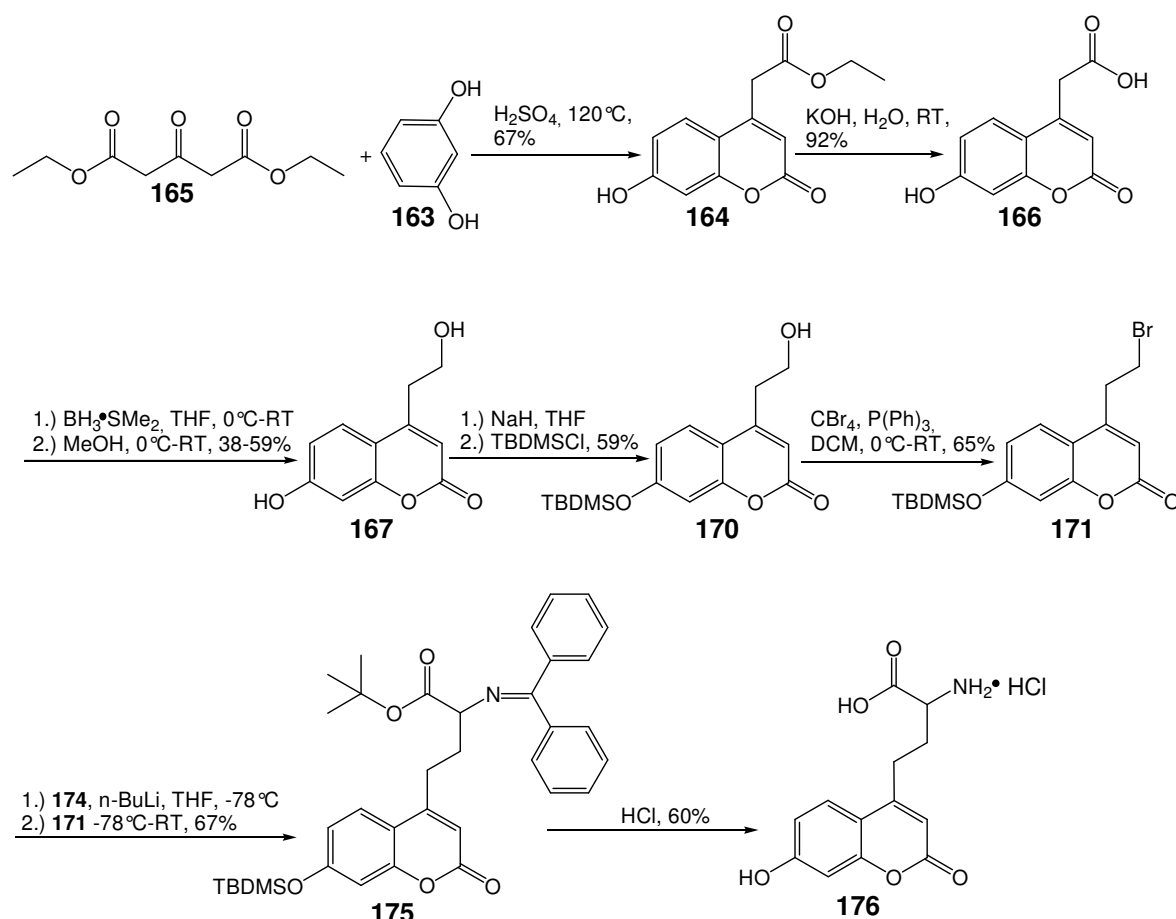
All the compounds were tested based on fluorescence measurements at a concentration of 300 μ M at the protein LmrA, described in 2.3.2. The individual compounds were evaluated in relation to the wild type of LmrA with 100% fluorescence. In this test the drug zosuquidar (**1**) displayed a fluorescence intensity of

60% at the wild type. Consequently the substances which show a fluorescence under 60% are stronger inhibitors than zosuquidar (**1**). It turns out that the substances **142** and **152** are identified as inhibitors that are more potent than zosuquidar (**1**). When the substances **143**, **150** and **151** were tested, an agglomeration of the cells occurred, so that it was not possible to obtain reliable values. The substances **144** and in particular **136** showed higher fluorescence against the wild type, demonstrating that these substances are not inhibitors. On the contrary they may be considered as stimulants that push the activity of LmrA by up to 50%.

Selected substances were, in addition, tested at Pdr5. So in the first test (measured with an inhibitor concentration of 10 μ M) the most substances with acetal units turned out to be inactive. The substances which showed some activity, were tested again in the same test system with an inhibitor concentration of 1 μ M. The measured fluorescence was again compared with that of zosuquidar (**1**) which displays 50% intensity relative to the fluorescence at Pdr5 in the absence of any inhibitor (100%).

In summary, three new compounds (**142**, **151** and **152**), could be identified as possible inhibitors which showed an activity higher than that of zosuquidar (**1**).

The second part of this work was the elaboration of an alternative synthetic route to the amino acid (7-hydroxycoumarin-4-yl)ethlyglycine (**176**). This synthesis was considered as necessary, because the route described by Schultz^[16] entails considerable working-up and purification problems (prep. HPLC).

Scheme 47 Alternative synthesis path to amino acid **176**

The synthesis of racemic **176** starts with the built-up of the coumarine ring. Subsequent saponification of the the ester **164** and reduction of the resulting acid **166** yield the alcohol **167**, which was selectively protected at the phenolic hydroxy group by silylation and converted by Appel reaction to the bromide **171**. Reaction with the glycine derivate **174** yields **175**, which was deprotected to give racemic amino acid **176**. For an anticipated enzymatic resolution the methyl ester was synthesized.

5. Experimentalteil

5.1 Allgemeines

Absolutieren von Lösemitteln

Die in dieser Arbeit verwendeten absoluten Lösemittel wurden auf folgende Weise gereinigt und getrocknet:

- Diethylether

Technischer Diethylether wird nach dem Einpressen von Natriumdraht und Zugabe von Benzophenon als Feuchtigkeitsindikator einige Stunden unter Rückfluss und inerten Bedingungen zum Sieden erhitzt. Bei Blaufärbung des Ethers kann dieser in benötigter Menge abdestilliert werden.

- Tetrahydrofuran

Technisches Tetrahydrofuran wird nach dem Einpressen von Natriumdraht und Zugabe von Benzophenon als Feuchtigkeitsindikator einige Stunden unter Rückfluss und inerten Bedingungen zum Sieden erhitzt. Bei Blaufärbung des Tetrahydrofurans kann dieses in benötigter Menge abdestilliert werden.

- Dichlormethan

Technisches Dichlormethan wird nach der Zugabe von Calciumhydrid einige Stunden unter Rückfluss und inerten Bedingungen zum Sieden erhitzt. Die benötigte Menge kann bei Bedarf abdestilliert werden.

- N,N'-Dimethylformamid

N,N'-Dimethylformamid z. S. wird im Vakuum destilliert und bis zur Verwendung über Molsieb 4Å aufbewahrt.

- Diethylenglycoldimethylether (Diglyme)

Diethylenglycoldimethylether z.S. wird einige Stunden über Natrium zum Rückfluss erhitzt, unter Vakuum abdestilliert und bis zur Verwendung über Molsieb 4Å aufbewahrt.

- Toluol

Technisches Toluol wird einige Stunden über Natrium zum Rückfluss erhitzt, und bei Bedarf abdestilliert.

Zur Darstellung und Charakterisierung der synthetisierten Verbindungen wurden folgende Materialien und Geräte verwendet:

Dünnschichtchromatographie	DC-Alufolien Kieselgel 60 mit UV-Indikator F254 Fa. Merck
Säulenchromatographie	Kieselgel 60 Fa. Fluka
Schmelzpunkte	Büchi 510
FT-IR-Spektroskopie	Bruker Vektor 22
¹ H-NMR-Spektrometrie	200 MHz: Bruker Avance DRX 200 500 MHz : Bruker Avance DRX 500
¹³ C-NMR-Spektrometrie	500 MHz : Bruker Avance DRX 500
Massenspektrometrie	GC/MS: -System: Thermo Finnigan Trace DSQ ESI: Ion-Trap-API-Massenspektrometer Finnigan LCQ Deca EI: Triple-Quadrupol-Massenspektrometer Finnigan TSQ 7000 und Sektorfeld-Massenspektrometer Finnigan MAT 8200
Massenspektrometrie HR-MS (Universität Bielefeld)	ESI: Bruker FT-ICR: APEX III (7.0T)
C,H,N Elementaranalysen	Serie II CHN-Analysator 2400 Perkin Elmer Messfehler: ± 0.35 %

Danksagungen :

An dieser Stelle möchte ich mich für die Unterstützung meiner Arbeit durch folgende Personen bedanken:

Meinen Eltern und meiner Frau für die Unterstützung während dieser Arbeit.

Frau D. Koschel für die Aufnahme der IR-Spektren.

Fr. Dr. J. Kjer und dem Arbeitskreis um Prof. Dr. P. Proksch für die Aufnahmen von LC-MS-Spektren.

Fr. G. Zerta für die Durchführung der Elementaranalysen

Herrn P. Behm für die Aufnahme der NMR-Spektren bei 200 und 500 MHz.

Herrn Dr. P. Tommes und Herrn R. Bürgel für die Aufnahme der Massenspektren.

Herrn Dr. M. Letzel für die Durchführung der Massenfeinbestimmungen.

Herrn E. Schönstein für die vielen freundlichen Worte und Gespräche.

Frau S. Houben für die Unterstützung bei der Synthese der Aminosäure und nette Gespräche.

Herrn Dr. N. Hanekop und Frau N. Infed für die Messungen zur biologischen Aktivität.

Herrn Dr. N. Hanekop für die kritische Durchsicht des biologischen Teils dieser Arbeit.

Frau B. Richrath für die kritische Durchsicht dieser Arbeit

Herrn F. Kruska und Herrn A. Fischer für Hilfe bei diversen Computerproblemen.

Meinen Praktikanten, die mich bei der synthetischen Arbeit im Labor unterstützt haben.

Dem ganzen Arbeitskreis für die freundliche Aufnahme und die Unterstützung bei Problemen.

Herrn Professor Dr. T. J. J. Müller für das Koreferat

5.2 5-Nitrochinolin (**22**)^{[33][34]}

In einem 500 ml Zweihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler werden unter Kühlung langsam 140 ml rauchende Salpetersäure mit 100 ml Oleum (27-30%) vermischt. Die so erhaltenen Nitriersäure wird mit einer Eis/Kochsalz- Mischung auf 0°C abgekühlt und bei 0-10°C 129 ml (1 mol) Chinolin (**20**) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 2 Stunden bei RT nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird auf 1 Liter Eiswasser gegossen und mit insg. 2 L Dichlormethan mehrmals extrahiert. Die org. Phase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende gelb-braune Feststoff wird 2.3 L 20 %-iger Salpetersäure aufgeschlämmt und in der Siedehitze gelöst. Beim Abkühlen kristallisiert selektiv das 5-Nitrochinolinnitrat aus, welches abgesaugt und mit wenig eiskaltem Wasser nachgewaschen wird. Nach dem Suspendieren des Nitrats in 500 ml dest. Wasser erhält man nach der Zugabe von konz. Ammoniaklösung bis zu einem pH-Wert von 10 das freie 5-Nitrochinolin. Die wässrige Lösung wird so lange mit Dichlormethan extrahiert, bis dieses farblos bleibt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende gelbe Feststoff kann ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt werden.

Ausbeute: 46 g (264 mmol; 26% d. Th.)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.60 (1H, dd, ³J= 4.10, -N-CH=CH-CH-), 7.76 (1H, t, ³J= 8.20, -N-C=CH-CH=CH-), 8.33 (1H, d, ³J= 7.57, -N-C=CH-CH=CH-), 8.38 (1H, m, ³J= 5.51, -N-C=CH-CH=CH-), 8.94 (1H, d, ³J= 8.83, -N-CH=CH-CH-), 9.00 (1H, dd, ³J= 4.41, ⁴J=1.26, -N-CH=CH-CH-)

GC-MS m/z (%): 174 (76) [C₉H₆N₂O₂] M⁺, 128 (100) [C₉H₆N], 116 (16) [C₈H₆N]

5.3 5- Aminochinolin (24)

In einen 500 ml Einhalskolben mit Rückflussskühler werden 35 g (0.2 mol) 5-Nitrochinolin (**22**) und 29 g (0.5 mol) Eisen eingewogen. Nach der Zugabe von 300 ml Eisessig wird die Reaktionsmischung langsam erwärmt und 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktionsmischung auf 250 ml Eis gegossen, mit konz. Ammoniaklösung auf einen pH-Wert von 10 gebracht und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird mit insg. 600 ml Essigsäureethylester mehrmals extrahiert und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das verbleibende schwarz-braune Öl erstarrt beim Abkühlen.

Ausbeute: 24 g (167 mmol; 84 % d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): 4.25 (2H, br. s, $-\text{NH}_2$), 6.79 (1H, d, $^3\text{J}=7.25$, $-\text{N}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.30 (1H, dd, $^3\text{J}=4.10$, $-\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$), 7.48 (1H, t, $^3\text{J}=7.88$, $-\text{N}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.56 (1H, d, $^3\text{J}=8.51$, $-\text{N}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 8.15 (1H, d, $^3\text{J}=8.51$, $-\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$), 8.86 (1H; dd, $^3\text{J}=4.10$, $^4\text{J}=1.26$, $-\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}-$), stimmt überein mit Literatur^[74]

GC-MS m/z (%): 144 (100) $[\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2]^+$, 117 (26) $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}]$, 90 (8) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}]$

5.4 Chinolin-5-sulfonsäure (25)^[36]

In einen 250 ml Einhalskolben mit Rückflussskühler werden vorsichtig 40 ml (310 mmol) Chinolin (**22**) mit 140 ml (=600 mmol SO_3) Oleum (~30% SO_3) gemischt. Der Reaktionsansatz wird bei 170°C 2 Stunden gerührt und nach dem Abkühlen auf 300 ml Eis gegossen. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt und aus 600 ml dest. Wasser umkristallisiert. Das abfiltrierte Produkt wird mit wenig dest. Wasser gewaschen und bei 100°C ca. 6 Stunden getrocknet. Man erhält einen weiß-grauen Feststoff.

Ausbeute: 35.08g (168 mmol; 59% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): 8.01 (1H, t, $^3\text{J}=7.25$, $=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 8.20 (1H, dd, $^3\text{J}=8.20$, $^4\text{J}=5.36$, $-\text{S}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 8.44-8.48 (2H, m, $=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ und $-\text{S}-\text{C}=\text{CH}-$

CH=CH-), 9.34 (1H, d, 3J = 8,51, -S-C=CH-CH=CH-), 9.40 (1H, d, 3J = 5.36, =N-CH=CH-CH=),

GC-MS m/z (%): 209 (1) [C₉H₇NO₃S] M⁺, 129 (55) [C₉H₆N], 117 (5) [C₈H₆N], 102 (13) [C₇H₅N], 97 (4) [C₅H₃N], 41 (9) [C₂H₂N]

5.5 5-Hydroxychinolin (26)^[38]

In einen 500 ml Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 21.6 g (0.15 mol) 5-Aminochinolin (**24**) in 300 ml ges. Natriumhydrogensulfidlösung gelöst. Die Mischung wird 30 Stunden zum Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen mit 100 ml einer 15%-igen Natriumhydroxidlösung versetzt und erneut 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Reaktionsmischung so lange mit konz. Salzsäure versetzt bis keine Gasentwicklung mehr erkennbar ist. Der pH-Wert wird anschließend mit konz. Ammoniaklösung auf 10 eingestellt und nach dem Abkühlen der ausgefallene Feststoff abgesaugt. Nach mehrmaligem Waschen mit Essigsäureethylester wird der Feststoff getrocknet, gemörsert, in eine Extraktionshülse überführt und so lange mit Aceton extrahiert, bis der aus der Hülse fließende Extrakt farblos ist. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der erhaltene orange-braune Feststoff bei 100°C bis zur Massenkonzanz getrocknet.

Ausbeute: 12.96 g (90 mmol; 60% d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃): 6.95 (1H, d, 3J = 7.57, -N-C=CH-CH=CH-), 7.42-7.50 (2H, m, -N-C=CH-CH=CH- und -N-CH=CH-CH-), 7.55 (1H, d, 3J = 7.88, -N-C=CH-CH=CH-), 8.51 (1H, d, 3J = 8.20, -N-CH=CH-CH-), 8.86 (1H, s, -N-CH=CH-CH-)

GC-MS m/z (%): 145 (100) [C₉H₇NO] M⁺, 117 (30) [C₈H₆O], 90 (14) [C₆H₄N]

5.6 Synthese von (*R*)-Glycidylinosylat (30)^[41]

In einen 250 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler, Abgang zur Stickstoff-/Vakuuminlinie und Septum werden 12.5 g (59 mmol) Kaliumphosphat eingewogen. Nach dem Sekurieren werden 40 ml abs. Dichlormethan und 5 g (45.5 mmol) (2*S*)-3-Chloro-1,2-propandiol (**31**) zugegeben und 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf 0°C werden bei dieser Temperatur 6.5 ml (45.9 mmol)

Triethylamin zugegeben und noch 1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. In einem zweiten 25 ml Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-/ Vakuumlinie werden 10 g (45.5 mmol) 3-Nitrobenzylsulfonylchlorid (**28**) eingewogen und nach dem Sekurieren in 10 ml Dichlormethan abs. gelöst. Diese Lösung wird zwischen 0-5°C zur ersten Lösung zugetropft und der vollständige Umsatz des Nosylchlorids (**28**) mittel DC (Laufmittel: Essigsäureethylester) ermittelt. Der Reaktionsansatz wird mit verd. Salzsäure hydrolysiert, die Phasen getrennt und die organische Phase mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit 50 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleibt ein leicht gelb gefärbter Feststoff, der aus ca. 10 ml Hexan/Essigsäureethylester 1:1 umkristallisiert wird.

Ausbeute: 8.36 g (32.3 mmol; 72% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 2.65 (1H, dd, $^3J = 4.41$ und 2.21 , -S-O-CH $\textbf{H}$ -CH- (trans)), 2.87 (1H, t, $^3J = 4.41$, -S-O-CH $\textbf{H}$ -CH- (cis)), 3.22-3.27 (1H, m, -S-O-CH $_2$ -CH-CH $_2$ -), 4.06 (1H, dd, $^3J = 11.35$ (trans) und 6.31 (cis), -S-O-CH $_2$ -CH-CH $\textbf{H}$ -), 4.51 (1H, dd, $^3J = 11.67$ und 2.84 , -S-O-CH $_2$ -CH-CH $\textbf{H}$ -), 7.84 (1H, t, $^3J = 8.20$, -S-C=CH-CH=CH-), 8.26-8.31 (1H, m, -S-C=CH-CH=CH-), 8.53-8.58 (1H, m, -S-C=CH-CH=CH-), 8.79 (1H, t, $^4J = 2.21$, -S-C-CH=C-CH-), stimmt überein mit Literatur^[41]

EI-MS m/z (%): 203 (9) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_5\text{S}$], 186 (100) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_4\text{S}$], 171 (9) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_3\text{S}$], 122 (78) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$], 97 (6) [$\text{C}_4\text{H}_3\text{NO}_2$], 76 (22) [C_6H_4], 56 (13) [$\text{C}_3\text{H}_5\text{O}$]

5.7 5-[(2*R*)-Oxiranylmethoxy]chinolin (**33**)^[43]

In einen 50 ml Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-/ Vakuumlinie und Septum werden 1.45 g (10 mmol) 5-Hydroxychinolin (**26**), 3.2 g (23 mmol) Kaliumcarbonat wasserfrei (gemörstert) und 2.58 g (10 mmol) *R*-Glycidylnosylat (**30**) eingewogen und sekuriert. Nach der Zugabe von 25 ml abs. N,N-Dimethylformamid wird der Reaktionsansatz bei RT über Nacht gerührt. Zur Hydrolyse wird der Reaktionsansatz auf 250 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer bei 40°C entfernt. Das verbleibende Öl wird

säulenchromatographisch (Laufmittel: Essigester; R_f : 0.6) gereinigt. Man erhält ein leicht gelb gefärbtes Öl, das mit der Zeit erstarrt. Das Produkt wird unter Argon bei -18°C gelagert.

Aubeute: 1.35 g (6.7 mmol; 67% d. Th.)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -36.5$ (c=2 EtOH)

Lit.^[43]: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -36.4$ (c=2 EtOH)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 2.84 (1H, dd, $^3J = 5.04$ und 2.84, Ar-O-**CHH**-CH-(trans)), 2.97 (1H, t, $^3J = 4.41$, Ar-O-**CHH**-CH-(cis)), 3.47-3.51 (1H, m, Ar-O-CH₂-**CH**-CH₂-), 4.11 (1H, dd, $^3J = 5.99$, Ar-O-CH₂-CH-**CHH**-(trans)), 4.44 (1H, dd, $^3J = 2.84$, Ar-O-CH₂-CH-**CHH**-(cis)), 6.86 (1H, d, $^3J = 7.57$, -O-C=**CH**-CH=CH), 7.39 (1H, dd, $^3J = 4.41$, -N-C=CH-**CH**=CH-), 7.59 (1H, t, $^3J = 7.88$, -N-CH=**CH**-CH-), 7.72 (1H, d, $^3J = 8.51$, -N-C=**CH**-CH=CH-), 8.60-8.64 (1H, m, -N-CH=CH-**CH**-), 8.91 (1H, dd, $^3J = 4.10$, $^4J = 1.58$, -N-**CH**=CH-CH-), stimmt mit Literatur^[43] überein

GC-MS m/z (%): 201 (100) $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2]^+$, 171 (14) $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}]$, 158 (10) $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}]$, 145 (82) $[\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}]$, 128 (14) $[\text{C}_9\text{H}_6\text{N}]$, 117 (26) $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}]$, 89 (16) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{N}]$

5.8 1,1-Difluoro-1,1a,6,10b-tetra-hydroibenzo[a,e]cyclopropa-[c]-cyclohepten-6-on (35)^[43]

In einen 100 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler, Thermometer, Tropftrichter und Abgang zur Stickstoff-/ Vakuumlinie werden 1.77 g (8.6 mmol) Dibenzosubererenon (**34**) eingewogen. Nach dem Sekurieren werden 5 ml abs. Diglyme oder Triglyme zugesetzt. Die Lösung wird unter Rühren auf 160°C aufgeheizt. Zu dieser Lösung werden innerhalb von 5 Stunden 20 g (131 mmol) Natriumchlordifluoracetat in 40 ml abs. Diglyme zugetropft. Nach der Zugabe wird noch 15 Minuten nachgerührt. Die schwarze Reaktionslösung wird auf die 10-fache Menge Eiswasser gegossen und mehrmals mit insgesamt 400 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden abgetrennt und zweimal mit jeweils 50 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende schwarze Feststoff wird säulenchromatographisch (Hexan/ Aceton, 4:1; $R_f=0.24$) gereinigt. Man erhält einen kristallinen farblosen Feststoff.

Ausbeute: 650 mg (29% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 3.25 (2H, dd, $^3J = 12.93$, $-\text{CF}_2-\text{CH}-$), 7.25 (2H, d, $^3J = 7.57$, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.29 (2H, dt, $^3J = 7.57$, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.42 (2H, dt, $^3J = 7.57$, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.65 (2H, d, $^3J = 7.88$, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$)
GC-MS m/z (%): 256 (100) [$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{OF}_2$] M^+ , 236 (62) [$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{OF}$], 227 (30) [$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2$], 207 (42) [$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}$], 178 (48) [$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}$], 152 (12) [$\text{C}_9\text{H}_6\text{F}_2$], 104 (6) [$\text{C}_7\text{H}_4\text{O}$], 76 (8) [$\text{C}_3\text{H}_2\text{F}_2$]

5.9 (1 α ,6 β ,10 α)-1,1-Difluor-1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo[ae]cyclopropa-[c]cyclohepten-6-ol (36)^[43]

In einen 50 ml Einhalskolben werden 2.56 g (10 mmol) der Verbindung **35** eingewogen und in 15 ml THF/Methanol 1:1 gelöst. Nun werden portionsweise 1.51 g (40 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 50 ml dest. Wasser gegossen und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Der Filterrückstand wird in Essigsäureethylester gelöst, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält einen weißen Feststoff.

Ausbeute: 2.4 g (9.3 mmol; 93% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 3.25 (2H, d, $^3J = 13.56$, $-\text{CF}_2-\text{CH}-$), 6.14 (1H, br. s, $-\text{OH}$), 6.55 (1H, s, $-\text{CH}-\text{OH}$), 7.20-7.30 (6H, m, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.59 (2H, d, $^3J = 7.57$, $\text{O}=\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), stimmt Literatur^[42] überein
GC-MS m/z (%): 257 (12%) [$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{OF}_2$] M^+ , 240 (28) [$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2$], 220 (16) [$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}$], 207 (16) [$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}$]

5.10 (1 α ,6 β ,10 α)-6-Brom-1,1-difluor-1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo-[a,e]-cyclopropa[c]cyclohepten (37)^[43]

In einen 250 ml Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 1.53 g (5.9 mmol) der Verbindung **36** eingewogen. Nach der Zugabe von 120 ml Hexan und 3 ml HBr-Lsg. (33% in Wasser) wird so lange zum Rückfluss erhitzt, bis der weiße Feststoff vollständig in Lösung gegangen ist. Die wässrige Phase wird entfernt und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels erhält man einen weißen kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 1.77 g (5.5 mmol; 94% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 3.85 (2H, d, $^3J=12.26$, $-\text{CF}_2\text{-CH-}$), 5.78 (1H, s, $-\text{CH-Br}$), 7.15-7.23 (4H, m, O=C-CH=CH-CH=CH-), 7.29 (2H, t, $^3J=7.25$, O=C-CH=CH-CH=CH-), 7.38 (2H, d, $^3J=7.57$, O=C-CH=CH-CH=CH-), stimmt mit Literatur^[43] überein

EI-MS m/z (%): 320 (0.5) $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{Br}]^+$, 241 (100) $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_2]$, 221 (30) $[\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}]$

5.11 (1 α ,6 β ,10 β)-1-(1,1-Difluor-1,1a,6,10b-tetrahydrodibenzo-[a,e]cyclopropa[c]cyclohepten-6-yl)piperazin (39)^[43]

In einen 50 ml Einhalskolben werden 1.55 g (4.8 mmol) der Verbindung **37**, 3.18 g (37 mmol) Piperazin (**38**) und 1.82 g (13.2 mmol) Kaliumcarbonat eingewogen. Nach der Zugabe von 25 ml Acetonitril wird so lange zum Rückfluss erhitzt, bis das Edukt nach DC-Kontrolle (Laufmittel: Chloroform) vollständig umgesetzt ist. Das Reaktionsgemisch wird auf RT abgekühlt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und mehrmals mit Acetonitril nachgewaschen. Das Lösemittel wird entfernt und der Rückstand in 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit je 100 ml dest. Wasser gewaschen, abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das Diastereomerengemisch wird anschließend durch Umkristallisation aus Acetonitril getrennt. Hierzu wird der erhaltene Feststoff in heißem Acetonitril gelöst und über Nacht bei 4°C auskristallisiert. Der auskristallisierte Feststoff ist das *syn*-Isomer. Der Überstand wird abgenommen und das Lösemittel entfernt (ca. 86 % *anti*). Der Rückstand wird nach der gleichen Methode nochmals umkristallisiert, wodurch man eine Anreicherung des *anti*-Produktes auf 98 % (GC) erhält

Ausbeute (*anti*-Isomer): 563 mg (1.7 mmol; 36% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (*syn*) (500 MHz, CDCl_3): 1.61 (4H, br. s, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.87 (4H, t, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3.22 (2H, d, $^3J=12.29$, $-\text{CF}_2\text{-CH-}$), 5.12 (1H, s, $-\text{CH-N-}$ (*syn*)), 7.09-7.24 (8H, m, aromatische Protonen)

$^1\text{H-NMR}$ (*anti*) (500 MHz, CDCl_3): 1.61 (4H, br. s, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.87 (4H, t, $\text{HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3.22 (2H, d, $^3J=12.29$, $-\text{CF}_2\text{-CH-}$), 3.91 (1H, s, $-\text{CH-N-}$ (*anti*)), 7.09-7.24 (8H, m, aromatische Protonen)

GC-MS m/z (%): 326 (15) [C₂₀H₂₀N₂F₂] M⁺, 306 (45) [C₂₀H₂₀N₂F], 284 (15) [C₁₈H₁₅NF₂], 268 (25) [C₁₇H₁₃NF₂], 250 (10) [C₁₇H₁₈N₂], 241 (85) [C₁₆H₁₁F₂], 211 (60) [C₁₆H₁₁F], 85 (35) [C₄H₉N₂]

5.12 Benzhydrol (45) und 4,4'-Dimethylbenzhydrol (46)

In einen 50 ml Einhalskolben werden 10 mmol des entsprechenden Ketons **43** oder **44** eingewogen und in 10 ml Isopropanol gelöst. Nun werden portionsweise 190 mg (5 mmol) Natriumborhydrid zugegeben und es wird über Nacht bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird so lange mit verd. Salzsäure versetzt, bis kein Wasserstoff mehr entweicht und anschließend mit 25 ml Wasser versetzt. Nach dreimaligem Extrahieren mit jew. 50 ml Diethylether werden die organischen Phasen abgetrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die Produkte können ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

Benzhydrol (45):

1.53 g (8.3 mmol; 83% d. Th.)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.27 (1H, br. s, -OH), 5.88 (1H, s, -CH-OH), 7.18-7.22 (2H, m, -C=CH-CH=CH-), 7.35-7.4 (4H, m, -C=CH-CH=CH-), 7.4-7.44 (4H, m, -C=CH-CH=CH-)

GC-MS m/z (%): 184 (50) [C₁₃H₁₂O] M⁺, 107 (100) [C₇H₇O], 77 (30) [C₆H₅]

4,4'-Dimethylbenzhydrol (46):

1.79 g (8.4 mmol; 84% d. Th.)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.27 (1H, br. s, -OH), 5.88 (1H, s, -CH-OH), 7.18-7.22 (2H, m, -C=CH-CH=CH-), 7.35-7.4 (4H, m, -C=CH-CH=CH-), 7.4-7.44 (4H, m, -C=CH-CH=CH-)

GC-MS m/z (%): 212 (60) [C₁₅H₁₆O], 197 (35) [C₁₅H₁₅], 121 (30) [C₈H₉O], 105 (25) [C₈H₈], 91 (35) [C₇H₇]

5.13 Dibenzoylchlormethan (47) und 4,4'-Dimethyldibenzoyl-chlormethan (48)

In einen 25 ml Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 6 mmol des Alkohols **45** oder **46** eingewogen, in 10 ml 1,4-Dioxan gelöst und nach der Zugabe von 880 mg (7.2 mmol) Thionylchlorid 4 Stunden bei 50 °C gerührt. Der Rückflusskühler wird gegen einen Destillationsaufsatz getauscht und das 1,4-Dioxan sowie das Thionylchlorid werden abdestilliert. Hiernach wird die Vorlage gewechselt und unter vermindertem Druck das Produkt abdestilliert.

