

Synthese und biologische Evaluation von Harnstoffen mit Arylcarbonsäuren als P2Y₁₁-Rezeptorantagonisten

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Daniel Eßer
aus Paderborn

Düsseldorf, November 2011

aus dem Institut für Pharmazeutische und Medizinische Chemie
der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

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

Referent: Prof. Dr. Matthias U. Kassack
Korreferent: Prof. Dr. Holger Gohlke

Tag der mündlichen Prüfung:

Verfassererklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe. Diese oder eine ähnliche Arbeit ist von mir nicht anderweitig als Dissertation eingereicht.

Düsseldorf, den 04. November 2011

(Daniel Eßer)

**Für Linda
Für meine Eltern**

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Purinrezeptoren.....	1
1.2	P2X-Rezeptoren.....	2
1.3	P2Y-Rezeptoren.....	5
1.3.1	P2Y-Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelt.....	5
1.3.2	Lokalisation und Funktionen der P2Y-Rezeptoren.....	7
1.4	P2Y ₁₁ -Rezeptor.....	10
1.4.1	Allgemeines.....	10
1.4.2	Vorkommen und physiologische Effekte des P2Y ₁₁ -Rezeptors.....	11
1.4.2.1	Funktionen auf Immunzellen.....	12
1.4.2.2	Funktionen auf endothelialen Zellen.....	13
1.4.2.3	Expression am Herzen und im Pankreas.....	13
1.4.2.4	Assoziation mit Narkolepsie.....	14
1.4.3	P2Y ₁₁ -Rezeptoragonisten.....	14
1.4.4	P2Y ₁₁ -Rezeptorantagonisten.....	16
2	Ziel der Arbeit	19
2.1	Synthese von NF053 und Derivaten.....	19
2.2	Biologische Evaluation der synthetisierten Verbindungen.....	21
3	Chemischer Teil	22
3.1	Synthese von NF053 und dessen symmetrischer Derivate.....	22
3.1.1	Synthese symmetrischer Harnstoffe mit Mono- und Dicarbonsäuren....	24
3.1.1.1	Darstellung der Nitrocarbonsäuren.....	25
3.1.1.2	Darstellung der Ethylester.....	25
3.1.1.3	Darstellung der Carbonsäureesteramine.....	27
3.1.1.4	Darstellung der Nitrobenzamidocarbonsäureester.....	30
3.1.1.5	Darstellung der Aminobenzamidocarbonsäureester.....	32
3.1.1.6	Darstellung der symmetrischen Harnstoffe.....	35
3.1.1.7	Hydrolyse der symmetrischen Harnstoffe.....	38
3.1.1.8	Vergleich der Kohlenstoffsignale der Substanzen 18-21g.....	51

3.1.1.9	Darstellung von symmetrischen Harnstoffderivaten ausgehend von Nicotin- und Phenyllessigsäure.....	52
3.1.2	Synthese von 5,5'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylphthalsäure) (22g).....	56
3.1.2.1	Kombination der Teilstrukturen von 1g und 18g	56
3.1.2.2	Darstellung von 4-Methyl-5-nitrophthalsäure (22a).....	57
3.1.2.3	Darstellung von Diethyl-4-methyl-5-nitrophthalat und dessen Aminoderivat	60
3.1.2.4	Darstellung von 5,5'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylphthalsäure) (22g) und dessen Vorstufen.....	63
3.1.3	Synthese „verlängerter“ Harnstoffe.....	74
3.1.3.1	Verlängerung des Strukturgerüsts.....	74
3.1.3.2	Darstellung von Diethyl-4-(4-fluor-3-(3-nitrobenzamido)benzamido)phthalat (21h)	75
3.1.3.3	Darstellung von Diethyl-4-(3-(3-aminobenzamido)-4-fluorbenzamido)phthalat (21i)	80
3.1.3.4	Darstellung von Tetraethyl-4,4'-((3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))-diphthalat (21j).....	82
3.1.3.5	Darstellung von 4,4'-((3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))diphthalsäure (21k)	84
3.2	Synthese der Carbonsäurederivate von NF340	88
3.2.1	Darstellung von Dimethyl-4-nitronaphthalen-2,6-dicarboxylat (40b).....	90
3.2.2	Darstellung von Dimethyl-4-aminonaphthalen-2,6-dicarboxylat (40c) ...	92
3.2.3	Darstellung von Dimethyl-4-(4-methyl-3-nitrobenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (41d).....	94
3.2.4	Darstellung von Dimethyl-4-(3-amino-4-methylbenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (41e).....	95
3.2.5	Darstellung von Tetramethyl 4,4'-((3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))bis(naphthalen-2,6-dicarboxylat) (41f)	98
3.2.6	Darstellung von 4,4'-((3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))bis(naphthalen-2,6-dicarbonsäure) (41g)	103
3.3	Synthese der unsymmetrischen Harnstoffe	106

3.3.1	Darstellung von Diethyl-4-methyl-5-(4-(3-phenylureido)benzamido)- phthalat (22l)	106
3.3.2	Darstellung von 4-Methyl-5-(4-(3-phenylureido)benzamido)phthalsäure (22m).....	108
3.4	Synthese der Diamide	111
3.4.1	Darstellung von Diethyl-4-(4-benzamidobenzamido)-5-methylphthalat (22n).....	111
3.4.2	Darstellung von 4-(4-Benzamidobenzamido)-5-methylphthalsäure (22o)	113
3.5	Hydrolyse der Vorstufen	116
3.5.1	Darstellung von 4-Methyl-5-(4-nitrobenzamido)phthalsäure (22p)	116
3.5.2	Darstellung von 4-(4-Aminobenzamido)-5-methylphthalsäure (22q) ...	119
4	Pharmakologischer Teil.....	122
4.1	Evaluation des Calciumassays	122
4.2	Pharmakologische Ergebnisse der synthetisierten Substanzen	125
4.2.1	Agonistscreening am P2Y ₁₁ -Rezeptor	125
4.2.2	meta-Verknüpfte symmetrische Harnstoffderivate und ihre antagonistische Aktivität am P2Y ₁₁ -Rezeptor.....	126
4.2.3	Antagonistische Aktivität symmetrischer Harnstoffderivate mit vier Carbonsäurefunktionen am P2Y ₁₁ -Rezeptor.....	131
4.2.4	Verlängerte symmetrische Tetracarbonsäureharnstoffderivate	134
4.2.5	Symmetrische Harnstoffderivate mit Carbonsäurefunktion in ortho- und para-Position	135
4.2.6	Symmetrische Harnstoffderivate mit abweichenden Säurefunktionen.	137
4.2.7	Symmetrische Harnstoffderivate von NF340.....	140
4.2.8	Kombination der Eigenschaften von 1g und 18g.....	141
4.2.9	Untersuchung von 22g auf Art des Antagonismus	142
	Schild-Analyse von 22g	143
	Analyse nach Lew und Angus von 22g	143
4.2.10	Unsymmetrische Derivate und deren antagonistische Aktivität am P2Y ₁₁ - Rezeptor.....	144
4.2.11	Untersuchung auf Selektivität	147
5	Diskussion.....	148
5.1	Generelle Aspekte	148

5.2	Synthese von symmetrischen und unsymmetrischen Harnstoffderivaten mit Carbonsäurefunktion	148
5.3	Biologische Evaluation und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen	149
6	Zusammenfassung	154
7	Abstract	155
8	Experimenteller Teil: Synthese	156
8.1	Material und Methoden	156
8.1.1	Dünnschichtchromatographie	156
8.1.2	Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC)	156
8.1.3	UV/Vis-Spektroskopie	158
8.1.4	Elementaranalyse (CHN)	158
8.1.5	Nukleare magnetische Resonanzspektroskopie (NMR)	158
8.1.6	Massenspektrometrie (MS)	159
8.1.6.1	Elektronenstoß-Massenspektrometrie (EI)	159
8.1.6.2	Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation – Time of Flight-Massenspektrometrie (MALDI-TOF)	159
8.1.6.3	Elektronenspray-Massenspektrometrie (ESI)	159
8.1.7	Schmelzpunktbestimmung	159
8.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	159
8.3	Chemikalien	162
8.3.1	Technische Lösungsmittel	162
8.3.2	Trocknung von Lösungsmitteln	163
8.3.3	Chemikalienliste	163
9	Experimenteller Teil: Pharmakologie	165
9.1	Material und Methoden	165
9.1.1	Geräte	165
9.1.2	Chemikalien	166
9.1.3	Verwendete Reagenzien und Lösungen	166
9.1.4	1321N1 Astrozytomzellen	168
9.2	Messung von intrazellulärem Calcium	168
9.2.1	Vorbereitung der Testsubstanzen	168
9.2.2	Vorbereitung der Zellen	169

9.2.3	Inkubation der Zellen mit dem Fluoreszenzfarbstoff.....	169
9.2.4	Messung der Fluoreszenzintensitäten	169
9.2.5	Datenanalyse	170
9.2.5.1	Prozentuale Zellantwort bzw. Inhibition	170
9.2.5.2	Bestimmung des EC ₅₀ -, IC ₅₀ - und pK _i -Wertes.....	170
9.2.5.3	Schild-Analyse	171
9.2.5.4	Analyse nach Lew und Angus	172
10	Monographien	174
11	Abkürzungen	384
12	Literaturverzeichnis	387
13	Publikationen	393
14	Anhang	394

1 Einleitung

1.1 Purinrezeptoren

Adenosin-5'-triphosphat (ATP) war bis 1972 nur als Energieträger und Baustein für Nucleinsäuren bekannt als Burnstock vermutete, dass ATP als Neurotransmitter fungieren könnte (Burnstock 1972). 1976 postulierte er, dass an Zelloberflächen Rezeptoren für extrazelluläre Purine vorhanden sind (purinerge Rezeptoren) (Burnstock 1976). 1978 teilte Burnstock diese Rezeptoren erstmals in P1- (Adenosin-) und P2- (ADP- (Adenosin-5'-diphosphat-) und ATP-) Rezeptoren ein (Burnstock 1978). 1985 wurde dann eine weitere Unterteilung der P2-Rezeptoren in P2X und P2Y vorgenommen (Burnstock et al. 1985). Abbraccio und Burnstock präzisierten, dass es sich bei den P2X-Rezeptoren um ligandgesteuerte Ionenkanäle handelt und dass die P2Y-Rezeptoren der Superfamilie der G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) angehören (Abbraccio et al. 1994). Mittlerweile sind vier P1-Rezeptorsubtypen sowie sieben P2X- und acht P2Y-Subtypen geklont (Abb. 1.1).

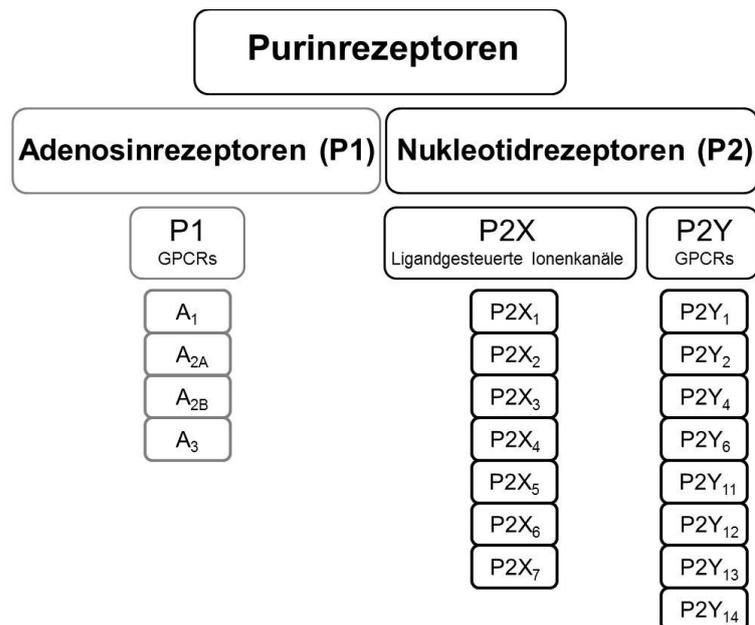


Abb. 1.1: Klassifikation der humanen Purinrezeptoren

1.2 P2X-Rezeptoren

Die sieben P2X-Rezeptoren ($P2X_{1-7}$) bestehen aus zwei transmembranären Domänen, die durch eine lange extrazelluläre Schleife verbunden sind. Im Intrazellulärraum befinden sich sowohl der C- als auch der N-Terminus (Abb. 1.2). Die Aktivierung der Rezeptoren erfolgt durch ATP und verwandte Derivate, wie 2-MeSATP (North 2002). Kürzlich wurde die Kristallstruktur des $P2X_4$ -Rezeptors aufgeklärt (Kawate et al. 2009) und gezeigt, dass sich die Rezeptoren – wie bereits vermutet – zu Trimeren zusammenlagern (Nicke et al. 1998; Kawate et al. 2009). Durch das Zusammenlagern bildet sich eine Pore (Abb. 1.2), die sowohl durch Homomere ($P2X_1$, $P2X_2$, $P2X_3$, $P2X_4$, $P2X_5$ und $P2X_7$) als auch durch Heteromere ($P2X_{1/2}$, $P2X_{1/4}$, $P2X_{1/5}$, $P2X_{2/3}$, $P2X_{2/6}$ und $P2X_{4/6}$) gebildet werden kann (North 2002; Gever et al. 2006).

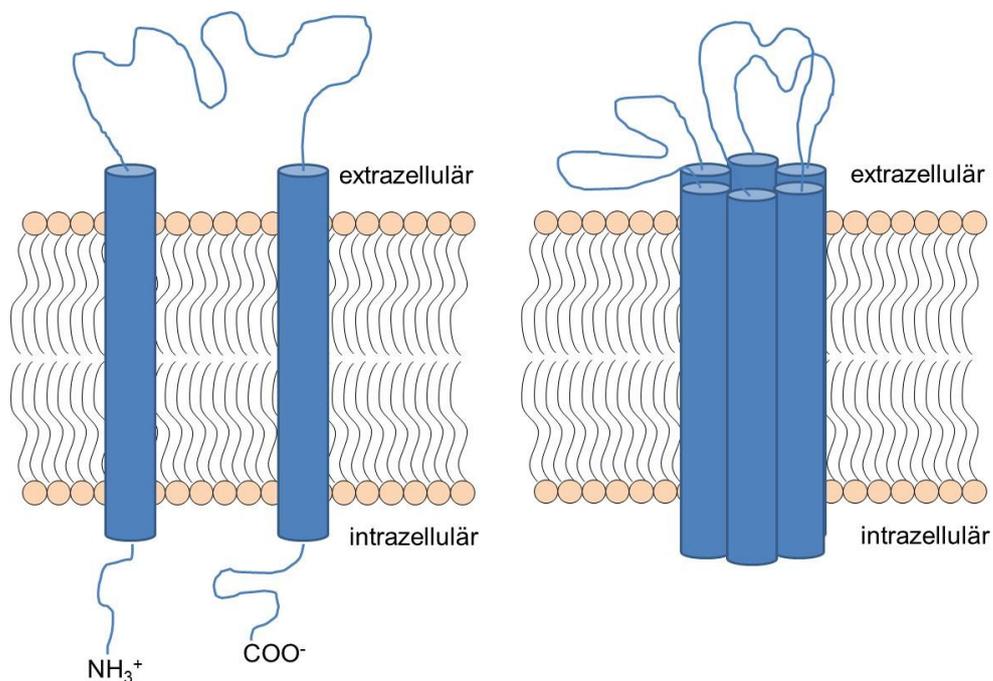


Abb. 1.2: Schema eines P2X-Rezeptors als Monomer (links) und als Trimer (rechts).

P2X-Rezeptoren werden ubiquitär im menschlichen Körper exprimiert und steuern verschiedenste Funktionen, u.a. im zentralen Nervensystem, auf der Retina, in den Testes, im Kolon, der Blase und im Rückenmark (North 2002; Gever et al. 2006; Burnstock 2007) (siehe Tab. 1.1).

Tab. 1.1: Vorkommen (Auswahl) der P2X-Rezeptoren (Burnstock 2007)

Rezeptorsubtyp	Vorkommen im Körper (Auswahl)
P2X ₁	glatte Muskulatur, Thrombozyten, Kleinhirn
P2X ₂	glatte Muskulatur, ZNS, Retina, Chromaffine Zellen
P2X ₃	sensorische und sympathische Neuronen
P2X ₄	ZNS, Testes, Kolon
P2X ₅	proliferierende Zellen in Darm, Blase, Thymus, Rückenmark
P2X ₆	ZNS, motorische Neuronen im Rückenmark
P2X ₇	Immunzellen, Gliazellen

Der P2X₁-Rezeptor beispielsweise wird vor allem auf der glatten Muskulatur und auf Thrombozyten exprimiert, wo er in die Aggregation involviert ist (Gever et al. 2006). Potentester und selektiver Antagonist am P2X₁-Rezeptor ist NF449, ein symmetrisches Oktasulfonsäure-Harnstoffderivat (Abb. 1.3), mit einem K_i-Wert von 0,3 nM (Braun et al. 2001; Hulsmann et al. 2003; Kassack et al. 2004).

P2X₃-Rezeptoren kommen fast ausschließlich in sensorischen Neuronen vor. Sie werden daher als interessante Targets für die Entwicklung von antinozizeptiven Wirkstoffen angesehen (Chizh et al. 2001). Als Antagonist des P2X₃-Kanals stellte sich NF110 (Abb. 1.3), ein Tetrasulfonsäurederivat des NF449, heraus. An rekombinanten humanen P2X₃-Rezeptoren zeigt es einen K_i-Wert von 36 nM (Hausmann et al. 2006).

Das sich von Suramin (Abb. 1.11) ableitende NF770 (Abb. 1.3) wurde kürzlich als kompetitiver Antagonist am P2X₂-Rezeptor mit einem IC₅₀-Wert von 19 nM identifiziert. Der P2X₂-Rezeptor spielt u.a. eine Rolle in der Neurotransmission sensorischer Ganglien und von Interneuronen. NF770 blockiert nicht nur das Homomer, sondern auch mit einer geringeren Potenz den heteromeren P2X_{2/3}-Rezeptor sowie den P2X₃-Rezeptor (Wolf et al. 2011).

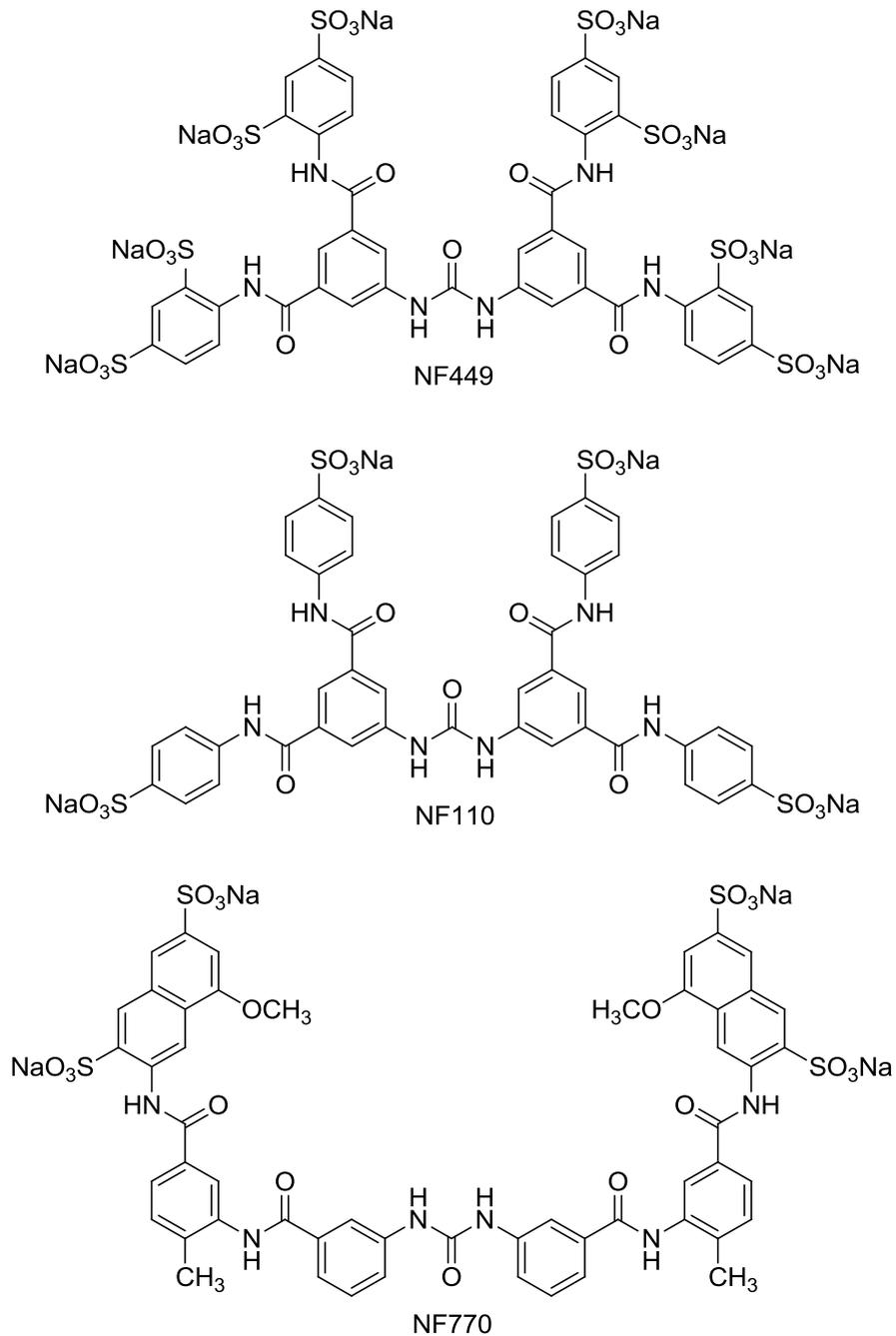


Abb. 1.3: Strukturformeln der P2X-Antagonisten NF449, NF110 und NF770

Der häufig als Apoptoserezeptor bezeichnete P2X₇-Rezeptor findet sich vermehrt auf Immunzellen, wie Makrophagen, dendritischen Zellen oder Lymphozyten und Gliazellen, wo er die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, die Zellteilung und die Apoptose steuert (Gever et al. 2006).

1.3 P2Y-Rezeptoren

1.3.1 P2Y-Rezeptoren sind G-Protein-gekoppelt

Die acht P2Y-Rezeptoren (P2Y_{1, 2, 4, 6, 11-14}) gehören der Gruppe A der Rhodopsin-ähnlichen Rezeptoren an (Moro et al. 2002; Mutschler et al. 2008). Bei den fehlenden Ziffern handelt es sich entweder um nicht-humane Orthologe oder um Rezeptoren, die eine gewisse Sequenzhomologie aufweisen, jedoch nicht auf Nukleotide reagieren (Abbraccio et al. 2006). Die Rezeptorproteine bestehen aus sieben transmembranären Domänen, die durch je drei intra- und extrazelluläre Schleifen verbunden sind. Der N-Terminus befindet sich extrazellulär, während der C-Terminus intrazellulär lokalisiert ist (Abb. 1.4).

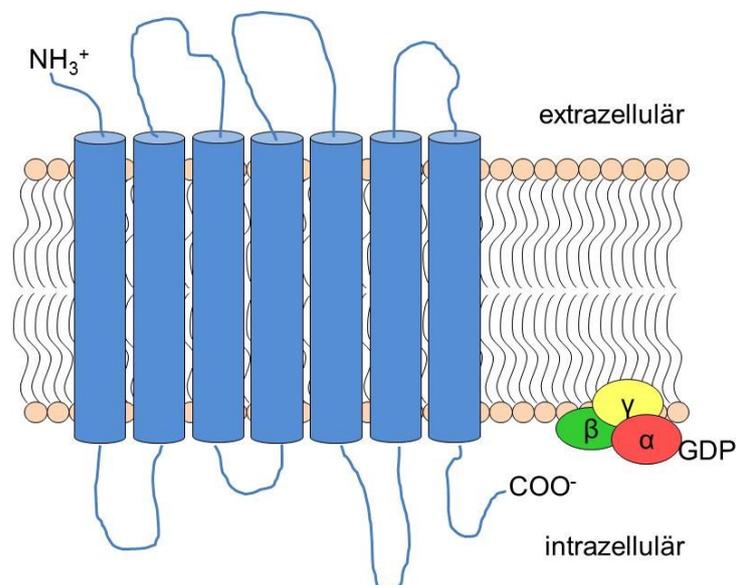


Abb. 1.4: Schema eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors mit dem G-Protein, bestehend aus α - und β/γ -Untereinheit. An die α -Untereinheit ist im Ruhezustand GDP gebunden.

Diese Rezeptoren ändern bei Aktivierung durch einen Liganden ihre Konformation, wodurch wiederum ein G-Protein (Guaninnukleotid-bindendes Protein) aktiviert wird. Dieses besteht aus drei Untereinheiten, α , β und γ . Durch die Aktivierung des Rezeptors kommt es nach Vereinigung mit dem G-Protein zu einem Austausch des an der α -Untereinheit gebundenen GDP gegen GTP. Die α -Untereinheit dissoziiert von der β/γ -Untereinheit und beide Untereinheiten können dann in die Modulation von nachgeschalteten Effektorproteinen wie der Adenylatcyclase oder der Phospholipase C involviert sein. Da die α -Untereinheit eine GTPase Aktivität zeigt, wird GTP zu GDP und Phosphat gespalten und der Rezeptor kehrt in den Ruhezustand zurück (Steinhilber et al. 2010).

Es gibt drei Hauptgruppen von G-Proteinen: G_s , $G_{i/o}$ and G_q . G_s -Proteine aktivieren die Adenylatcyclase, wodurch der Second Messenger cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) aus ATP synthetisiert wird. Das $G_{i/o}$ -Protein hemmt im Gegensatz dazu die Adenylatcyclase. Das G_q -Protein aktiviert die Phospholipase C, die dann Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat (PIP_2) in die beiden Second Messenger Inositol-1,4,5-triphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG) spaltet. Die Second Messenger sind in der Lage weitere Effektorproteine zu modulieren. IP_3 z.B. mobilisiert die Freisetzung von intrazellulärem Ca^{2+} aus dem endoplasmatischen Retikulum, das wiederum diverse zelluläre Funktionen beeinflusst (Steinhilber et al. 2010). Die Ca^{2+} -Freisetzung kann in funktionellen Calciumassays bestimmt werden, um die Aktivität eines Liganden zu testen.

Die P2Y-Rezeptoren können in zwei phylogenetische Gruppen eingeteilt werden (Tab. 1.2). Während die Rezeptoren $P2Y_1$, $P2Y_2$, $P2Y_4$, $P2Y_6$ und $P2Y_{11}$ eine G_q -Kopplung zeigen, weisen die Rezeptoren $P2Y_{12}$, $P2Y_{13}$ und $P2Y_{14}$ eine $G_{i/o}$ -Kopplung auf (Abbraccio et al. 2006; von Kugelgen 2006). Der $P2Y_{11}$ -Rezeptor weist außerdem als einziger eine zusätzliche G_s -Kopplung auf (Communi et al. 1999).

Darüber hinaus können die Rezeptoren noch pharmakologisch gruppiert werden. Die Rezeptoren $P2Y_1$, $P2Y_{11}$, $P2Y_{12}$ und $P2Y_{13}$ reagieren physiologisch hauptsächlich auf Adeninnukleotide, während die $P2Y_4$ - und $P2Y_6$ -Rezeptoren vornehmlich durch Uracilnukleotide stimuliert werden. Der $P2Y_2$ -Rezeptor antwortet sowohl auf Adenin- als auch auf Uracilnukleotide, v.a. ATP und UTP. Der $P2Y_{14}$ -Rezeptor hingegen wird durch monoglykosylierte Nukleotide (z.B. UDP-Glukose) aktiviert (Abbraccio et al. 2006).

1.3.2 Lokalisation und Funktionen der P2Y-Rezeptoren

P2Y-Rezeptoren sind ähnlich wie die P2X-Rezeptoren ubiquitär im ganzen Körper exprimiert (siehe Tab. 1.2).

Tab. 1.2: Vorkommen (Auswahl) und G-Protein-Kopplung der P2Y-Rezeptoren (Burnstock 2007)

Rezeptorsubtyp	Vorkommen im Körper (Auswahl)	G-Protein-Kopplung
P2Y ₁	epitheliale und endotheliale Zellen, Thrombozyten, Immunzellen, Osteoklasten	G _q
P2Y ₂	Immunzellen, epitheliale und endotheliale Zellen, Cornea, Bindehaut	G _q
P2Y ₄	endotheliale Zellen, Plazenta, Milz	G _q
P2Y ₆	einige epitheliale Zellen, Plazenta, T-Zellen	G _q
P2Y ₁₁	Darm, Herz, Granulozyten, Neutrophilen, mesenchymale Stammzellen, dendritische Zellen	G _q und G _s
P2Y ₁₂	Thrombozyten, Gliazellen	G _{i/o}
P2Y ₁₃	Darm, Gehirn, Lymphknoten, Knochenmark, Leber,	G _{i/o}
P2Y ₁₄	Plazenta, Fettzellen, Magen, Intestinum, Immunzellen	G _{i/o}

Der P2Y₁-Rezeptor spielt beispielsweise neben dem P2Y₁₂-Rezeptor eine wichtige Rolle bei der Thrombozytenaggregation (Boeynaems et al. 2001; Gachet 2005).

P2Y₂-Rezeptoren, die u.a. mit hohen Expressionsraten auf verschiedenen Zelltypen des Auges vorkommen, regulieren die okuläre Oberflächenbefeuchtung (Nichols et al. 2004). Daher ist der Einsatz von Agonisten ein vielversprechender Therapieansatz. Der P2Y₂-Agonist Diquafosol (INS365) (Abb. 1.5) hat bereits klinischen Phase-III-Studien zur Behandlung des Dry-Eye-Syndroms (*Keratokonjunktivitis sicca*) erfolgreich durchlaufen (Tauber et al. 2004).

Daneben wurde der P2Y₂-Agonist Denufosol (INS37217) (Abb. 1.5) in klinischen Phase-III-Studien zur Behandlung von Mukoviszidose im Frühstadium getestet. Teilweise ergaben sich statistisch signifikante Verbesserungen gegenüber dem Placebo, teilweise nicht (Accurso et al. 2011; Stick et al. 2011). Denufosol erhöht in Epithelzellen der Lunge durch P2Y₂-Rezeptoraktivierung über einen Calcium-aktivierten Chloridionen-Kanal die Chloridsekretion, inhibiert die Natriumabsorption und stimuliert die Zilienschlagfrequenz.

Dadurch wird der dehydrierte Flüssigkeitsfilm normalisiert und der Schleimtransport durch die Zilien verbessert (Yerxa et al. 2002).

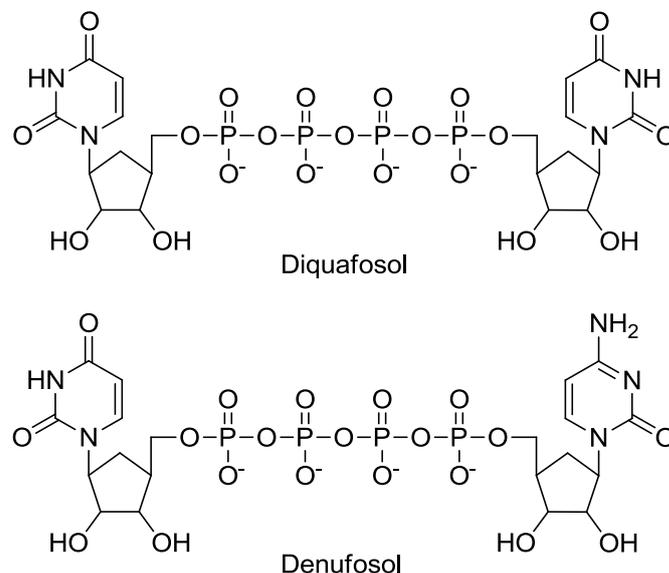


Abb. 1.5: Strukturformel der P2Y₂-Agonisten Diquafosol und Denufosol

P2Y₄-Rezeptoren scheinen in die Regulation des Transports von epithelalem Chlorid ins Juvenum involviert zu sein (Robaye et al. 2003), während P2Y₆-Rezeptoren eine Rolle in der Proliferationsstimulation von humanen Lungenepithelzellen haben (Schäfer et al. 2003). Der P2Y₁₁-Rezeptor ist ubiquitär im Körper exprimiert und in verschiedene Funktionen involviert (siehe 1.4).

P2Y₁₂-Rezeptoren spielen eine zentrale Rolle in der Thrombozytenaggregation (Gachet 2005; Schoeneberg et al. 2007). P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten werden schon seit langem eingesetzt, sogar bevor der Rezeptor überhaupt als Target identifiziert war. Die Thienopyridin-Prodrugs Clopidogrel, Prasugrel und Ticlopidin werden als irreversible P2Y₁₂-Antagonisten gegen Thrombenbildung eingesetzt (Abb. 1.6) (Michelson 2008). Seit neustem ist auch das reversibel wirkende Ticagrelor, ein ATP-Analogon, auf dem Markt, das wie die Thienopyridine peroral verabreicht werden kann (Abb. 1.6) (Khaleel et al. 2010; Lombo et al. 2011).

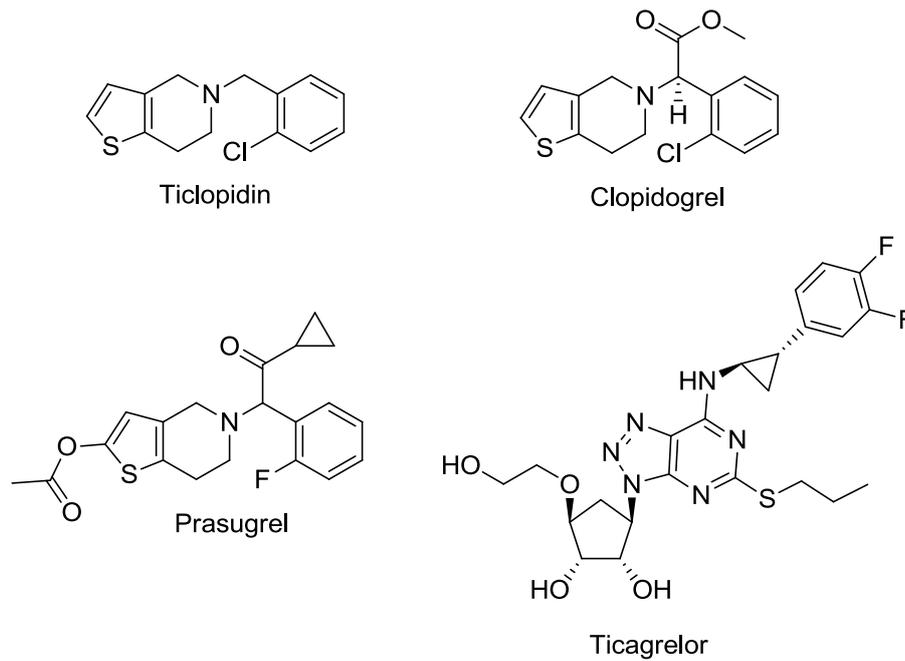


Abb. 1.6: Strukturformeln der P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel und Ticagrelor

Die Funktion des P2Y₁₃-Rezeptors, der in diversen Geweben exprimiert ist, ist bisher noch nicht vollständig aufgeklärt (siehe Tab. 1.2) (Abbraccio et al. 2006). Er inhibiert u.a. nach Aktivierung auf den (murinen) Beta-Zellen des Pankreas die Insulinsekretion (Amisten et al. 2010) und ist in den HDL-Uptake (High-Density Lipoprotein) in (murinen) Hepatozyten involviert (Fabre et al. 2010).

Der P2Y₁₄-Rezeptor scheint eine wichtige Rolle im Epithelgewebe und in Neuroimmunfunktionen zu spielen, die aber noch weiter aufgeklärt werden muss (Moore et al. 2003; Harden et al. 2010).

P2Y-Rezeptoren sind auf Grund ihrer Expression im Körper und ihrer physiologischen und pathophysiologischen Funktionen interessante Targets für die Arzneistoffentwicklung.

Tab. 1.3 gibt einen Überblick über bekannte Agonisten und Antagonisten an P2Y-Rezeptoren. Teilweise werden diese bereits therapeutisch eingesetzt, wie z.B. die P2Y₁₂-Rezeptorantagonisten, oder haben es, wie die P2Y₂-Rezeptoragonisten Diquafosol und Denufosol, in die klinische Phase III geschafft.

Tab. 1.3: Auswahl von Agonisten und Antagonisten an P2Y-Rezeptoren (Burnstock 2007; Jacobson et al. 2009)

Rezeptorsubtyp	Agonisten	Antagonisten
P2Y ₁	MRS2365, 2-MeSADP, ADPβS, ADP	MRS2179, MRS2500, MRS2279, PPADS, Suramin
P2Y ₂	UTP, ATP, Diquafosol, Denufosol	Suramin, Reactive Blue 2
P2Y ₄	UTP, ATP, UTPγS	Reactive Blue 2, Suramin
P2Y ₆	UDP, ATP	MRS2578
P2Y ₁₁	AR-C67085, BzBzATP, ATPγS, 2-MeSATP, ATP, NF546	NF340, NF157, Suramin, Reactive Blue 2
P2Y ₁₂	2-MeSADP, ADP	Ticagrelor, Metabolite von Ticlopidin, Clopidogrel, Prasugrel
P2Y ₁₃	2-MeSADP, ADP, ATP	MRS2211, 2-MeSAMP
P2Y ₁₄	UDP-Glukose, UDP-Galaktose	-

1.4 P2Y₁₁-Rezeptor

1.4.1 Allgemeines

Der P2Y₁₁-Rezeptor hebt sich von den anderen P2Y-Rezeptoren durch die schon unter 1.3.1 erwähnte G_q- und G_s-Kopplung ab (Communi et al. 1999; Qi et al. 2001). Das Fehlen eines orthologen Rezeptors im Nagetiergenom (Maus und Ratte) erschwert eine Untersuchung des Rezeptors (Abbraccio et al. 2006). Bisher wurden nur der humane und der Hunderezeptor geklont (Communi et al. 2001; Zambon et al. 2001).

Des Weiteren besitzt der P2Y₁₁-Rezeptor als einziger P2Y-Rezeptor ein Intron in der Codierungssequenz. Dieses separiert ein Exon, das für die ersten sechs Aminosäurereste kodiert, von einem zweiten Exon, das für den Rest des Proteins kodiert (Communi et al. 2001; Abbraccio et al. 2006). Daher existiert eine Spleißvariante des Rezeptors, dessen Sequenz Communi et al. zuerst publiziert haben (Communi et al. 1997; Communi et al. 1999). 2001 wurde die Sequenz des eigentlichen P2Y₁₁-Rezeptors veröffentlicht (Communi et al. 2001). Jedoch konnte die mRNA von beiden Varianten in diversen humanen Geweben nachgewiesen werden (Communi et al. 2001).

Ferner konnte bei Coexpression des P2Y₁₁-Rezeptors mit dem P2Y₁-Rezeptor eine Hetero-Dimerisierung nachgewiesen werden. Bei Aktivierung einer der beiden

Rezeptoren führt dies zu einer Internalisierung des P2Y₁₁-Rezeptors. Bei alleiniger P2Y₁₁-Expression ist dagegen keine Internalisierung und Desensibilisierung zu beobachten (Ecke et al. 2008). Außerdem scheint die Hetero-Dimerisierung die Ligandselektivität zu beeinflussen; an HEK293-Zellen haben weder der P2Y₁₁-Rezeptoragonist BzBzATP noch der -antagonist NF157 einen Effekt. Diese Eigenschaft scheint für die Rezeptorregulation durch Internalisierung von Bedeutung zu sein.

1.4.2 Vorkommen und physiologische Effekte des P2Y₁₁-Rezeptors

Der P2Y₁₁-Rezeptor ist ubiquitär im menschlichen Körper exprimiert und hat dort verschiedene Funktionen bzw. physiologische Effekte (siehe Tab. 1.4).

Tab. 1.4: Vorkommen und Physiologische Effekte des P2Y₁₁-Rezeptors

Gewebe	Physiologischer Effekt
dendritische Zellen	Reifung, Migration
Neutrophile	Inhibition der Apoptose
B-Lymphozyten	Entwicklung
Makrophagen, T-Lymphozyten	Inhibition der TNF- α -Freisetzung
Granulozyten	Aktivierung
Mesenchymale Stammzellen	Proliferation, Migration, Prostaglandin E ₂ /Cytokin-Freisetzung
pulmonale endotheliale Zellen	Erniedrigung der Permeabilität
spezielle endotheliale Zellen	Inhibition der Proliferation, Herunterregulation von Bcl-2
Herz	myokardiale Kontraktilität, positiver inotroper Effekt, erhöhtes Risiko eines Herzinfarkts bei Polymorphismus
Inselzellen des Pankreas	Insulinsekretion
Spezielle Immunzellen: CD8 ⁺ , natürliche Killerzellen	Verringerte Expression des Rezeptors durch Polymorphismus bei Narkolepsie

1.4.2.1 Funktionen auf Immunzellen

Wilkin et al. fanden heraus, dass der Rezeptor auf sich von Monozyten-ableitenden dendritischen Zellen exprimiert ist und dort für die Reifung verantwortlich ist. Sie zeigten, dass sowohl ATP als auch ATP-Analoga wie ATP γ S in der Lage waren, die Reifung durch einen intrazellulären Anstieg an cAMP zu induzieren (Wilkin et al. 2001). Schnurr et al. untersuchten weiterhin das migratorische Verhalten von dendritischen Zellen bei Stimulation des P2Y₁₁-Rezeptors durch ATP (Schnurr et al. 2003). Sie postulierten, dass eine Inhibition des Rezeptors eine Strategie ist, die Migration Antigen-beladener dendritischer Zellen von Entzündungsherden zu den Lymphknoten zu verbessern.

Die Inhibition der Apoptose von Neutrophilen durch ATP ist ebenfalls durch P2Y₁₁-Rezeptoren gesteuert. Durch physiologisch relevante Konzentrationen an ATP wird eine Verzögerung der Apoptose ausgelöst. Daher vermuteten Vaughan et al., dass eine gezielte Inhibition des Rezeptors die schädlichen Effekte der verlängerten Überlebensdauer von Neutrophilen bei Entzündungen reduzieren könnte (Vaughan et al. 2007).

An frisch isolierten B-Lymphozyten von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie wurde von Conigrave et al. der Einfluss von ATP und anderen Nukleotiden sowie die Expression von Purinrezeptoren mittels RT-PCR untersucht. Neben den beiden Adenosinrezeptoren A_{2A} und A_{2B} konnte auch der P2Y₁₁-Rezeptor identifiziert werden. Die Rezeptoraktivierung scheint Wachstumsfaktor-abhängig sowohl die Reifung von B-Lymphozyten unterdrücken zu können als auch die Proliferation fördern zu können (Conigrave et al. 2001).

P2Y₁₁-Rezeptoren inhibieren auch die TNF- α -Freisetzung (Tumornekrosefaktor- α). Aktivierung des Rezeptors durch ATP in LPS-PHA-stimuliertem (Lipopolysaccharid-Phytohemagglutinin) Blut führt zu einer cAMP-induzierten Proteinkinase A-Stimulation und dadurch zu einer Inhibition der TNF- α -Freisetzung aus Makrophagen und T-Lymphozyten. Dieses Ergebnis birgt einen neuen Ansatz zur Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen (Swennen et al. 2006).

Nicht nur ATP, sondern auch extrazelluläres NAD⁺ (Nicotinamid-Adenindinukleotid) und NAADP⁺ (Nicotinsäure-Adenindinukleotidphosphat) sind in der Lage P2Y₁₁-Rezeptoren zu stimulieren. Extrazelluläres NAD⁺ aktiviert ebenso wie NAADP⁺ humane Granulozyten über den P2Y₁₁-Rezeptor. NAD⁺ führt bei mikromolaren Konzentrationen zu einer Aktivierung der nachgeschalteten cAMP-Kaskade und aktiviert bei millimolaren Konzentrationen zusätzlich die PLC-Kaskade. Dies führt konzentrationsabhängig zur Generation von Superoxid und Stickstoffmonoxid, was zu einer verbesserten

Chemotaxis an Infektionsorten führt (Bruzzone et al. 2006; Moreschi et al. 2006; Moreschi et al. 2008).

Die gleiche Arbeitsgruppe zeigte außerdem, dass der P2Y₁₁-Rezeptor durch autokrines NAD⁺ humane mesenchymale Stammzellen (MSC) reguliert. Der Rezeptor stimuliert bei Aktivierung die Proliferation, die Migration, die Freisetzung von Prostaglandin E₂ und Cytokinen während die Differenzierung unberührt bleibt. Durch die MSC-Aktivierung wird außerdem die T-Lymphozytenproliferation inhibiert. Daher kann eine potentiell vorteilhafte Rolle von extrazellulärem NAD⁺ in der Modulation von MSC-Funktionen, die relevant für eine MSC-basierte Zelltherapie sind, angenommen werden (Fruscione et al. 2010).

1.4.2.2 Funktionen auf endothelialen Zellen

Umapathy et al. demonstrierten an humanen endothelialen Zellen der pulmonalen Arterien (HPAEC: human pulmonary artery endothelial cells), dass extrazelluläres NAD⁺ auch konzentrationsabhängig die endotheliale Integrität erhöhen kann. Neben dem P2Y₁- ist auch der P2Y₁₁-Rezeptor an der Vermittlung beteiligt. Dabei werden über den P2Y₁₁-Rezeptor die beiden cAMP-abhängigen Signalwege der Proteinkinase A (PKA) und EPAC I ([Nucleotide] Exchange Protein Directly Activated by cAMP) aktiviert. Dies führt über Inhibition der GTPase RhoA und Aktivierung der MLCP (Myosin Light Chain Phosphatase) zur Reorganisation des Actin-Zytoskeletts (Umapathy et al. 2010).

Eine weitere Funktion des P2Y₁₁-Rezeptors an Endothelzellen fanden Xiao et al. heraus. Durch extrazelluläre Stimulation mit ATP wurde die Proliferation von humanen endothelialen Zellen der Nabelschnurvene (HUVECs: human umbilical vein endothelial cells) und der Aorta (HAECs: human aortic endothelial cells) signifikant inhibiert. ATP induzierte zwar über den P2Y₁₁-Rezeptor keine Apoptose, stattdessen aber einen Zellzyklusarrest in der S-Phase. Zusätzlich war der Rezeptor nach Aktivierung durch ATP in der Lage in endothelialen Zellen Bcl-2, ein Target-Gen des Tumorsuppressors p53, herunterzuregulieren. Dadurch wurde die Sensitivität gegenüber dem Cisplatin-induziertem Zelltod erhöht. Daher ist der Rezeptor auch ein interessantes Target für die Entwicklung von Antikrebsmedikamenten (Xiao et al. 2011).

1.4.2.3 Expression am Herzen und im Pankreas

P2Y₁₁-Rezeptoren sind auch am Herzen exprimiert. Die Gruppe um Erlinge zeigte, dass der Rezeptor in die Kontrolle der myokardialen Kontraktilität involviert ist. ATP hat am Herzen einen PLC- und cAMP-abhängigen positiven inotropen Effekt, der ebenfalls durch die hydrolysestabilen Analoga wie AR-C67085MX oder ATPγS hervorgerufen werden kann. Daher könnte ein Einsatz von P2Y₁₁-Agonisten genutzt werden, um das

Herzminutenvolumen bei Patienten mit kardiogenem Schock zu verbessern. Antagonisten könnten hingegen bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz hilfreich sein (Balogh et al. 2005). Die Arbeitsgruppe fand des Weiteren im Rahmen der „Malmö Diet and Cancer Study“ heraus, dass ein Ala-87-Thr-Polymorphismus des Rezeptors das Risiko eines Myokardinfarktes signifikant erhöht. Damit einher ging ein erhöhter Spiegel an C-reaktivem Protein, ein Akute-Phase-Protein. Es wurde daher von einem inflammatorischen Prozess ausgegangen, in den der P2Y₁₁-Rezeptor involviert zu sein scheint. Daher sah die Gruppe auch in diesem Fall den P2Y₁₁-Rezeptor als vielversprechendes Arzneimittel-Target zur Vorbeugung von einem Herzinfarkt an (Amisten et al. 2007).

Da der P2Y₁₁- neben dem P2Y₁₂-Rezeptor auf humanen Inselzellen des Pankreas exprimiert ist, wie Lugo-Garcia et al. herausfanden, könnte er ebenfalls ein mögliches Target für die Entwicklung von Agonisten als insulinotropen Antidiabetika sein (Lugo-Garcia et al. 2008).

1.4.2.4 Assoziation mit Narkolepsie

Vor kurzem wurde ein SNP (Single Nucleotide Polymorphism) des P2Y₁₁-Gens, welcher zu einer verringerten Expression des P2Y₁₁-Rezeptors führt, mit Narkolepsie assoziiert. Narkolepsie ist eine neurologische Erkrankung des Schlaf-Wach-Rhythmus'. Der Rezeptor, scheint für das Überleben von CD8⁺-Zellen und natürlichen Killerzellen verantwortlich zu sein, da er dort normalerweise mit dem P2X₇-Rezeptor im Gleichgewicht steht. Die verringerte Expression führt zur vermehrten Apoptose der Zellen durch die alleinige ATP-vermittelte Aktivierung des P2X₇-Rezeptors. Daher wären P2Y₁₁-Agonisten ein möglicher Ansatz für eine Therapie (Kornum et al. 2011).

1.4.3 P2Y₁₁-Rezeptoragonisten

Als P2Y₁₁-Rezeptoragonisten sind bisher hauptsächlich ATP und dessen Analoga beschrieben. Der potenteste Agonist ist AR-C67085MX, das ursprünglich als P2Y₁₂-Antagonist entwickelt wurde. Weiterhin sind neben dem nativen Liganden ATP auch die teilweise potenteren ATP γ S, BzBzATP (2'- oder 3'-O-(4-Benzoylbenzoyl)-ATP) und 2-MeSATP als Agonisten am P2Y₁₁-Rezeptor bekannt (Abb. 1.7) (Communi et al. 1999). Außerdem wurde für NAD⁺ und NAADP⁺ eine agonistische Aktivität am Rezeptor nachgewiesen (Abb. 1.8) (Moreschi et al. 2006; Moreschi et al. 2008; Fruscione et al. 2010; Umopathy et al. 2010).

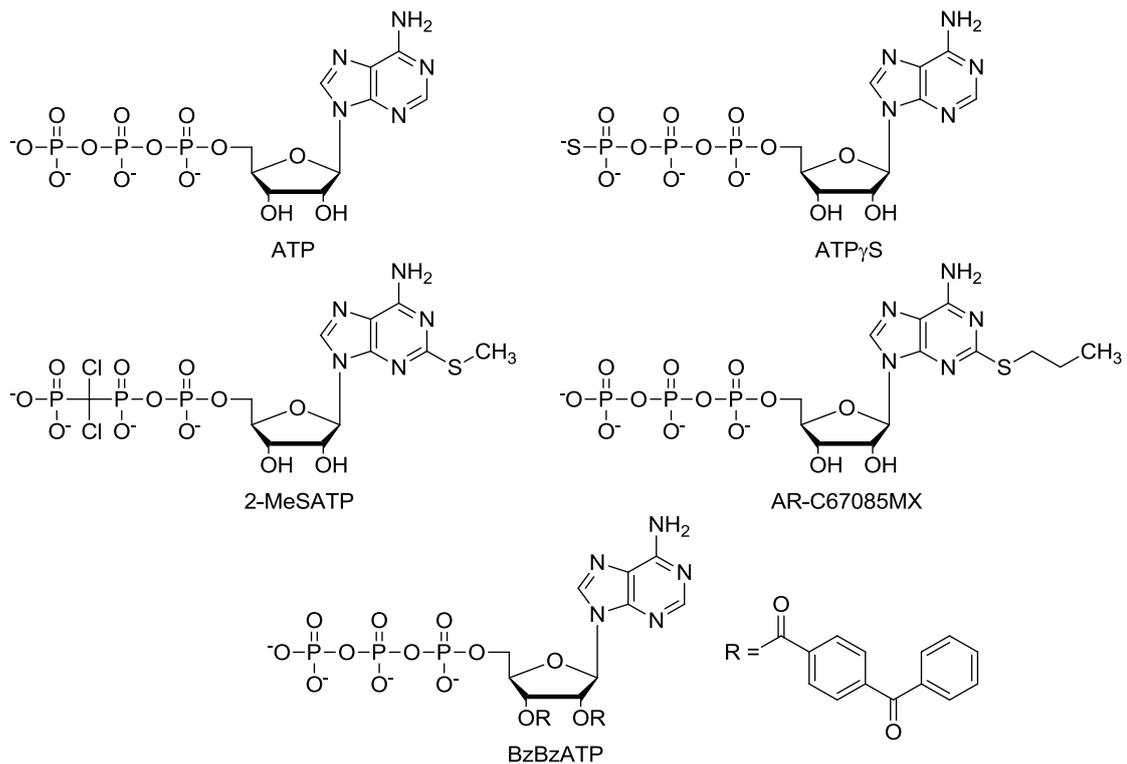


Abb. 1.7: Strukturformeln der nukleotidischen P2Y₁₁-Rezeptoragonisten

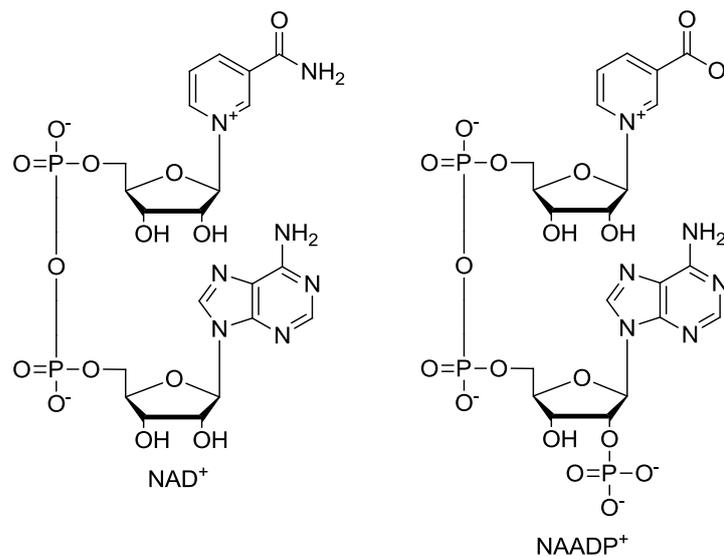


Abb. 1.8: Strukturformeln der P2Y₁₁-Agonisten NAD⁺ und NAADP⁺

Als erster nicht-nukleotidischer Agonist mit relativer Selektivität für den P2Y₁₁-Rezeptor gegenüber dem P2Y₁-, P2Y₂-, P2Y₄-, P2Y₆-, P2Y₁₂-, P2X₁-, P2X₂- und P2X_{2/3}-Rezeptor konnte vor kurzem NF546 (Abb. 1.9), eine sich von Suramin ableitende Tetraphosphonsäure, identifiziert werden. Im Calciumassay konnte ein pEC₅₀-Wert von 6,27 ± 0,07 ermittelt werden. Damit war die Substanz nur 2,5fach weniger potent als ATP (Meis et al. 2010).

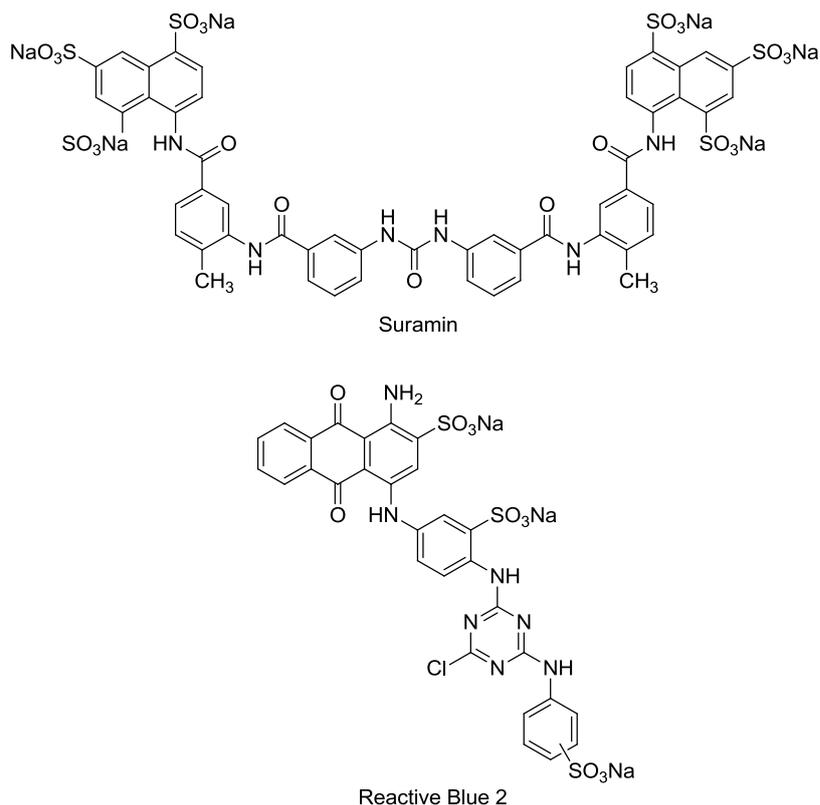


Abb. 1.11: Strukturformeln der unselektiven P2-Antagonisten Suramin und Reactive Blue 2

Als erster potenter Antagonist des P2Y₁₁-Rezeptors wurde NF157 von Ullmann et al. (Abb. 1.12) aus einer Reihe von Suraminderivaten beschrieben. In dem aus der Substanzbibliothek von Prof. Nickel (Bonn) stammenden NF157 wurden nur die Methylgruppen des Suramins gegen Fluor substituiert. Dies führte im Calciumassay zu einem pK_i-Wert von 7,35 ± 0,06 und damit zu einer 6,7fach höheren Potenz am Rezeptor als Suramin (pK_i = 6,52 ± 0,13). NF157 wurde als selektiv gegenüber dem P2Y₁- und P2Y₂-Rezeptor beschrieben. Jedoch war NF157 nicht selektiv gegenüber dem P2X₁-Rezeptor (Ullmann et al. 2005).

Wenig später konnte das ebenfalls aus dieser Substanzbibliothek stammende potentere und auch selektivere NF340 (Abb. 1.12) identifiziert werden. NF340 ist ein kleinerer Harnstoff mit zwei Sulfonsäuren an jedem Naphthalenring. Es inhibiert den Rezeptor mit einem pK_i-Wert von 7,71 ± 0,04 und zeigte in der Schild-Analyse einen pA₂-Wert von 8,02 ± 0,06 (Calcium-Assay). Es konnte eine hohe Selektivität am P2Y₁₁- gegenüber dem P2Y₁-, P2Y₂-, P2Y₄-, P2Y₆- und P2Y₁₂-Rezeptor festgestellt werden (Meis et al. 2010). NF340 ist der bis dato potenteste Antagonist am P2Y₁₁-Rezeptor. Außerdem konnte das Dicarbonsäure-Harnstoffderivat NF053, das ebenfalls aus der Substanzbibliothek stammt, von Meis als Antagonist identifiziert werden (pK_i = 7,16 ± 0,05) (Meis 2008).

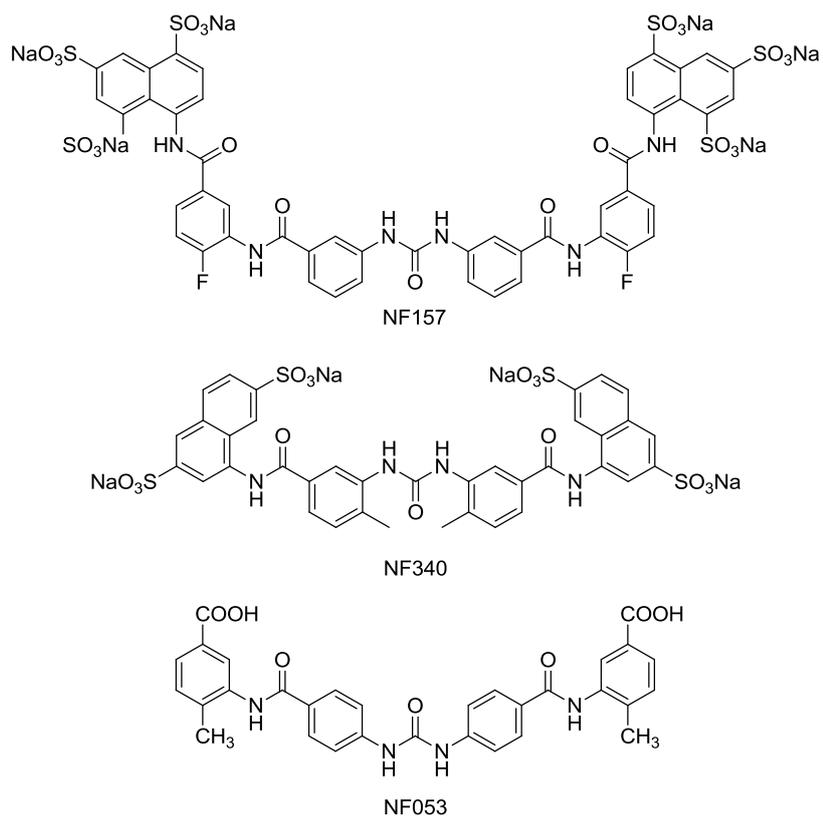


Abb. 1.12: Strukturformeln der P2Y₁₁-Antagonisten NF157, NF340 und NF053

2 Ziel der Arbeit

Der ubiquitär exprimierte Rezeptor P2Y₁₁ ist in verschiedenste Prozesse im Körper involviert (z.B. Vaughan et al. 2007; Kornum et al. 2011). Um die physiologische Rolle des Rezeptors weiter aufklären zu können, sind neben den bereits gebräuchlichen *in vitro*-Tests auch *in vivo*-Tests nötig.

NF340, der zur Zeit potenteste und selektive P2Y₁₁-Antagonist sowie NF157, der erste potente Antagonist, eignen sich zwar sehr gut für den *in vitro*-Einsatz, sind aber für *in vivo*-Experimente wenig geeignet. Auf Grund ihrer Polysulfonierung besitzen sie eine hohe Hydrophilie und können Membranen nicht passiv überwinden. Sie sind außerdem nicht in einfache Prodrugs wie Ester überführbar, da sie dann einen potentiellen alkylierenden Charakter aufweisen würden (Mutschler et al. 2008). Daher ist ein denkbarer Ansatz der Austausch der Sulfon- gegen Carbonsäuren, welche leicht in potentiell bioverfügbare Prodrugs (Ester) umgesetzt werden können. Diese könnten nach Resorption durch unspezifische Esterasen in ihre aktive Form gespalten werden.

Darüber hinaus sind bisher noch keine vollständigen Informationen über die erforderlichen strukturellen Eigenschaften für P2Y₁₁-Liganden und die molekulare Topologie der Rezeptorbindetasche vorhanden, um ein rationales Design zu erlauben. Es werden also weitere Informationen über Struktur-Aktivitäts-Beziehungen benötigt.

Ziel dieser Arbeit war es, neue potente und selektive P2Y₁₁-Rezeptorliganden mit Carbonsäurefunktionen zu synthetisieren, die in potentiell bioverfügbare Prodrugs überführbar sind. Dabei sollte von NF053, einer am Rezeptor aktiven Dicarbonsäure aus der Substanzbibliothek von Prof. Nickel, ausgegangen werden (Meis 2008). Die synthetisierten Substanzen sollten dann auf ihre pharmakologische Aktivität hin getestet werden. Mit Hilfe der pharmakologischen Daten sollten dann Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abgeleitet und diskutiert werden, die zur Aufklärung der molekularen Topologie der Rezeptorbindetasche beitragen.

2.1 Synthese von NF053 und Derivaten

Zuerst sollte NF053 resynthetisiert werden, da die bereits getestete Originalsubstanz unsauber war und die analytischen Daten fehlten. Daher musste eine Synthesemethode etabliert werden, mit der im weiteren Verlauf der Arbeit Derivate dargestellt werden sollten. Die vorzunehmenden Modifikationen können aus Abb. 2.1 entnommen werden.

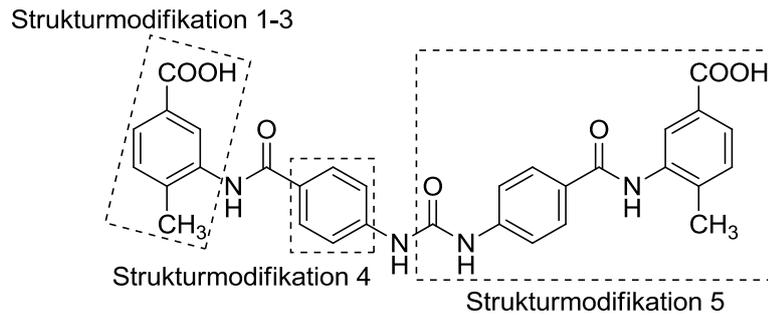


Abb. 2.1: Strukturmodifikationen ausgehend von NF053

Modifikation 1: Variation der Position der Carbonsäurefunktion, sowie Variation des Methylrestes und dessen Position. Symmetrische Harnstoffe mit der Carbonsäurefunktion in ortho-, meta- und para-Position mit und ohne weiteren Rest sollten dargestellt werden, um eine Aussage darüber treffen zu können, welche Position von Vorteil ist. Des Weiteren sollten verschiedene Substituenten eingefügt werden, um herauszufinden, welche Reste in welcher Position von Vorteil sind.

Modifikation 2: Einsatz von Dicarbonsäuren, d.h. Phthal-, Isophthal- und Terephthalsäuren, statt Benzoesäuren. Variation der Position der Carbonsäuren zueinander und zur Amidbrücke. Symmetrische Harnstoffe mit vier Carbonsäuren sollten synthetisiert werden, um zu untersuchen, ob und in welchen Positionen diese von Vorteil sein können.

Modifikation 3: Verwendung von Phenylessigsäuren und Nicotinsäuren. Symmetrische Harnstoffe mit Phenylessigsäure, die eine längere und flexiblere Kette aufweisen, oder mit einem basischen Pyridinring sollten zum Vergleich mit phenylischen Mono- oder Dicarbonsäuren synthetisiert und biologisch evaluiert werden.

Modifikation 4: Variation des Phenylenlinkers. Es sollten vier verschiedene Linker, 4-Nitrobenzoylchlorid, 3-Nitrobenzoylchlorid, 4-Methyl-3-nitrobenzoylchlorid und 4-Fluor-3-nitrobenzoylchlorid, eingesetzt und mit den obigen Modifikationen kombiniert werden, um den Einfluss des Linkers auf die biologische Aktivität zu untersuchen.

Modifikation 5: Synthese von asymmetrischen Derivaten. Basierend auf den Erkenntnissen von Hongwiset, dass keine Symmetrie erforderlich ist (Hongwiset 2008), sollten ausgehend von den potentesten Antagonisten unsymmetrische Derivate mit und ohne Harnstofffunktion dargestellt werden.

2.2 Biologische Evaluation der synthetisierten Verbindungen

Die synthetisierten Substanzen sollten sowohl auf eine mögliche agonistische als auch antagonistische Aktivität am P2Y₁₁-Rezeptor getestet werden. Dazu sollte ein funktioneller fluoreszenzbasierter Calciumassay an 1321N1 Astrozytomzellen verwendet werden, die den P2Y₁₁-Rezeptor rekombinant exprimieren. Falls in einem Primärscreening signifikante Aktivitäten von mehr als 25 % Aktivierung/Inhibition bestimmt werden konnten, sollten weitergehende Konzentrationseffektkurven (KEK) ermittelt werden, um pEC₅₀- bzw. pIC₅₀-/pK_i-Werte zu erhalten. Des Weiteren sollten mit den erhaltenen Ergebnissen Struktur-Aktivitäts-Beziehungen diskutiert werden. Um eine Aussage über die Selektivität der Verbindungen treffen zu können, sollte außerdem eine Evaluation der potentesten Substanzen an P2Y₁-, P2Y₂- und P2Y₄-Rezeptoren, durchgeführt werden.

3 Chemischer Teil

3.1 Synthese von NF053 und dessen symmetrischer Derivate

NF053 (3,3'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoesäure) wurde erstmals in der Arbeitsgruppe von Prof. Nickel dargestellt (persönliche Kommunikation). Bisher sind aber weder die Synthesemethode noch die entsprechenden Daten der reinen Substanz publiziert. Abgeleitet von NF053 wurde in dieser Arbeit eine Serie von Harnstoffderivaten mit Carbonsäurefunktionen hergestellt. Die Ausgangssubstanz war jeweils eine aromatische Carbonsäure mit einer Nitro- oder Aminogruppe und ggf. einem weiteren Rest wie Methyl, Ethyl, Chlor, Fluor oder einer weiteren Carboxylfunktion (Abb. 3.1). Es wurden Harnstoffe ausgehend von Mono- und Dicarbonsäuren dargestellt, die meta- (1-22g), ortho- (23-33g) und para-ständig (35-39g) zur Amidbrücke stehen, sowie ausgehend von Naphthalendicarbonsäuren (40-42g).

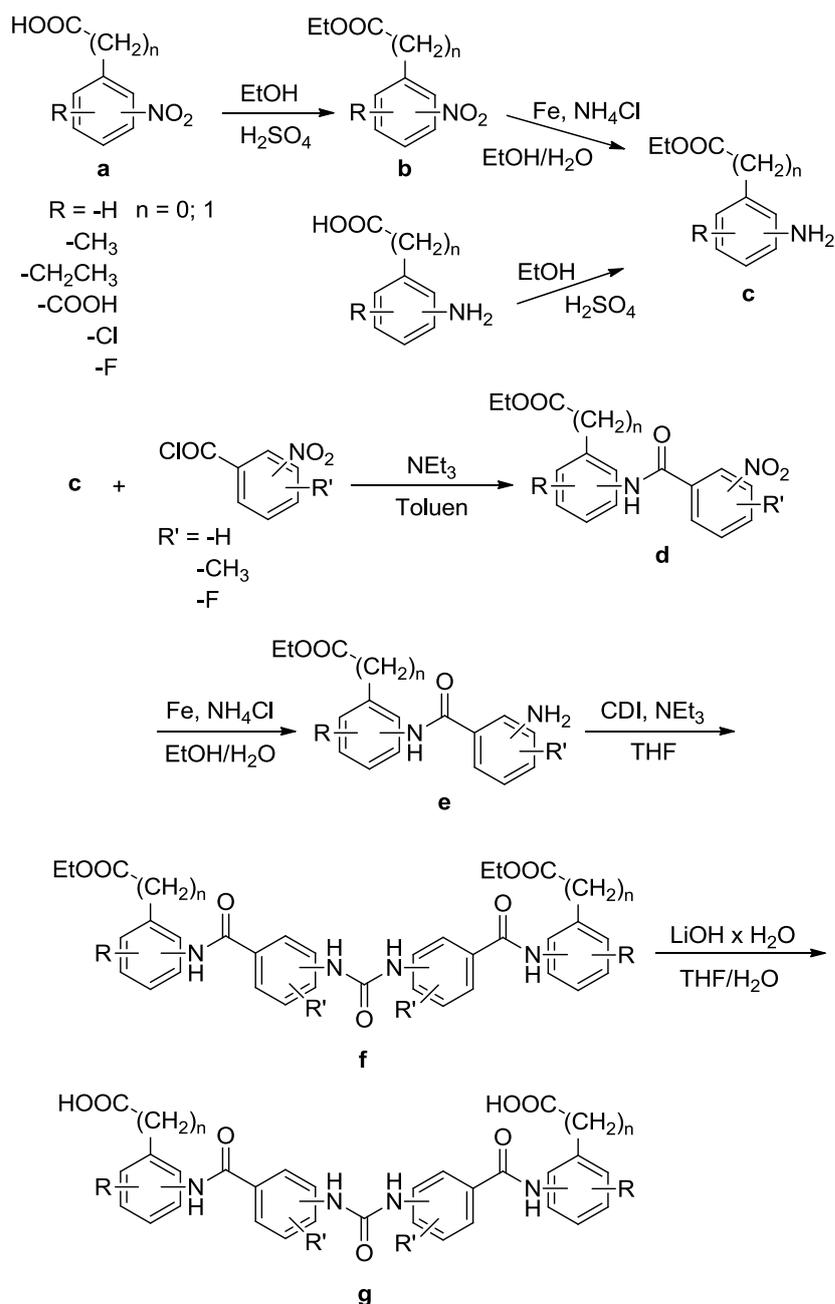


Abb. 3.1: Allgemeines Syntheschema für die symmetrischen Phenylharnstoffe ausgehend von einer aromatischen Mono- oder Dicarbonsäure mit Nitro- oder Aminofunktion.

Sofern von einer nitrierten Vorstufe ausgegangen wurde, erfolgte als erstes eine protonenkatalysierte Veresterung mit Ethanol und Schwefelsäure (b). Dann wurde die Nitrogruppe mittels Eisen/Ammoniumchlorid in Ethanol/Wasser zur Aminofunktion reduziert (c). Falls die Vorstufe ein Amin war entfällt die Reduktion und es wurde direkt verestert (c). Anschließend wurde mit verschiedenen Benzoylchloriden in Toluol mit Triethylamin und im Reflux umgesetzt (d). Das entstandene Amid wurde dann ebenfalls in Ethanol/Wasser mit Eisen/Ammoniumchlorid zum Amin hydriert. Danach wurde der Harnstoff (f) durch Reaktion mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) in THF unter

Triethylaminkatalyse dargestellt. Die Zielsubstanz (g) wurde dann durch Hydrolyse mit Lithiumhydroxid in THF und Wasser erhalten.

Zwei Substanzen (9b, 34b) wurden jedoch statt mit Ethanol mit Benzylalkohol verestert, da der Ethylester mittels Lithiumhydroxid nicht spaltbar war. Dazu wurde der Alkohol mit dem entsprechenden Säurechlorid unter Triethylaminkatalyse in Dichlormethan umgesetzt. Die weiteren Reaktionen mit Ausnahme der Hydrolyse erfolgten wie zuvor beschrieben (c-f). Die Spaltung des Benzylesters wurde stattdessen mittels Hydrierung bei 1 bar Wasserstoffdruck in DMF durchgeführt.

Um Substanz 4g, 21g, 21k, 37g und 42g darzustellen, wurde 4-Fluor-3-nitrobenzoylchlorid, der Precursor für NF157, benötigt. Daher wurde nach Ullmann et al. 4-Fluorbenzoesäure zuerst mittels rauchender Salpetersäure und konz. Schwefelsäure nitriert und anschließend mit Thionylchlorid umgesetzt (Ullmann et al. 2005) (Abb. 3.2). Außerdem wurde 4-Methyl-3-nitrobenzoylchlorid, die Ausgangssubstanz für NF340, für die Substanzen 3g, 13g, 20g und 41g verwendet. Dazu wurde wie bereits beschrieben aus 4-Methyl-3-nitrobenzoesäure das entsprechende Säurechlorid hergestellt (Ullmann et al. 2005; Hongwiset 2008) (Abb. 3.3).

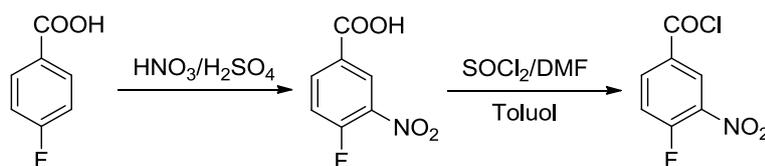


Abb. 3.2: Synthese von 4-Fluor-3-nitrobenzoylchlorid aus 4-Fluorbenzoesäure

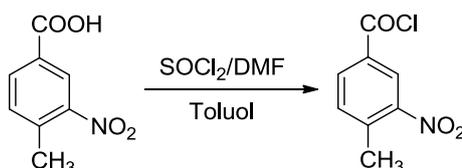


Abb. 3.3: Synthese von 4-Methyl-3-nitrobenzoylchlorid

3.1.1 Synthese symmetrischer Harnstoffe mit Mono- und Dicarbonsäuren

Beispielhaft sollen hier die Substanz 18g und die entsprechenden Vorstufen ausführlich vorgestellt und deren Struktur mittels NMR bewiesen werden. Des Weiteren werden die Strukturen ihrer Derivate 19-21g, die jeweils mit einem anderen Benzoylchlorid umgesetzt wurden, belegt. Außerdem werden die Sonderfälle 16g und 17g, die von Aminonicotinsäure bzw. Aminophenylelessigsäure als Edukte ausgehen, präsentiert. Diese Substanzen sollen stellvertretend für den Großteil der synthetisierten Substanzen stehen, die sich hauptsächlich im Säureedukt unterscheiden, während sich die Anzahl der eingesetzten Säurechloride nur auf vier beschränkt. Generell wurden in dieser Arbeit

die NMR-Verschiebungen der Carboxyl- bzw. Carboxylatkohlenstoffe, sofern es sich bei dem verwendeten Edukt um eine Dicarbonsäure handelte, nicht einzeln zugeordnet. Genauso verhält es sich mit den Protonen und Kohlenstoffe der Estergruppen.

3.1.1.1 Darstellung der Nitrocarbonsäuren

Einige Vorstufen trugen weder eine Amino- noch eine Nitrogruppe, daher mussten die entsprechenden Säuren zuerst nitriert werden, um die Substanzen 10a, 22a und 40b herzustellen.

Um eine mehrfache Nitrierung zu vermeiden bzw. zu minimieren, wurde diese mittels Einsatz eines 1,1fachen Überschusses an Kaliumnitrat in konzentrierter Schwefelsäure durchgeführt. Dazu wurde die zu nitrierende Säure in konzentrierter Schwefelsäure suspensiert. Nachdem die Temperatur auf ca. -10°C abgekühlt worden war, wurde eine Kaliumnitratlösung in konzentrierter Schwefelsäure zugetropft und für einige Stunden bei dieser Temperatur, dann bei RT gerührt.

Unter diesen Bedingungen war es möglich für fast alle zu nitrierende Substanzen eine selektive Mononitrierung durchzuführen. Nur um 9g darzustellen wurde als Ausgangssubstanz 4-Fluor-3-nitrobenzoesäure eingesetzt, die wie bereits beschrieben mittels rauchender Salpetersäure und konz. Schwefelsäure hergestellt wurde (siehe 3.1). Für die einfach nitrierten Substanzen konnten Reinheiten von $>95\%$ erreicht werden.

3.1.1.2 Darstellung der Ethylester

Die aromatischen Nitro- oder Aminocarbonsäuren wurden durch eine Veresterung mit Ethanol geschützt, um eine bessere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln zu erreichen und Reaktionen der Säure zu verhindern. Dazu wurde die Substanz protonenkatalysiert in Ethanol unter Zugabe von konzentrierter Schwefelsäure refluxiert. Nach Beenden der Reaktion wurde das nicht umgesetzte Edukt durch Extraktion mit Natriumcarbonat-Lösung abgetrennt. Es wurden Reinheiten von $>95\%$ erreicht.

Strukturbeweis Diethyl-4-Nitrophthalat (18b)

Abb. 3.4 zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Substanz 18b mit vier Signalen, die zusammen ein Integral von 13 Protonen ausmachen. Die neu hinzugekommenen Signale der beiden Esterfunktionen sind im Hochfeld zu finden. Die Signale der beiden Methylengruppen sind nur leicht unterschiedlich und erscheinen als zwei ineinander verschobenen Quartetts bei 4,35 ppm mit einem Integral von vier Protonen. Ebenso verhält es sich mit den beiden Triplets der Methylgruppen bei 1,31 ppm mit einem Integral von sechs Protonen. Im tiefsten Feld bei 8,49 ppm ist ein Signal mit einem Integral von zwei Protonen vorhanden, was sich aus den zwei theoretisch zu Dubletts

aufgespaltenen Signalen der Protonen H3 und H6 ergibt. Diese beiden Protonen koppeln jeweils mit Proton H5, was daher zu einem Dublett vom Dublett bei 7,98 ppm aufgespalten wird. Es besteht sowohl eine ortho-Kopplung zum Proton H6 ($^3J = 7,8$ Hz) als auch eine meta-Kopplung zum Proton H3 ($^4J = 1,0$ Hz). Die drei Protonen bilden ein ABX-System.

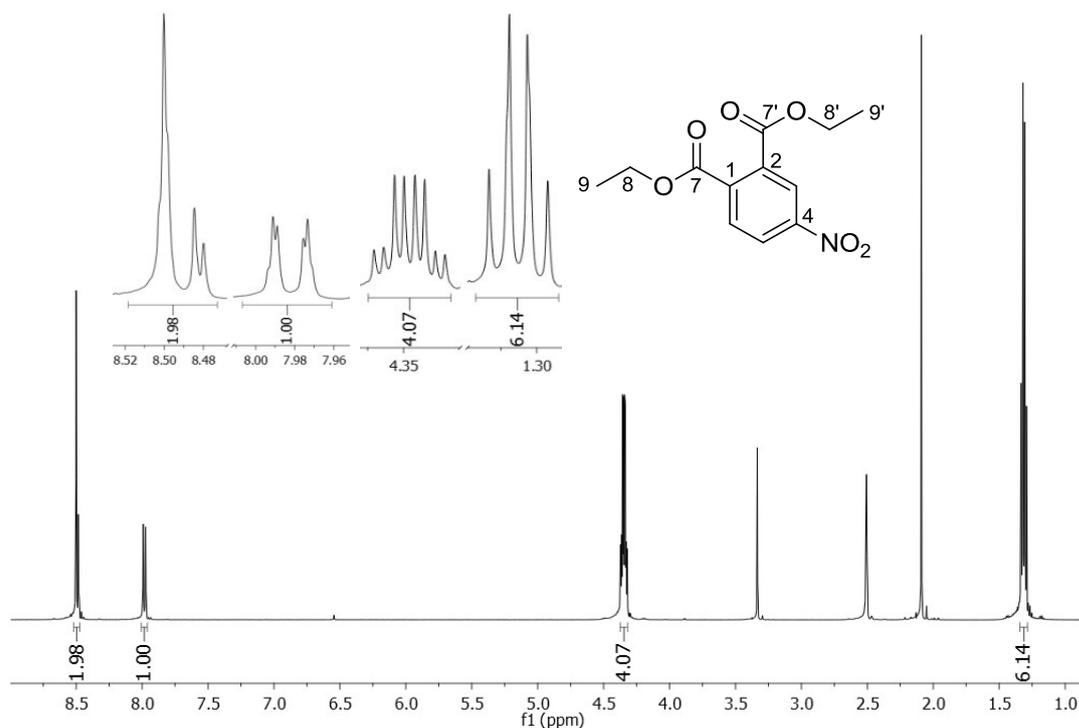


Abb. 3.4: 500 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 18b in $\text{DMSO-}d_6$. Das zusätzliche Signal im aliphatischen Bereich des Spektrums stammt von Acetonresten

Im tiefsten Feld des ^{13}C -NMR-Spektrums sind die stark entschirmten Kohlenstoffe der Carboxylgruppe bei 166,2 und 165,0 ppm zu finden. Die Kohlenstoffe der Methylen- und Methyleinheit finden sich dagegen bei 62,6/62,5 ppm bzw. 14,2/14,1 ppm. Am C4 ist die Nitrogruppe gebunden, daher wird dieses stark durch den $-I$ und $-M$ -Effekt entschirmt und zeigt das Resonanzsignal bei 149,0 ppm. Die weiteren Zuordnungen erfolgten durch Vergleich mit der Berechnung durch ChemDraw. Kohlenstoff C1 zeigt ein Signal bei 137,8 ppm, C2 bei 132,4 ppm. Beide werden durch die benachbarten Carboxylgruppen ins Tieffeld verschoben. Die Signale der Kohlenstoffe C6, C5 und C3 erscheinen bei 130,7, 127,1 und 124,2 ppm (Abb. 3.5).

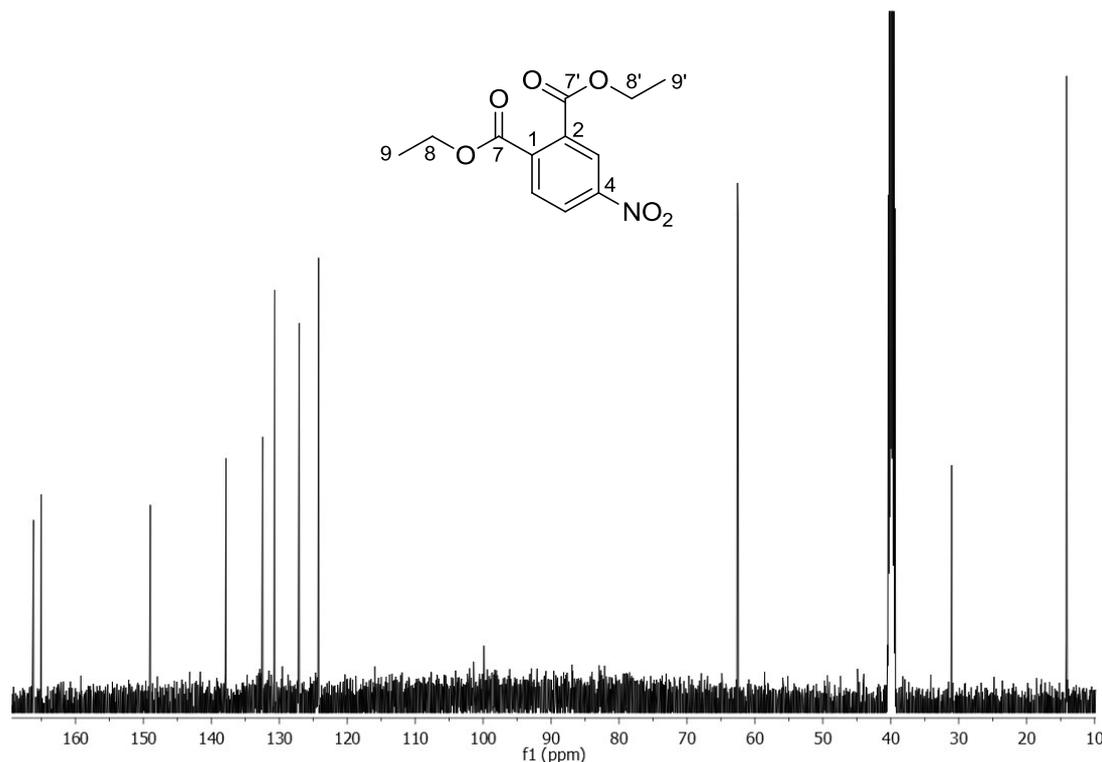


Abb. 3.5: 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektrum von 18b in $\text{DMSO-}d_6$. Das zusätzliche Signal im aliphatischen Bereich des Spektrums stammt von Acetonresten.

18b zeigt im ESI-MS-Spektrum ein m/z -Signal bei 267,9, was dem berechneten Verhältnis von 268,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ entspricht.

3.1.1.3 Darstellung der Carbonsäureesteramine

Die Reduktion der Nitrocarbonsäureester erfolgte mittels Eisenpulver und Ammoniumchlorid. Dazu wurde die Verbindung in Ethanol gelöst oder suspensiert, mit einer Ammoniumchloridlösung versetzt und anschließend bei 75°C so lange erhitzt bis kein Edukt mehr nachzuweisen war. Die Reaktion ist zwar quantitativ durchführbar, jedoch sind die Reinheiten häufig deutlich $<95\%$. Die geringe Reinheit rührt von nicht abgetrennten Zwischenprodukten der Reaktion, dem Hydroxylamin und/oder dem Nitrosoaromaten her. Daher wurden die Substanzen in solchen Fällen ohne Analytik weiter umgesetzt, da sich auf der nächsten Stufe das Produkt sauber abtrennen lässt und die anderen Bestandteile nicht störend wirken. Substanz 18c konnte aber mit einer HPLC-Reinheit von $95,8\%$ gewonnen werden.

Strukturbeweis Diethyl-4-aminophthalsäure (18c)

Im ^1H -NMR-Spektrum kann die Reduktion durch die Verschiebung der Signale ins Hochfeld nachvollzogen werden. Proton H6 wird bei 7,56 ppm zu einem Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 8,5\text{ Hz}$ aufgespalten. Es koppelt mit H5, das als Dublett vom Dublett bei 8,63 ppm erscheint. Proton H3 koppelt über vier Bindungen ebenfalls

mit H5 und zeigt deswegen ein Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^4J = 2,3$ Hz. Als neues Signal kommt das Singulett der Aminogruppe mit einem Integral von zwei Protonen bei 6,13 ppm hinzu. Die Signale der beiden Methylengruppen des Esters erscheinen jeweils als Quartett mit einem Integral von zwei Protonen bei 4,22 und 4,16 ppm. Beide weisen eine Kopplung über drei Bindungen zur Methylgruppe auf ($^3J = 7,1$ Hz). Die Signale der Methylgruppen fallen jedoch zu einem Multiplett mit einem Integral von sechs Protonen bei 1,24 ppm zusammen (Abb. 3.6).

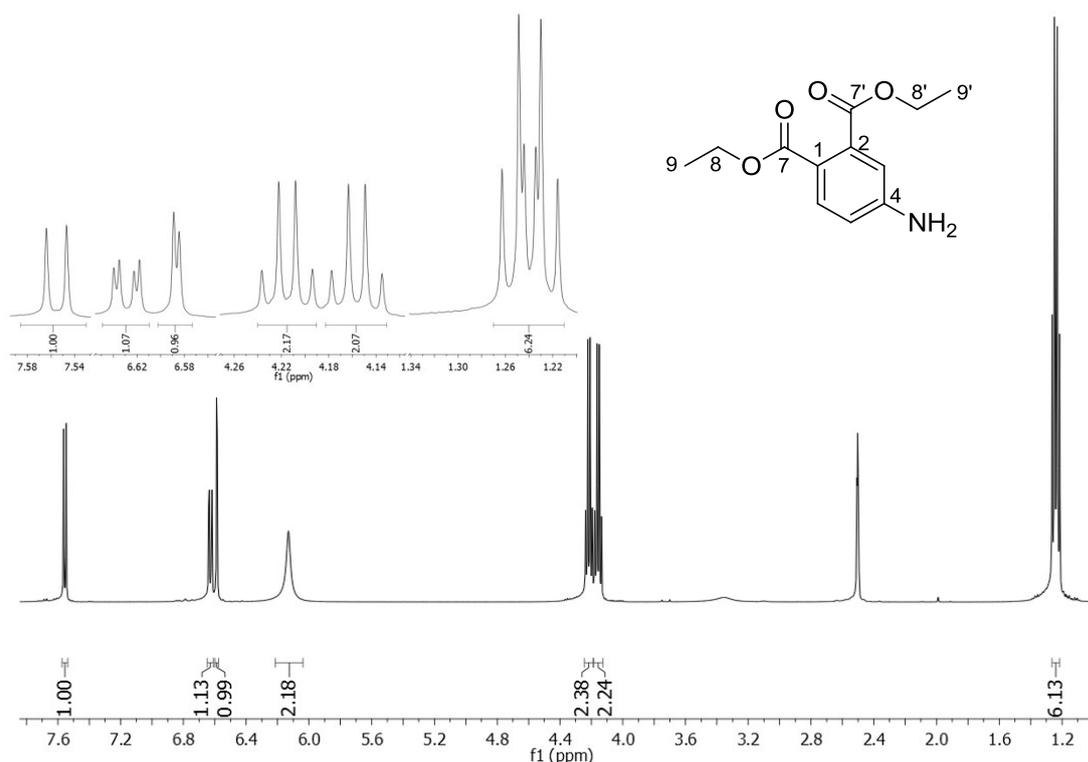
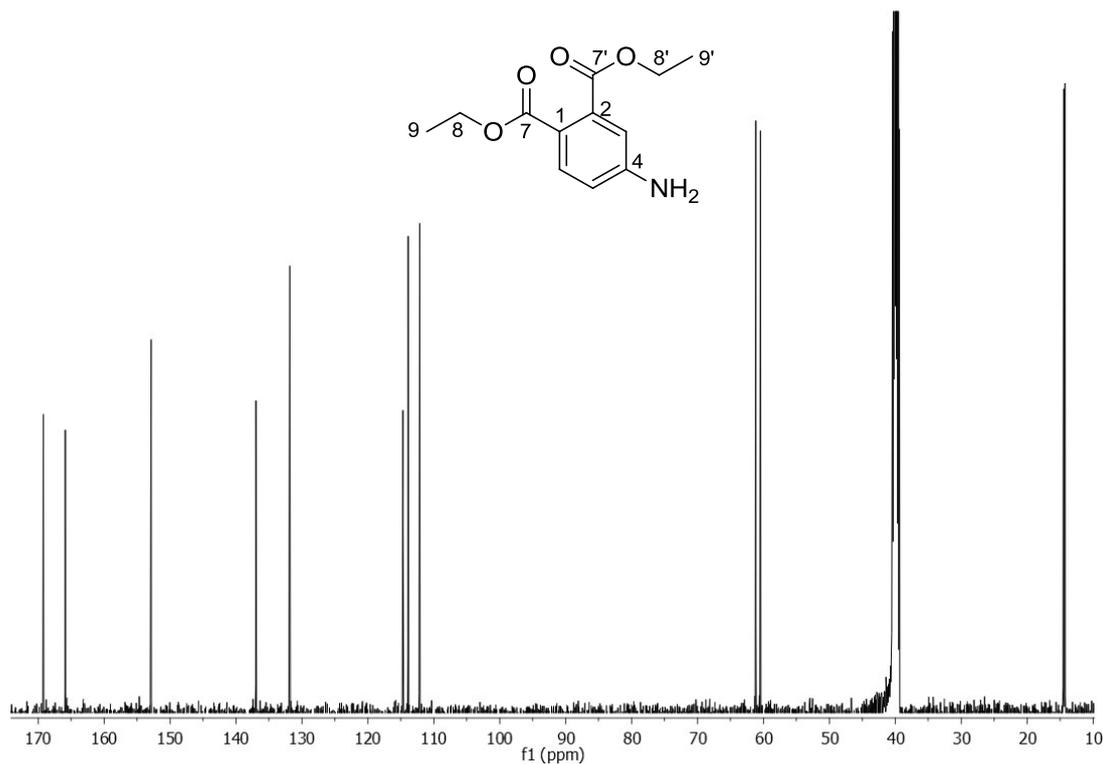


Abb. 3.6: 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 18c in $\text{DMSO-}d_6$

Die Zuordnung der Signale im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (Abb. 3.7) erfolgte mittels Inkrementberechnung durch ChemDraw. Im tiefsten Feld erschienen wiederum die beiden Signale der Esterkohlenstoffe bei 169,2 bzw. 165,9 ppm. Ebenfalls im Tieffeld zeigt Kohlenstoff C4 bei 152,9 ppm Resonanz durch den induktiven Effekt der benachbarten Aminogruppe. Kohlenstoff C2 zeigt auch noch ein recht weit tieffeldverschobenes Signal bei 137,0 ppm. C6 zeigt Resonanz bei 131,8 ppm. C1, C5 und C3 haben Signale, die mit 114,7 ppm, 113,9 ppm und 112,1 ppm recht weit im Hochfeld auftreten. Im höchsten Feld erscheinen wiederum die Signale der Methyl- und Methylkohlenstoffe, nämlich bei 61,2/60,5 ppm und 14,5/14,3 ppm. In Tab. 3.1 findet sich einer Gegenüberstellung der Signale mit den berechneten Verschiebungen und den Ergebnissen der Vorstufe.

Abb. 3.7: 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektrum von 18c in $\text{DMSO-}d_6$ Tab. 3.1: Vergleich der kalkulierten und gemessenen ^{13}C -NMR Verschiebungen von 18c mit den Verschiebungen der Vorstufe

Position	δ [ppm]		
	berechnet 18c	gefunden 18c	gefunden 18b
C1	122,4	114,7	137,8
C2	138,3	137,0	132,4
C3	114,1	112,1	124,2
C4	152,6	152,9	149,0
C5	113,1	113,9	127,1
C6	132,4	131,8	130,7
-COO-	167,8	169,2/165,9	166,2/165,0
-CH ₂ CH ₃	60,9	61,2/60,5	62,6/62,5
-CH ₂ CH ₃	14,1	14,5/14,3	14,2/14,1

Im EI-MS-Spektrum konnte ein Signal bei m/z 237,3 gefunden werden. Dieses entspricht $[\text{M}]^{++}$ (berechnet 237,1).

3.1.1.4 Darstellung der Nitrobenzamidocarbonsäureester

Um weitere Variationen am zweiten Ring zu erhalten, wurde die Acylierung der Amine mit verschiedenen Benzoylchloriden durchgeführt, dem kommerziell erhältlichen 3- bzw. 4-Nitrobenzoylchlorid sowie den selbst synthetisierten 4-Fluor-3-nitro- und 4-Methyl-3-nitrobenzoylchlorid. Dazu wurde das Amin in trockenem Toluol gelöst bzw. suspensiert, mit Triethylamin versetzt und zum Reflux erhitzt. In der Siedehitze wurde dann in trockenem Toluol gelöstes Säurechlorid zugetropft und weiter gerührt bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Auf diese Weise konnten nach Aufarbeitung Reinheiten von >95 % erreicht werden.

Strukturbeweis Diethyl-4-(4-nitrobenzamido)phthalat (18d)

Zu dem bestehenden ABX-System des Phenylrings kommt ein AA'BB'-System des neuen Benzamidorestes hinzu. Die Protonen H3'/H5' werden bei 8,37 ppm zu einem Dublett aufgespaltet. Es besteht eine ortho-Kopplung zu den Protonen H2'/H6' ($^3J = 9,0$ Hz). Die Protonen H2'/H6' zeigen als Dublett mit inneren Linien Resonanz bei 8,20 ppm. Die Signale, die auf Grund chemischer Äquivalenz zusammenfallen, befinden sich wegen des mesomeren und induktiven Effekts der Nitrogruppe im Tieffeld. Im Gegensatz zur vorherigen Stufe sind die Signale des ABX-Systems nicht überlagert. H5 wird zum Dublett vom Dublett bei 8,05 ppm aufgespalten, es koppelt zum H6 über drei Bindungen ($^3J = 8,5$ Hz) und zum H3 über vier Bindungen ($^4J = 2,2$ Hz). Das Dublett des Protons H3 erscheint bei 8,12 ppm, während sich das Dublett des Protons H6 bei 7,80 ppm findet. Das im tiefsten Feld neu erscheinende Signal bei 10,91 ppm ist dem Proton der Amidbrücke zuzuordnen. Die Methylenprotonen werden bei 4,28 ppm ebenso wie die Methylprotonen bei 1,28 ppm zu einem Multiplett mit einem Integral von vier bzw. sechs Protonen aufgespalten (Abb. 3.8).

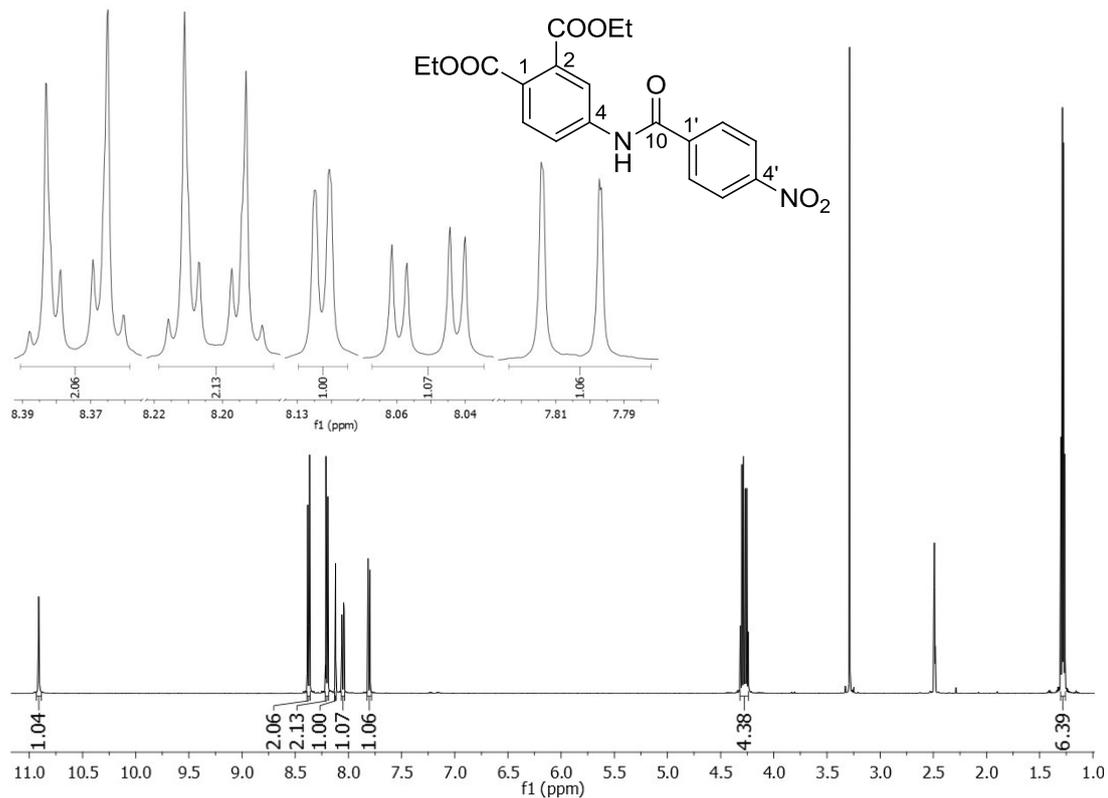


Abb. 3.8: 500 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 18d in DMSO-*d*₆

Die Signale der beiden Carboxylkohlenstoffe finden sich wieder im tiefsten Feld des ¹³C-NMR-Spektrums bei 167,2 und 166,2 ppm. Das Signal des Carbonylkohlenstoffs des Amids kommt bei 164,5 ppm hinzu. Auch das Signal des Kohlenstoffs C4' erscheint stark tieffeldverschoben bei 149,6 ppm, da es durch die Nitrogruppe negativen mesomeren und induktiven Effekten ausgesetzt ist. Die beiden neuen Signale der Kohlenstoffe C2'/C6' und C3'/C5' erscheinen bei 130,3 und 123,7 ppm. Als weiteres Resonanzsignal findet sich das des Kohlenstoffs C1' bei 133,7 ppm. Die Signale des Phenylrings sind in der gleichen Reihenfolge im Spektrum wiederzufinden wie zuvor: bei 141,8 (C4), 140,0 (C2), 130,3 (C6), 121,9 (C5) und 119,6 ppm (C3). Ebenso verhält es sich mit den Signalen des Ethylesters bei 61,5/61,3 ppm und bei 14,1/14,0 ppm (Abb. 3.9).

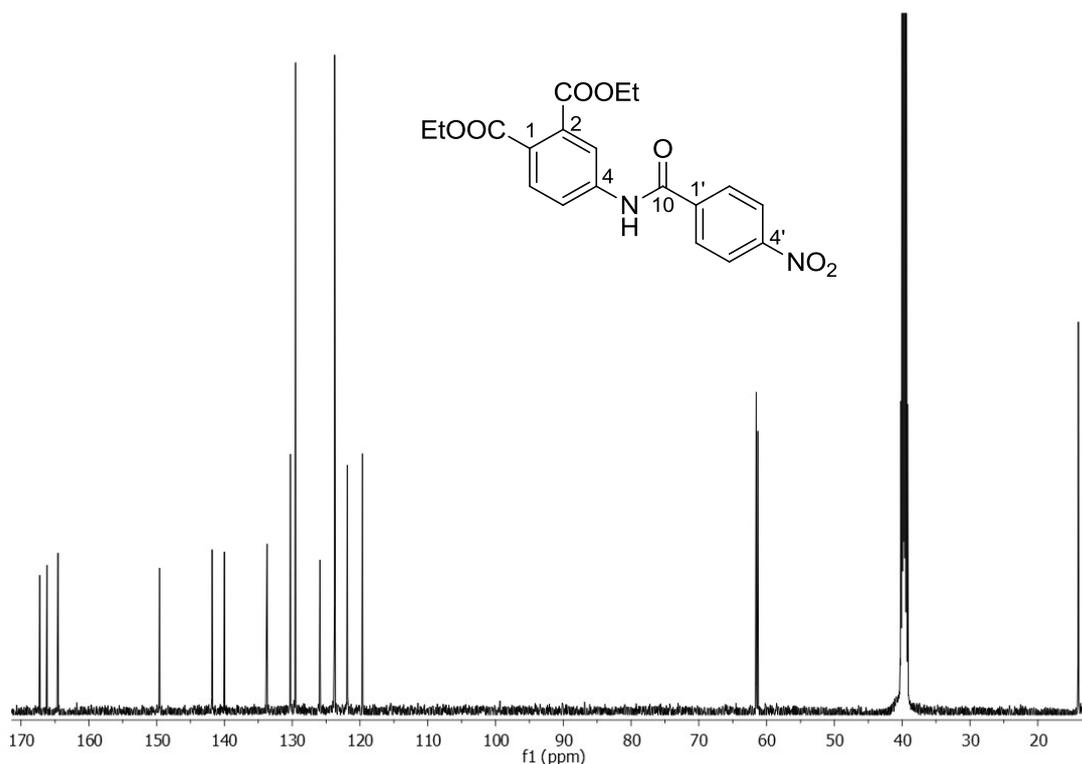


Abb. 3.9: 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektrum von 18d in $\text{DMSO-}d_6$

In der m/z -Bestimmung mittels EI-MS konnte ein Verhältnis von 386,4 bestimmt werden. Dieses entspricht dem kalkulierten Verhältnis für $[\text{M}]^{+}$ von 386,1.

3.1.1.5 Darstellung der Aminobenzamidocarbonsäureester

Die Hydrierung der (Nitrobenzamido)carbonsäureester erfolgte eisenkatalytisch auf dieselbe Art wie unter 3.1.1.3 beschrieben. Die Reinheiten waren mit >95 % zufriedenstellend hoch, so dass die erhaltenen Amine zu den entsprechenden Harnstoffen umgesetzt werden konnten.

Strukturbeweis Diethyl-4-(4-aminobenzamido)phthalat (18e)

Durch die Reduktion der Nitrogruppe zum Amin verschieben sich die Signale des Benzamidorestes im ^1H -NMR-Spektrum in Richtung des hohen Feldes. Die Aminogruppe hat im Gegensatz zur Nitrogruppe einen positiven mesomeren Effekt, der diese Verschiebung verursacht. Die beiden Protonen $\text{H}3'/\text{H}5'$ in direkter Nachbarschaft sind jetzt zu 6,61 ppm verschoben und werden zu einem Dublett aufgespalten, das mit $\text{H}2'/\text{H}6'$ koppelt ($^3J = 8,5$ Hz). Deren Signal erscheint bei 7,76 ppm zusammen mit dem Signal des Protons $\text{H}6$ als Multiplett. Die Lage der Signale des Phenylrings ist im Gegensatz zur Vorstufe nahezu unverändert. $\text{H}5$ wird bei 8,03 ppm durch $\text{H}3$ bei 8,11 ppm und $\text{H}6$ zum Dublett vom Dublett aufgespalten ($^3J = 8,6$ Hz; $^4J = 1,8$ Hz). Als neues Signal kommt das Singulett mit einem Integral von zwei Protonen bei 5,87 ppm

hinzu, das der Aminogruppe entspricht. Des Weiteren finden sich die Signale der Amidgruppe bei 10,17 ppm als Singulett, der Methylengruppe bei 4,27 ppm als Multipllett und der Methylgruppe bei 1,28 ppm ebenfalls als Multipllett (Abb. 3.10).

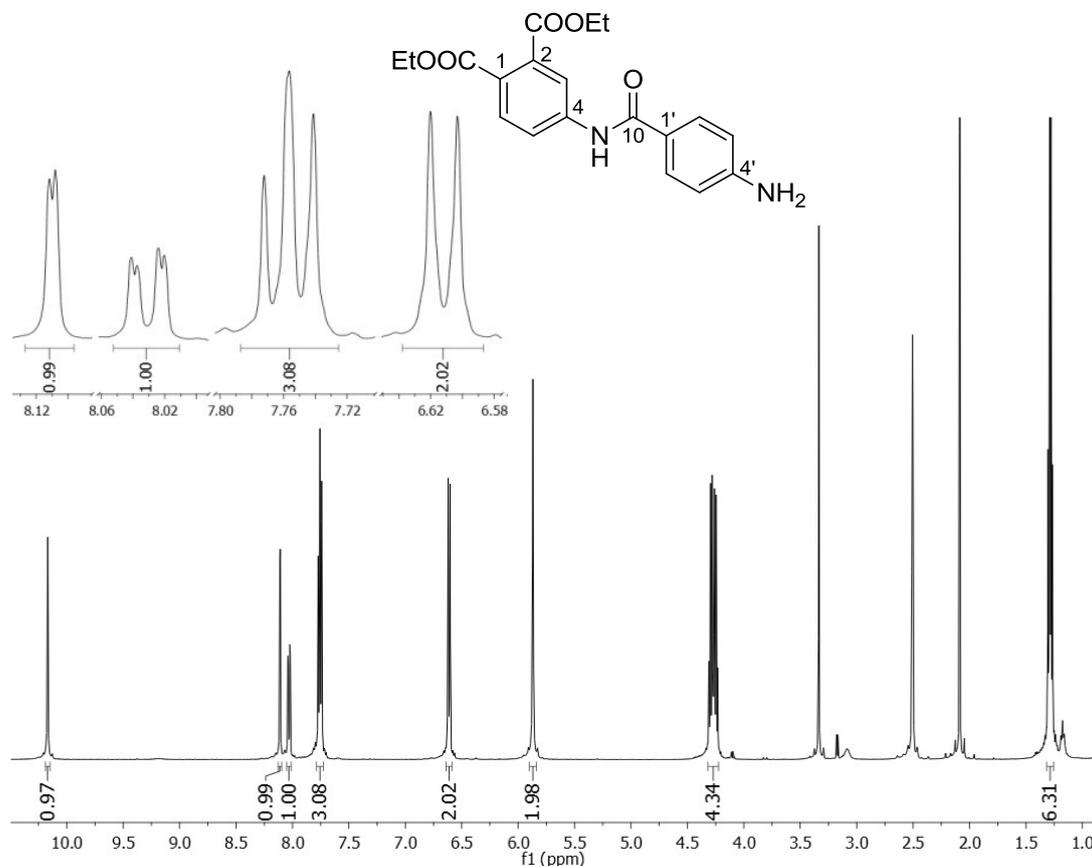


Abb. 3.10: 500 MHz ¹H-NMR-Spektren von Substanz 18e in DMSO-*d*₆. Das zusätzliche Signal im aliphatischen Bereich des Spektrums stammt von Acetonanhaftungen im NMR-Röhrchen.

Im ¹³C-NMR-Spektrum finden sich die beiden Signale der Carboxylatkohlenstoffe im tiefsten Feld bei 167,9 und 166,4 ppm sowie das Signal des Amidkohlenstoffs bei 166,0 ppm. Der Kohlenstoff C4' des Benzamidorestes ist auf Grund des weiterhin bestehenden negativen induktiven Effekt ebenfalls noch sehr weit tieffeldverschoben und zeigt Resonanz bei 153,0 ppm. Die Signale der Kohlenstoffe C2'/C6' und C3'/C6' finden sich bei 130,0 bzw. 112,9 ppm wieder. C1' zeigt sein Signal bei 120,5 ppm. Die Signale des Phenylrings sind nur leicht verschoben (siehe 3.1.1.7, Tab. 3.3).

Das Signal des Kohlenstoffs C4 erscheint bei 143,4 ppm und das des Kohlenstoffs C2 bei 134,2 ppm. Die Kohlenstoffe C6, C1, C5 und C3 zeigen ihre Signale bei 130,4 ppm, 124,3 ppm, 121,3 ppm und 119,1 ppm und unterscheiden sich somit nur wenig von der Vorstufe. Ebenso liegen die Signale der Methylen- und Methylkohlenstoffe wieder bei 61,7/61,4 ppm und 14,32/14,28 ppm (Abb. 3.11).

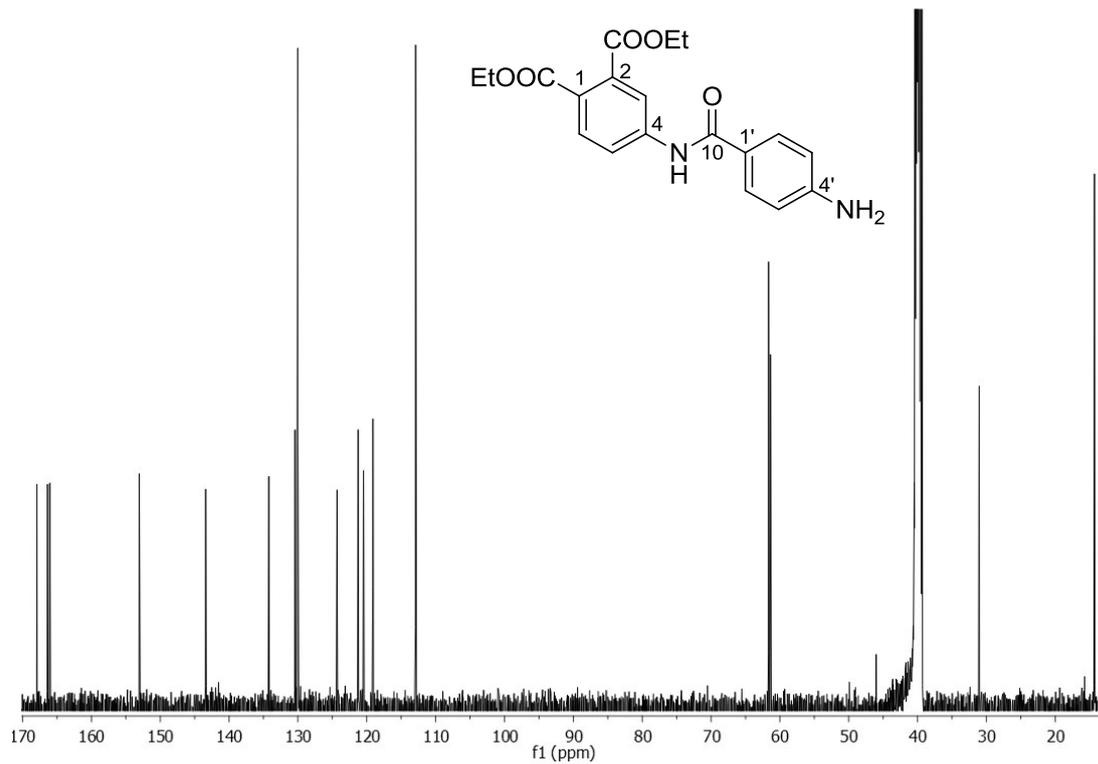


Abb. 3.11: 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektren von Substanz 18e in $\text{DMSO-}d_6$. Die zusätzlichen Signale im aliphatischen Bereich des Spektrums stammen von Resten an Aceton im NMR-Röhrchen.

Das EI-MS-Spektrum zeigt ein m/z -Verhältnis von 356,4, was $[\text{M}]^{+\bullet}$ (berechnet 356,1) entspricht.

3.1.1.6 Darstellung der symmetrischen Harnstoffe

Die Umsetzung der Amine zum symmetrischen Harnstoff erfolgte zu Beginn der Arbeit mit Phosgen in toluenischer Lösung. Auf Grund der deutlich geringeren Toxizität und der besseren Handhabung wurde dann aber ausschließlich mit 1,1'-Carbonyldiimidazol (CDI) gearbeitet. Die Reaktion verläuft unter Wasserausschluss in THF bei RT über mehrere Tage. Diese jedoch nicht quantitativ verlaufende Reaktion wurde mittels HPLC überwacht. Die Ausbeute lag im Mittel bei 63 %, schwankte aber zwischen 27-100 %. Die Reinheiten lagen nach Aufreinigung bei >95 %.

Strukturbeweis Tetraethyl-4,4'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (18f)

Da es sich bei dem synthetisierten Harnstoff um ein symmetrisches Molekül handelt finden sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Signale nur einfach wieder. Als neues Signal kommt das Singulett bei 9,24 ppm hinzu, das einem Proton der Harnstoffbrücke zuzuordnen ist. Durch die Umsetzung zum Harnstoff verändert sich sowohl die Lage der Protonensignale des Benzamidorestes als auch die des Phenylrings (Tab. 3.2). Das Proton H3 wird bei 8,20 ppm zu einem Dublett aufgespalten, das mit H5 über vier Bindungen koppelt ($^4J = 2,1$ Hz). Proton H5 koppelt außerdem mit H6 über drei Bindungen und wird deswegen bei 8,12 ppm zu einem Dublett vom Dublett aufgespalten ($^3J = 8,6$ Hz; $^4J = 2,1$ Hz). Das Dublett des Protons H6 erscheint bei 7,85 ppm.

Die Protonen des AA'BB'-Systems des Benzamidorestes werden am stärksten verschoben. Die Protonen H3'/H5' kommen im tieferen Feld bei 8,04 ppm als Dublett. Sie koppeln mit den Protonen H2'/H6' bei 7,70 ppm ($^3J = 8,8$ ppm). Das Singulett des Amidprotons findet sich bei 10,57 ppm wieder, während die Protonen der Methylen- und Methylgruppe bei 4,34 bzw. 1,36 ppm als Multipletts erscheinen (Abb. 3.12).

Tab. 3.2: Vergleich der Verschiebungen des Phenylrings und des Benzamidorestes im ^1H -NMR-Spektrum

Position	δ [ppm]		
	Nitro 18d	Amin 18e	Harnstoff 18f
H3	8,12	8,11	8,20
H5	8,05	8,03	8,12
H6	7,80	7,76	7,85
H2'/H6'	8,20	7,76	7,70
H3'/H5'	8,37	6,61	8,04

Im tiefsten Feld des ^{13}C -NMR-Spektrums (Abb. 3.12) erscheinen wieder die beiden Signale der Carboxylatkohlenstoffe bei 167,7 und 166,4 ppm sowie das Signal des Amidkohlenstoffs bei 165,8 ppm. Das zusätzliche Signal im Tieffeld bei 152,4 ppm ist dem Kohlenstoff des Harnstoffs zuzuordnen.

Die Signalverschiebungen des Benzamidorestes haben sich wiederum verändert: Am tiefsten findet sich das Signal von C4' bei 142,9 ppm. Das Signal des Kohlenstoffs C1' erscheint bei 127,7 ppm. Die chemisch äquivalenten Kohlenstoffe C2'/C6' und C3'/C5' zeigen Resonanz bei 129,4 bzw. 117,8 ppm.

Die Lage der Kohlenstoffsignale des Phenylrings und der Kohlenstoffe der Ethylreste haben sich so gut wie nicht verändert. Tab. 3.3 (siehe 3.1.1.7) fasst die Verschiebungen im Vergleich mit den Vorstufen zusammen.

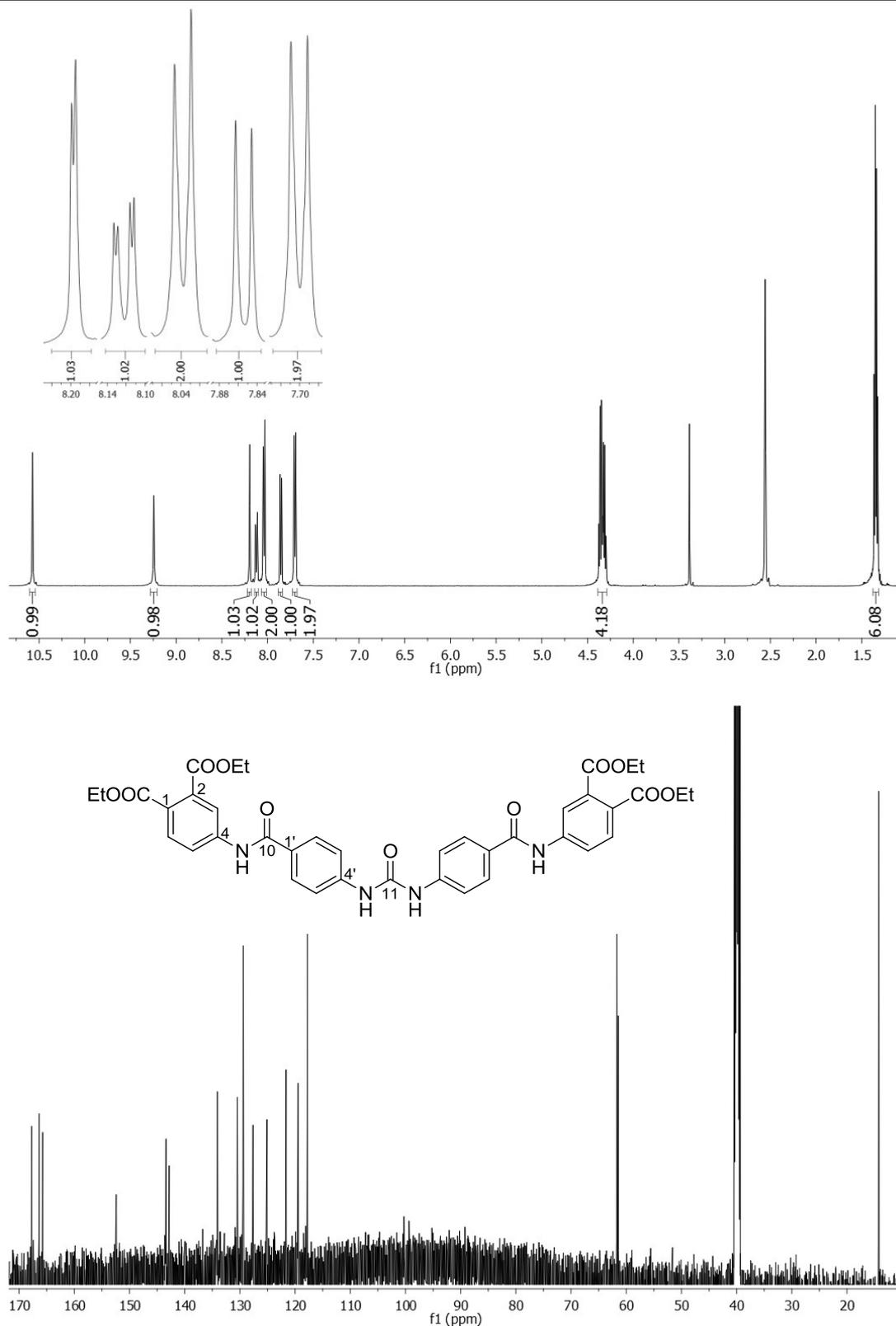


Abb. 3.12: 500 MHz ^1H - und 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektren von Substanz 18f in DMSO- d_6

Im MALDI-MS-Spektrum sind im positiven Mode zwei Signale zu sehen, bei m/z 761,2 und 777,2. Diese Signale können als $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet 761,3) und $[\text{M}+\text{K}]^+$ (berechnet 777,3) interpretiert werden.

3.1.1.7 Hydrolyse der symmetrischen Harnstoffe

Es wurden verschiedene Reaktionen zur Verseifung der Harnstoffester angewandt. Die Verwendung einer starken Base wie Natriumhydroxid spaltete nicht nur die Ester, sondern auch den Harnstoff, wenn nicht sogar die Amide. Eine schwächere Base wie Natriumcarbonat war jedoch selbst unter Wärmezufuhr nicht in der Lage die Substanz zu verseifen. Als optimal erwies sich der nach Dayal et al. und Drauz et al. modifizierte Einsatz einer Lithiumhydroxid-Lösung (Dayal et al. 1990; Drauz et al. 1997). Dazu wurde die Substanz in Ethanol suspensiert, eine wässrige Lithiumhydroxid-Lösung zugegeben und für einige Stunden bei mäßiger Wärmezufuhr gerührt. Der Reaktionsfortschritt wurde dabei jeweils per HPLC verfolgt. Deutlich effektiver erwies sich die Substitution des Alkohols gegen THF. Mit Ethanol ließen sich manche Ester nicht spalten oder es kam teilweise zu unerwünschten Spaltungen, wahrscheinlich auf Grund der Wärmezufuhr.

Bei Verwendung von THF wurde hingegen nur mehrere Tage bei RT gerührt. Die Reaktionen verliefen aber sowohl mit Ethanol als auch mit THF quantitativ. Nach Aufarbeitung wurden die freien Säuren durch Zugabe von Wasser und Salzsäure ausgefällt und isoliert. Die Reinheiten lagen für die meisten Substanzen bei >95 %, für einige Ausnahmen bei 90-95 %.

Strukturbeweis 4,4'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalsäure (18g)

Durch die Umsetzung mit Lithiumhydroxid werden die vier Ethylester hydrolysiert und daher erscheinen die Signale der Methylen- und Methylgruppen nicht mehr im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, was als Beweis für die gelungene Hydrolyse angesehen werden kann. Obwohl die freien Säuren nun ein Signal im tiefsten Feld bei ca. 12-13 ppm zeigen müssten, findet sich dort kein zusätzliches Signal. Daher erscheint im tiefsten Feld bei 10,49 ppm wiederum nur das Singulett des Amidprotons gefolgt vom Singulett des Harnstoffprotons bei 9,84 ppm. Die Verschiebung der Protonen des Benzamidorestes bleibt relativ unbeeinflusst. Bei 7,65 ppm erscheint das Dublett der Protonen H2'/H6', welche mit den Protonen H3'/H5' koppeln ($^3J = 8,6 \text{ Hz}$). Deren Signal fällt jedoch mit dem Signal des Protons H5 bei 8,01 ppm zusammen und es erscheint als Multiplett. Die Dubletts der Protonen H3 ($^4J = 1,9 \text{ Hz}$) und H6 ($^3J = 8,5 \text{ Hz}$) sind leicht ins höhere Feld nach 8,08 bzw. 7,75 ppm verschoben. Beide koppeln mit Proton H5 über vier bzw. drei Bindungen (Abb. 3.13).

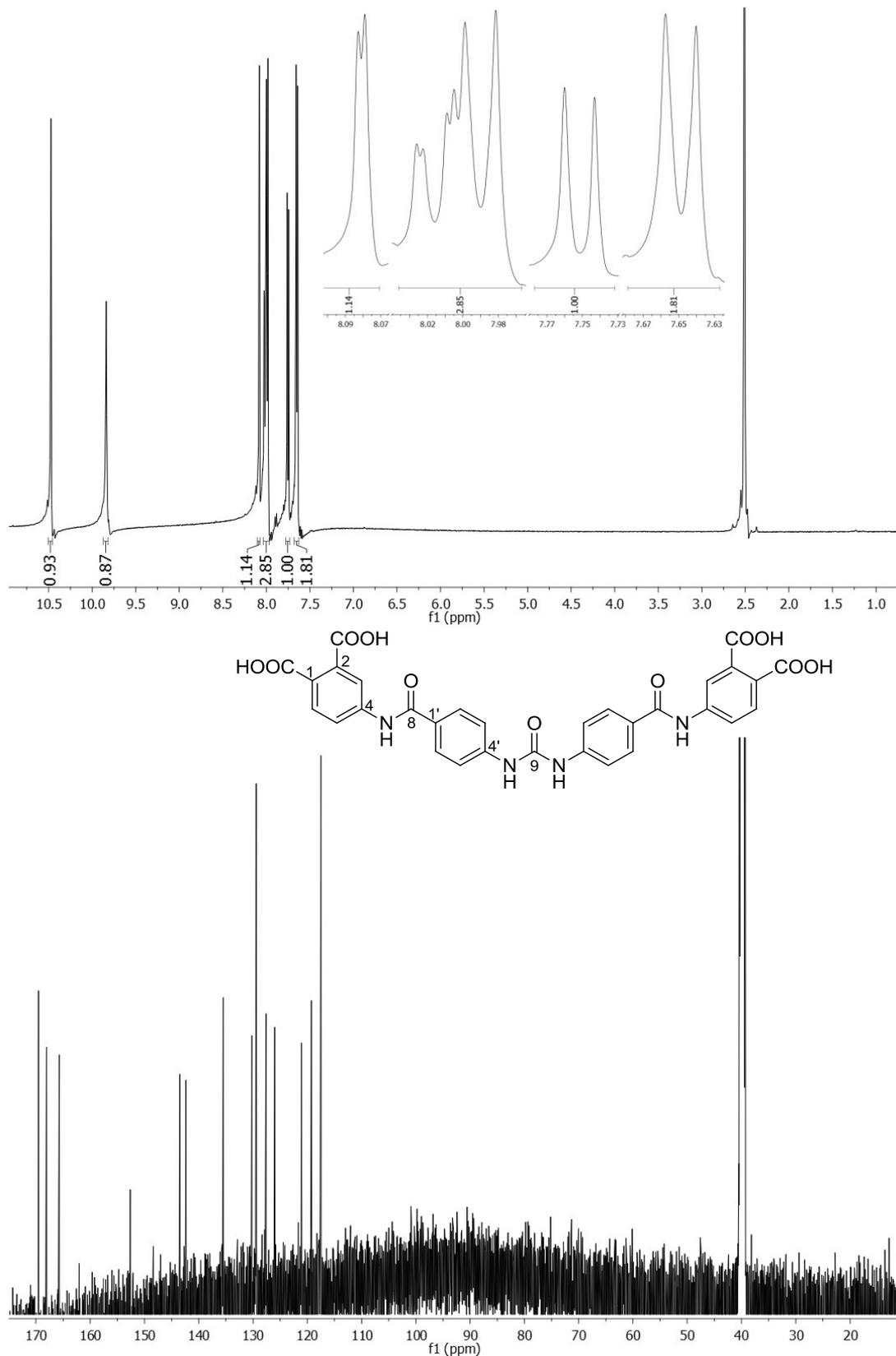


Abb. 3.13: 500 MHz ^1H - und 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektren von Substanz 18g in DMSO- d_6

Im ^{13}C -NMR-Spektrum sind die Signale der Methylen- und Methylgruppen ebenfalls nicht mehr vorhanden. Bis auf die Signale der beiden Carboxylkohlenstoffe bei 169,5 und

168,1 ppm hat sich die Verschiebung der restlichen Resonanzsignale nicht geändert (siehe Tab. 3.3).

Tab. 3.3: Vergleich der gemessenen ^{13}C -NMR Verschiebungen der Substanzen 18d-g

Position	δ gefunden [ppm]			
	Nitro 18d	Amin 18e	HS-Ester 18f	HS freie Säure 18g
C1	125,9	124,3	125,1	126,0
C2	140,0	134,2	134,1	135,5
C3	119,6	119,1	119,5	119,2
C4	142,8	143,4	143,4	143,5
C5	121,9	121,3	121,7	121,1
C6	130,3	130,4	130,5	130,2
-COO-	167,2/166,2	167,9/166,4	167,7/166,4	169,5/168,1
-CH ₂ CH ₃	61,5/61,3	61,7/61,4	61,7/61,5	-
-CH ₂ CH ₃	14,1/14,0	14,32/14,28	14,31/14,28	-
C1'	133,7	120,5	127,7	127,6
C2'/C6'	129,5	130,0	129,4	129,4
C3'/C5'	123,7	112,9	117,8	117,5
C4'	149,6	153,0	142,9	142,4
-HNCO-	164,5	166,0	165,8	165,7
-HNCONH-	-	-	152,4	152,6

Die Analyse mittels MALDI-MS (Abb. 3.14) ergibt im negativen Mode ein Signal bei m/z 625,0. Dies stimmt mit dem kalkulierten Wert für $[\text{M}-\text{H}]^-$ von 625,1 überein. Als weitere Signale können m/z -Verhältnisse von 631,0 und 647,0 detektiert werden. Diese können als $[\text{M}-2\text{H}+\text{Li}]^-$ (kalkuliert 631,1) und $[\text{M}-2\text{H}+\text{Na}]^-$ (kalkuliert 647,1) interpretiert werden.

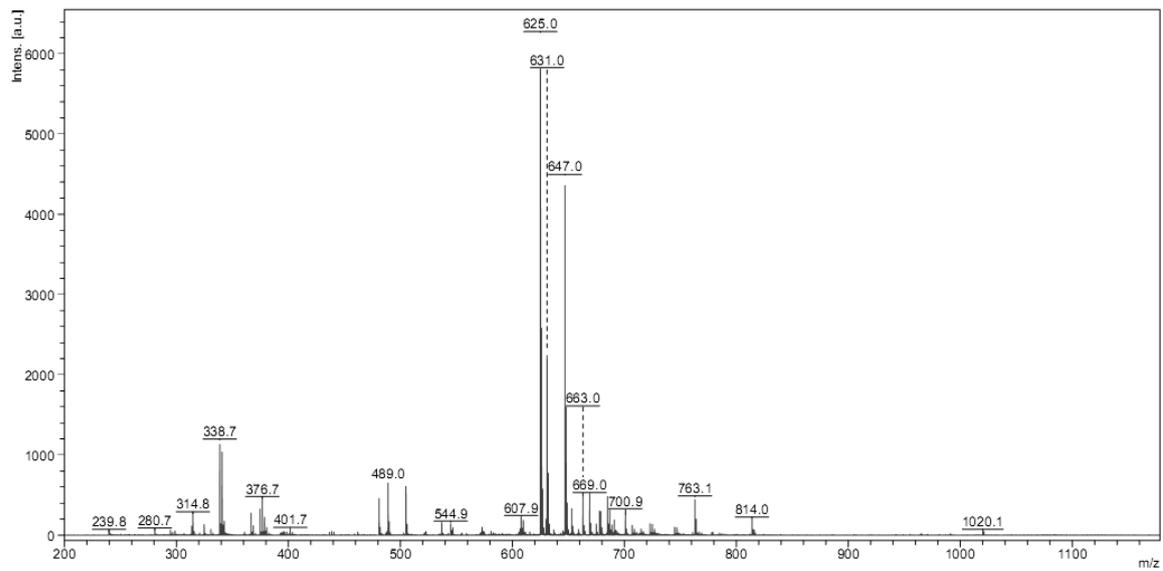


Abb. 3.14: MALDI-MS-Spektrum (negativer Mode) von 18g. $[M-H]^-$: 625,0; $[M-2H+Li]^-$: 631,0; $[M-2H+Na]^-$: 647,0.