Dibenzoylchlormethan (47):

1.17 g (5.8 mmol; 96% d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 6.25 (1H, s, -**CH**-Cl), 7.37-7.41 (2H, m, -C=CH-CH=**CH**-), 7.42-7.47 (4H, m, -C=CH-**CH**=CH-), 7.51-7.56 (4H, m, -C=**CH**-CH=CH)
GC-MS m/z (%): 202 (4) [C₁₃H₁₁Cl] M⁺, 167 (100) [C₁₀H₈Cl], 152 (20) [C₉H₇Cl], 139 (4) [C₈H₆Cl]

4,4'-Dimethyldibenzoylchlormethan (48):

1.21 g (5.3 ;88% d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 2.24 (6H, s, -**CH**₃), 6.0 (1H, s, -**CH**-Cl), 7.03-7.06 (4H, m, -C=CH-**CH**=CH-CH₃), 7.18-7.22 (4H, m, -C=**CH**-CH=CH)
GC-MS m/z (%): 230 (5) [C₁₅H₁₅Cl] M⁺, 195 (100) [C₁₅H₁₅], 180 (30) [C₁₄H₁₂], 165 (30) [C₁₀H₉Cl], 152 (5) [C₉H₈Cl]

5.14 Allgemeine Vorschrift zur Synthese der Piperazine 40-42^[45]

In einen 100 ml Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 10 mmol der chlorierten Komponente **46**, **47** oder **51** zusammen mit 50 mmol Piperazin **38** und 20 mmol Kaliumcarbonat eingewogen. Nach der Zugabe von 50 ml Acetonitril wird 5 Stunden zum Rückfluss erhitzt, dann auf RT abgekühlt, der ausgefallene Feststoff abfiltriert und der Filterkuchen mit 20 ml Acetonitril nachgewaschen. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und der verbleibende Rückstand in 50 ml Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit jew.

50 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Benzhydrylpiperazin (40):

1.96 g (7.8 mmol; 78% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 2.4 (4H, br. s, $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$), 2.91 (4H, t, $^3J = 4.73$, $\text{CH}_2\text{-NC-CH}_2$), 4.24 (1H, s, Ph- CH-Ph), 7.18-7.22 (2H, m, -C=CH-CH=CH-), 7.27-7.32 (4H, m, -C=CH-CH=CH-), 7.43-7.46 (4H, m, -C=CH-CH=CH-)

GC-MS m/z (%): 252 (8) [$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2$] M^+ , 237 (2) [$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2$], 222 (6) [$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}$], 207 (60) [$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$], 196 (12) [$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}$], 182 (4) [$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}$], 175 (8) [$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2$], 167 (100) [$\text{C}_{13}\text{H}_{11}$], 85 (20) [$\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_2$]

(4,4'-Dimethyl)benzhydrylpiperazin (41):

2.55 g (9.1 mmol; 91% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 2.19 (6H, s, Ph- CH_3), 2.27 (4H, br. s, $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2$), 2.76-2.83 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-NC-CH}_2$), 4.06 (1H, s, Ph- CH-Ph), 6.99 (2H, d, $^3J = 7.88$, -C=CH-CH=C-CH_3), 7.21 (4H, d, $^3J = 7.88$, -C=CH-CH=C-CH_3)

GC-MS m/z (%): 280 (10) [$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$], 265 (4) [$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2$], 250 (6) [$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2$], 235 (78) [$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}$], 222 (20) [$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}$], 210 (8) [$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$], 195 (100) [$\text{C}_{15}\text{H}_{15}$], 180 (28) [$\text{C}_{14}\text{H}_{12}$], 85 (38) [$\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_2$]

(4,4'-Difluor)benzhydrylpiperazin (42):

2.51 g (8.7 mmol; 87% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 2.34 (4H, br. s, $\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2$), 2.89 (4H, t, $^3J = 4.73$, $\text{CH}_2\text{-NC-CH}_2$), 4.22 (1H, s, Ph- CH-Ph), 6.95-7.01 (4H, m, -C=CH-CH=C-F), 7.33-7.39 (4H, m, -C=CH-CH=C-F)

GC-MS m/z (%): 288 (10) [$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{F}_2$], 273 (5) [$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NF}_2$], 258 (8) [$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{F}$], 243 (69) [$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{F}$], 232 (10) [$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{F}$], 216 (2) [$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NF}_2$], 203 (100) [$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2$], 183 (35) [$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}$], 85 (20) [$\text{C}_4\text{H}_9\text{N}_2$]

5.15 Allgemeine Vorschrift zu Synthese der N-Acetylpieridinacetale **58-67**, **94** und **95**

In einen 100 ml Einhalskolben werden 8 mmol N-Acetylpiperidinon (**57**) zusammen mit 10 mmol des entsprechenden Diols **53**, **55-63**, **76** oder **94** und 0.5 mmol p-TSA (für Verbindung **95** und **96** Trifluormethansulfonsäure anstatt p-TSA und Toluol anstatt Chloroform als Lsm. verwenden) eingewogen. Nach der Zugabe von 60 ml Chloroform wird ein mit Molekularsieb 4Å gefüllter Extraktionsaufsatz auf den Kolben aufgesetzt und die Reaktionsmischung 10-15 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss zum Rückfluss erhitzt. Nach der Reaktion wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt und 20 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben. Nach 10 minütigem Rühren wird die organische Phase abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

N-Acetyl-1,4-dioxo-8-aza-spiro-[4.5]decan (**58**)

1.29 g (6.5 mmol; 81% d. Th.)

Smp.: 71.0-71.6 °C

¹H-NMR (CDCl₃): 1.62-1.80 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-), 1.81-1.88 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.08 (3H, s, Acetyl-CH₃), 3.44 (2H, dd, ³J=5.68_(ax), ³J=5.99_(eq), -N-CH₂-), 3.59 (2H, dd, ³J=5.68_(ax), ³J=5.99_(eq), -N-CH₂-), 3.83-3.95 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-)

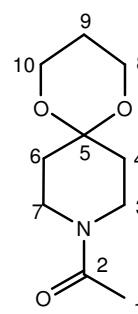
¹³C-NMR (CDCl₃, 500MHz): 21.85 (1), 32.02 (9), 34.75 (4, 6), 38.54 und 43.41 (3, 7), 59.81 (8, 10), 96.45 (5), 169.27 (2)

GC-MS m/z (%): 199 (50) [C₁₀H₁₇NO₃] M⁺, 170 (5) [C₉H₁₆NO₂], 156 (30) [C₈H₁₄NO], 140 (20) [C₇H₁₁NO₂], 113 (100) [C₆H₁₀O₂], 100 (20) [C₅H₈O₂], 98 (15) [C₅H₉NO]

IR (cm⁻¹)_(KBr): 2955, 2882, 1633, 1447, 1359, 1254, 1421, 1146, 1108, 1048, 1004, 969, 889

Elementaranalyse :

	C	H	N
berechnet	60.28	8.60	7.03
gefunden	60.17	8.86	6.70



N-Acetyl-1,5-dioxo-8-aza-spiro[4.5]undecan (59):

1.3 g (6.1 mmol; 76% d. Th)

Smp: 57.7-58.2 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1.57-1.61 (4H, m, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1.63-1.71 (4H, m, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.06 (3H, s, Acetyl- CH_3), 3.42 (2H, t, $^3J=5.68$, $-\text{N}-\text{CH}_2-(\text{ax})$), 3.58 (2H, t, $^3J=5.99$, $-\text{N}-\text{CH}_2-(\text{eq})$), 3.64-3.75 (4H, m, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)

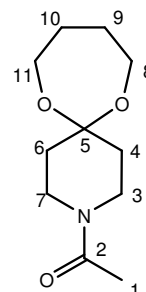
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): 21.84 (1), 30.01 und 33.93 (9, 10), 34.80 (4, 6), 39.21 und 44.10 (3, 7), 62.30 (8, 11), 99.70 (5), 169.14 (2)

GC-MS m/z (%): 213 (40) [$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$] M^+ , 185 (20) [$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$], 170 (10) [$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2$], 140 (100) [$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$], 127 (39) [$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$], 113 (25) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$], 98 (32) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}$]

IR (cm^{-1}) (KBr): 2940, 1647, 1448, 1357, 1245, 1116, 1058

Elementaranalyse :

	C	H	N
berechnet	61.95	8.98	6.57
gefunden	61.79	9.26	6.61

**N-Acetyl-1,3-dioxo-(2,3-dimethylethyl)-8-aza-spiro[4.5]undecan (64) (Diastereomerengemisch):**

1.17 g (7.4 mmol; 92% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): 1.08 (6H, d, $^3J=5.99$, CH_3 -Acetal), 1.55-1.68 (4H, m, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.02 (3H, s, Acetyl- CH_3), 3.40-3.49 (2H, m, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 3.56-3.65 (2H, m, $-\text{N}-\text{CH}_2-$), 4.14-4.22 (2H, m, $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_3$)

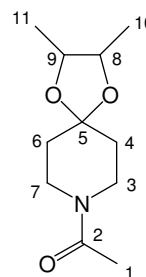
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): 15.93 (10, 11), 21.80 (1), 35.06 (4, 6), 39.79 (3), 44.69 (7), 74.61 (8, 9), 105.87 (5), 169.11 (2)

GC-MS m/z (%): 213 (40) [$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_3$] M^+ , 170 (10) [$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2$], 158 (25) [$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_3$], 140 (5) [$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$], 127 (100) [$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$], 112 (15) [$\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$], 98 (25) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}$]

IR (cm^{-1}) (Film): 2973, 1637, 1438, 1352, 1244, 1109, 1048

Elementaranalyse :

	C	H	N
berechnet	61.59	8.98	6.57
gefunden	61.32	8.80	6.28



N-Acetyl-1,5-dioxo(2,5-dimethylbutyl)-8-aza-spiro[4.5]tridecan (65) (Diastereomerengemisch):

1.3 g (5.4 mmol; 67% d. Th.)

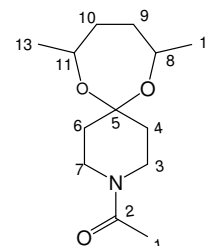
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): 1.14 (6H, d, $^3J=6.31$, -O-CH-CH₃), 1.51-1.79 (8H, m, -N-CH₂-CH₂- und -O-CH-CH₂-), 2.07 (3H, s, Acetyl-CH₃), 3.44 (2H, t, $^3J=5.99$, -O-CH-CH₂-), 3.52-3.69 (2H, m, -N-CH₂-), 3.93-4.02 (2H, m, -N-CH₂-)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): 21.86 (1), 23.25 (12, 13), 34.07 (4,6), 36.60 (9, 10), 39.54 (3), 44.41 (7), 70.00 (8, 11), 98.78 (5), 169.16 (2)
GC-MS m/z (%): 241 (30) [$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$] M⁺, 198 (15) [$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_2$], 155 (15) [$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_2$], 140 (100) [$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_2$], 125 (30) [$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$], 116 (35) [$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2$], 113 (60) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}$], 98 (65) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}$]

IR (cm^{-1}) (Film): 2968, 2930, 1630, 1446, 1350, 1245, 1120, 1079, 1054

Elementaranalyse :

	C	H	N
berechnet	64.70	9.61	5.80
gefunden	64.45	9.69	5.50



N-Acetyl-1,3-dioxo-[(2*R*,3*S*)-diphenylethyl]-8-aza-spiro[4.5]undecan (66):

1.15 g (3.4 mmol; 43% d. Th.) und

N-Acetyl-1,3-dioxo-[(2*R*,3*R*)-2,3-diphenylethyl]-8-aza-spiro[4.5]undecan (67):

1.08 g (3.2 mmol; 40% d. Th.) [α]_D²⁰ = -57.2 (c=1 EtOH)

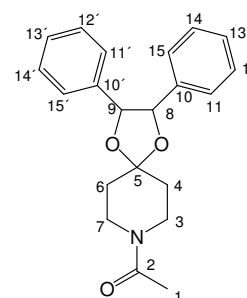
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): 1.84-2.02 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.08 (3H, s, Acetyl-CH₃), 3.59 (2H, t, $^3J=5.68$, -N-CH₂-), 3.76 (2H, t, $^3J=5.68$, -N-CH₂-), 4.71 (2H, s, -O-CH-Ph), 7.11-7.16 (4H, m, -O-CH-C=CH-, 7.23-7.29 (6H, m, -O-CH-C=CH-CH=CH-)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): 21.88 (1), 36.56 (4, 6), 37.65 (3), 39.86 (7), 44.69 (8, 9), 85.79 (5), 108.00 (11, 11', 15, 15'), 127.09 (13, 13'), 128.93 (12, 12', 14, 14'), 136.65 (10, 10'), 169.33 (2)

GC-MS m/z (%): 337 (1) [$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$] M⁺, 231 (35) [$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$]

IR (cm^{-1}) (KBr): 3029, 2946, 2877, 1638, 1432, 1350, 1268, 1249, 1126, 1075, 765, 700

Elementaranalyse :



	C	H	N
berechnet	74.75	6.87	4.15
gefunden	74.63	7.15	4.31

N-Acetylspiro-(1,3-benzodioxo)-2,4-piperidin (94):

1.21 g (5.2 mmol; 65% d. Th.)

Smp.: 153.1-153.9 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 1.91 (4H, br. s, -N-CH₂-CH₂-), 2.09 (3H, s, Acetyl-CH₃), 3.59 (2H, s, -N-CH₂-(ax)), 3.75 (2H, s, -N-CH₂-(eq)), 6.69-6.77 (4H, m, arom. Protonen)

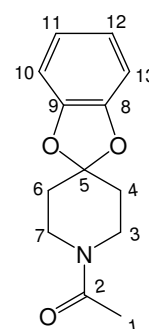
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): 21.86 (1), 35.05 (4, 6), 39.16 (3, 7), 105.24 (5), 115.83 (9, 12), 121.88 (10, 11), 147.17 (8, 13), 169.30 (2)

GC-MS m/z (%): 233 (100) [$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$] M⁺, 190 (12) [$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2$], 175 (8) [$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$], 162 (6) [$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$], 147 (44) [$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_2$], 135 (40) [$\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2$], 124 (9) [$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$], 109 (6) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2$], 98 (2) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}$]

IR(cm^{-1}) (KBr): 2973, 1645, 1486, 1353, 1237, 1046, 748

Elementaranalyse :

	C	H	N
berechnet	66.94	6.48	6.00
gefunden	67.31	6.78	6.16

**N-Acetyl[(5,6-diphenyl)1,3-benzodioxo]-2,4-piperidin (95):**

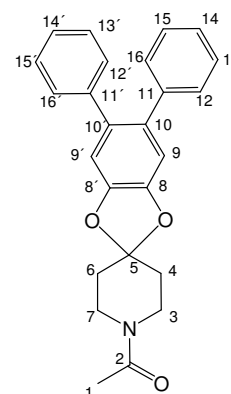
346 mg (0.9 mmol; 53% d. Th.)

Smp.: 242.6-243.7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 2.08 (4H, s, -N-CH₂-CH₂-), 2.18 (3H, s, Acetyl-CH₃), 3.70 (2H, s, -N-CH₂-(ax)), 3.86 (2H, s, -N-CH₂-(eq)), 6.86 (2H, s, -O-C=CH-), 7.05-7.10 (4H, m, =C-C=CH-CH=CH-), 7.15-7.22 (6H, m, =C-C=CH-CH=CH-)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): 21.88 (1), 39.21 (4, 6), 43.99 (3, 7), 111.16 (5), 116.77 (8, 8'), 126.67 (15, 15'), 128.26 (10, 10'), 130.40 (12, 12', 16, 16'), 134.71 (13, 13', 15, 15'), 141.82 (11, 11'), 146.74 (8, 8'), 169.38 (2)

EI-MS m/z (%): 385 (83) [$\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_3$] M⁺, 342 (6) [$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_2$], 327 (6) [$\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_2$], 314 (13) [$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{O}_2$], 307 (20) [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_3$], 299 (26) [$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{O}_2$], 287 (11) [$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_2$], 262 (19) [$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_2$],



207 (24) [C₁₁H₁₃NO₃], 125 (16) [C₇H₁₁NO], 99 (21) [C₅H₉NO], 85 (12) [C₄H₇NO]

IR (cm⁻¹)_(KBr): 3422, 3057, 2866, 1648, 1483, 1438, 1349, 1237, 1024, 878, 772, 704

Elementaranalyse :

	C	H	N
berechnet	77.90	6.01	3.63
gefunden	77.84	6.12	3.74

5.16 1,4-Dithio-8-aza-spiro-[4.5]decan (99)

In einen 25 ml Einhalskolben werden 1.4 g (10 mmol) N-Acetylpiperidinon (**57**) und 1.08 g (10 mmol) 1,3-Propandithiol eingewogen und unter starkem Rühren langsam 1.2 ml Bortrifluorid-Etherat zugefügt. Die Mischung wird noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Wasser vorsichtig hydrolysiert. Nach der Extraktion mit Essigsäureethylester werden die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in wenig Essigsäureethylester aufgenommen und säulenchromatographisch (Laufmittel: Essigsäureethylester R_f= 0.13) gereinigt.

Ausbeute: 1.27 g (5.5 mmol; 69% d.Th.)

Smp.: 91.7-92.2 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1.92-2.02 (6H, m, -S-CH₂-CH₂- und -N-CH₂-CH₂-), 2.02-2.04 (3H, m, -CH₃), 2.72 (4H, m, -S-CH₂-CH₂-), 3.47-3.68 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-)

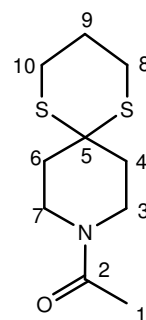
¹³C-NMR (CDCl₃, 500MHz): 21.85 (1), 32.02 (9), 34.75 (4, 6), 38.54 und 43.41 (3, 7), 59.81 (8, 10), 96.45 (5), 169.27 (2)

GC-MS m/z (%): 231 (85) [C₁₀H₁₇NOS₂], 198 (25) [C₁₀H₁₇NOS], 188 (15) [C₈H₁₄NS₂], 172 (5) [C₈H₁₃NOS], 156 (38) [C₇H₁₁NOS], 146 (12) [C₆H₁₀S₂], 133 (6) [C₅H₈S₂], 124 (88) [C₇H₁₁NO], 114 (46) [C₆H₁₁NO], 106 (12) [C₃H₆S₂], 99 (8) [C₅H₉NO]

IR (cm⁻¹)_(KBr): 2925, 2887, 1635, 1429, 1275, 1239, 992

Elementaranalyse :

	C	H	N
berechnet	51.91	7.41	6.05
gefunden	52.02	7.24	6.03



5.17 Allgemeine Vorschrift zum Entschützen der N-Acetyl geschützten Acetale 68-73, 96, 97 und 100

In einen 100 ml Einhalskolben werden 4 mmol des zu entschützenden Acetals eingewogen und mit 60 ml einer Lösung bestehend aus 150 ml Ethanol, 50 ml Wasser und 15 g Kaliumhydroxid versetzt. Die Reaktionslösung wird 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschließend das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in ca. 20 ml Essigsäureethylester aufgenommen und diese Lösung dreimal mit je 40 ml destilliertem Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

1,4-Dioxo-8-aza-spiro-[4.5]decan (68):

439 mg (2.8 mmol; 70% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 1.51 (1H, br. s, -NH), 1.71 (2H, quin., $^3\text{J}=5.68$, -O-CH₂-CH₂-), 1.81 (4H, t, $^3\text{J}=4.73$, -N-CH₂-CH₂-), 2.84 (4H, t, $^3\text{J}=5.04$, -N-CH₂-CH₂-), 3.89 (4H, dt, $^3\text{J}=5.68$, -O-CH₂-CH₂-(ax), $^3\text{J}=2.21$, -O-CH₂-CH₂-(eq))

GC-MS m/z (%): 157 (35) [$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$] M⁺, 129 (5) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$], 113 (25) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}$], 101 (100) [$\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2$], 98 (80) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}$], 73 (15) [$\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2$], 56 (40) [$\text{C}_3\text{H}_7\text{N}$], 42 (30) [$\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$]

1,5-Dioxo-8-aza-spiro[4.5]-undecan (69):

680 mg (3.8 mmol; 96% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 1.56-1.62 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-), 1.96-2.01 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 3.19 (4H, t, $^3\text{J}=5.68$, -N-CH₂-), 6.62-3.68 (4H, m, -O-CH₂-CH₂-)

GC-MS m/z (%): 171 (20) [$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$] M⁺, 143 (10) [$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$], 128 (5) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$], 115 (15) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$], 98 (100) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}$], 82 (45) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}$], 71 (10) [$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$], 56 (35) [C_4H_8], 42 (15) [C_3H_6]

1,3-Dioxo-(2,3-dimethylethyl)-8-aza-spiro[4.5]undecan (70) (Diastereomeren-gemisch):

325 mg (1.9 mmol; 48% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): 1.08 (6H, d, $^3J=6.31$, $-\text{CH}_3\text{-Acetal}$), 1.56-1.66 (4H, m, $-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.02 (1, br. s, $-\text{NH}$), 2.83 (2H, t, $^3J=5.68$, $-\text{N-CH}_2\text{-}$), 2.89 (2H, t, $^3J=5.68$, $-\text{N-CH}_2\text{-}$), 4.14-4.20, 2H, m, $-\text{O-CH-CH}_3$)

GC-MS m/z (%): 171 (40) [$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$] M^+ , 153 (20) [$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}$], 127 (50) [$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$], 115 (100) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$], 98 (45) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}$]

1,5-Dioxo-(2,5-dimethylbutyl)-8-aza-spiro[4.5]tridecan (71) (Diastereomeren-gemisch):

437 mg (2.2 mmol; 55 % d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): 1.14 (6H, d, $^3J=6.31$, $-\text{O-CH-CH}_3$), 1.51-1.79 (8H, m, $-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ und $-\text{O-CH-CH}_2\text{-}$), 2.82 (4H, t, $^3J=5.68$, $-\text{N-CH}_2\text{-}$), 3.91-3.99 (2H, m, $-\text{O-CH-CH}_2\text{-}$)

GC-MS m/z (%): 199 (3) [$\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{NO}_2$] M^+ , 98 (100) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}$], 83 (45) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}$], 71 (5) [$\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$], 56 (30) [C_4H_8], 42 (10) [C_3H_6]

1,3-Dioxo-[(2*R*,3*S*)-diphenylethyl]-8-aza-spiro[4.5]undecan (72):

565 mg (1.9 mmol; 48 % d Th)

Smp.: 111.5-111.9°C

und

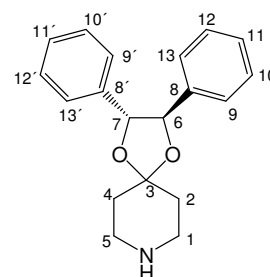
1,3-Dioxo-[(2*R*,3*R*)-diphenylethyl]-8-aza-spiro[4.5]undecan (73):

501 mg (1.7 mmol; 43% d. Th.)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -47.8^\circ$ (c=1 EtOH)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 2.23-2.31 und 2.46-2.47 (jew. 2H, jew. m, $-\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3.33-3.41 und 3.43-3.52 (jew. 2H, jew. m, $-\text{N-CH}_2\text{-}$), 5.51 (2H, s, $-\text{O-CH-Ph}$), 6.91-6.97 (4H, m, $-\text{O-CH-C=CH-}$) 7.02-7.09 (6H, m, $-\text{O-CH-C=CH-CH=CH-}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz): 34.04 (2, 4), 42.98 (1, 5), 81.79 (6, 7), 105.66 (3), 127.26 (9, 9', 13, 13'), 127.89 (11, 11'), 128.06 (10, 10', 12, 12'), 137.14 (8, 8')



GC-MS m/z (%): 295 (1) [C₁₉H₂₁NO₂] M⁺, 251 (1) [C₁₇H₁₆O₂], 197 (8) [C₁₄H₁₂O], 189 (100) [C₁₂H₁₅NO], 179 (18) [C₁₄H₁₂], 105 (8) [C₇H₆O], 98 (40) [C₅H₉NO]

IR_(KBr): 3433, 3030, 2962, 1431, 1259, 1120, 724, 697

Sprio(1,3-benzodioxo)-2,4-piperidin (96):

745 mg (3.9 mmol; 98% d. Th.)