Strukturbeweis 4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))di-phthalsäure (19g)

Als ein Derivat von 18g wurde 19g mit einer Reinheit von 97,2 % (HPLC) dargestellt. Der Harnstoff ist im Gegensatz zu 18g nicht para-, sondern meta-verknüpft bezogen auf die Amidbrücke.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ergeben sich für 19g insgesamt neun Signale mit einer Gesamtintensität von neun Protonen. Die beiden Protonen der freien Säuren sind wie bei 18g nicht sichtbar. Aber die Hydrolyse ist auch hier vollständig verlaufen, da keine Signale im Hochfeld, die von den Esterfunktionen stammen würden, zu detektieren sind. Im tiefsten Feld befindet sich das Signal des Amidprotons bei 10,61 ppm als Singulett gefolgt vom Singulett des Harnstoffprotons bei 9,21 ppm. Bei 8,07 ppm ist das Signal des Protons H3 vorzufinden, das auf Grund der Kopplung mit H5 über vier Bindungen ($^4J = 2,2$ Hz) als Dublett aufgespalten wird. Proton H5 zeigt sich als Dublett vom Dublett bei 7,99 ppm, da es außerdem mit H6, das bei 7,75 ppm erscheint, eine ortho-Kopplung eingeht ($^3J = 8,5$ Hz).

Das Signal des Protons H2', das mit H4' und H6' eine meta-Kopplung eingeht ($^4J = 1,5$ Hz), erscheint bei einer Verschiebung von 8,03 ppm als Pseudotriplett. Es wäre ein Dublett vom Dublett zu erwarten gewesen. H6' erscheint nur als Dublett vom Dublett bei 7,79 ppm, obwohl es weiterhin mit H5' über drei Bindungen ($^3J = 8,0$ Hz) und mit H4' über vier Bindungen koppelt und daher als Dublett vom Dublett vom Dublett zu erwarten wäre. Das ebenfalls als Dublett vom Dublett vom Dublett zu erwartende H4' ist als Multiplett aufgespalten und zeigt sein Signal bei 7,59 ppm. Es koppelt mit H5' bei 7,46 ppm, das ebenfalls als Multiplett erscheint und wegen der zusätzlichen Kopplung mit H6' als Dublett vom Dublett zu erwarten gewesen wäre. Die Protonen des Benzamidoringes bilden auf Grund des Substitutionsmusters ein ABCX-System aus (Abb. 3.15).

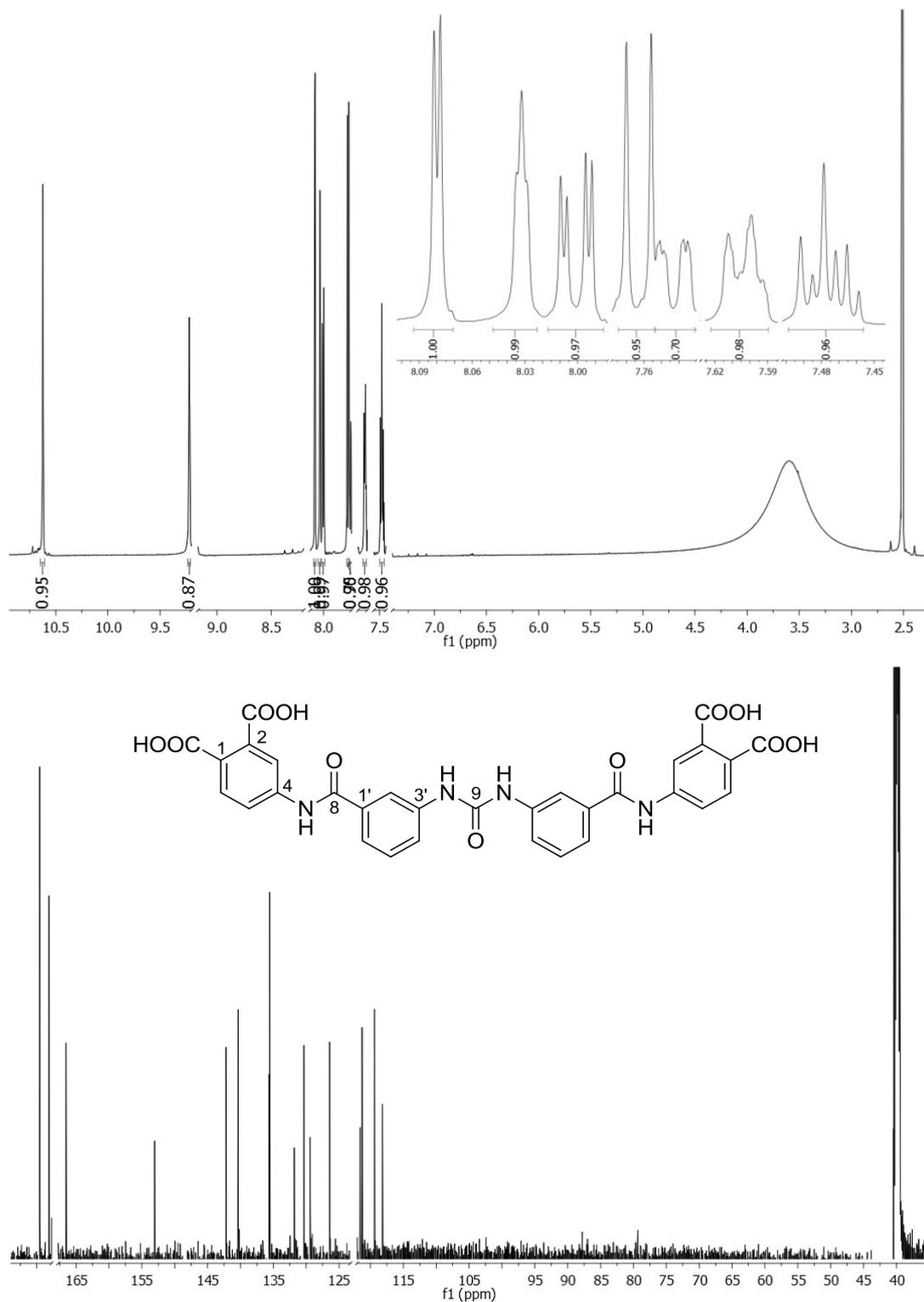


Abb. 3.15: 500 MHz ^1H - und 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektren von Substanz 19g in DMSO- d_6

Im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 3.15) sind wie zu erwarten ebenfalls keine Signale im hohen Feld zu detektieren. Im tiefsten Feld finden sich die Signale der beiden Carboxylkohlenstoffe bei 167,6 und 169,0 ppm, gefolgt vom Signal des Amidkohlenstoffs bei 166,0 ppm. Der Kohlenstoff des Harnstoffs zeigt Resonanz bei 152,6 ppm.

Die Signale des Phenylrings finden sich bei 139,8 (C4), 135,1 (C5), 129,8 (C6), 125,9 (C5), 121,1 (C1) und 118,9 ppm (C3). Bei 139,8 (C3'), 135,0 (C1'), 131,3 (C5'), 128,9 (C4'), 120,8 (C6') und 117,7 ppm (C2') zeigen die Kohlenstoffe des Benzamidoringes Resonanz.

Im MALDI-MS-Spektrum (Abb. 3.16; negativer Mode) lassen sich zwei Peaks mit einem m/z-Verhältnis von 625,0 und 647,0 detektieren. Diese lassen sich als $[M-H]^-$ (berechnet 625,1) bzw. $[M-2H+Na]^-$ (berechnet 647,1) interpretieren.

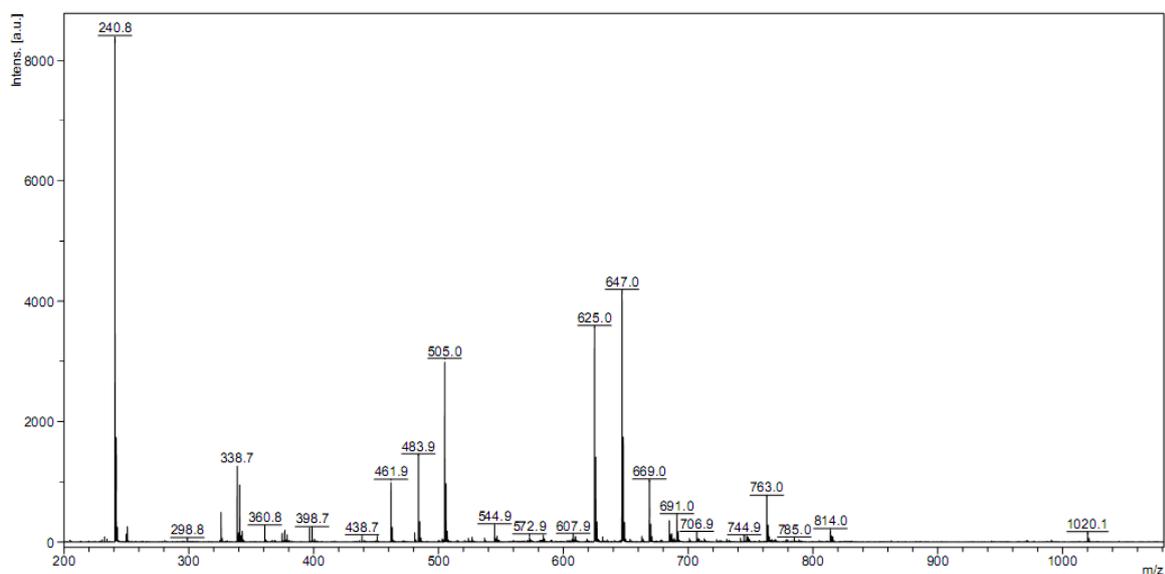


Abb. 3.16: MALDI-MS-Spektrum (negativer Mode) von 19g. $[M-H]^-$: 625,0; $[M-2H+Na]^-$: 674,0.

Strukturbeweis 4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))diphthalsäure (20g)

20g unterscheidet sich von 19g durch einen zusätzlichen Methylrest in 4-Position am Benzamidoring. Es konnte mit einer HPLC-Reinheit von 98,1 % isoliert werden.

Das Signal des toluenischen Methylrests findet sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von 2,39 ppm als Singulett mit einer Intensität von drei Protonen wieder (Abb. 3.17).

Im tiefsten Feld sind die Singuletts des Amidprotons bei 10,52 ppm und der Harnstoffprotonen bei 8,82 ppm zu detektieren. Die Protonen der Carboxylfunktionen zeigen auch hier keine Resonanz. Bei einer Verschiebung von 8,06 ppm befindet sich das Dublett des Protons H3, das mit H5 eine meta-Kopplung eingeht ($^4J = 2,0$ Hz). Bei 8,01 ppm zeigt sich das Dublett vom Dublett von H5. Dieses koppelt nicht nur mit H3 sondern auch über drei Bindungen mit H6 ($^3J = 8,5$ Hz). Das Dublett von H6 ist zu 7,74 ppm verschoben.

Die stärkste Tieffeldverschiebung des Methylbenzamidoringes weist Proton H2' des ABX-System des Benzamidoringes auf. Es zeigt bei 8,44 ppm als Dublett Resonanz. Es koppelt mit H6' über vier Bindungen und zeigt daher eine Kopplungskonstante von $^4J = 1,3$ Hz. H6' wird als Dublett vom Dublett bei 7,62 ppm aufgespalten. Es bildet zusätzlich eine ortho-Kopplung mit dem bei 7,37 ppm zum Dublett aufgespaltenen H5' aus ($^3J = 8,0$ Hz).

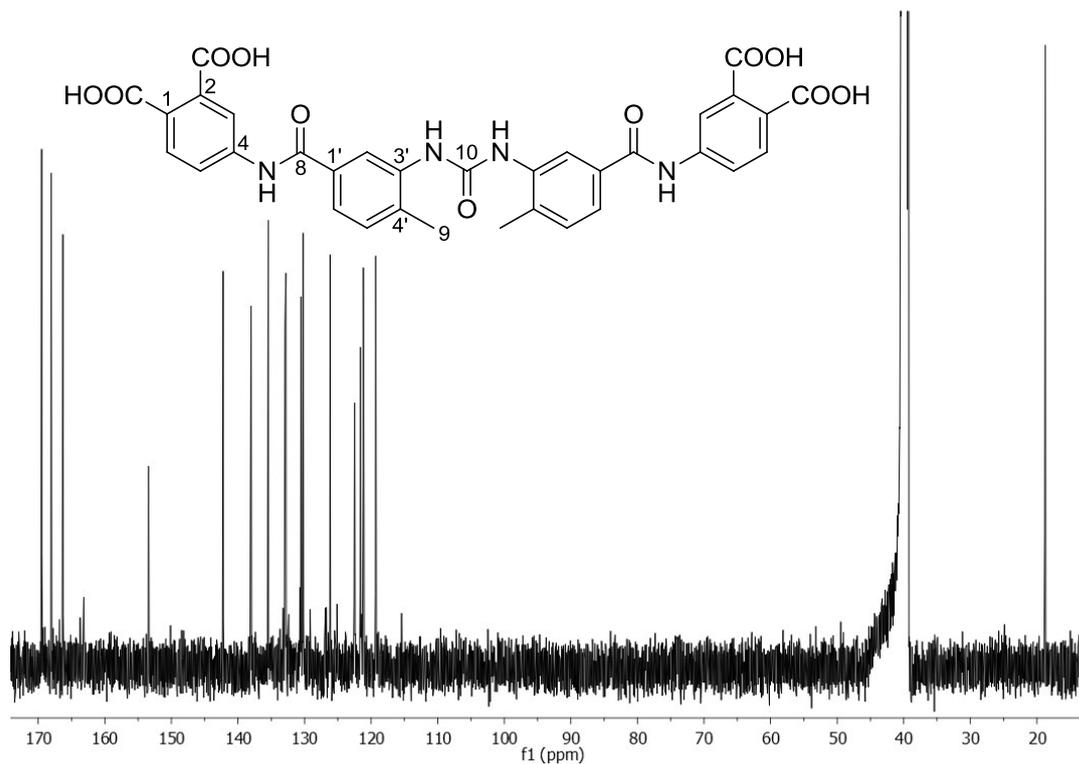
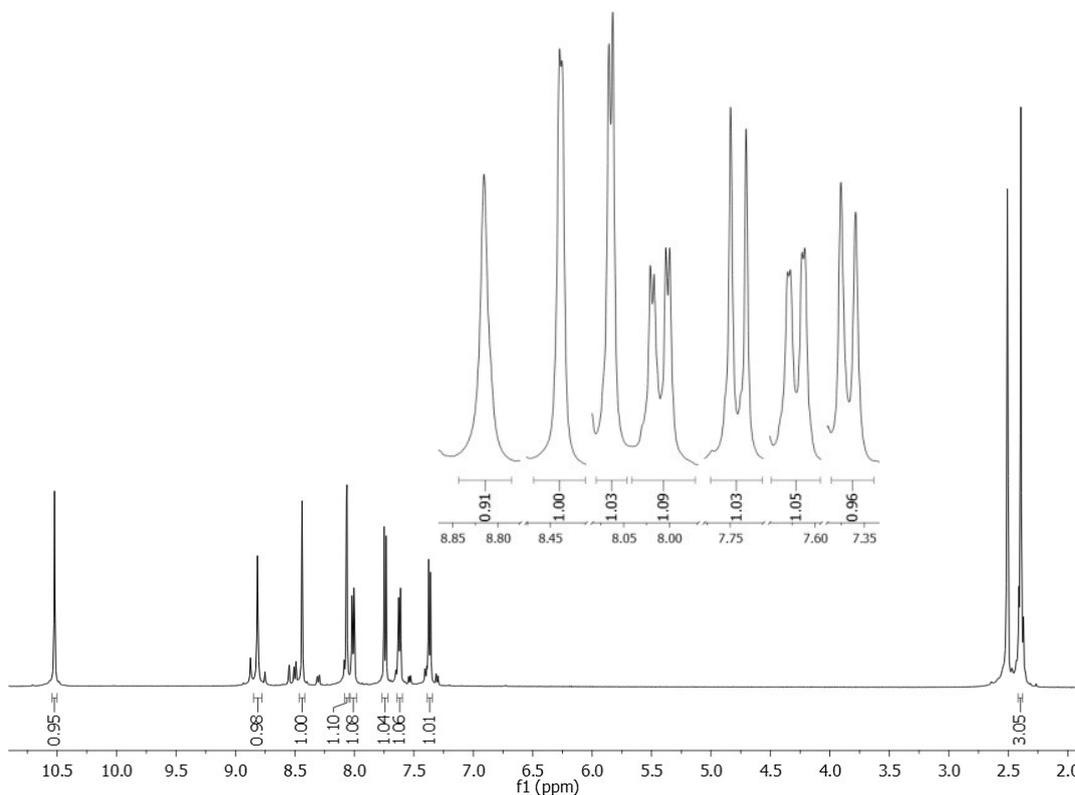


Abb. 3.17: 500 MHz ^1H - und 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektren von Substanz 20g in $\text{DMSO-}d_6$.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum findet sich das Kohlenstoffsignal der zusätzlichen Methylgruppe bei 18,7 ppm wieder (Abb. 3.17). Im Tieffeld sind bei 168,1 und 169,5 ppm die Signale der beiden Carboxylkohlenstoffe zu finden, gefolgt vom Signal des Amidkohlenstoffs bei 166,3 ppm und dem Signal des Harnstoffkohlenstoffs bei 153,4 ppm. Die Signale der Phenylkohlenstoffe finden sich bei 142,2 (C4), 138,0 (C2), 130,5 (C6), 125,1 (C1), 121,6

(C5) und 119,3 ppm (C3). Die Signale der Kohlenstoffe des Methylbenzamidoringes zeigen Resonanz bei 135,4 (C4'), 132,9 (C3'), 132,8 (C1'), 130,2 (C5'), 122,5 (C6') und 121,2 ppm (C2').

Die m/z -Bestimmung mittels MALDI-MS im negativen Mode ergibt zwei Signale (Abb. 3.18). Das Signal bei m/z 654,0 entspricht $[M-H]^-$ (berechnet 653,2), während das Signal bei m/z 675,9 mit $[M-2H+Na]^-$ (berechnet 675,2) übereinstimmt. Des Weiteren kann im positiven Mode ein Signal bei m/z 677,1 detektiert werden, dass als $[M+Na]^+$ (berechnet 677,2) interpretiert werden kann.

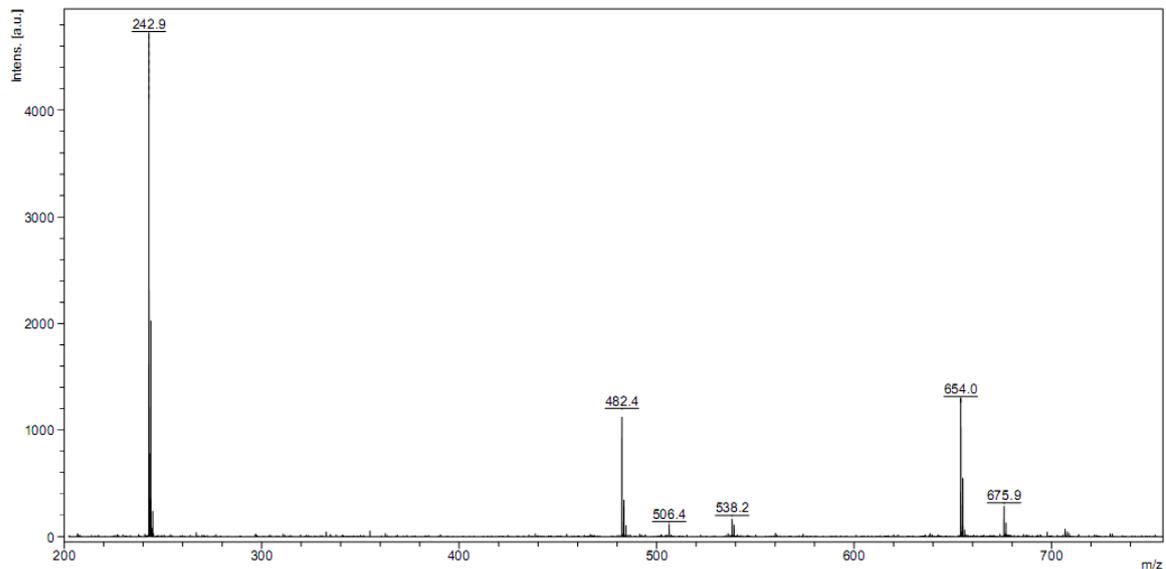


Abb. 3.18: MALDI-MS-Spektrum (negativer Mode) von 20g. $[M-H]^-$: 654,0; $[M-2H+Na]^-$: 675,9.

Strukturbeweis 4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))diphthalsäure (21g)

Als weiteres Derivat von 18g wurde 21g mit einer Reinheit laut HPLC von 99,4 % dargestellt. Anstatt des Methyls wie in 20g ist als Substituent am Benzamidoring Fluor in 4-Position vorhanden.

Es handelt sich also wie bei 20g um ein ABX-System. Da ^{19}F auch eine Kernspinnquantenzahl von $I = \frac{1}{2}$ hat, ist es NMR-aktiv und bildet daher auch Kopplungen mit den Protonen und Kohlenstoffen aus (Hesse et al. 2005). Im ^1H -NMR-Spektrum finden sich daher drei Signale, die sich dem Fluorbenzamidoring zuordnen lassen und zusätzliche Aufspaltungen im Vergleich zu den Signalen des Spektrums 20g aufweisen (Abb. 3.19). Proton H2' wird bei 8,81 ppm zu einem Dublett vom Dublett aufgespalten. Es weist eine Kopplungskonstante von $^4J = 2,1$ Hz auf, die durch die meta-Kopplung mit H6' zustande kommt und eine Konstante von $^4J_{\text{H,F}} = 7,8$ Hz, die durch die Kopplung mit Fluor herrührt. H6' koppelt ebenfalls mit Fluor über vier Bindungen ($^4J_{\text{H,F}} = 4,6$ Hz) und mit H5' über drei Bindungen ($^3J = 8,4$ Hz) und wird daher zu einem Dublett vom Dublett vom Dublett bei 7,72 ppm aufgespalten. Das ebenfalls bei 7,46 ppm zum Dublett vom Dublett aufgespaltene Proton H5' koppelt daher auch mit dem in ortho-Position befindlichen Fluor ($^3J_{\text{H,F}} = 10,8$ Hz). Die Aufspaltungen durch Fluor liegen im Bereich der Literaturwerte (Hesse et al. 2005).

Die Signale des Phenylrings werden genau wie in 19-20g nicht durch die Veränderung am Benzamidoring beeinflusst. H3 wird wie zuvor zu einem Dublett bei 8,07 ppm aufgespalten, da es mit H5 koppelt ($^4J = 2,1$ Hz). Das zusätzlich mit H6 ($^3J = 8,5$ Hz) koppelnde H5 zeigt ebenfalls wie zuvor Resonanz bei 8,01 ppm als Dublett vom Dublett. Das Dublett von H6 ist unverändert bei 7,76 ppm zu finden. Das Signal des Amidprotons ist bei 10,65 ppm zu finden und ist ebenfalls wie das Signal des Harnstoffprotons bei 9,41 ppm nicht aufgespalten. Auch in diesem Fall ist kein Signal zu detektieren, das den Carboxylprotonen zuzuordnen wäre.

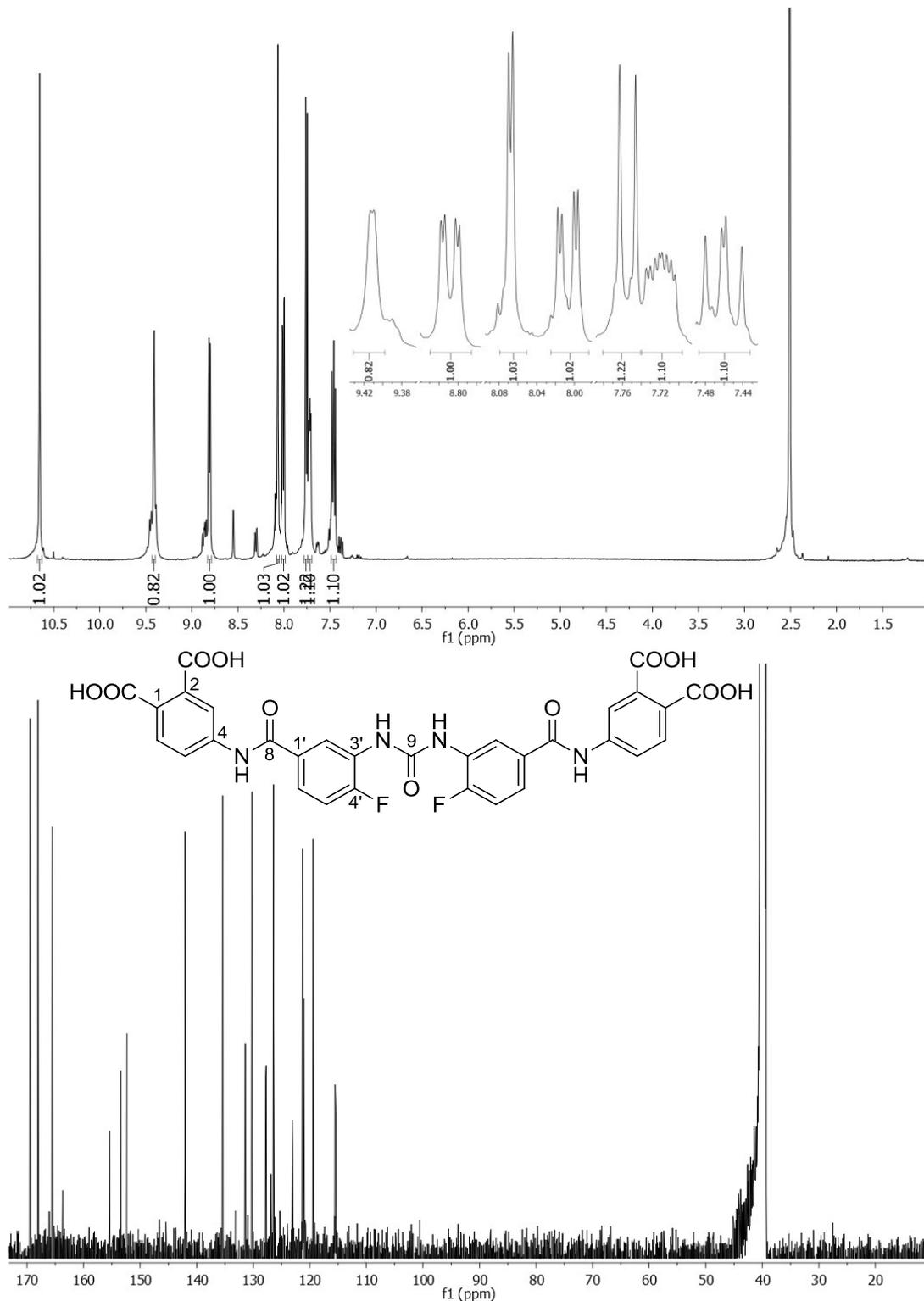


Abb. 3.19: 500 MHz ¹H- und 125 MHz ¹³C-NMR-Spektren von Substanz 21g in DMSO-*d*₆.

Durch die NMR-Aktivität des Fluors werden im ¹³C-NMR-Spektrum alle Kohlenstoffsignale des Fluorbenzamidoringes zu Dubletts aufgespalten (Abb. 3.19). Daher lassen sich diese Signale durch ihre Aufspaltung eindeutig zuordnen. Am weitesten tieffeldverschoben befindet sich das Signal von C4' bei 154,1 ppm. Es ist mit

Fluor substituiert und ist daher einem ausgeprägten negativen induktiven Effekt ausgesetzt. Durch die direkte Bindung ist es sehr stark aufgespalten und weist eine Kopplungskonstante von $^1J_{C,F} = 248,4$ Hz auf. Am schwächsten aufgespalten ist C1' bei 131,4 ppm, da es sich in para-Position und damit am weitesten entfernt vom Fluor befindet ($^4J_{C,F} = 2,8$ Hz). C6', dessen Signal bei 127,8 ppm zu finden ist koppelt über drei Bindungen mit Fluor und weist daher eine Kopplungskonstante von $^3J_{C,F} = 11,0$ Hz auf. Ebenfalls über drei Bindungen koppeln C2' und Fluor. Dessen Signal erscheint bei 123,1 ppm mit einer Konstante von $^3J_{C,F} = 7,6$ Hz. Die Signale der beiden über zwei Bindungen mit Fluor koppelnden Kohlenstoffe C3' und C5' befinden sich bei 121,2 und 115,5 ppm und weisen Kopplungskonstanten von $^2J_{C,F} = 24,9$ Hz bzw. $^2J_{C,F} = 20,0$ Hz auf. Damit liegen alle Konstanten im Bereich der Literaturwerte, die für direkte Kopplungen 245 Hz betragen, bei Kopplungen über zwei Bindungen 21 Hz und für Kopplungen über drei und vier Bindungen bei 8 bzw. 3 Hz liegen (Hesse et al. 2005).

Die Signale der beiden Carboxylkohlenstoffe befinden sich bei 168,1 und 169,4 ppm, während sich das Signal des Amidkohlenstoffs bei 165,5 ppm zu finden ist und das Signal des Harnstoffkohlenstoffs bei 152,3 ppm. Die Signale des Phenylrings zeigen sich bei 142,1 (C4), 135,4 (C2), 130,2 (C6), 126,9 (C1), 126,1 (C5) und 119,4 ppm (C3) und sind damit zu den Signalen der Substanzen 18-20g nicht stark verschoben.

Im MALDI-MS-Spektrum, das im negativen Mode gemessen wurde, findet sich ein Signal für $[M-H]^-$ bei m/z 661,0 (berechnet 661,1) (Abb. 3.20).

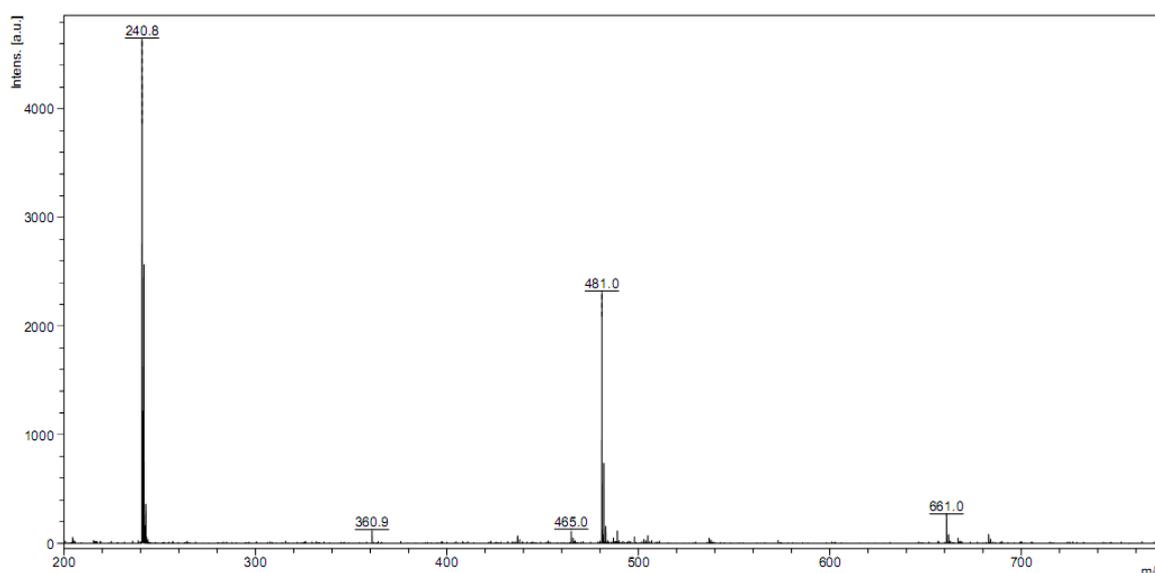


Abb. 3.20: MALDI-MS-Spektrum (negativer Mode) von 21g. $[M-H]^-$: 661,0.

3.1.1.8 Vergleich der Kohlenstoffsignale der Substanzen 18-21g

Beim direkten Vergleich der chemischen Verschiebungen im ^{13}C -NMR-Spektrum zeigen sich, wie zu erwarten, keine gravierenden Signaländerungen des Phenylrings (C1-6). Die Signale der Carboxylkohlenstoffe sind, ebenso wie die Signale der Amidkohlenstoffe und der Harnstoffkohlenstoffe, durch die Änderungen am Benzamidoring so gut wie unberührt. Bei diesen Signalen kann man also von einer korrekten Zuordnung der Signale ausgehen (Tab. 3.4).

Tab. 3.4: Vergleich der gemessenen ^{13}C -NMR Verschiebungen der Substanzen 18-21g

Position	δ gefunden [ppm]			
	18g	19g	20g	21g
C1	126,0	125,9	125,1	126,9
C2	135,5	135,1	138,0	135,4
C3	119,2	118,9	119,3	119,4
C4	143,5	141,7	142,2	142,1
C5	121,1	121,1	121,6	126,4
C6	130,2	129,8	130,5	130,2
-COOH	168,1/169,5	167,6/169,0	168,1/169,5	168,1/169,4
C1'	127,6	135,0	132,8	131,4 (d)
C2''	129,4	117,7	121,2	123,1 (d)
C3'	117,5	139,8	132,9	121,2 (d)
C4'	142,4	128,9	135,4	154,4 (d)
C5'	117,5	131,3	130,2	115,5 (d)
C6'	129,4	120,8	122,5	127,8 (d)
-CH ₃	-	-	18,7	-
-HNCO-	165,7	166,0	166,3	165,5
-HNCONH-	152,6	152,6	153,4	152,3

3.1.1.9 Darstellung von symmetrischen Harnstoffderivaten ausgehend von Nicotin- und Phenyllessigsäure

Um herauszufinden, ob eine wasserstoffbrückenakzeptierende Struktur wie Pyridin von Vorteil sein kann, wurde ausgehend von 5-Aminonicotinsäure 16g über den üblichen Syntheseweg mit einer HPLC-Reinheit von 94,8 % dargestellt. Darüber hinaus wurde ausgehend von 6-Aminonicotinsäure 37g mit einer HPLC-Reinheit von 96,0 % hergestellt. Die einzige Änderung gegenüber der Standardsynthese lag jeweils darin, dass zuerst hydrolysiert wurde und dann zum Harnstoff umgesetzt wurde. Der Strukturbeweis wird für 16g durchgeführt.

Strukturbeweis 5,5'-((4,4'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))di-nicotinsäure (16g)

Insgesamt ergeben sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 3.21) sechs Signale mit einer Gesamtintensität von neun Protonen. Da es sich wieder um ein symmetrisches Molekül handelt und die Carboxylprotonen nicht sichtbar sind, stimmt dies mit der Anzahl von 18 Protonen überein. Im tiefsten Feld erscheint das Singulett des amidischen Protons bei 10,54 ppm, gefolgt vom Singulett des Harnstoffprotons bei 9,24 ppm. Weiterhin recht weit ins Tieffeld verschoben bei 9,19 ppm ist das Dublett des Protons H6 zu finden, das mit Proton H4 über vier Bindungen koppelt ($^4J = 1,9 \text{ Hz}$). Die Signale der Protonen H2 und H4 fallen zu einem Multiplett bei 8,81 ppm zusammen.

Das Protonen des Benzamidoringes bilden wie bei 18g ein AA'BB'-System, das sich in zwei Dubletts bei 8,00 und 7,66 ppm mit je einer Intensität von zwei und eine Kopplungskonstante von $^3J = 8,4 \text{ Hz}$ widerspiegelt. Das Dublett von H3'/H5' ist etwas weiter tieffeldverschoben als das Dublett von H2'/H6'.

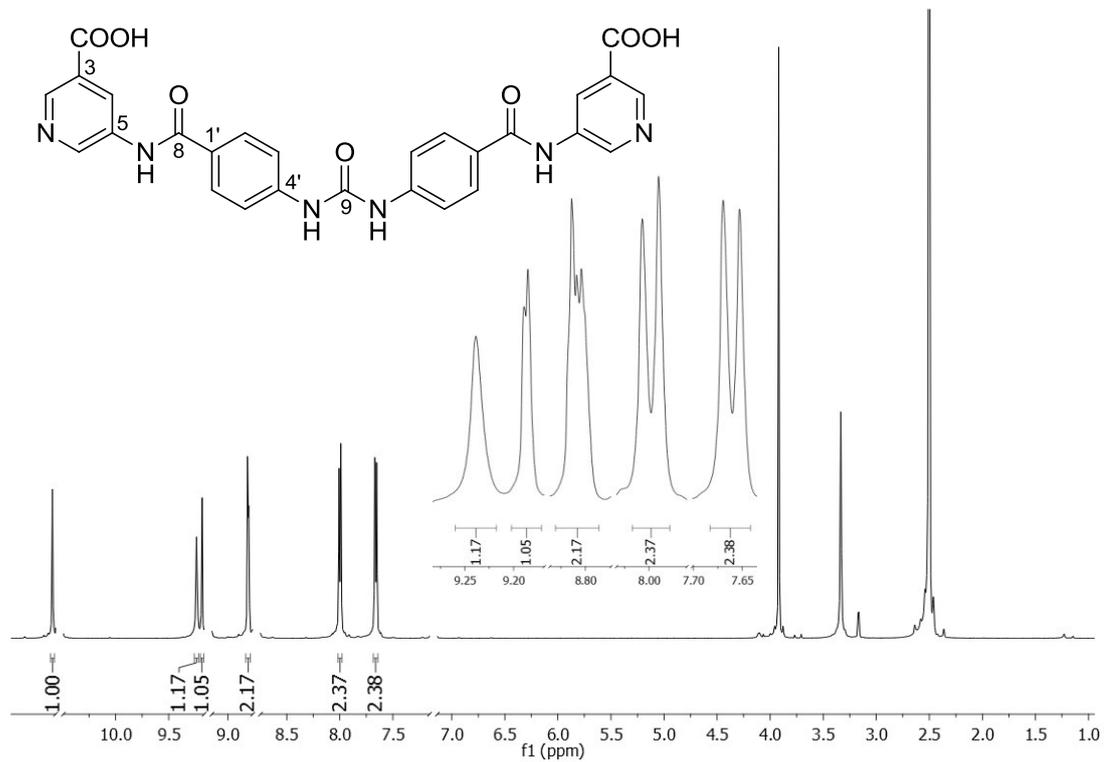


Abb. 3.21: 500 MHz ^1H -NMR-Spektrum von Substanz 16g in $\text{DMSO-}d_6$. Das Singulett bei 3,92 ppm stammt von Methanolresten, der noch nicht vollständig getrockneten Substanz.

Als Precursor wurde außerdem auch 3-Aminophenylessigsäure eingesetzt, da es eine flexiblere Struktur sowie eine längere Seitenkette als die phenylischen Carbonsäuren aufweist. Davon ausgehend konnte 17g mit einer Reinheit von 95,7 % (HPLC) gewonnen werden. Die Synthese erfolgte analog zum allgemeinen Schema. Des Weiteren wurden ausgehend von 4-Aminophenylessigsäure 38g und 39g dargestellt. Die Struktur soll beispielhaft für 17g bewiesen werden.

Strukturbeweis Darstellung von 2,2'-(((4,4'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3,1-phenylen))diessigsäure (17g)

In diesem Fall ist im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das Signal der freien Carbonsäure bei 12,38 ppm als Singulett zu finden. Dem folgen ebenfalls im Tieffeld das Singulett des Amid- und des Harnstoffprotons bei 10,10 bzw. 9,73 ppm. Das Singulett der benzyllischen Methylengruppe findet sich bei 3,55 ppm.

Die Protonen H3'/H5' des Benzamidoringes erscheinen bei 7,95 ppm als Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 8,7$ Hz, da sie mit H2'/H6', dessen Dublett bei 7,64 ppm zu finden ist, koppeln und zusammen ein AA'BB'-System bilden. Proton H2 koppelt mit H4 und H6, erscheint aber wie ein unsymmetrisches Singulett bei 7,72 ppm. H6 zeigt bei 7,68 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 8,5$ Hz als schlecht aufgelöstes Dublett Resonanz, in der sich nur die Kopplung mit H5 widerspiegelt. Zu erwarten wäre ein Dublett vom Dublett vom Dublett, da es zusätzlich mit H2 und H4 koppelt. Das Triplet des Protons H5, das außerdem noch mit H4 koppelt ($^3J = 7,7$ Hz), findet sich bei 7,28 ppm. H4 wird zum ebenso wie H6 zu einem schlecht aufgelösten Dublett bei 6,99 ppm aufgespalten (Abb. 3.22).

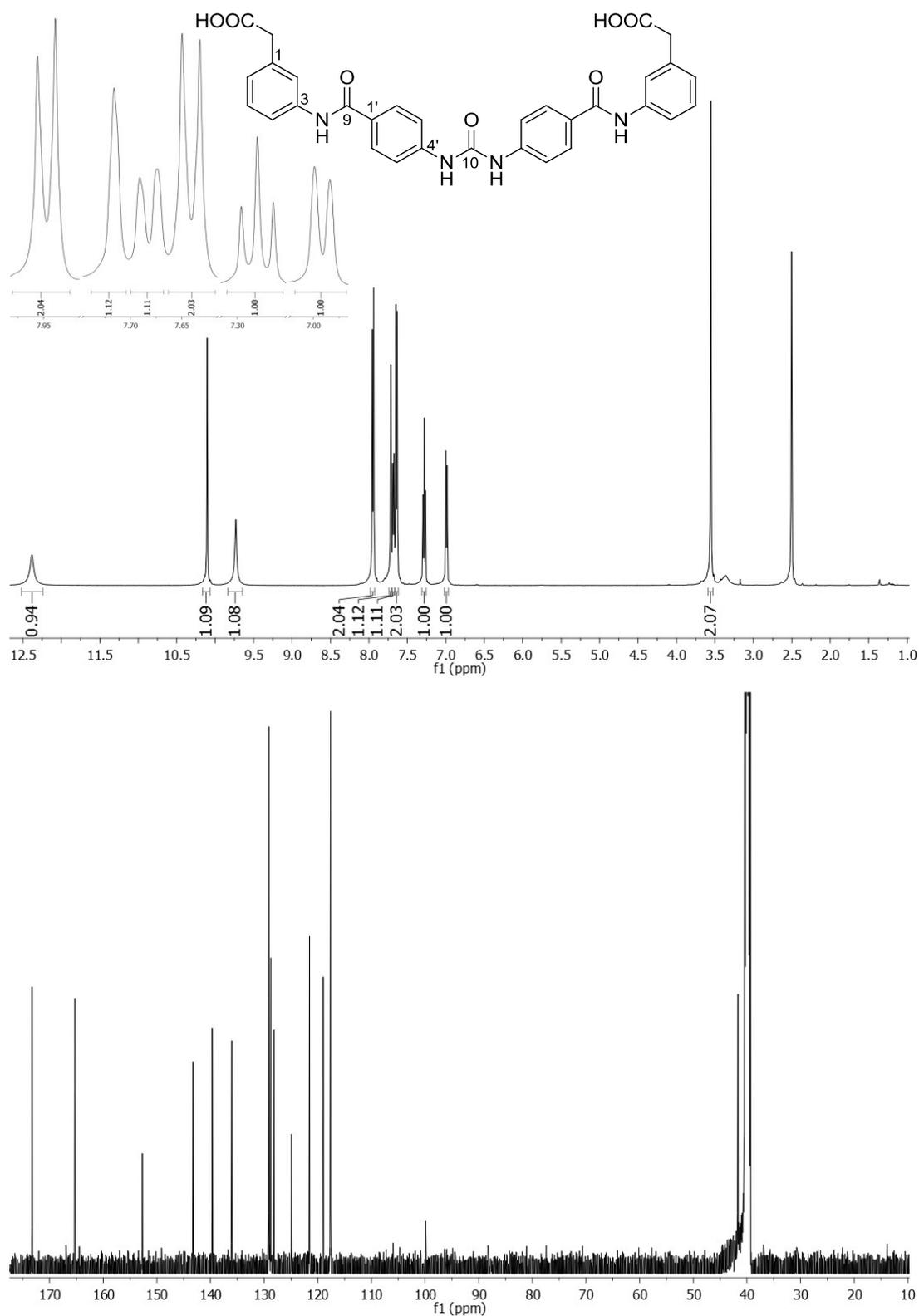


Abb. 3.22: 500 MHz ¹H- und 125 MHz ¹³C-NMR-Spektren von Substanz 17g in DMSO-d₆.

Das Signal des Carboxylkohlenstoffs erscheint im ¹³C-NMR-Spektrum (Abb. 3.22) etwas weiter tieffeldverschoben als bei den phenylischen Carbonsäuren bei 173,3 ppm. Bei 165,3 ppm ist wie üblich das Signal des Amidkohlenstoffs zu finden, gefolgt vom Signal des Harnstoffsignals bei 152,7 ppm.

Immer noch relativ weit im Tieffeld zeigt Kohlenstoff C4' bei 143,3 ppm Resonanz. C1' hat sein Signal bei 136,0 ppm. Die Signale der äquivalenten Kohlenstoffe C2'/C6' sowie C3'/C5' erscheinen bei 129,1 und 117,6 ppm. Das Signal von C3 findet sich bei 139,7 ppm am weitesten in Richtung tiefen Feldes verschoben, während die Signale der Kohlenstoffe C1, C5, C6, C2 und C4 bei 136,0 ppm, 128,2 ppm, 124,9 ppm, 121,5 ppm und 119,0 ppm erscheinen. Das Signal des benzyllischen Kohlenstoffs findet sich bei 41,7 ppm

3.1.2 Synthese von 5,5'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylphthalsäure) (22g)

3.1.2.1 Kombination der Teilstrukturen von 1g und 18g

Da sich 1g (NF053) und 18g als mit die potentesten P2Y₁₁-Antagonisten herausstellten, war es von Interesse, die Teilstrukturen der beiden verwendeten Ausgangssubstanzen, 3-Amino-4-methylbenzoesäure und 4-Aminophthalsäure, zu kombinieren. Daher sollte als Vorstufe 4-Amino-5-methylphthalsäure verwendet werden, um 22g darzustellen (Abb. 3.23).

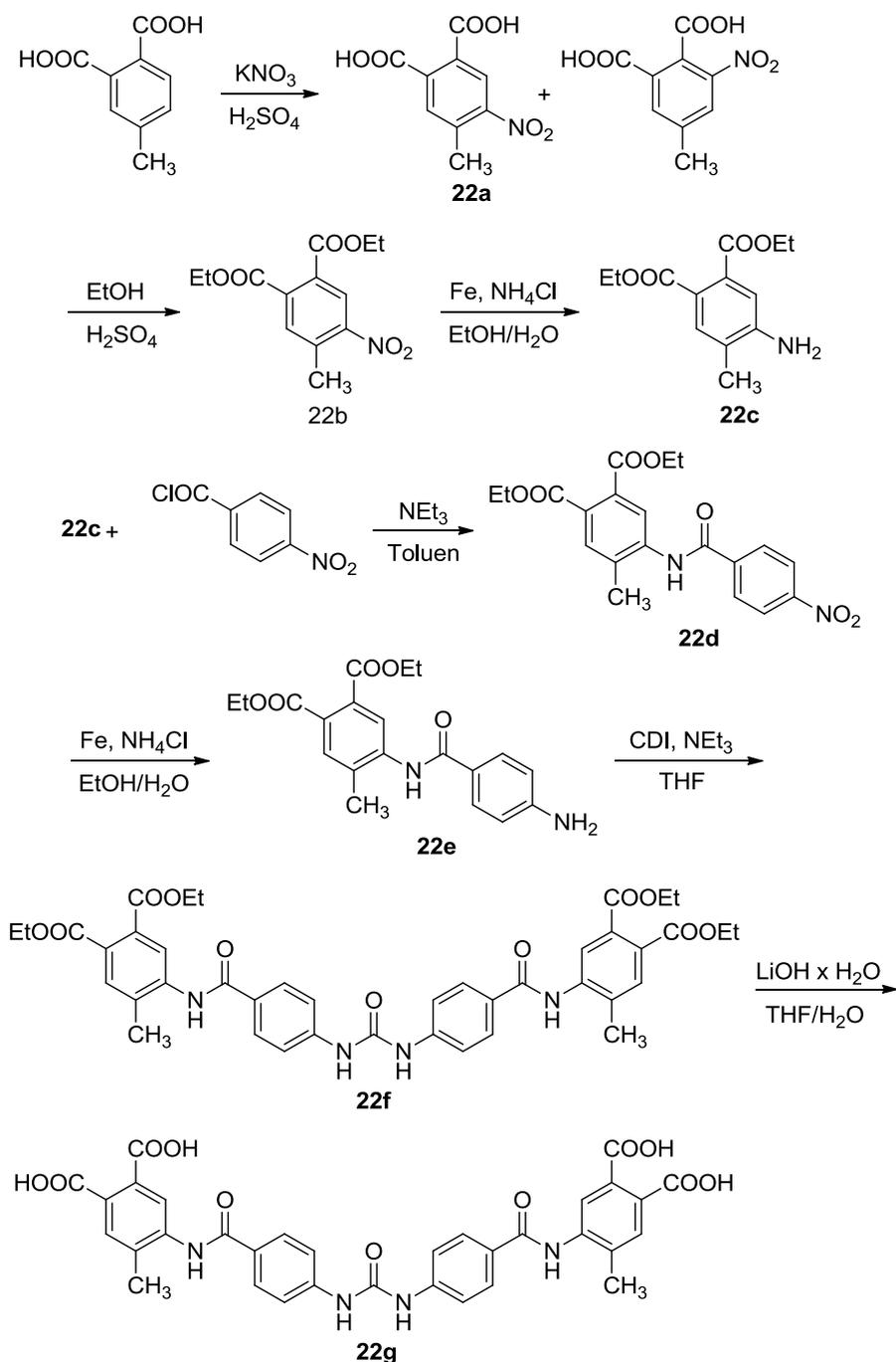


Abb. 3.23: Syntheseweg für 22g

3.1.2.2 Darstellung von 4-Methyl-5-nitrophthalsäure (22a)

Da 4-Amino-5-methylphthalsäure ebenso wie dessen oxidierte Form nicht kommerziell erhältlich ist, wurde 4-Methylphthalsäure zuerst mittels Kaliumnitrat und konz. Schwefelsäure nitriert. Es war jedoch nicht möglich, selektiv 4-Methyl-5-nitrophthalsäure herzustellen. Die Reaktion verlief zwar quantitativ, jedoch bildete sich neben dem erwünschten Produkt durchschnittlich 35 % 4-Methyl-3-nitrophthalsäure. Eine Trennung der Substanzen war nur unter hohen Verlusten möglich, daher wurde nachfolgend ohne

Abtrennung weiter zum Ester umgesetzt. Die Struktur konnte aber auf Grund der einmal durchgeführten Isolierung bewiesen werden.

Strukturbeweis

Abb. 3.24 zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Verbindung 22a mit drei Resonanzsignalen, dessen Integration fünf Protonen widerspiegelt. Es finden sich zwei Singulett im Aromatenbereich, die den beiden Protonen H6 (8,29 ppm) und H3 (7,79 ppm) zuzuordnen sind. H6 ist durch den negativen mesomeren Effekt der benachbarten Nitrogruppe im Gegensatz zum H3 deutlich ins Tieffeld verschoben. Die Protonen der Methylgruppe zeigen ein Singulett bei 2,61 ppm mit einer Integration von drei Protonen. Die Säureprotonen ergeben kein Signal im Spektrum. Es kann sich also nicht um das Nebenprodukt 4-Methyl-3-nitrophthalsäure handeln. Dieses weist zwar die gleiche Anzahl an Protonen auf, aber es befänden sich zwei Dubletts im Aromatenbereich bei 7,95 und 7,66 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 8,0$ Hz.

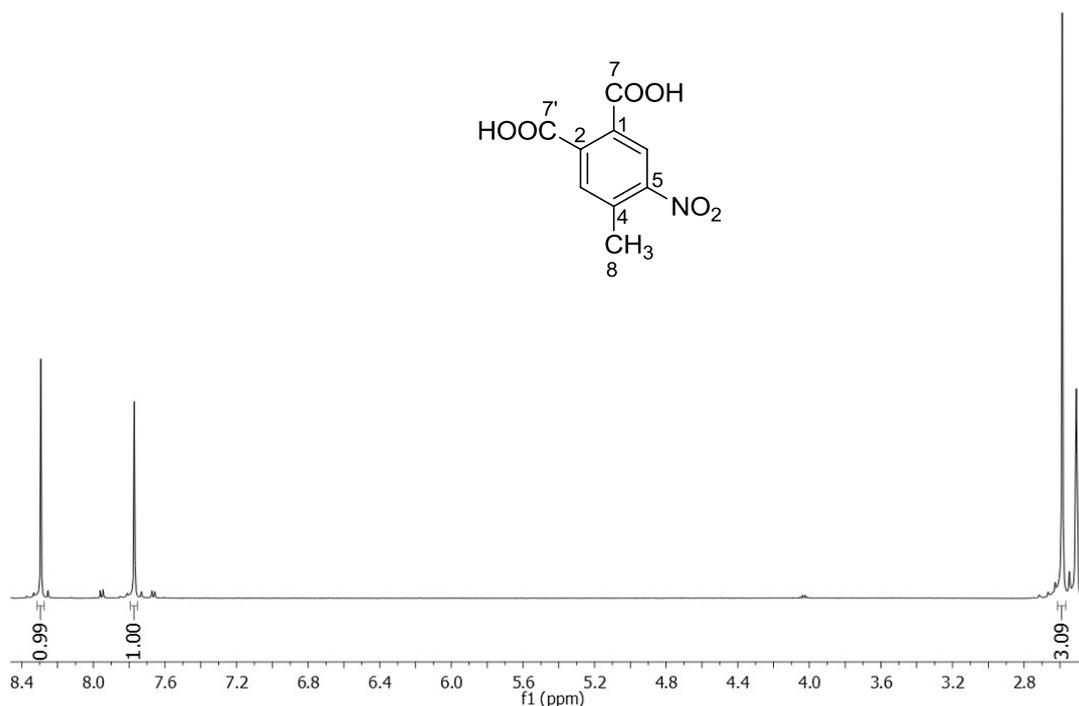


Abb. 3.24: 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 22a in $\text{DMSO-}d_6$

Die beiden Carboxylkohlenstoffe C7 und C7' befinden sich auf Grund der Entschirmung weit im Tieffeld bei 168,2 bzw. 166,4 ppm. Das Signal bei 149,4 ppm ist auf Grund des -I und -M-Effektes der Nitrogruppe dem Kohlenstoff C5 zugehörig. Die weiteren Signale wurden mit Hilfe der Inkrementberechnung von ChemDraw zugeordnet: C2 ist dem Signal bei 138,4 ppm zuzuordnen, C4 dem Signal bei 137,0 ppm, C3 erscheint bei 132,8 ppm,

C1 bei 130,3 ppm und C6 bei 125,4 ppm. Die Methylgruppe findet sich im Aliphatenbereich des Spektrums mit einer Verschiebung von 19,7 ppm wieder (Abb. 3.25).

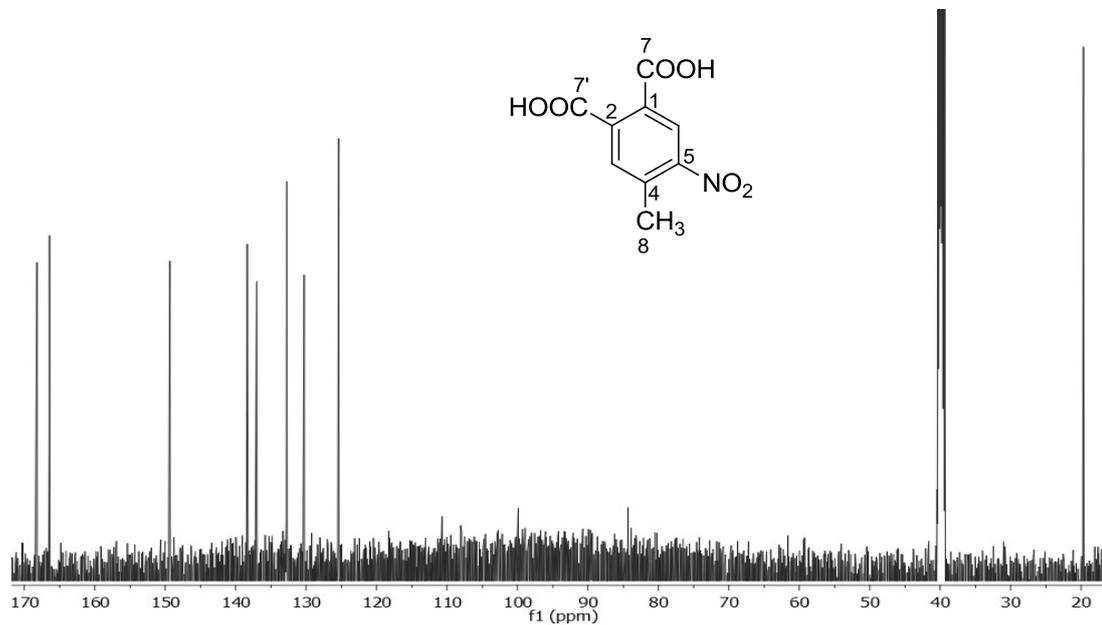


Abb. 3.25: 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektrum der Verbindung 22a in $\text{DMSO-}d_6$

In der ESI-MS-Messung zeigt 22a ein Signal bei m/z 223,9, welches im Vergleich zum berechneten Wert von m/z 224,0 als $[\text{M-H}]^+$ interpretiert werden kann.

3.1.2.3 Darstellung von Diethyl-4-methyl-5-nitrophthalat und dessen Aminoderivat

Das Isomerengemisch wurde protonenkatalysiert mit Ethanol verestert. Wahrscheinlich auf Grund der sterischen Hinderung reagierte das 3-Nitroaddukt nur minimal und konnte durch die Aufarbeitung vollständig abgetrennt werden. Es wurde Diethyl-4-methyl-5-nitrophthalat (22b) in einer Reinheit von 99,8 % erhalten. Nach der Reduktion der Nitrogruppe konnte mit einer Reinheit von 99,9 % das Amin 22c isoliert werden.

Strukturbeweis Diethyl-4-methyl-5-nitrophthalat (22b)

Zu den vorherigen Signalen kommen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Signale des Ethylesters hinzu. Die beiden Methylengruppen erscheinen durch die leicht unterschiedlichen Signale als ineinander verschobene Quartetts bei 4,32 ppm mit einem Integral von vier Protonen. Theoretisch müsste das Signal als Quartett mit den Intensitäten 1:3:3:1 aufgespalten sein. Ebenso verhält es sich mit den Methylprotonen, die bei 1,30 ppm mit einer Intensität von sechs Protonen als ineinander verschobene Triplets erscheinen. Dieses Signal müsste eigentlich als Triplett mit den Intensitäten 1:2:1 erscheinen. H6 erscheint wieder tieffeldverschoben bei 8,34 ppm als Singulett, ebenso wie H3 bei 7,86 ppm. Das Signal der toluenischen Methylgruppe findet sich bei 2,60 ppm als Singulett (Abb. 3.26).

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (Abb. 3.26) finden sich vier neue Signale: bei 62,4 und 62,3 ppm die Resonanzsignale der Methylgruppen der Ester und bei 14,20 und 14,17 ppm die Signale der dazugehörigen Methylgruppen. Die anderen Kohlenstoffsignale haben sich von der Reihenfolge nicht verändert und sind im Gegensatz zur freien Säure nur leicht verschoben (siehe Tab. 3.5).

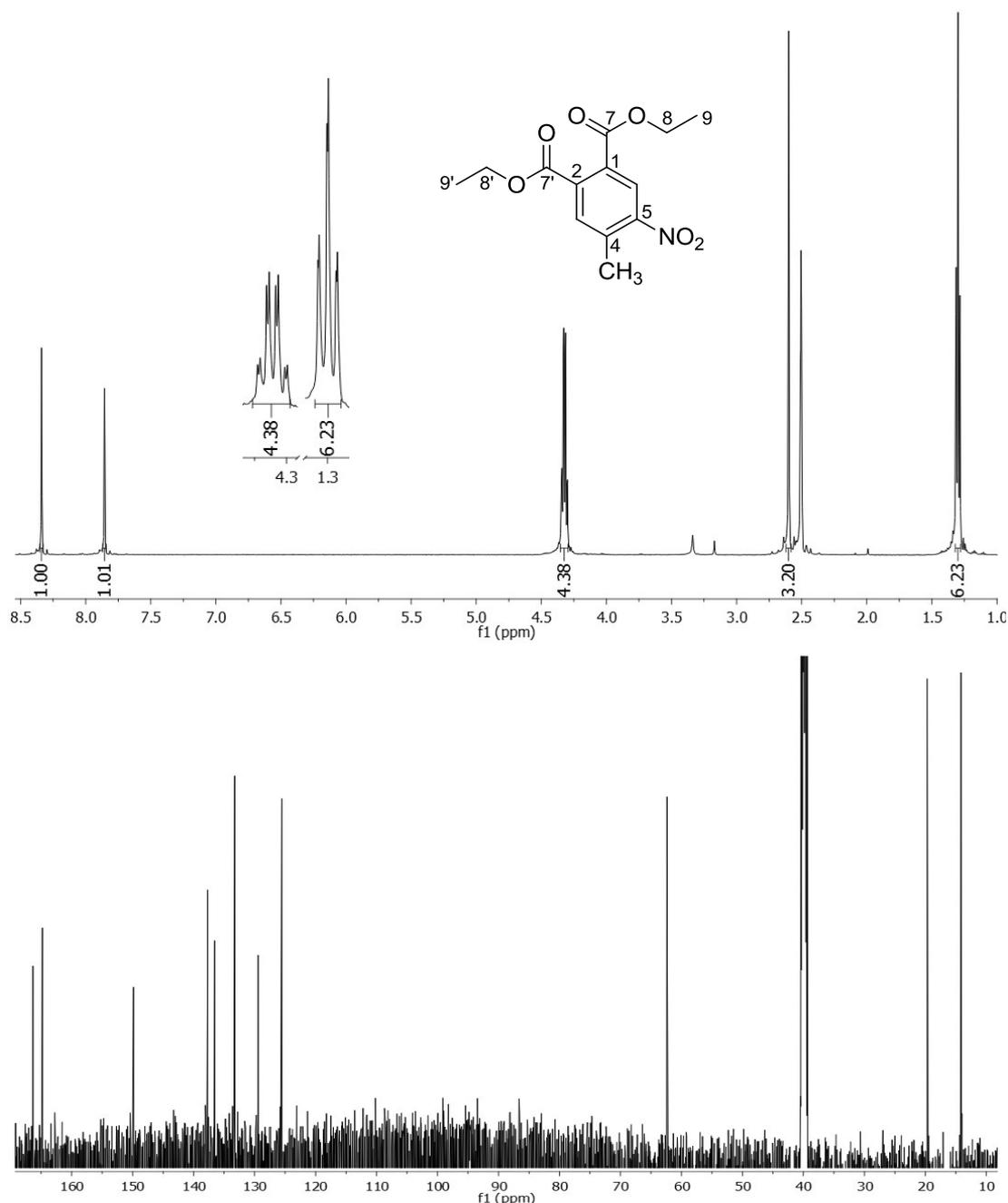


Abb. 3.26: 500 MHz ¹H- und 125 MHz ¹³C-NMR-Spektren von Substanz 22b in DMSO-d₆

Als m/z-Signal kann 281,8 in der ESI-MS-Messung bestimmt werden, das als [M+H]⁺ (berechnet m/z 282,1) eingeordnet werden kann.

Strukturbeweis Diethyl-5-amino-4-methylphthalat (22c)

Nach der Hydrierung zum Amin kommt als neues Signal im ¹H-NMR-Spektrum das Singulett bei 5,87 ppm mit einem Integral von zwei hinzu. Dieses ist der Aminogruppe zuzuordnen. Durch den Austausch der Nitrogruppe gegen die Aminogruppe verändern sich auch die Einflüsse auf den Aromaten. Dadurch werden sowohl H3 als auch H6 in

Hochfeld verschoben. Durch den positiven mesomeren Effekt der Aminogruppe wird H6 soweit abgeschirmt, dass das Signal nun bei 6,67 ppm erscheint, während das Signal des Protons H3 bei 7,43 ppm zu finden ist. Bei den Signalen der Methylene- und Methylgruppen der Ester sind ebenfalls keine signifikanten Veränderungen zu verzeichnen, diese erscheinen bei 4,18 und 1,24 ppm. Die toluenische Methylgruppe zeigte ein Singulett bei 2,08 ppm mit einem Integral von drei Protonen (Abb. 3.27).

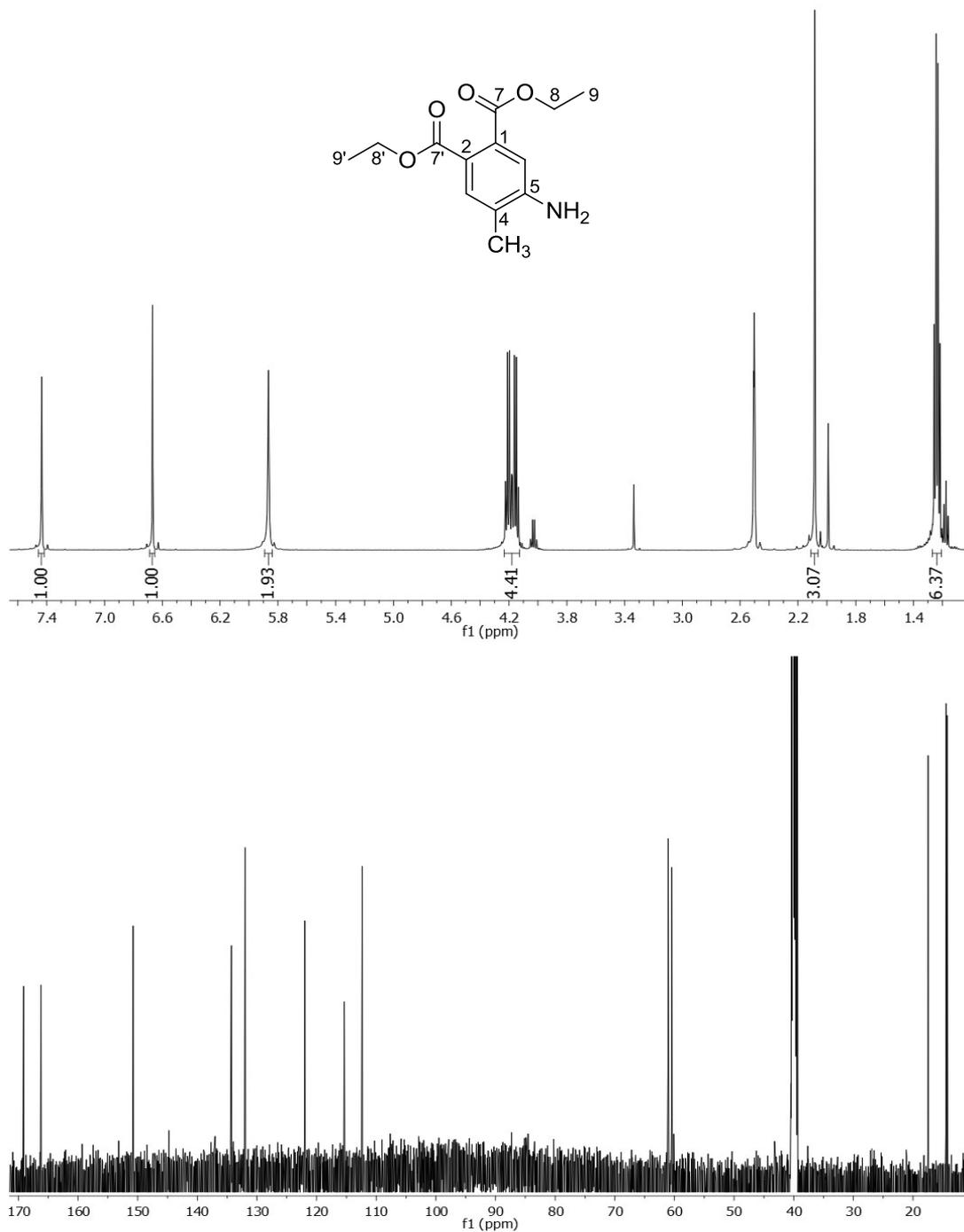


Abb. 3.27: 500 MHz ^1H - und 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektren von Substanz 22c in $\text{DMSO}-d_6$

Abb. 3.27 zeigt das ^{13}C -NMR-Spektrum der Substanz 22c. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch Vergleich der gefundenen Signale mit den vorhergesagten Signalen durch ChemDraw. Tab. 3.5 zeigt die Signalzuordnung von 22c im Vergleich mit 22b.

Tab. 3.5: Vergleich der kalkulierten und gemessenen ^{13}C -NMR Verschiebungen mit den Verschiebungen der Vorstufe

Position	δ [ppm]		
	berechnet 22c	gefunden 22c	gefunden 22b
C1	118,7	115,4	129,4
C2	135,3	134,3	136,6
C3	114,0	112,4	133,3
C4	150,6	150,8	137,7
C5	125,4	122,0	149,9
C6	130,8	132,0	125,5
-COO-	167,8	169,2/139,1	166,4/164,8
-CH ₂ CH ₃	60,9	61,0/60,5	62,4/62,3
-CH ₂ CH ₃	14,1	14,5/14,3	14,2/14,17
-CH ₃	17,3	17,5	19,7

22c zeigt in der m/z Bestimmung mittels ESI-MS ein Signal bei 251,9, welches im Vergleich mit dem kalkulierten Wert von 252,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ entspricht.

3.1.2.4 Darstellung von 5,5'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylphthalsäure) (22g) und dessen Vorstufen

Die Zielsubstanz 22g wurde analog zur allgemeinen Synthese aus dem Aminester 22c dargestellt. Es wurde mit 4-Nitrobenzoylchlorid zum Amid 22d umgesetzt, dann zum Amin 22e reduziert, anschließend mit CDI der Harnstoff 22f hergestellt und abschließend die Ester mit Lithiumhydroxid-Monohydrat verseift.

Strukturbeweis Diethyl-4-methyl-5-(4-nitrobenzamido)phthalat (22d)

Nach der Acylierung desamins mit dem Benzoylchlorid erscheint im ^1H -NMR-Spektrum im Tieffeld bei 10,48 ppm das neue Signal des entstandenen Amids mit einem Integral eines Protons. Das Signal des Protons H3 wird durch das Amid in direkter

Nachbarschaft wieder etwas mehr ins Tieffeld zu 7,84 ppm verschoben. Das Signal von H6 erscheint bei 7,67 ppm. Die Signale der Estergruppierung erscheinen wie zuvor bei 4,28 bzw. 1,29 ppm. Das toluenische Methylproton zeigt ein Singulett bei 2,36 ppm mit einer Integration von drei Protonen. Die Signale des neu dazugekommenen Benzamidorestes formen ein AA'BB'-System. Das Signal der Protonen H3'/H5' erscheint auf Grund des –I und –M Effekts der benachbarten Nitrogruppe mit einer Intensität von zwei Protonen deutlich im Tieffeld bei 8,39 ppm. Es erfolgt eine ortho-Kopplung ($^3J = 8,9$ Hz) zu den Protonen H2'/H6', deren Signal sich ebenfalls mit einem Integral von zwei Protonen bei 8,23 ppm zeigt. Die beiden Signale finden sich als für ein AA'BB'-System charakteristisches Dublett mit inneren Linien (Abb. 3.28).

Die Zuordnung des ^{13}C -NMR-Spektrums (Abb. 3.28) erfolgte durch Vergleich mit den berechneten Verschiebungen (ChemDraw). Der Kohlenstoff C1' des Benzamidorestes zeigt ein Signal bei 137,5 ppm. Das Signal der Kohlenstoffe C2'/C6' erscheint bei 129,8 ppm mit doppelter Intensität, während das der Kohlenstoffe C3'/C5' weiter im Hochfeld bei 124,0 ppm zu finden ist. Das Kohlenstoffatom C4' zeigt die Resonanz im tiefen Feld bei 149,7 ppm auf Grund der benachbarten Nitrogruppe. Das Kohlenstoffatom des Amids zeigt ein Signal bei 164,5 ppm. Das Signal des Kohlenstoffs C1 ist um 131,3 ppm verschoben, C2 um 129,6 ppm, C3 um 129,9 ppm, C4 um 128,9 ppm, C5 um 140,1 ppm und C6 um 126,5 ppm. Die Signale der Carboxylkohlenstoffe erscheinen bei 167,1 und 166,7 ppm, die der Methylen- und Methylgruppe der Ester bei 61,7 und 61,66 ppm bzw. bei 14,3 ppm, während das Signal der Methylgruppe bei 18,2 ppm Resonanz zeigt.

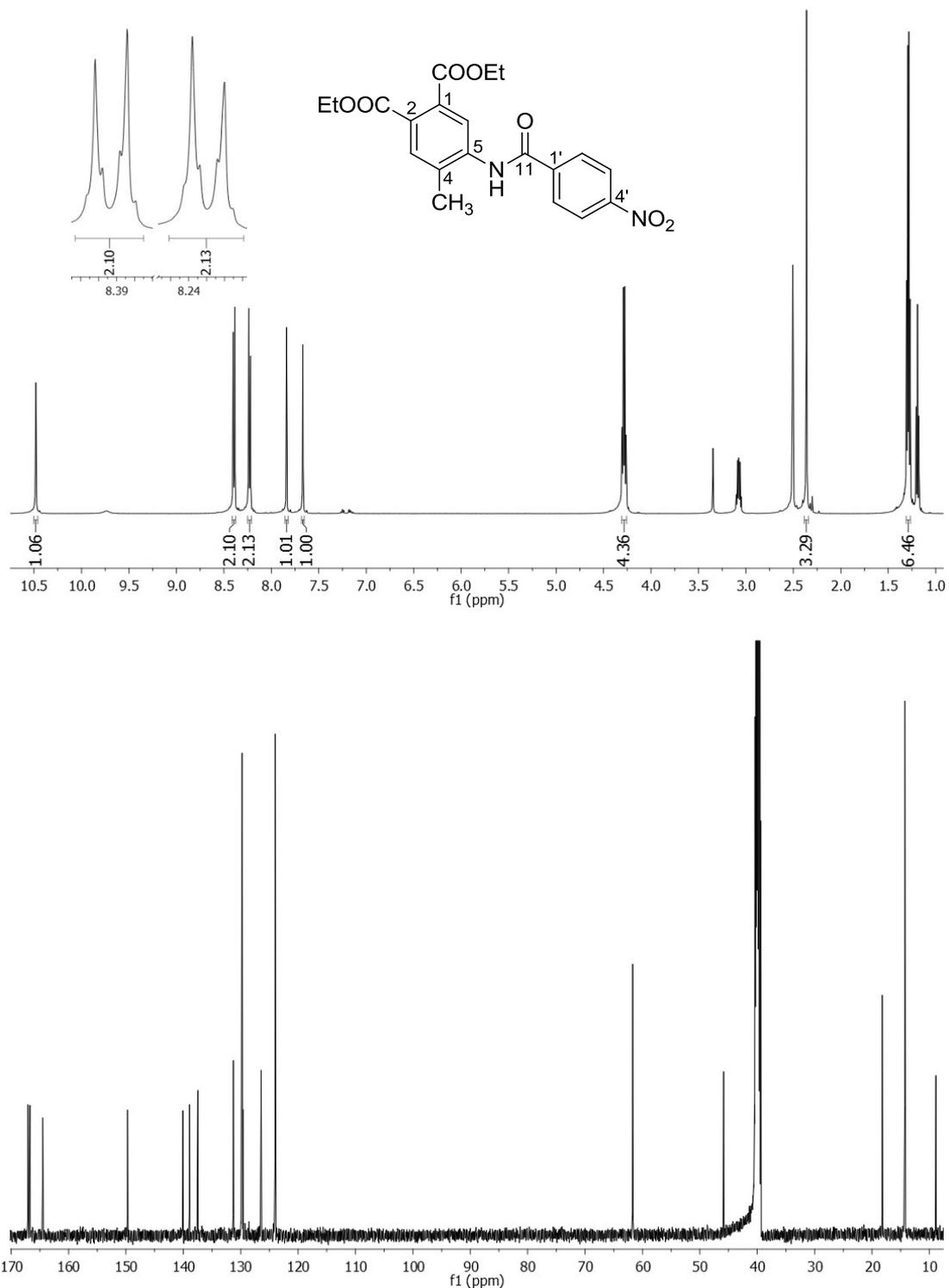


Abb. 3.28: 500 MHz ¹H- und 125 MHz ¹³C-NMR-Spektren von Substanz 22d in DMSO-d₆. Die zusätzlichen Signale im aliphatischen Bereich der Spektren stammen von Resten an Triethylamin, das in der Synthese verwendet wurde.

Als m/z-Signal wurde 401,0 in der ESI-MS bestimmt. Dieses kann als [M+H]⁺ (kalkuliert m/z 401,1) interpretiert werden.

Strukturbeweis Diethyl-4-methyl-5-(4-aminobenzamido)phthalat (22e)

Durch die Reduktion der Nitrogruppe zum Amin verschieben sich die Protonen des Benzamidorestes durch den abschirmenden Effekt im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ins Hochfeld. Das Dublett von $\text{H}2'/\text{H}6'$ verschiebt sich auf 7,73 ppm, während sich das Dublett von $\text{H}3'/\text{H}5'$ noch deutlicher ins hohe Feld auf 6,61 ppm bewegt. Die beiden Signale zeigen eine ortho-Kopplung ohne innere Linien mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 8,6$ Hz. Die beiden Protonen des anilinishen Stickstoffs zeigen Resonanz bei 5,82 ppm als Singulett mit einem Integral von zwei Protonen. Ebenfalls in Richtung des Hochfelds verschoben findet sich das Singulett der Amidgruppe bei 9,55 ppm. Die beiden Protonen $\text{H}3$ und $\text{H}6$ zeigen kaum eine Veränderung bei 7,83 und 7,61 ppm. Ebenso verhält es sich mit den Protonen der Esterfunktion und des Methylrestes (Abb. 3.29).

Bis auf das Kohlenstoffsignal $\text{C}4'$ verschieben sich im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum die Signale des Benzamidorings ins Hochfeld. Das Signal für $\text{C}4'$ erscheint bei 152,9 ppm, während die Signale der Kohlenstoffe $\text{C}2'/\text{C}6'$, $\text{C}3'/\text{C}5'$ und $\text{C}1'$ auf 129,9 ppm, 112,9 ppm und 125,5 ppm verschoben sind. Das Signal des Carbonylkohlenstoffs der Amidgruppe ist minimal nach 165,6 ppm verschoben. Auch die Signalverschiebungen des Phenylrings sind im Vergleich zur Vorstufe sehr gering (siehe Tab. 3.6). Der Ester und der Methylrest zeigen ebenfalls keine markant veränderten Signale (Abb. 3.29).

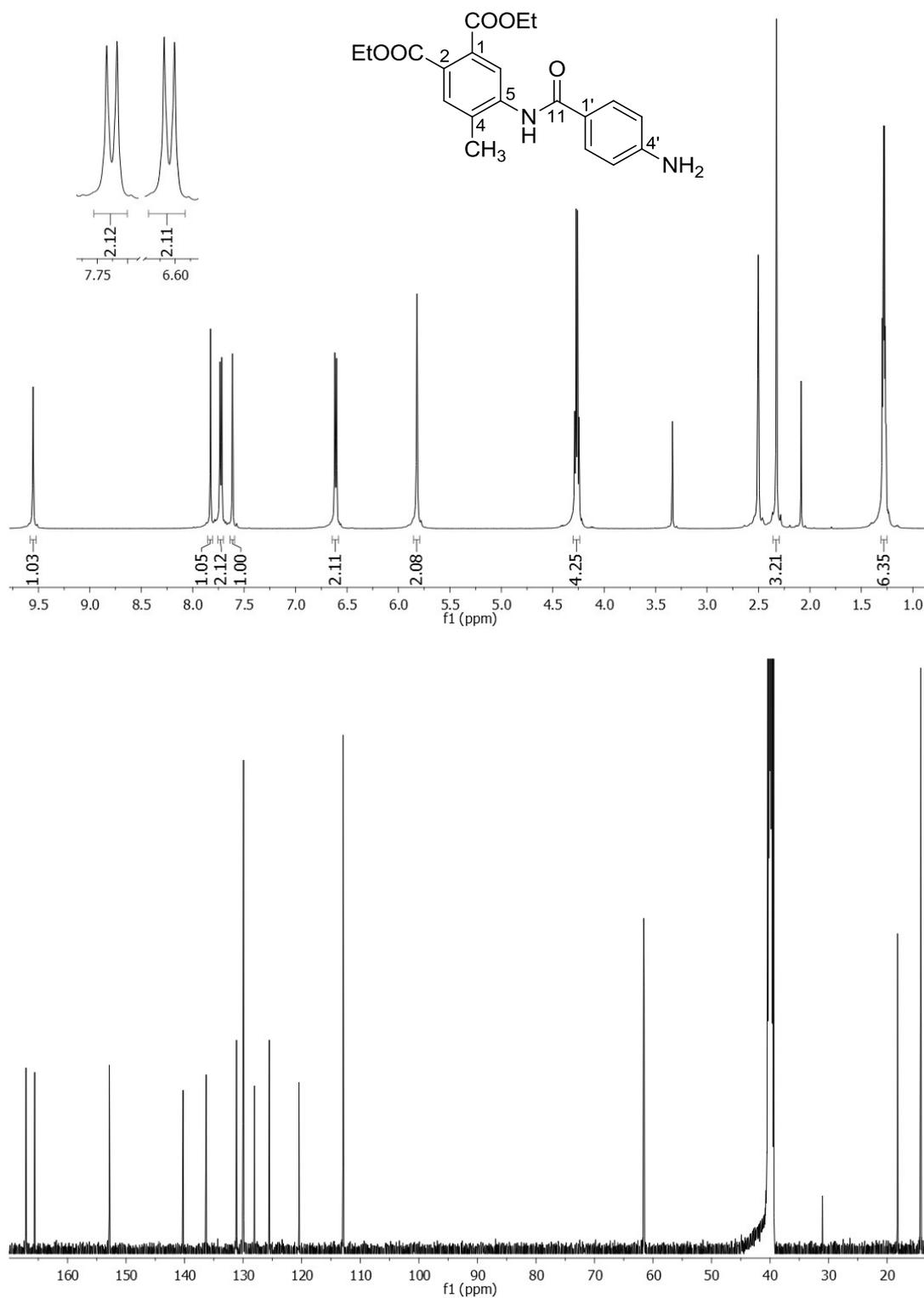


Abb. 3.29: 500 MHz ^1H - und 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektren von Substanz 22e in $\text{DMSO-}d_6$. Das zusätzliche Signal im aliphatischen Bereich der Spektren stammt von Acetonresten.

Die ESI-MS-Messung zeigt ein Signal bei m/z 371,0, welches durch Vergleich mit dem berechneten Wert von m/z 371,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ entspricht.

Strukturbeweis Tetraethyl-5,5'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylphthalat) (22f)

Nach der Umsetzung mit CDI fallen das Dublett der Protonen H2'/H6' und das Singulett des Protons H6 im ¹H-NMR-Spektrum zusammen. Sie werden zu einem unsymmetrischen Dublett ($J = 6,5$ Hz) mit einem Integral von drei Protonen bei 7,64 ppm aufgespalten. Durch den Zusammenfall entspricht die Kopplungskonstante der Protonen H2'/H6' nicht der Konstante der Protonen H3'/H5' von ${}^3J = 8,5$ Hz, die zu einem Dublett bei 7,98 ppm aufgespalten werden. Durch den Einfluss des Harnstoffs wird das Signal der Protonen H3'/H5' wieder weiter ins Tieffeld verschoben, während das Signal der beiden anderen Protonen etwas ins Hochfeld rückt. Die Verschiebungen der anderen Protonen werden so gut wie nicht tangiert. Eine Ausnahme bildet das Proton des Amids, es wird zu einem etwas höheren Wert von 9,96 ppm verschoben. Das Signal des Aminprotons findet sich nicht mehr im Spektrum wieder, stattdessen ist als neues Signal das Singulett bei 9,17 ppm hinzugekommen, was den Harnstoffprotonen zuzuordnen ist (Abb. 3.30).

Im ¹³C-NMR-Spektrum ist das neue Signal bei 152,0 ppm dem Kohlenstoff der Harnstoffbrücke zuzuordnen. Das benachbarte C4' zeigt bei 142,8 ppm Resonanz, während die Kohlenstoffe C2'/C6', C3'/C5' und C4' ihre Signale bei 128,9 ppm, 117,3 ppm und 128,4 ppm zeigen und damit also leicht in Richtung tiefes Feld verschoben sind. Die Kohlenstoffe des Phenylrings zeigen wieder eine ähnliche Verschiebung wie in den Vorstufen (siehe Tab. 3.6). Die Carboxylkohlenstoffe und der Carbonylkohlenstoff des Amids haben ihre Signale bei 166,6 und 166,4 ppm bzw. 164,9 ppm (Abb. 3.30).

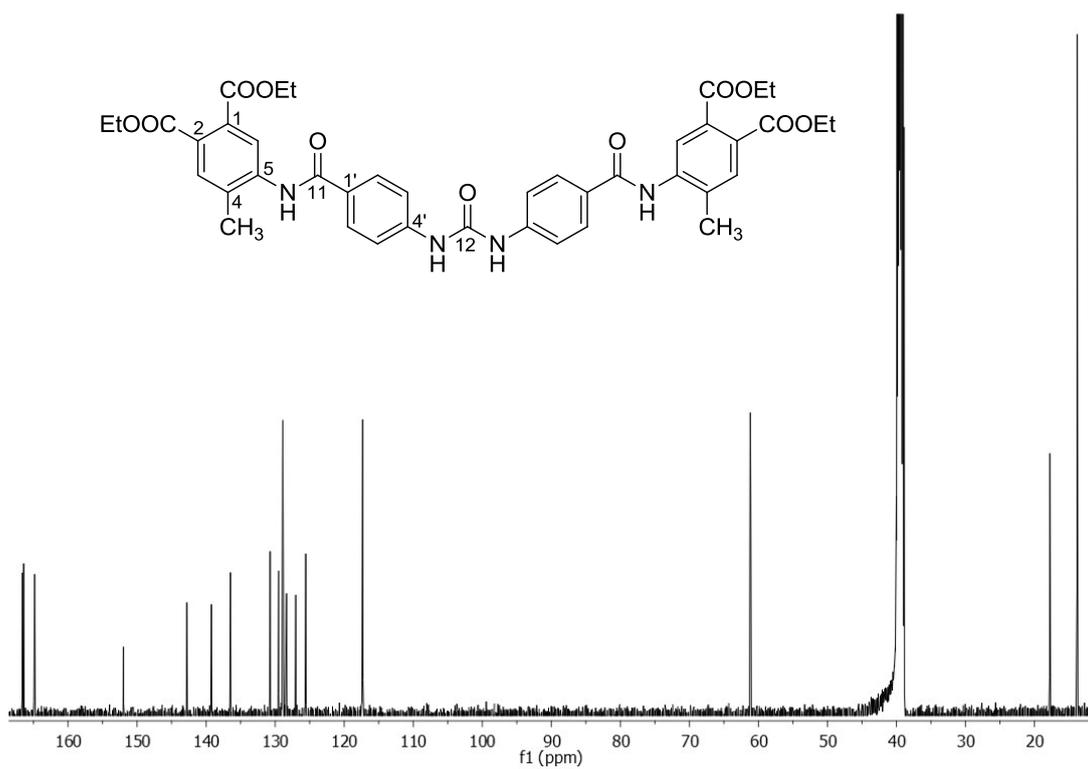
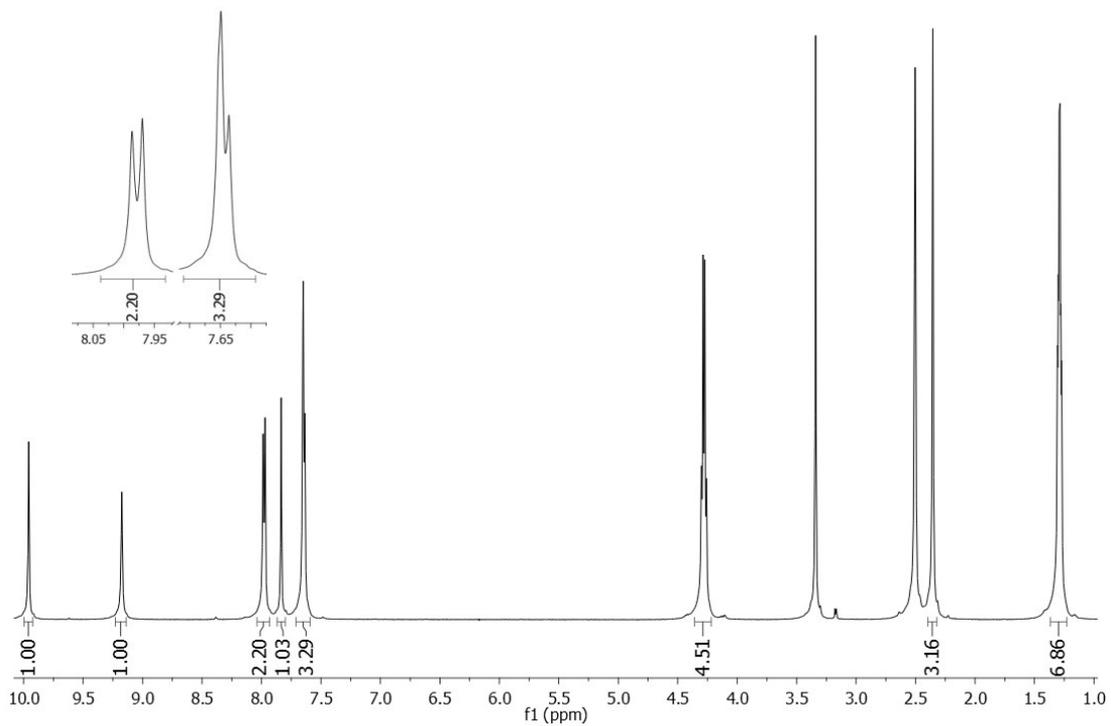


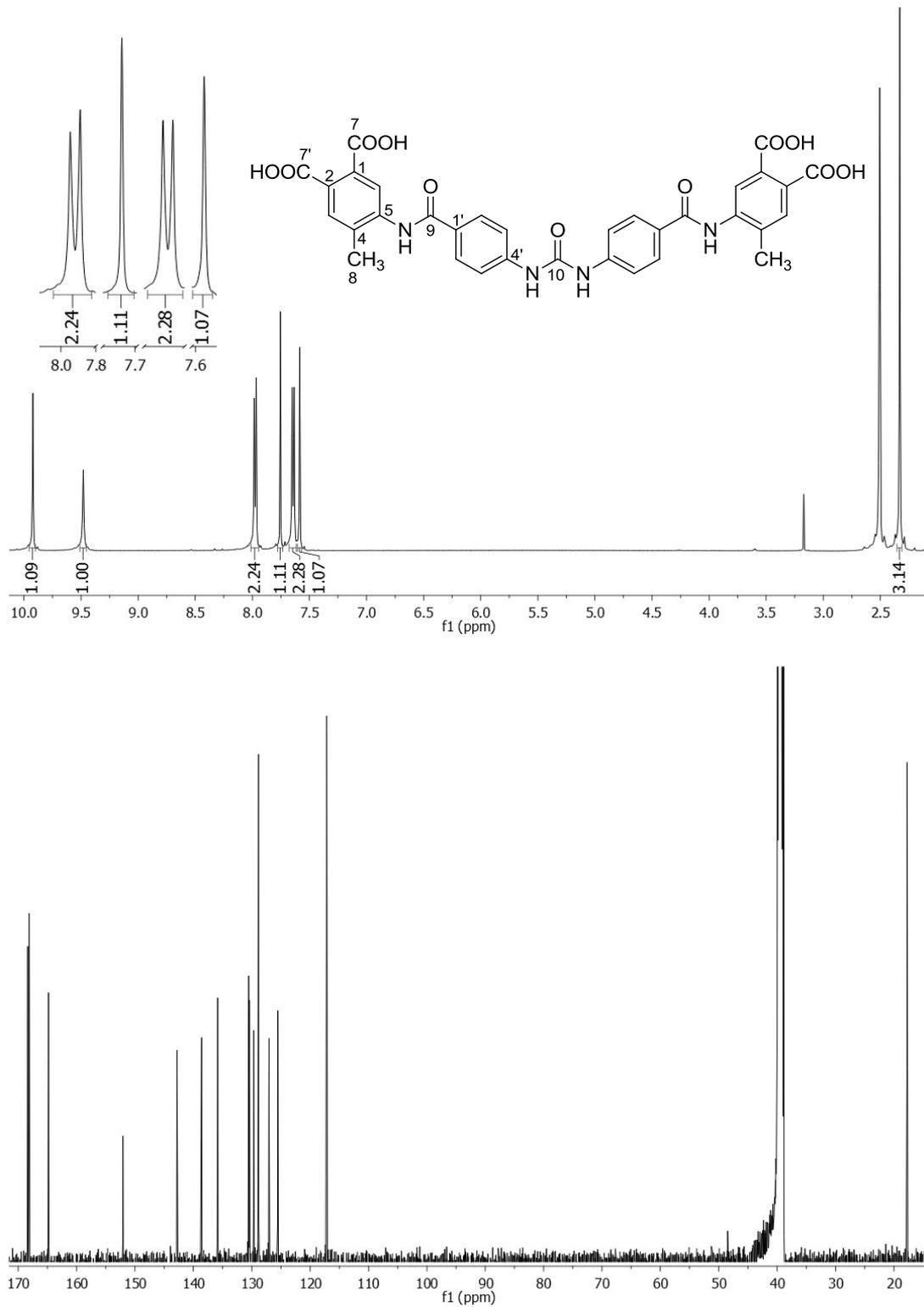
Abb. 3.30: 500 MHz ^1H und 125 MHz ^{13}C NMR-Spektren von Substanz 22f in $\text{DMSO-}d_6$

Die MALDI-MS-Messung im positiven Mode zeigt ein Signal von $[\text{M}+\text{Na}]^+$ bei m/z 789,3 (berechnet m/z 789,3) und ein weiteres Signal bei m/z 805,2, was $[\text{M}+\text{K}]^+$ (berechnet m/z 805,3) entspricht.

Strukturbeweis 5,5'-((4,4'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylphthalsäure) (22g)

Durch die Hydrolyse fallen die beiden Signale der Methylen- und Methyleinheit des Esters im aliphatischen Bereich weg. Dadurch verschieben sich im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum die Singulets der Protonen H3 und H6 auf 7,75 und 7,58 ppm leicht ins hohe Feld. Die Signale der Protonen des Benzamidorestes H2'/H6' und H3'/H5' verschieben sich hingegen nicht und zeigen Resonanz bei 7,98 und 7,64 ppm mit jeweils einem Integral von zwei Protonen als Dublett ($^3J = 8,6$ Hz). Das Signal der Harnstoffprotonen zeigt ein Singulett bei 9,48 ppm, ebenso wie die Protonen des Amids bei 9,92 ppm und der Methylrest bei 2,33 ppm. Die Protonen der Carboxylgruppen sind im Spektrum nicht sichtbar (Abb. 3.31).

Im aliphatischen Bereich des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums (Abb. 3.31) ist nur noch das Signal der toluenischen Methylgruppe bei 17,8 ppm zu finden. Durch die Hydrolyse haben sich die Signale der Carboxylgruppe etwas ins Tieffeld verschoben und zeigen nun Resonanz bei 168,4 bzw. 168,1 ppm. Die Signale des Phenylrings haben sich in Reihenfolge und Resonanz fast nicht verändert. Ebenso verhält es sich mit den Kohlenstoffen des Benzamidorestes (siehe Tab. 3.6). Der Carbonylkohlenstoff der Harnstofffunktion findet sich ebenfalls wie zuvor bei 152,1 ppm wieder.

Abb. 3.31: 500 MHz ^1H - und 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektren der freien Säure 22g in $\text{DMSO}-d_6$

Tab. 3.6: Vergleich der gemessenen ^{13}C -NMR Verschiebungen der Substanzen 22d-g

Position	δ gefunden [ppm]			
	Nitro 22d	Amin 22e	HS-Ester 22f	HS freie Säure 22g
C1	129,6	128,1	127,0	127,1
C2	131,3	131,1	130,7	130,5
C3	126,5	125,5	125,6	125,5
C4	140,1	140,3	139,3	138,6
C5	138,9	136,3	136,5	135,8
C6	129,9	130,1	129,5	130,4
-COO-	167,1/166,7	167,08/167,06	166,4/166,6	168,4/168,1
-CH ₂ CH ₃	61,7/61,66	61,5/61,6	61,2/61,1	-
-CH ₂ CH ₃	14,3	14,3	13,8	-
-CH ₃	18,2	18,2	17,8	17,8
C1'	137,5	120,5	128,4	129,7
C2'/C6'	129,8	129,9	128,9	128,9
C3'/C5'	124,0	112,9	117,3	117,2
C4'	149,7	152,9	142,8	142,8
-HNCO-	164,5	165,6	164,9	164,8
-HNCONH-	-	-	152,0	152,1

Der direkte Vergleich der Kohlenstoffsignalverschiebungen mit den Vorstufen zeigt, dass sich die Signale des Phenylrings, der Carboxylkohlenstoffe und des Amidkohlenstoffs kaum verändert haben. Die Signale des Benzamidorestes wurden nur innerhalb des Spektrums jeweils leicht verschoben, aber nicht in der Lage zu einander.

Die Massenbestimmung mittels MALDI-MS (Abb. 3.32) ergibt im negativen Mode zwei Signale bei m/z 653,0 und 675,0, welche als $[\text{M}-\text{H}]^-$ und $[\text{M}-2\text{H}+\text{Na}]^-$ interpretiert werden können. Die kalkulierten m/z betragen 653,2 und 675,2. Des Weiteren findet sich im positiven Mode ein Signal bei m/z 677,2. Dies entspricht exakt $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

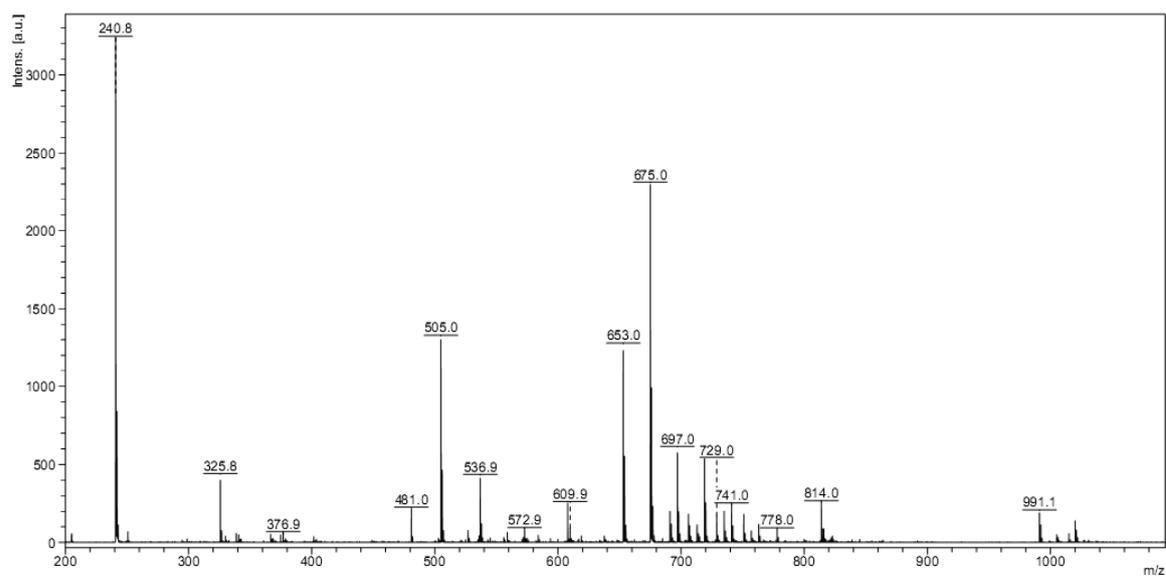


Abb. 3.32: MALDI-MS-Spektrum (negativer Mode) von 22g. $[M-H]^-$: 653,0; $[M-2H+Na]^-$: 675,0; $[M+Na]^+$: 677,2.

3.1.3 Synthese „verlängerter“ Harnstoffe

3.1.3.1 Verlängerung des Strukturgerüsts

Der erste potente und relativ selektive P2Y₁₁-Rezeptorantagonist NF157 stellt im Gegensatz zu den bisher synthetisierten Harnstoffen eine um zwei Phenylringe vergrößerte Substanz dar. Daher sollten vergleichbare „verlängerte“ Harnstoffe hergestellt werden. Dazu wurde die Vorstufe eines der potentesten Antagonisten (18g) mit dem gleichen Verknüpfungsmuster versehen wie in NF157. Das Amin 18e wurde also zuerst mit 4-Fluor-3-nitrobenzoylchlorid umgesetzt und nach der anschließenden Hydrierung dann mit 3-Nitrobenzoylchlorid. Im Anschluss wurde wie üblich reduziert, mit CDI umgesetzt und hydrolysiert, um 21k zu erhalten (Abb. 3.33).

Außerdem wurde 18k synthetisiert, indem anstatt des 4-Fluor-3-nitrobenzoylchlorids 4-Nitrobenzoylchlorid eingesetzt wurde, welches in dieser Arbeit Baustein der potentesten Antagonisten war.

Der Substanzbeweis soll hier für 21k und dessen Vorstufen 21h-j erfolgen.

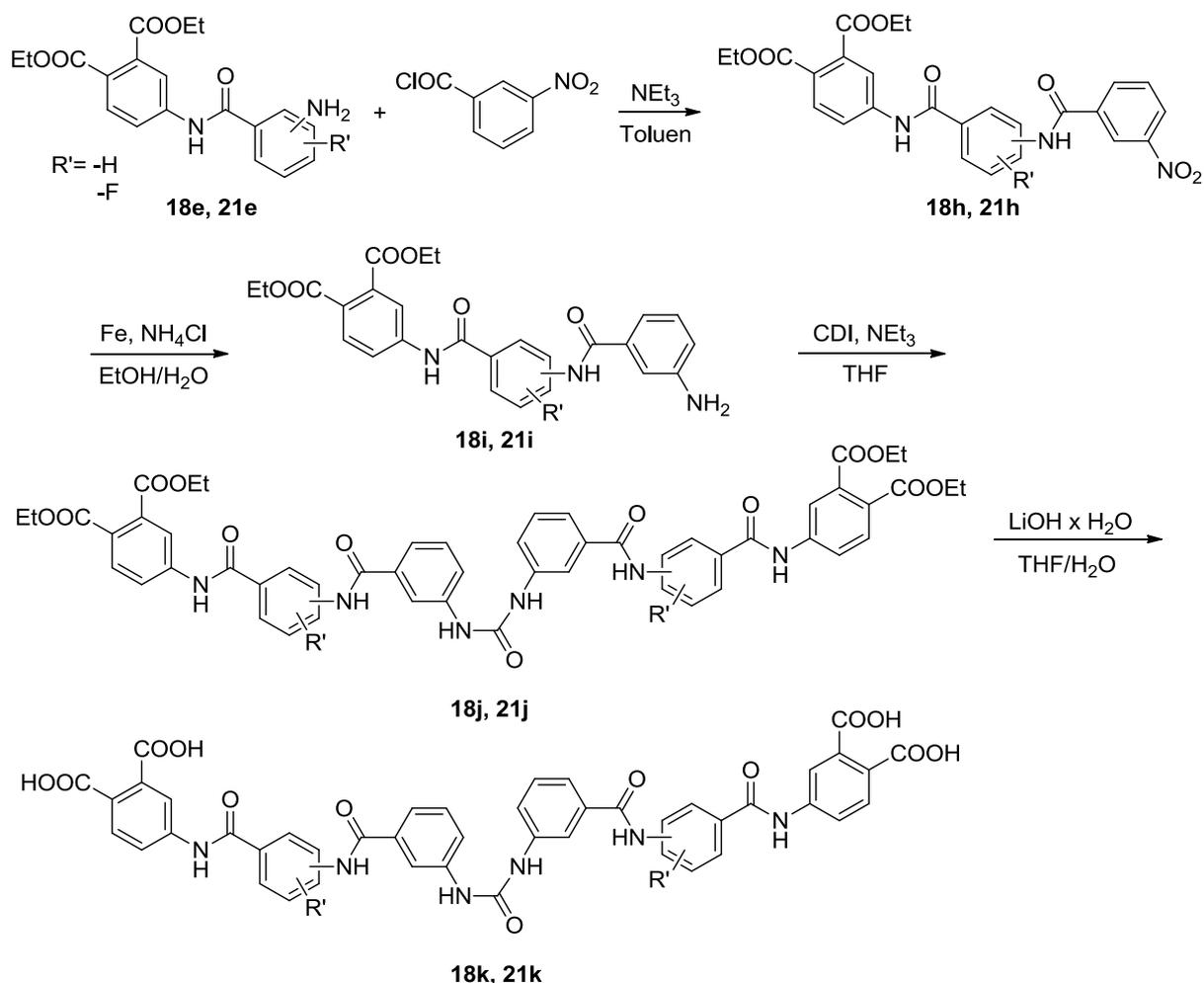


Abb. 3.33: Syntheseweg der „verlängerten“ Harnstoffe

3.1.3.2 Darstellung von Diethyl-4-(4-fluor-3-(3-nitrobenzamido)benzamido)phthalat (21h)

3-Nitrobenzoylchlorid wurde, wie zuvor beschrieben, mit Diethyl-4-(3-amino-4-fluorbenzamido)phthalat in Toluol unter Reflux umgesetzt, um 21h mit einer Reinheit von 99,1 % (HPLC) zu erhalten.

Strukturbeweis

Die zweite Amidbrücke hat so gut wie keinen Einfluss auf die Signale des Phenylrings, diese bleiben nahezu unverändert. Proton H5 zeigt das Signal bei 8,08 ppm als Dublett vom Dublett, da es sowohl mit H3 über vier Bindungen (${}^4J = 1,9$ Hz) als auch mit H6 über drei Bindungen (${}^3J = 8,6$ Hz) koppelt. Bei 8,14 ppm findet sich das Dublett von Proton H3 und bei 7,82 ppm das Dublett von H6.

Die vier neuen Signale der Protonen des 3-Nitrobenzamidorestes sind deutlich tieffeldverschoben. Das Signal von H2'' findet sich bei 8,85 ppm als Pseudotriplett, obwohl es mit H6'' und H4'' koppelt und daher als Dublett vom Dublett erscheinen

müsste. H6'' zeigt bei 8,49 ppm als unsymmetrisches Dublett vom Dublett Resonanz. Neben der sichtbaren Kopplung mit H2'' (${}^4J = 1,2$ Hz) und H5'' (${}^3J = 8,0$ Hz), koppelt es ebenfalls mit H4'' und müsste daher als Dublett vom Dublett vom Dublett erscheinen. H5'' zeigt im Spektrum ein Triplett bei 7,88 ppm, da es zusätzlich noch mit H4'' koppelt (${}^3J = 8,0$ Hz). Bei 8,45 ppm kommt für H4'' ein unsymmetrisches Dublett zustande, zu erwarten wäre wie bei H6'' ein Dublett vom Dublett vom Dublett.

Durch den zweiten Rest verschieben sich die Signale des 4-Fluorbenzamidorestes etwas ins Hochfeld. H2', welches sowohl mit H6' (${}^4J = 1,8$ Hz) als auch mit Fluor eine meta-Kopplung mit einer zur Literatur (Hesse et al. 2005) analogen Kopplungskonstante von ${}^4J_{H,F} = 7,2$ Hz eingeht, wird zu einem Dublett vom Dublett bei 8,28 ppm aufgespalten. Proton H6' erscheint bei 8,00 ppm als Multiplett. Es koppelt nicht nur mit H5' über drei Bindungen und H2' über vier Bindungen, sondern bildet auch eine meta-Kopplung mit Fluor aus. Das Signal von Proton H5', welches zu einem Triplett aufgespalten ist, findet sich bei 7,55 ppm. Es koppelt sowohl mit Proton H6' als auch dem Literaturwert entsprechend mit dem in ortho-Stellung befindlichen Fluor (${}^3J_{H,F} = 9,3$ Hz).

Die Signale der beiden Amidprotonen sind im tiefsten Feld bei 10,77 und 10,73 ppm zu finden. Eine Untersuchung zur genaueren Unterscheidung wurde nicht vorgenommen. Die Methylen- und Methylgruppen der Esterfunktionen erscheinen jeweils als ineinander verschobene Quartetts bzw. Triplets bei 4,29 bzw. 1,29 ppm mit einem Integral von vier bzw. sechs Protonen (Abb. 3.34).

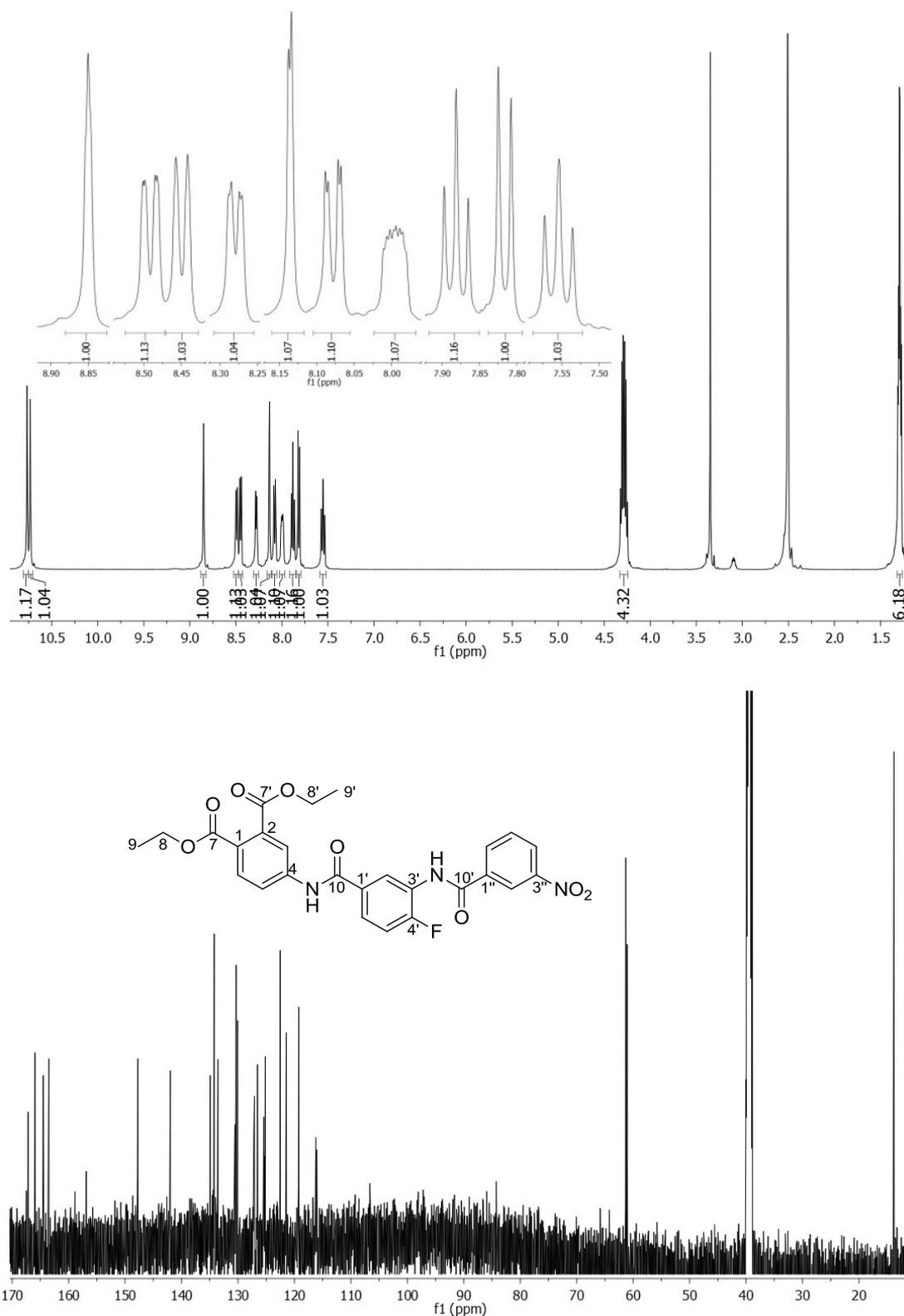


Abb. 3.34: 500 MHz ¹H- und 125 MHz ¹³C-NMR-Spektren von Substanz 21h in DMSO-d₆

Im tiefsten Feld des ¹³C-NMR-Spektrums (Abb. 3.34) finden sich bei 167,2 und 166,0 ppm die Signale der beiden Carbonsäureester gefolgt von den Signalen der beiden Amidkohlenstoffe bei 165,5 und 163,5 ppm. Bei 157,9 ppm findet sich das Signal des Kohlenstoffs C4', das in direkter Nachbarschaft zum Fluor steht. Es wird daher nicht

nur durch den negativen induktiven Effekt des Fluors deutlich tieffeldverschoben, sondern auch mit einer Kopplungskonstante von $^1J_{C,F} = 251,8$ Hz aufgespalten. Bis auf das Signal des Kohlenstoffs C5', der in ortho-Stellung zum Fluor steht und bei 116,1 ppm mit $^2J_{C,F} = 19,9$ Hz aufgespalten ist, sind die anderen Kohlenstoffsignale nicht aufgespalten. Beide Kopplungskonstanten entsprechen wiederum den Literaturwerten (Hesse et al. 2005). Das Signal von C3' erscheint, obwohl ortho-ständig zum Halogen und daher als Dublett zu erwarten, als einfaches Signal bei 125,2 ppm. C1' zeigt bei 130,3 ppm Resonanz, C2' bei 122,5 ppm und C6' bei 125,4 ppm.

Das Signal des Kohlenstoffs C3'' ist ebenfalls im tiefen Feld bei 147,7 ppm zu finden, da es durch die benachbarte Nitrogruppe negativen induktiven und mesomeren Effekten ausgesetzt ist. Im etwas höheren Feld bei 134,2 ppm erscheint das Signal von C1'' gefolgt von C6'' bei 133,5 ppm. Die Signale der Atome C5'', C4'' sowie C2'' finden sich bei 130,1 ppm, 127,1 ppm und 125,3 ppm.

Die Lage der phenylischen Kohlenstoffsignale hat sich im Spektrum kaum verändert, da sie sich zu weit entfernt von der neuen Amidbrücke befinden. Das Signal von C4 ist auf Grund der Nachbarschaft zum ersten Amid auch im tieferen Feld bei 142,0 ppm zu finden. C2 weist Resonanz bei 134,9 ppm auf, während C6 bei 130,5 ppm und C1 bei 126,6 ppm Resonanz zeigt. Im hohen Feld finden sich die Signale der Kohlenstoffe C5 und C3 bei 121,4 bzw. 119,2 ppm.

Im höchsten Feld sind die Signale der beiden Methylengruppen bei 61,3/61,1 ppm und der Methylgruppen des Esters bei 13,84/13,81 ppm. Mit Hilfe von ChemDraw wurden die Verschiebungswerte berechnet und zugeordnet. Tab. 3.7 zeigt die Gegenüberstellung zu den ermittelten Signalen und den Verschiebungen der Vorstufe.

Tab. 3.7: Vergleich der kalkulierten und gemessenen ^{13}C -NMR Verschiebungen mit den Verschiebungen der Vorstufe

Position	δ [ppm]		
	berechnet 21h	gefunden 21h	gefunden 21e
C1	128,0	126,6	125,2
C2	137,7	134,9	134,1
C3	119,4	119,2	119,4
C4	140,1	142,0	142,8
C5	125,8	121,4	121,6
C6	131,8	130,5	130,5
-COO-	167,8	167,2/166,0	167,7/166,4
-CH ₂ CH ₃	60,9	61,3/61,1	61,7/61,5
-CH ₂ CH ₃	14,1	14,84/14,81	14,30/14,26
-HNCO-	164,7	164,5/163,5	166,2/-
C1'	130,0	130,3	131,3 (d)
C2'	118,7	122,5	115,1 (d)
C3'	119,2	125,2	136,5 (d)
C4'	161,7	157,9 (d)	153,0 (d)
C5'	115,8	116,1 (d)	116,0 (d)
C6'	124,7	125,4	116,3 (d)
C1''	135,1	134,2	-
C2''	123,3	125,3	-
C3''	148,0	147,7	-
C4''	127,3	127,1	-
C5''	129,7	130,1	-
C6''	133,6	133,5	-

Im ESI-MS-Spektrum zeigte sich je ein Peak bei m/z 523,8 sowie bei 546,1, was als $[\text{M}+\text{H}]^+$ (berechnet 524,1) bzw. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (berechnet 546,1) interpretiert wird.

3.1.3.3 Darstellung von Diethyl-4-(3-(3-aminobenzamido)-4-fluorbenzamido)-phthalat (21i)

Strukturbeweis

Durch die Hydrierung der Nitrogruppe (99,0 % HPLC-Reinheit) auf die übliche Art verschieben sich die Signale des Phenylrings und des Fluorbenzamidorestes im Gegensatz zum Aminobenzamidorest im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum nicht signifikant (siehe 3.1.3.5, Tab. 3.8).

Die Protonen des Aminobenzamidorestes sind auf Grund des entgegengesetzten mesomeren Effekts der Aminogruppe im Vergleich zur Nitrogruppe ins hohe Feld verschoben. Die Kopplungen untereinander bleiben wie bei der Vorstufe 21h bestehen. Das Signal des Protons H2'' fällt mit H4'' und H5'' zusammen und erscheint daher als Multiplett bei 7,15 ppm. Proton H6'' zeigt ein Dublett vom Dublett bei 6,78 ppm ($^3J = 7,6 \text{ Hz}$, $^4J = 1,1 \text{ Hz}$), obwohl es wie zuvor als Dublett vom Dublett vom Dublett zu erwarten wäre.

Das Singulett bei 5,36 ppm mit einem Integral von zwei Protonen ist der neu hinzugekommenen Aminogruppe zuzuordnen. Die beiden amidischen Protonen erscheinen jeweils als Singulett bei 10,70 und 10,09 ppm. Die Protonen der Methylene- und Methylgruppe der Ester zeigen wie zuvor Resonanz bei 4,28 bzw. 1,29 ppm (Abb. 3.35).

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum hat sich die Lage der Signale des Phenylrings und des Fluorbenzamidorestes nicht wesentlich verändert (siehe 3.1.3.5, Tab. 3.9). Im tiefsten Feld erscheinen wiederum die Signale der beiden Carboxylatkohlenstoffe bei 167,2 und 166,2 ppm. Ebenfalls stark tieffeldverschoben finden sich die Signale der zwei Amidkohlenstoffe bei 166,0 und 164,6 ppm.

Immer noch stark tieffeldverschoben und nicht aufgespalten befindet sich das Signal des Kohlenstoffs C3'' auf Grund des negativen induktiven Effekts der gebundenen Aminogruppe. Bei 133,6 ppm folgt das Signal von C1''. C5'' zeigt Resonanz bei 128,8 ppm und C4'' bei 117,1 ppm. Die verbliebenen Atome C6'' und C2'' haben ihre Signale im hohen Feld bei 114,7 und 113,0 ppm. Im höchsten Feld finden sich wieder die Kohlenstoffsignale der Methylene- und Methyleinheit bei 61,3/61,0 ppm und 14,0/13,8 ppm (Abb. 3.35).

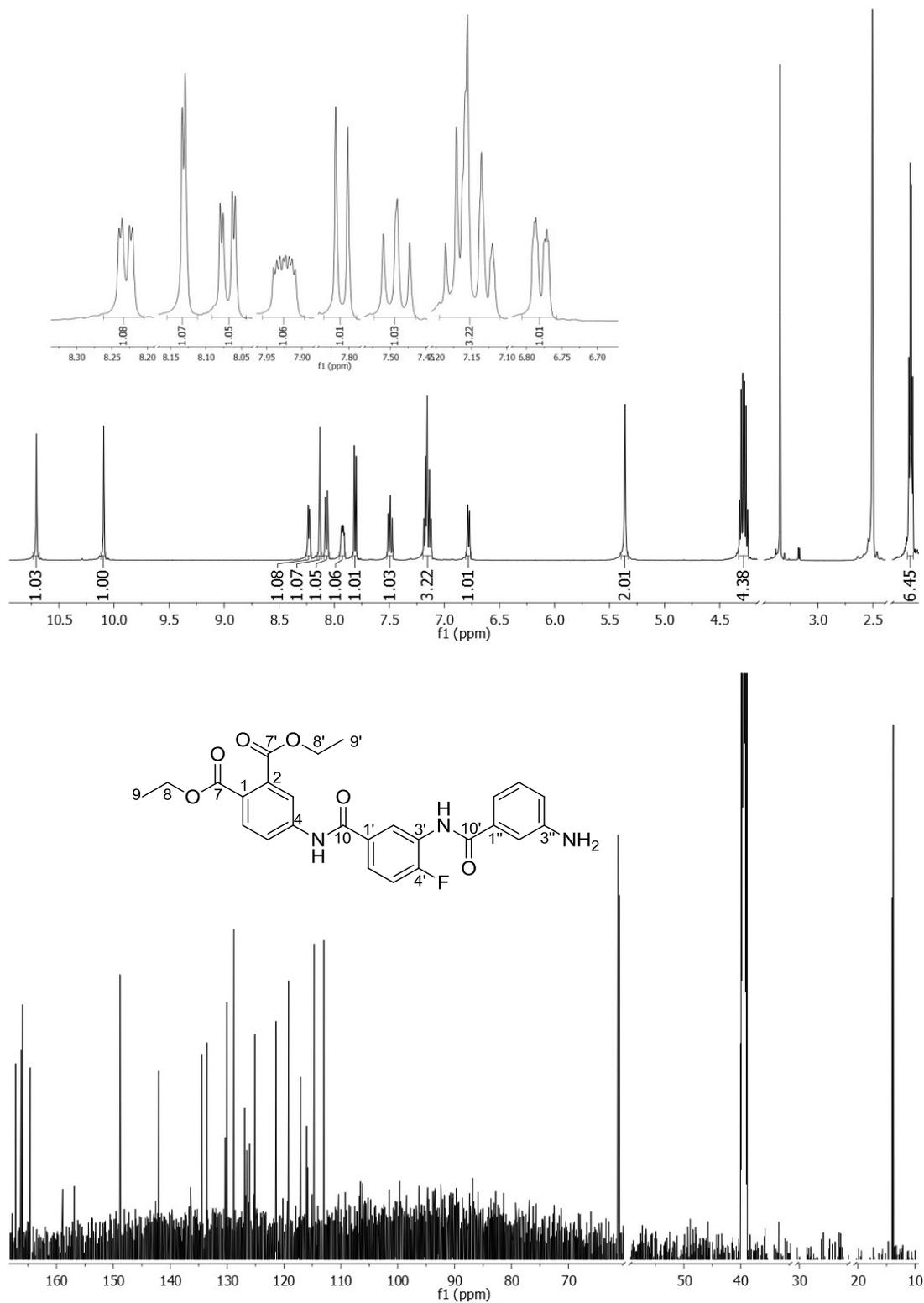


Abb. 3.35: 500 MHz ¹H- und 125 MHz ¹³C-NMR-Spektren von Substanz 21i in DMSO-d₆

Das ESI-MS-Spektrum zeigt ein Signal bei m/z 493,9, was laut theoretischem Wert von 494,2 als [M+H]⁺ gedeutet werden kann.

3.1.3.4 Darstellung von Tetraethyl-4,4'-((3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (21j)

Strukturbeweis

Die Umsetzung mit CDI zum Harnstoff erfolgte laut HPLC mit einer Reinheit von 97,1 % und bewirkt eine Veränderung der chemischen Verschiebung des Benzamidorestes im ¹H-NMR-Spektrum. Die Signale der anderen beiden Aromaten bleiben, ebenso wie die Kopplungen der Signale zueinander, davon unbeeinflusst (siehe 3.1.3.5, Tab. 3.8).

Das Pseudotriplett des Protons H5'' fällt mit dem Dublett vom Dublett des Protons H5 zusammen und bildet daher ein Multiplett bei einer Verschiebung von 8,07 ppm. Das auf Grund der Kopplung mit H2'', H4'' und H5'' eigentlich als Dublett vom Dublett vom Dublett aufzuspaltende H6'' wird als unsymmetrisches Dublett vom Dublett bei 7,74 ppm aufgespalten. H4'' erscheint als unsymmetrisches Dublett, bei 7,64 ppm (³J = 7,8 Hz). Zu erwarten wäre wegen der Kopplung mit H2'', H5'' und H6'' ein Dublett vom Dublett vom Dublett. Bei 7,50 ppm fällt das Signal von H2'' mit H5' zusammen und bildet ein Multiplett.

Als neues Signal der Harnstoffprotonen befindet sich im Tieffeld das Singulett bei 9,00 ppm. Dafür fehlt das Singulett des Amins bei 5,36 ppm. Die beiden Signale der Amide erscheinen etwas verschoben bei 10,72 und 10,33 ppm. Die Signale der Methylen- und Methylgruppen verschieben sich nicht von der Vorstufe (Abb. 3.36).

Ebenso wie im ¹H-NMR-Spektrum verändern sich im ¹³C-NMR-Spektrum die Signale des Phenylrings und des Fluorbenzamidorestes kaum – im Gegensatz zu den Signalen des Benzamidorestes (siehe 3.1.3.5, Tab. 3.9). Das Signale des Kohlenstoffs C3'' wird etwas in Richtung Hochfeld verschoben, erscheint aber immer noch bei 139,8 ppm. Die Lage des Signals von C1'' ist mit 133,5 ppm nahezu unverändert, ebenso wie die Lage des Kohlenstoffs C5'' bei 128,9 ppm. C4'' zeigt sein Signal nun bei 121,7 ppm und damit etwas tieffeldverschoben, genauso wie C6'' bei 121,1 ppm und C2'' bei 117,8 ppm.

Im tiefsten Feld finden sich wieder die Signale der beiden Carboxylatkohlenstoffe bei 167,2 und 166,0 ppm und die der beiden Amidkohlenstoffe bei 165,6 und 164,6 ppm.

Ebenfalls sehr stark tieffeldverschoben befindet sich wie vorher das durch Fluor aufgespaltene Signal des Kohlenstoffs C4' bei 156,0 ppm (¹J_{C,F} = 221,7 Hz). Bei 152,5 ppm erscheint das neue Signal des Harnstoffkohlenstoffs (Abb. 3.36).

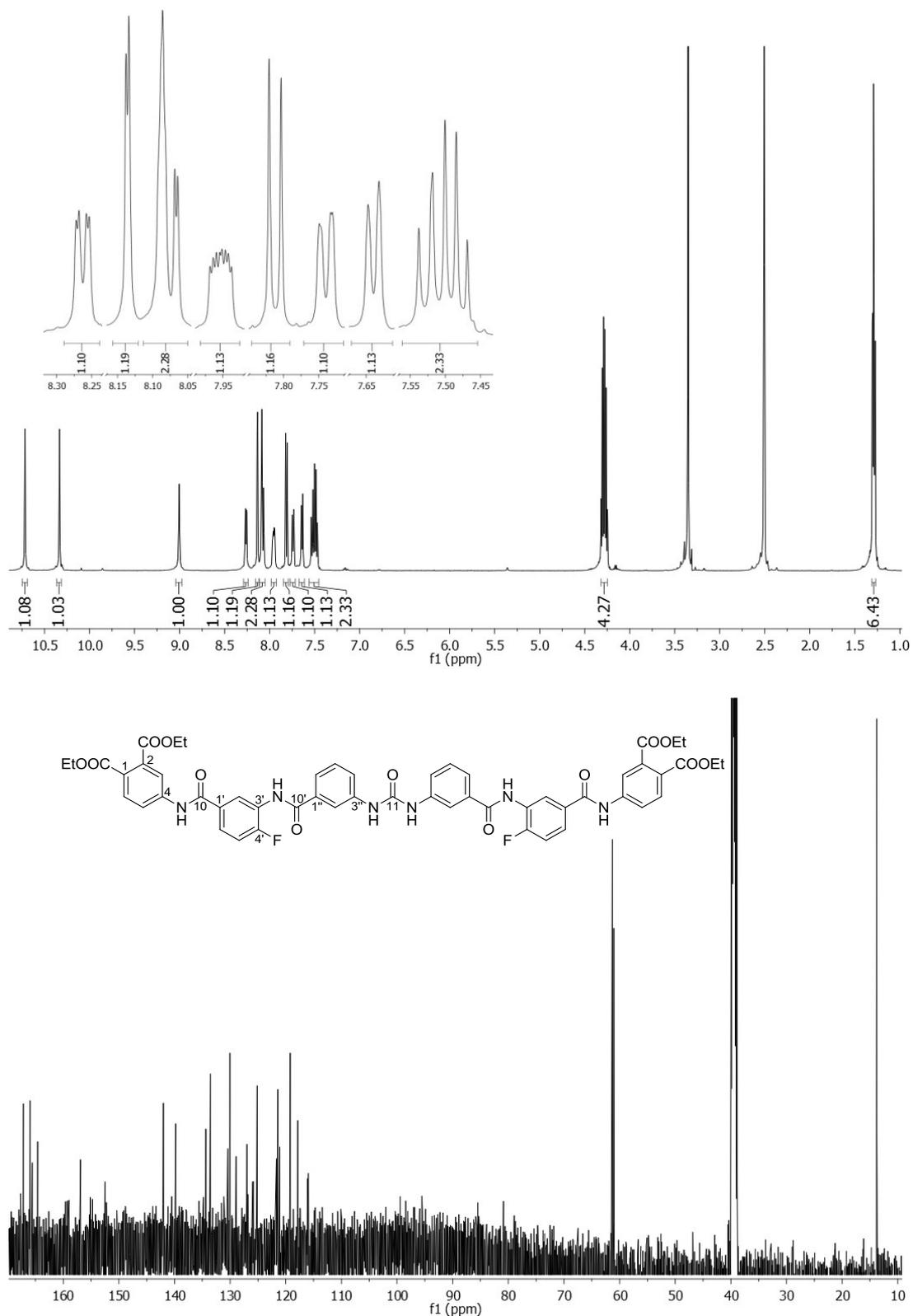


Abb. 3.36: 500 MHz ^1H - und 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektren von Substanz 21j in DMSO- d_6

Es befinden sich zwei Signale im positiven Mode MALDI-MS-Spektrums. Der Peak bei m/z 1035,4 entspricht dem kalkulierten Wert von 1035,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Bei m/z 1051,4 befindet sich das Signal das $[\text{M}+\text{K}]^+$ (berechnet 1051,3) entspricht.

3.1.3.5 Darstellung von 4,4'-((3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis-(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))diphthalsäure (21k)

Strukturbeweis

Die wie üblich durchgeführte Hydrolyse (HPLC-Reinheit 99,8 %) führt zu Signalverschiebungen des Phenylrings im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 3.37). Die drei Signale werden leicht zu niedrigeren Verschiebungen hin verändert. Das Signal des Protons H3, das mit H5 koppelt, fällt mit dem Signal des Protons H5“ zusammen und bildet bei 8,08 ppm ein etwas Singulett. H5 zeigt sein Dublett vom Dublett bei 8,02 ppm. Es koppelt außer mit H3 ($^4J = 1,0$ Hz) auch mit dem ortho-ständigen H6 ($^3J = 8,7$ Hz). H6 erscheint bei 7,76 ppm zusammen mit H6“ als Dublett, zeigt aber trotzdem eine Kopplungskonstante von $^3J = 8,5$ Hz.

Die Signale des Fluorbenzamidoringes und des Benzamidoringes befinden sich bei denselben Verschiebungen wie in der Vorstufe 21j (siehe 3.1.3.5, Tab. 3.8).