Smp.: 106.4-107.2 °C

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1.82 (4H, t, ³J=5.68, -N-CH₂-CH₂-), 2.90 (4H, t, ³J=5.68, -N-CH₂-CH₂-), 6.58-6.68 (4H, m, arom. Protonen)

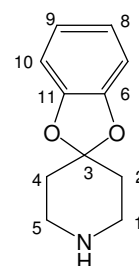
¹³C-NMR (CDCl₃, 500MHz): 36.70 (2, 4), 44.15 (1, 5), 109.79 (7, 10), 116.79 (3), 121.51 (8, 9), 147.48 (6, 11)

GC-MS m/z (%): 191 (100) [C₁₁H₁₃NO₂] M⁺, 174 (2) [C₁₁H₁₃NO], 162 (6) [C₁₀H₁₀O₂], 147 (30) [C₉H₈O₂], 135 (90) [C₈H₆O₂], 121 (8) [C₇H₄O₂], 107 (2) [C₆H₄O₂], 82 (20) [C₅H₉N]

IR (cm⁻¹)_(KBr): 3258, 2953, 2870, 1487, 1278, 1240, 1203, 1073, 833, 740

Elementaranalyse :

	C	H	N
berechnet	69.09	6.85	7.32
gefunden	69.03	6.84	7.24



Spiro[(5,6-diphenyl)1,3-benzodioxo]-2,4-piperidin (97)

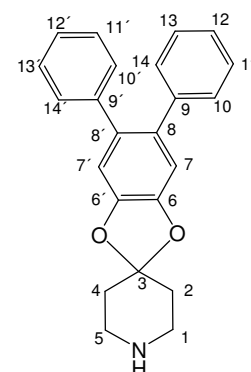
1.2 g (3.5 mmol; 88% d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1.91-2.09 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 3.10 (4H, t, ³J=5.36, -N-CH₂-), 6.58 (2H, s, -O-C=CH-), 7.05-7.12 (4H, m, =C-C=CH-CH=CH-), 7.13-7.21 (6H, m, =C-C=CH-CH=CH-)

¹³C-NMR (CDCl₃, 500MHz): 36.76 (2, 4), 44.19 (1, 5), 116.96 (3), 117.75 (6, 6'), 126.56 (13, 13'), 128.22 (8, 8'), 130.44 (10, 10'), 14, 14'), 134.35 (11, 11', 13, 13'), 142.1 (9, 9'), 147.08 (7, 7')

GC-MS m/z (%): 343 (68) [C₂₃H₂₁NO₂] M⁺, 314 (34) [C₂₂H₁₈O₂], 299 (18) [C₂₁H₁₆O₂], 287 (24) [C₂₀H₁₄O₂], 262 (10) [C₁₈H₁₂O₂], 243 (6) [C₁₈H₁₂O], 189 (6) [C₁₁H₁₁NO₂], 102 (6) [C₈H₆], 82 (100) [C₅H₉N]

IR (cm⁻¹)_(KBr): 3418, 2929, 1589, 1102, 1266, 1213, 1065



1,4-Dithio-8-aza-spiro-[4.5]decan (100):

359 mg (1.9 mmol; 47% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 1.95-1.99 (3H, m, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ und $-\text{NH}-$), 2.02 (4H, t, $^3J=5.34$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.80 (4H, t, $^3J=5.68$, $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.94 (4H, t, $^3J=5.68$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)
GC-MS m/z (%): 189 (82) $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NS}_2]^+$, 156 (6) $[\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NS}]$, 147 (8) $[\text{C}_5\text{H}_9\text{NS}_2]$, 133 (10) $[\text{C}_5\text{H}_8\text{S}_2]$, 114 (66) $[\text{C}_5\text{H}_9\text{NS}]$, 82 (100) $[\text{C}_5\text{H}_9\text{N}]$

5.18 Naphthalinsulton (78)^[46]

In einen 500 ml Zweihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler werden 25 g (0.11 mol) 8-Aminonaphthalinsulfonsäure (**79**) eingewogen und in 106 ml 13%-iger Salzsäure suspendiert. Innerhalb von 30 Minuten wird eine Lösung von 14.1 g (0.2 mol) Natriumnitrit in 70 ml Wasser zugetropft und anschließend noch 30 Minuten gerührt. Nach dieser Zeit wird der Reaktionsansatz langsam zum Rückfluss erhitzt, wobei lebhafte Gasentwicklung eintritt, und 1 Stunde weitergerührt. Der auf RT abgekühlte Reaktionsansatz wird dreimal mit je 300 ml Chloroform extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleiben 22 g (107 mmol; 97% d. Th.) eines gelben Feststoffes, der ohne weitere Reinigung eingesetzt werden kann.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 7.14 (1H, d, $^3J=7.57$, $-\text{N}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.62 (1H, t, $^3J=7.88$, $-\text{N}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.68 (1H, d, $^3J=8.51$, $-\text{N}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.80 (1H, t, $^3J=7.57$, $-\text{S}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.98 (1H, d, $^3J=7.25$, $-\text{S}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 8.15 (1H, d, $^3J=8.20$, $-\text{S}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$)

GC-MS m/z (%): 206 (84) $[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}_3\text{S}]^+$, 142 (76) $[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}]$

5.19 1,8-Dihydroxynaphthalin (75)^[47]

In einen Nickeltiegel werden 41 g Kalimhydroxid und 10 g (41.5 mmol) Naphthalinsulton (**78**) eingewogen. Unter Rühren wird die Mischung auf 300 °C erhitzt und 30 Minuten bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Erkalten der Schmelze wird diese in Wasser gelöst und mit konz. Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 gebracht. Der dabei ausfallende Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat mehrmals mit insgesamt 400 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach zweimaliger säulenchromatographischen Reinigung (Laufmittel: Essigsäureethylester) erhält man 4.53 g (28.3 mmol; 68 % d. Th.) eines weiß-grauen Feststoffes.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 6.72 (2H, dd, ³J=5.99, ³J=2.52, HO-C=CH-CH=CH-), 7.24-7.28 (4H, m, HO-C=CH-CH=CH-), 10.84 (2H, s, -OH)

GC-MS m/z (%): 160 (100) [C₁₀H₈O₂] M⁺, 142 (10) [C₁₀H₆O], 131 (20) [C₉H₇O]

5.20 4-Bromveratrol (82)

In einen 250 ml Zweihalskolben mit Tropftrichter und Rückflusskühler werden 13.8 g (100 mmol) Veratrol (**80**) eingewogen und in 100 ml Chloroform gelöst. Die Reaktionslösung wird auf 0-5 °C gekühlt und bei dieser Temperatur eine Lösung von 5.2 ml (100 mmol) Brom in 50 ml Chloroform zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch 1.5 Stunden bei RT nachgerührt und die Lösung anschließend mit Wasser und Natriumdisulfitlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige noch zweimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nochmals mit je 100 ml verd. Natriumdisulfitlösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleibt ein weißer Feststoff.

Ausbeute: 20.8 g (96.7 mmol; 97% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 3.84 (6H, d, $^3J=5.68$, $-\text{CH}_3$), 6.72 (1H, d, $^3J=8.51$, Br-C=CH-CH=), 6.95 (1H, d, $^4J=2.52$, Br-C-CH=C-O-), 7.01 (1H, dd, $^3J=8.83$, $^4J=2.52$, Br-C=CH-CH=)

GC-MS m/z (%): 216 (90) $[\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{Br}]^+$, 210 (40) $[\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2\text{Br}]$, 173 (20) $[\text{C}_6\text{H}_3\text{OBr}]$, 157 (10) $[\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}]$, 94 (100) $[\text{CBr}]$, 79 (40) $[\text{Br}]$

5.21 3,4-Dibromveratrol (**81**)^[48]

In einen 250 ml Einhalskolben werden 11.8 g (55 mmol) 4-Bromveratrol (**82**) und 15 g (84 mmol) N-Bromsuccinimid eingewogen und in 80 ml Aceton gelöst. Nach der Zugabe von 1 ml konz. Salzsäure wird die Lösung 1 Stunde bei RT gerührt und anschließend 100 ml ges. Natriumdisulfatlösung und 50 ml konz. Salzsäure zugegeben, wobei ein weißer Feststoff ausfällt. Die Suspension wird mehrmals mit insgesamt 500 ml Hexan extrahiert und die organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende leicht braun gefärbte Feststoff wird aus 40 ml Ethanol umkristallisiert. Man erhält einen weißen kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 12.47 g (42 mmol; 76% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 4.06 (6H, s, $-\text{CH}_3$), 7.26 (2H, s, arom. Protonen), stimmt mit Literatur^[74] überein

GC-MS m/z (%): 295 (100) $[\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_2\text{Br}_2]^+$, 280 (46) $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2\text{Br}_2]$, 252 (16) $[\text{C}_6\text{H}_2\text{OBr}_2]$, 235 (8) $[\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2]$, 92 (22) $[\text{CBr}]$

5.22 4,5-Diphenyl-1,2-dimethoxybenzol (**84**)^[49]

In einen 25 ml Zweihalskolben mit Septum, Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-/Vakuuminlinie werden 5 mmol der Dibromverbindung **81**, 1.22 g (10 mmol) Phenylboronsäure (**83**), 4.14 g (30 mmol) Kaliumcarbonat und 10.5 mg (2 mol%) Palladiumacetat eingewogen. Nach der Zugabe von 7 ml Polyethylenglycol 400 wird die Reaktionsmischung auf 110-120°C erhitzt und 20 Stunden unter Stickstoff gerührt. Nach dieser Zeit wird die Reaktionsmischung auf 100 ml Wasser gegeben und dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 ml ges. Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat

getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Zur Reinigung wird das 4,5-Diphenyl-1,2-dimethoxybenzol (**84**) aus 9 ml Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 986 mg (3.4 mmol; 68% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 3.69 (6H, s, $-\text{CH}_3$), 6.95 (2H, s, arom. Protonen Dimethoxybenzolring), 7.02-7.25 (10H, m, arom. Protonen Phenylringe), stimmt mit Literatur^[49] überein

GC-MS m/z (%): 290 (100) $[\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2]^+$, 275 (10) $[\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_2]$, 247 (15) $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}]$, 229 (15) $[\text{C}_{18}\text{H}_{12}]$, 202 (15) $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2]$, 145 (5) $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}]$, 101 (10) $[\text{C}_8\text{H}_6]$

5.23 4,5-Diphenyl-1,2-dihydroxybenzol (**76**)^{[49][50]}

In einen 25 ml-Zweihalskolben mit Septum, Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-/Vakuumlíne werden 655 mg (2.5 mmol) 4,5-Diphenyl-1,2-dimethoxybenzol (**84**) eingewogen und sekuriert. Es werden 5 ml Bortribromid zugegeben und die Mischung 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Reaktionslösung vorsichtig auf Eis gegossen und dreimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleibt ein weißer Feststoff.

Ausbeute: 578 mg (2.47 mmol; 99% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 5.51 (2H, br. s, $-\text{OH}$), 6.93 (2H, s, arom. Protonen Dihydroxybenzolring), 7.04-7.10 (4H, m, arom. Protonen Phenylringe), 7.14-7.19 (6H, m, arom. Protonen Phenylringe)

EI-MS m/z (%): 262 (100) $[\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_2]^+$, 244 (11) $[\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}]$, 108 (10) $[\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_2]$, 58 (14) $[\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2]$, 43 (68) $[\text{C}_2\text{H}_2\text{O}]$

5.24 2,5-Dibromnitrobenzol (91)^[55]

In einen 250 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler und Tropftrichter werden 40 g (172 mmol) 1,4-Dibrombenzol (**90**) eingewogen und in 100 ml Dichlormethan gelöst. Zu der Lösung werden 67 ml konz. Schwefelsäure gegeben und unter starkem Rühren eine Mischung aus 12.2 ml konz. Salpetersäure und 25 ml konz. Schwefelsäure portionsweise zugegeben. Die Lösung verfärbt sich blau und entfärbt sich wieder zu gelb, hiernach kann die nächste Portion Nitriersäure zugegeben werden. Nach der letzten Zugabe wird noch 30 Minuten gerührt und dann vorsichtig 25 ml halbkonz. Kaliumhydroxidlösung zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Es verbleibt ein gelber Feststoff.

Ausbeute: 43.8 g (157 mmol; 91% d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.55 (1H, dd, ³J=8.51, ⁴J=2.21, -C(-NO₂)=CH-C(-Br)=**CH**-CH-), 7.60 (1H, d, ³J=8.51, -C(-NO₂)=CH-C(-Br)=CH-**CH**-), 7.97 (1H, d, ⁴J=2.21, -C(-NO₂)=**CH**-C(-Br)=CH-CH-), stimmt mit Literatur^[55] überein

GC-MS m/z (%): 281 (70) [C₆H₃NO₂Br₂] M⁺, 251 (10) [C₆H₃NBr₂], 235 (56) [C₆H₃Br₂], 200 (10) [C₆H₃NO₂Br], 174 (20) [C₄H₂NO₂Br], 154 (46) [C₆H₃Br], 130 (6) [C₄H₃Br]

5.25 2,5-Dibromanilin (92)^[57]

In einen 250 ml Einhalskolben werden 43 g (153 mmol) 2,5-Dibromnitrobenzol (**91**) eingewogen und in 140 ml Tetrahydrofuran gelöst. Zu der Lösung werden portionsweise 178 g Zinnchlorid Dihydrat gegeben und nach der letzten Zugabe noch so lange gerührt, bis die Lösung wieder RT erreicht hat. Das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 600 ml 5%-iger Natriumhydroxidlösung gerührt, bis der Niederschlag komplett weiß ist. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Filtrat mehrmals mit insgesamt 500 ml Essigsäureethylester extrahiert. Nach dem Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält einen braunen Feststoff.

Ausbeute: 32.89g (131 mmol; 81% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 4.41 (2H, br. s, $-\text{NH}_2$), 6.73 (1H, dd, $^3\text{J}=8.51$, $^4\text{J}=2.21$, $-\text{C}(-\text{NH}_2)=\text{CH}-\text{C}(-\text{Br})=\text{CH}-\text{CH}-$), 7.24 (1H, d, $^3\text{J}=8.51$, $-\text{C}(-\text{NH}_2)=\text{CH}-\text{C}(-\text{Br})=\text{CH}-\text{CH}-$), stimmt mit Literatur^[76] überein

GC-MS m/z (%): 251 (100) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{NBr}_2$] M^+ , 170 (22) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{NBr}$], 145 (15) [$\text{C}_4\text{H}_4\text{NBr}$], 90 (50) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$]

5.26 2,5-Dibromphenol (89)^[52]

In einen 250 ml Einhalskolben werden 17.2 g (68.5 mmol) 2,5-Dibromanilin (**92**) eingewogen und unter Erwärmen in 60 ml konz. Schwefelsäure gelöst. Die Lösung wird auf 0°C abgekühlt. In einem 100 ml Erlenmeyerkolben werden 60 ml konz. Schwefelsäure auf -10°C gekühlt und dann portionsweise 5.25 g (76 mmol) Natriumnitrit zugegeben. Nach der Zugabe wird die Lösung auf RT erwärmt und noch 30 Minuten gerührt. Die so gewonnene Nitrosylschwefelsäure wird langsam zu der Aminlösung getropft und nach der vollständigen Zugabe noch 1 Stunde bei RT gerührt. Hiernach werden über einen Rückflusskühler langsam 60 ml Wasser zugegeben. Die Lösung wird noch 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt und dann der Rückflusskühler gegen eine Destillationsbrücke getauscht. Es wird so lange abdestilliert (kontinuierlich Wasser zutropfen), bis kein Feststoff mehr im Destillat zu erkennen ist. Das erhaltene Destillat (ca. 300 ml) wird dreimal mit je 100 ml Chloroform extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Man erhält ein gelbes Öl, das mit der Zeit erstarrt.

Ausbeute: 10.8g (42.9 mmol; 63% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 7.26 (1H, d, $^3\text{J}=8.51$, $-\text{C}(-\text{OH})=\text{CH}-\text{C}(-\text{Br})=\text{CH}-\text{CH}-$), 7.15 (1H, d, $^3\text{J}=2.21$, $-\text{C}(-\text{OH})=\text{CH}-\text{C}(-\text{Br})=\text{CH}-\text{CH}-$), 6.90 (1H, dd, $^3\text{J}=8.51$, $^4\text{J}=2.21$, $-\text{C}(-\text{OH})=\text{CH}-\text{C}(-\text{Br})=\text{CH}-\text{CH}-$), 5.57 (1H, br. s, $-\text{OH}$)

GC-MS m/z (%): 251 (100) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{OBr}_2$] M^+ , 172 (15) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{OBr}$], 116 (10) [$\text{C}_3\text{H}_2\text{Br}$], 92 (25) [$\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$]

5.27 2,5-Diphenylphenol (85)

In einen 25 ml Einhalskolben werden 2.52 g (10 mmol) 2,5-Dibromphenol (**89**), 2.7 g (22 mmol) Phenylboronsäure **83**, 3.5 g (25 mmol) Kaliumcarbonat und 10 mg Palladiumacetat eingewogen. Zu der Mischung werden 10 ml Polyethylenglycol 400 gegeben und die Mischung 20 Stunden bei 150°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 50 ml Wasser zugegeben und dreimal mit je 30 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt.

Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel: Chloroform, R_f: 0.65) gereinigt.

Ausbeute: 1.6 g (6.5 mmol; 65% d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 5.25 (1H, s, -OH), 7.15-7.56 (13H, m, arom. Protonen)

GC-MS m/z (%): 246 (100) [C₁₈H₁₄O] M⁺, 203 (20) [C₁₆H₁₂], 115 (13) [C₉H₇]

5.28 1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-(phenylamino)piperidine (**104**)-(106)^[56]

In einen 100 ml Einhalskolben mit Rückflusskühler werden 980 mg (4.9 mmol) *tert*-Butyl-4-oxopiperidin-1-carboxylat (**107**), 5 g Natriumsulfat wasserfrei und 5 mmol des entsprechenden Anilins **108**, **109** oder **110** eingewogen. Nach der Zugabe von 50 ml abs. Toluol wird der Reaktionsansatz 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT werden 1.4 g (6.6 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid zugegeben und weitere 4 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Wasser versetzt und mehrmals mit insgesamt 100 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat, filtrieren und Entfernen des Lösemittels erhält man einen gelben Feststoff.

1-tert.-Butyloxycarbonyl-4-(phenylamino)piperidin (104):

1.18 g (4.67 mmol; 95% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 1.28-1.38 (2H, m, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1.47 (9H, s, *tert.*-Butyl), 2.04 (2H, d, $^3J = 12.61$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.92 (2H, t, $^3J = 11.35$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.39-3.46 (1H, m, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$), 3.49 (1H, br. s, $-\text{NH}$), 4.05 (2H, br. s, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 6.60 (2H, d, $^3J = 7.57$, $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 6.70 (1H, t, $^3J = 7.25$, $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.15-7.20 (2H, m, $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), stimmt mit Literatur^[56] überein

GC-MS m/z (%): 276 (95) [$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$] M^+ , 220 (80) [$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$], 203 (25) [$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$], 175 (40) [$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2$], 147 (15) [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$], 131 (100) [$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$], 118 (25) [$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}$], 93 (35) [$\text{C}_6\text{H}_6\text{N}$], 83 (30) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}$], 57 (45) [C_4H_9]

1-tert.-Butyloxycarbonyl-4-[(4-methylphenyl)amino]piperidin (105):

1.12 g (3.9 mmol; 79% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 1.26-1.36 (2H, m, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1.47 (9H, s, *tert.*-Butyl), 2.03 (2H, d, $^3J = 12.61$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.24 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.92 (2H, t, $^3J = 11.67$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.39 (1H, tt, $^3J = 10.09_{(\text{ax})}$ und $3.78_{(\text{eq})}$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$), 4.04 (2H, br. s, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 6.54 (2H, d, $^3J = 8.20$, $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$), 6.99 (2H, d, $^3J = 7.88$, $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$)

GC-MS m/z (%): 290 (50) [$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$] M^+ , 234 (50) [$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$], 217 (15) [$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$], 189 (20) [$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2$], 160 (5) [$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}$], 145 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$], 133 (30) [$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}$], 107 (50) [$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}$], 83 (25) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}$], 57 (35) [C_4H_9]

1-tert.-Butyloxycarbonyl-4-[(4-fluorophenyl)amino]piperidin (106):

1.19 g (4.1 mmol; 83% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 1.24-1.33 (2H, m, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1.45 (9H, s, *tert.*-Butyl), 1.99 (2H, d, $^3J = 12.61$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.89 (2H, t, $^3J = 11.67$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.33 (1H, tt, $^3J = 10.40_{(\text{ax})}$ und $3.78_{(\text{eq})}$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-$), 4.03 (2H, br. s, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 6.50-6.55 (2H, m, $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{F}$), 6.83-6.89 (2H, m, $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{F}$)

GC-MS m/z (%): 294 (55) [$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$] M^+ , 238 (75) [$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$], 221 (20) [$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OF}$], 193 (25) [$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{F}$], 149 (100) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{O}_2$], 137 (20) [$\text{C}_8\text{H}_8\text{NF}$], 111 (27) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{NF}$], 83 (20) [$\text{C}_5\text{H}_9\text{N}$], 57 (35) [C_4H_9]

5.29 1-tert.-Butyloxycarbonyl-4-(diphenylamino)piperidine 114-116^[57]

In einen 25 ml Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-/Vakuuminlinie, Rückflusskühler und Septum werden 2.9 mmol der Verbindung **104**, **105** oder **106**, 3.6 mmol des entsprechenden Arylhalogenids **111-113**, 432 mg (4.5 mmol) Natrium-*tert.*-butanolat und 10.1 mg Palladiumacetat eingewogen. Nach dem Sekurieren wird die Apparatur mit Argon geflutet und 5 ml Toluol abs. zugegeben. Der Reaktionsansatz wird 30 Minuten bei RT gerührt und dann 0.015 ml (0.5 mol%) tri-*tert.*-Butylphosphanlösung (1M in Toluol) zugeben. Anschließend wird 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen werden 10 ml Wasser zugesetzt, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung der Produkte (Laufmittel: Essigsäureethylester/Cyclohexan 1:2) erhält man die Produkte als gelb-orange Feststoffe.

1-tert.-Butyloxycarbonyl-4-(diphenylamino)piperidin (114):

888 mg (2.5 mmol; 87% d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1.21-1.29 (2H, m, -NH-CH₂-CH₂-), 1.34 (9H, s, *tert.*-Butyl), 1.89 (2H, d, ³J= 11.67, -N-CH₂-CH₂-), 2.68-2.81 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 3.91 (1H, tt, ³J= 11.67_(ax) und 3.47_(eq), -N-CH₂-CH₂-CH-), 4.11 (2H, br. s, -N-CH₂-CH₂-), 6.75 (4H, d, ³J=8.51, -C=CH-CH=CH-), 6.93 (4H, t, ³J=7.25, -C=CH-CH=CH-), 7.20 (4H, m, -C=CH-CH=CH-), stimmt mit Literatur^[56] überein

El-MS m/z (%): 352 (2) [C₂₂H₂₈N₂O₂] M⁺, 295 (2) [C₁₈H₁₉N₂O₂], 277 (6) [C₁₆H₂₃N₂O₂], 251 (2) [C₁₇H₁₉N₂], 220 (6) [C₁₂H₁₄N₂O₂], 175 (6) [C₁₁H₁₄N₂], 169 (11) [C₁₂H₁₀N], 131 (23) [C₆H₁₁NO₂], 93 (21) [C₆H₅N], 84 (14) [C₅H₄F], 57 (100) [C₄H₉]

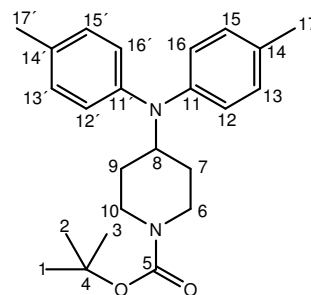
1-tert.-Butyloxycarbonyl-4-[bis(4-methylphenyl)amino]piperidin (115):

833 mg (2.2 mmol; 76% d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1.25-1.37 (2H, m, -NH-CH₂-CH₂-), 1.42 (9H, s, *tert.*-Butyl), 1.95 (2H, d, ³J= 11.67, -N-CH₂-CH₂-), 2.31 (6H, s, -CH₃), 2.74-2.87 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 3.93 (1H, tt, ³J= 11.67_(ax) und 3.47_(eq), -N-CH₂-CH₂-CH-), 4.17 (2H, br. s, -N-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 6.73 (4H, d, $^3J=8.20$, $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$), 7.07 (4H, d, $^3J=8.51$, $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_3$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 21.05 (17, 17'), 28.82 (1,2,3,7,9), 31.03 (6, 10), 55.60 (8), 79.91 (4), 123.09 (12, 12', 16, 16'), 130.26 (13, 13', 15, 15'), 131.70 (14, 14'), 144.16 (11, 11'), 155.04 (5)



EI-MS m/z (%): 380 (45) [$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$] M^+ , 324 (16) [$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$], 308 (5) [$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$], 279 (14) [$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2$], 236 (13) [$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}$], 222 (13) [$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}$], 197 (79) [$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}$], 181 (16) [$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}$], 127 (22) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$], 84 (25) [$\text{C}_5\text{H}_4\text{F}$], 57 (100) [C_4H_9]
 IR (cm^{-1})_(KBr): 2966, 2935, 2862, 1694, 1509, 1426, 1295, 1134, 1086, 807

Elementaranalyse :

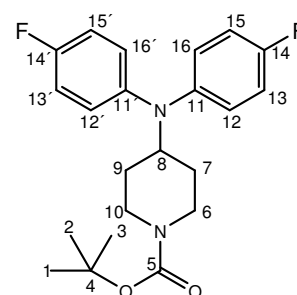
	C	H	N
berechnet	75.75	8.48	7.36
gefunden	75.97	8.27	7.24

1-tert.-Butyloxycarbonyl-4-[bis(4-Fluorphenyl)amino]piperidin (116):

461 mg (1.12 mmol; 41% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 1.25-1.34 (2H, m, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1.42 (9H, s, *tert.*-Butyl), 1.92 (2H, d, $^3J=11.35$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2.75-2.86 (2H, m, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.87 (1H, tt, $^3J=11.67_{(\text{ax})}$ und $3.47_{(\text{eq})}$, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}$), 4.18 (2H, br. s, $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 6.73-6.79 (4H, m, $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{F}$), 6.97 (4H, t, $^3J=8.51$, $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}-\text{F}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 27.35 (1,2,3,7,8), 29.58 (6, 10), 54.64 (8), 78.66 (4), 114.96 (d, $^2J_{(\text{C,F})}=22.91$, 12, 12', 16, 16'), 123.90 (d, $^3J_{(\text{C,F})}=8.25$, 13, 13', 15, 15'), 131.70 (d, $^4J_{(\text{C,F})}=2.75$, 11, 11'), 153.58 (5)



EI-MS m/z (%): 388 (1) [$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_2$] M^+ , 287 (1) [$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{F}_2$], 205 (4) [$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{NF}_2$], 127 (5) [$\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$], 84 (12) [$\text{C}_5\text{H}_4\text{F}$], 57 (100) [C_4H_9]

IR (cm^{-1})_(KBr): 3385, 2928, 1686, 1560, 1509, 1421, 1365, 1145, 819, 769

5.30 Entschützen der N-Boc-geschützten Produkte 101-103^[56]

In einen 25 ml Einhalskolben werden 2 ml der Substanzen **114**, **115** oder **116** eingewogen und mit 5 ml Dichlormethan versetzt. Nach der Zugabe von 2 ml Trifluoressigsäure wird 2 Stunden bei RT gerührt und anschließend der Reaktionsansatz mit verd. Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 9 eingestellt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit jew. 5 ml Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat, wird diese filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die so erhaltenen Produkte sind Feststoffe oder leicht ölige Substanzen. Die Ausbeuten liegen im Bereich von 90 – 100%.

Diphenylpiperidin-4-amin (**101**):

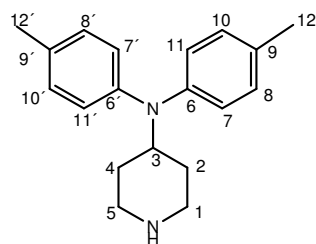
¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1.40 (2H, dq, ³J=12.29 und 3.78, -NH-CH₂-CH₂-), 2.00 (2H, d, ³J=12.93, -N-CH₂-CH₂-), 2.76 (2H, dt, ³J=12.61_(ax) und 2.21_(eq), -N-CH₂-CH₂-), 3.16 (2H, d, ³J=12.30, -N-CH₂-CH₂-), 3.96 (1H, tt, ³J= 11.67_(ax) und 3.47_(eq), -N-CH₂-CH₂-CH-), 6.83 (4H, dd, ³J=8.51, ⁴J=1.26 -C=CH-CH=CH), 6.67 (2H, m, -C=CH-CH=CH), 7.24-7.29 (4H, m, -C=CH-CH=CH), stimmt mit Literatur^[56] überein

GC-MS m/z (%): 252 (85) [C₁₇H₂₀N₂] M⁺, 222 (5) [C₁₆H₁₇N], 208 (20) [C₁₆H₁₇N], 196 (70) [C₁₄H₁₃N], 182 (10) [C₁₃H₁₁N], 169 (100) [C₁₂H₁₀N], 83 (65) [C₅H₁₀N]

[bis(4-Methylphenyl)]piperidin-4-amin (**102**):

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1.36 (2H, dq, ³J=12.61 und 3.78, -NH-CH₂-CH₂-), 1.97 (2H, d, ³J=12.61, -N-CH₂-CH₂-), 2.13 (1H, s, -NH), 2.31 (6H, s, -CH₃), 2.74 (2H, dt, ³J=12.30_(ax) und 2.21_(eq), -N-CH₂-CH₂-), 3.31 (2H, d, ³J=12.61, -N-CH₂-CH₂-), 3.91 (1H, tt, ³J= 11.67_(ax) und 3.47_(eq), -N-CH₂-CH₂-CH-), 6.74 (4H, d, ³J=8.52, -C=CH-CH=C-CH₃), 7.07 (4H, d, ³J=8.20, -C=CH-CH=C-CH₃)

¹³C-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 19.60 (12, 12'), 31.64 (2, 4), 45.36 (1, 5), 54.13 (3), 121.66 (7, 7', 11, 11'), 128.73 (6, 6'), 130.02 (8, 8', 10, 10'), 142.84 (9, 9')



GC-MS m/z (%): 280 (62) [C₂₀H₂₅N] M⁺, 236 (16) [C₁₈H₂₀], 224 (44) [C₁₇H₁₈], 209 (10) [C₁₆H₁₆], 197 (100) [C₁₅H₁₅], 181 (16) [C₁₄H₁₂], 91 (10) [C₇H₇], 83 (22) [C₅H₁₀N]

[bis(4-Fluorphenyl)]piperidin-4-amin (103):

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1.26 (1H, s, -NH), 1.40 (2H, dq, ³J=12.30 und 3.78, -NH-CH₂-CH₂-), 1.97 (2H, d, ³J=12.61, -N-CH₂-CH₂-), 2.76 (2H, t, ³J=11.89, -N-CH₂-CH₂-), 3.19 (2H, d, ³J=12.61, -N-CH₂-CH₂-), 3.86 (1H, tt, ³J= 11.67_(ax) und 3.47_(ax), -N-CH₂-CH₂-CH-), 7.75-6.80 (4H, m, -C=CH-CH=C-F), 6.92-7.00 (4H, m, -C=CH-CH=C-F)
 GC-MS m/z (%): 288 (100) [C₁₇H₁₈N₂F₂] M⁺, 258 (5) [C₁₆H₁₈N₂F], 244 (15) [C₁₅H₁₇N₂F], 232 (40) [C₁₄H₁₆N₂F], 184 (10) [C₁₂H₈NF], 109 (10) [C₆H₄NF], 95 (15) [C₆H₄F], 83 (65) [C₅H₁₀N], 57 (30) [C₃H₂F]

5.31 4-Ethylpiperidin-1,4-dicarboxyl-*tert*-butylester (119)^[61]

In einen 100 ml Einhalskolben werden 6.77 ml (44 mmol) Ethyl-4-piperidincarboxylat (**114**) in 40 ml Wasser und 16 ml Tetrahydrofuran gelöst. Nach der Zugabe von 6.4 g (60.4 mmol) Natriumcarbonat wird unter starkem Rühren langsam 7.86 ml (36.7 mmol) Di-*tert*-Butyldicarbonat (**115**) zugefügt und 60 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Nach dieser Zeit wird das Natriumcarbonat abfiltriert und die wässrige Phase mehrmals mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das erhaltene Produkt wird bis zur Verwendung bei 4 °C gelagert und kann ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

Ausbeute: 7.58 g (29.5 mmol; 67% d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 1.23 (3H, t, ³J= 7.25, -O-CH₂-CH₃), 1.43 (9H, s, *tert*-Butyl), 1.45-1.64 (2H, m, -NH-CH₂-CH₂-), 1.85 (2H, d, ³J= 12.93, -NH-CH₂-CH₂-), 2.36-2.44 (1H, m, NH-CH₂-CH₂-CH-), 2.80 (2H, t, ³J= 11.35, -NH-CH₂-CH₂-), 4.0 (2H, s, -NH-CH₂-CH₂-), 4.12 (2H, q, ³J=7.25, -O-CH₂-CH₃), stimmt mit Literatur^[61] überein
 GC-MS m/z (%): 257 (2) [C₁₃H₂₃NO₄] M⁺, 200 (60) [C₉H₁₄NO₄], 184 (55) [C₉H₁₄NO₃], 170 (10) [C₉H₁₅NO₂], 156 (100) [C₈H₁₄NO₂], 142 (10) [C₇H₁₁NO₂], 128 (50) [C₆H₉NO₂], 112 (30) [C₆H₉NO], 101 (10) [C₅H₉O₂], 82 (20) [C₅H₉N], 57 (70) [C₄H₉]

5.32 1-*tert*.-Butyloxycarbonyl-4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidine ^[61]**120-122**

In einen 25 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler, Abgang zur Stickstoff-/ Vakuumlinie und Septum werden 850 mg (35 mmol) Magnesiuspäne eingewogen und ausgeheizt. Nach der Zugabe von 5 ml abs. Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 31 mmol der entsprechenden Bromphenylverbindung **111-113** in 10 ml abs. Tetrahydrofuran so zugetropft, dass die Lösung gelinde siedet. Nach der Zugabe wird noch 60 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Die so erhaltene Grignard-Lösung wird nach dem Erkalten mit 15 ml abs. Tetrahydrofuran verdünnt.