Die Singuletts der beiden Amidprotonen sind ebenso wie die Harnstoffprotonen im tiefsten Feld bei 10,66 und 10,35 bzw. 9,40 ppm leicht verschoben. Das zu erwartende Signal der Carboxylprotonen bei ca. 12 ppm erscheint auch hier nicht. Jedoch ist das Fehlen der Signale der Methylen- und Methylgruppen als Beweis der erfolgreichen Hydrolyse anzusehen.

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (Abb. 3.37) sind im Fall von Substanz 21k alle C,F-Kopplungen des Fluorbenzamidoringes sichtbar. Das an das Fluor gebundene C4' erscheint wieder stark tieffeldverschoben als Dublett bei 157,9 ppm und mit einer Kopplungskonstante von $^1J_{\text{C,F}} = 254,0$ Hz. Das über vier Bindungen mit Fluor koppelnde C1' zeigt ein Signal bei 130,5 ppm und eine typische Kopplungskonstante von $^4J_{\text{C,F}} = 3,0$ Hz. Die Kopplungskonstante des bei 127,0 ppm erscheinende C2' von $^3J_{\text{C,F}} = 2,2$ Hz ist deutlich niedriger als die Konstante von $^3J_{\text{C,F}} \sim 8$ Hz, die laut Literatur (Hesse et al. 2005) zu erwarten wäre. C6', dessen Signal bei 126,8 ppm zu finden ist, zeigt dagegen die typische Kopplungskonstante von $^3J_{\text{C,F}} = 8,7$ Hz. Das Signal des über zwei Bindungen koppelnden C3' wird bei 125,9 ppm zum Dublett aufgespalten ($^2J_{\text{C,F}} = 13,0$ Hz); ebenso wie C5', dessen Signal im höchsten Feld bei 116,0 ppm liegt ($^2J_{\text{C,F}} = 20,5$ Hz).

Durch die Hydrolyse haben sich keine starken Signaländerungen am Phenylring und Benzamidorest ergeben (siehe 3.1.3.5, Tab. 3.9). Die Kohlenstoffe der freien Säuren sind hingegen leicht noch weiter ins tiefe Feld verschoben und zeigen ihr Signal daher bei 167,6 und 168,9 ppm. Die Resonanzsignale der amidischen Kohlenstoffe sind wie zuvor bei 164,5 bzw. 165,6 ppm zu finden. Der Kohlenstoff der Harnstoffbrücke hat sein

Signal ebenfalls unverändert bei 152,6 ppm. Die Methylen- und Methylkohlenstoffsignale fehlen, was als Beweis für die erfolgreich durchgeführte Hydrolyse zu werten ist.

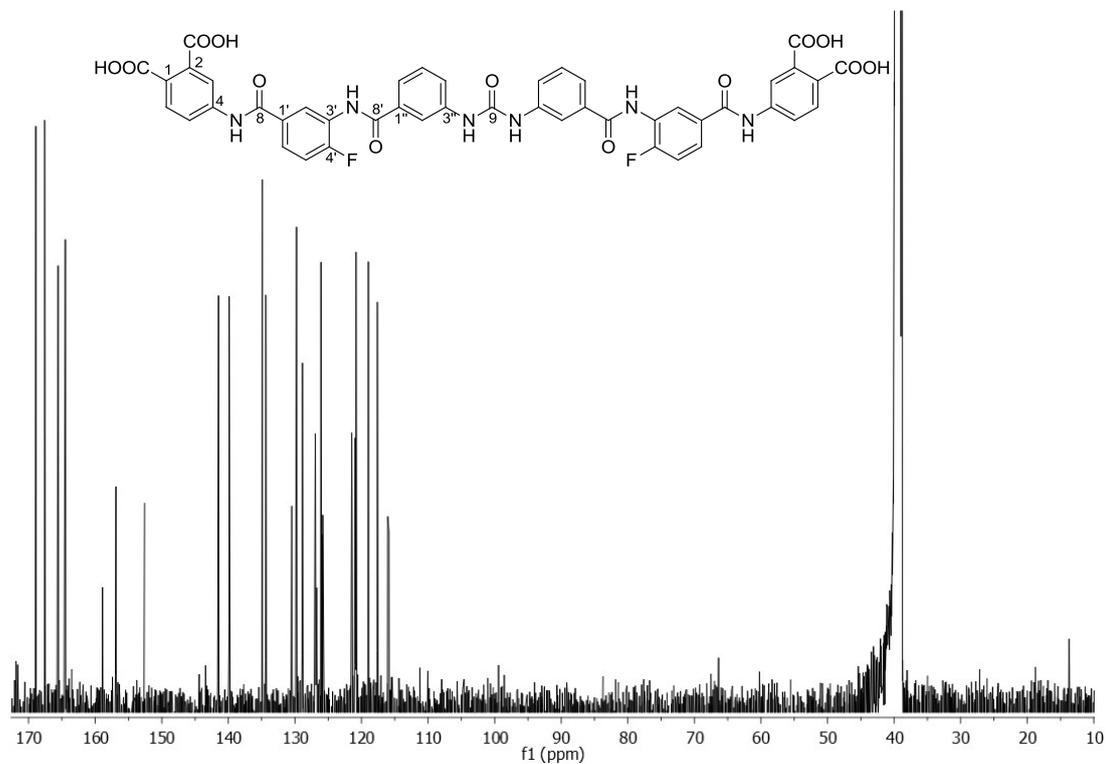
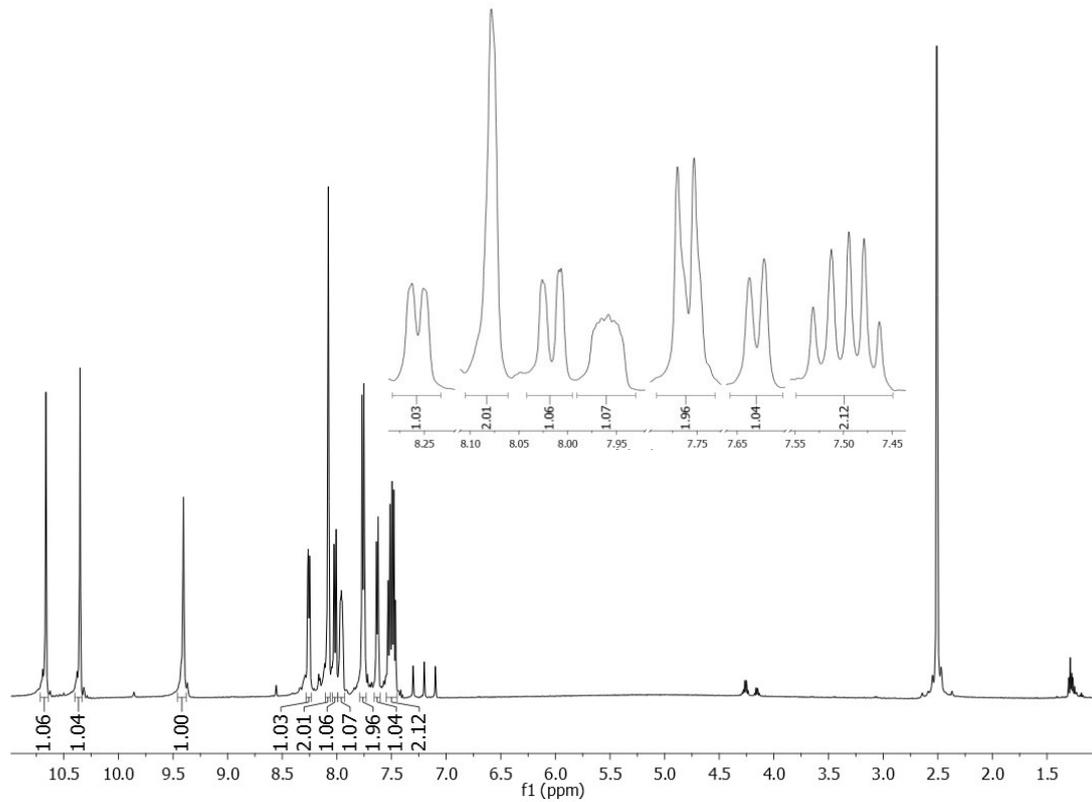


Abb. 3.37: 500 MHz ^1H - und 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektren von Substanz 21k in $\text{DMSO-}d_6$

Tab. 3.8: Vergleich der gemessenen $^1\text{H-NMR}$ Verschiebungen der Substanzen 21h-k

Position	δ [ppm]			
	Nitro 21h	Amin 21i	HS-Ester 21j	HS freie Säure 21k
H3	8,14	8,13	8,14	8,08
H5	8,08	8,07	8,07	8,02
H6	7,82	7,81	7,81	7,76
-COOH	-	-	-	n. sichtbar
-CH ₂ CH ₃	4,29	4,28	4,28	-
-CH ₂ CH ₃	1,29	1,29	1,29	-
H2'	8,28	8,23	8,26	8,26
H5'	7,55	7,49	7,50	7,50
H6'	8,00	7,92	7,95	7,96
H2''	8,85	7,15	7,50	7,50
H4''	8,45	7,15	7,64	7,63
H5''	7,88	7,15	8,07	8,08
H6''	8,49	6,78	7,74	7,76
-NH ₂	-	5,36	-	-
-HNCO-	10,77/10,73	10,70/10,09	10,72/10,33	10,66/10,35
-HNCONH-	-	-	9,00	9,40

Tab. 3.9: Vergleich der gemessenen ^{13}C -NMR Verschiebungen der Substanzen 21h-k

Position	δ [ppm]			
	Nitro 21h	Amin 21i	HS-Ester 21j	HS freie Säure 21k
C1	126,6	126,6	125,9	126,9
C2	134,9	134,5	134,4	134,9
C3	119,2	119,2	119,2	119,0
C4	142,0	142,0	142,0	141,5
C5	121,4	121,4	121,5	121,5
C6	130,5	130,3	130,4	129,8
-COO-	167,2/166,0	167,2/166,2	167,2/166,0	168,9/167,6
-CH ₂ CH ₃	61,3/61,1	61,0/61,3	61,3/61,1	-
-CH ₂ CH ₃	14,84/14,81	13,84/13,80	13,84/13,80	-
C1'	130,3	130,0	130,0	126,8 (d)
C2'	122,5	125,1	125,2	127,0 (d)
C3'	125,2	126,1	125,8	125,9 (d)
C4'	157,9 (d)	157,9 (d)	156,0 (d)	157,9 (d)
C5'	116,1 (d)	115,9 (d)	116,0 (d)	116,0 (d)
C6'	125,4	126,9	127,0	126,8 (d)
C1''	134,2	133,6	133,5	134,4
C2''	125,3	113,0	117,8	117,6
C3''	147,7	148,8	139,8	139,9
C4''	127,1	117,1	121,7	121,0
C5''	130,1	128,8	128,9	128,9
C6''	133,5	114,7	121,1	120,8
-HNCO-	164,5/163,5	164,6/166,0	165,6/164,6	165,6/164,6
-HNCONH-	-	-	152,5	152,6

Die im positiven Mode durchgeführte Massenanalyse mittels MALDI-MS ergibt ein Signal bei m/z 923,3, was als $[M+Na]^+$ durch den Vergleich mit dem kalkulierten Wert von m/z 923,2 interpretiert werden kann.

3.2 Synthese der Carbonsäurederivate von NF340

Symmetrische phenylische Carbonsäuren sind in der Lage den $P2Y_{11}$ -Rezeptor zu blockieren. Der bisher potenteste Antagonist NF340 soll daher mit dessen Carbonsäurederivat hinsichtlich der Aktivität verglichen werden. Dazu wurde nicht nur diese Substanz, sondern auch zwei Derivate mit abweichenden Phenylenlinkern hergestellt. Dabei wurde analog wie zuvor beschrieben vorgegangen. Es wurde Dimethylnaphthalen-2,6-dicarboxylat mit Kaliumnitrat nitriert und anschließend hydriert. Das entstandene Amin wurde mit verschiedenen Benzoylchloriden acyliert, wieder zum Amin hydriert, mit CDI zum Harnstoff umgesetzt und anschließend mit einer wässrigen Lithiumhydroxid-Lösung hydrolysiert, um die freien Säuren 40-42g zu erhalten (Abb. 3.38). Der Strukturbeweis soll stellvertretend anhand des NF340-Derivats 41g und dessen Vorstufen erfolgen.

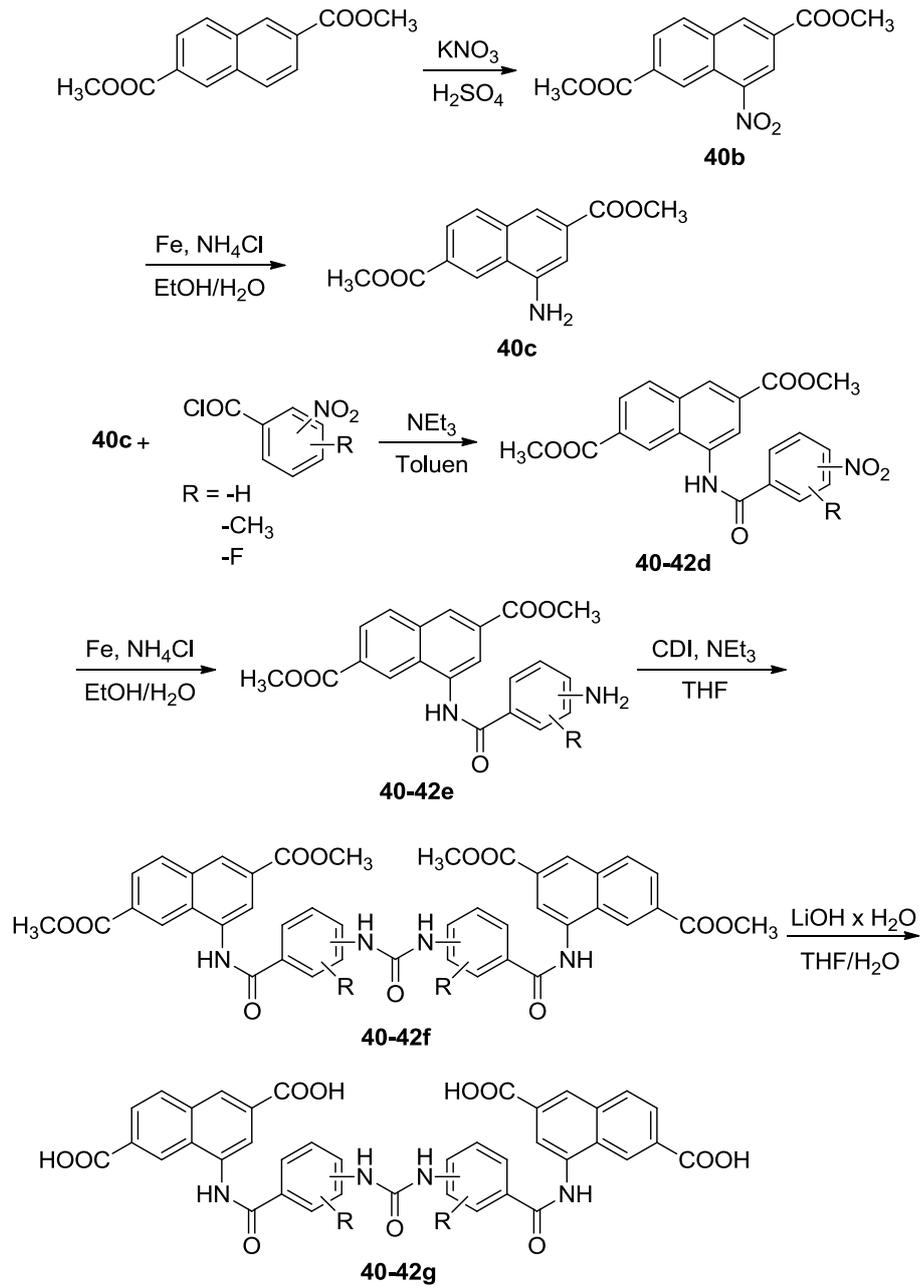


Abb. 3.38: Syntheschema der NF340-Derivate

3.2.1 Darstellung von Dimethyl-4-nitronaphthalen-2,6-dicarboxylat (40b)

Die Nitrierung des Dimethylnaphthalen-2,6-dicarboxylats erfolgte wie unter 3.1.1.1 beschrieben mit Kaliumnitrat, da man in diesem Fall eine Mehrfachnitrierung umgehen kann. Die Nitrierung erfolgte in diesem Fall fast ausschließlich in Position vier des Naphthylrings und darüber hinaus im geringen Maße auch in Position acht. Die Reinigung wurde durch Umkristallisation aus Ethylacetat vorgenommen, um 40b mit einer Reinheit von 95,1 % zu erhalten.

Strukturbeweis

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abb. 3.39) finden sich sieben Signale mit einem Integral von insgesamt elf Protonen. Dies deutet bereits auf eine gelungene Einfachnitrierung hin, da die Vorstufe insgesamt zwölf Protonen besitzt und eine zweifach nitrierte Substanz nur zehn besitzen würde. Es handelt sich also um ein ABX-A'X'-System. Die nicht näher zugeordneten Singulets der beiden Methylgruppen befinden sich im höchsten Feld bei 3,97 und 3,99 ppm mit einem Integral von jeweils drei Protonen. Durch den Vergleich mit dem Spektrum des entsprechenden Sulfonsäurederivats ergibt sich, dass das niedrig aufgelöste Pseudotriplett bei 9,11 ppm Proton H5 zugeordnet werden kann (Hongwiset 2008). Es bildet nicht nur eine mit H7 meta-Kopplung aus, sondern auch eine long-range-Kopplung über fünf Bindungen mit H1. Dieses sogenannte zick-zack-Bindungssystem würde eine Kopplungskonstante von $^5J = 0,7\text{-}0,9$ Hz ausbilden (Hesse et al. 2005). H1 wird daher ebenso als Pseudotriplett bei 9,08 ppm aufgespalten, da es auch mit H3 eine meta-Kopplung ausbildet. Bei 8,73 ppm zeigt sich das Dublett des Protons H3 mit einer Kopplungskonstante von $^4J = 1,5$ Hz. H8 kann nur mit H7 koppeln und keine long-range-Kopplung ausbilden, da Position 4 substituiert ist. Daher kann ihm das Dublett bei 8,53 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 8,6$ Hz zugeordnet werden. Das mit H8 und H5 ($^4J = 1,5$ Hz) koppelnde Proton H7 wird daher zu einem Dublett vom Dublett aufgespalten und findet sich bei 8,24 ppm.

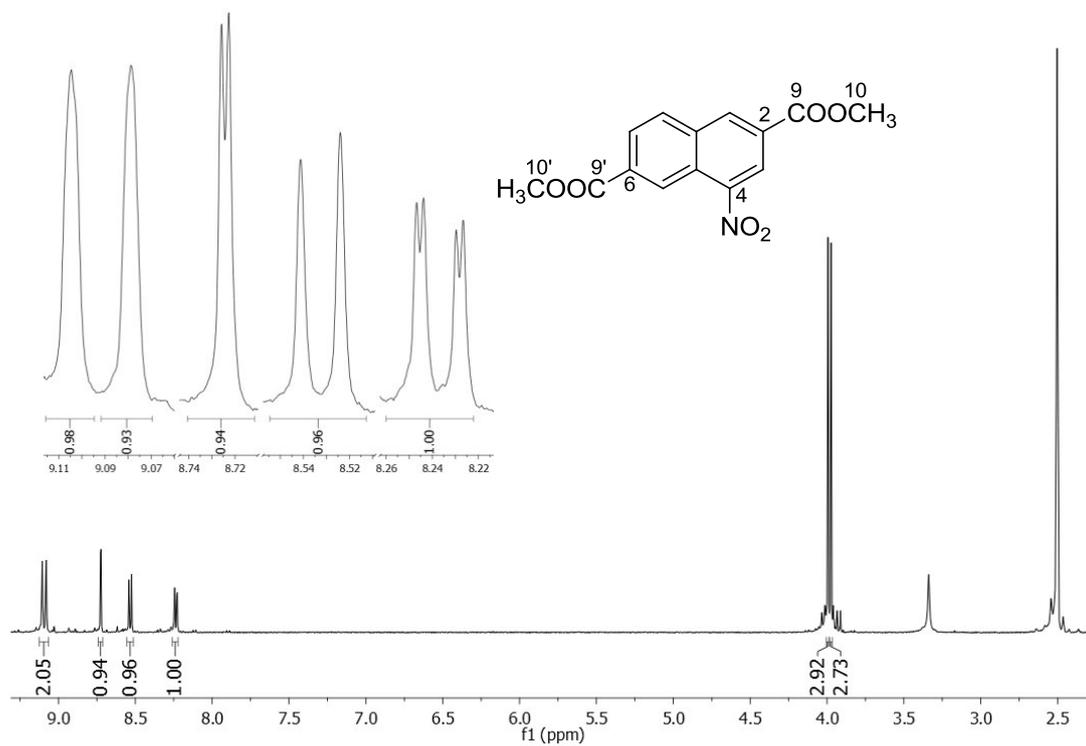


Abb. 3.39: 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Substanz 40b in $\text{DMSO-}d_6$

Im EI-MS-Spektrum zeigt sich ein Peak bei m/z 289,2, was mit dem berechneten Wert von m/z 289,1 für $[\text{M}]^{+\bullet}$ übereinstimmt.

3.2.2 Darstellung von Dimethyl-4-aminonaphthalen-2,6-dicarboxylat (40c)

Die Hydrierung der Nitrogruppe zum Amin 40c erfolgte analog wie unter 3.1 beschrieben mit einer Reinheit laut HPLC von 97,3 %.

Strukturbeweis

Die Aminogruppe verschiebt die Signale des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums (Abb. 3.40) der aromatischen Protonen in Richtung Hochfeld, da sich der mesomere Effekt umgekehrt hat. Der erneute Vergleich mit dem entsprechenden Sulfonsäurederivat (Hongwiset 2008) zeigt: Im tiefsten Feld des Spektrums ist das Signal des Protons H5 bei 8,86 ppm zu finden. Es erscheint wie schon bei der Vorstufe 40b als niedrig aufgelöstes Pseudotriplett. H3 in meta-Position wird bei 7,29 ppm zum Dublett mit einer Kopplungskonstante von $^4J = 1,5$ Hz aufgespalten. Proton H1 hat bei 7,80 ppm sein Pseudotriplett. Das Dublett vom Dublett des Protons H7, das nicht nur mit H5 ($^4J = 1,4$ Hz) sondern auch mit H8 ($^3J = 8,6$ Hz) koppelt, ist bei 7,94 ppm vorzufinden. Bei 8,02 ppm ist ein Dublett, das H8 zuzuordnen ist. Als neues Signal bei 6,40 ppm mit einem Integral von zwei Protonen kommt das Singulett der Aminogruppe hinzu. Bei 3,89 bzw. 3,93 ppm erscheinen wieder die Singulett der Methyleinheiten.

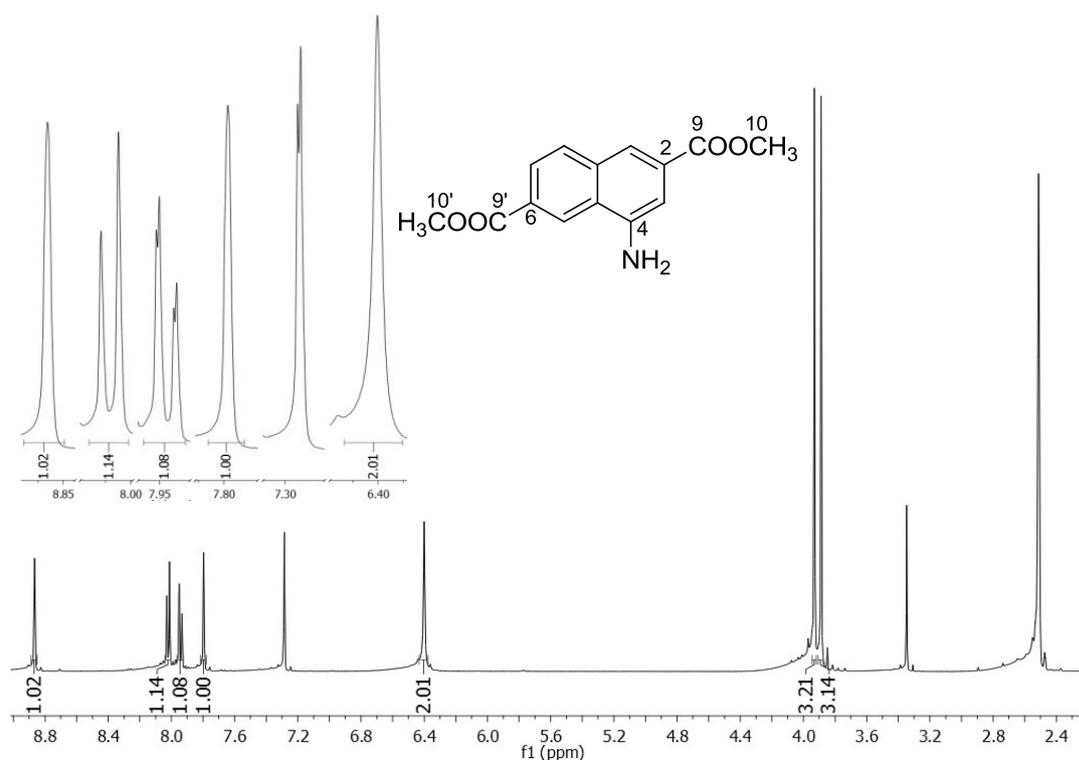


Abb. 3.40: 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Substanz 40c in $\text{DMSO-}d_6$

Im tiefsten Feld des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums (Abb. 3.41) bei 167,1 und 166,2 ppm finden sich die beiden Signale der Carboxylatkohlenstoffe. Im Gegensatz dazu sind die Methylkohlenstoffe der Esterfunktionen im höchsten Feld bei 52,6 bzw. 52,5 ppm

vorzufinden. Die Kohlenstoffsignale wurden unter zu Hilfenahme der Inkrementberechnung von ChemDraw zugeordnet. Tab. 3.10 zeigt die Zuordnung der Verschiebungen der aromatischen Kohlenstoffe von 40c im Vergleich mit den berechneten Werten.

Tab. 3.10: Vergleich der kalkulierten und gemessenen ^{13}C -NMR Verschiebungen von 40c

Position	δ [ppm]	
	berechnet 40c	gefunden 40c
C1	122,7	117,0
C2	130,2	130,4
C3	97,2	107,3
C4	145,3	147,4
C4a	125,6	125,8
C5	124,7	123,8
C6	128,6	127,0
C7	125,5	125,6
C8	130,2	130,3
C8a	135,2	136,0

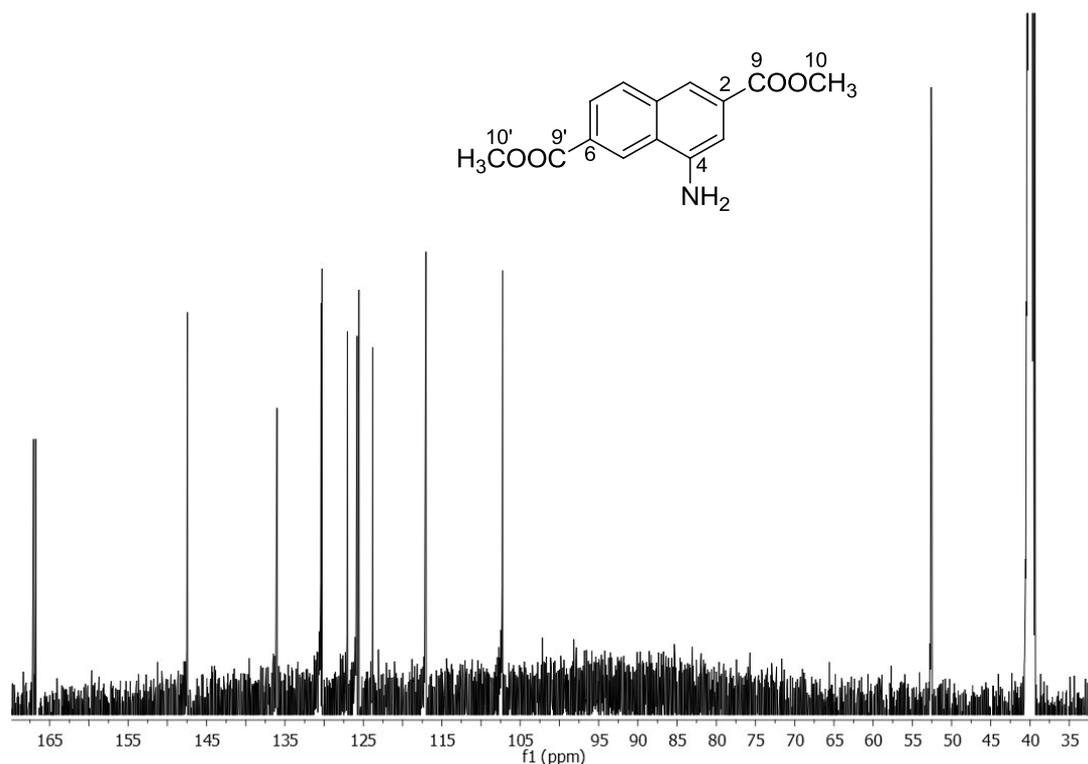


Abb. 3.41: 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektrum von Substanz 40c in $\text{DMSO-}d_6$

Der durch EI-MS ermittelte Wert für $[\text{M}]^{++}$ von m/z 259,2 ist in Übereinstimmung zum kalkulierten Wert von m/z 259,1.

3.2.3 Darstellung von Dimethyl-4-(4-methyl-3-nitrobenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (41d)

Die Umsetzung des Amins 40c mit 4-Methyl-3-nitrobenzoylchlorid auf die beschriebene Weise ergab das Amid 41d mit einer Reinheit laut HPLC von 99,8 %.

Strukturbeweis

Die erfolgreiche Acylierung ist durch die drei aromatischen Signale des neuen Methylbenzamidorestes im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 3.42) ersichtlich. Des Weiteren fehlt das Signal der Aminogruppe. Stattdessen findet sich im Tieffeld bei 11,05 ppm ein neues Singulett mit einem Integral eines Protons, das dem Amidproton entspricht. Außerdem ist im Hochfeld bei 2,65 ppm das Signal der Methylgruppe des Methylbenzamidorestes als Singulett mit einem Integral von drei Protonen neu hinzugekommen.

Die Protonen des Methylbenzamidorestes formen ein ABX-System. Das Signal des Protons $\text{H}2'$ fällt bei 8,72 ppm mit dem des Protons $\text{H}5$ zusammen und bildet daher ein Multiplett. Es müsste eigentlich als Dublett aufgespalten sein, da es mit $\text{H}6'$ koppelt; dieses koppelt außerdem mit $\text{H}5'$. Da es aber ebenfalls mit dem Signal von $\text{H}8$ bei

8,34 ppm zusammenfällt, erscheint es auch als Multiplett. H5' wird bei 7,77 ppm zum Dublett aufgespalten. Es koppelt nur H6' mit einer Kopplungskonstante von ${}^3J = 8,0$ Hz. Die Signale des ABX-A'X'-Systems sind im Vergleich zur Vorstufe leicht verschoben. H5, das als Pseudotriplett auf Grund der Kopplung über die zick-zack-Bindung und über vier Bindungen mit H7 zu erwarten wäre, erscheint als Multiplett durch den Signalzusammenfall mit H2'. Das mit H5 die long-range-Kopplung ausbildende H1 zeigt sich wieder als Pseudotriplett bei 8,68 ppm. Es koppelt auch mit H3, das bei 8,21 ppm ein Dublett ausbildet (${}^4J = 1,2$ Hz). Das Signal von H8 fällt mit dem von H6' zum Multiplett bei 8,34 ppm zusammen. H7 bildet sowohl mit H8 eine ortho-Kopplung (${}^3J = 8,6$ Hz) als auch mit H5 eine meta-Kopplung (${}^4J = 1,1$ Hz). Das daraus resultierende Dublett vom Dublett findet sich im Spektrum bei 8,11 ppm. Die beiden Methylgruppen sind wie in der Vorstufe 41c verschoben.

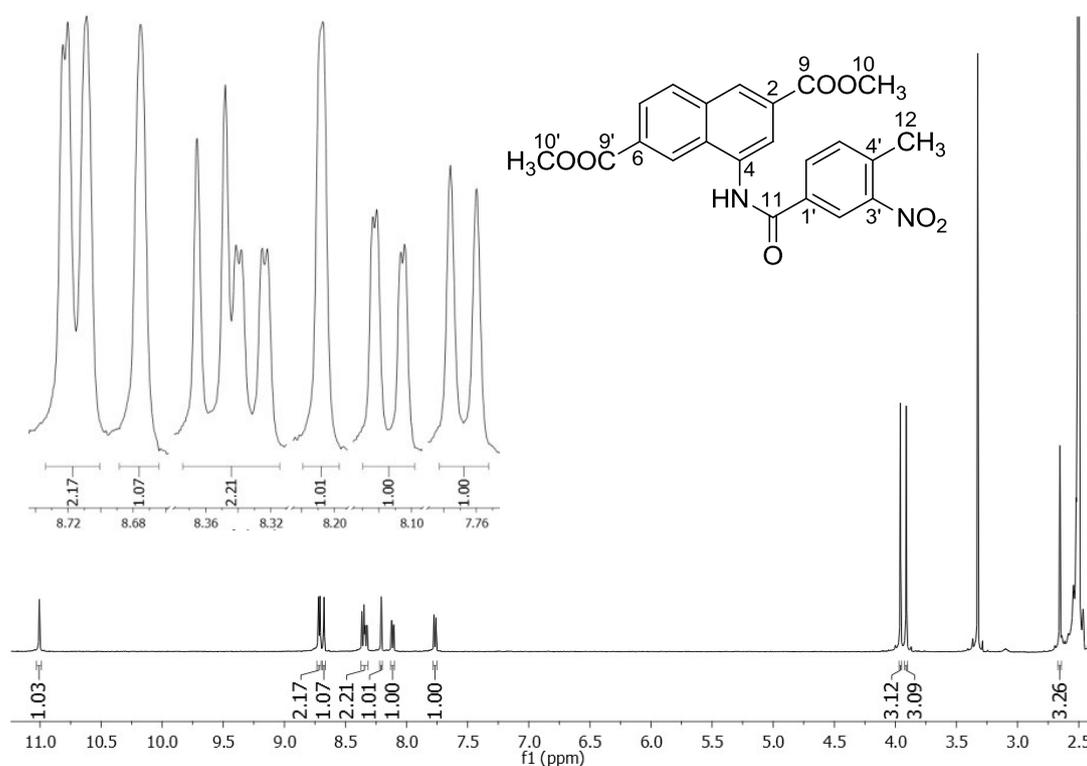


Abb. 3.42: 500 MHz ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Substanz 41d in $\text{DMSO-}d_6$

Im EI-MS-Spektrum findet sich der Peak für $[\text{M}]^{++}$ bei m/z 422,1. Dieser stimmt exakt mit dem theoretischen Wert überein.

3.2.4 Darstellung von Dimethyl-4-(3-amino-4-methylbenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (41e)

Um das Amin 41e zu erhalten wurde wie üblich mit Eisenpulver und Ammoniumchlorid reduziert. Es ergab sich eine HPLC Reinheit von 95,1 %.

Strukturbeweis

Im ^1H -NMR-Spektrum ist die erfolgreiche Umsetzung durch das neue Singulett bei 5,15 ppm gekennzeichnet. Es ist mit einem Integral von zwei Protonen den Aminprotonen zuzuordnen. Außerdem verlagern sich die Signale des Methylbenzamidorestes durch die Umkehrung des mesomeren Effekts des Substituenten in Richtung Hochfeld. $\text{H}2'$ zeigt ein Singulett bei 7,30 ppm, obwohl es mit $\text{H}6'$ koppelt und daher zum Dublett aufgespalten werden müsste. $\text{H}6'$, das zusätzlich mit $\text{H}5'$ koppelt, wird ebenfalls nicht komplett aufgespalten und erscheint nur als Dublett bei 7,26 ppm mit einer meta-Kopplungskonstante von $^3J = 7,6$ Hz. Diese wird durch das Dublett bei 7,13 ppm, das $\text{H}5'$ zuzuordnen ist, bestätigt.

Die Signale der Naphthylprotonen haben sich leicht verschoben, jedoch bleibt die Reihenfolge im Spektrum bestehen. Am weitesten im Tieffeld bei 8,66 ppm erscheint wieder das niedrig aufgelöste Signal des Protons $\text{H}5$. Ähnlich verhält es sich mit $\text{H}1$, das außerdem über vier Bindungen mit $\text{H}3$ koppelt aber ebenfalls als Pseudotriplett bei 8,62 ppm zu finden ist. Das Dublett von $\text{H}8$, das nur mit $\text{H}7$ koppelt ($^3J = 8,6$ Hz), findet sich bei 8,33 ppm. Die Signale der Protonen $\text{H}3$ und $\text{H}7$ fallen als Multiplett bei 8,09 ppm zusammen.

Das Signal des Amidprotons ist im tiefsten Feld bei 10,51 ppm angesiedelt. Bei 3,95 und 3,91 ppm sind die beiden Singuletts der Methylesterseinheiten zu finden und bei 2,16 ppm zeigt sich das Signal der Methylgruppe des Methylbenzamidorestes (Abb. 3.43).

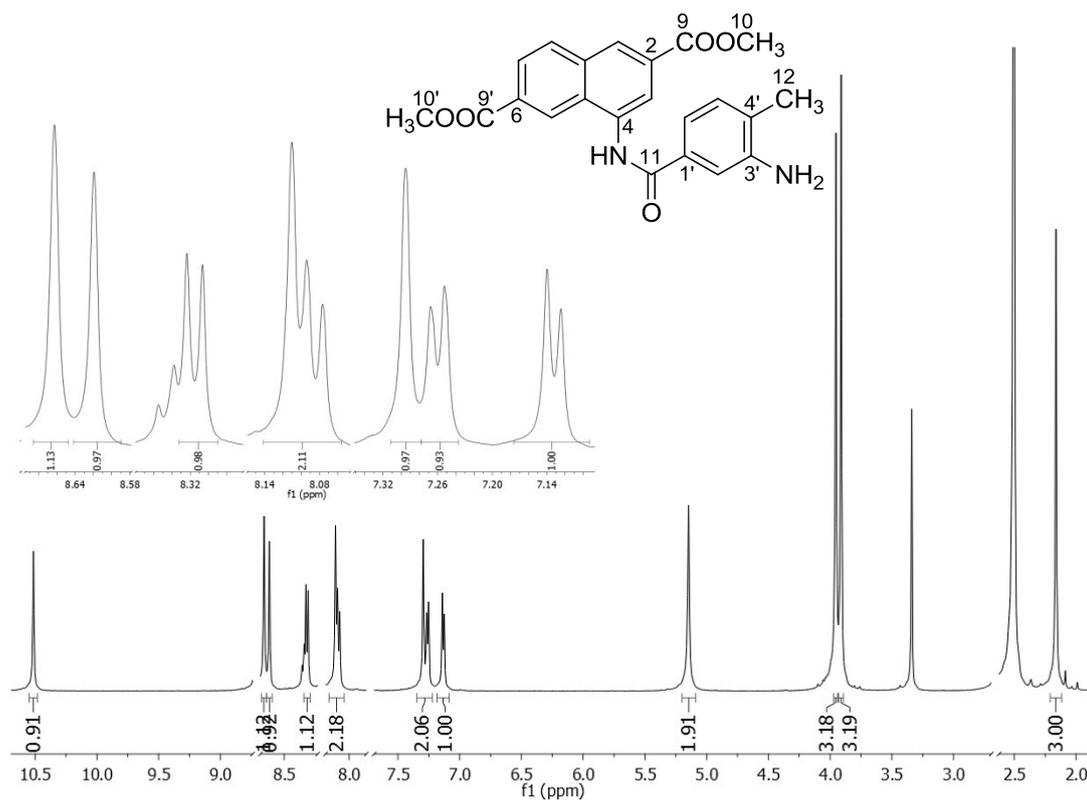


Abb. 3.43: 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Substanz 41e in $\text{DMSO-}d_6$

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (Abb. 3.44) finden sich im tiefsten Feld die Signale der beiden Carboxylatkohlenstoffe bei 167,5 und 166,5 ppm, sowie das Signal der Amidgruppe bei 166,2 ppm. Auf Grund der positiven induktiven Effekte der benachbarten Aminogruppe ist das Signal des Kohlenstoffs C3' ebenfalls sehr weit tieffeldverschoben bei 147,2 ppm zu finden. Ähnliches gilt für C4, das bei 136,7 ppm zu finden ist, da es an den Amidstickstoff gebunden ist. Die weiteren Signale des Methylbenzamidorestes finden sich bei 132,9 (C1'), 130,2 (C5'), 129,1 (C4') und relativ weit im Hochfeld bei 123,4 (C6') und 115,6 ppm (C2').

Die anderen Kohlenstoffsignale des Naphthyls finden sich bei 135,4 (C8a), 130,8 (C2), 130,7 (C8), 129,3 (C6), 128,3 (C4a), 126,5 (C7), 126,0 (C5), 125,7 (C1) und bei 113,7 ppm (C3). Alle Signale wurden wie die des Methylbenzamidorestes unter zu Hilfenahme der Inkrementberechnung von ChemDraw zugeordnet.

Die Signale der Methylkohlenstoffe der Esterfunktionen finden sich bei 52,93 und 52,91 ppm, das Signal des toluenischen Methylrestes am Benzamidoring bei 17,9 ppm.

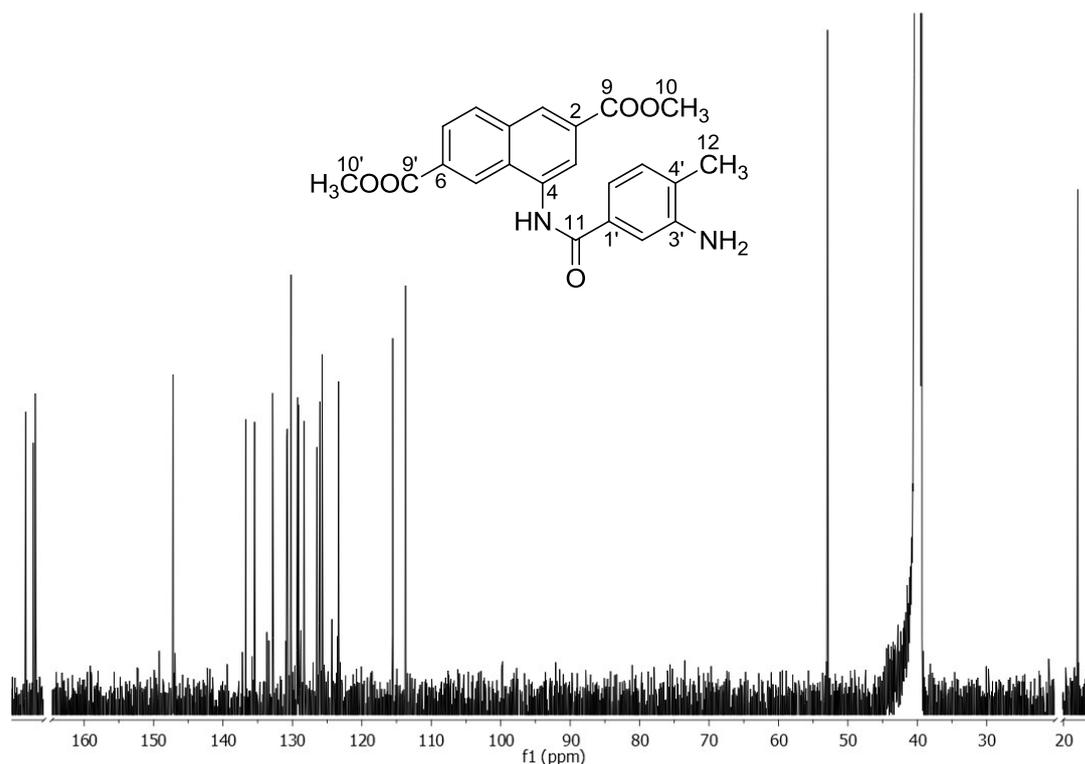


Abb. 3.44: 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektrum von Substanz 41e in $\text{DMSO-}d_6$

Das kalkulierte m/z -Verhältnis von 392,1 spiegelt sich im Spektrum bei einem m/z von 392,4 wieder.

3.2.5 Darstellung von Tetramethyl 4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))bis(naphthalen-2,6-dicarboxylat) (41f)

Durch die Umsetzung von 41e mit CDI in trockenem THF entsteht der Harnstoff 42f, der laut HPLC eine Reinheit von 98,0 % aufweist.

Strukturbeweis

Eine erfolgreiche Umsetzung ist im ^1H -NMR-Spektrum (Abb. 3.45) durch das Fehlen des Singulett des Amins bei 5,15 ppm gekennzeichnet. Das Singulett des Harnstoffs fällt mit dem Signal des Protons $\text{H}_{2'}$ zusammen. Es ergibt sich daher ein unsymmetrisches Singulett bei 8,56 ppm mit einem Integral von zwei Protonen. Durch ein H,H-COSY-Experiment konnte diese Zuordnung ebenfalls bestätigt werden (Abb. 3.46). Das resultierende 2D-Spektrum stellt die Kopplungen der Protonen untereinander dar. Auf der X- und Y-Achse befinden sich jeweils die eindimensionalen ^1H -Spektren. Die Ecken eines jeden Vierecks, das durch die jeweiligen Signale gelegt werden kann, bezeichnen die miteinander koppelnden Protonen.

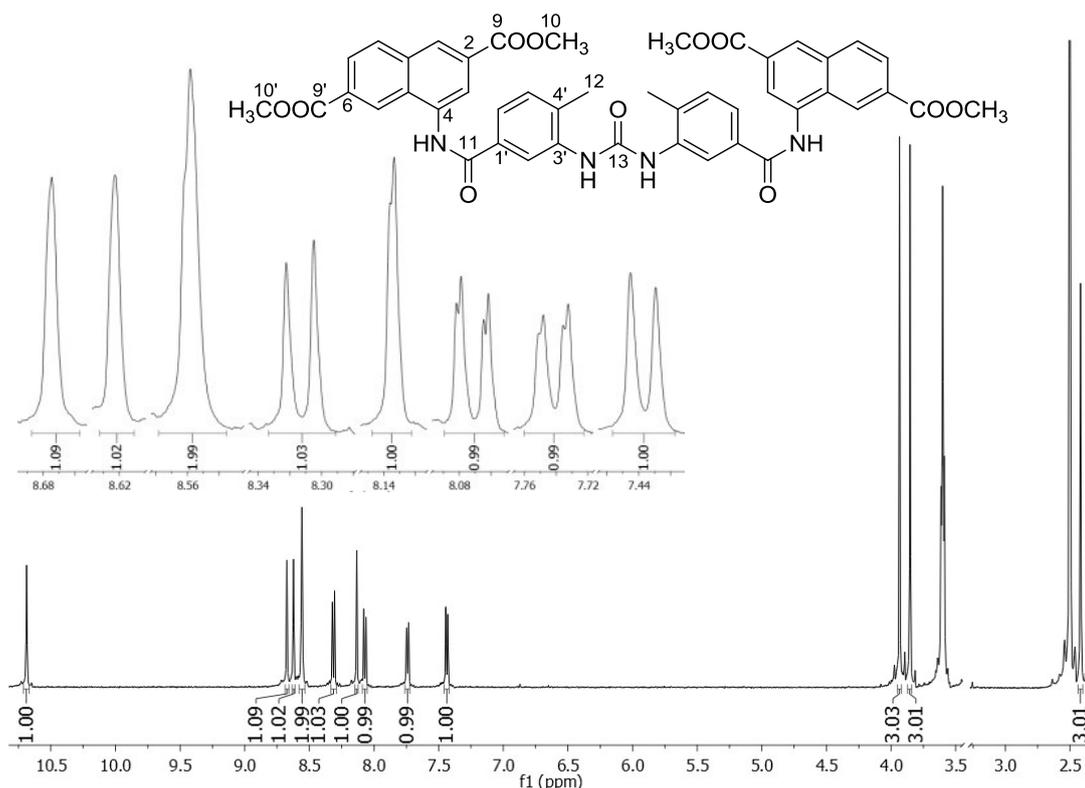


Abb. 3.45: 500 MHz ^1H -NMR-Spektrum von Substanz 41f in $\text{DMSO-}d_6$

Durch die benachbarte Harnstoffbrücke verschieben sich die Signale des Methylbenzamidoringes wiederum etwas ins Tieffeld. Wie schon erwähnt erscheint Proton $\text{H}2'$ bei 8,56 ppm. Es koppelt mit $\text{H}6'$ bei 7,74 ppm, erscheint aber nur als deformiertes Singulett. $\text{H}6'$ wird wegen der ortho-Kopplung mit $\text{H}5'$ bei 7,44 ppm ($^3J = 7,9$ Hz) und der meta-Kopplung mit $\text{H}2'$ ($^4J = 1,5$ Hz) als Dublett vom Dublett aufgespalten.

Die Signale des Naphthyls bleiben von der Veränderung im Molekül unberührt. Sie erscheinen wie zuvor, ebenso wie die Signale der Methylestergruppen. In Tab. 3.11 werden die aromatischen Protonensignale des Harnstoffs 41f mit den Signalen der Vorstufen verglichen. Das Signal des Amids ist etwas ins tiefe Feld zu 10,69 ppm verschoben und auch das Signal des Methyls am Methylbenzamidoring erscheint jetzt bei 2,42 ppm.

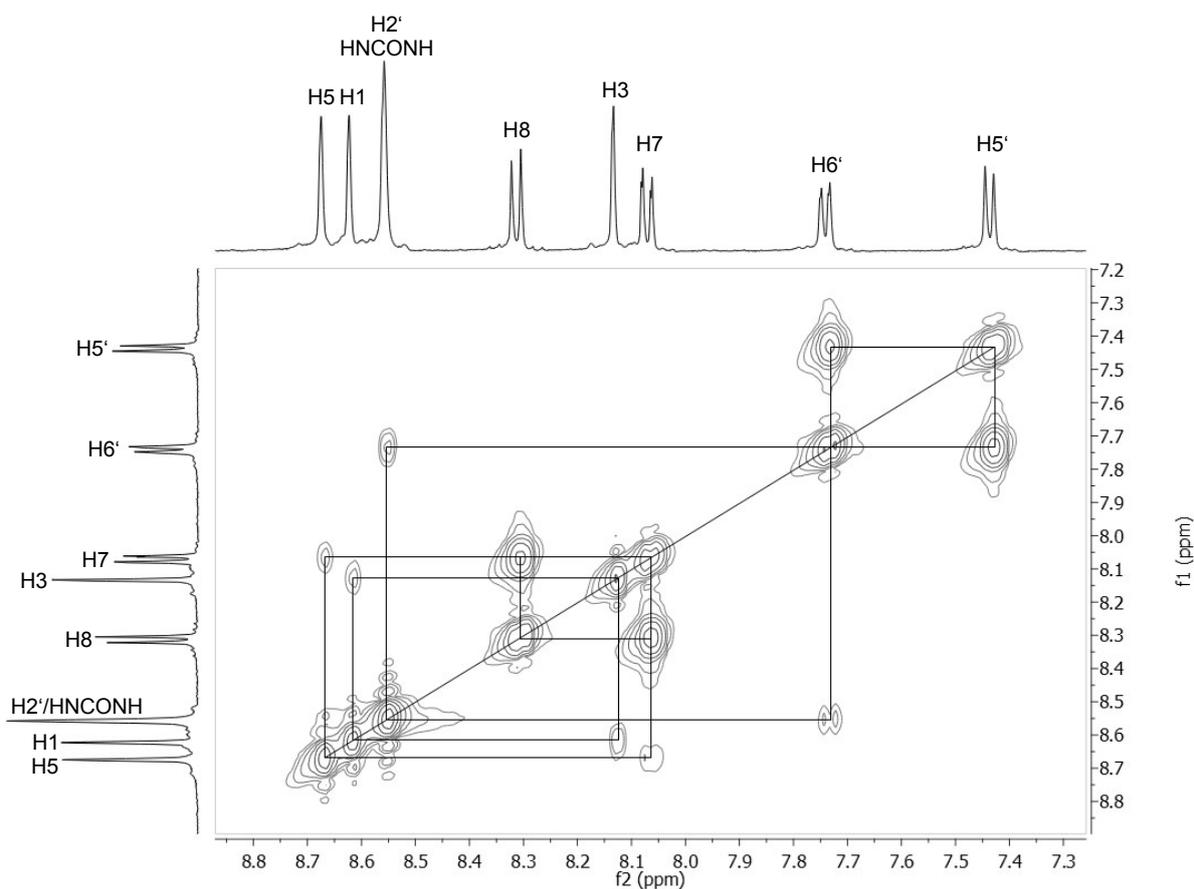


Abb. 3.46: 500 MHz H,H-COSY-Spektrum der aromatischen Protonen der Substanz 41f in DMSO- d_6 als Kontur-Plot. Oben und auf der linken Seite befinden sich die eindimensionalen ^1H -Spektren. Die Ecken eines jeden Vierecks bezeichnen die miteinander koppelnden Protonen.

Tab. 3.11: Vergleich der Verschiebungen des Naphthalen und des Methylbenzamidoringes im ^1H -NMR-Spektrum

Position	δ [ppm]		
	Nitro 41d	Amin 41e	Harnstoff 41f
H1	8,68	8,62	8,62
H3	8,21	8,07	8,14
H5	8,72	8,66	8,68
H7	8,11	8,07	8,07
H8	8,34	8,33	8,31
H2'	8,72	7,30	8,56
H5'	7,77	7,13	7,44
H6'	8,34	7,26	7,74

Im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 3.47) ist ein neues Signal bei 153,4 ppm vorzufinden, was dem Kohlenstoff des Harnstoffs zuzuordnen ist. Im tiefsten Feld befinden sich wieder die Signale der beiden Carboxylatkohlenstoffe bei 166,8 und 166,4 ppm. Des Weiteren zeigt sich bei 166,1 ppm das Signal des Amidkohlenstoffs. Im höchsten Feld sind die beiden Signale der Methylesterkohlenstoffe bei 52,9 und 52,8 ppm und das Signal des Methylrestes bei 18,6 ppm zu finden.

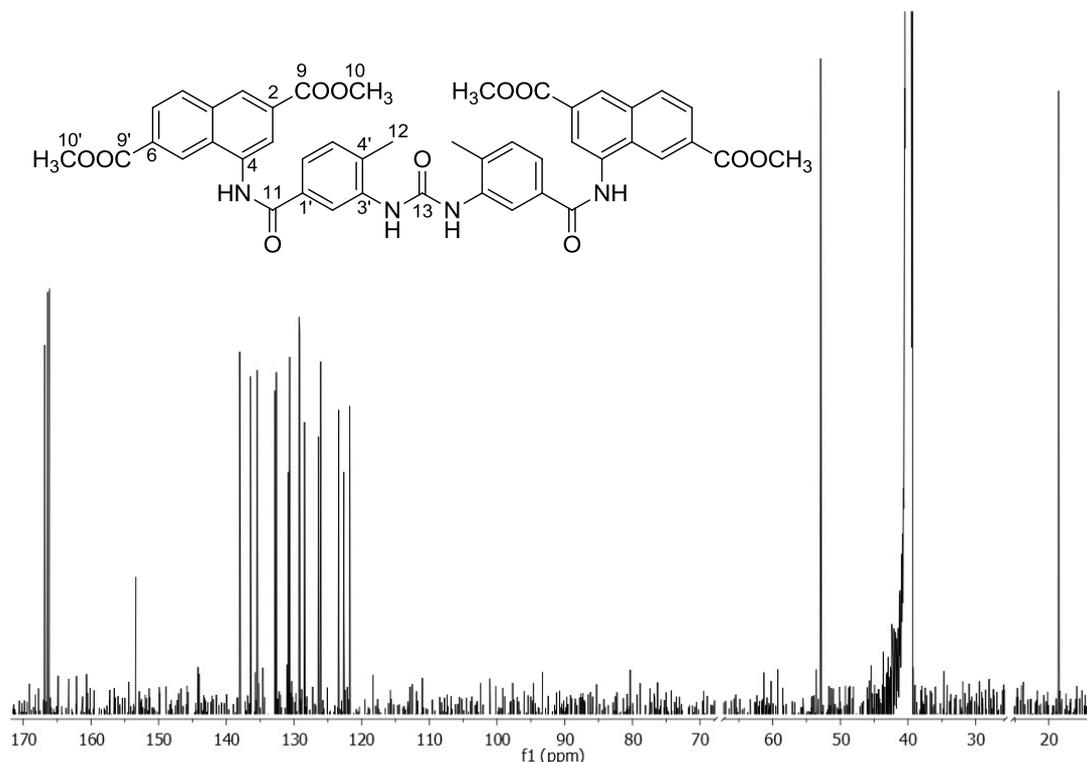


Abb. 3.47: 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektrum von Substanz 41f in $\text{DMSO-}d_6$

Die Signale der aromatischen Kohlenstoffe wurden unter Zuhilfenahme eines HMQC-Experiments und ChemDraw zugeordnet. Abb. 3.48 zeigt das Ergebnis des HMQC-Experiments. Es handelt sich dabei um ein 2D-Spektrum, das auf der X-Achse das ^1H -Spektrum und auf der Y-Achse das ^{13}C -Spektrum zeigt. Jedes Signal markiert eine H,C-Korrelation. Dadurch konnten die Signale der Kohlenstoffe C2', C5' und C6' den Verschiebungen bei 121,8 ppm, 130,8 ppm und 122,6 ppm zugerechnet werden. Die drei anderen Kohlenstoffe wurden durch Vergleich mit den berechneten Werten zugeordnet. Die Kohlenstoffe C4', C3' und C1' sind alle recht tieffeldverschoben und zeigen Resonanz bei 135,4 ppm, 132,8 ppm bzw. 132,6 ppm. Ebenfalls durch das HMQC-Experiment identifizieren lassen sich die Signale der Naphthylkohlenstoffe C1, C3, C5, C7 und C8. Kohlenstoff C1 zeigt sein Signal bei 128,5 ppm, C3 bei 123,4 ppm, C5 bei 126,4 ppm, C7 bei 126,1 ppm und C8 bei 130,6 ppm. Die Signale C2, C4, C4a, C6 und C8a wurden wieder durch Vergleich bestimmt, bei 130,7 ppm, 138,0 ppm, 129,2 ppm, 129,3 ppm und 136,4 ppm.

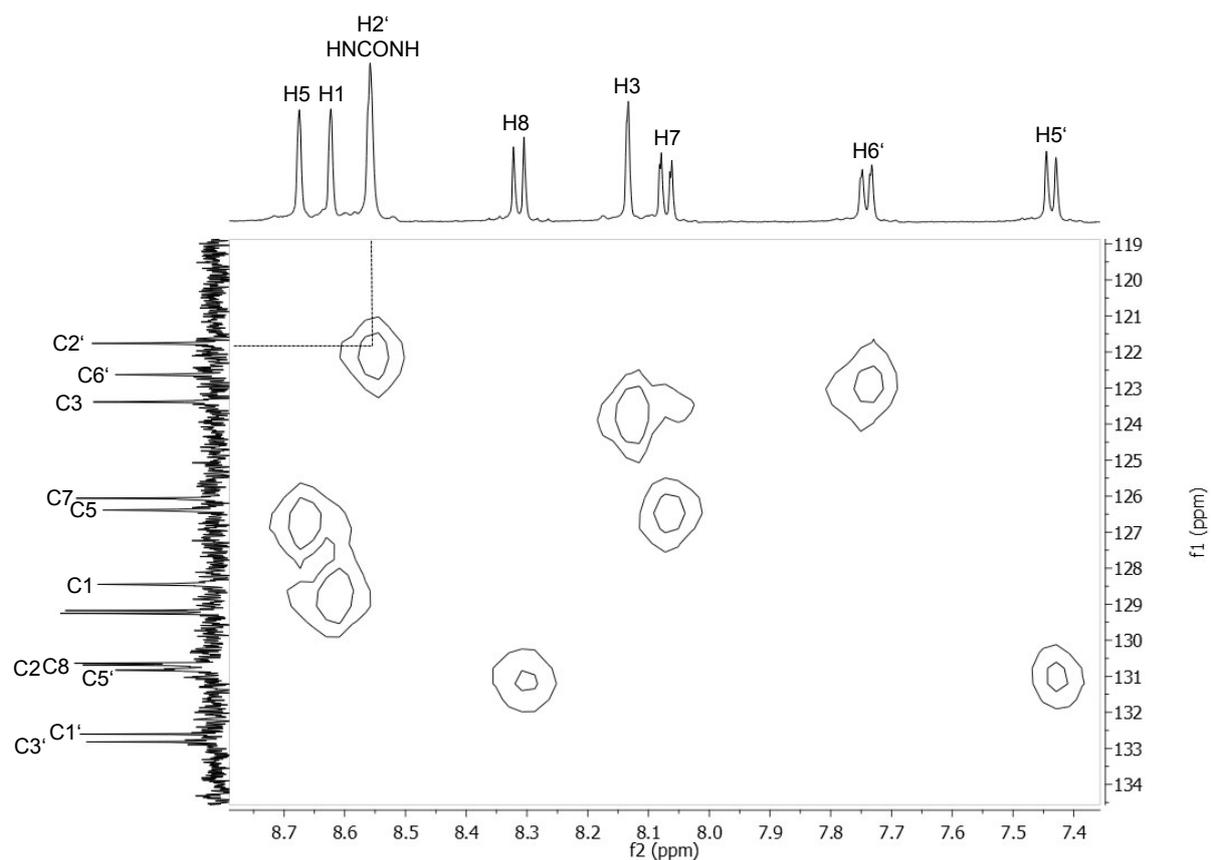


Abb. 3.48: Ausschnitt des aromatischen Bereichs des HMQC-Spektrum der Substanz 41f in DMSO- d_6 . Das eindimensionale 500 MHz ^1H -Spektrum befindet sich oben, während sich das eindimensionale 125 MHz ^{13}C -Spektrum an der linken Seite befindet. Jeder Punkt bedeutet eine H,C-Korrelation durch die gestrichelten Linien für H2'-C2' dargestellt.

Im MALDI-MS-Spektrum, das im positiven Mode aufgenommen wurde, können zwei Peaks bei m/z 810,3 und 849,3 detektiert werden. Diese entsprechen genau $[\text{M}+\text{Na}]^+$ bzw. $[\text{M}+\text{K}]^+$.

3.2.6 Darstellung von 4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))bis(naphthalen-2,6-dicarbonsäure) (41g)

Die Hydrolyse der Esterfunktionen erfolgte mittels Lithiumhydroxid in THF und Wasser über mehrere Tage bei Raumtemperatur. Die freie Tetracarbonsäure 41g konnte mit einer Reinheit von 99,3 % isoliert werden.

Strukturbeweis

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum fehlen die beiden Singulets der Methylesterprotonen bei ca. 3,9 ppm, was der Beweis für die gelungene Hydrolyse ist. Ein Signal der Carboxylprotonen bei ca. 12 ppm erscheint wie bei den zuvor beschriebenen Substanzen nicht.

Die Signale der Protonen des Methylbenzamidoringes erscheinen wie bei der Vorstufe; das mit $\text{H6}'$ ($^4J = 1,5 \text{ Hz}$) koppelnde $\text{H2}'$ als Dublett bei 8,52 ppm. Das zusätzlich mit $\text{H5}'$ ($^3J = 7,9 \text{ Hz}$) koppelnde $\text{H6}'$ zeigt Resonanz bei 7,76 ppm als Dublett vom Dublett, während das Dublett von $\text{H5}'$ bei 7,42 ppm zu finden ist.

Auch die Naphthylprotonen zeigen eine ähnliche Resonanz wie in der Vorstufe. Im tiefen Feld bei 8,64 ppm erscheint wie zuvor H5 als Pseudotriplett, genauso wie H1 bei 8,59 ppm. Proton H8 zeigt sein Signal als Dublett bei 8,27 ppm. Es koppelt über drei Bindungen mit H7 ($^3J = 8,6 \text{ Hz}$). Die Signale der Protonen H7 und H3 fallen zu einem Multiplett bei 8,06 ppm zusammen. Im höchsten Feld ist das Signal des Methylrestes bei 2,44 ppm als Singulett vorzufinden und im tiefsten Feld das Signal des Amids bei 10,66 ppm. Ebenfalls als Singulett erscheint für diese Substanz das Signal der Harnstoffprotonen bei 8,84 ppm und damit im Gegensatz zur vorherigen Stufe ins Tieffeld verschoben (Abb. 3.49).