In einem weiteren Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-/ Vakuumlinie und Septum werden 2.68 ml (10 mmol) 4-Ethylpiperidin-1,4-dicarboxyl-*tert*.-butylester (**119**) in 20 ml abs. Tetrahydrofuran abs. gelöst, langsam die Grignard-Lösung zugetropft und nach der Zugabe noch 2 Stunden bei RT gerührt. Nach dem vorsichtigem Versetzen mit 5 ml ges. Natriumchloridlösung wird die Lösung mehrmals mit insgesamt 200 ml Essigsäureethylester extrahiert, die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die so erhaltenen Verbindungen können ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

1-*tert*.-Butyloxycarbonyl-4-(hydroxydiphenylmethyl)piperidin (120)

3.25g (8.86 mmol; 89% d. Th.)

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz): 1.24-1.32 (13H, m, -NH-CH₂-CH₂- und *tert*.-Butyl), 2.62-2.76 (3H, m, -N-CH₂-CH₂-CH-), 3.96 (2H, br. s, -N-CH₂-CH₂-), 7.01 (2H, tt, ³J=7.76, ⁴J=1.26, -C=CH-CH=CH-), 7.10-7.17 (4H, m, -C=CH-CH=CH-), 7.44-7.49 (4H, m, -C=CH-CH=CH-), stimmt mit Literatur ^[61] überein

El-MS m/z (%): 367 (0.3) [C₂₃H₂₉NO₃] M⁺, 294 (1) [C₁₉H₂₀NO₂], 248 (1) [C₁₈H₁₉N], 183 (100) [C₁₃H₁₁O], 129 (91) [C₆H₁₁NO₂], 105 (51) [C₇H₆O], 91 (5) [C₇H₇], 57 (27) [C₄H₉]

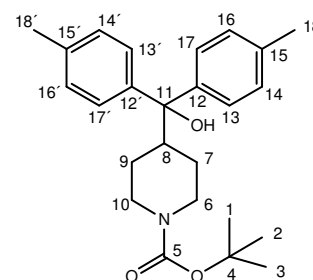
1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-[hydroxybis(4-methylphenyl)methyl]piperidin (121)

3.24g (8.2 mmol; 82% d. Th.)

Smp.: 156.9-157.3 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 1.22-1.32 (4H, m, -NH-CH₂-CH₂-), 1.37 (9H, s, *tert*-Butyl), 2.22 (6H, s, -CH₃), 2.40 (1H, tt, $^3J=11.89_{(\text{ax})}$ und 3.15_(eq), -N-CH₂-CH₂-CH-), 2.57-2.80 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 3.89 (2H, br. s, -N-CH₂-CH₂-), 5.20 (1H, s, -OH), 7.05 (4H, d, $^3J=7.88$, -C=CH-CH=C-CH₃), 7.36 (4H, d, $^3J=7.88$, -C=CH-CH=C-CH₃)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 20.83 (7, 9), 20.91 (18, 18'), 28.45 (1,2,3), 32.38 (6, 10), 43.66 (8), 78.64 (4), 78.72 (11), 126.01 (14, 14', 16, 16'), 128.68 (13, 13', 17, 17'), 135.03 (15, 15'), 144.67 (12, 12'), 154.08 (5)



EI-MS m/z (%): 395 (1) [C₂₅H₃₃NO₃] M⁺, 211 (100) [C₁₅H₁₅O], 185 (7) [C₁₀H₁₈NO₂], 156 (5) [C₈H₁₅NO₂], 129 (39) [C₆H₁₁NO₂], 119 (100) [C₈H₈O], 91 (33) [C₇H₇], 57 (33) [C₄H₉]

IR (cm⁻¹)_(KBr): 3473, 2966, 1686, 1508, 1434, 1365, 1289, 1211, 1161, 806

Elementaranalyse :

	C	H	N
berechnet	75.91	8.41	3.54
gefunden	76.03	8.39	3.52

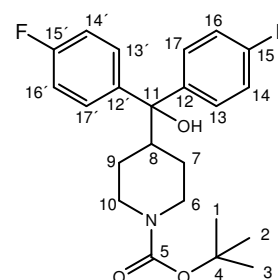
1-*tert*-Butyloxycarbonyl-4-[hydroxybis(4-fluorophenyl)methyl]piperidin (122)

3.18g (7.7 mmol; 77% d. Th.)

Smp.: 161.1-161.3 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 1.20-1.33 (4H, m, -NH-CH₂-CH₂-), 1.36 (9H, s, *tert*-Butyl), 2.46 (1H, tt, $^3J=11.89_{(\text{ax})}$ und 3.15_(eq), -N-CH₂-CH₂-CH-), 2.61-2.73 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 3.95 (2H, br. s, -N-CH₂-CH₂-), 5.45 (1H, s, -OH), 7.08 (4H, t, $^3J=8.83$, -C=CH-CH=C-F), 6.97 (4H, m, -C=CH-CH=C-F)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- D_6 , 500 MHz): 28.38 (1,2,3), 29.99 (7, 9), 32.32 (6, 10), 43.63 (8), 70.74 (4), 78.51 (11), 114.75 (d, $^2J_{(\text{C,F})}=21.08$, 14, 14', 16, 16'), 128.03 (d, $^3J_{(\text{C,F})}=8.25$, 13, 13', 17, 17'), 143.36 (d, $^4J_{(\text{C,F})}=2.75$, 12, 12'), 159.94 (5), 161.87 (15, 15')



El-MS m/z (%): 403 (1) [C₂₃H₂₇NO₃F₂] M⁺, 330 (6) [C₁₉H₁₈NO₂F₂], 286 (2) [C₁₈H₁₇NF₂], 219 (87) [C₁₃H₉OF₂], 185 (34) [C₁₀H₁₈NO₂], 129 (100) [C₆H₁₁NO₂], 123 (25) [C₇H₅OF], 84 (9) [C₅H₉O], 57 (28) [C₄H₉]

IR (cm⁻¹)_(KBr): 3448, 2974, 2863, 1670, 1602, 1508, 1421, 1224, 1159, 833

Elementaranalyse :

	C	H	N
berechnet	68.47	6.75	3.47
gefunden	68.48	7.03	3.32

5.33 Diphenylmethylenpiperidine 123-125^[61]

In einen 100 ml Einhalskolben werden 9 mmol der Verbindung **120**, **121** oder **122** eingewogen und in 33 ml Dichlormethan gelöst bzw. suspendiert. Zu dieser Lösung werden 33 ml (43 mmol) Trifluoressigsäure gegeben und die Lösung 2 Stunden bei RT gerührt. Unter Kühlen wird die Lösung in 50 ml Wasser gegeben, mit 20%-iger Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt und anschließend mit insgesamt 300 ml Dichlormethan mehrmals extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die so gewonnenen Produkte werden ohne weitere Reinigung verwendet.

4-(Diphenylmethylen)piperidin (123)

2.26 g (9 mmol; 99% d. Th.)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.30 (1H, s, -NH), 2.34 (4H, t, -NH-CH₂-CH₂-), 2.92 (4H, t, -NH-CH₂-CH₂-), 7.13 (4H, d, ³J = 7.25, -C-CH=CH-CH=), 7.20 (2H, t, -C-CH=CH-CH=), 7.28 (4H, t, -C-CH=CH-CH=), stimmt mit Literatur^[61] überein

GC-MS m/z (%): 248 (100) [C₁₈H₁₉N] M⁺, 207 (40) [C₁₆H₁₄], 191 (25) [C₁₅H₁₂], 178 (25) [C₁₄H₁₀], 165 (25) [C₁₃H₁₀]

4-[bis(4-Methylphenyl)methyliden]piperidin (124)

2.41 g (8.7 mmol; 97% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 2.22 (6H, s, $-\text{CH}_3$), 2.24 (4H, t, $^3J=5.68$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2-$), 2.81 (4H, t, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2-$), 6.90 (4H, d, $^3J=7.88$, $-\text{C-CH=CH-C-CH}_3$), 6.99 (4H, d, $^3J=8.20$, $-\text{C-CH=CH-C-CH}_3$), stimmt mit Literatur^[61] überein

GC-MS m/z (%): 277 (65) [$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}$], 235 (45) [$\text{C}_{18}\text{H}_{18}$], 205 (25) [$\text{C}_{16}\text{H}_{14}$], 178 (15) [$\text{C}_{14}\text{H}_{11}$]

4-[bis(4-Difluorphenyl)methyliden]piperidin (125)

2.34 g (8.2 mmol; 91% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 2.08 (1H, s, $-\text{NH}$), 2.30 (4H, t, $^3J=5.68$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2-$), 2.91 (4H, t, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2-$), 6.97 (4H, t, $^3J=7.25$, $-\text{C-CH=CH-CF}$), 7.02-7.08 (4H, m, $-\text{C-CH=CH-CF}$)

GC-MS: M/z (%): 285 (100) [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NF}_2$] M^+ , 243 (60) [$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_2$], 227 (30) [$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NF}$], 214 (20) [$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NF}$], 201 (30) [$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_2$], 183 (8) [$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}$]

5.34 4- Benzhydrylpiperidine 126-128^[63]

In einen 100 ml Einhalskolben mit Rückflusskühler und Abgang zur Stickstoff-/Vakuuminlinie werden 5 mmol der 4-(Diphenylmethyliden)piperidine **123**, **124** oder **125** und 1.26 g (10 mmol) Iod eingewogen und in 50 ml Eisessig gelöst. Nach der Zugabe von 1 ml (9.7 mmol) Unterphosphoriger Säure (50% in Wasser) wird die rote Lösung 3 Tage unter Stickstoff zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf RT wird die Reaktionslösung mit 20%-iger Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt und dreimal mit je 100 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Die so gewonnenen Produkte werden ohne weitere Reinigung verwendet.

4-Benzhydrylpiperidin (126)

1.26 g (5 mmol; 100% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.10 (2H, dq, $^3J=12.29$ und 4.10 , $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(ax)}$), 1.55 (2H, d, $^3J=12.93$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-(eq)}$), 2.17-2.26 (2H, m, $-\text{NH}$ und $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 2.57 (2H, t, $^3J=11.98$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3.02 (2H, d, $^3J=12.30$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3.51 (1H, d, $^3J=11.03$, Ph-CH-Ph), 7.15 (2H, t, $^3J=6.62$, $-\text{CH-C=CH-CH=CH-}$), 7.23-7.31 (8H, m, $-\text{CH-C=CH-CH=CH-}$), stimmt mit Literatur^[61] überein

GC-MS m/z (%): 251 (35) $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}] \text{M}^+$, 194 (10) $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}]$, 84 (100) $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}]$

4-[bis(4-Methylphenyl)methyl]piperidin (127)

1.39 g (5 mmol; 100% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.09 (2H, dq, $^3J=12.29_{\text{(ax)}}$ und $4.41_{\text{(eq)}}$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 1.58 (2H, d, $^3J=13.24$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.14-2.22 (1H, m, $-\text{NH}$), 2.28 (6H, s, $-\text{CH}_3$), 2.31-2.42 (1H, m, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 2.58 (2H, dt, $^3J=12.29_{\text{(ax)}}$ und $2.21_{\text{(eq)}}$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3.03 (2H, d, $^3J=12.30$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3.45 (1H, d, $^3J=11.03$, Ph-CH-Ph), 7.08 (4H, d, $^3J=7.88$, $-\text{CH-C=CH-CH=C-CH}_3$), 7.18 (4H, d, $^3J=7.88$, $-\text{CH-C=CH-CH=C-CH}_3$), stimmt mit Literatur^[61] überein

GC-MS m/z (%): 279 (30) $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}] \text{M}^+$, 222 (10) $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}]$, 195 (50) $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}]$, 180 (15) $[\text{C}_{14}\text{H}_{12}]$, 84 (100) $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}]$

4-[bis(4-Fluorophenyl)methyl]piperidin (128)

1.44 g (5 mmol; 100% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.06 (2H, dq, $^3J=11.98_{\text{(ax)}}$ und $4.41_{\text{(eq)}}$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 1.52 (2H, d, $^3J=13.24$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 1.74 (1H, s, $-\text{NH}$), 2.11 (1H, tt, $^3J=11.03_{\text{(ax)}}$ und $3.47_{\text{(eq)}}$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$), 2.56 (2H, dt, $^3J=12.29_{\text{(ax)}}$ und $2.21_{\text{(eq)}}$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3.03 (2H, d, $^3J=12.30$, $-\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3.48 (1H, d, $^3J=11.03$, Ph-CH-Ph), 6.92-6.99 (4H, m, $-\text{CH-C=CH-CH=C-CH}_3$), 7.17-7.22 (4H, m, $-\text{CH-C=CH-CH=C-CH}_3$), stimmt mit Literatur^[61] überein

GC-MS m/z (%): 287 (40) $[\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NF}_2]$, 242 (5) $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NF}]$, 230 (5) $[\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NF}]$, 203 (17) $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_2]$, 193 (10) $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NF}]$, 183 (15) $[\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}]$, 109 (10) $[\text{C}_7\text{H}_5\text{F}]$, 84 (100) $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}]$, 56 (25) $[\text{C}_3\text{H}_2\text{F}]$

5.35 Allgemeine Synthesevorschrift zur Herstellung der Wirkstoffe 1 und 133-158^[43]

In einen 25 ml Einhalskolben werden 100 mg (0.5 mmol) 5-[(2*R*)-Oxiranylmethoxy]chinolin (**33**) und 0.5 mmol der Piperazinkomponente **40-42**, **130-132** oder Piperidinkomponente **68-73**, **97**, **98**, **100-103**, **123-128** oder 1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decan (**129**) eingewogen und in 10 ml Ethanol gelöst. Nachdem die Reaktionslösung 3 Stunden zum Rückfluss erhitzt wurde, wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand säulen-chromatographisch (Laumittel: Chloroform/Methanol 10:1 oder 20:1) gereinigt. Man erhält die Wirkstoffe als weiße bis gelbliche Feststoffe bzw. ölige Substanzen.

(2*R*)-anti-1-[4-(10.11-Difluoromethano-10.11-dihydro-5*H*-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-yl)-piperazin-1-yl]-3-chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (Zosuquidar) (**1**)^[43]

169 mg (0.32 mmol; 68% d. Th.)

$[\alpha]_{20}^D = -6.9^\circ$ (c=1 EtOH)

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 2.35-2.81 (10H, m, **Piperazin** und N-CH₂-C(-OH)-), 3.20 (2H, d, ³J= 12.30, -CF₂-CH-), 3.95 (1H, s, Ph-CH-Ph), 4.11-4.21 (2H, m, -O-CH₂-CH(OH)-), 4.25 (2H, m, -O-CH₂-CH(OH)-), 6.79 (1H, d, ³J=7.57, -O-C=CH-CH=CH), 7.11-7.18 (4H, m, O=C-CH=CH-CH=CH-), 7.21 (2H, tt, ³J= 6.94, ⁴J= 6.94, O=C-CH=CH-CH=CH-), 7.24-7.28 (2H, m, O=C-CH=CH-CH=CH-), 7.34-7.38 (1H, m, -CH-C=CH-CH=CH-), 7.58 (1H, t, ³J=8.20, -N-CH=CH-CH-), 7.70 (1H, d, ³J=8.51, -N-C=CH-CH=CH-), 8.55-8.59 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 8.89 (1H, dd, ³J=4.10, ⁴J=1.89, -N-CH=CH-CH-)

ESI-MS m/z (%): 528 (65) [C₃₂H₃₁N₃O₂F₂] M⁺+H, 383 (14) [C₂₃H₂₅N₂OF₂], 241 (100) [C₁₆H₁₁F₂], 221 (20) [C₁₆H₁₁F], 143 (13) [C₉H₆NO]

(2*R*)-1-[4-(Diphenylmethyl)piperazin-1-yl]-3-(chinolin-5-yloxy)propan-2-ol (**133**)^[22]

220 mg (0.48 mmol; 97% d. Th.)

$[\alpha]_{20}^D = -8.8^\circ$ (c=1 EtOH)

R_f: 0.57

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.24-2.62 (8H, m, Piperazin), 2.68 (2H, br. s, -N-CH₂-CH(-OH)-), 4.02-4.11 (2H, m, -O-CH₂-CH(OH)-), 4.12-4.20 (2H, m, -O-CH₂-CH(OH)- und Ph-CH-Ph), 6.77 (1H, d, ³J=7.88, -O-C=CH-CH=CH), 7.10 (2H, dt, ³J=7.25, ⁴J=1.26,

-CH-C=CH-CH=CH-), 7.16-7.22 (4H, m, -CH-C=CH-CH=CH-), 7.25-7.28 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.34 (d, 4H, $^3J=8.20$, -CH-C=CH-CH=CH-), 7.41 (1H, t, $^3J=7.88$, -N-CH=CH-CH-), 7.62 (1H, d, $^3J=8.51$, -N-C=CH-CH=CH-), 8.45-8.51 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 8.80 (1H, dd, $^3J=4.10$, $^4J=1.58$, -N-CH=CH-CH-)

EI-MS m/z (%): 453 (17) [C₂₉H₃₁N₃O₂] M⁺, 376 (1) [C₂₃H₂₆N₃O₂], 291 (4) [C₂₀H₂₄N₂], 265 (32) [C₁₈H₂₁N₂], 231 (5) [C₁₄H₂₀N₂O], 208 (8) [C₁₅H₁₅N], 167 (100) [C₁₃H₁₁], 145 (10) [C₉H₆NO], 128 (6) [C₉H₆N], 99 (9) [C₅H₁₀N₂], 83 (10) [C₄H₈N₂], 58 (8) [C₃H₆O]

(2*R*)-1-{4-[bis(4-Methylphenyl)methyl]piperazin-1-yl}-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (134)^[22]

202 mg (0.42 mmol; 84% d. Th.) $[\alpha]_{20}^D = -8.7^\circ$ (c=1 EtOH) R_f: 0.56

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.28 (6H, s, -CH₃), 2.35-2.70 (8H, m, Piperazin), 2.75 (2H, br. s, -N-CH₂-CH(-OH)-), 4.11-4.26 (3H, m, -O-CH₂-CH(OH)- und Ph-CH-Ph), 4.22 (1H, sex., -O-CH₂-CH(OH)-), 6.87 (1H, d, $^3J=7.88$, -O-C=CH-CH=CH), 7.08 (4H, d, $^3J=7.25$, -CH-C=CH-CH=C-CH₃), 7.30 (4H, dd, $^3J=8.20$, $^4J=1.58$, -CH-C=CH-CH=C-CH₃), 7.35-7.39 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.59 (1H, t, $^3J=7.88$, -N-CH=CH-CH-), 7.70 (1H, d, $^3J=8.51$, -N-C=CH-CH=CH-), 8.57-8.60 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 8.90 (1H, dd, $^3J=4.10$, $^4J=1.58$, -N-CH=CH-CH-)

EI-MS m/z (%): 481 (15) [C₃₁H₃₅N₃O₂] M⁺, 390 (1) [C₂₄H₂₈N₃O₂], 337 (4) [C₂₂H₂₉N₂O], 294 (8) [C₂₀H₂₅N₂], 286 (10) [C₁₆H₂₀N₃O₂], 236 (11) [C₁₇H₁₉N], 195 (100) [C₁₅H₁₅], 180 (10) [C₁₄H₁₂], 145 (5) [C₉H₆NO], 128 (6) [C₉H₆N], 99 (12) [C₅H₁₀N₂], 83 (3) [C₄H₈N₂], 58 (7) [C₃H₆O]

(2*R*)-1-{4-[bis(4-Fluorophenyl)methyl]piperazin-1-yl}-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (135)^[22]

190 mg (0.39 mmol; 78% d. Th.) $[\alpha]_{20}^D = -8.4^\circ$ (c=1 EtOH) R_f: 0.46

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.25-2.69 (8H, m, Piperazin), 2.73 (2H, br. s, -N-CH₂-CH(-OH)-), 4.11-4.19 (2H, m, -O-CH₂-CH(OH)-), 4.19-4.26 (2H, m, -O-CH₂-CH(OH)- und Ph-CH-Ph), 6.85 (1H, d, $^3J=7.88$, -O-C=CH-CH=CH), 6.97 (4H, dt, $^3J=8.51$, $^4J=1.26$, -CH-C=CH-CH=C-F), 7.30-7.38 (5H, m, -CH-C=CH-CH=C-F und -N-C=CH-CH=CH-), 7.57 (1H, t, $^3J=8.20$, -N-CH=CH-CH-), 7.70 (1H, d, $^3J=8.51$, -N-C=CH-

CH=CH-), 8.65 (1H, dd, $^3J=8.51$, $^4J=1.26$, -N-CH=CH-CH-), 8.88 (1H, dd, $^3J=4.10$, $^4J=1.58$, -N-CH=CH-CH-)

EI-MS m/z (%): 489 (15) [C₂₉H₂₉N₃O₂F₂] M⁺, 345 (2) [C₂₀H₂₃N₂OF₂], 301 (23) [C₁₈H₁₉N₂F₂], 286 (4) [C₁₇H₁₇N₂F₂], 273 (3) [C₁₆H₂₀N₂O₂], 231 (8) [C₁₄H₁₁NF₂], 203 (100) [C₁₂H₁₂NO₂], 183 (11) [C₁₃H₉F], 145 (9) [C₉H₆NO], 128 (4) [C₉H₆N], 99 (6) [C₅H₁₀N₂], 83 (12) [C₄H₈N₂], 58 (7) [C₃H₆O]

(2*R*)-1-(4-Phenylpiperazin-1-yl)-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (136)

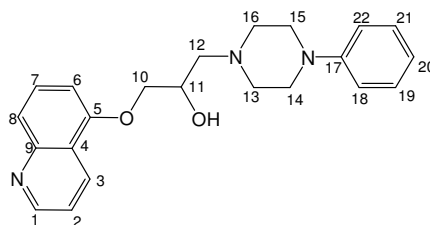
96 mg (0.27 mmol; 53% d. Th.)

Smp.: 139.2-140.1 °C

$[\alpha]_{20}^D = -10.1^\circ$ (c=1 EtOH); R_f: 0.55

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.64-2.52 (4H, m, -CH₂-N-CH₂-CH₂-), 2.71-2.77 (2H, m, -O-CH₂-CH(-OH)-CH₂-), 3.07-3.16 (4H, m, -CH₂-N-CH₂-CH₂-), 4.04-4.12 (2H, m, -O-CH₂-), 4.20 (1H, sex., -O-CH₂-CH(OH)-), 6.74-6.77 (2H, m, HC=CH-CH=C- und -O-C=CH-CH=CH-), 6.81-6.84 (2H, m, H₃C-C=CH-CH=C-), 7.15-7.19 (2H, m, HC=CH-CH=C-), 7.22-7.25 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 7.47 (1H, t, $^3J=7.88$, -N-C=CH-CH=CH-), 7.62 (1H, d, $^3J=8.51$, -N-C=CH-CH-), 8.46-8.49 (1H, m, -N=CH-CH=CH-), 8.77 (1H, dd, $^3J=4.41$, $^4J=1.89$, -N-CH=CH-CH-)

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): 49.67 (14, 15), 53.85 (13, 16), 58.43 (12), 66.17 (11), 71.35 (10), 105.77 (6), 116.57 (18, 22), 120.35 (4), 120.66 (20), 121.27 (2), 122.15 (8), 129.58 (20), 131.34 (7), 149.34 (19, 21), 151.03 (17), 151.54 (1), 154.55 (5)



ESI-MS m/z (%): 364 (64) [C₂₂H₂₅N₃O₂] M⁺+H, 248 (9) [C₁₄H₁₉N₂O₂], 219 (100) [C₁₃H₁₉N₂O], 175 (16) [C₁₁H₁₅N₂]

IR (cm⁻¹)_(KBr): 3373, 2975, 2825, 1591, 1503, 1454, 1269, 1097, 795, 756, 686

HR-MS: berechnet: 264.2013 gefunden: 364.2020

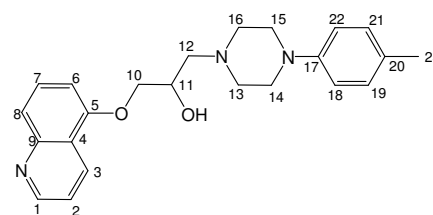
(2*R*)-1-[4-(4-Methylphenyl)piperazin-1-yl]-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (137)

117 mg (0.31 mmol; 62% d. Th.)

Smp.: 118.2-118.6 °C

 $[\alpha]_{20}^D = -11.1^\circ$ (c=1 EtOH); R_f : 0.49

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 2.27 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2.61-2.75 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.81-2.88 (2H, m, $-\text{O-CH}_2\text{-CH(-OH)-CH}_2\text{-}$), 3.11-3.22 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 4.14-4.21 (2H, m, $-\text{O-CH}_2\text{-}$), 4.14-4.21 (1H, sex., $-\text{O-CH}_2\text{-CH(OH)-}$), 6.82-6.87 (3H, m, $\text{H}_3\text{C-C=CH-CH=C-}$ und $-\text{O-C=CH-CH=CH-}$), 7.08 (2H, d, $^3J=7.88$ $\text{H}_3\text{C-C=CH-CH=C-}$), 7.32-7.36 (1H, m, $-\text{N-CH=CH-CH-}$), 7.58 (1H, t, $^3J=7.88$, $-\text{N-C=CH-CH=CH-}$), 7.71 (1H, d, $^3J=8.51$, $-\text{N-C=CH-CH-}$), 8.58 (1H, d, $^3J=8.51$, $-\text{N=CH-CH=CH-}$), 8.87 (1H, dd, $^3J=4.41$, $^4J=1.89$, $-\text{N-CH=CH-CH-}$)



$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 20.88 (23), 50.24 (14, 15), 53.88 (13, 16), 58.44 (12), 66.14 (11), 71.35 (10), 105.77 (6), 116.91 (18, 22), 120.65 (4), 121.27 (2), 122.13 (8), 129.87 (20), 130.10 (7), 131.36 (19, 21), 149.32 (17), 151.01 (1), 154.56 (5),

ESI-MS m/z (%): 378 (34) [$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$] $\text{M}^+\text{+H}$, 233 (100) [$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$], 189 (47) [$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2$], 174 (21) [$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2$], 146 (37) [$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$], 117 (18) [$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}$]

IR (cm^{-1})_(KBr): 3283, 2920, 2832, 1589, 1515, 1286, 1234, 1089, 798 HR-MS: berechnet: 378.2168 gefunden: 378.2176

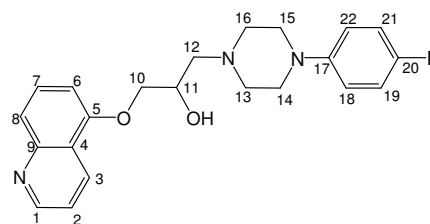
(2*R*)-1-[4-(4-Fluorophenyl)piperazin-1-yl]-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (138)

137 mg (0.36 mmol; 71% d. Th.)

 $[\alpha]_{20}^D = -11.6^\circ$ (c=1 EtOH) R_f : 0.51

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 2.26-2.70 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 2.81-2.87 (2H, m, $-\text{O-CH}_2\text{-CH(-OH)-CH}_2\text{-}$), 3.07-3.17 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 4.13-4.21 (2H, m, $-\text{O-CH}_2\text{-}$), 4.25-4.31 (1H, m, $-\text{O-CH}_2\text{-CH(OH)-}$), 6.83-6.87 (3H, m, F-C=CH-CH=C- und $-\text{O-C=CH-CH=CH-}$), 6.92-6.97 (2H, m, F-C=CH-CH=C-), 7.31-7.35 (1H, m, $-\text{N-CH=CH-CH-}$), 7.56 (1H, t, $^3J=7.88$, $-\text{N-C=CH-CH=CH-}$), 7.60 (1H, d, $^3J=8.51$, $-\text{N-C=CH-CH-}$), 8.55-8.58 (1H, m, $-\text{N=CH-CH=CH-}$), 8.86 (1H, dd, $^3J=4.41$, $^4J=1.89$, $-\text{N-CH=CH-CH-}$)

^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3): 50.72 (14, 15), 53.8 (13, 16), 61.11 (12), 65.99 (11), 71.21 (10), 105.74 (6), 115.90 (19, 21), 116.08 (18, 22), 118.39 (4), 120.68 (2), 122.37 (8), 129.78 (7), 131.19 (3), 148.19 (1), 149.45 (17), 151.14 (9), 154.52 (20), 156.53 (5)



ESI-MS m/z (%): 382 (34) [$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$] $\text{M}^+ + \text{H}$, 272 (34) [$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$], 237 (100) [$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OF}$], 193 (30) [$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{F}$], 157 (16) [$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{NO}$], 150 (13) [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NF}$], 122 (10) [$\text{C}_7\text{H}_6\text{NF}$], 117 (7) [$\text{C}_8\text{H}_6\text{N}$], 85 (5) [$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2$]

IR (cm^{-1})_(KBr): 3414, 2945, 2844, 1588, 1508, 1268, 1230, 1146, 1105, 810, 716

HR-MS: berechnet: 382.1919 gefunden: 382.1925

(2*R*)-1-[4-(Diphenylmethyliden)piperidin-1-yl]-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (139)

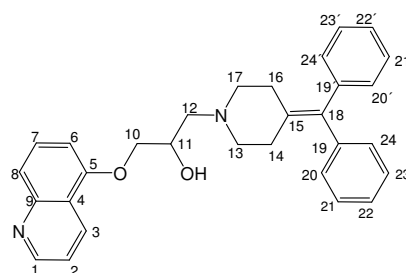
153 mg (0.34 mmol; 68% d. Th.)

$[\alpha]_{20}^D = -8^\circ$ ($c=1$ EtOH)

R_f : 0.66

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): 2.39-2.49 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.52-2.58 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.61-2.70 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.74-2.80 (2H, m, -N-CH₂-CH(-OH)-), 4.13-4.21 (2H, m, -O-CH₂-CH(-OH)-), 4.27 (1H, sex., $^3J=4.73$, -O-CH₂-CH(OH)-), 6.86 (1H, d, $^3J=7.57$, -O-C=CH-CH=CH-), 7.13 (4H, dd, $^3J=8.20$, $^4J=1.26$, -CH=CH-CH=C- (Phenyl)), 7.21 (2H, tt, $^3J=8.20$, $^4J=1.26$, -CH=CH-CH=C- (Phenyl)), 7.29 (4H, t, $^3J=7.57$, -CH-C=CH-CH=C- (Phenyl)), 7.33-7.37 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.58 (1H, t, $^3J=7.88$, -N-CH=CH-CH-), 7.71 (1H, d, $^3J=8.51$, -N-C=CH-CH=CH-), 8.56-8.60 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 8.88 (1H, dd, $^3J=4.10$, $^4J=1.89$, -N-CH=CH-CH-)

^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3): 32.10 (14, 16), 55.98 (13, 17), 58.62 (12), 66.04 (11), 71.37 (10), 105.71 (6), 120.65 (4), 121.27 (8), 122.18 (2), 126.87 (20, 20'), 24, 24'), 128.47 (22, 22'), 129.83 (21, 21', 23, 23'), 130.66 (15), 131.32 (7), 135.67 (3), 136.88 (19, 19'), 142.73 (18), 149.38 (9), 151.06 (1), 154.58 (5)



ESI-MS m/z (%): 451 (100) [$\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$] M^+ , 306 (36) [$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}$], 290 (6) [$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}$], 262 (25) [$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}$]

(2*R*)-1-{4-[bis(4-Methylphenyl)methyliden]piperidin-1-yl}-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (140)

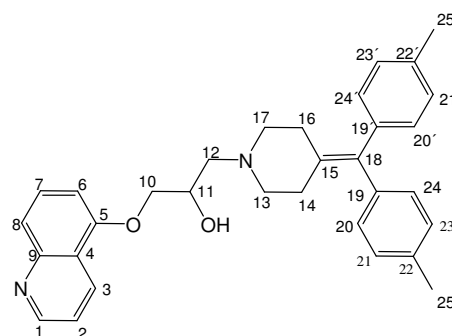
198 mg (0.42 mmol; 83% d. Th.)

$[\alpha]_{20}^D = -4^\circ$ (c=1 EtOH)

R_f: 0.37

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.32 (6H, s, -CH₃), 2.41-2.49 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.50-2.57 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.60-2.70 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.73-2.79 (2H, m, -N-CH₂-CH(-OH)-), 4.12-4.21 (2H, m, -O-CH₂-CH(-OH)-), 4.27 (1H, sex., ³J=4.73, -O-CH₂-CH(OH)-), 6.87 (1H, d, ³J=7.88, -O-C=CH-CH=CH-), 7.01 (4H, d, ³J=7.88, H₃C-C=CH-CH=C- (Phenyl)), 7.09 (4H, d, ³J=7.88, H₃C-C=CH-CH=C- (Phenyl)), 7.34-7.38 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.59 (1H, t, ³J=8.20, -N-CH=CH-CH-), 7.70 (1H, d, ³J=8.51, -N-C=CH-CH=CH-), 8.59 (1H, d, ³J=8.51, -N-CH=CH-CH-), 8.88 (1H, d, ³J=4.10, -N-CH=CH-CH-)

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): 21.56 (25, 25'), 32.31 (14, 16), 56.01 (13, 17), 58.62 (12), 66.01 (11), 71.35 (10), 105.72 (6), 120.65 (4), 121.38 (8), 122.13 (2), 129.12 (20, 20', 24, 24'), 129.85 (21, 21', 23, 23'), 130.66 (15), 131.37 (7), 134.34 (3), 136.38 (19, 19'), 136.65 (22, 22'), 139.99 (18), 149.34 (9), 151.06 (1), 154.85 (5)



ESI-MS m/z (%): 479 (100) [C₃₂H₃₄N₂O₂] M⁺+H, 334 (21) [C₂₃H₂₈NO], 318 (2) [C₂₂H₂₅NO], 190 (13) [C₂₁H₂₄N]

(2*R*)-1-{4-[bis(4-Fluorophenyl)methyliden]piperidin-1-yl}-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (141)

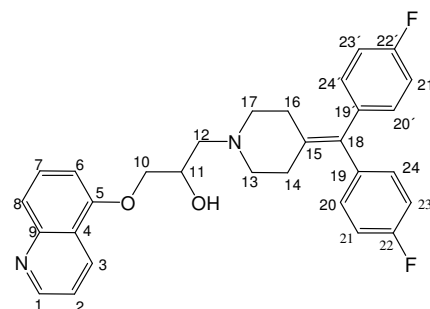
126 mg (0.26 mmol; 52% d. Th.)

$[\alpha]_{20}^D = -6.3^\circ$ (c=1 EtOH)

R_f: 0.44

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.34-2.47 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.51-2.59 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.60-2.71 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.72-2.80 (2H, m, -N-CH₂-CH(-OH)-), 4.12-4.21 (2H, m, -O-CH₂-CH(-OH)-), 4.26 (1H, sex., ³J=4.73, -O-CH₂-CH(OH)-), 6.86 (1H, d, ³J=7.88, -O-C=CH-CH=CH-), 6.94-7.02 (4H, m, F-C=CH-CH=C- (Phenyl)), 7.03-7.10 (4H, m, F-C=CH-CH=C- (Phenyl)), 7.32-7.36 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.58 (1H, t, ³J=7.88, -N-CH=CH-CH-), 7.70 (1H, d, ³J=8.51, -N-C=CH-CH=CH-), 8.57 (1H, d, ³J=8.51, -N-CH=CH-CH-), 8.87 (1H, dd, ³J=4.10, ⁴J=1.48, -N-CH=CH-CH-)

^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3): 31.09 (14, 16), 55.84, 61.04 (12), 66.08 (11), 71.31 (10), 105.71 (6), 115.42 (d, $^2J_{(\text{C},\text{F})} = 21.08$, 21, 21', 23, 23'), 120.64 (4), 121, 25 (2), 122.22 (8), 131.27 (15), 131.68 (d, $^3J_{(\text{C},\text{F})} = 8.25$, 20, 20', 24, 24'), 134.77 (7), 135.88 (3), 138.45 (d, $^3J_{(\text{C},\text{F})} = 3.67$, 19, 19'), 149.39 (18), 151.06 (9), 154.55 (1), 160.99 (5), 162.94 (22, 22')



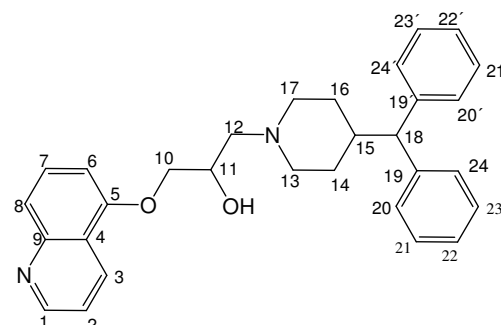
ESI-MS m/z (%): 487 (100) [$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_2$] $\text{M}^+ + \text{H}$, 342 (64) [$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NOF}_2$], 298 (27) [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NF}_2$]

(2R)-1-[4-(Diphenylmethyl)piperidin-1-yl]-3-(quinolin-5-yloxy)propan-2-ol (142)

208 mg (0.46 mmol; 92 % d. Th.) $[\alpha]_{20}^D = -6.3^\circ$ (c=1 EtOH) Smp.: 75.1-75.6

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.15-1.36 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 1.59 (2H, d, $^3J = 12.93$, -N-CH₂-CH₂-), 2.02 (1H, t, $^3J = 11.67$, -N-CH₂-CH₂-), 2.12-2.20 (1H, m, -N-CH₂-CH₂-CH-), 2.32 (1H, t, $^3J = 11.67$, -N-CH₂-CH₂-), 2.56 (1H, dd, $^3J = 12.29_{(\text{ax})}$, $^3J = 4.10_{(\text{eq})}$, -N-CH₂-CH₂-), 2.61 (1H, dd, $^3J = 12.61_{(\text{ax})}$ und 9.46_(eq), -N-CH₂-CH₂-), 2.84 (1H, d, $^3J = 12.29$, -N-CH₂-CH(-OH)), 3.02 (1H, d, $^3J = 11.67$, -N-CH₂-CH(-OH)), 3.52 (1H, d, $^3J = 10.72$, Ph-CH-Ph), 4.09-4.29 (3H, m, -O-CH₂-CH(-OH)-), 6.85 (1H, d, $^3J = 7.88$, -O-C=CH-CH=CH-), 7.13-7.18 (2H, m, -CH-C=CH-CH=CH- (Phenyl)), 7.26-7.32 (8H, m, -CH-C=CH-CH=CH- (Phenyl)), 7.34-7.39 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.57 (1H, t, $^3J = 8.2$, -N-CH=CH-CH-), 7.69 (1H, d, $^3J = 8.51$, -N-C=CH-CH=CH-), 8.57 (1H, dd, $^3J = 4.10$, $^4J = 1.26$, -N-CH=CH-CH-)

^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3): 31.72 (14, 16'), 39.88 (15), 53.15 (13, 17), 56.10 (18), 61.31 (12), 65.88 (11), 71.43 (10), 105.71 (6), 120.63 (4), 122.26 (8), 126.66 (22, 22'), 128.98 (20, 20'), 129.78 (21, 21'), 131.29 (7), 144.06 (19, 19'), 144.09 (3), 149.46 (9), 151.09 (1), 154.62 (5)



ESI-MS m/z (%): 453 (100) [$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$] $\text{M}^+ + \text{H}$, 386 (2) [$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$], 308 (17) [$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}$], 264 (6) [$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}$]

IR (cm^{-1})_(KBr): 2286, 3061, 3025, 2983, 1618, 1589, 1487, 1406, 1315, 1266, 1241, 1096, 1064, 798, 746, 704

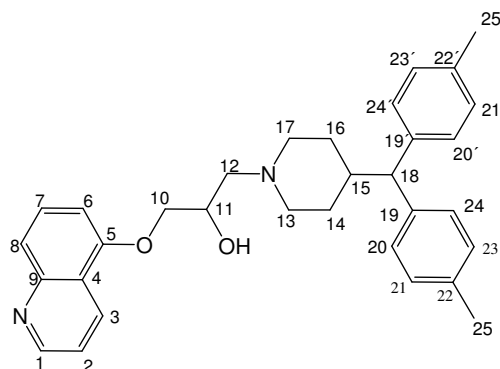
HR-MS: berechnet: 453.2529 gefunden: 453.2537

(2*R*)-1-{4-[bis(4-Methylphenyl)methyl]piperidin-1-yl}-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (143)

198 mg (0.41 mmol; 82 % d. Th.) $[\alpha]_{20}^D = -5.9^\circ$ (c=1 EtOH) Smp.: 78.2-78.9 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.14-1.38 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 1.61 (2H, d, $^3J=13.24$, 2H, -N-CH₂-CH₂-), 2.02 (1H, t, $^3J=11.67$, -N-CH₂-CH₂-), 1.97-2.09 (1H, m, -N-CH₂-CH₂-CH-), 2.09-2.16 (1H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.28 (6H, s, -CH₃), 2.54-2.64 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.84 (1H, d, $^3J=11.35$, -N-CH₂-CH(-OH)), 3.02 (1H, d, $^3J=10.72$, -N-CH₂-CH(-OH)), 3.45 (1H, d, $^3J=11.03$, Ph-CH-Ph), 4.1-4.24 (3H, m, -O-CH₂-CH(-OH)-), 6.87 (1H, d, $^3J=7.57$, -O-C=CH-CH=CH-), 7.08 (4H, d, $^3J=7.08$, -CH-C=CH-CH=C- (Phenyl)), 7.17 (4H, d, $^3J=7.88$, -CH-C=CH-CH=C- (Phenyl)), 7.34-7.39 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.59 (1H, t, $^3J=8.2$, -N-CH=CH-CH-), 7.71 (1H, d, $^3J=8.51$, -N-C=CH-CH=CH-), 8.59 (1H, d, $^3J=8.51$, -N-CH=CH-CH-), 8.89-8.92 (1H, m, -N-CH=CH-CH-)

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 21.39 (25,25'), 31.81 (14,16), 39.87 (15), 53.15 (13, 17), 56.15 (18), 58.39 (12), 61.29 (11), 65.85 (10), 71.46 (6), 105.69 (4), 120.62 (2), 121.29 (8), 122.28 (20, 20'), 128.20 (21, 21'), 129.66 (7), 131.29 (3), 136.01 (22, 22'), 141.85 (19, 19'), 149.49 (9), 151.12 (1), 154.64 (5)



ESI-MS m/z (%): 481 (100) $[\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2] \text{M}^+ + \text{H}$, 336 (3) $[\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}]$

IR (cm^{-1})_(KBr): 3369, 2939, 1580, 1265, 1094, 796

HR-MS: berechnet: 481.2850 gefunden: 481.2849

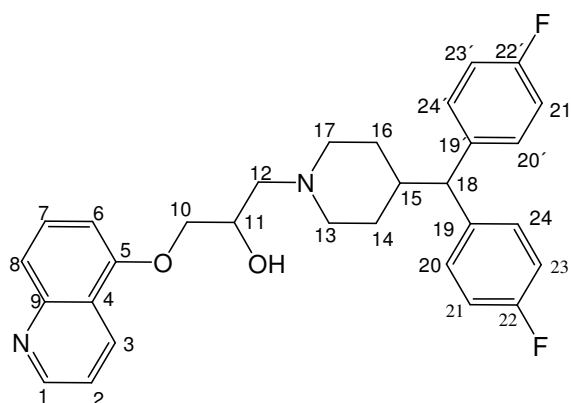
(2*R*)-1-{4-[bis(4-Fluorophenyl)methyl]piperidin-1-yl}-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (144)

204 mg (0.41 mmol; 82 % d. Th.) $[\alpha]_{20}^D = -8.6^\circ$ (c=1 EtOH) Smp.: 74.2-74.7 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3):

1.17-1.33 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 1.56 (2H, d, $^3J=13.24$, 2H, -N-CH₂-CH₂-), 1.98-2.10 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-) 2.31 (1H, dt, $^3J=11.67_{(\text{ax})}$ und $1.98_{(\text{eq})}$, -N-CH₂-CH₂-CH-), 2.55-2.65 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.85 (1H, d, $^3J=11.67$, -N-CH₂-CH(-OH)), 3.03 (1H, d, $^3J=11.98$, -N-CH₂-CH(-OH)), 3.50 (1H, d, $^3J=11.03$, Ph-CH-Ph), 4.10-4.24 (3H, m, -O-CH₂-CH(-OH)-), 6.86 (1H, d, $^3J=7.88$, -O-C=CH-CH=CH-), 6.97 (4H, d, $^3J=8.51$, -CH-C=CH-CH=C- (Phenyl)), 7.17-7.23 (4H, m, -CH-C=CH-CH=C- (Phenyl)), 7.34-7.38 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.59 (1H, t, $^3J=7.88$, -N-CH=CH-CH-), 7.70 (1H, d, $^3J=8.51$, -N-C=CH-CH=CH-), 8.56-8.59 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 8.89 (1H, dd, $^3J=4.10$, $^4J=1.89$, -N-CH=CH-CH-)

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 31.66 (14,16), 40.31 (15), 52.97 (13, 17), 56.02 (18), 57.57 (12), 61.22 (11), 65.85 (10), 71.34 (6), 105.68 (4), 115.96 (21, 21', 23, 23'), 120.62 (2), 121.25 (8), 122.31 (20, 20'), 129.60 (7), 129.66 (20, 20', 24, 24'), 131.29 (3), 129.57 (19, 19'), 149.47 (9), 151.13 (1), 154.58 (5), 160.83 (20, 20')



ESI-MS m/z (%): 489 (100) $[\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_2]^+ + \text{H}$, 411 (25) $[\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{F}_2]$, 344 (20) $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NOF}_2]$

IR (cm^{-1})_(KBr): 3406, 2940, 1589, 1507, 1467, 1407, 1267, 1224, 1157, 1095, 825, 798

HR-MS: berechnet: 489.2339 gefunden: 489.2348

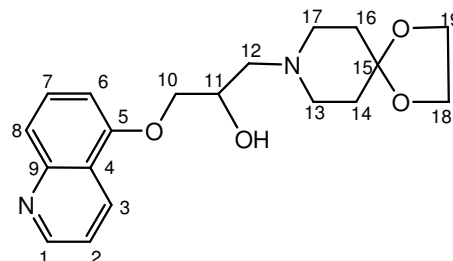
(2*R*)-1-(1,4-Dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (145)

144 mg (0.42 mmol; 83% d. Th.) $[\alpha]_{20}^D = -7.5^\circ$ (c=1 EtOH) R_f : 0.25

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.73-1.84 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.55-2.62 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.64-2.69 (2H, m, -N-CH₂-CH(-OH)-), 2.79-2.86 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 3.97 (4H, s, -O-CH₂-CH₂-), 4.13-4.26 (3H, m, -O-CH₂-CH(OH)-), 4.21-4.27 (3H, m,

-O-CH₂-CH(OH)-, 6.88 (1H, d, ³J=7.25, -O-C=CH-CH=CH), 7.35-7.39 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.60 (1H, t, ³J=8.20, -N-CH=CH-CH-), 7.70 (1H, d, ³J=8.51, -N-C=CH-CH=CH-), 8.56-8.59 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 8.85 (1H, dd, ³J=4.10, ⁴J=1.58, -N-CH=CH-CH-)

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): 35.35 (14, 16), 52.04 (13, 17), 60.62 (12), 64.62 (18, 19), 66.09 (11), 71.27 (10), 105.67 (15), 107.32 (6), 120.64 (4), 121.26 (8), 122.31 (2), 129.73 (7), 131.19 (3), 149.48 (9), 151.11 (1), 154.57 (5)



ESI-MS m/z: 345 (100) [C₁₉H₂₄N₂O₄] M⁺+H, 200

(28) [C₁₀H₁₈NO₃], 188 (9) [C₁₁H₁₀NO₂], 156 (12) [C₈H₁₄NO₂]

IR (cm⁻¹)_(Film): 3415, 2952, 2819, 1589, 1470, 1267, 1145, 1094, 798

HR-MS: berechnet: 345.1802 gefunden: 345.1809

(2R)-1-(1,5-dioxa-9-azaspiro[5.5]decan-9-yl)-3-(quinolin-5-yloxy)propan-2-ol (146)

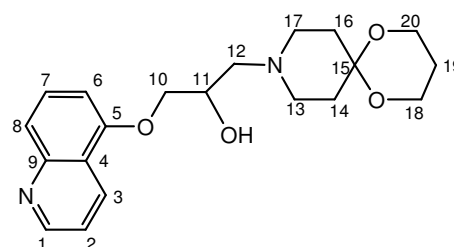
143 mg (0.4 mmol; 79% d. Th.)

[α]_D²⁰ = -6.8° (c=1 EtOH)

R_f: 0.14

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.69 (2H, quin., ³J=5.39, -O-CH₂-CH₂-), 1.94 (4H, s, -N-CH₂-CH₂-), 2.48-2.56 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.62-2.68 (2H, m, -N-CH₂-CH(OH)-), 2.70-2.77 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 3.87 (4H, t, ³J=5.68, -O-CH₂-CH₂-), 4.08-4.18 (2H, m, -O-CH₂-CH(OH)-), 4.21-4.27 (1H, m, -O-CH₂-CH(OH)-), 6.83 (1H, d, ³J=7.57, -O-C=CH-CH=CH), 7.31-7.35 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.55 (1H, t, ³J=8.20, -N-CH=CH-CH-), 7.66 (1H, d, ³J=8.51, -N-C=CH-CH=CH-), 8.52-8.56 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 8.85 (1H, dd, ³J=4.10, ⁴J=1.58, -N-CH=CH-CH-)

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): 26.00 (19), 33.29 (14, 16), 50.59 (13, 17), 58.71 (12), 60.59 (18, 20), 65.98 (11), 71.29 (10), 96.44 (15), 105.66 (6), 120.65 (4), 121.27 (8), 122.31 (2), 129.75 (7), 131.21 (3), 149.49 (9), 151.14 (1), 154.58 (5)



ESI-MS m/z: 359 (100) [C₂₀H₂₆N₂O₄] M⁺+H, 231 (7) [C₁₁H₂₀NO₄], 214 (23) [C₁₁H₂₀NO₃], 188 (9) [C₁₁H₁₀NO₂], 156 (12) [C₈H₁₄NO₂]

IR (cm⁻¹)_(Film): 3375, 2961, 2871, 2823, 1619, 1598, 1470, 1267, 1145, 1099, 1059, 799, 754

HR-MS: berechnet: 359.1965 gefunden: 359.1964

(2*R*)-1-(7,12-Dioxa-3-azaspiro[5.6]decan-3-yl)-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (147)

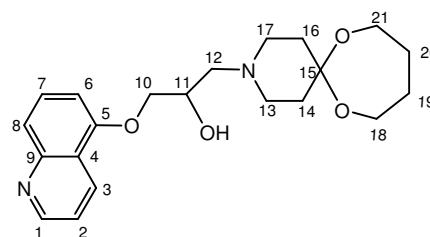
143 mg (0.39 mmol; 77% d. Th.)

$[\alpha]_{20}^D = -5.7^\circ$ (c=1 EtOH)

R_f: 0.34

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.58 (4H, s, -O-CH₂-CH₂-), 1.47-1.85 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.52-2.60 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.64-2.71 (2H, m, -N-CH₂-CH(-OH)-), 2.73-2.80 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 3.67 (4H, s, -O-CH₂-CH₂-), 4.08-4.19 (2H, m, -O-CH₂-CH(OH)-), 4.23-4.29 (1H, m, -O-CH₂-CH(OH)-), 6.83 (1H, d, ³J=7.88, -O-C=CH-CH=CH), 7.31-7.35 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.56 (1H, t, ³J=8.20, -N-CH=CH-CH-), 7.67 (1H, d, ³J=8.51, -N-C=CH-CH=CH-), 8.53-8.56 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 8.86 (1H, dd, ³J=4.10, ⁴J=1.58, -N-CH=CH-CH-)

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): 30.04 (19, 20), 34.26 (14, 16), 51.34 (13, 17), 58.47 (12), 62.13 (18, 21), 66.11 (11), 71.33 (10), 99.58 (15), 105.66 (6), 120.59 (4), 121.24 (8), 122.10 (2), 129.78 (7), 131.31 (3), 149.34 (9), 150.99 (1), 154.56 (5)



ESI-MS m/z (%): 373 (100) [C₂₁H₂₈N₂O₄] M⁺, 301 (17) [C₁₇H₂₀N₂O₃], 283 (2) [C₁₇H₂₀N₂O₂], 231 (4) [C₁₃H₁₄N₂O₂], 228 (9) [C₁₂H₂₂NO₃], 188 (2) [C₁₁H₁₀NO₂], 156 (28) [C₈H₁₄NO₂]

IR (cm⁻¹)_(Film): 3362, 2941, 1619, 1589, 1469, 1407, 1364, 1315, 1267, 1144, 1099, 1061, 799, 754

HR-MS: berechnet: 373.2116 gefunden: 373.2122

(2*R*)-1-(2,3-Dimethyl-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (148) (Diastereomerengemisch)

182 mg (0.49 mmol; 98% d. Th.)

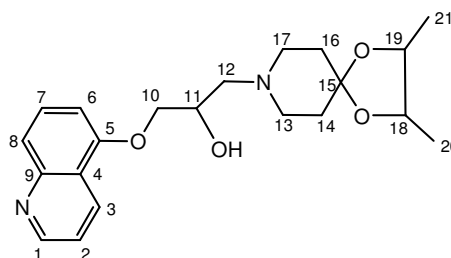
$[\alpha]_{20}^D = -6.8^\circ$ (c=1 EtOH)

R_f: 0.27

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.07 (6H, d, ³J=8.51, -CH₃), 1.64-1.79 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.43-2.60 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.66-2.79 (2H, m, -N-CH₂-CH(-OH)-), 4.03-4.19 (5H, m, -O-CH₂-CH(OH)- und -O-CH(-CH₃)), 6.78 (1H, d, ³J=7.88, -O-C=CH-CH=CH), 7.25-7.29 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.50 (1H, t, ³J=8.20, -N-CH=CH-CH-)

CH-), 7.61 (1H, d, $^3J=8.51$, -N-C=CH-CH=CH-), 8.47-8.50 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 8.81 (1H, dd, $^3J=4.41$, $^4J=1.89$, -N-CH=CH-CH-)

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 15.99 (20, 21), 35.37 (14, 16), 38.29 (13, 17), 60.96 (12), 66.10 (11), 71.31 (10), 74.11 (18, 19), 105.68 (15), 105.99 (6), 120.60 (4), 121.36 (8), 122.18 (2), 129.76 (7), 131.24 (3), 149.40 (9), 151.04 (1), 154.56 (5)



ESI-MS m/z (%): 373 (100) $[\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4]^+ \text{M}^+$, 301 (9) $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3]$, 228 (19) $[\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3]$, 184 (5) $[\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_2]$, 156 (33) $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2]$

IR (cm^{-1})_(Film): 3370, 2930, 2819, 1619, 1598, 1470, 1377, 1311, 1266, 1204, 1096, 941, 798, 753

HR-MS: berechnet: 373.2116 gefunden: 373.2122

(2R)-1-(8,11-Diphenyl-7,12-dioxaspiro[5.6]decan-3-yl)-3-(chinolin-5-yloxy)propan-2-ol (149) (Diastereomerengemisch)

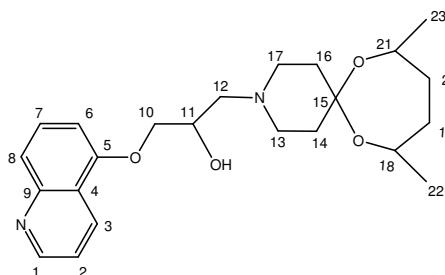
122 mg (0.31 mmol; 61% d. Th.)