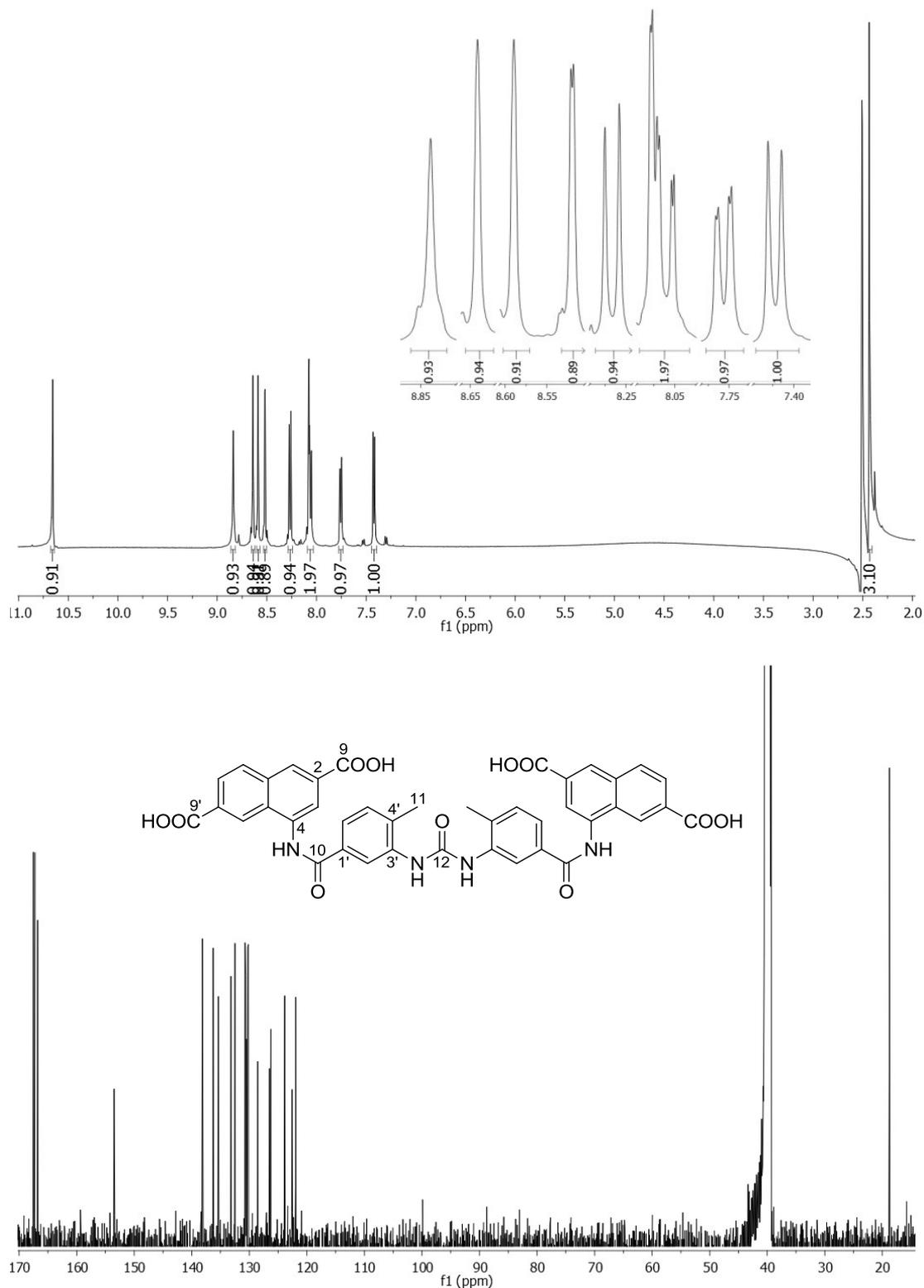


Abb. 3.49: 500 MHz ¹H- und 125 MHz ¹³C-NMR-Spektren von Substanz 41g in DMSO-d₆

Wie im ¹H-NMR-Spektrum fehlen auch im ¹³C-Spektrum (Abb. 3.49) die Signale der Methylestergruppen. Die Verschiebungen der übrigen Kohlenstoffsignale haben sich im Gegensatz zur Vorstufe nicht oder nur sehr wenig geändert. Tab. 3.12 vergleicht die Kohlenstoffsignale der freien Säure 41g mit den Vorstufensignalen.

Tab. 3.12: Vergleich der gemessenen ^{13}C -NMR Verschiebungen der Substanzen 41e-g

Position	δ gefunden [ppm]		
	Amin 41e	HS-Ester 41f	HS freie Säure 41g
C1	128,3	128,2	128,6
C2	130,8	130,7	130,6
C3	123,4	123,4	123,9
C4	135,4	138,0	138,2
C4a	129,1	129,2	130,2
C5	126,5	126,4	126,5
C6	129,3	129,3	130,3
C7	126,0	126,1	126,3
C8	130,7	130,6	130,5
C8a	136,7	136,4	136,3
-COO-	166,5/167,5	166,4/166,8	167,2/167,5
-COOCH ₃	52,91/52,93	52,8/52,9	-
C1'	132,9	132,6	132,5
C2'	113,7	121,8	121,9
C3'	147,2	132,8	133,2
C4'	125,7	135,4	135,4
C5'	130,2	130,8	130,8
C6'	115,6	122,6	122,6
-CH ₃	17,9	18,6	18,8
-HNCO-	166,2	166,1	166,8
-HNCONH-	-	153,4	153,5

Es wurde ein MALDI-MS-Spektrum im negativen Mode aufgenommen. Dieses zeigt neben dem m/z-Verhältnis von 753,1, was $[\text{M}-\text{H}]^-$ (berechnet m/z 753,2) entspricht, ein Verhältnis von 775,1 für $[\text{M}-2\text{H}+\text{Na}]^-$ (berechnet 775,2).

3.3 Synthese der unsymmetrischen Harnstoffe

Hongwiset hat herausgefunden, dass die Symmetrie der Harnstoffe nicht entscheidend ist, um den P2Y₁₁-Rezeptor effektiv inhibieren zu können (Hongwiset 2008). Daher sollten ergänzend unsymmetrische Harnstoffe von beiden Vorstufen der potentesten Antagonisten dargestellt werden. Dazu wurden die Vorstufen 18e und 22e mit Phenylisocyanat in trockenem THF unter Triethylaminkatalyse zum Harnstoff umgesetzt. Anschließend wurde wie üblich mit Lithiumhydroxid-Monohydrat hydrolysiert, um die unsymmetrischen Harnstoffe 18m und 22m zu erhalten (Abb. 3.50).

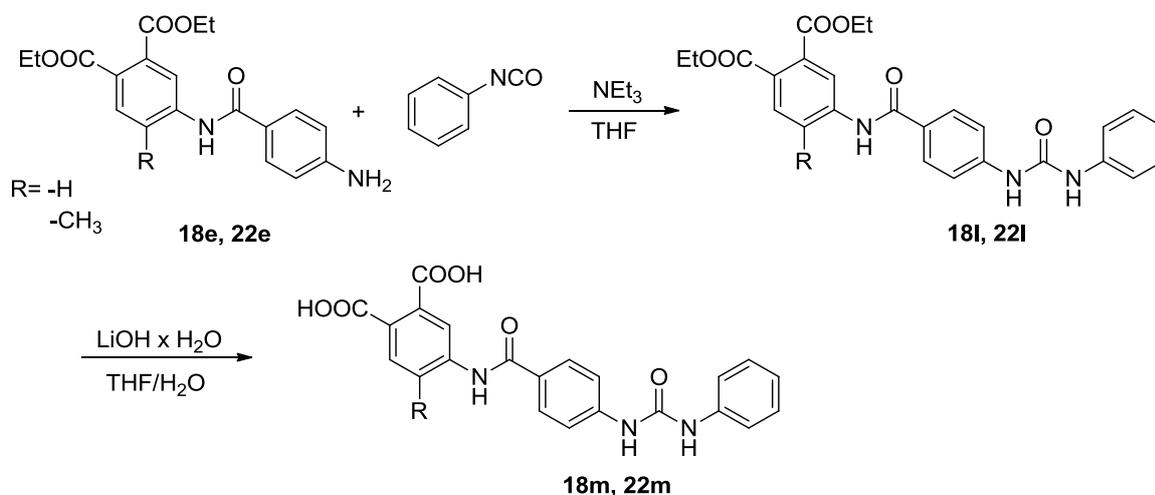


Abb. 3.50: Syntheschema unsymmetrischer Harnstoffe

3.3.1 Darstellung von Diethyl-4-methyl-5-(4-(3-phenylureido)benzamido)-phthalat (22l)

Das Amin 22e wurde mit einem leichten Überschuss von Phenylisocyanat in trockenem THF umgesetzt. Nachdem die Reaktion über mehrere Tage bei RT gerührt hatte, wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer vollständig entfernt und durch Zugabe von Ethylacetat das Produkt 22l mit einer Reinheit von 97,8 % laut HPLC ausgefällt.

Strukturbeweis

Da es sich bei dem entstandenen Harnstoff nicht um ein symmetrisches Molekül handelt, zeigen die beiden Protonen der Harnstoffbrücke im ¹H-NMR-Spektrum verschiedene Resonanzen. Die beiden Singulets erscheinen bei 9,04 und 8,79 ppm, wurden aber nicht weiter zugeordnet. Ebenfalls im tiefsten Feld erscheint das Singulett des Amids bei 9,93 ppm.

Die Signale des hinzugekommenen Phenylrings erscheinen im Gegensatz zu den anderen aromatischen Protonenverschiebungen im höheren Feld. Proton H4“, das

sowohl mit H3“ als auch mit H5“ koppelt ($^3J = 7,2$ Hz), wird bei 7,00 ppm zu einem Triplet aufgespalten. Eine Kopplung über vier Bindungen mit H2“/H6“ ist nicht zu beobachten. Die chemisch äquivalenten H3“ und H5“ erscheinen durch die weitere ortho-Kopplung mit H2“/H6“ ($^3J = 7,9$ ppm) als Pseudotriplett bei 7,30 ppm. Das Dublett der Protonen H2“/H6“ findet sich bei 7,48 ppm, obwohl es als Dublett vom Dublett auf Grund der Kopplung H4“ zu erwarten wäre.

Durch die Reaktion der Aminogruppe zum Harnstoff werden die Signale der Benzamidprotonen ins tiefe Feld verschoben. H3'/H5' zeigen ein Dublett bei 7,96 ppm und koppeln mit H2'/H6' ($^3J = 8,6$ Hz). Das Signal der Protonen H2'/H6' fällt mit dem Signal von H3 zusammen und bildet daher ein Multiplett bei 7,62 ppm.

Das Singulett von H6 erscheint unverändert bei 7,83 ppm, ebenso wie H3. Die Signale der Methylen- und Methylgruppen des Esters und das Signal des Methylrestes erscheinen auch wie vorher bei 4,28 und 1,29 ppm als Multipletts bzw. bei 2,35 ppm als Singulett (Abb. 3.51).

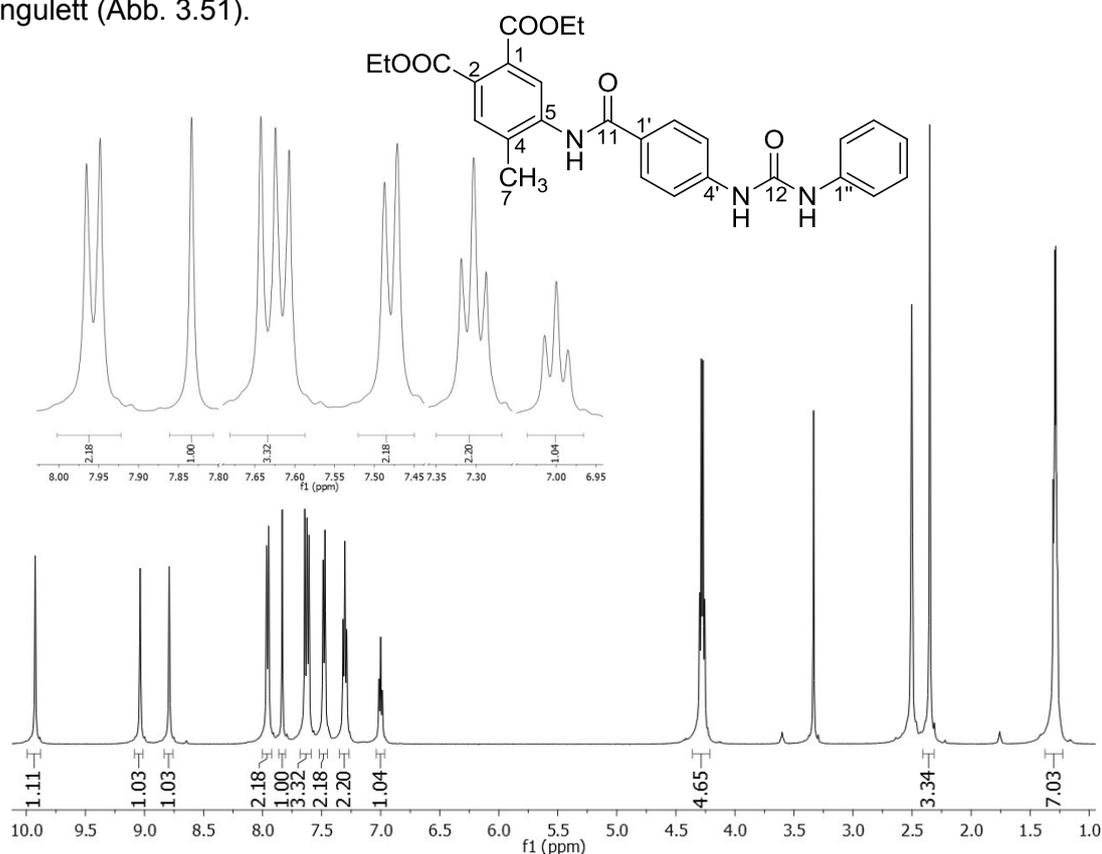


Abb. 3.51: 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Substanz 22l in $\text{DMSO-}d_6$

Die $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale (Abb. 3.52) wurden mittels Inkrementberechnung von ChemDraw zugeordnet und mit den Signalen der Vorstufe 22e und der Zielsubstanz 22m in Tab. 3.13 verglichen.

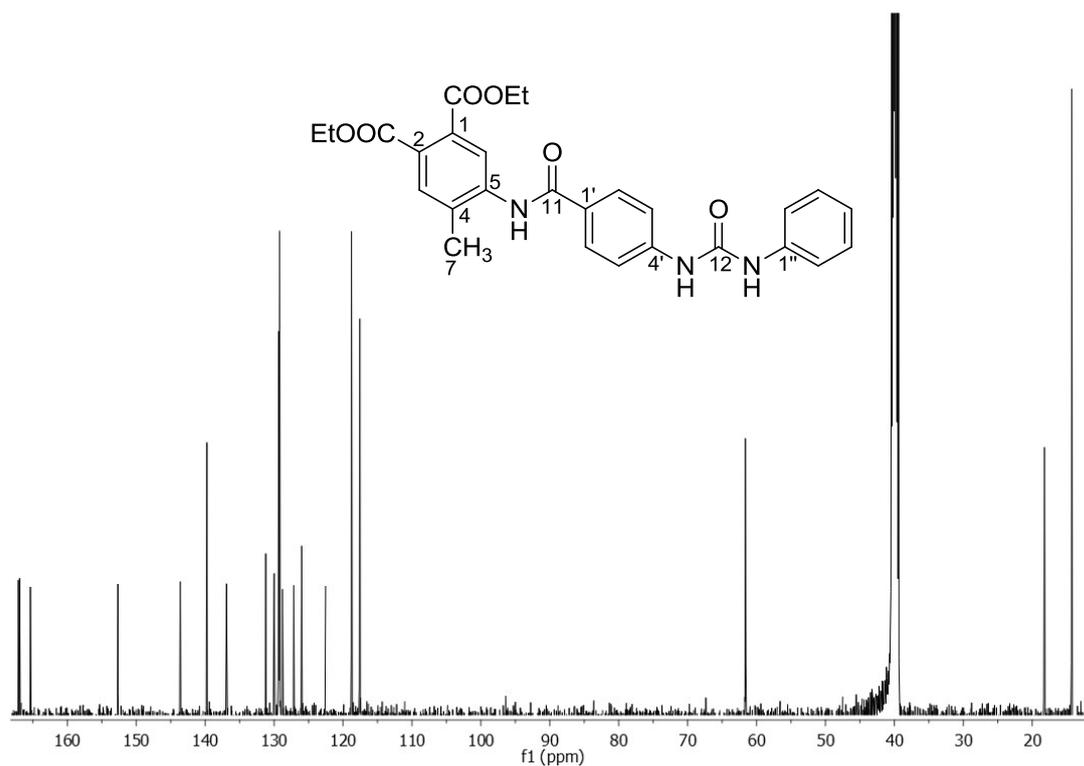


Abb. 3.52: 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektrum von Substanz 22I in $\text{DMSO-}d_6$

Im MALDI-MS-Spektrum (positiver Mode) sind zwei Signale bei m/z 512,1 und 528,1 zu detektieren. Diese entsprechen den berechneten Verhältnissen von m/z 512,2 bzw. 528,2 für $[\text{M}+\text{Na}]^+$ und $[\text{M}+\text{K}]^+$.

3.3.2 Darstellung von 4-Methyl-5-(4-(3-phenylureido)benzamido)phthal-säure (22m)

Die Hydrolyse von 22I erfolgte mittels der Standardmethode durch Lithiumhydroxid. 22m konnte mit einer HPLC-Reinheit von 99,7 % erhalten werden.

Strukturbeweis

Die erfolgreiche Hydrolyse zeigt sich im ^1H -NMR-Spektrum durch das Fehlen der Methylen- und Methylsignale bei 4,28 und 1,29 ppm. Jedoch ist wiederum kein typisches breites Singulett bei ca. 12 ppm der Carbonsäureprotonen zu erkennen.

Die beiden Singulett der Protonen H3 und H6 sind leicht zu 7,60 ppm und 7,76 ppm hin verschoben. Alle anderen Protonen zeigen bei den gleichen Verschiebungen Resonanz wie bei der Vorstufe 22I (Abb. 3.53).

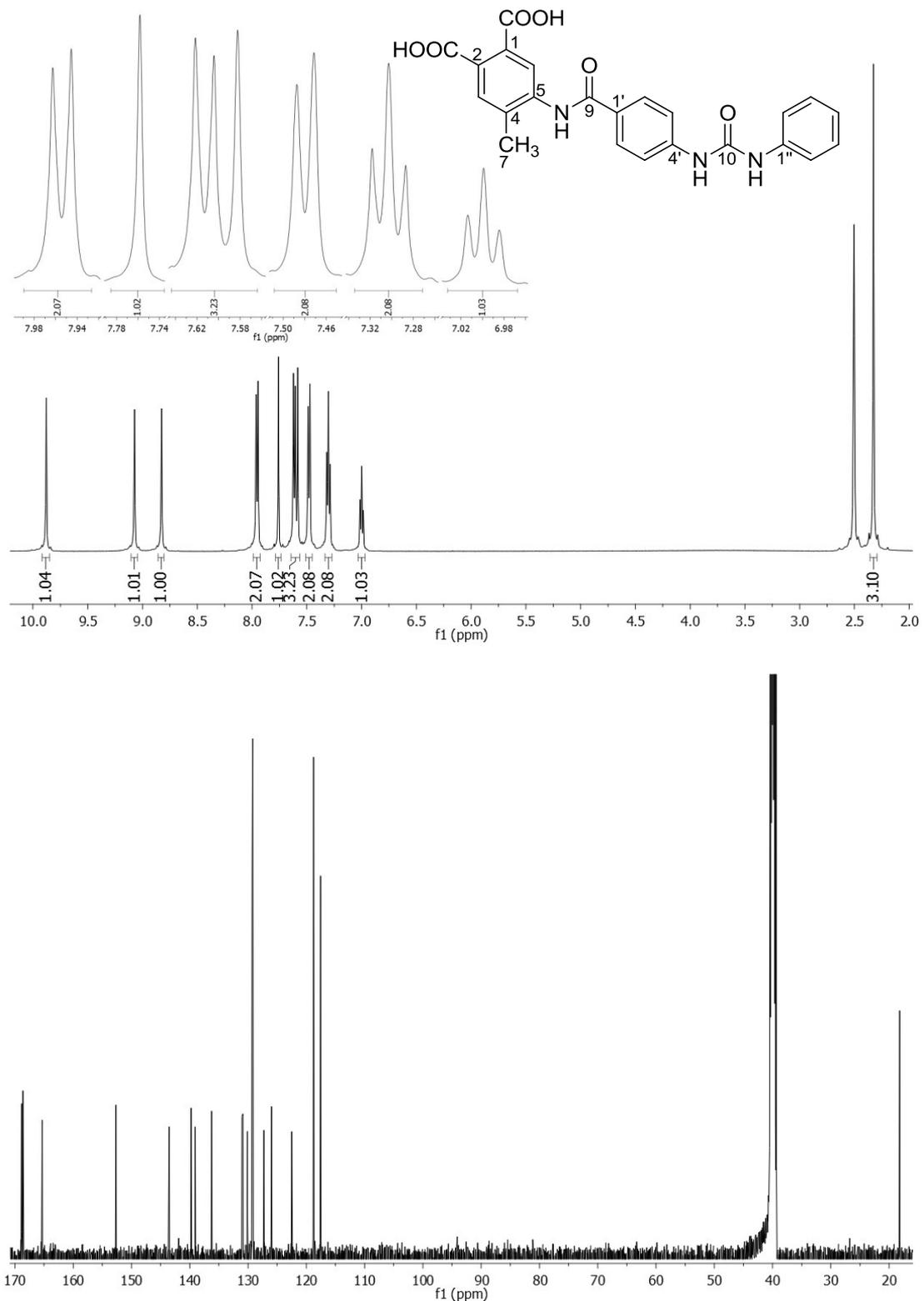


Abb. 3.53: 500 MHz ^1H - und 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektren von Substanz 22m in DMSO- d_6

Im Vergleich zur Vorstufe ergeben sich nur geringe Signalverschiebungen des Methylphenylrings im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 3.53). Die anderen Signale erscheinen wie zuvor (Tab. 3.13). Erwartungsgemäß fehlen die Signale der Methylen- und Methylgruppen der Ester im höchsten Feld.

Tab. 3.13: Vergleich der gemessenen ^{13}C -NMR Verschiebungen der Substanzen 22e und 22l-m

Position	δ gefunden [ppm]		
	Amin 22e	HS-Ester 22l	HS freie Säure 22m
C1	128,1	128,8	131,0
C2	131,1	131,2	130,1
C3	125,5	126,0	130,9
C4	140,3	139,8	136,3
C5	136,3	136,9	139,1
C6	130,1	130,0	126,0
-CH ₃	18,2	18,2	18,2
-COO-	167,06/167,08	166,9/167,1	168,6/168,8
-CH ₂ CH ₃	61,6/61,5	61,58/61,64	-
-CH ₂ CH ₃	14,3	14,3	-
-HNCO-	165,6	165,3	165,3
C1'	120,5	127,2	127,3
C2'/C6'	129,9	118,8	118,8
C3'/C5'	112,9	129,2	129,2
C4'	152,9	143,6	143,5
C1''	-	139,8	139,8
C2''/C6''	-	117,6	117,6
C3''/C5''	-	129,3	129,3
C4''	-	122,5	122,5
-HNCONH-	-	152,7	152,7

Das theoretische m/z-Verhältnis für $[\text{M}-\text{H}]^-$ entspricht 432,1 und findet sich im MALDI-MS-Spektrum im negativen Mode bei m/z 432,0 wieder.

3.4 Synthese der Diamide

Es konnte gezeigt werden, dass für die Wirkung am Rezeptor keine Symmetrie der Harnstoffderivate notwendig ist. Um zu evaluieren, ob für die Wirkung am Rezeptor die Harnstoffstruktur essentiell ist, wurde diese gegen eine weitere Amidgruppe ausgetauscht. Dazu wurden die entsprechenden Aminovorstufen (18e, 22e) der beiden potentesten Antagonisten jeweils wie zuvor beschrieben mit Benzoylchlorid in Toluol umgesetzt und anschließend zu 18o bzw. 22o hydrolysiert. Diskutiert werden hier die Strukturen 22n-o (Abb. 3.54).

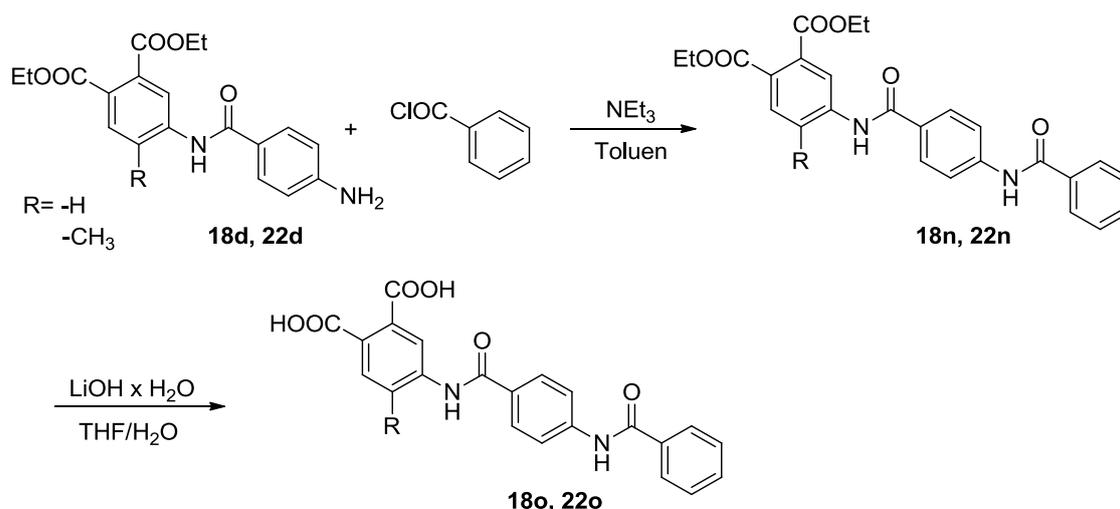


Abb. 3.54: Syntheschema zur Darstellung der Diamide

3.4.1 Darstellung von Diethyl-4-(4-benzamidobenzamido)-5-methylphthalat (22n)

Die Umsetzung der Vorstufe 22d mit Benzoylchlorid ergab nach entsprechender Reinigung das Diamid 22n mit einer Reinheit laut HPLC von 99,2 %.

Strukturbeweis

Durch die Umsetzung entfällt im ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 3.55) das Singulett der Aminofunktion bei 5,82 ppm. Als neues Signal kommt das Singulett der neu entstandenen Amidbrücke hinzu. Die beiden Amide zeigen bei 10,55 und 10,05 ppm Resonanz.

Bei 8,00 ppm werden H2''/H6'' zusammen mit H2'/H6' und H3'/H5' zu einem Multiplett aufgespalten. Die mit H2''/H6'' koppelnden H3''/H5'' zeigen wie bei 22l/m als Pseudotriplett bei 7,56 ppm mit einer Kopplungskonstante von ³J = 7,4 Hz Resonanz. Das Signal des Protons H4'', welches ebenfalls mit H3''/H5'' koppelt, erscheint zusammen mit H6 und daher als Multiplett bei 7,63 ppm. H3 zeigt sich wieder als Singulett bei 7,84 ppm im Spektrum.

Ähnlich wie zuvor findet sich der toluenische Methylrest bei 2,36 ppm als Singulett wieder. Die Signale der Methylen- und Methylgruppe der Ester zeigen Resonanz bei 4,28 ppm und bei 1,29 ppm als Quartett und als überlagerte Triplets.

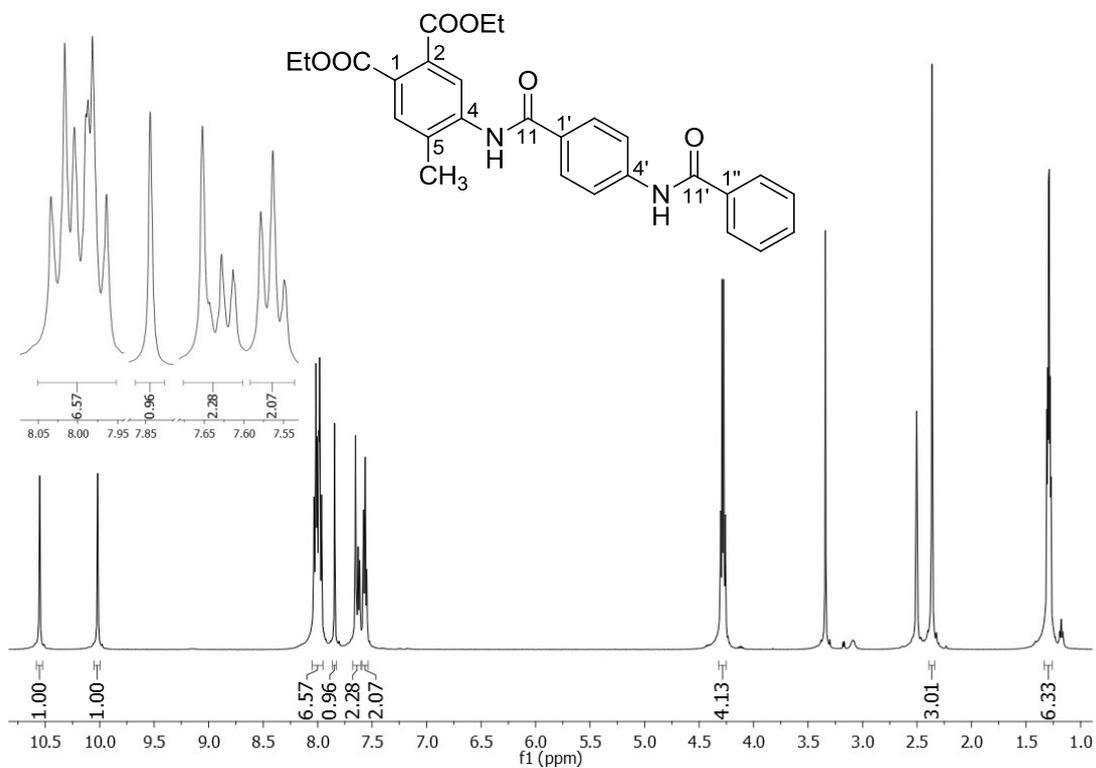


Abb. 3.55: 500 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Substanz 22n in $\text{DMSO-}d_6$

Die $^{13}\text{C-NMR}$ -Signale (Abb. 3.56) wurden mittels ChemDraw zugeordnet und mit den Signalen der Vorstufe 22e und der Zielsubstanz 22o in Tab. 3.14 (siehe 3.4.2) verglichen.

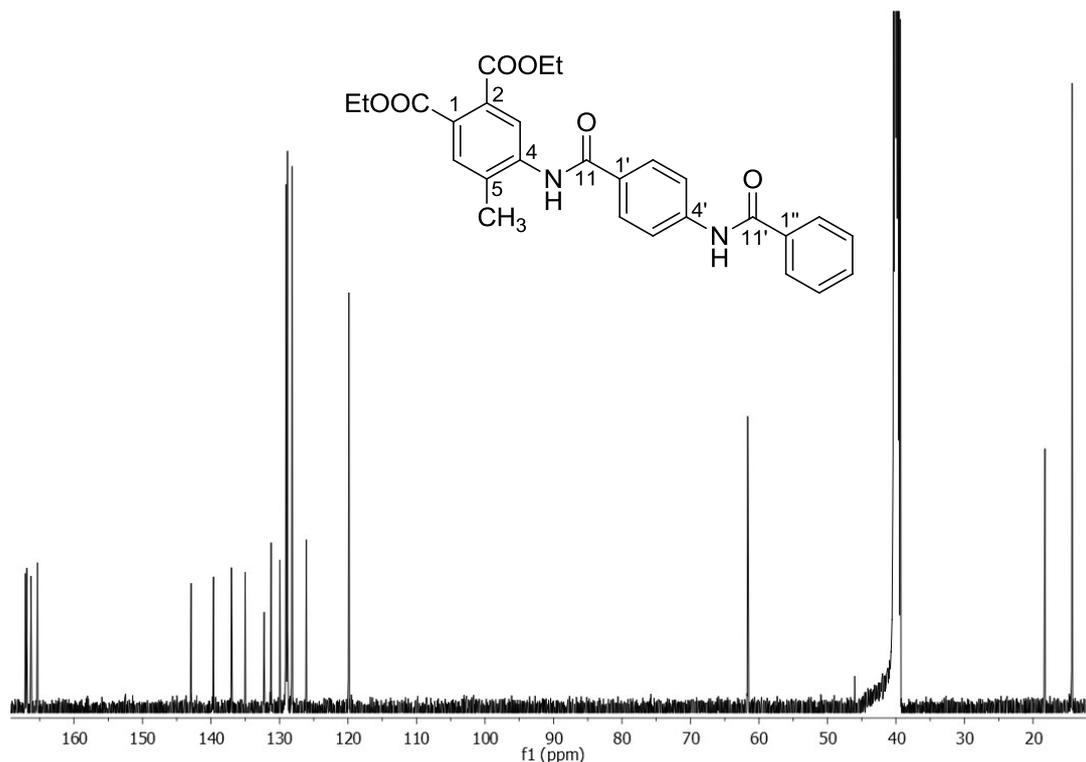


Abb. 3.56: 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektrum von Substanz 22n in $\text{DMSO-}d_6$

Im ESI-MS-Spektrum, das im positiven Mode aufgenommen wurde, findet sich das theoretisch berechnete m/z -Verhältnis für $[\text{M}+\text{H}]^+$ von 457,2 bei m/z 457,1 wieder.

3.4.2 Darstellung von 4-(4-Benzamidobenzamido)-5-methylphthalsäure (22o)

Die Substanz 22o konnte mit einer HPLC-Reinheit von 100,0 % durch die zuvor beschriebene Hydrolyse mit Lithiumhydroxid erhalten werden.

Strukturbeweis

Im ^1H -NMR-Spektrum sind die Signale der Methylen- und Methylgruppe nicht mehr präsent. Die Hydrolyse war also erfolgreich. Die Carboxylprotonen sind auch hier nicht sichtbar.

Die restlichen Protonen sind bis auf H3 bei 7,78 ppm und H6 bei 7,62 ppm, dessen Signal zusammen mit dem von H4'' erscheint, bei nahezu den gleichen Verschiebungen wie in der Vorstufe 22n wiederzufinden (Abb. 3.57).

Da sich die Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 3.57) nicht markant von der veresterten Vorstufe 22n unterscheiden, wurden sie zusammen mit dem Amin 22e in Tab. 3.14 gegenübergestellt; die Signale der Methylen- und Methylkohlenstoffe der vorherigen Esterfunktionen fehlen.

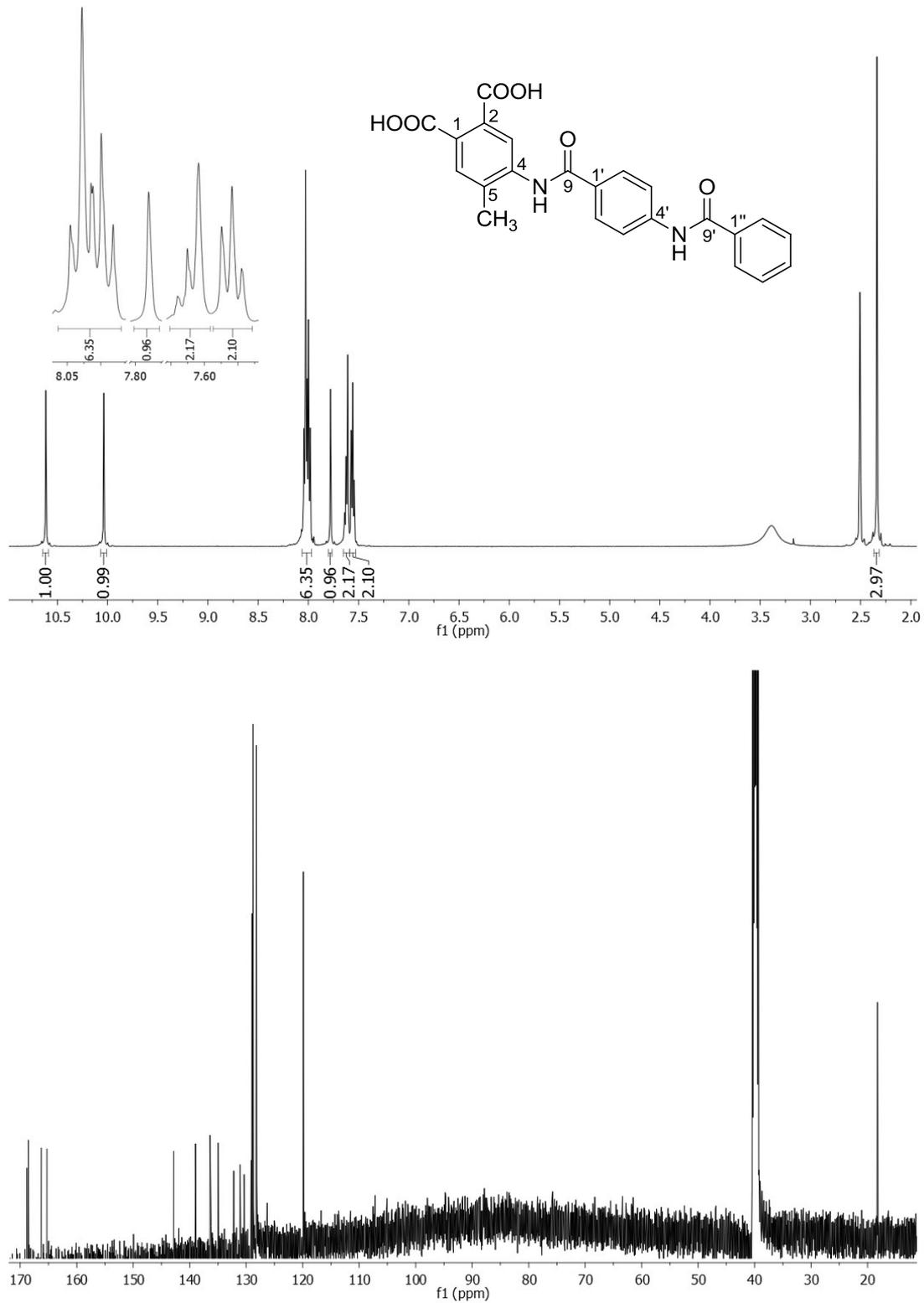


Abb. 3.57: 500 MHz ^1H - und 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektren von Substanz 22o in $\text{DMSO-}d_6$

Tab. 3.14: Vergleich der gemessenen ^{13}C -NMR Verschiebungen der Substanzen 22e und 22n-o

Position	δ gefunden [ppm]		
	Amin 22e	Diamid-Ester 22n	Diamid freie Säure 22o
C1	128,1	128,2	128,8
C2	131,1	131,2	131,1
C3	125,5	126,1	128,2
C4	140,3	139,6	139,0
C5	136,3	137,0	136,4
C6	130,1	130,0	130,4
-CH ₃	18,2	18,3	18,3
-COO-	167,06/167,08	166,9/167,1	168,6/168,8
-CH ₂ CH ₃	61,6/61,5	61,6/61,7	-
-CH ₂ CH ₃	14,3	14,3	-
-HNCO-/HNCO-	165,6	165,3/166,3	165,3/166,3
C1'	120,5	128,9	129,1
C2'/C6'	129,9	129,0	129,0
C3'/C5'	112,9	119,9	119,9
C4'	152,9	142,9	142,8
C1''	-	135,0	135,0
C2''/C6''	-	128,2	128,2
C3''/C5''	-	128,8	129,0
C4''	-	132,2	132,2

Von 22o wurde ein ESI-MS-Spektrum im negativen Mode aufgenommen. Das detektierte Signal bei m/z von 417,1 stimmt genau mit $[\text{M}-\text{H}]^-$ übereinstimmt.

3.5 Hydrolyse der Vorstufen

Um zu überprüfen, ob die Amino- und Nitrovorstufe der potentesten Antagonisten ebenfalls eine Aktivität am Rezeptor zeigen, wurden diese jeweils auf die beschriebene Weise hydrolysiert (Abb. 3.58). Die Strukturbeweise erfolgen anhand von 22p und 22q.

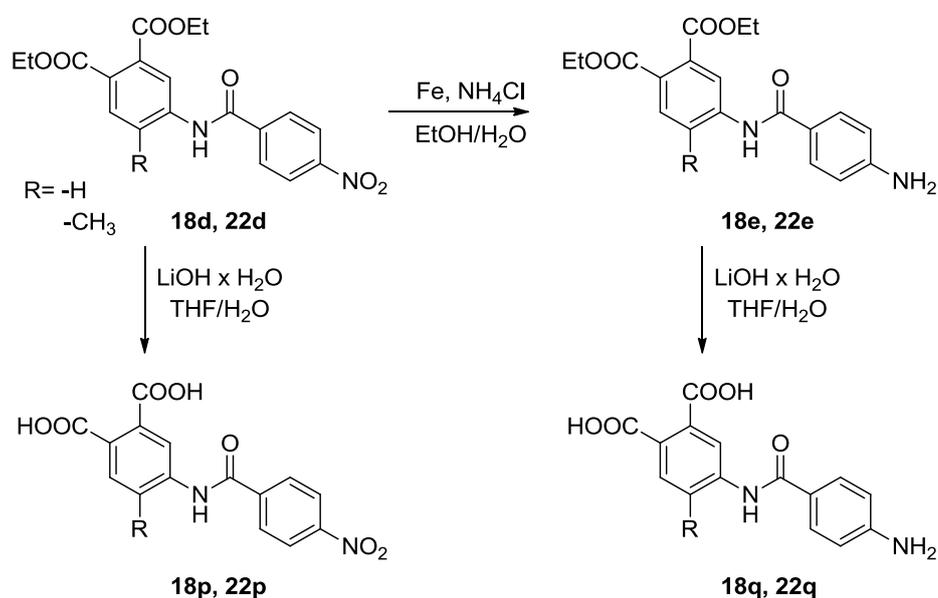


Abb. 3.58: Syntheschema zur Hydrolyse der Vorstufen zu 18/22g

3.5.1 Darstellung von 4-Methyl-5-(4-nitrobenzamido)phthalsäure (22p)

Die Nitrovorstufe zu 22g wurde analog zu den anderen beschriebenen Hydrolysen mit Lithiumhydroxid in THF verseift, um aus 22d schließlich 22p mit einer Reinheit laut HPLC von 96,3 % zu erhalten.

Strukturbeweis

Die erfolgreiche Hydrolyse zeigt sich im Gegensatz zu den meisten Harnstoffderivaten anhand des breiten Singuletts im ¹H-NMR-Spektrum bei 13,11 ppm, was durch die Protonen der freien Säure hervorgerufen wird. Abgesehen vom Singulett der toluenischen Methylgruppe bei 2,34 ppm finden sich keine Signale mehr im Hochfeld. Der Ester ist also vollständig gespalten worden.

Durch die Reaktion verschieben sich die Singuletts der beiden Protonen H3 und H6 leicht in Richtung Hochfeld auf 7,77 bzw. 7,61 ppm. Ebenso verhält es sich mit dem Singulett des Amidprotons, das zu 10,40 ppm verschoben wird (Abb. 3.59).

Die Signale des Nitrobenzamidorestes bleiben unberührt und zeigen bei 8,39 ppm (H3'/H5') und 8,22 ppm (H2'/H6') Resonanz mit einer Kopplungskonstante von ³J = 8,6 Hz.

Analog verhält es sich im ^{13}C -NMR-Spektrum (Abb. 3.59). Die Signale der Methylen- und Methylkohlenstoffe im hohen Feld fehlen. Es findet sich nur das Signal des Methylrestes bei 18,2 ppm. Die Signale des Benzamidorestes verschieben sich nicht, die Signale des Phenylrings hingegen leicht. C1' wird etwas weiter ins Hochfeld auf 136,7 ppm verschoben, während C1 und C6 im tieferen Feld bei 130,9 ppm bzw. 131,0 ppm erscheinen. In Tab. 3.15 (siehe 3.5.2) finden sich die chemischen Verschiebungen verglichen mit den Vorstufen 22d und 22e zusammen mit dem ebenfalls hydrolysierten Amin 22q.

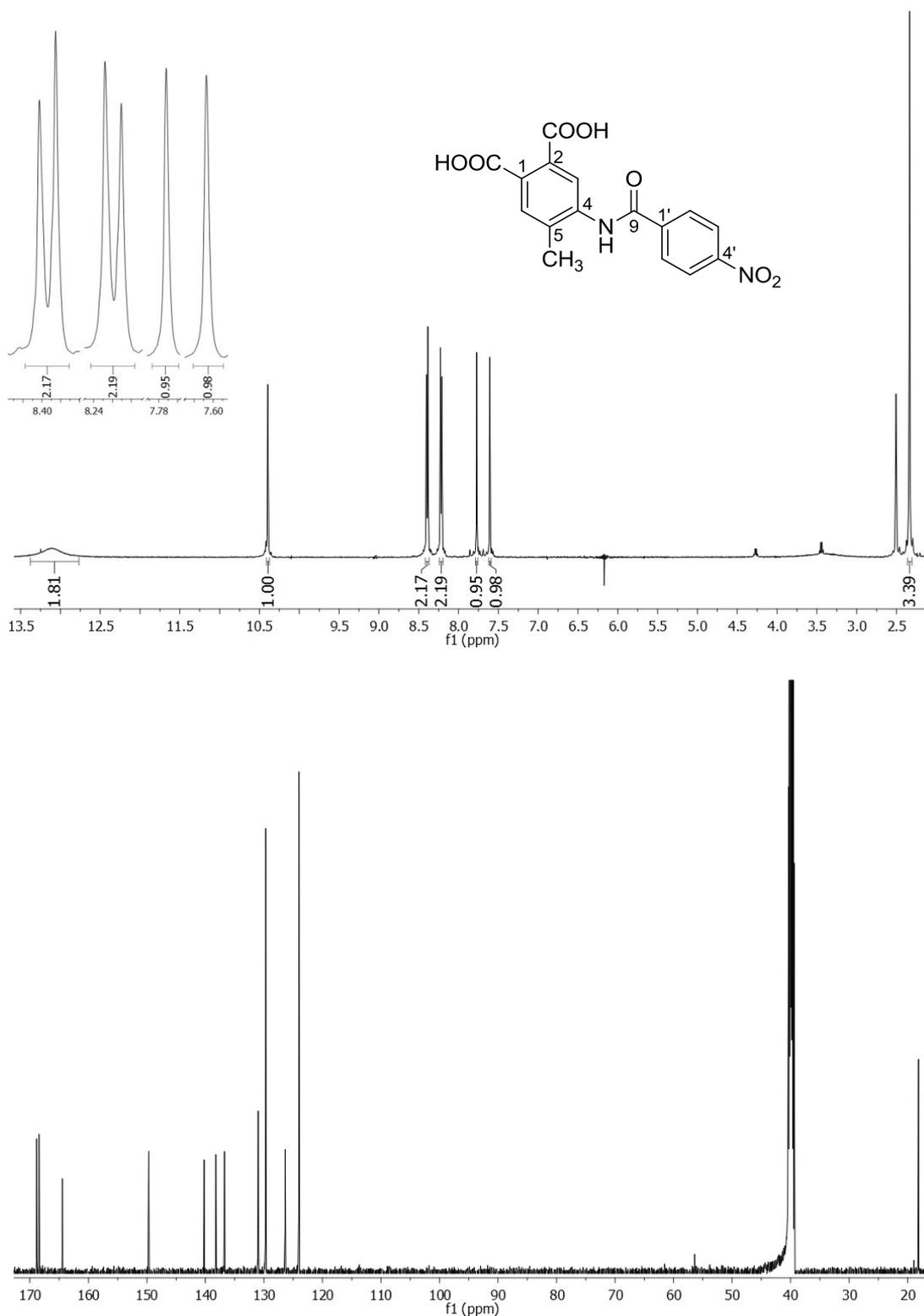


Abb. 3.59: 500 MHz ¹H- und 125 MHz ¹³C-NMR-Spektren von Substanz 22p in DMSO-d₆

Das m/z Verhältnis von 343,0 findet sich im ESI-MS-Spektrum, das im negativen Mode aufgenommen wurde. Dies kann als [M-H]⁻ (berechnet 343,1) interpretiert werden.

3.5.2 Darstellung von 4-(4-Aminobenzamido)-5-methylphthalsäure (22q)

Ebenso wie 22p wurde 22q aus der entsprechenden Estervorstufe hergestellt. Es ergab sich laut HPLC eine Reinheit von 98,5 %.

Strukturbeweis

Die Signale der Methylen- und Methylgruppe der Ester im Hochfeld fehlen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum. Es findet sich nur das Singulett des Methylrestes bei 2,30 ppm. Aber auch die Signale der freien Carbonsäure und der Aminofunktion fehlen.

Die Verschiebungen der Protonen am Aminobenzamidoring bleiben von der Hydrolyse unberührt. Bei 7,73 ppm erscheint das Dublett der Protonen H2'/H6' zusammen mit dem Singulett von H3, welches im Vergleich zur Vorstufe etwas hochfeldverschoben ist. H3'/H5' zeigen Resonanz wie zuvor bei 6,62 ppm mit einer Kopplungskonstante von $^3J = 8,6$ Hz. Das Singulett des Protons H6 ist ebenso wie H3 leicht ins hohe Feld verschoben auf 7,56 ppm. Das Amidproton zeigt sich in Form eines Singuletts fast wie zuvor bei 9,52 ppm (Abb. 3.60).

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren (Abb. 3.60) fehlen erwartungsgemäß die Signale der Estergruppe. Die Signale der beiden Carboxylkohlenstoffe liegen bei 168,77 und 168,83 ppm und auch die Verschiebung des mit der Aminogruppe substituierten Kohlenstoffs C4' verbleibt bei 152,6 ppm. Beide Gruppen sind also vorhanden. Die anderen Signale erscheinen ähnlich wie zuvor und werden in Tab. 3.15 mit der Vorstufe 22e sowie mit 22d und 22p verglichen. Nur die Signale der Kohlenstoffe C1, C4 und C5 werden signifikant ins Tieffeld auf 129,4 ppm, 139,6 ppm bzw. 135,7 ppm verschoben.

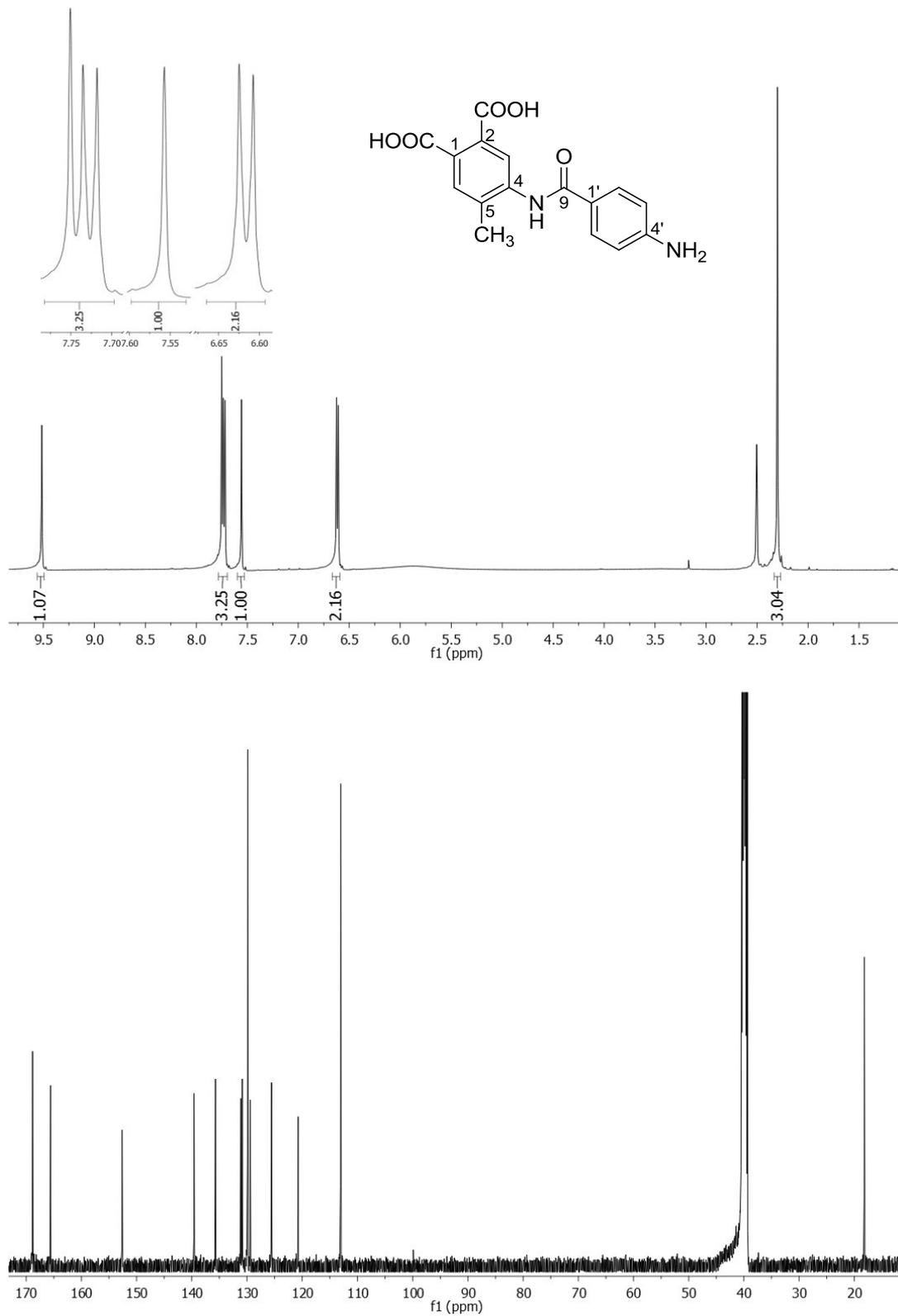


Abb. 3.60: 500 MHz ^1H - und 125 MHz ^{13}C -NMR-Spektren von Substanz 22q in $\text{DMSO-}d_6$

Tab. 3.15: Vergleich der gemessenen ^{13}C -NMR Verschiebungen der Substanzen 22p und 22q mit den jeweiligen Vorstufen 22d bzw. 22e

Position	δ gefunden [ppm]			
	Nitro-Ester 22d	Nitro Säure 22p	Amin-Ester 22e	Amin Säure 22q
C1	129,6	130,9	128,1	129,4
C2	131,3	131,0	131,1	131,1
C3	126,5	126,4	125,5	125,6
C4	140,1	140,2	140,3	139,6
C5	138,9	138,2	136,3	135,7
C6	129,9	131,0	130,1	130,9
-CH ₃	18,2	18,2	18,2	18,2
-COO-	166,7/167,1	168,4/168,8	167,06/167,08	168,77/168,83
-CH ₂ CH ₃	61,66/61,70	-	61,6/61,5	-
-CH ₂ CH ₃	14,3	-	14,3	-
-HNCO-	164,5	164,5	165,6	165,6
C1'	137,5	136,7	120,5	120,7
C2'/C6'	129,8	129,7	129,9	129,9
C3'/C5'	124,0	124,0	112,9	113,0
C4'	149,7	149,7	152,9	152,6

Es wurde ein ESI-MS-Spektrum im negativen Mode aufgenommen. Es ergibt sich ein Signal bei m/z 313,0. Dies entspricht dem theoretischen Verhältnis von 313,1 für $[\text{M}-\text{H}]^-$.

4 Pharmakologischer Teil

4.1 Evaluation des Calciumassays

Die synthetisierten Substanzen wurden auf agonistische und antagonistische Aktivität am P2Y₁₁-Rezeptor getestet. Als Messsignal wurde die intrazelluläre Calciumionenausschüttung in einem fluoreszenzbasierten funktionellen Calciumassay verwendet (Lin et al. 1999; Kassack et al. 2002). Nach Rezeptoraktivierung wird über das G_q-Protein und über die nachgeschaltete Phospholipase C eine intrazelluläre Calciumionenausschüttung induziert. Der eingesetzte calciumsensitive Fluoreszenzfarbstoff Oregon Green® BAPTA-1, AM komplexiert die Calciumionen, was zu einem Anstieg der Fluoreszenz führt. Um auf agonistische Aktivität zu testen, wurden 1321N1 Astrozytomzellen, die den P2Y₁₁-Rezeptor stabil exprimieren (1321N1-P2Y₁₁GU), mit dem Fluoreszenzfarbstoff vorinkubiert. Anschließend wurden die zu testenden Substanzen zu den Zellen injiziert und der Anstieg der Fluoreszenz gemessen. Der Anstieg der Fluoreszenz ist direkt proportional zur Änderung der intrazellulären Calciumionenkonzentration (Kassack et al. 2002). Zur Testung der antagonistischen Aktivität wurden die Zellen zuerst mit dem Farbstoff inkubiert und anschließend mit den Testsubstanzen. Dann wurde der Standardagonist ATP zu den Zellen injiziert und die Fluoreszenzänderung vermessen. Ein Antagonist inhibiert die Calciumausschüttung und damit den Anstieg der Fluoreszenz. Für detaillierte Angaben zur Messung und Auswertung der Signale vergl. 9.2.

Um den Calciumassay für diese Arbeit zu evaluieren, wurden zum Einen ATP, der Standardagonist des P2Y₁₁-Rezeptors und zum Anderen die Standardantagonisten NF157 und NF340 vermessen. Die ermittelten Ergebnisse wurden mit literaturbekannten Werten verglichen. Im Verlauf der Arbeit kam es zu Schwankungen des ermittelten EC₅₀-Wertes von ATP an 1321N1-P2Y₁₁GU durch den Wechsels der FKS-Charge am 04.01.2011 (Abb. 4.1).

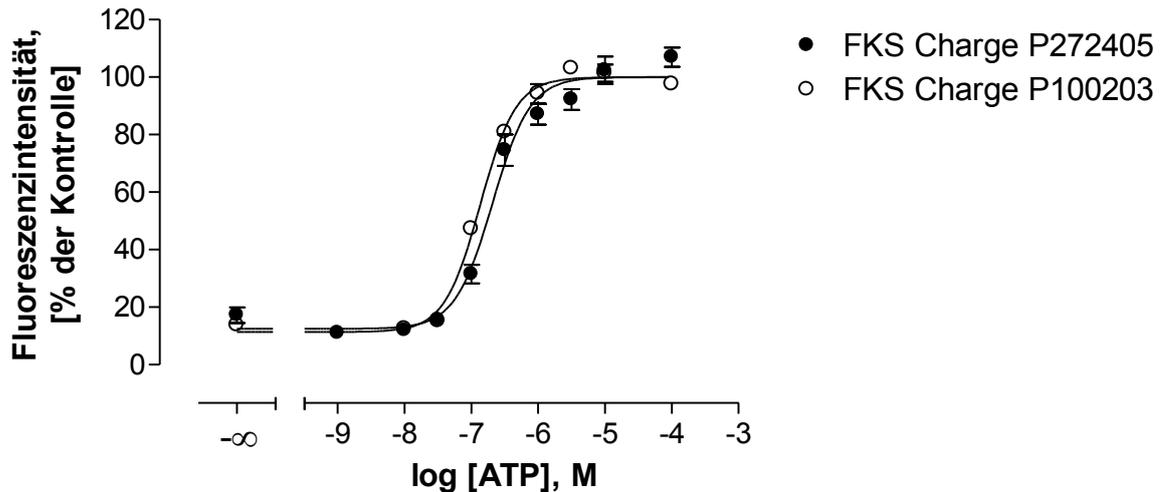


Abb. 4.1: Konzentrationseffektkurven des Standardagonisten ATP am P2Y₁₁-Rezeptor, rekombinant exprimiert in 1321N1-Zellen, mit ursprünglicher FKS-Charge P272405 (EC₅₀ = 207 nM; Hillslope = 1,545 ± 0,08; n = 10) und neuer Charge P100203 (EC₅₀ = 136 nM; Hillslope = 1,621 ± 0,04 (MW ± SEM); n = 15). „[% der Kontrolle]“: prozentualer Anteil der durch Stimulation mit 10 μM ATP maximal erreichten Antwort. Datenpunkte entsprechen den Mittelwerten ± Standardfehler.

Die EC₅₀-Werte liegen vor und nach Chargenwechsel in der Größenordnung der Literatur beschriebenen Daten (Ullmann et al. 2005; Hongwiset 2008; Meis 2008) (Tab. 4.1). Die ermittelten K_i-Werte der Antagonisten wurden durch die Schwankung ebenfalls nicht beeinflusst (siehe Tab. 4.2).

Tab. 4.1: EC₅₀-Werte des Standardagonisten ATP am stabil in 1321N1-Zellen exprimierten P2Y₁₁-Rezeptor in Abhängigkeit vom verwendeten FKS und EC₅₀-Werte der Literatur

FKS Charge	ermittelt		Literatur [nM]
	EC ₅₀ [nM]	pEC ₅₀ ± SEM	
Charge P272405	207 (n = 10)	6,68 ± 0,02	214 (Meis 2008) 204 (Hongwiset 2008)
Charge P100203	136 (n = 15)	6,87 ± 0,01	174 (Ullmann et al. 2005)

Zur Untersuchung der Antagonisten wurde jeweils ca. die fünffache EC₅₀-Konzentration des Standardagonisten ATP eingesetzt. Daher wurde mit der ursprünglichen Charge P272405 eine Konzentration von 1 μM eingesetzt und mit der neuen Charge P100203 eine Konzentration von 650 nM. Vom eingesetzten Standardantagonist NF157 wurde eine Konzentrationsinhibitionskurve erstellt. Weiterhin wurde der bisher potenteste Antagonist NF340, der 1,5fach potenter ist als NF157, getestet (Abb. 4.2).

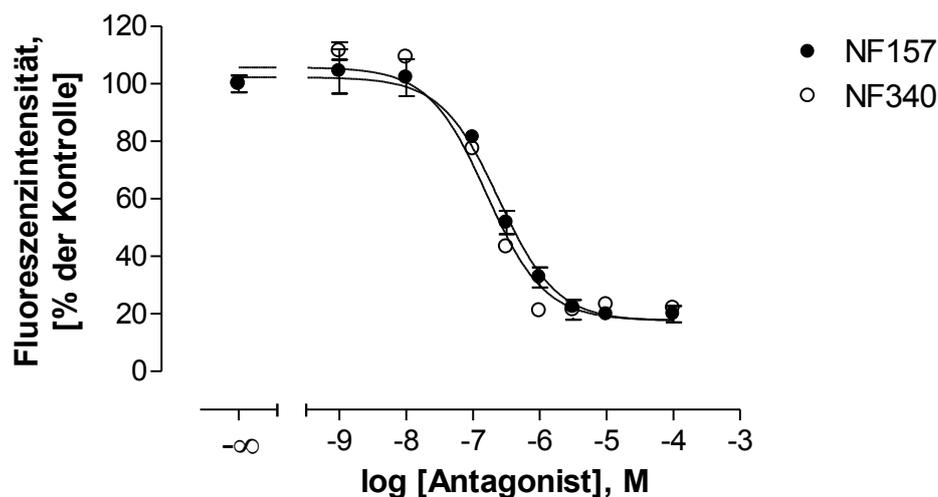


Abb. 4.2: Konzentrationsabhängige Inhibition der durch ATP (fünffache EC_{50}) hervorgerufenen Calciumantwort durch NF157 und NF340. „[% der Kontrolle]“: prozentualer Anteil der durch Stimulation mit $1 \mu\text{M}$ ATP maximal erreichten Antwort. NF157: $pIC_{50} = 6,62 \pm 0,08$; $pK_{i \text{ app.}} = 7,39 \pm 0,08$ (MW \pm SEM; $n = 4$); NF340: $pIC_{50} = 6,80 \pm 0,07$; $pK_{i \text{ app.}} = 7,57 \pm 0,07$ ($n = 3$). Die Hillslopes sind nicht signifikant verschieden von eins.

Die ermittelten Ergebnisse sind in Tab. 4.2 den Literaturwerten gegenübergestellt. Hongwiset und Meis konnten für NF340 etwas höhere app. pK_i -Werte als in dieser Arbeit bestimmen. Daher erscheint bei Hongwiset der Unterschied in der Potenz der beiden Substanzen noch größer. Für NF157 konnten hingegen annähernd gleiche Potenzen ermittelt werden (Hongwiset 2008; Meis et al. 2010).

Tab. 4.2: Vergleich der ermittelten apparenten pK_i -Werte mit den beschriebenen Werten der Literatur

	ermittelt			Literatur
	IC_{50}	$pK_{i \text{ app.}} \pm \text{SEM}$	K_i	$pK_{i \text{ app.}} \pm \text{SEM}$
NF157	243 nM ($n = 4$)	$7,39 \pm 0,08$	40 nM	$7,33 \pm 0,12$ (Hongwiset 2008) $7,35 \pm 0,06$ (Ullmann et al. 2005)
NF340	159 nM ($n = 3$)	$7,57 \pm 0,07$	27 nM	$7,80 \pm 0,15$ (Hongwiset 2008) $7,71 \pm 0,07$ (Meis et al. 2010)

Der Assay zeigte für den Standardagonisten ATP sowie die Standardantagonisten NF157 und NF340 reproduzierbare Daten, die im Bereich der Literaturwerte lagen. Das Testsystem zeigte sich daher als robust.

4.2 Pharmakologische Ergebnisse der synthetisierten Substanzen

Insgesamt wurden 54 Substanzen auf ihre agonistische und antagonistische Aktivität am P2Y₁₁-Rezeptor getestet. Diese Substanzen können grob in Di- und Tetracarbonsäuren eingeteilt werden. Die weitere Unterteilung kann anhand der verwendeten Precursor vorgenommen werden, einer aromatischen (Di)Carbonsäure mit einer Amino- oder Nitrofunktion und unter Umständen einem weiterem Rest (vergl. 3.1). Diese wurden dann mit einem der vier in Abb. 4.3 aufgeführten Nitrobenzoylchloriden umgesetzt. Es wurden also sowohl die Carbonsäureprecursor als auch die Precursor für die Linkerregion variiert.

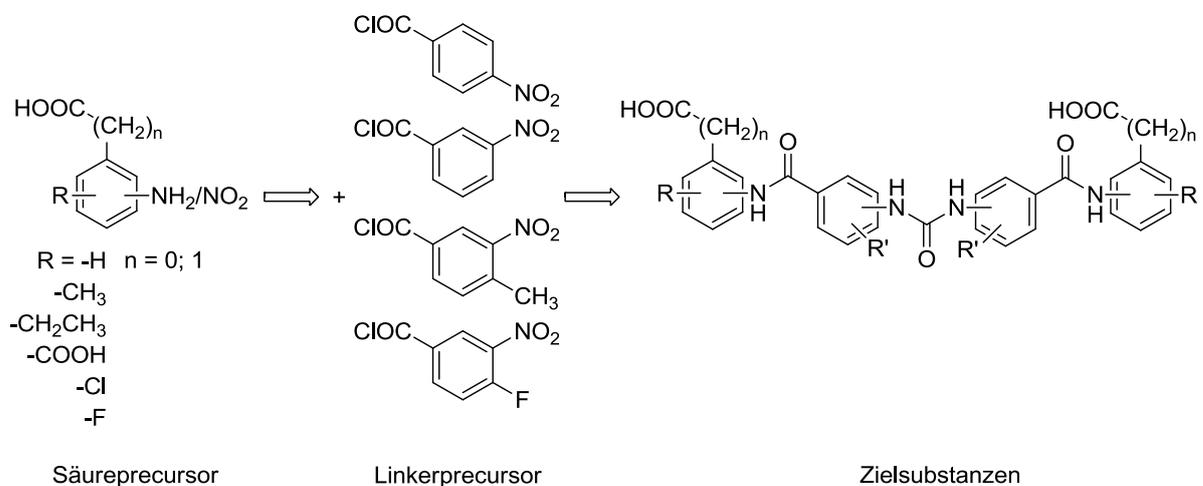


Abb. 4.3: Ausgangs- und Zielsubstanzen der Synthese

4.2.1 Agonistscreening am P2Y₁₁-Rezeptor

Alle Testsubstanzen wurden am P2Y₁₁-Rezeptor auf ihre agonistische Aktivität untersucht. 19 Substanzen zeigten im Grobscreening bei 100 µM eine prozentuale Antwort von >40 % der Kontrolle. Bei 10 µM zeigte keine Substanz eine prozentuale Antwort >20 % der Kontrolle (siehe Tab., Anhang A1). Die Substanzen 20g und 31g wiesen zwar bei 100 µM eine prozentuale Antwort von 94,7 bzw. 101,0 % auf, aber bei 10 µM nur noch eine Antwort von 18,6 bzw. 0 %. Daher wurden die Substanzen nicht weiter auf agonistische Aktivität untersucht.