$[\alpha]_{20}^D = -5.3^\circ$ (c=1 EtOH)

R_f : 0.36

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.11-1.24 (8H, m, -CH₃ je 1H -O-CH₂-CH₂-), 1.50-1.59 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.50 (2H, br. s, -N-CH₂-CH₂-), 2.57-2.63 (2H, m, -N-CH₂-CH(OH)-), 2.86-2.76 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 3.91-3.99 (2H, m, -O-CH-), 4.04-4.24 (4H, m, -O-CH₂-CH(OH)-), 6.83 (1H, d, $^3J=7.88$, -O-C=CH-CH=CH), 7.30-7.34 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.53-7.57 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 7.66 (1H, d, $^3J=8.51$, -N-C=CH-CH=CH-), 8.53-8.57 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 8.85 (1H, dd, $^3J=4.41$, $^4J=1.89$, -N-CH=CH-CH-)

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 22.30 (22, 23), 32.51 (19, 20), 36.59 (14, 16), 51.63 (13, 17), 58.48 (12), 65.98 (18, 21), 68.09 (11), 71.39 (10), 99.49 (15), 105.66 (6), 120.59 (4), 121.25 (8), 122.13 (2), 129.78 (7), 131.31 (3), 149.37 (9), 151.01 (1), 154.58 (5)



ESI-MS m/z (%): 401 (100) $[\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4]^+ \text{M}^+ + \text{H}$, 301 (67) $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3]$, 256 (15) $[\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{NO}_3]$, 231 (6) $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2]$, 156 (6) $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_2]$

IR (cm^{-1})_(Film): 3362, 2967, 2930, 2812, 1589, 1496, 1375, 1266, 1092, 797, 754

HR-MS: berechnet: 401.2435 gefunden: 401.2433

(2*R*)-1-((2*R*,3*S*)-Diphenyl-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (150)

143 mg (0.29 mmol; 58% d. Th.)

$[\alpha]_{20}^D = -2.5^\circ$ (c=1 EtOH)

R_f: 0.42

und

(2*R*)-1-((2*R*,3*R*)-2,3-Diphenyl-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (151)

205 mg (0.42 mmol; 83% d. Th.)

$[\alpha]_{20}^D = -30.7^\circ$ (c=1 EtOH)

R_f: 0.44

Smp.: 73.1-73.6 °C

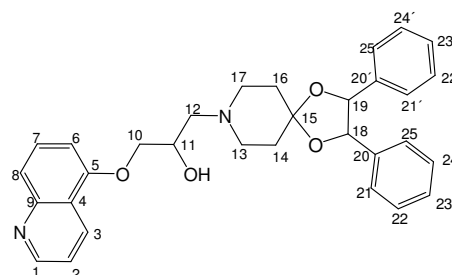
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.08-2.16 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.68-2.80 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.95-3.03 (2H, m, -N-CH₂-CH(-OH)-), 4.14-4.28 (2H, m, -O-CH₂-CH(-OH)-), 4.29 (1H, sex., ³J=4.73, -O-CH₂-CH(OH)-), 4.78 (2H, s, -O-CH-CH-O-), 6.87 (1H, d, ³J=7.57, -O-C=CH-CH=CH-), 7.21-7.24 (4H, m, CH-C=CH-CH=CH- (Phenyl)), 7.29-7.40 (7H, m, CH-C=CH-CH=CH-, CH-C=CH-CH=CH- (Phenyl) und -N-C=CH-CH=CH-), 7.59 (1H, t, ³J=8.20, -N-CH=CH-CH-), 7.71 (1H, d, ³J=8.51, -N-C=CH-CH=CH-), 8.57-8.61 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 8.88 (1H, dd, ³J=4.10, ⁴J=1.58, -N-CH=CH-CH-)

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): 36.75 (14, 16), 51.92 (13, 17), 60.71 (12), 66.13 (11), 71.24 (10), 85.68 (18, 19), 105.73 (6), 120.68 (4), 121.27 (8), 122.26 (2), 127.12 (21, 21', 25, 25'), 127.45 (23, 23'), 128.44 (22, 22', 24, 24'), 129.81 (15), 131.32 (7), 136.95 (3), 140.68 (20, 20'), 149.42 (9), 151.10 (1), 154.55 (5)

ESI-MS m/z (%): 497 (100) [C₃₁H₃₂N₂O₄] M⁺+H, 352 (5) [C₂₂H₂₆NO₃], 301 (25) [C₁₇H₂₀N₂O₃], 283 (2) [C₁₇H₂₀N₂O₂]

IR (cm⁻¹)_(KBr): 3388, 2926, 2805, 1618, 1589, 1578, 1450, 1409, 1304, 1267, 1145, 1097, 1007, 797, 743, 705

HR-MS: berechnet: 479.2340 gefunden: 479.2435



(2*R*)-1-(1,5-Dithia-9-azaspiro[5.5]decan-9-yl)-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (152)

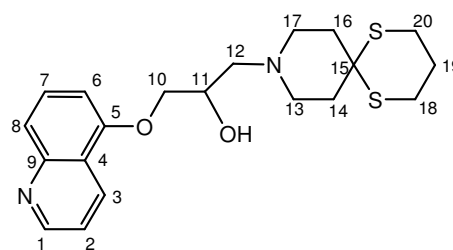
58 mg (0.15 mmol; 29% d. Th.)

$[\alpha]_{20}^D = -10.1^\circ$ (c=1 EtOH)

R_f: 0.53

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1.95-2.01 (2H, m, -S-CH₂-CH₂-), 2.07-2.19 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.56-2.69 (4H, m, -S-CH₂-CH₂-), 2.76-2.86 (6H, m, -N-CH₂-CH(-OH)- und -N-CH₂-CH₂-), 4.09-4.14 (1H, m, -O-CH₂-CH(OH)-), 4.15-4.25 (2H, m, -O-CH₂-CH(-OH)-), 6.85 (1H, d, ³J=7.57, -O-C=CH-CH=CH-), 7.31-7.37 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.57 (1H, t, ³J=8.51, -N-CH=CH-CH-), 7.68 (1H, d, ³J=8.51, -N-C=CH-CH=CH-), 8.53-8.57 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 8.87 (1H, dd, ³J=4.41, ⁴J=1.89, -N-CH=CH-CH-)

¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): 26.22 (19), 26.30 (18, 20), 37.99 (14, 16), 48.35 (13, 17), 49.84 (15), 60.97 (12), 65.94 (11), 71.22 (10), 105.68 (6), 120.63 (4), 121.24 (8), 122.23 (2), 129.81 (7), 131.24 (3), 149.40 (9), 151.07 (1), 154.54 (5)



ESI-MS m/z (%): 391 (100) [C₂₀H₂₆N₂O₂S₂], 283 (6) [C₁₇H₂₀N₂O₂], 246 (28) [C₁₁H₂₀NOS₂], 172 (6) [C₁₁H₉NO], 146 (6) [C₆H₁₀S₂]

IR (cm⁻¹)_(Film): 3357, 2940, 2822, 1589, 1468, 1407, 1267, 1096, 798, 752

HR-MS: berechnet: 391.1502 gefunden: 391.1509

(2*R*)-1-(Chinolin-5-yloxy)-3-[spiro[1,3-benzodioxo-2,4'-piperidin]-1'-yl]propan-2-ol (153)

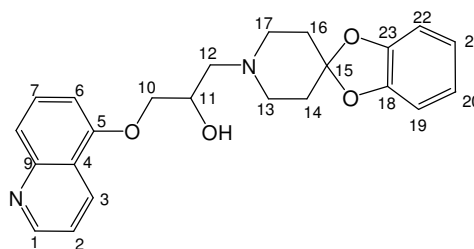
141 mg (0.36 mmol; 72% d. Th.)

Smp.: 118.2-118.6

$[\alpha]_{20}^D = -4.4^\circ$ (c=1 EtOH); R_f: 0.38

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.02-2.14 (4H, m, -CH₂-N-CH₂-CH₂-), 3.66-2.76 (4H, m, -CH₂-N-CH₂-CH₂-), 2.88-2.96 (2H, m, -O-CH₂-CH(-OH)-CH₂-), 4.14-4.23 (2H, m, -O-CH₂-), 4.23-4.30 (1H, m, -O-CH₂-CH(OH)-), 6.75-6.81 (4H, m, aromat. Protonen Acetal), 6.87 (1H, m, -O-C=CH-CH=CH-), 7.34 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 7.85 (1H, t, ³J=7.57, -N-C=CH-CH=CH-), 7.71 (1H, d, ³J=8.51, -N-C=CH-CH=CH-), 8.57 (1H, d, ³J=8.51, -N=CH-CH=CH-), 8.87-8.89 (1H, m, -N-CH=CH-CH-)

^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3): 35.38 (14, 16), 51.19 (13, 17), 58.64 (12), 66.33 (11), 71.21 (10), 105.72 (15), 109.09 (6), 116.13 (19, 22), 120.24 (2), 121.67 (20, 21), 122.8 (8), 129.81 (7), 131.25 (3), 147.37 (18, 23), 149.39 (9), 151.07 (1), 154.51 (5)



ESI-MS m/z (%): 393 (67) [$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$] $\text{M}^+ + \text{H}$, 283 (13) [$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$], 248 (100) [$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3$], 231 (6) [$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$]

IR (cm^{-1})_(KBr): 3382, 2931, 2822, 1619, 1589, 1486, 1406, 1356, 1267, 1239, 1097, 1064, 789, 795

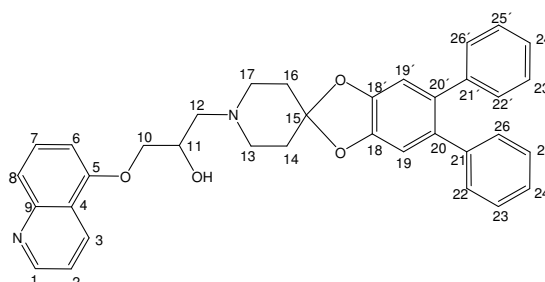
HR-MS: berechnet: 393.1801 gefunden: 393.1809

(2*R*)-1-(Chinolin-5-yloxy)-3-[spiro[1,3-benzodioxo-2,4'-piperidin]-1'-yl]propan-2-ol (154)

97 mg (0.18 mmol; 90% d. Th.) $[\alpha]_{20}^D = -8.2^\circ$ (c=1 EtOH)

^1H -NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 2.11-2.23 (4H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.76 (4H, d, $^3J=6.62$, -N-CH₂-CH₂-), 2.93-3.01 (2H, m, -N-CH₂-CH(-OH)), 4.17-4.33 (3H, m, -O-CH₂-CH(-OH)-), 6.86 (2H, s, -O-C=CH-), 6.89 (1H, d, $^3J=7.57$, -O-C=CH-CH=CH-), 7.07 (4H, dd, $^3J=7.57$, $^4J=1.89$, -CH-C=C-CH=CH- (Phenyl)), 7.13-7.21 (6H, m, -CH-C=C-CH=CH- (Phenyl)), 7.36-7.40 (1H, m, -N-C=CH-CH=CH-), 7.61 (1H, t, $^3J=8.20$, -N-CH=CH-CH-), 7.72 (1H, d, $^3J=8.51$, -N-C=CH-CH=CH-), 8.58-8.61 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 8.91 (1H, dd, $^3J=4.10$, $^4J=1.89$, -N-CH=CH-CH-)

^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3): 35.50 (14,16), 45.05 (13, 17), 60.57 (12), 66.32 (11), 71.34 (10), 105.68 (6), 111.03 (15), 117.10 (19, 19'), 120.69 (4), 121.25 (2), 122.37 (8), 126.61 (23, 23'), 25, 25'), 128.25 (7), 129.79 (22, 22', 26, 26'), 130.42 (3, 20, 20'), 131.20 (24, 24'), 134.48 (21, 21'), 141.93 (18, 18'), 146.96 (9), 151.15 (1), 154.52 (5)



ESI-MS m/z (%): 545 (100) [$\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$] $\text{M}^+ + \text{H}$, 454 (23) [$\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$], 400 (52) [$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_3$], 356 (8) [$\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_2$], 285 (6) [$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$]

IR (cm^{-1})_(KBr): 3423, 2926, 1618, 1589, 1482, 1267, 1237, 1213, 1097, 1065, 789, 771, 701

HR-MS: berechnet: 545.2435 gefunden: 545.2434

(2*R*)-1-[4-(Diphenylamino)piperidin-1-yl]-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (155)

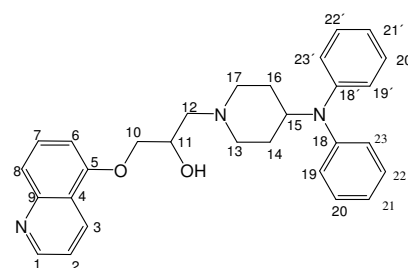
163 mg (0.36 mmol; 72% d. Th.)

$[\alpha]_{20}^D -6^\circ$ (c=1 EtOH)

R_f : 0.81

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.42-1.60 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 1.98 (2H, d, $^3J=10.72$, -N-CH₂-CH₂-), 2.18 (1H, t, $^3J=11.67$, -N-CH₂-CH₂-), 2.46 (1H, t, $^3J=11.98$, -N-CH₂-CH₂-), 2.54-2.63 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.94 (1H, d, $^3J=11.67$, -N-CH₂-CH(-OH)), 3.10 (1H, d, $^3J=11.35$, -N-CH₂-CH(-OH)), 3.85-3.93 (1H, m, -OH), 4.06-4.20 (3H, m, -O-CH₂-CH(-OH)-), 6.81-6.78 (5H, m, -N-C=CH-CH=CH- (Phenyl) und -O-C=CH-CH=CH-), 7.00 (2H, t, $^3J=7.57$, -N-C=CH-CH=CH- (Phenyl)), 7.25-7.30 (4H, m, -N-C=CH-CH=CH- (Phenyl)), 7.30-7.34 (1H, m, -N-CH=CH-CH-), 7.55 (1H, t, $^3J=8.51$, -N-C=CH-CH=CH-), 7.69 (1H, d, $^3J=8.51$, -N-C=CH-CH-), 8.45 (1H, dd, $^3J=8.20$, $^4J=1.58$, -N=CH-CH=CH-), 8.85-8.88 (1H, m, -N-CH=CH-CH-)

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 32.80 (d, $^1J=27.7$, 14, 16), 52.06 (13, 17), 58.57 (12), 61.19 (15), 66.10 (11), 71.31 (10), 105.74 (6), 113.72 (19, 19', 23, 23'), 117.81 (21, 21'), 120.67 (2), 121.26 (8), 122.21 (4), 129.78 (20, 20', 22, 22'), 129.83 (7), 131.29 (3), 147.37 (18, 18'), 149.39 (9), 151.06 (1), 154.55 (5)



ESI-MS m/z : 454 (100) [$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$] $\text{M}^+ + \text{H}$, 308 (5) [$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$], 285 (15) [$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$]

(2*R*)-1-{4-[bis(4-Methylphenyl)amino]piperidin-1-yl}-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (156)

173 mg (0.36 mmol; 72% d. Th.)

Smp.: 144.2-144.5 °C

$[\alpha]_{20}^D -9.1^\circ$ (c=1 EtOH); R_f : 0.81

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 1.34-1.52 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 1.88 (2H, d, $^3J=11.03$, -N-CH₂-CH₂-), 2.10 (1H, t, $^3J=10.67$, -N-CH₂-CH₂-), 2.21 (6H, s, -CH₃), 2.38 (1H, dt, $^3J=11.67_{(\text{ax})}$, -N-CH₂-CH₂-), 2.46-2.56 (2H, m, -N-CH₂-CH₂-), 2.85 (1H, d, $^3J=10.72$, -N-CH₂-CH(-OH)), 3.02 (1H, d, $^3J=11.35$, -N-CH₂-CH(-OH)), 3.71-3.81 (1H, m, -OH), 3.96-4.12 (3H, m, -O-CH₂-CH(-OH)-), 6.64 (4H, d, $^3J=7.57$, -N-C=CH-CH=CH- (Phenyl)), 6.73 (1H, d, $^3J=7.88$, -O-C=CH-CH=CH-), 6.98 (4H, d, $^3J=8.20$, -N-C=CH-

CH=CH- (Phenyl)), 7.21-7.26 (1H, m, -N-CH=CH-**CH**-), 7.46 (1H, t, $^3J=7.88$, -N-C=CH-**CH**=CH-), 7.60 (1H, d, $^3J=8.83$, -N-C=CH-**CH**-), 8.45 (1H, d, $^3J=8.51$, -N=CH-CH=CH-), 8.77 (1H, d, $^3J=4.10$, -N-**CH**=CH-CH-)

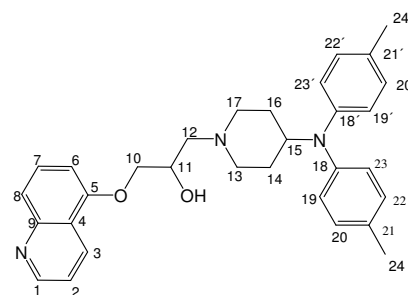
^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3): 19.61 (25, 25'), 28.95 (d, $^1J=32.99$, 14, 16), 53.49 (13, 17), 54.14 (12), 59.75 (15), 64.54 (11), 69.77 (10), 104.31 (6), 119.18 (19, 19', 23, 23'), 119.78 (2), 120.54 (4), 121.66 (8), 128.45 (7), 128.81 (20, 20', 22, 22'), 130.25 (3), 142.74 (21, 21'), 147.72 (18, 18'), 149.44 (9), 153.01 (1), 175.69 (5)

ESI-MS m/z (%): 482 (100) [$\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$] $\text{M}^+ + \text{H}$, 337 (5) [$\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}$], 285 (14)

[$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$], 236 (2) [$\text{C}_{18}\text{H}_{20}$]

IR (cm^{-1})_(KBr): 3261, 2937, 2786, 1598, 1507, 1276, 1243, 1099, 794

HR-MS: berechnet: 482.2795 gefunden: 482.2802



(2*R*)-1-{4-[bis(4-Fluorophenyl)amino]piperidin-1-yl}-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (157)

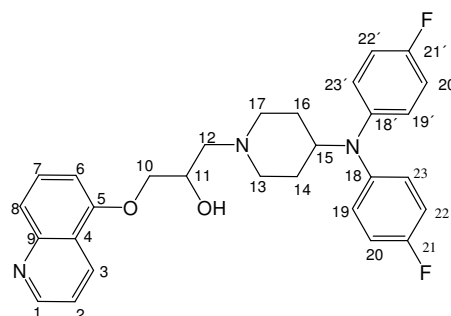
169 mg (0.35 mmol; 69% d. Th.)

$[\alpha]_{20}^D = -8.6^\circ$ (c=1 EtOH)

R_f : 0.49

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): 1.32-1.48 (2H, m, -N-CH₂-**CH**₂-), 1.87 (2H, d, $^3J=11.03$, -N-CH₂-**CH**₂-), 2.10 (1H, t, $^3J=11.67$, -N-**CH**₂-CH₂-), 2.38 (1H, dt, $^3J=11.67_{(\text{ax})}$, $^3J=1.58_{(\text{eq})}$, -N-**CH**₂-CH₂-), 2.48-2.57 (2H, m, -N-**CH**₂-CH₂-), 2.82-2.90 (1H, m, -N-**CH**₂-CH(-OH)), 3.02 (1H, d, $^3J=10.09$, -N-**CH**₂-CH(-OH)), 3.70 (1H, dt, $^3J=11.67$, $^3J=3.47$, -OH), 3.98-4.13 (3H, m, -O-**CH**₂-CH(-OH)-), 6.68 (4H, d, $^3J=9.14$, $^4J_{(\text{H,F})}=4.73$, -N-C=CH-CH=CF- (Phenyl)), 6.75 (1H, dd, $^3J=7.56$, $^4J=3.15$, -N-C=CH-**CH**=CH-), 6.89 (4H, t, $^3J=8.51$, -N-C=CH-**CH**=CF- (Phenyl)), 7.23-7.31 (1H, m, -N-CH=CH-**CH**-), 7.42-7.51 (1H, m, -N-C=CH-**CH**=CH-), 7.61 (1H, dd, $^3J=8.51$, -N-C=CH-CH-), 8.43 (1H, d, $^3J=8.51$, -N=CH-CH=CH-), 8.8 (1H, dd, $^3J=4.41$, $^4J=1.58$, -N-**CH**=CH-CH-)

^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3): 29.7 (d, $^1J=40.3$, 14, 16), 54.3 ((d, $^1J=29.3$, 13, 17), 59.63 (12), 64.77 (15), 68.26 (11), 69.83 (10), 104.26 (6), 114.83 (20, 20', 22, 22'), 119.17 (2), 120.83 (19, 19', 23, 23'), 123.02 (8), 124.19 (4),



128.32 (7), 129.73 (3), 141.41 (18, 18'), 147.99 (9), 149.64 (1), 153.45 und 156.45 (21, 21'), 158.38 (5)

ESI-MS m/z (%): 490 (100) $[C_{30}H_{30}N_2O_2F_2]^+ + H$, 345 (24) $[C_{21}H_{24}NOF_2]$, 285 (17) $[C_{17}H_{21}N_2O_2]$

IR (cm^{-1})_(KBr): 3422, 2972, 1618, 1589, 1501, 1467, 1265, 1212, 1093, 769, 476

HR-MS: berechnet: 490.2301 gefunden: 490.2301

5.36 (2S)-1-Benzyl-7-ethyl-2-[[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-5-oxo-heptandioat (158)^[16]

In einen 250 ml Zweihalskolben mit Rückflusskühler, Abgang zur Stickstoff-/Vauumlinie und Septum werden 2.55 g (26.8 mmol) Magnesiumchlorid wasserfrei eingewogen und im Vakuum ausgeheizt. Nach dem Belüften und Abkühlen werden 52 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben, 5.32 g (31.3 mmol) Malonsäureethylester-Kaliumsalz (**161**) im Stickstoffgegenstrom zugefügt und die Reaktionsmischung 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. In einem weiteren 100 ml Zeihalskolben mit Rückflusskühler, Abgang zur Stickstoff-/Vauumlinie und Septum werden 10 g (26.9 mmol) Z-Glu-Obzl (**159**) eingewogen, sekuriert und 30 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben. Nach der Zugabe von 5.11 g (31.5 mmol) 1,1'-Carbonyldiimidazol (**160**) wird der Reaktionsansatz 10 Minuten zum Rückfluss erhitzt und anschließend noch eine weitere Stunde bei RT gerührt. Nach dem Abkühlen der ersten Lösungen, wird die zweite Lösung zu der ersten gegeben und noch 17 Stunden bei RT gerührt. Nach der Hydrolyse mit 300 ml Wasser wird dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Ruchstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Hexan/Essigsäureethylester 1:1). Das Produkt erstarrt mit der Zeit zu einer wachsartigen Masse.

Ausbeute: 6.3 g (15.3 mmol; 57% d. Th.)

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 1.25 (3H, t, $^3J=7.25$, $-CH_3$), 1.91-1.99 und 2.15-2.25 (je 1H, jew. m, $-(O=C-CH_2-CH_2-)$), 2.51-2.69 (2H, m, $-(O=C-CH_2-CH_2-)$), 3.36 (2H, s, $-(O=C-CH_2-C(=O)-)$), 4.16 (2H, q, $^3J=7.25$, $-CH_2-CH_3$), 4.36-4.43 (1H, m, $-NH-CH-C(=O)-$), 5.10 (2H s, $-NH-C(=O)-O-CH_2-Ph$), 5.13-5.20 (2H, m, $C(=O)-O-CH_2-Ph$), 7.30-7.39 (10H, m, Phenyl),

5.37 S-(7-Hydroxycoumarin-4-yl)ethylglycin (2)^[16]

In einen 500 ml Einhalskolben werden 6.87 g (62.5 mmol) Resorcin (**162**) unter Erwärmen in 47 ml Methansulfonsäure gelöst. Nach dem Abkühlen werden zu der Lösung Portionsweise 5.5 g (12.5 mmol) (2S)-1-Benzyl-7-ethyl-2-[[[(benzyloxy)-carbonyl]-amino]-5-oxoheptandioat (**158**) gegeben und nach der Zugabe noch 1 Stunde bei RT gerührt. Nach der Zugabe von 260 ml Diethylether wird die Lösung auf -30 °C abgekühlt und die Lösung vom Feststoff abdekantiert. Der Feststoff wird mehrmals mit eiskaltem Ether gewaschen, wobei der Feststoff nicht auftauen sollte. Nach dem Entfernen des Ethers wird das Produkt im Vakuum getrocknet. Es verbleibt eine orange-rote honigartige Substanz, die noch stark mit Methansulfonsäure verunreinigt ist, weshalb die Ausbeute nicht bestimmt werden kann.

¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): 2.05-2.20 (2H, m, =C-CH₂-CH₂-), 2.80-2.89 und 2.89-2.29 (je 1H, jew. m, =C-CH₂-CH₂-), 4.03-4.11 (1H, m, -NH-CH-C(=O)-), 6.14 (1H, s, -O-C(=O)-CH=), 6.75 (1H, d, ⁴J=2.21, HO-C=CH-C-O-), 6.84 (1H, dd, ³J=8.83, ⁴J=2.52, HO-C=CH-CH=), 7.65 (1H, d, ³J=8.83, HO-C=CH-CH=), stimmt mit Literatur^[16] überein

5.38 4-[(Ethoxycarbonyl)methyl]-7-hydroxy-2H-chroman-2-on (163)^[64]

In einen 500 ml Einhalskolben werden 20.2 g (0.1 mol) 1,3-Diethylacetondicarboxylat (**164**), 22 g (0.2 mol) Resorcin (**162**) und 1 ml konz. Schwefelsäure gegeben. Die Mischung wird bei ca. 150 °C 2 Stunden gerührt, dann wird so viel Ethanol zugegeben, bis sich in der Siedehitze die komplette Reaktionsmischung gelöst hat. Nach dem Abkühlen auf RT wird das Produkt bei -20 °C über Nacht auskristallisiert und durch Filtration isoliert. Der so gewonnene orange Feststoff wird mit wenig eiskaltem Ethanol und zweimal je 50 ml Hexan gewaschen. Das Produkt wird mittels Durchsaugen von Luft getrocknet.

Ausbeute: 16.7 g (67 mmol; 67% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 1.18 (3H, t, $^3\text{J}=6.94$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.93 (2H, s, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$), 4.12 (2H, q, $^3\text{J}=7.25$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 6.24 (1H, s, $-\text{C}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$), 6.74 (1H, d, $^4\text{J}=2.21$, $\text{HO}-\text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{O}-$), 6.86 (1H, dd, $^3\text{J}=8.51$, $^4\text{J}=2.52$, $\text{HO}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$), 7.51 (1H, d, $^3\text{J}=8.83$, $\text{HO}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$), 10.6 (1H, s, $-\text{OH}$), stimmt mit Literatur^[64] überein
LC-MS m/z (%): 249 (100) $\text{M}^+ + \text{H}$

5.39 2-(7-Hydroxy-2-oxo-2H-chroman-4-yl)essigsäure (165)^[64]

In einen 250 ml Erlenmeyerkolben werden 8.5 g (34.3 mmol) des Esters **163** und 19.4 g (340 mmol) Kaliumhydroxid eingewogen. Nach der Zugabe von 150 ml Wasser wird solange bei RT gerührt bis die Lösung nach DC-Kontrolle (Laufmittel Essigsäureethylester) keinen Ester mehr enthält. Die Reaktionslösung wird mit konz. Salzsäurelösung auf pH=1 eingestellt und auf RT abgekühlt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mehrmals mit 50 ml dest. Wasser gewaschen und bei 100°C getrocknet. Man erhält das schwach gelb gefärbte Produkt als Pulver.

Ausbeute: 6.95 g (31.6 mmol; 92% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 3.82 (2H, s, $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$), 6.22 (1H, s, $-\text{C}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$), 6.73 (1H, d, $^4\text{J}=2.21$, $\text{HO}-\text{C}=\text{CH}-\text{C}-\text{O}-$), 6.80 (1H, dd, $^3\text{J}=8.83$, $^4\text{J}=2.21$, $\text{HO}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$), 7.51 (1H, d, $^3\text{J}=8.83$, $\text{HO}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$), 10.58 (1H, s, $-\text{OH}$), 12.80 (1H, br. s, Carbonsäure), stimmt mit Literatur^[64] überein
LC-MS m/z (%): 221 (100) $\text{M}^+ + \text{H}$

5.40 7-Hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-2H-chroman-2-on (166)^[64]

In einen 500 ml Zweihalskolben mit Septum, Tropftrichter und Abgang zur Stickstoff-/Vakuumlíne werden 8.95 g (40.7 mmol) der Säure **165** eingewogen und sekuriert. Nach der Zugabe von 150 ml abs. Tetrahydrofuran wird die Reaktionslösung auf 0°C gekühlt und bei der Temperatur eine Lösung von 12 ml Boran-Dimethylsulfid-Komplex (10 M) im 100 ml abs. Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird die Reaktionslösung bei RT 24 Stunden gerührt, erneut auf 0°C gekühlt und 10 ml Methanol werden vorsichtig zugetropft. Nach dem Abklingen der Reaktion wird das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in 200 ml Essigsäureethylester und 200 ml Wasser gelöst. Die organische Phase wird

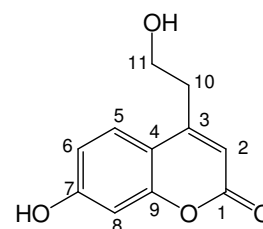
abgetrennt und die wässrige noch zweimal mit je 150 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene aufschäumende Feststoff wird in wenig Aceton gelöst und säulenchromatographisch mit Aceton/Essigsäureethylester 1:4 gereinigt.

Ausbeute: 3.19 g (15.5 mmol; 38% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 2.88 (2H, t, $^3J=6.35$, $-\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.71 (2H, q, $^3J=5.99$, $-\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 4.81 (1H, t, $^3J=5.67$, $-\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 6.11 (1H, s, $-\text{O-C(=O)-CH=}$), 6.71 (1H, d, $^4J=2.21$, HO-C=CH-C-O-), 6.80 (1H, dd, $^3J=8.81$, $^4J=2.21$, HO-C=CH-CH=), 7.65 (1H, d, $^3J=8.83$, HO-C=CH-CH=), 10.52 (1H, s, $-\text{OH}$), stimmt mit Literatur^[64] überein

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 34.53 (10), 59.41 (11), 102.28 (8), 110.31 (4), 111.46 (2), 112.78 (6), 126.44 (5), 154.58 (9), 155.02 (3), 160.26 (7), 160.92 (1)

LC-MS m/z (%): 207 (100) $\text{M}^+ + \text{H}$



5.41 7-[(*tert.*-Butyldimethylsilyl)oxy]-4-(2-hydroxyethyl)-2*H*-chroman-2-on (169)

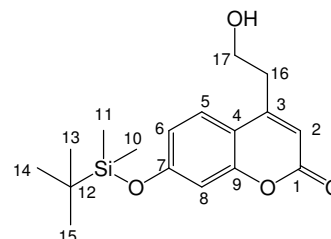
In einen 50 ml-Zweihalskolben mit Septum und Abgang zur Stickstoff-/Vakuumlínie werden 385 mg (3.3 mmol) Alkohol **166** sekuriert, in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und 132 mg (3.3 mmol) einer 60%-igen NaH-Suspension zugegeben. Nach 30 Minuten werden 495 mg (3.3 mmol) *tert.*-Butyldimethylchlorsilan zugegeben und bei RT gerührt, bis nach DC-Kontrolle (Laufmittel: Essigsäureethylester) kein Alkohol mehr nachweisbar ist. Die Reaktionslösung wird auf Eiswasser gegeben, mit insgesamt 100 ml Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase mit 20 ml verd. Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Entfernen des Lösemittels säulenchromatographisch mit Essigsäureethylester gereinigt. Nach dem Entfernen des Lösemittels verbleibt ein gelbes Öl, das mit der Zeit erstarrt.

Ausbeute: 608 mg (1.9 mmol; 59 % d. Th.)

Smp.: 100.5 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 0.29 (6H, s, $-\text{Si-CH}_3$), 0.98 (9H, s, *tert.*-butyl), 2.99 (2H, t, $^3J=6.31$, $-\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3.98 (2H, t, $^3J=6.31$, $-\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 6.20 (1H, s, $-\text{O-C(=O)-CH=}$), 6.76-6.8 (2H, m, Si-O-C=CH-C-O- und Si-O-C=CH-CH=), 7.51 (1H, d, $^3J=9.46$, HO-C=CH-CH=)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): -4,0 (10, 11), 18.66 (12), 25.99 (13, 14, 15), 35.22 (16), 61.16 (17), 108.38 (8), 112.53 (4), 113.94 (2), 117.74 (6), 125.81 (5), 153.78 (9), 155.62 (3), 159.66 (7), 161.86 (1)



MS: M/z (%): 320 (45) [$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{Si}$] M^+ , 320 (20)

[$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}$], 290 (5) [$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Si}$], 263 (100) [$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{Si}$], 245 (70) [$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{Si}$], 233 (35) [$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Si}$], 217 (15) [$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Si}$], 205 (7) [$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4$], 189 (35) [$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3$], 177 (10) [$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_3$], 161 (10) [$\text{C}_9\text{H}_4\text{O}_3$], 115 (20) [$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{Si}$], 75 (20) [$\text{C}_2\text{H}_6\text{OSi}$]

IR (cm^{-1})_(KBr): 3423, 2958, 2928, 2894, 2856, 1679, 1613, 1410, 1292, 1143, 997, 846, 782

Elementaranalyse :

	C	H
berechnet	63.72	7.55
gefunden	63.60	7.71

5.42 2-{7-[(*tert.*-Butyldimethylsilyl)oxy]-2-oxo-2*H*-chroman-4-yl}ethyl-3-nitrophenyl-1-sulfonat (171)

In einen 50 ml Zweihalskolben mit Septum und Abgang zur Stickstoff-/Vakuumlíne werden 645 mg (2 mmol) Alkohol **169** und 882 mg (4 mmol) Nosylchlorid eingewogen. Nach dem Sekurieren werden 20 ml DCM abs. zugegeben und die Suspension auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur werden langsam 0.35 ml (0.45 mmol) abs. Pyridin zugetropft. Es wird solange bei RT gerührt, bis nach DC-Kontrolle kein Alkohol mehr vorhanden ist. Die Lösung wird auf Eiswasser gegeben und dreimal mit je 20 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20 ml verd. Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch mit Essigsäureethylester gereinigt. Es verbleibt in leicht gelbes Öl, das mit der Zeit erstarrt.

Ausbeute: 656 mg (1.3 mmol; 65% d. Th.)

Smp.: 156.2-156.8°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 0.25 (6H, s, $-\text{Si}-(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (9H, s, $-\text{Si}-\text{C}-(\text{CH}_3)_3$), 3.13 (2H, t, $^3J=6.62$, $-\text{S}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 4.47 (2H, t, $^3J=6.31$, $-\text{S}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 6.01 (1H, s, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}-$), 6.72 (1H, d, $^4J=2.52$, $-\text{Si}-\text{O}-\text{C}=\text{CH}-$), 6.75 (1H, dd, $^3J=8.83$, $^4J=2.52$, $-\text{Si}-\text{O}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.36 (1H, d, $^3J=8.83$, $-\text{Si}-\text{O}-\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-$), 7.74 (1H, t, $^3J=8.20$, $-\text{S}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 8.10-8.13 (1H, m, $-\text{S}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 8.43-8.47 (1H, m, $-\text{S}-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$), 8.61 (1H, t, $^4J=2.21$, $-\text{S}-\text{C}-\text{CH}=\text{C}-\text{CH}-$)

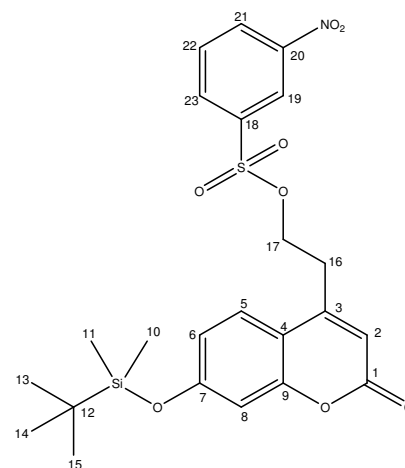
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): -4.01 (10, 11), 18.56 (12), 25.93 (13, 14, 15), 31.57 (16), 68.88 (17), 108.41 (8), 112.79 (4), 113.16 (2), 117.91 (6), 123.36 (19), 125.25 (5), 128.93 (21), 131.31 (22), 133.47 (23), 138.00 (18), 148.52 (20), 150.50 (9), 155.60 (7, 3), 160.09 (1)

EI-MS m/z (%): 260 (8) [$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Si}$], 189 (19) [$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3$], 131 (4) [$\text{C}_6\text{H}_{15}\text{OSi}$], 73 (10) [$\text{C}_2\text{H}_6\text{OSi}$]

IR (cm^{-1})_(KBr): 3314, 3088, 2929, 2858, 1724, 1609, 1535, 1352, 1292, 1189, 1140, 980, 902, 841, 785, 529

Elementaranalyse :

	C	H	N
berechnet	54.64	5.38	2.77
gefunden	54.78	5.27	2.67



5.43 4-(2-Bromomethyl)-7-[(*tert.*-butyldimethylsilyl)oxy]-2H-chroman-2-on (170)

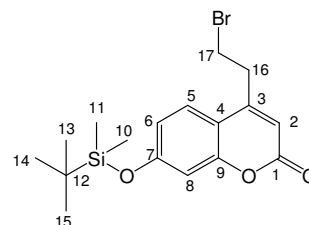
In einen 25 ml Zweihalskolben mit Septum und Abgang zur Stickstoff-/Vakuuminlinie werden 320 mg (1 mmol) des Alkohols **169** und 728 mg (2.2 mmol) Tetrabrommethan eingewogen, sekuriert und in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt und bei der Temperatur langsam eine Lösung von 524 mg (2 mmol) Triphenylphosphan in 2 ml abs. Dichlormethan zugetropft. Nach der Zugabe wird das Eisbad entfernt und noch 60 Minuten gerührt. Die Reaktionslösung wird auf ca. 2 ml eingeeengt und sofort säulenchromatographisch mit Dichlormethan/Hexan 8:1 gereinigt $R_f = 0.64$.

Ausbeute: 301 mg (0.79 mmol; 79% d. Th.)

Smp.: 88.5-89.4 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 0.25 (6H, s, $-\text{Si-CH}_3$), 0.99 (9H, s, *tert.*-butyl), 3.29 (2H, t, $^3J=7.25$, $-\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Br}$), 3.64 (2H, t, $^3J=7.25$, $-\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Br}$), 6.19 (1H, s, $-\text{O-C(=O)-CH=}$), 6.78-6.82 (2H, m, HO-C=CH-C-O- und HO-C=CH-CH=), 7.44 (1H, d, $^3J=9.14$, HO-C=CH-CH=)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): -3.98 (10, 11), 13.68 (12), 25.97 (13, 14, 15), 28.77 (16), 35.21 (17), 108.61 (8), 112.74 (4), 113.13 (2), 117.83 (6), 125.15 (5), 152.48 (9), 155.75 (3), 159.86 (7), 161.29 (1)



GC-MS m/z (%): 384 (25) $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{SiBr}]^+ \text{M}^+$, 327 (95) $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{SiBr}]$, 302 (25) $[\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{Si}]$, 245 (100) $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Si}]$, 217 (25) $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{Si}]$, 201 (10) $[\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2\text{Br}]$, 189 (40) $[\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3]$, 177 (10) $[\text{C}_5\text{H}_5\text{O}_2\text{Br}]$, 161 (10) $[\text{C}_9\text{H}_4\text{O}_3]$, 115 (40) $[\text{C}_6\text{H}_{15}\text{Si}]$, 73 (20) $[\text{C}_2\text{H}_6\text{OSi}]$

IR (cm^{-1})_(KBr): 3428, 3065, 1590, 1438, 1184, 1120, 721, 696, 538

HR-MS ($\text{M}^+ + \text{H} + \text{Na}$): berechnet: 405.0920, gefunden: 405.0847

5.44 *tert.*-Butyl 4-[7-[(*tert.*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-oxo-2*H*-chroman-4-yl]-2-[(diphenylmethyliden)amino]butanoat (174)

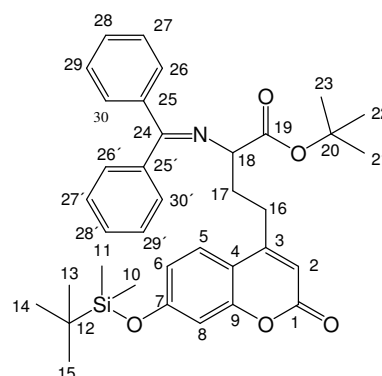
In einen 25 ml Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-/Vakuuminlinie und Septum werden 808 mg (2.7 mmol) *N*-(Diphenylmethylen)glycin-*tert.*-butylester (**173**) eingewogen und sekuriert. Nach der Zugabe von 10 ml abs. Tetrahydrofuran wird die Reaktionslösung auf -78°C abgekühlt, bei dieser Temperatur 1.7 ml BuLi (1.6 M in Hexan) (2.7 mmol) zugetropft und 1 Stunde gerührt. In einem zweiten 25 ml Zweihalskolben mit Abgang zur Stickstoff-/Vakuuminlinie und Septum werden 615 mg (1.6 mmol) 4-(2-Bromomethyl)-7-[(*tert.*-butyldimethylsilyl)oxy]-2*H*-chroman-2-on (**170**) eingewogen, sekuriert und in 2 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst. Die so erhaltene Lösung wird zu der ersten Lösung getropft und noch weitere 2 Stunden gerührt. Nach dieser Zeit wird die Reaktionslösung auf RT erwärmt und mit 5 ml ges. Ammoniumchloridlösung gequentscht. Nach dreimaligem Extrahieren mit je 20 ml Essigsäureethylester, werden die organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösemittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch mit Dichlormethan/Essigsäureethylester 20:1 gereinigt.

Ausbeute: (1.1 mmol; 67 % d. Th.) (R_f : 0.51)

Smp.: 191.8-182.4°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 0.25 (6H, s, $-\text{Si-CH}_3$), 0.99 (9H, s, *tert.*-butyl-Si), 1.46 (9H, s, *tert.*-butyl-O), 2.19-2.27 (2, m, $-\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 2.72-2.82 (2H, m, $-\text{C-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 4.03-4.07 (1H, m, $=\text{N-CH-C(=O)-}$), 6.07 (1H, s, $-\text{O-C(=O)-CH=}$), 6.75 (1H, dd, $^3J=8.51$, $^4J=2.21$, HO-C=CH-CH=), 6.78 (1H, d, $^4J=2.52$, HO-C=CH-C-O-), 7.12-7.16 (2H, m, $-\text{N=C-C=CH-CH=CH-}$), 7.35 (2H, t, $^3J=7.57$, $-\text{N=C-C=CH-CH=CH-}$), 7.34-7.45 (4H, m, $-\text{N=C-C=CH-CH=CH-}$), 7.56 (1H, d, $^3J=8.51$, HO-C=CH-CH=), 7.69 (2H, d, $^3J=7.57$, $-\text{N=C-C=CH-CH=CH-}$)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): -3.98 (10, 11), 18.69 (12), 25.99 (13, 14, 15), 28.48 (21, 22, 23), 32.81 (16, 17), 65.31 (18), 81.93 (20), 108.33 (8), 111.69 (4), 113.77 (2), 125.96 (6), 128.53 (5), 128.97 (27, 27', 28, 28'), 129.19 (26, 26', 30, 30'), 130.94 (28, 28'), 136.74 (25, 25'), 139.67 (9), 155.65 (3), 156.29 (7), 159.49 (1), 161.75 (24), 171.12 (19)



ESI-MS m/z (%): 620 (18) $[\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{Si}] \text{M}^+ + \text{Na}$, 598

(25) $[\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{NO}_5\text{Si}] \text{M}^+ + \text{H}$, 542 (100) $[\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{Si}]$, 428 (8) $[\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{NO}_4]$, 303 (5) $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5]$, 208 (26) $[\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}]$

IR (cm^{-1})_(KBr): 2929, 2856, 1714, 1616, 1393, 1286, 1245, 1154, 1088, 1000, 855, 701

Elementaranalyse :

	C	H	N
berechnet	72.33	7.25	2.34
gefunden	72.18	7.44	2.17

5.45 *rac.*-(7-Hydroxycumarin-4-yl)ethlyglycin (175)

In einen 25 ml Einhalskolben werden 300 mg (0.5 mmol) *tert.*-Butyl-4-{7-[(*tert.*-butyldimethyl-sil)oxy]-2-oxo-2H-chroman-4-yl}-2-[(diphenylmethyliden)amino]-butanoat (**174**) eingewogen und mit 10 ml halbkonz. Salzsäure versetzt. Die Lösung wird 24 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wird solange mit Diethylether extrahiert, bis die DC-Kontrolle negativ ist. Die wässrige Phase wird in einen Einhalskolben überführt und lyophilisiert. Man erhält einen weißen Feststoff.

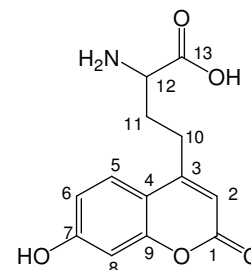
Ausbeute: 81.7 mg (0.31 mmol; 60% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 2.09-2.22 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-NH}_2$), 2.84-3.01 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-NH}_2$), 4.03 (1H, br. s, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-NH}_2$), 6.13 (1H, s, $-\text{O-C(=O)-CH=}$), 6.77 (1H, d, $^4J=2.21$, HO-C=CH-C-O-), 6.85 (1H, dd, $^3J=8.83$, $^4J=2.21$, HO-C=CH-CH=), 7.68 (1H, d, $^3J=8.83$, HO-C=CH-CH=), stimmt mit

Literatur^[16] überein

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): 28.95 (10), 31.07 (11), 51.88 (12), 102.86 (8), 109.91 (4), 111.16 (2), 113.41 (6), 126.57 (5), 155.46 (9), 160.67 (3), 161.72 (7), 169.27 (1), 170.93 (13)

LC-MS m/z (%): 264 (100) $\text{M}^+ + \text{H}$



5.46 Methyl-2-amino-4-(hydroxy-2-oxo-2H-chroman-4-yl)-butanoat (176)

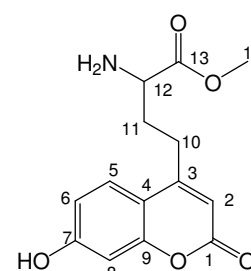
In einen 25 ml Einhalskolben werden 130 mg (0.5 mmol) der Verbindung **175** oder **174** eingewogen und 10 ml eine Lösung von 1.25M HCl in Methanol (Aldrich) zugegeben. Die Lösung wird 48 Stunden bei RT gerührt und anschließend das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand kann säulenchromatographisch mit Methanol gereinigt werden.

Ausbeute: 128 mg (0.46 mmol; 93% d. Th.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 2.03-2.21 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-NH}_2$), 2.71-2.89 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-NH}_2$), 3.71 (3H, s, $-\text{O-CH}_3$), 4.10 (1H, t, $^3J=8.51$, $\text{H}_2\text{N-CH-}$), 5.96 (1H, s, $-\text{O-C(=O)-CH=}$), 6.51 (1H, d, $^4J=1.89$, HO-C=CH-C-O-), 6.66 (1H, dd, $^3J=8.51$, $^4J=1.89$, HO-C=CH-CH=), 7.46 (1H, d, $^3J=8.83$, HO-C=CH-CH=)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): 28.70 (10), 30.58 (11), 53.96 (14), 54.41 (12), 104.24 (8), 111.20 (4), 112.94 (2), 115.00 (6), 127.55 (5), 157.25 (9), 157.39 (3), 163.52 (7), 163.98 (1), 170.92 (13)

LC-MS m/z (%): 278 (100) $\text{M}^+ + \text{H}$



3. Ergebnisse der Wirkstoffscreenings

Die hier vorgestellten und getesteten Substanzen stellen alle mögliche Inhibitoren dar. Eine eindeutige Aussage darüber, ob hier potentielle Inhibitoren vorliegen oder nicht, soll später in weiteren Tests getroffen werden. Aufgrund dieser Tatsache sind die im Folgenden als Inhibitoren bezeichneten Substanzen immer als mögliche Inhibitoren anzusehen (außer Zosuquidar (**1**), welches definitiv einen Inhibitor darstellt).

3.1 Substanzscreening an LmrA

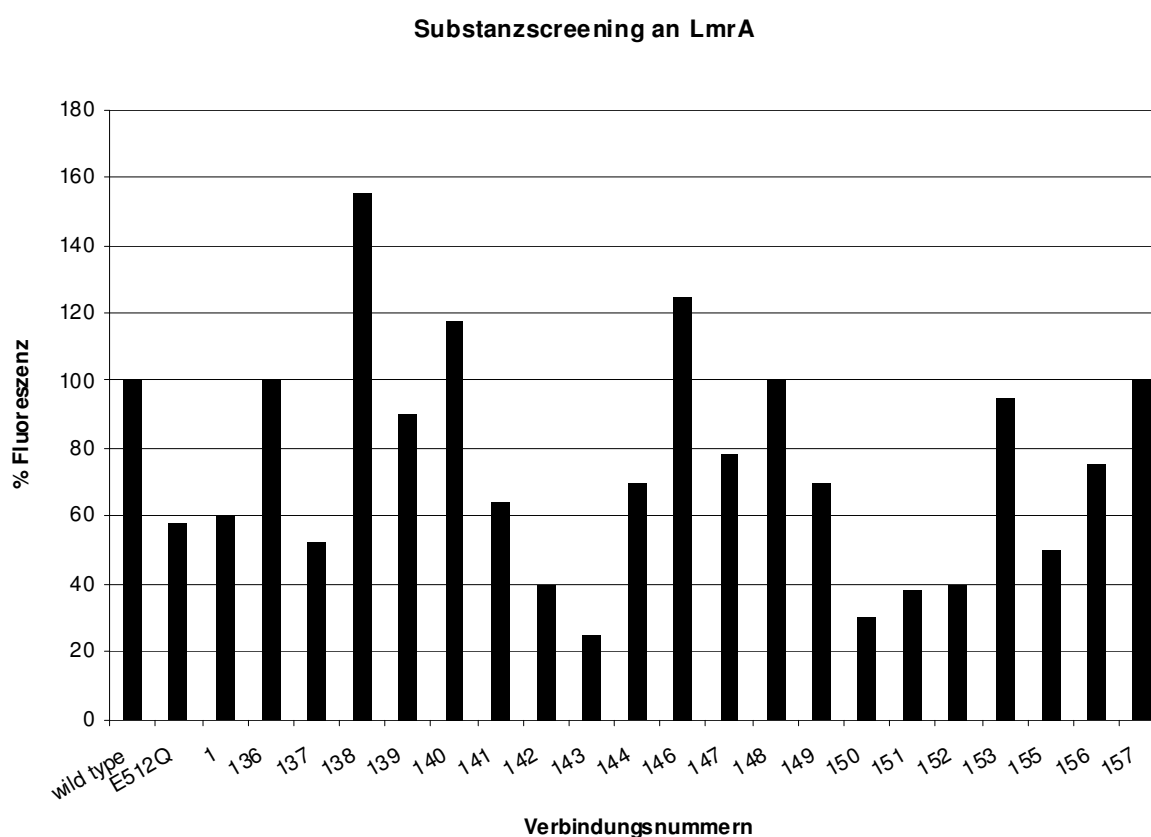


Abb. 26 Resultate des Inhibitorscreens an LmrA

Die Messungen der Substanzen an LmrA (vgl. 2.3.2) erfolgte gegen den Wildtyp (natürliches LmrA) mit einer Inhibitorkonzentration von 300µM (Messergebnisse Abb. 26). Das Resultat der Messung war die Fluoreszenz, die höher oder niedriger lag, als die des Wildtyps (Fluoreszenz= 100%). Zosuquidar (**1**) zeigte eine Fluoreszenz von 60% gegenüber der des Wildtyps (Die Totmutante E512Q zeigte ebenfalls eine Fluoreszenz von ca. 60%). Demnach sind die Substanzen, die

unterhalb von 100% lagen, im Allgemeinen mögliche Inhibitoren, Substanzen die unter 60% lagen stärkere Inhibitoren als Zosuquidar (**1**).

Die Verbindungen **143**, **150** und **151** zeigten zwar eine geringe Fluoreszenz; allerdings agglomerierten die Zellen bei der Messung, weshalb diese Werte nicht aussagekräftig waren.

Die Substanzen **142** und **152** zeigten eine wesentlich geringere Fluoreszenz als **1**. Das bedeutet, dass diese Verbindungen in diesem Testsystem effizientere Inhibitoren darstellen als Zosuquidar (**1**), das als Leitstruktur diente.

Die meisten anderen Inhibitoren zeigten entweder weniger oder gleiche Wirkung wie die des Zosuquidars (**1**). Erstaunlicherweise konnten in diesem Testsystem die Substanzen **138** und **146** als wesentlich stärker fluoreszierend identifiziert werden. Das bedeutet, dass hier sogar der gegenteilige Effekt, nämlich nicht die Inhibierung, sondern eine Stimulation von LmrA hervorgerufen wurde.

3.2 Substanzscreening an Pdr5

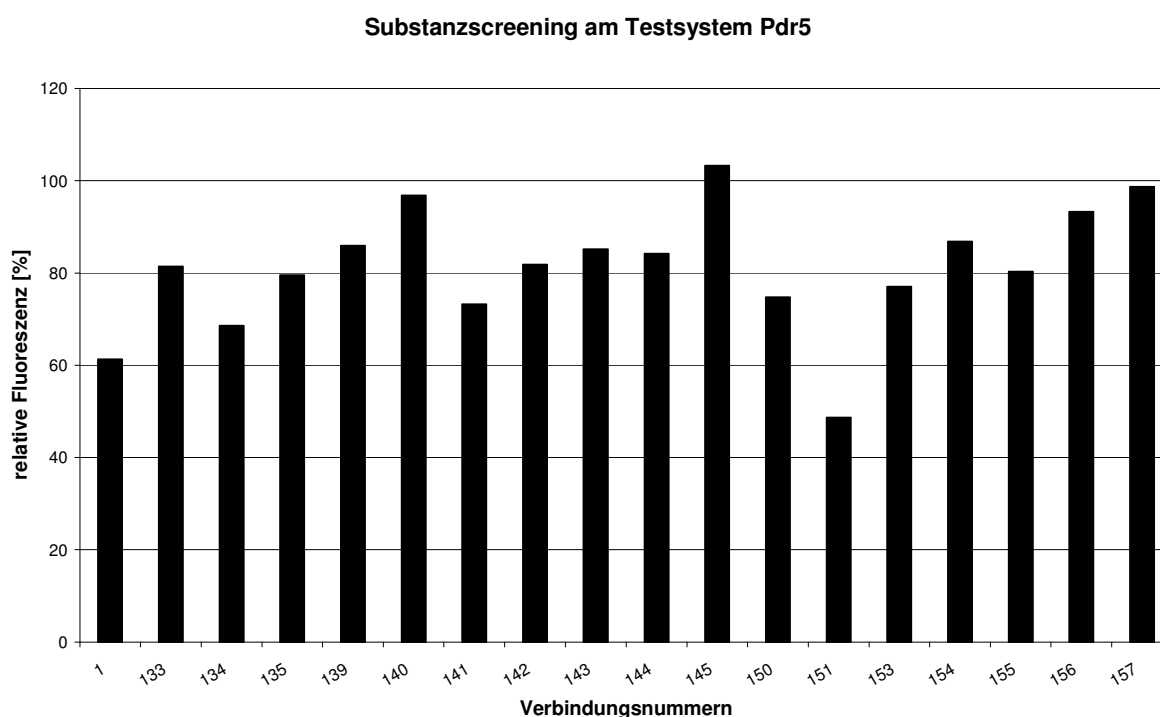


Abb. 27 Resultate des Inhibitorscreens an Pdr5

Die im Diagramm Abb. 27 angegebenen Werte zeigen die relative Fluoreszenz der Substanzen gegenüber der Fluoreszenz von Pdr5 ohne Inhibitor (100% Fluoreszenz). Zosuquidar (**1**) zeigte in diesem Testsystem eine relative Fluoreszenz

von ca. 60%. Wie bereits beim LmrA sind auch hier die Substanzen, die eine relative Fluoreszenz unter 60% zeigen, stärkere und die, die eine Fluoreszenz über 60% zeigen schwächere Inhibitoren als Zosuquidar (**1**). Gemessen wurden hier nur die Substanzen, die sich bei einem vorherigen Screening (10 μ M Inhibitor) als potentielle Inhibitoren herausgestellt hatten. Diese Substanzen wurden dann mit einer Konzentration von 1 μ M Inhibitor erneut vermessen. Die resultierenden Ergebnisse zeigten, dass einzig die Verbindung **151** eine geringere Fluoreszenz aufwies als Zosuquidar (**1**) und somit einen stärkeren Inhibitor darstellt.