4.2.2 meta-Verknüpfte symmetrische Harnstoffderivate und ihre antagonistische Aktivität am P2Y₁₁-Rezeptor

Zuerst wurde die Ausgangssubstanz 1g (NF053) am P2Y₁₁-Rezeptor auf ihre antagonistische Aktivität getestet. NF053 wurde bereits von Meis auf antagonistische Aktivität hin untersucht (Meis 2008). Wie sich im Nachhinein durch HPLC-Analyse herausstellte, hatte die von Meis eingesetzte Substanz nur eine Reinheit von 31,9 %. Abb. 4.4 zeigt die Konzentrationsinhibitionskurve des neu synthetisierten 1g. Alle in dieser Arbeit gezeigten Daten von 1g, wurden mit der neu synthetisierten Substanz erhoben. Die Originalsubstanz wird in der Arbeit ausschließlich als NF053 bezeichnet.

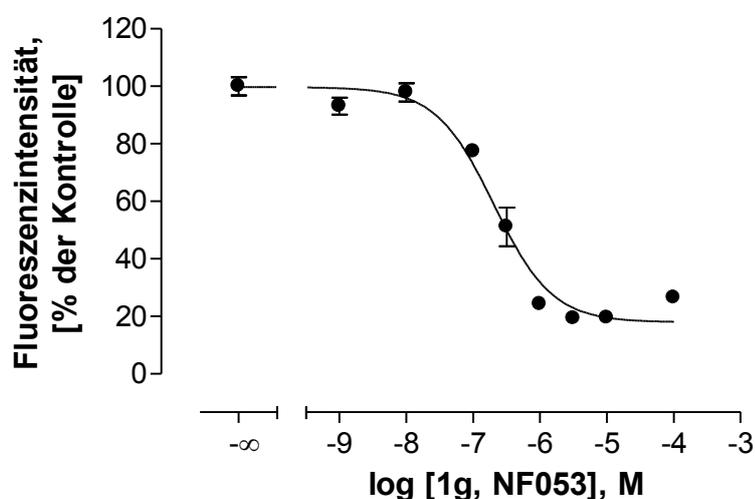


Abb. 4.4: Konzentrationsinhibitionskurve von 1g (NF053) am P2Y₁₁-Rezeptor. „[% der Kontrolle]“: prozentualer Anteil der durch Stimulation mit 1 μ M ATP maximal erreichten Antwort. App. pK_i [1g] = $7,46 \pm 0,07$ (MW \pm SEM; n = 4). Die Steigung ist nicht signifikant verschieden von eins.

Für 1g konnte ein K_i von 35 nM bestimmt werden. Damit ist die Potenz doppelt so hoch wie von Meis mit der unsaubereren Substanz ermittelt (K_i = 69 nM). 1g (NF053) hat somit eine Potenz, die nur geringfügig unter der von NF340 liegt. Symmetrische Harnstoffe mit Carbonsäurefunktionen sind grundsätzlich in der Lage, den Rezeptor effektiv zu blockieren.

Um zu evaluieren, ob die para-Verknüpfung in 1g (NF053) oder eventuell eine meta-Verknüpfung mit oder ohne Methyl- oder Fluorsubstituent in para-Position eine höhere Potenz zeigt, wurden 2-4g synthetisiert und getestet. 2g (NF055) und 3g (NF052) entstammen ebenso wie 1g ursprünglich der Substanzbibliothek von Prof. Nickel. Da die Substanzen aber gleichermaßen eine unzureichende Reinheit aufwiesen und keine analytischen Daten vorlagen, wurden diese ebenfalls neu synthetisiert. NF055 wurde im Gegensatz zu NF052 ebenfalls von Meis getestet. Für das unreine NF055 konnte Meis

bei 10 μM nur eine Inhibition des Kontrollsignals um 15,8 % ermitteln. Es wurde kein K_i -Wert bestimmt (Meis 2008). Tab. 4.3 zeigt die ermittelten IC_{50} -, app. pK_i - und korrespondierenden K_i -Werte der Substanzen 2-4g im Vergleich mit 1g.

Tab. 4.3: Vergleich der IC_{50} -, app. pK_i -/ K_i -Werte der Derivate 2-4g mit 1g

	R	IC_{50}	$\text{pK}_{i \text{ app.}} \pm \text{SEM}$	K_i
1g (NF053)		205 nM	$7,46 \pm 0,07$	35 nM
2g (NF055)		113 μM	$4,72 \pm 0,09$	19 μM
3g (NF052)		>100 μM	<4,8	>17 μM
4g		11 μM	$5,73 \pm 0,09$	1,9 μM

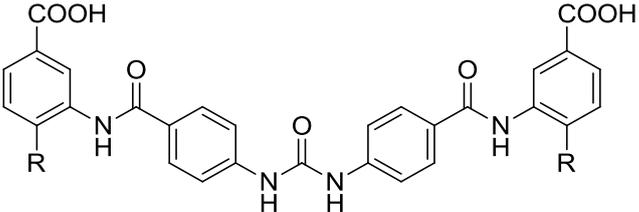
Der Wechsel von der para-Verknüpfung (1g) zur meta-Verknüpfung (2g) führte zu einer massiven Zunahme des K_i -Wertes auf 19 μM , was einer Abnahme der Potenz um das 543fache entspricht. Bei Einsatz des 4-Methylbenzamidolinkers (3g), wie er in NF340 Verwendung findet, ist sogar ein vollständiger Wirkverlust zu verzeichnen. Die Substitution des Methyls durch Fluor führte wieder zu einer Inhibition des Rezeptors mit einem K_i -Wert von 1,9 μM , dies entspricht aber immer noch einer Abnahme der Potenz um das 53fache im Vergleich zu 1g.

Weiterhin war von Interesse herauszufinden, ob die Methylgruppe in Position vier des Phenylrings von 1g für die Wirkung am P2Y_{11} -Rezeptor nötig ist. Daher wurde ein Derivat von 1g ausgehend von 3-Aminobenzoesäure, ohne weiteren Substituenten synthetisiert. 5g (NF056) stammt ursprünglich ebenfalls aus der Substanzbibliothek von

Prof. Nickel. Jedoch wies die Originalsubstanz nur eine Reinheit von 12,0 % auf. Daher wurde auch 5g neu synthetisiert.

Des Weiteren wurden Derivate synthetisiert, die statt des Methylrestes mit Chlor, Ethyl, Fluor oder einer weiteren Carboxylfunktion substituiert sind. Die Ergebnisse der biologischen Tests sind in Tab. 4.4 aufgeführt.

Tab. 4.4: Strukturformeln der Derivate 5g, 7g, 9g, 10g und 11g und ihre funktionelle inhibitorische Aktivität am P2Y₁₁-Rezeptor



	R	IC ₅₀	pK _{i app.} ± SEM	K _i
5g (NF056)	-H	913 nM	6,81 ± 0,09	155 nM
7g	-Cl	256 nM	7,36 ± 0,05	43 nM
9g	-F	163 nM	7,56 ± 0,11	27 nM
10g	-CH ₂ CH ₃	875 nM	6,83 ± 0,08	149 nM
11g	-COOH	>100 µM	<4,8	>17 µM

Für 5g (NF056) konnte ein K_i-Wert von 155 nM mittels Calciumassay bestimmt werden. Dieser Wert liegt in der Größenordnung des von Meis erhobenen Wertes von 71 nM, der jedoch mit der nur zu 12 % reinen Substanz ermittelt wurde (Meis 2008). 5g ist damit am Rezeptor 4,4fach schwächer aktiv als das methylsubstituierte 1g. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu den von Hongwiset synthetisierten und getesteten Sulfonsäureanaloge MK126 und MK129 (Abb. 4.5). Das unsubstituierte Sulfonsäureanalogon (K_i = 58 nM) war fast doppelt so potent wie das substituierte Derivat (K_i = 105 nM) (Hongwiset 2008).

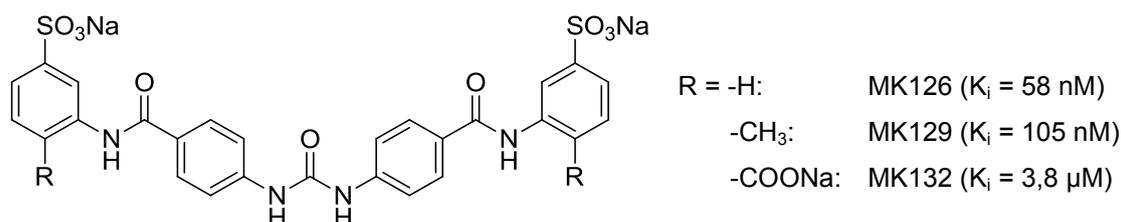


Abb. 4.5: Strukturformel von MK126, MK129 und MK132

Der Austausch des Methyls gegen Chlor (7g) und Fluor (9g) führte weder zu einem Absinken noch zu einer signifikanten Steigerung der Potenz. Der K_i lag bei 43 nM bzw. 27 nM und damit ähnlich wie der K_i -Wert von 1g. Der Einsatz des Ethylsubstituenten (10g) reduzierte die Potenz hingegen um das 4,3fache. Ein vollständiger Wirkverlust war bei der Substitution durch die zweite Carbonsäure festzustellen (11g). Auch Hongwiset fand einen Wirkverlust für das entsprechende Sulfonsäureanalogon MK132. Der ermittelte K_i -Wert betrug 3,8 μ M, was eine Reduktion der Potenz im Vergleich zu MK126 um das 66fache bzw. um das 36fache im Vergleich zu MK129 bedeutete (Hongwiset 2008).

Diese Ergebnisse implizieren, dass kleinere Substituenten wie Fluor, Chlor oder Methyl vorteilhaft für die Wirkung am Rezeptor sind. Dabei scheint es unabhängig davon zu sein, ob es sich um einen stark elektronenziehenden Rest handelt. Großvolumige Reste wie Ethyl oder sogar Carboxyl reduzieren die Potenz deutlich bis vollständig. Abb. 4.6 zeigt die Konzentrationseffektkurven von 5-10g im Vergleich mit 1g.

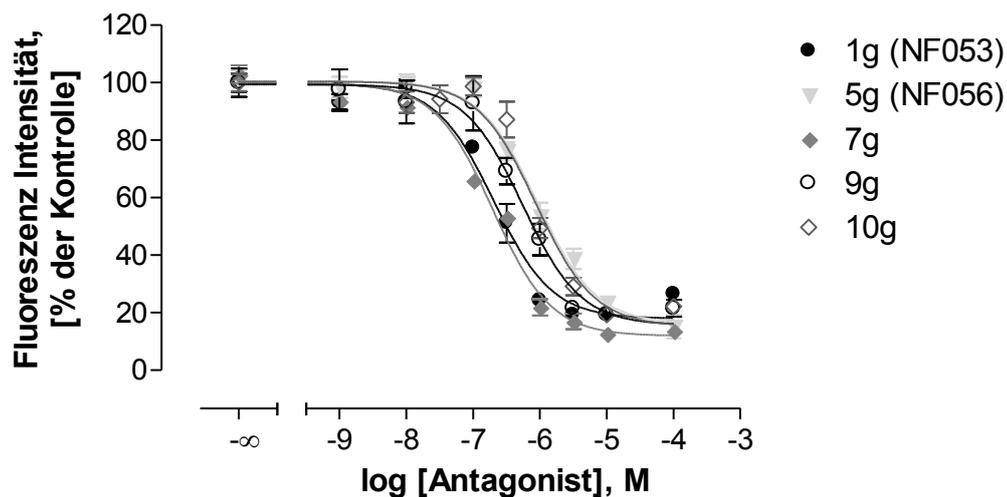
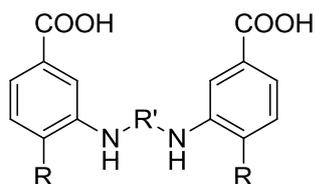


Abb. 4.6: Konzentrationsinhibitionskurven von 5g, 7g, 9g und 10g im Vergleich mit 1g am $P2Y_{11}$ -Rezeptor. „[% der Kontrolle]“: prozentualer Anteil der durch Stimulation mit 1 μ M ATP maximal erreichten Antwort. app. pK_i [1g] = $7,46 \pm 0,07$ (MW \pm SEM; n = 4). app. pK_i [5g] = $6,81 \pm 0,09$ (n = 3). app. pK_i [7g] = $7,36 \pm 0,07$ (n = 3). app. pK_i [9g] = $7,56 \pm 0,11$ (n = 3). app. pK_i [10g] = $6,83 \pm 0,08$ (n = 3). Die Steigungen sind nicht signifikant verschieden von eins.

Von Interesse war auch, ob sich die Ergebnisse der Linkervariationen von 1g ebenso auf dessen Derivate mit anderen Substituenten übertragen lassen. Tab. 4.5 zeigt die Ergebnisse der Linkervariationen an einigen 1g-Derivaten.

Tab. 4.5: Strukturformeln der meta- Derivate 6g, 8g, 12g und 13g und ihre funktionelle inhibitorische Aktivität am P2Y₁₁-Rezeptor

	R	R'	IC ₅₀	pK _{i app.} ± SEM	K _i
6g (NF054)	-H		132 μM	4,65 ± 0,23	22 μM
8g	-Cl		34 μM	5,24 ± 0,08	5,8 μM
12g	-COOH		76 μM	4,90 ± 0,04	13 μM
13g	-COOH		490 nM	7,08 ± 0,05	83 nM

Der Wechsel des Linkers von der para- zur meta-Verknüpfung führte im Falle des unsubstituierten 6g (NF054) sowie beim chloresubstituierten 8g, verglichen mit 5g bzw. 7g, zu einer Abnahme der Potenz um das 150 bzw. 135fache. Dies steht in Übereinstimmung mit dem Unterschied zwischen 1g und 2g. Das ursprünglich auch aus Prof. Nickels Substanzbibliothek entstammende 6g (NF054) wurde wegen der geringen Reinheit neu synthetisiert. Meis konnte für das unreine NF054 bei 10 μM nur eine Inhibition der Kontrolle um 35,1 %, aber keinen K_i-Wert, ermitteln (Meis 2008). 12g zeigte im Gegensatz zu 11g mit dem para-verknüpften Linker eine schwache Aktivität am Rezeptor mit einem K_i-Wert von 13 μM.

Der Wechsel zur meta-Verknüpfung und der Einbau der zusätzlichen Methylgruppe in Position vier des Linkers (13g) analog zu NF340 führte zu einem – im Gegensatz zu den Derivaten 11/12g – niedrigen K_i-Wert von 83 nM. 13g ist ein Analogon zu zwei Substanzen aus der Arbeit von Hongwiset, NF251 und MK119 (Hongwiset 2008). NF251 ist die korrespondierende Tetrasulfonsäure, während MK119 sowohl mit einer Carbonal- als auch mit einer Sulfonsäure substituiert ist (Abb. 4.7). NF251 zeigte einen K_i-Wert von 182 nM und ist damit ungefähr halb so potent wie das Tetracarbonsäurederivat.

Allerdings war die Carbon-Sulfonsäure MK119 mit einem K_i -Wert von 38 nM wiederum ca. doppelt so aktiv wie 13g. In diesem Fall scheint eine Hybridsubstanz gegenüber den jeweiligen Tetracarbon- und -sulfonsäuren von Vorteil zu sein.

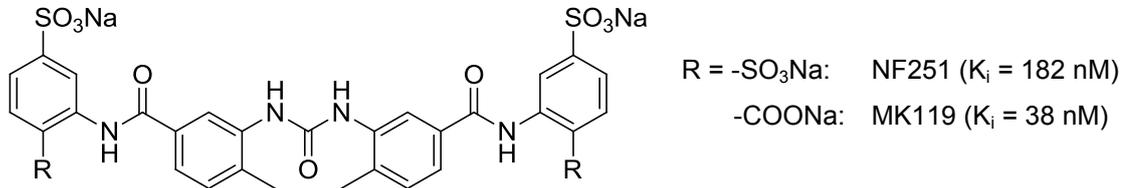
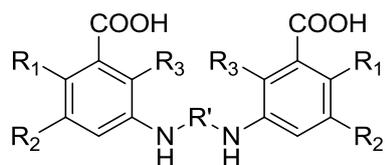


Abb. 4.7: Strukturformeln von NF251 und MK119

4.2.3 Antagonistische Aktivität symmetrischer Harnstoffderivate mit vier Carbonsäurefunktionen am P2Y₁₁-Rezeptor

Über die Tetracarbonsäuren 11-13g hinaus wurden als weitere Variationen 5-Aminoisophthalsäure, 3- und 4-Aminophthalsäure als Precursor eingesetzt und mit den verschiedenen Linkern kombiniert, um die entsprechenden Tetracarbonsäuren zu erhalten. Tab. 4.6 zeigt die Ergebnisse der Evaluation am P2Y₁₁-Rezeptor.

Tab. 4.6: Strukturformeln der Tetracarbonsäuren und ihre funktionelle inhibitorische Aktivität am P2Y₁₁-Rezeptor

	R ₁	R ₂	R ₃	R'	pK _{i app.} ± SEM	K _i
14g	-H	-COOH	-H		<4,8	>17 μM
15g	-H	-COOH	-H		5,30 ± 0,09	5,0 μM
18g	-COOH	-H	-H		7,49 ± 0,08	33 nM
19g	-COOH	-H	-H		4,87 ± 0,12	14 μM
20g	-COOH	-H	-H		5,40 ± 0,08	4,0 μM
21g	-COOH	-H	-H		<4,8	>17 μM
23g	-H	-H	-COOH		5,28 ± 0,06	5,3 μM
24g	-H	-H	-COOH		5,30 ± 0,07	5,0 μM

Der Austausch des Methylrestes von 1g gegen eine weitere Carbonsäure führte in 11g zu einem vollständigen Verlust der Potenz. Die Verschiebung der zweiten Carbonsäure von Position vier in Position drei zur Isophthalsäure (R₂ = -COOH) ergab ebenfalls keine inhibitorische Wirkung am Rezeptor (14g). Die Verschiebung der Carboxyfunktion auf

Position zwei ($R_1 = -\text{COOH}$) zur Phthalsäure 18g zeigte allerdings eine hohe Potenz mit einem K_i von 33 nM. Die Substanz ist damit genauso potent wie 1g und nur marginal schwächer aktiv als NF340 ($K_i = 27$ nM) (Abb. 4.8).

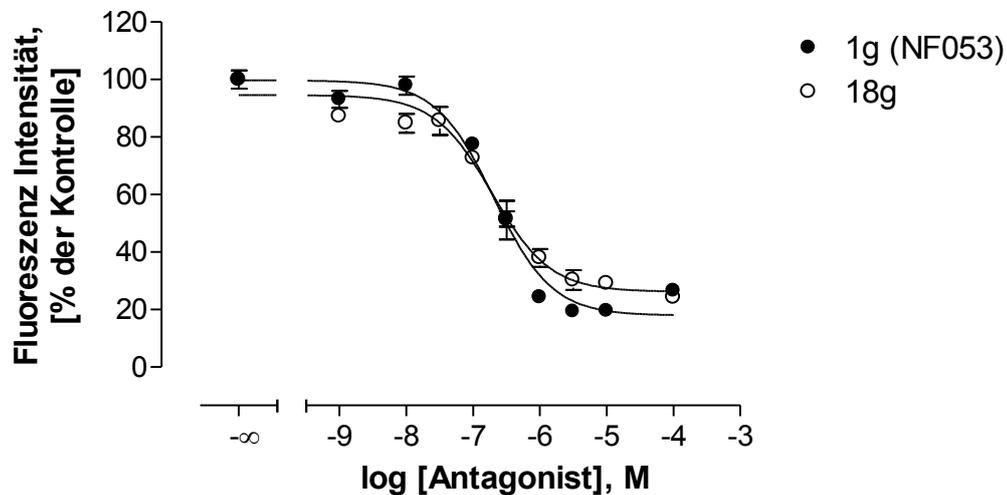


Abb. 4.8: Konzentrationsinhibitionskurve von 18g im Vergleich mit 1g am P2Y_{11} -Rezeptor. „[% der Kontrolle]“: prozentualer Anteil der durch Stimulation mit $1 \mu\text{M}$ ATP maximal erreichten Antwort. pK_i [18g] = $7,49 \pm 0,08$ (MW \pm SEM; $n = 3$). pK_i [1g] = $7,46 \pm 0,07$ ($n = 4$). Die Steigungen sind nicht signifikant verschieden von eins.

Eine deutlich niedrigere Potenz ergab sich durch die Verschiebung der Carboxylfunktion in die ortho-Position zur Amidbrücke und gleichzeitig zur ersten Carbonsäure, also zur 3-verknüpften Phthalsäure ($R_3 = -\text{COOH}$). Der K_i betrug im para-verknüpften 23g $5,3 \mu\text{M}$ und im meta-verknüpften 24g $5,0 \mu\text{M}$. In diesem Fall scheint also der entscheidende Faktor die Stellung der zweiten Carbonsäure zu sein, da sich die para- und meta-verknüpften Substanzen nicht signifikant in ihrer Potenz unterscheiden.

15g, in dem Isophthalsäure mit dem meta-Phenylenlinker verknüpft ist, wies wiederum eine niedrige Potenz am Rezeptor auf ($K_i = 5,0 \mu\text{M}$). Damit ist die meta-verknüpfte Substanz in diesem Fall potenter als die para-verknüpfte.

Im Fall von 19-21g ergab sich ein ähnliches Bild wie bei den Derivaten von 1g. Alle drei Substanzen sind deutlich weniger potent als das para-verknüpfte 18g (121-3030fach). Jedoch zeigte 20g mit dem 4-Methyl-3-benzamidoring immer noch eine antagonistische Wirkung mit einem K_i -Wert von $4,0 \mu\text{M}$, während das entsprechende Derivat 3g bis zu einer Konzentration von $100 \mu\text{M}$ nicht zu hemmen vermag. Umgekehrt zeigte 4g, welches anstatt Methyl Fluor im Linker aufweist, einen K_i -Wert von $1,9 \mu\text{M}$. Das entsprechende Tetracarbonsäurederivat 21g war dem gegenüber inaktiv.

4.2.4 Verlängerte symmetrische Tetracarbonsäureharnstoffderivate

NF157 ist im Gegensatz zu NF340 und 1g (NF053) ein „verlängerter“ Harnstoff, der zwar etwas weniger potent als NF340 und 1g ist, aber trotzdem mit einem K_i von 40 nM noch immer eine hohe Potenz am $P2Y_{11}$ -Rezeptor aufweist. Daher war es interessant den Linker von NF157 mit dem Precursor von 18g, einer der besten Substanzen, zu kombinieren (Abb. 4.9), um herauszufinden, ob diese Kombination zu synergistischen Effekten hinsichtlich der Potenz führt. Des Weiteren wurde ein Derivat hergestellt, das sowohl Eigenschaften des NF157-Linkers als auch des Linkers von 18g vereinigte.

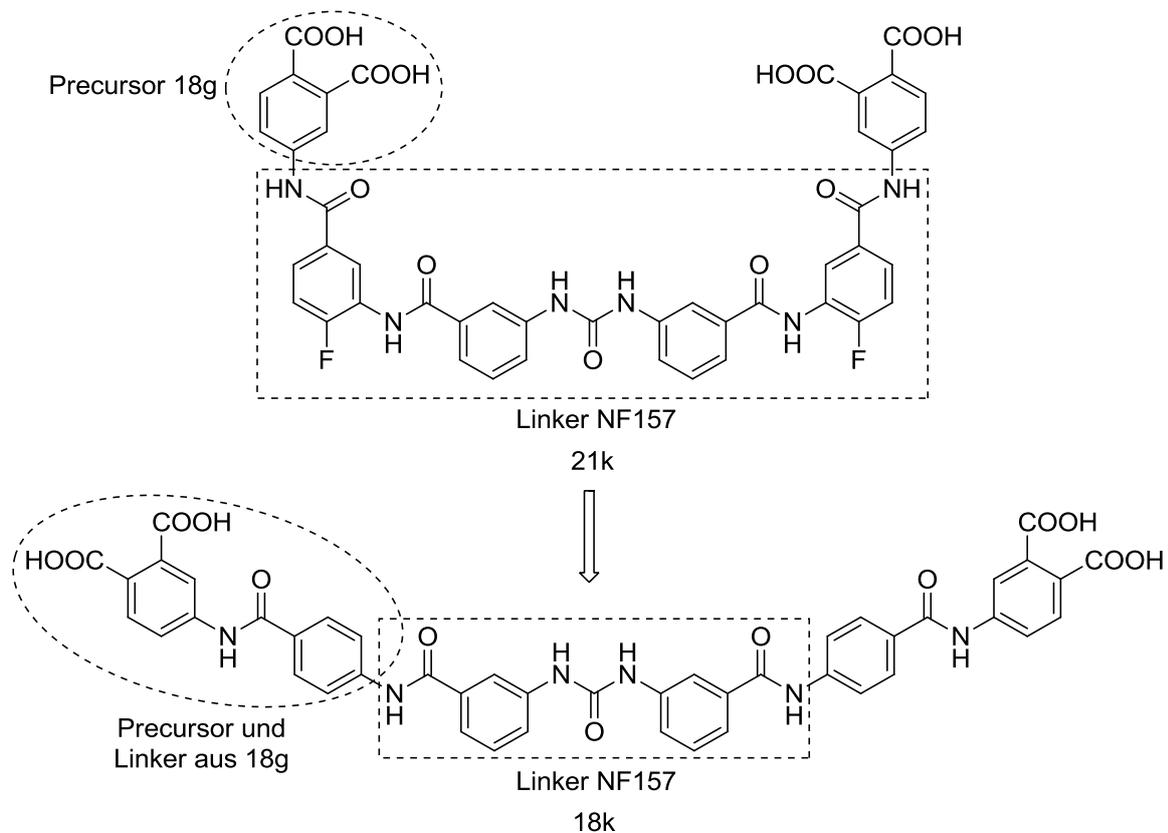


Abb. 4.9: Kombination des Precursors von 18g mit dem Linker von NF157 zu 18k und Austausch des 4-Fluor-3-Phenylenlinkers gegen den 4-Phenylenlinker aus 18g resultierend in 21k.

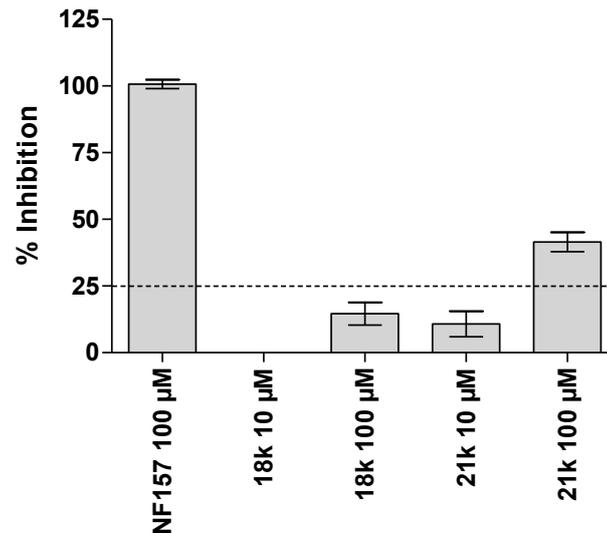
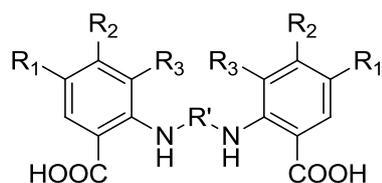


Abb. 4.10: Grobscreening zur Ermittlung des antagonistischen Effekts (% Inhibition der Standardantwort) der Substanzen 18k und 21k mit 10 und 100 µM am P2Y₁₁-Rezeptor.

Wie aus Abb. 4.10 ersichtlich ist, wies 18k im ersten Primärscreening weder bei 10 µM noch bei 100 µM am P2Y₁₁-Rezeptor eine signifikante inhibitorische Potenz auf. Lediglich 21k ist bei einer Konzentration von 100 µM in der Lage die Calciumantwort von 650 nM ATP um 41,50 % zu inhibieren. Daher wurde von 21k eine Konzentrationsinhibitionskurve aufgenommen und ein K_i von 72 µM ermittelt. Dieses Ergebnis zeigt, dass die Verlängerung der symmetrischen Harnstoffe nicht von Vorteil für die antagonistische Aktivität der Carbonsäuren ist und steht in Übereinstimmung mit der höheren Aktivität von NF340 gegenüber NF157.

4.2.5 Symmetrische Harnstoffderivate mit Carbonsäurefunktion in ortho- und para-Position

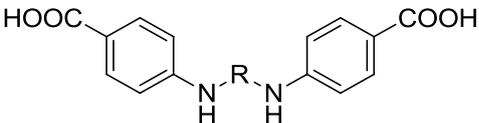
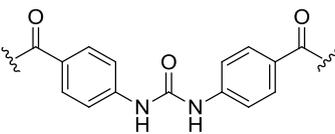
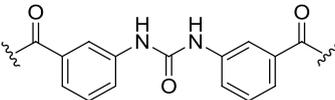
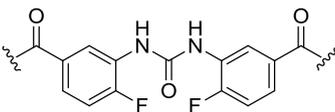
Zur weiteren Untersuchung, welche Position der Carbonsäure zur Amidbrücke relevanter für die antagonistische Aktivität ist, wurden verschiedene Derivate mit Carbonsäuren in ortho- und para-Position zur Amidbrücke und weiteren Resten in variierenden Positionen synthetisiert. Aus Tab. 4.7 sowie Tab. 4.8 sind die inhibitorischen Potenzen der Substanzen mit der Carbonsäure in ortho- (25-33g) und para-Position (34-36g) ersichtlich.

Tab. 4.7: Strukturformeln der ortho-verknüpften Carbonsäuren und deren antagonistische Aktivität am P2Y₁₁-Rezeptor

	R ₁	R ₂	R ₃	R'	pK _{i app.} ± SEM	K _i
25g	-H	-H	-H		4,91 ± 0,07	12 μM
26g	-H	-H	-H		4,87 ± 0,09	14 μM
27g	-H	-H	-CH ₃		5,69 ± 0,08	2,0 μM
28g	-H	-H	-CH ₃		3,98 ± 0,27	105 μM
29g	-CH ₃	-H	-H		<4,8	>17 μM
30g	-H	-Cl	-H		5,03 ± 0,05	9,4 μM
31g	-H	-Cl	-H		5,34 ± 0,11	4,6 μM
32g	-Cl	-H	-H		4,96 ± 0,05	11 μM
33g	-Cl	-H	-H		<4,8	>17 μM

Wie aus beiden Tabellen ersichtlich, ist weder die Carbonsäure in ortho- noch in para-Position zur Amidbrücke von Vorteil für die Aktivität am Rezeptor. Unabhängig vom Substituenten und vom Linkerverknüpfungsmuster der ortho-verknüpften Carbonsäuren 25-33g, weisen die Substanzen ein niedriges inhibitorisches Potenzial am P2Y₁₁-Rezeptor auf. Die Verbindungen zeigten K_i-Werte im mikromolaren Bereich oder waren inaktiv. Dies passt ebenfalls zu den K_i-Werten, die für die Tetracarbonsäuren 23g und 24g mit der Amidbrücke in ortho-Position zur zweiten Carbonsäure bestimmt werden konnten. Diese lagen bei 5,3 bzw. 5,0 μM.

Tab. 4.8: Strukturformeln der para-verknüpften Carbonsäuren und deren antagonistische Aktivität am P2Y₁₁-Rezeptor

			
	R	pK_{i app.} ± SEM	K_i
34g		5,15 ± 0,12	7,1 μM
35g (NF041)		<4,8	>17 μM
36g		5,08 ± 0,06	18 μM

Ähnliche Erkenntnisse wie aus den Evaluationsergebnissen der ortho-verknüpften Substanzen können aus den Ergebnissen der para-verknüpften Strukturen 34-36g abgeleitet werden. Auch die alleinige Carbonsäure in para-Position ist nicht vorteilhaft für die Potenz. Sie zeigten sich mit K_i-Werten von 6,9 μM (34g) und 18 μM (36g) als wenig potent. Das neu synthetisierte 35g, das als NF041 (in Form eines Diethylammoniumsalzes) der Substanzbibliothek von Prof. Nickel entstammt, zeigte bis 100 μM keine Effekte und damit einen K_i >17 μM.

4.2.6 Symmetrische Harnstoffderivate mit abweichenden Säurefunktionen

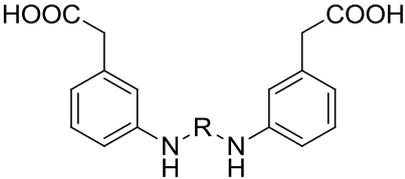
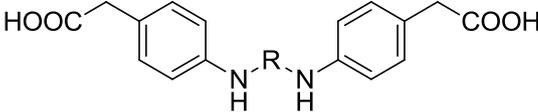
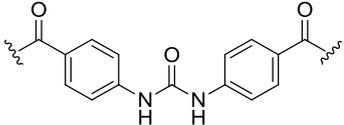
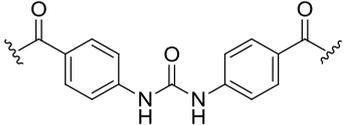
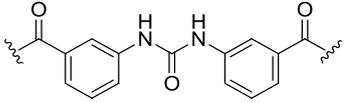
Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war, zu evaluieren, ob eine kettenverlängerte und flexiblere Carbonsäure wie Phenyllessigsäure ebenfalls in der Lage ist, den Rezeptor

effektiv zu inhibieren. Dazu wurden drei Derivate dargestellt. Eines mit der Amidbrücke in meta-Position wie in 1g (NF053) oder 5g (NF056) und zwei mit der Amidbrücke in para-Position.

Wie aus Tab. 4.9 ersichtlich ist, zeigte 17g eine hohe Potenz mit einem K_i von 144 nM und ist damit sogar geringfügig potenter als das entsprechende Benzoesäurederivat 5g (155 nM) und nur 4fach weniger potent als 1g.

Die para-substituierten Substanzen 38g und 39g sind wesentlich weniger potent. Jedoch ist im Gegensatz zu den entsprechenden Benzoesäurederivaten 34g und 35g das bevorzugte Verknüpfungsmuster des Linkers umgekehrt. Während 34g einen K_i -Wert von 7,1 μ M zeigte, war 38g dagegen bis zu einer Konzentration von 100 μ M inaktiv. Jedoch konnte im Gegensatz zu 35g für 39g ein K_i von 10 μ M ermittelt werden.

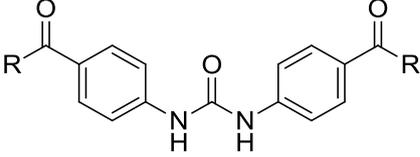
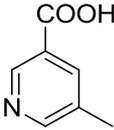
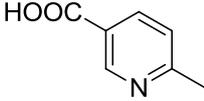
Tab. 4.9: Strukturformeln der Phenylessigsäurederivate und deren antagonistische Aktivität am $P2Y_{11}$ -Rezeptor

			
	17g		
			
	38-39g		
	R	$pK_{i\text{ app.}} \pm \text{SEM}$	K_i
17g		$6,84 \pm 0,07$	144 nM
38g		$<4,8$	$>17 \mu\text{M}$
39g		$4,99 \pm 0,05$	10 μM

Als weitere Variation wurde eine wasserstoffbrückenakzeptierende Funktion in Form eines Pyridins eingeführt. Dazu wurden Nicotinsäurederivate von 5g und 34g dargestellt

und getestet. Beide Derivate zeigten jedoch keine signifikante Wirkung, sowohl 16g mit der bevorzugten meta-Verknüpfung in Ring eins analog zu 5g als auch 37g mit der benachteiligten para-Verknüpfung wie in 34g (Tab. 4.10). Die Einführung des Stickstoffs scheint also in diesen Positionen sehr unvorteilhaft zu sein.

Tab. 4.10: Strukturformeln der Nicotinsäurederivate und deren antagonistische Aktivität am P2Y₁₁-Rezeptor

			
	R	pK_{i app.} ± SEM	K_i
16g		<4,8	>17 μM
37g		<4,8	>17 μM

4.2.7 Symmetrische Harnstoffderivate von NF340

NF340 ist bisher der potenteste Standardantagonist am P2Y₁₁-Rezeptor ($K_i = 27 \text{ nM}$). Daher war es interessant, das entsprechende Carbonsäurederivat und zwei weitere Derivate mit dem para-verknüpften und dem meta-verknüpften Fluorlinker darzustellen und biologisch zu untersuchen.

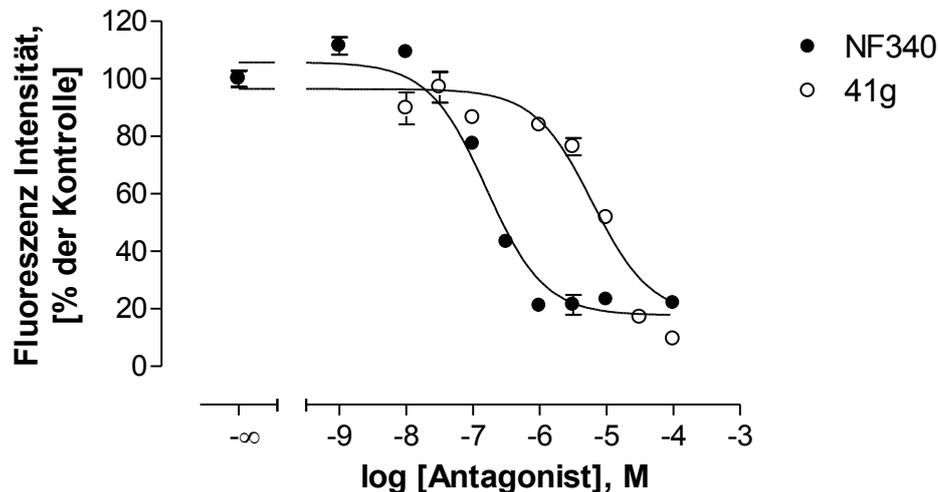
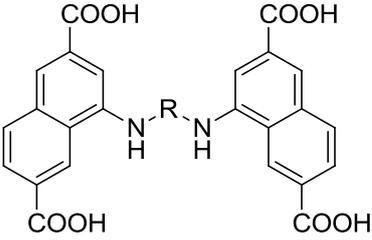
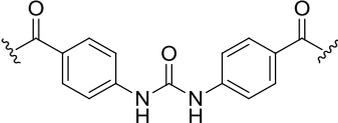
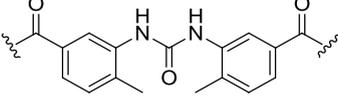
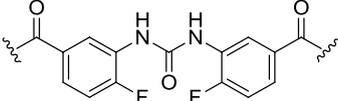


Abb. 4.11: Konzentrationsinhibitionskurve von 41g im Vergleich mit NF340 am P2Y₁₁-Rezeptor. „[% der Kontrolle]“: prozentualer Anteil der durch Stimulation mit 1 μM ATP maximal erreichten Antwort. pK_i [41g] = $5,76 \pm 0,04$ (MW \pm SEM; n = 4). pK_i [NF340] = $7,57 \pm 0,07$ (n = 3). Die Steigungen sind nicht signifikant verschieden von eins.

Das entsprechende NF340-Carbonsäureanalogon 41g wies mit einem K_i von $1,8 \mu\text{M}$ eine 67fach geringere Potenz auf als NF340 (Abb. 4.11) und ist damit auch deutlich weniger potent als 1g oder 18g. Die in 40g verwendete Kombination des Naphthylprecursors mit dem para-verknüpften Linker aus 1g bzw. 18g reduzierte die Potenz im Vergleich zu 41g weiter auf einen K_i -Wert von $49 \mu\text{M}$. Der Einsatz des aus NF157 bekannten meta-verknüpften Fluorlinkers resultierte in 42g ($K_i = 17 \mu\text{M}$) und ergab zwar eine aktivere Substanz als 40g, aber eine um das Neunfache reduzierte Potenz gegenüber 41g (Tab. 4.11), was wiederum im Einklang mit dem entsprechenden Sulfonsäurederivaten (NF340, MK196) aus der Arbeit von Hongwiset steht. Dort konnte beim Austausch von Methyl gegen Fluor eine deutlich reduzierte Aktivität um das 23fache festgestellt werden (Hongwiset 2008).

Tab. 4.11: Strukturformeln der Naphtylderivate und deren antagonistische Aktivität am P2Y₁₁-Rezeptor

			
	R	pK_{i app.} ± SEM	K_i
40g		4,31 ± 0,16	49 μM
41g		5,76 ± 0,04	1,8 μM
42g		4,76 ± 0,12	17 μM

4.2.8 Kombination der Eigenschaften von 1g und 18g

Als potenteste Substanzen dieser Arbeit stellten sich neben 9g bisher 1g und 18g, mit K_i-Werten von 35 bzw. 33 nM, heraus. Die strukturellen Merkmale der Precursor von 1g und 18g wurden daher kombiniert. Die daraus resultierende Substanz 22g (Abb. 4.12) ist mit einem K_i von 1,6 nM die potenteste Substanz der in dieser Arbeit hergestellten Serie an Carbonsäuren (Abb. 4.13) und 17fach potenter als NF340.

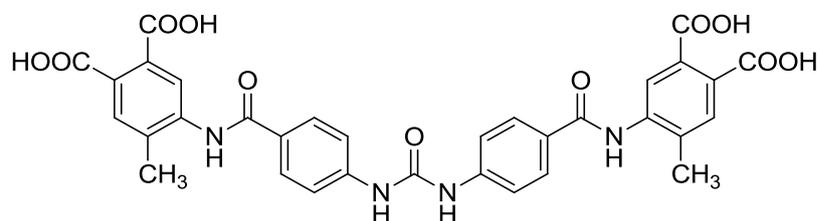


Abb. 4.12: Strukturformel von 22g, dem potentesten Antagonisten dieser Arbeit

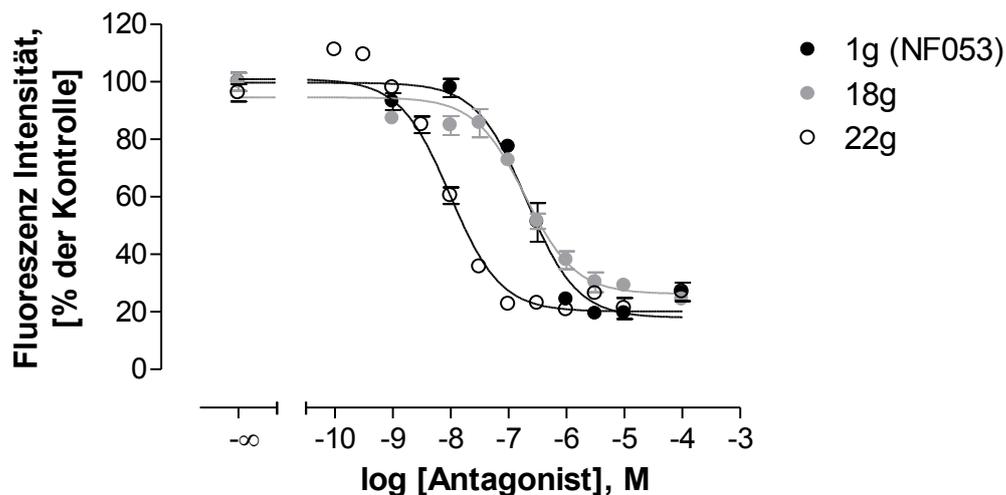


Abb. 4.13: Konzentrationsinhibitionskurve von 22g im Vergleich mit 1g und 18g am P2Y₁₁-Rezeptor. „[% der Kontrolle]“: prozentualer Anteil der durch Stimulation mit 1 μ M ATP maximal erreichten Antwort. pK_i [22g] = $8,78 \pm 0,06$ (MW \pm SEM; n = 5). pK_i [1g] = $7,46 \pm 0,07$ (n = 4). pK_i [18g] = $7,49 \pm 0,08$ (n = 3). Die Steigungen sind nicht signifikant verschieden von eins.

4.2.9 Untersuchung von 22g auf Art des Antagonismus

22g wurde auf die Art seiner Rezeptorhemmung untersucht. Die Konzentrationseffektcurven von ATP zeigten in Anwesenheit von steigenden Konzentrationen an 22g eine Rechtsverschiebung mit den gleichen Maximaleffekten und Steigungen (die Steigungen waren nicht signifikant verschieden voneinander) (Abb. 4.14).

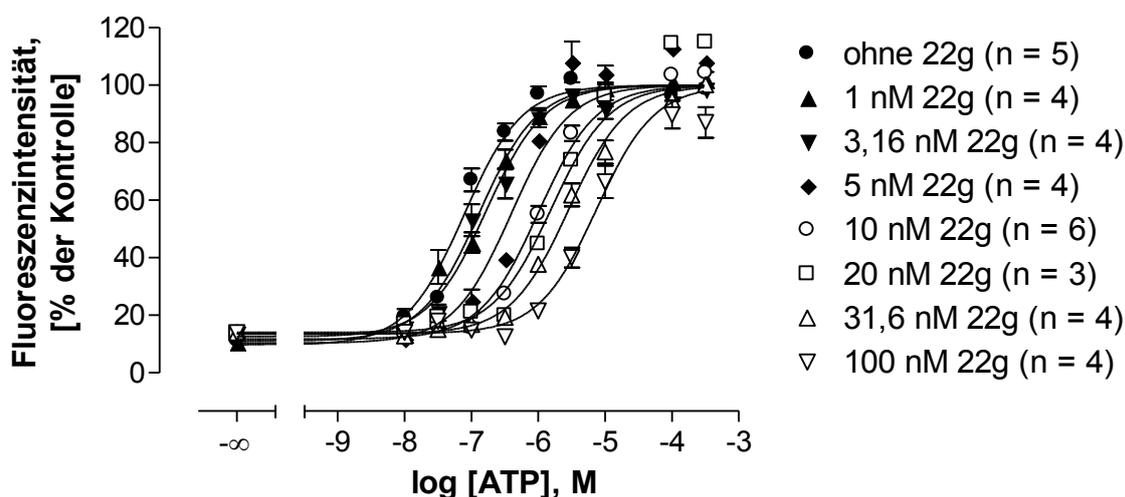


Abb. 4.14: Konzentrationseffektcurven von ATP in An- und Abwesenheit von steigenden Konzentrationen an 22g (n = 3-6). „[% der Kontrolle]“: prozentualer Anteil der durch Stimulation mit 1 μ M ATP maximal erreichten Antwort. Jedes Experiment wurde mit Triplikaten durchgeführt. Die Steigungen sind nicht signifikant verschieden voneinander.

Schild-Analyse von 22g

Um den antagonistischen Charakter zu untersuchen, wurde eine lineare Analyse nach Schild (vergl. 9.2.5.3) durchgeführt (Arunlakshana et al. 1959) (Abb. 4.15).

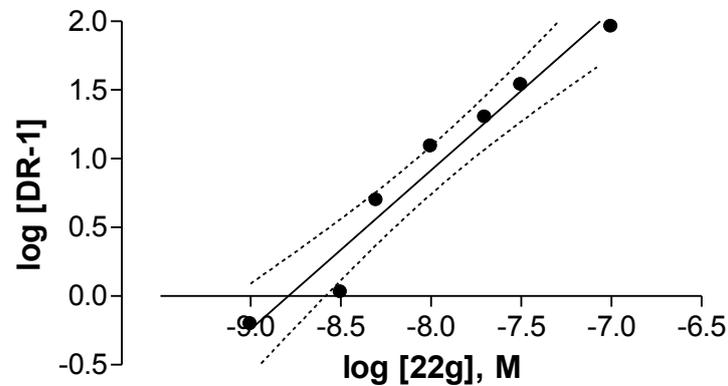


Abb. 4.15: Schild-Plot von 22g. X-Achsenschnittpunkt = $8,79 \pm 0,13$ (MW \pm SEM; $n \geq 3$). Steigung = $1,156 \pm 0,110$ (MW \pm SEM). Jedes Experiment wurde in Triplikaten durchgeführt.

Da der Schild-Plot keine signifikante Abweichung der Steigung von eins aufwies, kann von einem kompetitiven Antagonismus von 22g am P2Y₁₁-Rezeptor ausgegangen werden. Der pA₂-Wert von $8,79 \pm 0,13$ (MW \pm SEM) kann also dem pK_d gleichgesetzt werden. Dieser ist in Übereinstimmung mit dem pK_i-Wert von $8,78 \pm 0,06$.

Analyse nach Lew und Angus von 22g

Des Weiteren wurde eine nicht-lineare Analyse des antagonistischen Charakters mittels einer Analyse nach Lew und Angus durchgeführt (Lew et al. 1995) (Abb. 4.16).

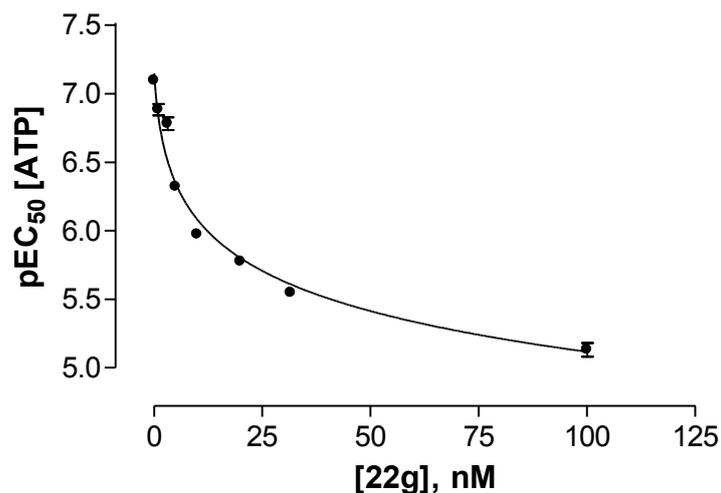


Abb. 4.16: Nicht-lineare Regression des pEC₅₀-Wertes von ATP gegen steigende Konzentrationen an 22g ($n \geq 3$). Jedes Experiment wurde in Triplikaten durchgeführt.

Durch die nicht-lineare Regression (Abb. 4.16) wurde ein pK_d -Wert von $9,03 \pm 0,06$ (MW \pm SEM) bestimmt und der kompetitive Charakter bestätigt (vergl. 9.2.5.4). Abb. 4.17 zeigt den zugehörigen Clark-Plot. Der aus der Schild-Analyse bestimmte pA_2 -Wert von $8,79 \pm 0,13$ (MW \pm SEM) ist zwar niedriger als der pK_d -Wert der nicht-linearen Analyse, jedoch nicht signifikant verschieden.

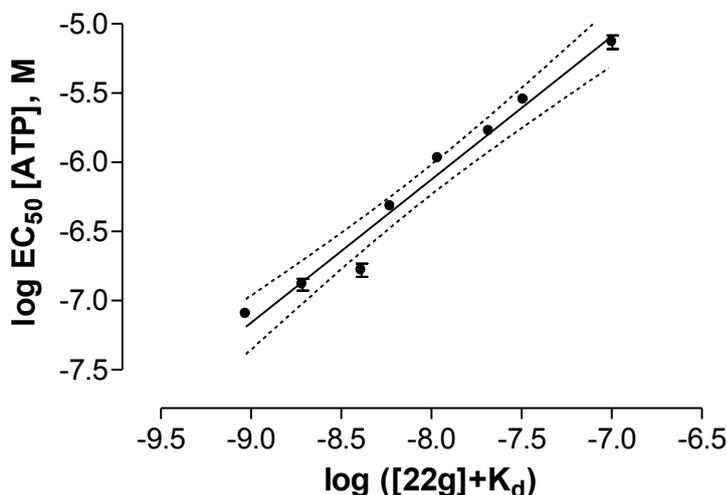


Abb. 4.17: Clark-Plot, der den Einfluss von 22g auf den log EC₅₀ von ATP zeigt. Steigung = $1,034 \pm 0,071$ ($n \geq 3$).

4.2.10 Unsymmetrische Derivate und deren antagonistische Aktivität am P2Y₁₁-Rezeptor

Hongwiset hat herausgefunden, dass keine symmetrischen Substanzen notwendig sind, um eine Inhibition des P2Y₁₁-Rezeptors hervorzurufen. Allerdings war der aktivste unsymmetrische Harnstoff von Hongwiset mit einem K_i von 162 nM noch immer 10fach weniger potent als NF340. Bei der Substanz MK071 handelte es sich um ein N'-phenylsubstituiertes NF340-Derivat mit einer Carbonsäure in meta-Position (Hongwiset 2008) (Abb. 4.18).

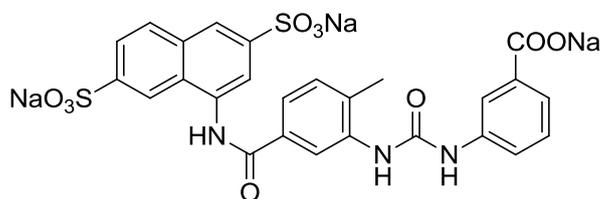


Abb. 4.18: Strukturformel von MK071, einem asymmetrischen NF340-Derivat

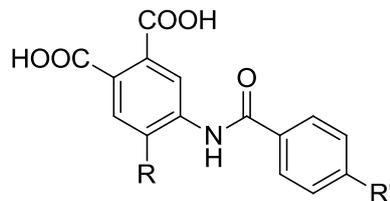
Daher war interessant, ob auch unsymmetrische Carbonsäuren aus dieser Arbeit den P2Y₁₁-Rezeptor inhibieren können. Dazu wurden N'-phenylsubstituierte Derivate der beiden besten Carbonsäuren 18g und 22g synthetisiert. 18m wies einen K_i -Wert von

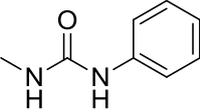
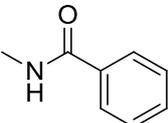
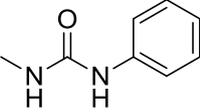
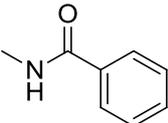
330 nM und damit eine 10fach geringere Potenz als 18g auf. Als fast so potent wie das symmetrische 22g erwies sich 22m. Mit einem K_i von 9,6 nM war es nur sechsfach weniger potenter als 22g (Tab. 4.12).

Damit ist auch für die Carbonsäuren bewiesen, dass die Symmetrie – analog zu den Sulfonsäuren von Hongwiset – nicht erforderlich für den Antagonismus am Rezeptor ist. Jedoch konnte der K_i -Wert der korrespondierenden symmetrischen Substanz in beiden Fällen nicht erreicht werden. Allerdings ist das unsymmetrische 22m immer noch 3,6fach potenter als der symmetrische Harnstoff 18g.

Um die Art der vom Rezeptor akzeptierten Asymmetrie zu ermitteln, wurden des Weiteren auch zwei Derivate von 18m und 22m dargestellt, die anstatt der Harnstoffbrücke eine Amidbrücke trugen. Jedoch war nur das Diamid 22o in der Lage, den Rezeptor mit einem hohen K_i -Wert von 32 μ M zu inhibieren. Für eine effektive Inhibition scheint die Harnstoffstruktur von Vorteil zu sein, unabhängig von symmetrischem oder unsymmetrischem Aufbau.

Da Hongwiset über die unsymmetrischen Harnstoffe hinaus ebenfalls die zu den symmetrischen Harnstoffen korrespondierenden Nitro- und Aminovorstufen getestet hat und diese auch nennenswerte Inhibitionen mit K_i -Werten von bis zu 575 nM aufwiesen (Hongwiset 2008), wurden ebenfalls die hydrolysierten Vorstufen der Harnstoffe 18g und 22g (18/22p und 18/22q) getestet. Ergänzend dazu wurden des Weiteren die weder mit einer Nitro- noch einer Aminogruppe substituierten Vorstufen 18s und 22s synthetisiert und auf Aktivität hin untersucht. Die Vorstufen von 22g, 22p und 22q hemmten den Rezeptor zwar, jedoch nur mit K_i -Werten von 40 bzw. 14 μ M. Die Vorstufen zu 18g zeigten jedoch keine signifikante Aktivität bis 100 μ M (Tab. 4.12). Auch hier bestätigt sich, dass das Vorhandensein einer Harnstoffstruktur zu potenteren Liganden führt. Gleiches gilt für die unsubstituierten Vorstufen. Während 22s noch eine schwache Aktivität mit einem K_i von 47 μ M zeigt, konnte für 18s keine signifikante Aktivität bestimmt werden.

Tab. 4.12: Strukturformeln der unsymmetrischen Derivate und deren antagonistische Aktivität am P2Y₁₁-Rezeptor

	R	R'	pK_{i app.} ± SEM	K_i
18m	-H		6,48 ± 0,09	330 nM
18o	-H		<4,8	>17 μM
18p	-H	-NO ₂	<4,8	>17 μM
18q	-H	-NH ₂	<4,8	>17 μM
18s	-H	-H	<4,8	>17 μM
22m	-CH ₃		8,02 ± 0,05	9,6 nM
22o	-CH ₃		4,49 ± 0,09	32 μM
22p	-CH ₃	-NO ₂	4,40 ± 0,18	40 μM
22q	-CH ₃	-NH ₂	4,41 ± 0,11	14 μM
22s	-CH ₃	-H	4,35 ± 0,13	47 μM

4.2.11 Untersuchung auf Selektivität

Um die Selektivität der fünf potentesten P2Y₁₁-Antagonisten dieser Arbeit, 1g, 9g, 18g, 22g und 22m, mit pK_i-Werten >7,4, zu testen wurden die Substanzen an rekombinant in 1321N1-Zellen exprimierten P2Y₁-, P2Y₂- und P2Y₄-Rezeptoren getestet. Als Standardagonist wurde für den P2Y₁- und P2Y₂-Rezeptor ATP und für den P2Y₄-Rezeptor UTP eingesetzt. Die Testung erfolgte jeweils mit Konzentrationen von 10 und 100 µM im Agonist- und Antagonist-Modus, wie zuvor am P2Y₁₁-Rezeptor beschrieben. Die fünffache Standardagonist-Konzentration betrug im Antagonist-Modus 500 nM ATP am P2Y₁-, 350 nM ATP am P2Y₂- und 50 nM UTP am P2Y₄-Rezeptor.

Keine der fünf Substanzen zeigte eine Agonistantwort bei 100 µM, die höher lag als 40 % des Standardagonist-Signals (siehe Tab. Anhang A3.1). Im Antagonist-Screening zeigte bei 100 µM keine der Substanzen eine Inhibition des Standardsignals mit Ausnahme von 9g, welches das Standardsignal um 19,1 % verringerte (siehe Tab. Anhang A3.2). Also sind die getesteten Antagonisten selektiv für den P2Y₁₁-Rezeptor gegenüber dem P2Y₁-, P2Y₂- und P2Y₄-Rezeptor.

5 Diskussion

5.1 Generelle Aspekte

Der P2Y₁₁-Rezeptor nimmt auf Grund seiner G_q- und G_s-Kopplung unter den P2Y-Rezeptoren eine Sonderrolle ein. Er wird in verschiedenen Geweben im Körper exprimiert und wird dort mit unterschiedlichen Funktionen assoziiert. Er spielt u.a. eine Rolle im Immunsystem, bei Narkolepsie und am Herzmuskel, an dem ein Ala-87-Thr-Polymorphismus als Risikofaktor für den akuten Myokardinfarkt gilt (Amisten et al. 2007; Vaughan et al. 2007; Kornum et al. 2011). Untersuchungen der physiologischen und pathophysiologischen Eigenschaften *in vivo* sind auf Grund des fehlenden orthologen Rezeptors im Nagetiergenom schwierig (Abbraccio et al. 2006). Außerdem sind die bisher verfügbaren Liganden zum Teil wenig selektiv oder weisen wie die Sulfon- und Phosphonsäureharnstoffe eine mangelnde Bioverfügbarkeit auf, so dass sie für *in vivo*-Tests ungeeignet sind. Daher wurde eine Serie neuer Harnstoffderivate mit Carbon- anstatt Sulfonsäurefunktionen hergestellt und biologisch getestet. Die Substanzen sollten eine höhere Potenz als die bisher bekannten Liganden aufweisen und selektiv für den P2Y₁₁-Rezeptor sein. Außerdem sollten sie in potentiell bioverfügbare Prodrugs überführbar sein. Mit Hilfe der biologischen Daten, die mit den neu synthetisierten Substanzen erhoben wurden, sollten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ableitbar sein. Diese Erkenntnisse lassen Aussagen über die molekulare Topologie der Bindungstasche zu und erlauben ein rationales Design von neuen, potenten und selektiven Liganden. Des Weiteren könnten mit Prodrugs dieser Substanzen, wie z.B. Ester, *in vivo*-Versuche durchgeführt werden, um die (Patho)Physiologie des P2Y₁₁-Rezeptors weiter aufzuklären.

5.2 Synthese von symmetrischen und unsymmetrischen Harnstoffderivaten mit Carbonsäurefunktion

Für die Ausgangssubstanz dieser Arbeit, das ursprünglich aus Prof. Nickels Substanzbibliothek stammende NF053 (1g), wurde eine Synthesemethode etabliert (siehe Abb. 3.1). Mit Hilfe dieser fünf- bis sechsstufigen Synthese (je nachdem ob von einer Amino- oder Nitrovorstufe ausgegangen wurde) wurden insgesamt 41 symmetrische Phenylharnstoffe mit Carboxylfunktionen dargestellt. 35 Substanzen sind neu und bisher noch nicht beschrieben. Bei sechs Substanzen handelt es sich um resynthetisierte NF-Verbindungen. Die Originalsubstanzen NF041 und NF052-056 aus der Substanzbibliothek von Prof. Nickel wiesen eine mangelnde Reinheit auf, außerdem fehlten die analytischen Daten. Des Weiteren wurden drei Naphthalen-

Carbonsäurederivate von NF340, dem bis dato potentesten P2Y₁₁-Antagonist, synthetisiert.

Neben den symmetrischen Harnstoffen wurden auch vier unsymmetrische Substanzen, zwei Harnstoffe (18/22m) und zwei Diamide (18/22o), mit den beschriebenen Methoden synthetisiert. Dazu wurden einige Vorstufen nach Hydrolyse der Esterfunktion biologisch evaluiert.

Die Strukturen konnten mittels NMR (¹H- und ¹³C-NMR) und MS (EI-, ESI-, MALDI-MS) bestätigt werden. Die Reinheit wurde mittels DC, HPLC und Elementaranalyse bestimmt. Die HPLC-Reinheiten lagen für fast alle Zielsubstanzen bei >95 %, für einige Ausnahmen bei 90-95 %. Alle analytischen Daten finden sich im Monographieteil.

5.3 Biologische Evaluation und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Von den 44 synthetisierten symmetrischen Harnstoffen wurden die agonistischen und antagonistischen Aktivitäten im Grobscreening ermittelt (siehe Anhang A1, A2). Keine Verbindung wies eine nennenswerte agonistische Aktivität auf. 36 Substanzen zeigten bei 100 µM eine prozentuale Inhibition des Kontrollsignals (1 µM ATP) von >25 % auf und wurden daraufhin näher auf ihre antagonistische Aktivität untersucht.

Von 33 Substanzen wurden Konzentrationsinhibitionskurven aufgenommen, um den IC₅₀- bzw. app. pK_i/K_i-Wert zu bestimmen. Davon waren fünf Substanzen mindestens genauso potent wie der Standardantagonist NF157 (app. pK_i = 7,39 ± 0,08; K_i = 40 nM). Drei Substanzen, u.a. die Ausgangssubstanz dieser Arbeit, 1g (NF053; app. pK_i = 7,46 ± 0,07; K_i = 35 nM), waren äquipotent zu NF340 (app. pK_i = 7,57 ± 0,07; K_i = 27 nM), während eine Substanz (22g) mit einem K_i-Wert von 1,6 nM (app. pK_i = 8,76 ± 0,06) 17fach potenter war. Die übrigen Harnstoffe wiesen K_i-Werte im Bereich von 83 nM-105 µM (app. pK_i = 7,08-3,98) auf.

Neben den symmetrischen Substanzen wurden außerdem zwei unsymmetrische, N'-phenylsubstituierte Harnstoffe dargestellt. Sie zeigten im Calciumassay mit K_i-Werten von 330 nM (18m; app. pK_i = 6,48 ± 0,09) und 9,6 nM (22m; app. pK_i = 8,02 ± 0,05) hohe Potenzen. 22m ist damit sogar die zweitaktivste Substanz der Arbeit nach dem symmetrischen 22g. Die Harnstoffstruktur erwies sich im Rahmen dieser Arbeit für eine gute Aktivität als vorteilhaft. Sowohl der Austausch der Harnstoffbrücke gegen eine Amidbrücke (18/22o), als auch die entsprechenden hydrolysierten Vorstufen (18/22p,q,s) zeigten deutlich verringerte bzw. keine Aktivitäten am P2Y₁₁-Rezeptor. In Abb. 5.1 werden die Potenzen der synthetisierten symmetrischen und unsymmetrischen Harnstoffderivate mit den Aktivitäten der Standardantagonisten NF157 und NF340 verglichen.

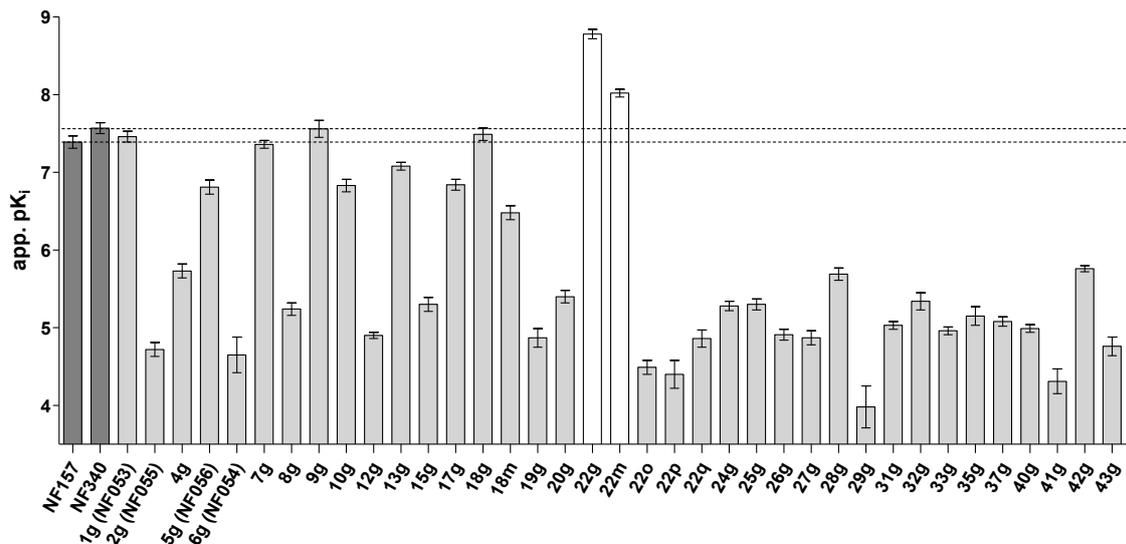


Abb. 5.1: Apparente pKi-Werte der synthetisierten symmetrischen und unsymmetrischen Harnstoffderivate im Vergleich mit NF157 und NF340.