3.3 Vergleich der Ergebnisse der Testsysteme

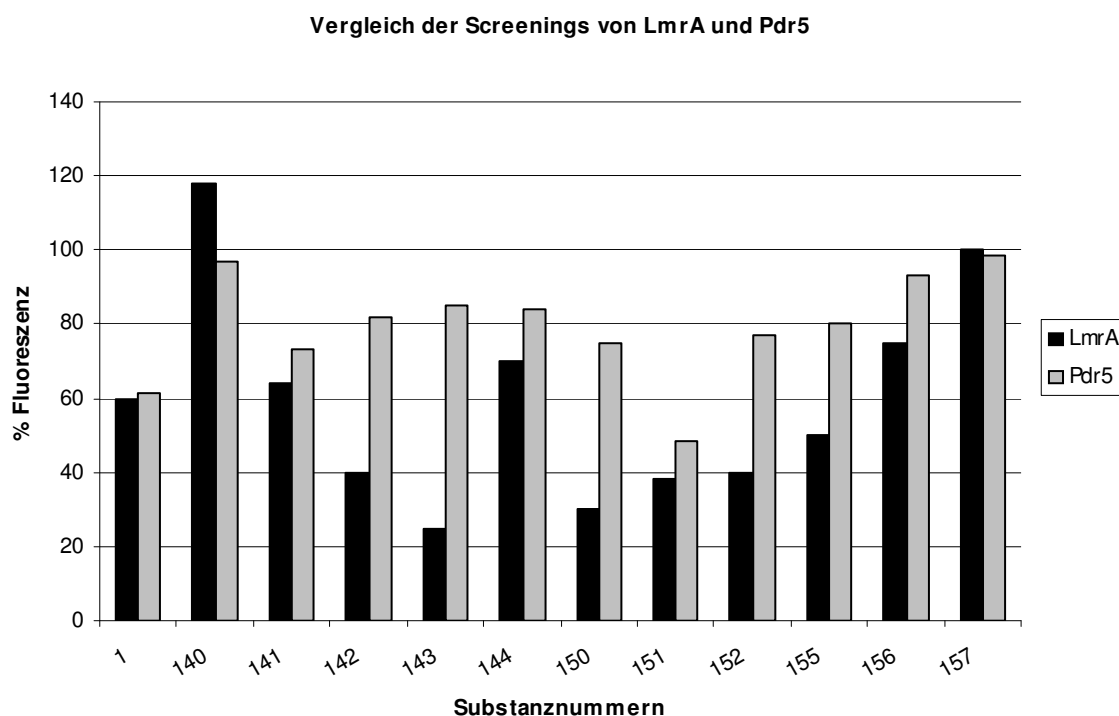


Abb. 28 Vergleich der Resultate der Inhibitorscreens

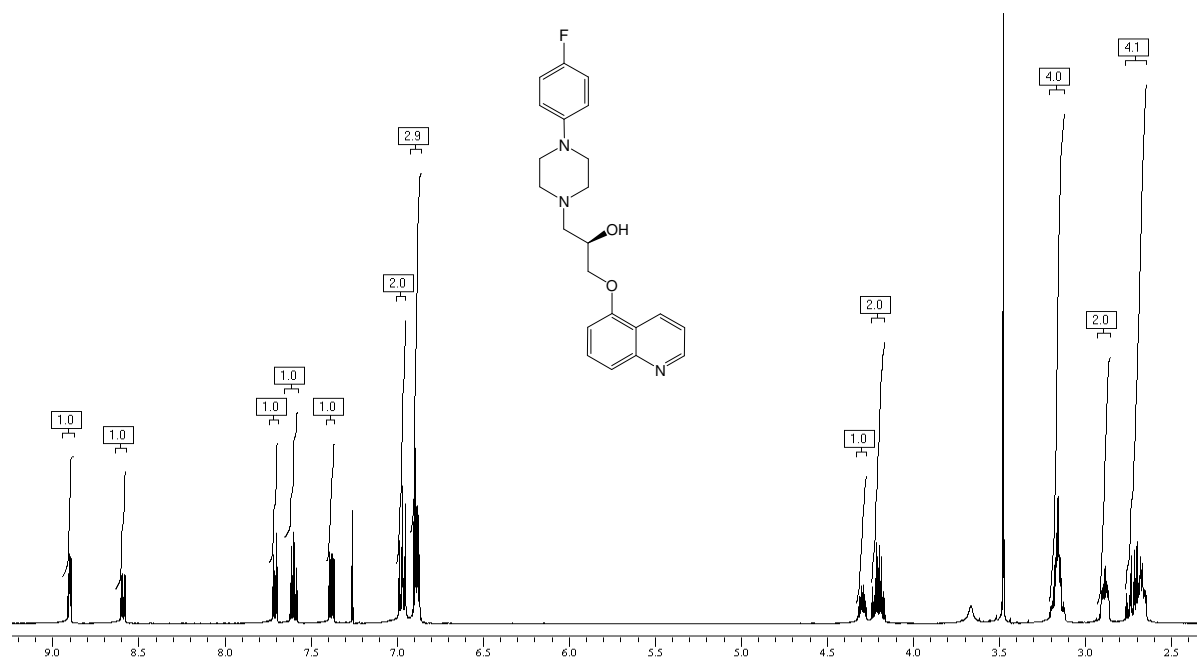
In Abb. 28 sind nur die Substanzen angegeben, die in beiden Testsystemen getestet wurden. Ein Vergleich beschränkte sich also auf diese Substanzen. Dennoch zeigte sich hier, dass die Inhibierung der Proteine LmrA und Pdr5 teilweise durch die gleichen, teilweise aber auch durch unterschiedliche Substanzen hervorgerufen wurde. Hier war allerdings zu bedenken, dass bei den Substanzen **1**, **143**, **150** und **151** bei der Messung an LmrA die Zellen agglomerierten. Ein direkter Vergleich war bei der Substanz **142** möglich. Diese agierte im Testsystem LmrA als Inhibitor, wogegen diese Substanz bei Pdr5 keine Wirkung zeigte.

Im Allgemein zeigt sich, dass die Wirkung der verschiedenen Substanzen nicht von einem auf das andere Testsystem übertragen werden kann.

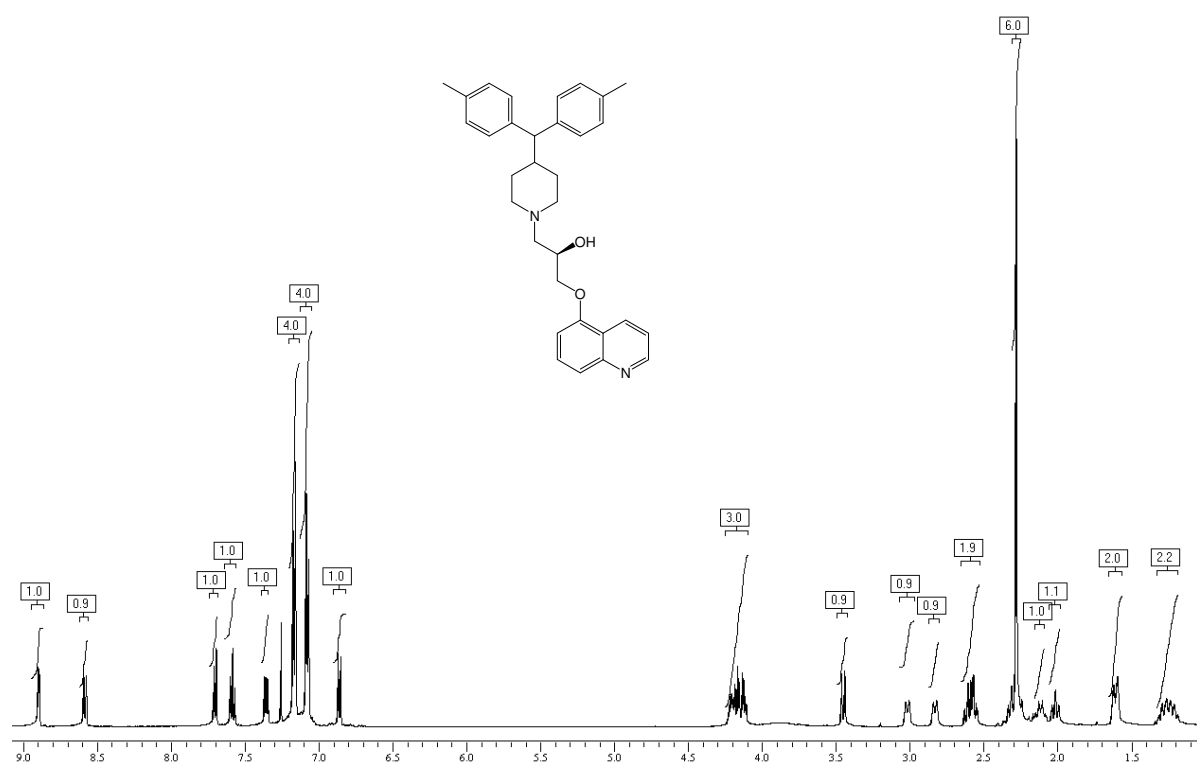
Wie bereits in der Literatur^[4] angegeben, ist die MDR eine Kreuzresistenz von Tumoren gegen eine Vielzahl strukturell und funktionell unterschiedlicher Chemotherapeutika. Diese Aussage kann durch die hier vorliegenden Ergebnisse durchaus bestätigt werden, da hier gezeigt wurde, dass gleiche Verbindungen auf unterschiedliche ABC-Transporter verschieden wirken.

6. Spektrenanhang

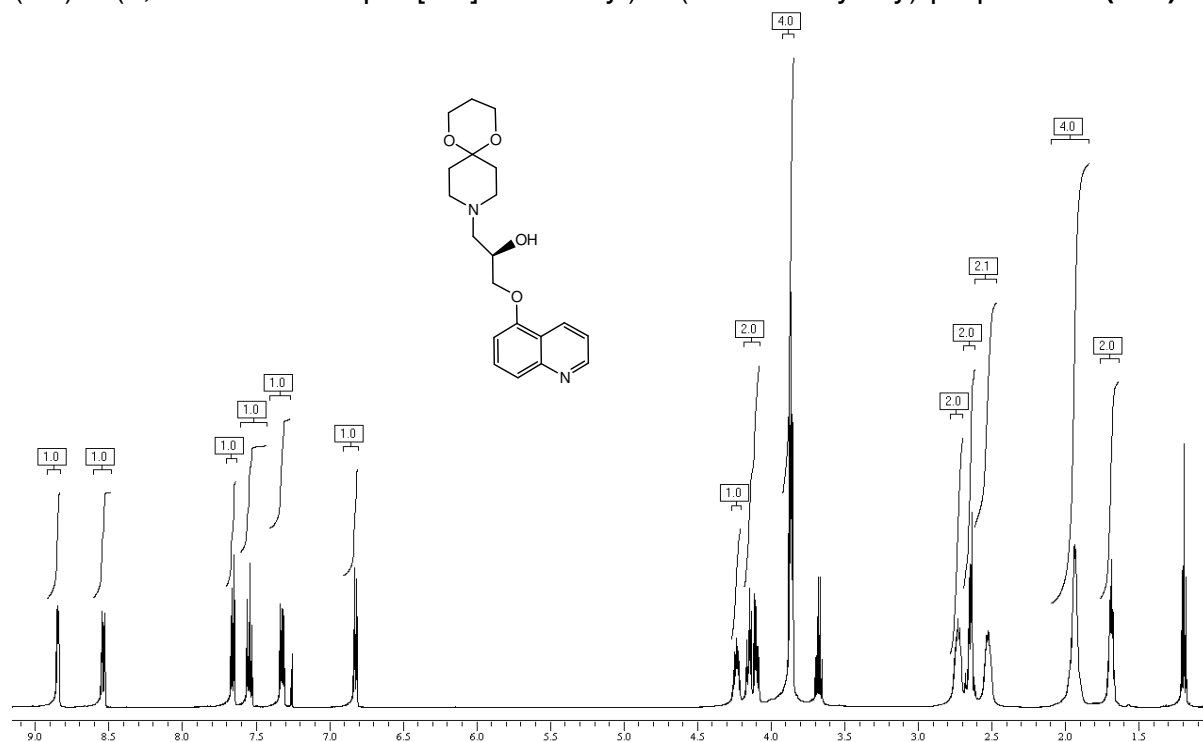
(2*R*)-1-[4-(4-Fluorphenyl)piperazin-1-yl]-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (**138**)



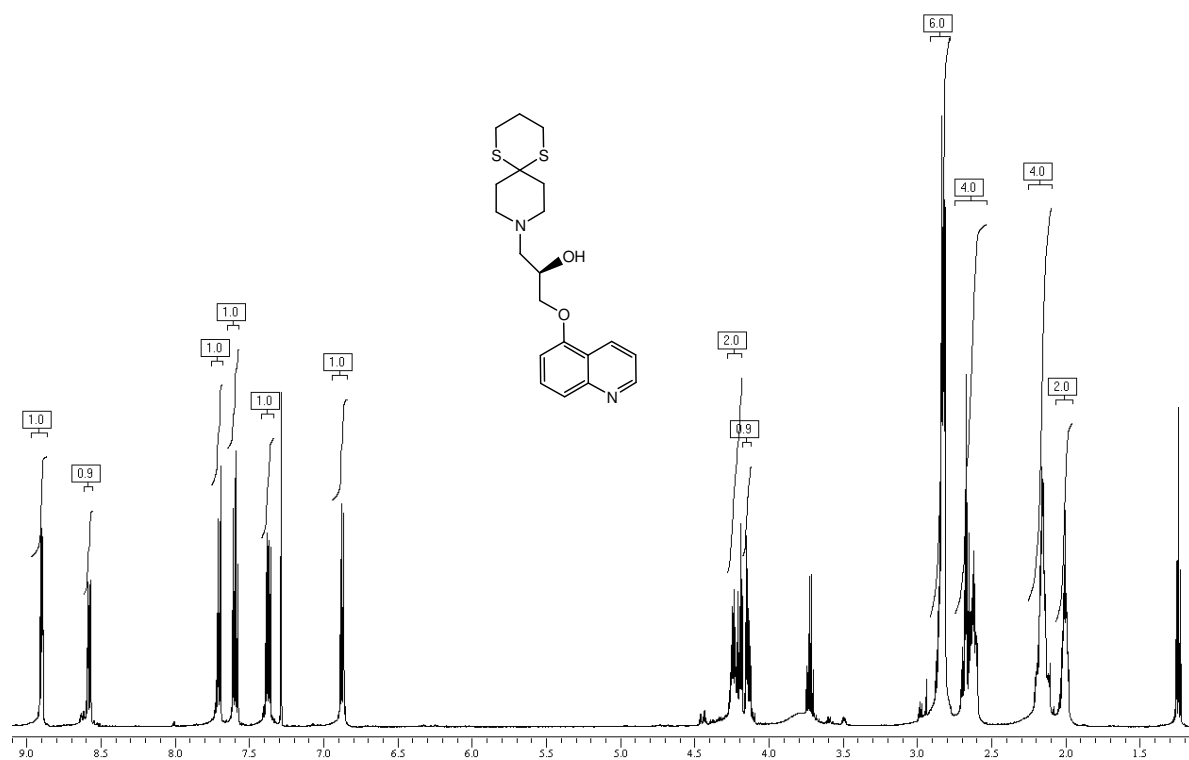
(2*R*)-1-{4-[bis(4-Methylphenyl)methyl]piperidin-1-yl}-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (**143**)



(2*R*)-1-(1,5-dioxa-9-azaspiro[5.5]decan-9-yl)-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (**146**)



(2*R*)-1-(1,5-Dithia-9-azaspiro[5.5]decan-9-yl)-3-(chinolin-5-yloxy)-propan-2-ol (**152**)



Chemical structure of compound 10: O=C1C(=O)N(C1Cc2ccc(O)cc2)Cc3ccc(O)cc3

¹H NMR spectrum (CDCl₃) of compound 10. The spectrum shows peaks from 0 to 10 ppm with integration values.

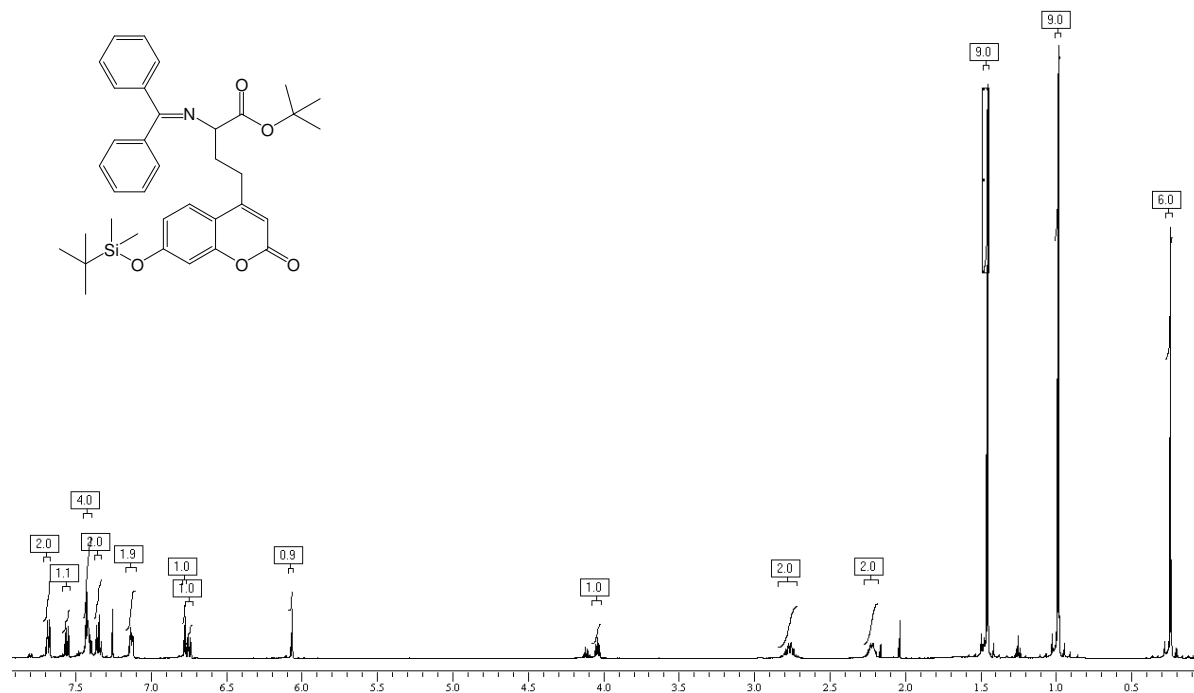
Chemical Shift (ppm)	Integration
~10.0	0.9
~8.5	0.9
~7.5	1.0
~7.2	1.0
~7.0	0.9
~6.5	0.9
~5.5	0.9
~4.5	1.0
~4.0	2.1
~3.5	2.0
~3.0	4.0
~2.5	4.0
~2.0	4.0

CC(C)(C)Si(C)(C)Oc1ccc2c(c1)oc(=O)c(CO)c2

Chemical structure of the compound: 2-(4-(tert-butyldimethylsilyloxy)phenyl)-2H-chromene-3-carboxylic acid derivative (silyl ester).

¹H NMR spectrum (CDCl₃) showing peaks at 7.5 (1.0), 6.8 (2.0), 6.2 (1.0), 4.0 (2.0), 3.0 (2.0), 1.0 (9.0), and 0.1 (6.0) ppm.

tert.-Butyl 4-{7-[(*tert*.-butyldimethylsil)oxy]-2-oxo-2H-chroman-4-yl}-2[(diphenylmethyliden)amino]butanoat (**175**)



7. Literaturverzeichnis

- [1] Robert-Koch Institut und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.; *Krebs in Deutschland 2002-2004 Häufigkeiten und Trends*, **2008**, 6. überarbeitete Auflage
- [2] Internet: <http://www.onmeda.de/lexika/persoenlichkeiten/ehrlich.html>
- [3] Internet: <http://www.dutly.ch/domagk/dom.html>
- [4] Internet: http://www.medienwerkstatt-online.de/lws_wissen/vorlagen/showcard.php?id=15748&edit=0
- [5] Internet: <http://www.drugbank.ca/drugs>
- [6] Gottesmann, Pastan; *Annu. Rev Biochem.*; **1993**, 62, 358-427
- [7] J. Drewe, St. Krähenbühl; *Schweiz Med Wochenschr*, **2000**, 130, 727-731
- [8] G. Ecker, *Resistenzentwicklung in der Tumorthherapie*, Vortrag; **10.2005**, Wien
- [9] Internet: www-bs4.informatik.uni-tuebingen.de/Teaching/Old/WS06/WE/Projekte/MultiDrugResistance.pdf
- [10] H.W. Van Veen, K. Venema, H. Bolhuis, I. Oussenko, J. Kok, B. Poolman, A. J. M. Driessen, W. N. Konings; *Biochemistry*, **1996**, 93, 10668-10672
- [11] H. W. van Veen, R. Callaghan, I. Soceneantu, A. Sardini, W. N. Konigs, C. F. Higgins; *Nature*, **1998**, 391, 291-295
- [12] Internet: National Cancer Institute
<http://www.cancer.gov/drugdictionary/>
- [13] <http://archiv.ethlife.ethz.ch/articles/news/savlocher.html>
- [14] L. Federici, B. Woebking, S. Velemakanni, R. A. Shilling, B. Luisi, H. W. van Veen; *Biological Pharmacology*, **2007**, 74, 672-678
- [15] a) Internet: http://www.vfa.de/img/db/amf-substanzen-ziel.gif_370_251.gif
b) Internet: <http://www.vfa.de/de/forschung/so-funktioniert-pharmaforschung/wie-ein-medikament-entsteht/amf-kurzgefasst.html>
- [16] J. Wang, J. Xie, P. G. Schultz; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 8738-8739
- [17] J.M. Ford, W. N. Hait; *Pharmacol. Rev.*, **1990**, 42, 155-199
- [18] A. Kiue, T. Sano, A. Naito, H. Inada, K. Suzuki, N. Okumara, J. Kikuchi, S. Sato, H. Takano, K. Kohno, M. Kuwano; *Jpn. J. Cancer Res.*, **1990**, 81, 1057
- [19] J. R. Pfister, F. Makra, A. V. Muehldorf, H. Wu, J. T. Nelson, P. Cheung, N. A. Bruno, S. M. Casey, N. Zutshi and D. L. Slate; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 21, 2473-2476

- [20] J. Pless; *Helv. Chim. Acta*, **1976**, 59, 499-512
- [21] J. J. Starling, R. L. Shepard, J. Cao, K. L. Law, B. H. Norman, J. S. Kroin, W. J. Ehlhardt, T. M. Baughman, M. A. Winter, M. G. Bell, C. Shih, J. Gruber, W. F. Elmquist, A. H. Dantzig; *Advan. Enzyme Regul.*, **1997**, 37, 335-347
- [22] T. Suzuki, N. Fukazawa, K. San-nohe; *J. Med. Chem.* ; **1997**, 40, 2047-2052
- [23] G. M. Barrow; *Physikalische Chemie Teil 3*, 6. berichtigte Auflage, Bohmann-Verlag, Wien, **1984**
- [24] P.W. Atkins; *Physikalische Chemie*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1990**
- [25] A. Margolles, M. Putman, H. W. van Veen, W. N. Konings; *Biochemistry*, **1999**, 38, 16298-16306
- [26] M. Ralser, M. M. Warmelink, E. A. Struys, C. Joppich, S. Krobitch, C. Jakobs, H. Lehrach; *PNAS*, **2008**, 105, 46, 17807-17811
- [27] H. B. v. d. Berg v Saparoea, J. Lubelski, R. van Merkerk, P. S. Mazurkiewics, A. J. M. Driessen; *Biochemistry*, **2005**, 44, 16931-16938
- [28] J. Stindt, R. Gupta, N. Hanekop, L. Schmitt; *Praktikumsskript: Pflichtmodul „Vertiefte Proteinbiochemie“ Für Studierende des Masterstudienganges Biochemie im WS 2009/2010*, Teil III: ABC-Transporter in Hefe
- [29] E. B. Bauer, C. Schüller, K. Kuchler; *Fungal ABC proteins in clinical drug resistance and cellular detoxification in “ABC Proteins: From Bacteria to Man”* (I. B. Holland, K. Kuchler, C. F. Higgins, eds.), **2003**, Academic Press/Elsevier Science Amsterdam, 295-316
- [30] Z. E. Sauna, M. M Smith, M. Müller, K. M. Kerr, S. V. Ambudkar; *J. Bioenerg. Biomembr.*, **2001**, 33, 481-491
- [31] M. Kolaczowski, M. van der Rest, A. Cybularz-Kolaczowska, J.-P. Soumillion, W. N. Konings, G. André ; *J. Biol. Chem.*, **1996**, 271, 31543–31548
- [32] Schering AG; *Patent*, DE 10 2005 020 331 A1, **2006**
- [33] Autorenkollektiv; *Organikum*; 20. Auflage, **1996**, 340-342
- [34] L.F. Fieser, E.B. Hersherg; *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, 62, 1640-45
- [35] K. H. Bauer; *Dtsch. Chem. Ges.*, **1938**, 71, 10, 2226-2229
- [36] La Coste, Valeur; *Chem Ber.*, **1887**, 20, 95
- [37] Autorenkollektiv; *Organikum*; 20. Auflage, **1996**, 586 und 590
- [38] Jpn. Kokai Tokkyo Koho; *Patent*, JP1990-211583 (*Abstract*), **1990**

- [39] A. Steitwieser, C. H. Heathcock, E. M. Kosower; *Organische Chemie*, 2. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1994**, 1081
- [40] T. Kumamoto et al. ; *Tetrahedron Asymmetry*; **2001**, 12, 791-795
- [41] RSTech Corporation; *Patent*, WO 2006/019202 A1, **2006**
- [42] C. J. Barnett, B. Huff, M. E. Kobierski, M. Letourneau, T. M. Wilson; *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 22, 7653–7660
- [43] Eli Lilly and Corporation; *Patent*, WO 00/75132 A1, **2000**
- [44] J.R. Pfister et al. ; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 21, 2473-2476
- [45] M. Kawasaki, H. Mijatake, M. Nishiki, H. Matsumoto, N. Inagaki; *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 47,2,177-181
- [46] K. A. Parker, T. Iqbal; *J. Org. Chem.*, **1980**, 45,1149-1151
- [47] J. P. Ragot, C. Steeneck, M.-L. Alcaraz, R. J. K. Taylor; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1073-7082
- [48] B. Andersh, D.L. Murphy, R. J. Olsen; *Synth. Comm.*, **2000**, 30, 12, 2091-2089
- [49] M. Wenpeng, G. Lianxun; *Synlett*, **2006**, 16, 2553-2558
- [50] L. Yin, Z.-h. Zhang, Y.-m. Wang; *Tetrahedron*, **2006**, 62, 9359-9364
- [51] G. C. Eastmond, J. Paprotny, A. Steiner, L. Swanson; *New J. Chem.* , **2001**, 25, 379-384
- [52] M. Albrecht; *Synthesis*, **1996**, 230-236
- [53] A. Pezzella, L- Lista, A. Napolitano, M. d'Ischia; *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 3541-3544
- [54] N. A. Bumagin, V. V. Bykov; *Tetrahedron*, **1997**, 53, 42, 14437-14450
- [55] F. Maya, J. M. Tour; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 81-92
- [56] G. Thoma, F. Nuninger, M. Schaefer, K. G. Akyel, R. Albert, C. Beerli, C. Bruns, E. Francotte, M. Luyten, D. MacKenzie, L. Oberer, M. B. Streiff, T. Wagner, H. Walter, G. Weckbecker, H.-G. Zerwes ; *J. Med. Chem.*; **2004**, 47, 1939-1955
- [57] M. Prashad ; *J. Org. Chem.* ; **2003**, 68, 1163-1164
- [58] J. F. Hartwig; *Pure Appl. Chem.*, **1999**, 71, 8, 1417-1423
- [59] M. S. Driver, J. F. Hartwig; *J. Am Chem. Soc.*, **1997**, 119, 8232-8245
- [60] J. F. Hartwig; *J. Am .Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7010-7011
- [61] J. Lee, S.-U. Kang, J.-O. Lim, H.-K. Choi, M.-k. Jin, A. Toth, L. V. Pearce, R. Tran, Y. Wang, T. Szabo, P. M. Blumberg; *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**; 12, 371-385

- [62] D. Horton, K. Chen, Z. No, H. C. Lee; *Carbonhydrate Research*, **2007**, *342*, 259-267
- [63] A. J. Fry, M. Allukian, A. D. Williams; *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4411-4415
- [64] *Newron Pharmaceuticals S.p.a.* , Patent: PCT/EP/2006/001572, **2006**
- [65] A. Steitwieser, C. H. Heathcock, E. M. Kosower; *Organische Chemie*, 2. Auflage, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1994**, 543-546
- [66] M. Falorni, A. Porcheddu, M. Taddei; *Tetrahedron Letters*, **1999**, *40*, 4395-4396
- [67] B. P. Bandgar, S. S. Pandit; *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43*, 3413-1414
- [68] F. A. Carey, R. J. Sundberg; *Organische Chemie*, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, **1995**, 981
- [69] S. Tasadaque, S. Guiry, P. J. Guiry ; *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 2168-2172
- [70] Autorenkollektiv; *Organikum*, 20. Auflage, Wiley-VCH, **1996**, 606
- [71] H. Waldmann, Y.-P. He, H. Tan, L. Arve, H.-D. Arndt; *Chem. Commun.*, **2008**, 5562 - 5564
- [72] H. G. Schmalz, T. Wirth; *Organic Synthesis Highlights V*, Wiley-VCH GmbH & Co KGaA, Weinheim, **2003**, 125-129
- [73] D. Bernard, A. Doutheau, J. Gore; *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 12, 2721-2732
- [74] A. Rashidi, A. Afghan, M. M. Baradarani, J. A. Joule; *J. Heterocyclic Chem.*, **2009**, *46*, 428
- [75] J. S. Yadav , B. V. S. Reddy, P. S. R. Reddy, A. K. Basak, A. V. Narsaiah; *Advanced Synthesis & Catalysis*; **2004**; *346*, *1*, 77 – 82
- [76] S. Bartoli, A. Cipollone, A. Squarcia, A. Madami, D. Fattori; *Synthesis*, **2009**, *8*, 1305–1308