Die fünf potentesten Antagonisten mit pKi-Werten >7,4 wurden auf ihre Selektivität für den P2Y₁₁-Rezeptor gegenüber P2Y₁-, P2Y₂- und P2Y₄-Rezeptoren getestet. Die Substanzen 1g, 9g, 18g, 22g und 22m zeigten weder eine agonistische noch antagonistische Aktivität an einem der Rezeptoren und sind daher selektiv für den P2Y₁₁-Rezeptor gegenüber den genannten Rezeptoren.

Die resultierenden Struktur-Aktivitäts-Beziehungen aus den biologischen Ergebnissen sind in Abb. 5.2 zusammengefasst.

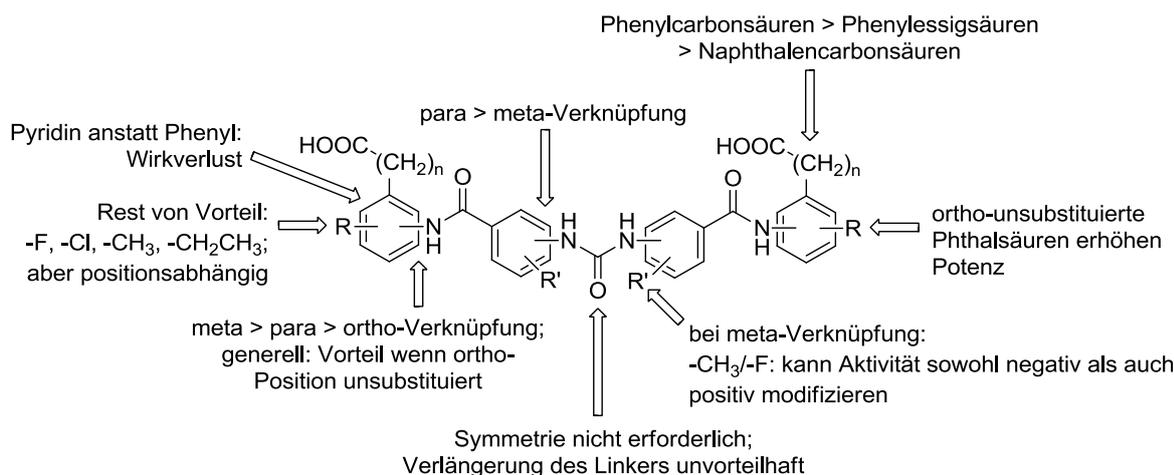


Abb. 5.2: Zusammenfassung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen der symmetrischen Harnstoffderivate am P2Y₁₁-Rezeptor.

- Monocarbonsäure-substituierte Phenylharnstoffe zeigen gute antagonistische Aktivitäten. Die besten Aktivitäten erzielten Substanzen mit der Amidbrücke in meta-Position zur Carbonsäure. ortho-Verknüpfte Dicarbonsäuren zeigen deutlich niedrigere Potenzen.
- Die Einführung eines weiteren Substituenten erhöht die Aktivität, vor allem wenn dieser sich in para-Position zur Carbonsäure und in ortho-Position zur Amidbrücke befindet. Besonders vorteilhaft hat sich der Einsatz eines Chlor-, Fluor- und Methylrestes erwiesen. Größere Reste wie ein Ethyl oder eine Säure in der entsprechenden Position verringern die Aktivität.
- Phenyl(di)carbonsäuren sind generell potenter als die entsprechend substituierten Phenylelessigsäuren.
- Die synthetisierten Naphthalencarbonsäuren sind im Gegensatz zu den korrespondierenden Sulfonsäuren und den Phenylcarbonsäuren deutlich weniger aktiv.
- Die Verwendung eines Pyridin-haltigen Precursors (Nicotinsäure) führt zu einem Wirkungsverlust.
- meta-verknüpfte Phthal- sind im Gegensatz zu ortho-verknüpfte Phthalsäuren vorteilhaft für die Potenz.
- Isophthal- und Terephthalsäuren weisen geringe Aktivitäten auf.
- Die Kombination eines Methylrestes in ortho-Position zur Amidbrücke mit einer ortho-unsubstituierten Phthalsäure resultiert in der potentesten Substanz 22g.
- Die Verwendung des para-Phenylenlinkers führt zu höheren Potenzen als die meta- oder meta-4-Methyl- oder meta-4-Fluorphenylenlinker.
- Die Aktivität von Substanzen mit meta-Phenylenlinker kann durch einen Methyl- oder Fluorsubstituent in para-Position modifiziert werden; teilweise steigt, teilweise sinkt die Aktivität.
- Die Symmetrie ist für eine Wirkung am Rezeptor nicht erforderlich. Die synthetisierten N'-phenylsubstituierten Harnstoffe zeigen hohe Potenzen. Jedoch ist die Harnstoffstruktur im Rahmen dieser Arbeit vorteilhaft für eine hohe Aktivität.
- Eine Verlängerung des Linkers durch eine zweite Phenylengruppe ist nachteilig für die Aktivität.

Als aktivste Substanz konnte in dieser Arbeit 22g synthetisiert und identifiziert werden (Abb. 5.3). 22g zeigte eine kompetitive antagonistische Aktivität am P2Y₁₁-Rezeptor, was durch eine Schild- und eine Analyse nach Lew und Angus bestätigt werden konnte. Im

Calciumassay konnte ein app. pK_i -Wert von $8,78 \pm 0,06$ ($K_i = 1,6$ nM) bestimmt werden, während sich ein pA_2 -Wert von $8,79 \pm 0,13$ aus der Schild-Analyse und ein pK_d -Wert von $9,03 \pm 0,06$ aus der Analyse nach Lew und Angus ergab. Weder ist der pK_i -Wert vom pA_2 -Wert signifikant verschieden, noch der pA_2 -Wert vom pK_d -Wert. 22g zeigte eine 25fach bzw. 17fach höhere Potenz als NF157 und NF340.

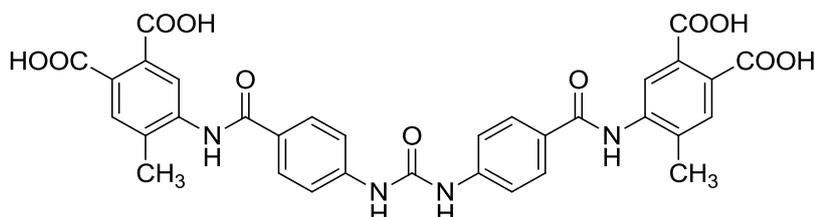


Abb. 5.3: Strukturformel von 22g (app. $pK_i = 8,76 \pm 0,06$; $K_i = 1,6$ nM), der potentesten Substanz dieser Arbeit mit 17fach höherer antagonistischer Aktivität am $P2Y_{11}$ -Rezeptor als NF340.

Es konnten also fünf Antagonisten mit Carbonsäurefunktion synthetisiert werden, die am $P2Y_{11}$ -Rezeptor mindestens äquipotent zum bisherigen Standardantagonist NF340 sind (siehe Tab. 5.1, mit relativen Potenzen zu 22g). Zwei dieser Verbindungen sind 2,8fach (22m) bzw. 16fach (22g) potenter als NF340. Die fünf neuen Antagonisten sind selektiv für den $P2Y_{11}$ -Rezeptor gegenüber dem $P2Y_1$ -, $P2Y_2$ - und $P2Y_4$ -Rezeptor. Die Überführbarkeit in potentiell bioverfügbare Prodrugs ist ebenfalls gegeben. Außerdem konnten Aussagen über strukturelle Anforderungen an Liganden für den $P2Y_{11}$ -Rezeptor getroffen werden.

Tab. 5.1: app. pK_i -, K_i -Werte und relative Potenzen der potentesten Antagonisten dieser Arbeit im Vergleich mit NF157 und NF340

Substanz	$pK_{i \text{ app.}} \pm \text{SEM}$	K_i	Relative Potenz
1g	$7,46 \pm 0,07$	35 nM	4,79 %
9g	$7,56 \pm 0,11$	27 nM	6,03 %
18g	$7,49 \pm 0,08$	33 nM	5,13 %
22g	$8,78 \pm 0,06$	1,6 nM	100 %
22m	$8,02 \pm 0,05$	9,6 nM	17,38 %
NF157	$7,39 \pm 0,08$	40 nM	4,07 %
NF340	$7,57 \pm 0,07$	27 nM	6,17 %

Bemerkenswert ist, dass ein einfacher Austausch der Sulfonsäuregruppen in potenten Antagonisten gegen Carbonsäuren nicht automatisch zu potenten Substanzen führt: NF340 ist 67fach potenter als das korrespondierende Carbonsäurederivat.

Das methylsubstituierte Sulfonsäurederivat von 1g (MK132) ist hingegen dreifach weniger potent als 1g. Das unsubstituierte Derivat 5g als Sulfonsäure (MK126) ist wiederum 2,7fach aktiver als die Carbonsäure, ebenso wie die Sulfonsäurederivate von 11g (MK129) und 29g (MK138), die mindestens 26- und 200fach potenter sind (Hongwiset 2008). Interessant sind auch das Tetrasulfonsäure- und Dicarbonsäure-disulfonsäurederivat von 13g, NF251 und MK119. Während NF251 2,2fach weniger potent als 13g ist, zeigt MK119 im Gegenzug eine 2,2fach höhere Potenz am Rezeptor (Hongwiset 2008) (Strukturen siehe Abb. 5.4).

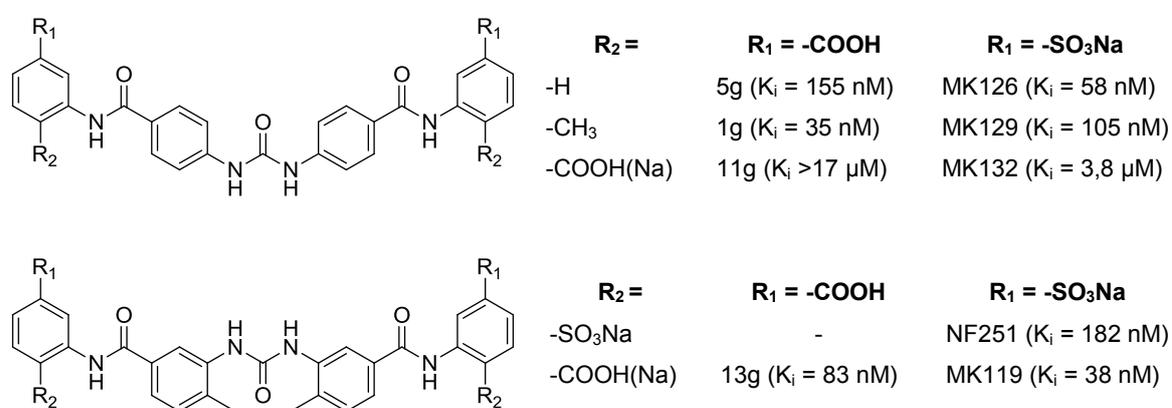


Abb. 5.4: Strukturformeln der Phenylharnstoffderivate mit Sulfon- und Carbonsäurefunktion aus dieser Arbeit und von Hongwiset (Hongwiset 2008)

In dieser Arbeit war also keine Korrelation zwischen der Aktivität der Carbon- und Sulfonsäurephenylharnstoffe herstellbar. Ein Austausch von Carbon- gegen Sulfonsäuren und umgekehrt führt nicht zu äquipotenten Substanzen.

6 Zusammenfassung

Der ubiquitär im Körper vorkommende P2Y₁₁-Rezeptor steuert verschiedene zelluläre Funktionen u.a. von Immun-, Endothel- oder Myokardzellen. Vor kurzem wurde die Assoziation eines SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) des P2Y₁₁-Rezeptors, der zu einer verringerten Expression führt, mit Narkolepsie gefunden. Daher ist der Rezeptor ein interessantes pharmakologisches Target.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden ausgehend vom Dicarbonsäureharnstoff NF053 neue P2Y₁₁-Liganden mit Carbonsäurefunktionen synthetisiert, die durch ihre Überführbarkeit in Prodrugs, z.B. Ester, bioverfügbar gemacht werden können. Damit sind diese Harnstoffderivate den bisher verfügbaren Liganden mit Sulfon- und Phosphonsäuren überlegen. Es wurden insgesamt 54 Zielverbindungen hergestellt, davon 44 symmetrische Harnstoffderivate. Diese wurden an rekombinant in 1321N1 Astrozytomzellen exprimierten P2Y₁₁-Rezeptoren mittels eines fluoreszenzbasierten Calciumassays untersucht. Dadurch konnten insgesamt 39 Antagonisten identifiziert werden. Drei Substanzen sind ähnlich potent wie der bisherige Standardantagonist NF340, welcher einen app. pK_i von 7,57 ± 0,07 (K_i = 27 nM) aufweist. 22g ist mit einem app. pK_i-Wert von 8,78 ± 0,06 (K_i = 1,6 nM) 17fach potenter als NF340 und inhibiert den Rezeptor kompetitiv, was durch Analysen nach Schild und Lew/Angus gezeigt wurde. Die app. pK_i-, pA₂- (8,79 ± 0,13) und pK_d-Werte (9,03 ± 0,06) sind nicht signifikant verschieden voneinander. Unsymmetrische Harnstoffe zeigten ebenfalls eine starke Hemmung. Das von 22g abgeleitete N'-phenylsubstituierte Harnstoffderivat 22m weist einen app. pK_i-Wert von 8,02 ± 0,05 (K_i = 9,6 nM) auf und ist wie 22g selektiv für P2Y₁₁- gegenüber P2Y₁-, P2Y₂- und P2Y₄-Rezeptoren.

Aus den biologischen Ergebnissen wurden Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abgeleitet. Das Verknüpfungsmuster der Carbonsäuren mit dem nachfolgenden Phenylring ist entscheidend für die antagonistische Aktivität. Substituenten am Phenylring wie Methyl können die Aktivität positionsabhängig steigern. Substanzen mit para-Phenylring sind aktiver als mit meta-Phenylring. Die Harnstoffstruktur ist vorteilhaft für eine hohe Aktivität am Rezeptor.

Diese Arbeit hat den bis dato potentesten verfügbaren P2Y₁₁-Antagonisten hervorgebracht (22g). Dieser kann dank seiner Carbonsäurefunktionen leicht in Prodrugs überführt werden. Damit stehen bioverfügbare Liganden für *in vivo* Untersuchungen zur Verfügung. Struktur-Aktivitäts-Analysen erlauben Einblicke in die molekulare Topologie der Ligandbindungstasche und erleichtern das weitere Design von P2Y₁₁-Liganden.

7 Abstract

The P2Y₁₁ receptor is ubiquitously expressed and involved in several cellular functions e.g. of immune, endothelial, or myocardial cells. Recently, a SNP (Single Nucleotide Polymorphism) of the P2Y₁₁ receptor leading to reduced expression was associated with narcolepsy. The P2Y₁₁ receptor is therefore an interesting pharmacological target.

In this work, starting from the dicarboxylic acid urea NF053, new P2Y₁₁ ligands with carboxylic acid functions were synthesized. These substances can easily be turned into bioavailable prodrugs like esters and are advantageous over current ligands containing sulfonic or phosphonic acids. 54 target compounds were synthesized of which 44 were symmetrical urea derivatives. The compounds were tested at P2Y₁₁ receptors recombinantly expressed in 1321N1 astrocytoma cells in a fluorescence-based calcium assay. 39 antagonists were identified. Three substances are equipotent to the present standard antagonist NF340, which shows an app. pK_i-value of $7,57 \pm 0,07$ ($K_i = 27$ nM). 22g is 17fold more potent than NF340 with an app. pK_i-value of $8,78 \pm 0,06$ ($K_i = 1,6$ nM) and competitively inhibits the P2Y₁₁ receptor, which was shown by Schild and Lew/Angus analysis. The app. pK_i-, pA₂- ($8,79 \pm 0,13$) und pK_d-values ($9,03 \pm 0,06$) are not significantly different. Asymmetrical ureas also showed a strong inhibition. The N'-phenyl-substituted urea derivative 22m, derived from 22g, shows an app. pK_i-value of $8,02 \pm 0,05$ ($K_i = 9,6$ nM) and is selective for P2Y₁₁ over P2Y₁, P2Y₂ and P2Y₄ receptors as is 22g.

Structure-activity-relationships were derived from the biological results. The substitution pattern of benzene carboxylic acids with subsequent phenylene linkers is crucial for antagonistic activity. Substituents at the phenylene ring like methyl can increase the activity position-dependent. Substances with a para-phenylene linker are more active than with a meta-phenylene linker. The urea structure is beneficial for a high activity at the receptor.

This work led to the so far most potent P2Y₁₁ antagonist 22g. It can easily be turned into prodrugs because of its carboxylic acid structure. Therefore, *in vivo* experiments are possible. Structure-activity-relationship analyses provide insights into the molecular topology of the ligand-binding-pocket and help designing further P2Y₁₁ ligands.

8 Experimenteller Teil: Synthese

8.1 Material und Methoden

8.1.1 Dünnschichtchromatographie

DC-Platten: Kieselgel 60 F₂₅₄ DC-Alufolien Art.-Nr. 1.05554, Merck, Darmstadt

Mobile Phasen: FM 1: Ethylacetat/Toluol 80/20

FM 2: Toluol/Aceton/Ameisensäure 60/39/1

FM 3: Ethylacetat/Hexan 30/20

FM 4: Toluol/Diethylamin/Ethanol 50/20/10

FM 5: Isopropanol/konz. Ammoniak/Toluol 40/30/10

FM 6: Ethylacetat/Hexan/Ameisensäure 30/20/1

Detektion: UV-Licht bei 254 oder/und 366 nm (UV-Kammer II, Camag, Berlin)

Sprühreagenz: mod. Ehrlich Reagenz (2,0 g 4-Dimethylaminobenzaldehyd in 25 mL Eisessig und 75 mL Methanol)

Auswertung:
$$R_f = \frac{\text{Laufstrecke Substanz}}{\text{Laufmittelfront mobile Phase}}$$

8.1.2 Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC)

HPLC: LaChrom Elite, VWR/Hitachi, Tokio, Japan; bestehend aus:

- Organizer L-2000
- Niederdruckgradientenpumpe mit integriertem Degaser L-2130
- Autosampler mit Kühlung L-2200
- Säulenofen L-2300
- Dioden-Array-Detektor (DAD) L-2450

Steuerungssoftware: EZ Chrom Elite Version 3.2, Agilent Technologies, Santa Clara, USA

Detektion: 210, 254 und 299 nm

Injektionsvolumen: 10 µL

Methoden:

Methode 1: Säule: LiChroCART® LiChrospher® 60 RP-select B, 125 x 4 mm, 5 µm, Merck

Vorsäule: LiChroCART® LiChrospher® 60 RP-select B, 4 x 4 mm, 5 µm, Merck

Mobile Phase: Aqua bidest./Methanol

Flussrate: 0,6 mL/min

Gradient:

t [min]	% Aqua bidest.	% Methanol
0	80	20
4	0	100
8	0	100
10	80	20

Methode 2: Säule: LiChroCART® LiChrospher® 60 RP-select B, 125 x 4 mm, 5 µm, Merck

Vorsäule: LiChroCART® LiChrospher® 60 RP-select B, 4 x 4 mm, 5 µm, Merck

Mobile Phase: verd. Ameisensäure pH = 2/Methanol

Flussrate: 1,2 mL/min

Gradient:

t [min]	% Ameisensäure	% Methanol
0	60	40
4	0	100
6	0	100
7,5	60	40

Methode 3: Säule: Nucleosil C18, 100 x 4 mm, 5 µm, CS-Chromatographie, Langerwehe

Mobile Phase: verd. Ameisensäure pH = 2/Acetonitril

Flussrate: 0,6 mL/min

Gradient:

t [min]	% Ameisensäure	% Acetonitril
0	80	20
6	0	100
10	0	100
12	80	20

Ameisensäure-Eluent: 19 mL Ameisensäure 98 % werden mit Aqua bidest. auf 1000 mL aufgefüllt. Der pH-Wert soll pH = 2 betragen und wird wenn nötig mit konz. Ammoniak eingestellt.

8.1.3 UV/Vis-Spektroskopie

Die Spektren wurden während des HPLC-Laufs mittels DAD im Bereich von 210-400 nm aufgenommen.

8.1.4 Elementaranalyse (CHN)

Gerät: CHN 2400, Perkin Elmer, Waltham, USA

Durch den Vergleich der erhaltenen CHN-Werte und des C/N-Verhältnisses mit den theoretischen Werten kann die Reinheit bestätigt werden. Die meisten Werte weichen jedoch von den errechneten Werten ab, da die Substanzen häufig noch Kristallwasser gebunden haben. Daher werden die theoretischen Werte um Kristallwasser korrigiert und mit den ermittelten Werten verglichen (Ullmann et al. 2005).

Die CHN-Bestimmung wurde am Institut für pharmazeutische und medizinische Chemie durch G. Zerta durchgeführt.

8.1.5 Nukleare magnetische Resonanzspektroskopie (NMR)

Gerät: Avance DRX 500 MHz Spektrometer, Bruker, Bremen

Messfrequenzen: ^1H -NMR: 500 MHz

^{13}C -NMR: 125 MHz

Lösungsmittel: DMSO- d_6 mit 0,03 Vol.-% Tetramethylsilan

Spektren: ^1H , ^{13}C , H,H-COSY (H,H-Korrelationsspektroskopie), HMQC (Heteronukleare magnetische Quantum Kohärenz)

Auswertung: Software Mestronova Version 5.2.3, Mestrelab Research, Santiago de Compostela, Spanien

Zuordnung: mittels Inkrementberechnung durch ChemDraw Ultra Version 10.0, CambridgeSoft, Cambridge, USA

Normalerweise wurden von allen Substanzen sowohl ein ^1H -Spektrum, als auch ein ^{13}C -Spektrum aufgenommen. Von einigen Substanzen konnte jedoch kein ^{13}C -Spektrum aufgenommen werden. Diese Substanzen waren sehr schlecht löslich in DMSO, daher mussten unlösliche Bestandteile abzentrifugiert werden; die verbliebene Konzentration der Lösung war demzufolge sehr niedrig und nur für die Aufnahme eines ^1H -Spektrums unter den gegebenen Bedingungen ausreichend.

Systematisch erscheinen auf Grund von Wasserspuren ein Signal bei ca. 3,3 ppm im ^1H -Spektrum sowie ein Signal bei 2,5 ppm auf Grund von nicht-deuterierten DMSO-Resten. Im ^{13}C -Spektrum erscheint das Signal der DMSO-Kohlenstoffe bei ca. 39,7 ppm als Septett.

Die Spektren wurden am Institut für Anorganische Chemie durch P. Behm aufgenommen.

8.1.6 Massenspektrometrie (MS)

8.1.6.1 Elektronenstoß-Massenspektrometrie (EI)

Gerät: Finnigan MAT 8200, Thermo, Dreieich

8.1.6.2 Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation – Time of Flight-Massenspektrometrie (MALDI-TOF)

Gerät: Ultraflex TOF, Bruker

Matrix: 2-(4'-Hydroxyphenylazo)benzoesäure (HABA)

Lösungsmittel: DMF

8.1.6.3 Elektronenspray-Massenspektrometrie (ESI)

Gerät: Finnigan MAT 4000, Thermo

Die EI- und MALDI-Messungen wurden am Institut für anorganische Chemie durch Dr. P. Tommes und R. Bürgel durchgeführt.

Die ESI-Messungen erfolgten am Institut für pharmazeutische Biologie durch die Arbeitsgruppe von Prof. P. Proksch.

8.1.7 Schmelzpunktbestimmung

Gerät: Schmelzpunktbestimmer Apotec, Kleinfeld Labortechnik, Gehrden

8.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1: Esterdarstellung

1-3 g Amino-/Nitrobenzoesäure werden in einem entsprechenden Volumen frisch abs. Ethanol gelöst bzw. suspensiert. Es wird 1 mL konz. Schwefelsäure pro 10 mL Ethanol zugegeben. Dann wird für min. 8 h refluxiert und über Nacht bei RT nachgerührt. Die Reaktion wird abgebrochen und der überschüssige Alkohol am Rotationsverdampfer entfernt. Der flüssige Rückstand wird in ca. 100 mL Ethylacetat aufgenommen. Es wird so viel gesättigte wässrige Natriumcarbonat-Lsg. hinzugegeben bis sich ein pH-Wert von ca. 10-11 einstellt. Dann wird die organische Phase abgetrennt und noch zweimal mit ca. 50 mL Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesium- oder

Natriumsulfat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der niedrig schmelzende Ester wird im KS gelagert. (DC: FM 1)

AAV 2: Amiddarstellung

1 Äquivalent Ester wird in ca. 50-200 mL abs. Toluol gelöst bzw. suspensiert. Es werden 2 Äquivalente Triethylamin zugegeben. Dann wird bis zum Sieden erhitzt. In der Siedehitze werden die 1,5 Äquivalente Nitrobenzoylchlorid in einer entsprechenden Menge Toluol zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wird für ca. 8 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen ist.

Der entstandene NS wird abgefrittet und mit Toluol gewaschen und der zurückbleibende Filterkuchen bei 60°C im TS getrocknet. Nach dem Trocknen wird der FK in Wasser aufgenommen und für 1-2 h gerührt, anschließend abgefrittet und im TS erneut getrocknet.

Falls es sich bei dem NS ausschließlich um Salz handelt, wird das LM am Rotationsverdampfer aus dem Filtrat entfernt und der Rückstand in 40 mL Dichlormethan aufgenommen. Es werden 120 mL ges. Natriumcarbonat-Lösung zugegeben und für ca. 24 h gerührt. Danach wird die org. Phase abgetrennt und zweimal mit Wasser, dann mit ges. Natriumchlorid-Lösung nachextrahiert. Die org. Phase wird über Natrium- oder Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer so weit eingeeengt, dass noch gerade alles gelöst ist. Es wird etwas Diethylether hinzugefügt und dann solange Petrolether 60-80 zugegeben bis sich ein erster NS bildet. Die Kristallisation wird im KS vervollständigt. Der NS wird abgefrittet und mit Petrolether gewaschen. Das Produkt wird im TS bei 60°C getrocknet. (DC: FM 2)

AAV 3a: Amindarstellung mittels Druckhydrierung

1-3 g Nitroverbindung werden in einem entsprechenden Volumen Ethylacetat oder Methanol gelöst. Es wird eine Spatelspitze Pd/C-Katalysator (10 %) zugegeben und solange bei 4 bar Wasserstoff-Druck hydriert bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen ist.

Der Katalysator wird zuerst über einen Faltenfilter und dann erneut über Kieselgur abfiltriert. Das LM wird am Rotationsverdampfer entfernt. Das feste Produkt wird im Trockenschrank bei 60°C getrocknet. Falls das Produkt flüssig/ölig sein sollte wird es im KS gelagert. (DC: FM 3)

AAV 3b: Amindarstellung mittels Eisen/Ammoniumchlorid

1 Äquivalent Nitroverbindung wird in 60 mL Ethanol suspensiert. Dazu wird eine Lösung aus 3 Äquivalenten Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser gegeben und anschließend auf ca. 75°C erhitzt. Dann werden 3-5 Äquivalente Eisenpulver hinzugeben und für min. 1 h bei dieser Temperatur gerührt bis dc nur noch Amin nachzuweisen ist. Es wird über Nacht bei RT nachgerührt. Das Eisenpulver wird abfiltriert und gründlich mit Ethanol gewaschen. Falls das Produkt nicht in Ethanol löslich sein sollte, wird mit Aceton

nachgewaschen. Das Filtrat wird bis nahezu zur Trockene am Rotationsverdampfer eingeengt. Dann werden zum Rückstand ca. 100 mL Ethylacetat gegeben und mit ca. 30 mL Wasser extrahiert. Es wird zweimal mit je ca. 30 mL Wasser nachextrahiert. Die organische Phase wird über Natrium- oder Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeengt. Der feste Rückstand wird im Trockenschrank bei 60°C getrocknet. (DC: FM 3)

AAV 4a: Harnstoffdarstellung mittels toluenischer Phosgenlösung

1 Äquivalent Amin werden in einem entsprechenden Volumen trockenem Aceton gelöst. Es werden 4 Äquivalente Triethylamin zugegeben und mittels Kältemischung auf ca. -10°C abgekühlt. Dann werden 3 Äquivalente 20%ige toluenische Phosgenlg. zugetropft. Es wird für ca. 2-3 h in der Kälte gerührt, anschließend wird für ca. 2 h refluxiert und mittels dc der Reaktionsfortschritt überprüft. Falls noch eine beträchtliche Menge Amin vorhanden sein sollte, wird erneut so lange wie oben beschrieben vorgegangen bis nur noch wenig Amin vorhanden ist.

Die Reaktion wird abgebrochen und der entstandene NS abgefrittet, mit Aceton und anschließend mit viel Wasser gewaschen. Falls Filterkuchen zurückbleibt wird dieser bei 60°C im TS getrocknet. Meist bleibt jedoch kein Filterkuchen zurück, dann wird das Filtrat am Rotationsverdampfer möglichst bis zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird dann aus einem adäquaten LM, wie Methanol, Acetonitril, Ethanol, Aceton umkristallisiert. Das sich ergebene Reinprodukt wird im TS bei 60°C getrocknet. (DC: FM 4)

AAV 4c: Harnstoffdarstellung mittels 1,1'-Carbonyldiimidazol

1 Äquivalent Amin wird in möglichst wenig (5-10mL) trock. THF gelöst bzw. suspensiert. Dann werden 3 Tropfen Triethylamin und 1 Äquivalent 1,1'-Carbonyldiimidazol dazugegeben. Der Reaktionsfortschritt wird mittels HPLC überwacht. Falls der Anteil an Amin nach ca. 24 h noch >50 % beträgt, werden erneut 0,5 Äquivalente CDI zugegeben. Gegebenenfalls werden nach 48 h weitere 0,5 Äquivalente CDI zugefügt. Falls nach weiteren 48 h der Aminanteil immer noch <50 % ist, wird die Reaktion abgebrochen und der entstandene NS abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

Falls kein NS entsteht wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer bis nahezu zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird in 5 %iger frisch hergestellter wässriger Weinsäure aufgenommen und für ca. 24 h darin gerührt. Die unlöslichen organischen Bestandteile werden abgefrittet und mit viel Wasser neutral gewaschen. Der Rückstand bzw. der Filterkuchen wird nach Trocknung im Exsikkator aus einem geeigneten LM umkristallisiert.

Falls dies nicht möglich ist, wird das Rohprodukt in einer adäquaten Menge Ethylacetat gekocht und nach dem Abkühlen abgefrittet. Der unlösliche Harnstoff wird mit Ethylacetat gewaschen und im Trockenschrank bei 60°C getrocknet. (DC: FM 4)

AAV 5a: Esterhydrolyse in Ethanol/Wasser

1 Äquivalent Ester wird in einem entsprechenden Volumen Ethanol oder Methanol und Wasser im Verhältnis 3:1 suspensiert. Es werden 3-6 Äquivalente Lithiumhydroxid-Monohydrat pro Estergruppe zugegeben. Es wird für min. 1 h bei 60-70°C kräftig gerührt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen ist und sich eine klare Lösung ergibt.

Der Alkohol wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und der mögliche NS wird abgenutscht. Das Filtrat wird mit konz. Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Die Mischung wird für ca. 4 min bei 4°C und 4166g zentrifugiert. Der entstandene NS wird abgefrittet, mit verd. Salzsäure gewaschen und im Exsikkator getrocknet. (DC: FM 5)

AAV 5b: Esterhydrolyse in THF

1 Äquivalent Ester wird in 15 mL THF suspensiert. Es werden 2 bzw. 4 Äquivalente Lithiumhydroxid-Monohydrat pro Estergruppe (Tetraester/Diester) in 4 mL Wasser zugegeben. Es wird bei RT so lange gerührt, bis mittels HPLC kein Ester mehr nachzuweisen ist.

Das THF wird am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt. Anschließend wird mit 15 mL Wasser verdünnt und die evtl. unlöslichen Bestandteile abgefrittet. Das Filtrat wird mit 1 N Salzsäure auf pH = 1 eingestellt. Der NS wird bei 4°C und 4166g für 4 min zentrifugiert und anschließend abgefrittet, mit verd. Salzsäure gewaschen und im Exsikkator getrocknet. (DC: FM 5)

8.3 Chemikalien

8.3.1 Technische Lösungsmittel

Folgende Lösungsmittel wurden in technischer Qualität bezogen und vor Gebrauch destilliert und evtl. absolutiert:

Aceton	Ethanol
Chloroform	Isopropanol
Ethylacetat	n-Hexan
Dichlormethan	Petrolether
Diethylether	

8.3.2 Trocknung von Lösungsmitteln

Ethanol und Toluol wurden für bestimmte Zwecke absolutiert, indem es über Aluminiumoxid 90 aktiv basisch chromatographiert wurde. Die Lagerung erfolgte anschließend über Molekularsieb 3 bzw. 4 Å.

Dichlormethan wurde zum Trocknen ca. 24 h über Calciumchlorid statisch getrocknet und anschließend destilliert. Die Lagerung erfolgte über Molekularsieb 4 Å.

8.3.3 Chemikalienliste

	Firma	Katalognr.
Acetonitril HPLC Grade	VWR	20060.320
Aluminiumoxid 90 aktiv basisch 0,063-0,200 mesh	Merck	101076
Ameisensäure 98-100 %	Grüssing	10123
4-Aminobenzoesäure	Sigma-Aldrich	100536
2-Amino-4-chlorbenzoesäure	Sigma-Aldrich	A45467
2-Amino-5-chlorbenzoesäure	Sigma-Aldrich	A45475
3-Amino-4-chlorbenzoesäure	Acros	219300250
5-Aminoisophthalsäure	Merck	801246
2-Amino-3-methylbenzoesäure	Acros	103970050
2-Amino-5-methylbenzoesäure	Acros	160200010
2-Amino-6-methylbenzoesäure	Sigma-Aldrich	230537
5-Aminonicotinsäure	Acros	361140010
6-Aminonicotinsäure	Acros	202540050
3-Aminophenyllessigsäure	Sigma-Aldrich	335444
4-Aminophenyllessigsäure	Merck	800422
2-Aminoterephthalsäure	Acros	278030250
Ammoniak 25 %	Grüssing	10129
Ammoniumchlorid	Grüssing	10136
Benzylalkohol	Sigma-Aldrich	24122
Calciumchlorid	Grüssing	10233
1,1'-Carbonylimidazol	Sigma-Aldrich	21860
Diethylamin	Grüssing	10446
4-Dimethylaminobenzaldehyd	Sigma-Aldrich	33130
Dimethylsulfoxid-d ₆ mit Tetramethylsilan 0,03 Vol.-%	Roth	AE60.2
Eisenpulver -325 mesh, 97 %	Sigma-Aldrich	209309
Eisessig	VWR	20104.298
Ethyl-4-aminobenzoat	Fluka	06950

4-Ethylbenzoesäure	100536	191280
4-Fluorbenzoesäure	Acros	156161000
Kaliumnitrat	VWR	26869.260
Kieselgur	Supelco	18514
L(+)-Weinsäure	Roth	4890.1
Lithiumhydroxid-Monohydrat	Acros	199542500
Magnesiumsulfat wasserfrei	Grüssing	12094
Methanol HPLC Grade	VWR	20837.320
4-Methyl-3-nitrobenzoesäure	Sigma-Aldrich	151408
4-Methylphthalsäure	Sigma-Aldrich	348309
Molekularsieb $\frac{3}{4}$ Å	Merck	105708
N,N-Dimethylformamid	VWR	23466.298
Natriumcarbonat	Grüssing	12118
Natriumchlorid	VWR	27810.295
Natriumhydroxid	J. T: Baker	0402
Natriumsulfat	Grüssing	12175
3-Nitrobenzoylchlorid	Merck	806769
4-Nitrobenzoylchlorid	Sigma-Aldrich	112208
2-Nitrophenylessigsäure	Acros	157060250
3-Nitrophthalsäure	Fluka	73760
4-Nitrophthalsäure	Acros	416120250
Palladium/Aktivkohle (10 % Pd)	Merck	807104
Phenylisocyanat	Alfa Aesar	A12808
Phosgen in Toluol 20 %	Sigma-Aldrich	79380
Salpetersäure 100 %	Merck	100455
Salzsäure 37 %	Sigma-Aldrich	30721
Schwefelsäure 95-97 %	Sigma-Aldrich	30743
Tetrahydrofuran	Sigma-Aldrich	33709
Tetrahydrofuran trocken	Roth	AE07.1
Thionylchlorid	Sigma-Aldrich	18438
Triethylamin	Grüssing	14041
Triphosgen	Acros	25895100

9 Experimenteller Teil: Pharmakologie

9.1 Material und Methoden

9.1.1 Geräte

Mikroplattenlesegerät	Novostar®, BMG LabTech, Offenburg
Inkubator	Heraeus® BB 15, Thermo
Laminar Air Flow	MSC-Advantage; Thermo
Zentrifuge	Rotina 420R; Hettich, Tuttlingen
Schüttler	MS 3 basic, IKA, Staufen
Mikroskop	AE 21, Motic, Wetzlar
Kolbenhubpipetten	8-Kanalpipetten, CappAero96, Capp, Odense, Dänemark Einkanalpipetten Research®, Eppendorf, Hamburg
Pipettenspitzen	Sarstedt, Nümbrecht
Plastikreaktionsgefäße	50, 15 und 1,5 mL; Sarstedt, Nümbrecht
Zellkulturflaschen	T175 und T75, Art.-Nr. 88.1812.002 und 83.1813.002, Sarstedt
Messplatte	Assay Plate clear TC-treated, Art.-Nr. 3598, Corning Incorporated, New York, USA
Reagenzienplatte	Mikrotestplatte 96 Wells, runder Boden, Art.-Nr. 82.1582, Sarstedt
Zellzahlbestimmung	Neubauer Zählkammer, Optik Labor, Bad Homburg Summenzähler T-130, Baumer IVO, Frauenfeld, Schweiz

9.1.2 Chemikalien

	Firma	Katalognr.
Calciumchlorid Dihydrat	VWR	22317.297
Fötale Kälberserum (FKS) Charge P272405 (bis 04.01.2011) Charge P100203 (ab. 04.01.2011)	PAN Biotech	3302
G418 (Geneticinsulfat)	Calbiochem/EMD Chemicals	345810
D(+)-Glucose Monohydrat	Fluka	49158
HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonsäure)	AppliChem	A1069,0250
Kaliumchlorid	VWR	26764.298
Kaliumdihydrogenphosphat	Roth	3904.1
Magnesiumsulfat Heptahydrat	Fluka	63140
Natriumchlorid	VWR	27810.295
Natriumhydrogencarbonat	VWR	27778.293
di-Natriumhydrogenphosphat	VWR	28029.292
Natriumhydroxid	J. T: Baker	0402
Oregon Green® 488 BAPTA-1, AM	Invitrogen	O-6807
Penicillin/Streptomycin 10 mg/mL / 10000 U/mL in 0,9 % NaCl	Sigma-Aldrich	P0781
Pluronic F-127	Sigma-Aldrich	P2443
Trypsin/EDTA 0,05 % / 0,02 % in PBS	PAN Biotech	P10-0231SP

9.1.3 Verwendete Reagenzien und Lösungen

Zellkulturmedium	500 mL Dulbecco's modified Eagle Medium (DMEM), Invitrogen; San Diego, USA
mit	10 % fötalem Kälberserum 100 U/mL Penicillin G 100 µg/mL Streptomycin 400 µg/mL G418
G418-Lösung	5,0 g G418 werden abgewogen und in einer bestimmten Menge Aqua bidest. gelöst, unter Berücksichtigung der spezifischen Aktivität:

$$V [\mu\text{L}] = \frac{\text{Aktivität } [\mu\text{g}/\text{mg}] \times \text{G418} [\mu\text{g}]}{100 [\text{mg}/\text{mL}]}$$

Die Lösung wird steril filtriert und unter aseptischen Bedingungen in 1 mL-Aliquots aufgeteilt. Die Lagerung der Aliquots erfolgt bei -20°C. 2 mL werden jeweils zu 500 mL Zellkulturmedium zugesetzt.

Fluoreszenzfarbstoff 50 µg Oregon Green® 488 BAPTA-1, AM (OG) werden in 39,7 µL DMSO gelöst und in 3 µL aliquotiert.

Oregon Green® 488 BAPTA-1, AM wird bei einer Wellenlänge von 485 nm angeregt und emittiert dann bei 520 nm. Die Substanz kombiniert den Fluoreszenzfarbstoff Oregon Green® 488 mit BAPTA (1,2-Bis(o-aminophenoxy)ethan-N,N,N',N'-tetraessigsäure) als calciumspezifischen Chelator. Der lipophile und nicht-sensitive Acetoxymethylester (AM) kann die Zellmembranen durch passive Diffusion überwinden und wird intrazellulär durch unspezifische endogene Esterasen zum polyanionischen calciumsensitiven Farbstoff hydrolysiert (Abb. 9.1) (Haugland 2005).

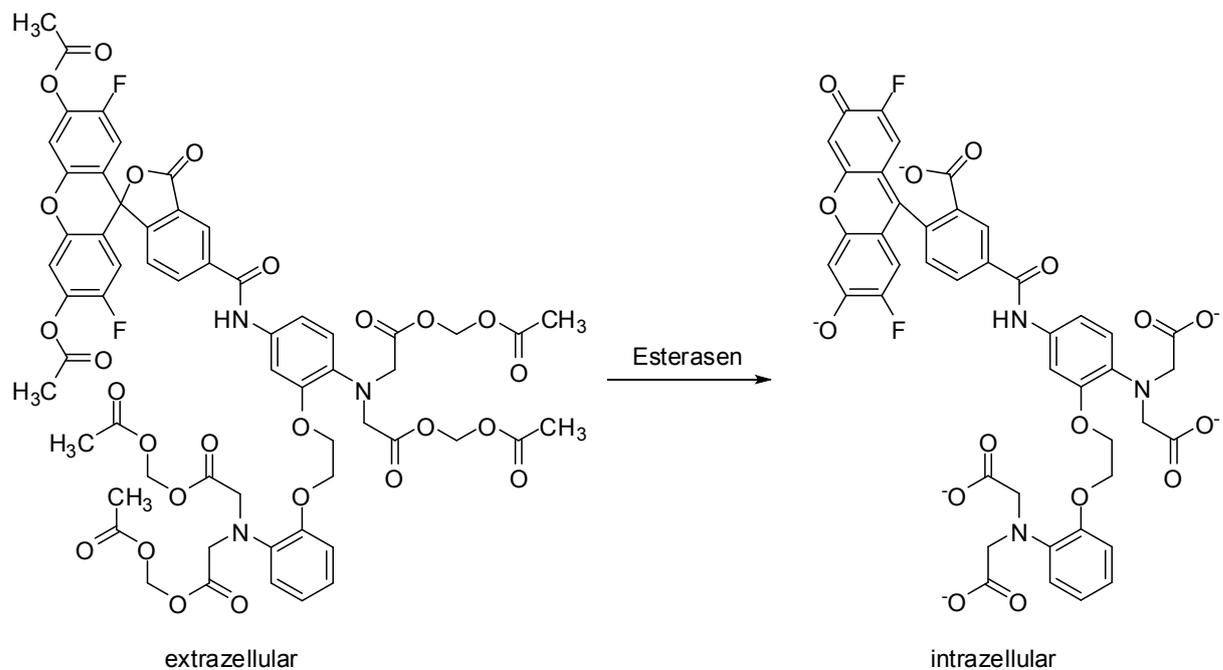


Abb. 9.1: Hydrolyse von Oregon Green® 488 BAPTA-1, AM durch unspezifische Esterasen bei physiologischen pH-Wert (Haugland 2005)

Tensidlösung 200 mg Pluronic F-127 werden in 1 mL DMSO gelöst.

Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS) 4,000 g Natriumchlorid
 0,100 g Kaliumchlorid
 0,300 g di-Natriumhydrogenphosphat
 0,100 g Kaliumdihydrogenphosphat

Die Substanzen werden in 500 mL Aqua bidest. gelöst und ggf. der pH-Wert mittels 10 N Natronlauge auf 7,4 eingestellt. Der Puffer wird anschließend autoklaviert und falls nötig wieder mit Aqua bidest. auf 500 mL aufgefüllt.

Krebs-HEPES-Puffer (KHP) Stammlösung (5x)	17,33 g Natriumchlorid 5,796 g D(+)-Glucose Monohydrat 5,958 g HEPES 0,876 g Kaliumchlorid 0,882 g Natriumhydrogencarbonat 0,408 g Kaliumdihydrogenphosphat
---	--

Die Substanzen werden in ca. 450 mL Aqua bidest. in einem 500 mL Messkolben gelöst. Es wird mit 1 N Natronlauge auf pH 7,4 eingestellt und mit Aqua bidest. auf 500 mL aufgefüllt.

Calciumchlorid-Lösung 1 M 1,470 g Calciumchlorid Dihydrat werden in 10 mL Aqua bidest. gelöst.

Magnesiumsulfat-Lösung 1 M 2,465 g Magnesiumsulfat Heptahydrat werden in 10 mL Aqua bidest. gelöst.

Krebs-HEPES-Puffer (1x) 100 mL KHP-Stammlösung werden in einen 500 mL Messkolben überführt und mit ca. 300 mL Aqua bidest., 650 µL der 1 M Calciumchlorid-Lösung und 600 µL der 1 M Magnesiumsulfat-Lösung versetzt. Es wird auf 500 mL mittels Aqua bidest. aufgefüllt.

9.1.4 1321N1 Astrozytomzellen

Zur rekombinanten Expression von P2Y₁-, P2Y₂-, P2Y₄- und P2Y₁₁-Rezeptoren wurden 1321N1 Astrozytomzellen, eine humane Gehirntumorzelllinie, verwendet. Alle Zelllinien wurden von S. Meis stabil transfiziert (Meis 2008).

Die Zellen wurden in Dulbecco's modified Eagle Medium (s.o.) kultiviert. Die Zellen wurden bei 37°C, 96 % Luftfeuchtigkeit und 5 % CO₂ inkubiert.

9.2 Messung von intrazellulärem Calcium

Die Messung erfolgte nach Methoden, die von Lin et al. und Kassack et. al. etabliert wurden (Lin et al. 1999; Kassack et al. 2002).

9.2.1 Vorbereitung der Testsubstanzen

Alle Substanzen wurden in einem entsprechenden Volumen DMSO gelöst, um eine Stammlösung von 10 mM zu erhalten. Alle weiteren Verdünnungen erfolgten in KHP.

9.2.2 Vorbereitung der Zellen

Die Zellen wurden in T175 Zellkulturflaschen bis zu einer Konfluenz von ca. 90 % kultiviert. Nach dem Entfernen des Mediums und einmaligem Waschen mit 4 mL PBS wurde mittels 4 mL Trypsin-Lösung abgeerntet und mit 6 mL Zellkulturmedium verdünnt. Nach Zentrifugation bei 266g und 4°C für 4 min wurde die Medium/Trypsin-Mischung abgesaugt, in 10 mL neuem Medium resuspendiert und mittels Neubauerzählkammer die Zellzahl bestimmt. Es wurden 35.000 Zellen/Kavität in 200 µL Zellmedium in eine sterile 96-well-Mikrotiterplatte ausgesät und im Inkubator für 24 h inkubiert.

9.2.3 Inkubation der Zellen mit dem Fluoreszenzfarbstoff

Nach 24 h wurde das Medium aus jeder Kavität abgesaugt. Die Zellen wurden mit einer Multikanalpipette mit jeweils 40 µL KHP/Kavität zweimal gewaschen. Nach dem Waschen wurde in jede Kavität 20 µL einer Mischung aus Oregon Green® 488 BAPTA-1, AM und Pluronic F-127 in KHP gegeben. Dazu wurden 3 µL der Oregon Green®-Lösung in 2 mL KHP verdünnt, mit 3 µL der 20 %igen Pluronic F-127-Lösung versetzt und auf dem Schüttler homogenisiert. Es wurde für 60 min im Inkubator inkubiert. Anschließend wurden 160 µL KHP im Falle einer Agonistmessung bzw. 140 µL im Falle einer Antagonistmessung pro Kavität zupipettiert.

9.2.4 Messung der Fluoreszenzintensitäten

Zur Messung der Agonistaktivität wurden 20 µL der Testsubstanz direkt vom Gerät zu den Zellen injiziert. Dazu wurde eine 96-well-Mikrotiterplatte mit jeweils 80 µL Lösung in jeder Kavität vorbereitet und zusammen mit der Messplatte mit den Zellen in den Novostar® gesetzt. Nach 15 minütiger Inkubation bei 37°C im Gerät wurde die Messung gestartet und ebenfalls bei 37°C durchgeführt. Die Exzitation erfolgte bei 485 nm (Bandbreite 12 nm), während die Fluoreszenzintensität bei 520 nm (Bandweite 35 nm) alle 0,4 sec für 30 sec gemessen wurde.

Zur Testung der Antagonistaktivität wurde zusätzlich zur Agonistplatte mit dem Standardagonisten in fünffacher EC_{50} -Konzentration eine 96-well-Mikrotiterplatte mit jeweils 50 µL Antagonist-Lösung in jeder Kavität vorbereitet. Von diesen Lösungen wurden mittels Multikanalpipette jeweils 20 µL/Kavität zu den Zellen pipettiert. Es wurde für 30 min im Inkubator inkubiert und anschließend analog zur Agonistmessung vorgegangen. Injiziert wurde dann der Standardagonist ATP mit der fünffachen EC_{50} -Konzentration.

9.2.5 Datenanalyse

9.2.5.1 Prozentuale Zellantwort bzw. Inhibition

Die Auswertung wurde mit dem auf Microsoft Excel® basierenden Softwaresystem des NOVOSTARS® durchgeführt, sowie mit Excel® selbst. Die Fluoreszenzintensität wurde aus der Differenz zwischen der durchschnittlichen Intensität vor der Injektion einer Substanz und der maximalen Intensität nach der Injektion ermittelt.

$$F = F_{max} - F_{min}$$

F: Fluoreszenzsignal einer Substanz

F_{max}: maximale Intensität nach der Injektion einer Substanz (15-30 sec)

F_{min}: minimale durchschnittliche Intensität vor der Injektion (0-4 sec)

Die prozentuale Antwort der Testsubstanzen wurde ermittelt, indem das Fluoreszenzsignal ins Verhältnis zum durchschnittlichen Fluoreszenzsignal des mitgetesteten Standardagonisten gesetzt wurde. Die Fluoreszenzintensität des Standardagonists wurde als maximale Stimulation (100 %) und die Intensität des Puffers als Kontrolle gesetzt. Die Agonistaktivität wurde als „% Kontrollantwort ± SD“ angegeben, die Antagonistaktivität als „% Inhibition ± SD“: (% Inhibition = 100 - % Antwort).

9.2.5.2 Bestimmung des EC₅₀-, IC₅₀- und pK_i-Wertes

Alle Verbindungen wurden zuerst in einem Primärscreening bei 10 und 100 µM sowohl auf agonistische als auch auf antagonistische Aktivität in Triplikaten getestet. % Antwort bzw. % Inhibition sind tabellarisch im Anhang als Mittelwert ± SD aufgeführt.

Im Falle einer weitergehenden Aktivitätsbestimmung, d.h. Bestimmung des EC₅₀/IC₅₀-Wertes, wurden die Fluoreszenzsignale der Messungen mit verschiedenen Konzentrationen derselben Substanz in das Programm GraphPad Prism® 4.00 übertragen. Zuerst wurden die Werte normalisiert, d.h. auf den mitgetesteten Standardagonisten bezogen. Diese normalisierten Triplikate wurden dann mit min. zwei weiteren Experimenten gepoolt. Anschließend wurden die Daten einer Auswertung nach der „Vier-Parameter logistischen Gleichung“ unterzogen:

$$Y = \min + \frac{\max - \min}{1 + 10^{(\log EC_{50} - X) \text{Hillslope}}}$$

X: Logarithmus der Konzentration der Substanz

Y: Zellantwort nach Stimulation mit der Substanz

max: maximale Zellantwort auf Stimulation mit der Substanz

min: minimale Zellantwort

Hillslope: Steigung der Kurve im Wendepunkt

Bei einer agonistisch aktiven Substanz stellt der Wendepunkt dieser sigmoidal verlaufenden Kurve die EC_{50} (effektive Konzentration bei 50 % der Zellantwort) und bei einer antagonistisch wirksamen Substanz die IC_{50} (inhibitorische Konzentration bei 50 % der Zellantwort) dar. Die Ergebnisse der Agonisten werden als Mittelwert der bestimmten pEC_{50} -Werte \pm SEM angegeben. Zusätzlich zum pIC_{50} -Wert (\pm SEM) kann für die Antagonisten unter Verwendung der Cheng-Prusoff-Gleichung ein apparerter funktioneller K_i -Wert berechnet werden (Cheng et al. 1973; Cheng 2004). Alle Ergebnisse sind als Mittelwerte der pK_i -Werte \pm SEM angegeben.

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{EC_{50}}}$$

IC_{50} : inhibitorische Konzentration 50 % des Agonisten

EC_{50} : effektive Konzentration 50 % des (Standard)agonisten

$[L]$: molare Konzentration des Agonisten

9.2.5.3 Schild-Analyse

Um das antagonistische Verhalten einer Substanz näher zu beschreiben, kann eine Analyse nach Schild durchgeführt werden (Arunlakshana et al. 1959; Cheng 2001; Cheng 2004). Dazu wird die EC_{50} des Standardagonisten in Ab- und Anwesenheit des Antagonisten in verschiedenen Konzentrationen bestimmt. Mit folgender Formel wird der sogenannte Verschiebungsfaktor (VF) berechnet:

$$VF = \frac{EC_{50}(\text{mit Antagonist})}{EC_{50}(\text{ohne Antagonist})}$$

Der dekadische Logarithmus der Differenz ($VF-1$) wird nun gegen den dekadischen Logarithmus der Konzentration des Antagonisten aufgetragen (Schild-Plot), um den pA_2 -Wert, der Schnittpunkt mit der x-Achse, bestimmen zu können:

$$\log(VF - 1) = pA_2 + \log[A]$$

VF: Verschiebungsfaktor

[A]: molare Konzentration des Standardagonisten

Beim pA_2 -Wert handelt es sich um den negativen dekadischen Logarithmus derjenigen Konzentration des Antagonisten, bei der der Verschiebungsfaktor des Agonisten zwei beträgt. Falls die Steigung nicht signifikant von eins abweicht, kann ein kompetitiver Antagonismus angenommen werden und der pA_2 -Wert dem pK_d -Wert gleichgesetzt werden.

9.2.5.4 Analyse nach Lew und Angus

Über die lineare Regressionsmethode nach Schild hinausgehend wurde eine nicht-lineare Untersuchung nach Lew und Angus durchgeführt (Lew et al. 1995). Es wird der pEC_{50} -Wert des Standardagonisten gegen die Konzentration des ab-/anwesenden zu testenden Antagonisten aufgetragen. Aus der nachstehenden Gleichung (1) kann der pK_d direkt als ein gefitteter Parameter bestimmt werden:

$$pEC_{50} = -\log([B] + 10^{-pK_d}) - \log c \quad (1)$$

EC₅₀: molare Konzentration des Standardagonisten, die den halbmaximalen Effekt hervorruft

[B]: Konzentration des Antagonisten

K_d: Dissoziationskonstante

c: Konstante

Um zu bestimmen, ob der Antagonist einen kompetitiven Charakter aufweist, wird die obige Gleichung mit zwei weiteren Gleichungen verglichen, die eine Abweichung vom kompetitiven Charakter zulassen. Gleichung 2 erlaubt dem Exponenten n von eins abzuweichen, ähnlich einer Abweichung in der Schild-Analyse der Steigung von eins:

$$pEC_{50} = -\log([B]^n + 10^{-pK_d}) - \log c \quad (2)$$

Gleichung 3 erlaubt eine quadratische Abweichung, vergleichbar zu einem nicht linearen Schild-Plot:

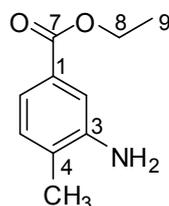
$$pEC_{50} = -\log\{([B](1 + n[B]/10^{-pK_d}) + 10^{-pK_d})\} - \log c \quad (3)$$

Die Signifikanz der Abweichung von einem kompetitiven Charakter wird durch einen Vergleich des Goodness-of-Fit der Ursprungsgleichung mit den beiden Vergleichsgleichungen bestimmt. Falls keine signifikante Abweichung vorhanden ist, kann von einem kompetitiven Antagonismus ausgegangen werden und pK_d kann direkt aus der Gleichung entnommen werden.

Des Weiteren wird analog zum Schild-Plot $\log [EC_{50}]$ des Standardagonisten gegen $\log [Antagonist+K_d]$ aufgetragen, um den Clark-Plot zu erhalten. Dieser zeigt den Zusammenhang zwischen den experimentell ermittelten Werten und dem Ideal für einen einfachen kompetitiven Charakter.

10 Monographien

Ethyl-3-amino-4-methylbenzoat (1c)



Summenformel: C₁₀H₁₃NO₂

Molmasse: 179,22 g/mol

3,06 g (17,07 mmol) 3-Amino-4-methylbenzoesäure wurden in 100 mL Ethanol suspendiert. Es wurden 2,5 mL konz. Schwefelsäure hinzugegeben. Es wurde für 5 h refluxiert bis dc keine Säure mehr nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte analog zu AAV 1.

Ausbeute: 76,1 % (2,76 g) (violette Nadeln)

Reinheit (HPLC): 99,6 % bei 5,54 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,78 (FM 1)

UV-Spektrum (λ_{max}): 219 nm; 311 nm (MeOH/H₂O)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

180,1/180,0 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

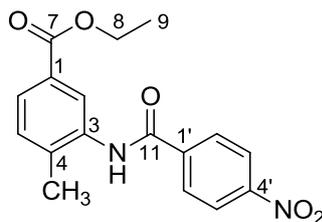
ABX-System	7,23	(1H; d; H2; X)
	7,07	(1H; dd; H6; A)
	7,01	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{AB} = 7,7
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,6

-CH ₃	2,03	(3H; s)
-CH ₂ -	4,23	(2H; q)
-CH ₃	1,27	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,7	C2	114,2	C3	146,9	C4	130,1
C5	128,3	C6	116,9	C7	166,4	C8	60,2
C9	14,4	C10	18,3				

Ethyl-4-methyl-3-(4-nitrobenzamido)benzoat (1d)



Summenformel: C₁₇H₁₆N₂O₅

Molmasse: 328,32 g/mol

3,06 g (17,00 mmol) Ethyl-3-amino-4-methylbenzoat (1c) wurden in 250 mL Toluol gelöst, dann wurden 4,5 mL (32,00 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 3,70 g (20,00 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid suspendiert in 200 mL Toluol hinzugegeben. Es wurde für 6 h refluxiert, dann wurde die Hitzezufuhr abgebrochen und über Nacht nachgerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgutscht und aus DMF umkristallisiert. Das erhaltene Produkt wurde im Trockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 70,5 % (3,95 g) (weißliche Substanz)

Reinheit (HPLC): 98,9 % bei 3,85 min (Meth. 1)

DC: $R_f = 0,86$ (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 243 nm (MeOH/H₂O)

Wassergehalt (aus CHN): 0 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	62,19	4,91	8,53	7,29
Gefunden:	62,01	5,16	8,52	7,28

ESI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

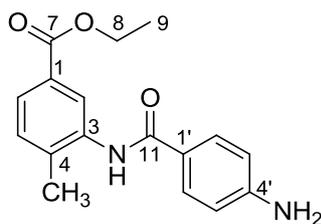
327,1/327,4 [M-H]⁻

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,98	(1H; d; H2; X)
	7,77	(1H; dd; H6; A)
	7,44	(1H; d; H5; B)
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,2$ $^4J_{AX} = ^4J_{XA} = 1,6$
AA'BB'-System	8,37	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,22	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,8$
-HNCO-	10,35	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,32	(3H; s)
-CH ₂ -	4,31	(2H; q)
-CH ₃	1,31	(3H; t)
		$^3J = 7,1$

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,2	C2	127,0	C3	136,4	C4	139,7
C5	131,0	C6	127,2	C7	14,3	C8	60,8
C9	165,5	C10	18,3	C11	164,1	C1'	140,1
C2'/C6'	129,4	C3'/C5'	123,7	C4'	149,4		

Ethyl-3-(4-aminobenzamido)-4-methylbenzoat (1e)Summenformel: C₁₇H₁₈N₂O₃

Molmasse: 298,34 g/mol

3,29 g (10,00 mmol) Ethyl-4-methyl-3-(4-nitrobenzamido)-benzoat (1d) wurden in ca. 40 mL DMF gelöst. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze Palladium (10 %)/Kohle versetzt und anschließend für 21 h in einer Druckglasflasche bei RT und unter kräftigem Rühren hydriert. Nach Beendigung wurde der Katalysator abfiltriert und das überschüssige DMF unter reduziertem Druck bei 60°C abgezogen. Das Produkt wurde durch Zugabe von Wasser ausgefällt und abgenutscht. Der Niederschlag wurde im Trockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 88,9 % (2,65 g) (weißliche Substanz)**Reinheit (HPLC):** 96,7 % bei 5,37 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,38 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 289 nm (MeOH/H₂O)**Wassergehalt (aus CHN):** 0 mol

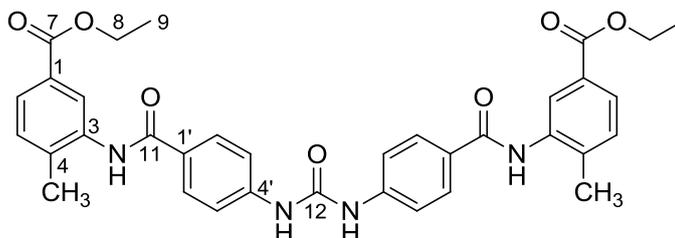
CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	68,44	6,08	9,39	7,29
Gefunden:	68,23	6,26	9,20	7,42

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z299,1/299,0 [M+H]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,96	(1H; d; H2; X)
	7,71	(1H; m; H6; A)
	7,37	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,8
AA'BB'-System	7,71	(2H; m; H2'/H6'; BB')
	6,60	(2H; d; H3'/H5'; AA') ³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,8
-HNCO-	9,47	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,72	(2H; s)
-CH ₃	2,28	(3H; s)
-CH ₂ -	4,30	(2H; q)
-CH ₃	1,31	(3H; t) ³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,9	C2	120,7	C3	137,6	C4	139,2
C5	130,7	C6	126,9	C7	165,7	C8	60,7
C9	14,3	C10	18,3	C11	165,4	C1'	126,0
C2'/C6'	129,5	C3'/C5'	112,7	C4'	152,4		

Diethyl-3,3'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoat) (1f)Summenformel: C₃₅H₃₄N₄O₇

Molmasse: 622,67 g/mol

1,19 g (4,00 mmol) Ethyl-3-(4-aminobenzamido)-4-methylbenzoat (1e) wurden in ca. 70 mL THF und 1,0 mL (7,00 mmol) Triethylamin gelöst. Dann wurde die Lösung mittels Kältemischung auf ca. -10°C gekühlt. In der Kälte wurden dann 1,5 mL (3,00 mmol) einer 20 %igen toluenischen Phosgenlösung langsam zugetropft. Es wurde 3 h in der Kälte gerührt bis weitere 0,5 mL (1,00 mmol) Phosgenlösung hinzugegeben wurden, da dc noch Amin vorhanden war. Es wurde 1 h gerührt, dann wurde die Reaktionsmischung für ½ h refluxiert. Es wurden weitere 100 mg (0,3 mmol) Ethyl-3-(4-aminobenzamido)-4-methylbenzoat in 20 mL THF hinzugeführt. Anschließend wurde wieder 1 weitere h refluxiert und über Nacht nachgerührt. Der weiße Niederschlag wurde abgenutscht und aus DMF umkristallisiert. Das erhaltene Produkt wurde im Trockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 55,7 % (692 mg) (weißliche Substanz)**Reinheit (HPLC):** 97,3 % bei 4,56 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,69 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 297 nm (MeOH/H₂O)**Wassergehalt (aus CHN):** 0 mol**CHN-Analyse:**

	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	67,51	5,50	9,00	7,50
Gefunden:	68,86	6,16	9,20	7,48

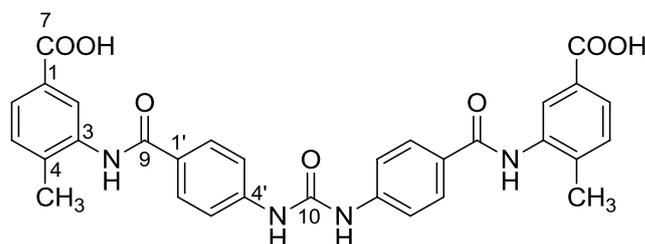
MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z645,2/645,1 [M+Na]⁺; 661,2/661,1 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,97	(2H; d; H2; X)
	7,74	(2H; dd; H6; A)
	7,42	(2H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,9
AA'BB'-System	8,00	(4H; d; H3'/H5'; BB'-Teil)
	7,63	(4H; d; H2'/H6'; AA'-Teil) ³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,8
-HNCO-	9,86	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,13	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,31	(6H; s)
-CH ₂ -	4,31	(4H; q)
-CH ₃	1,32	(6H; t) ³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,0	C2	126,4	C3	137,1	C4	139,5
C5	130,9	C6	127,1	C7	165,6	C8	60,8
C9	14,3	C10	18,3	C11	165,0	C12	152,3
C1'	127,6	C2'/C6'	129,0	C3'/C5'	117,6	C4'	142,9

3,3'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoesäure) (1g, NF053)

 Summenformel: C₃₁H₂₆N₄O₇

Molmasse: 566,56 g/mol

430 mg (0,7 mmol) Diethyl-3,3'-(Carbonylbis(imino-4,1-phenylencarbonylimino)bis-(4-methylbenzoat) (1f) wurden in ca. 50 mL DMF gelöst. Über 5 d verteilt wurden 24,6 ml (19,7 mmol) 0,8 M Kalilauge hinzugegeben. Dabei schwankte der pH-Wert um 10-11. Es wurde mit 2 N Salzsäure neutralisiert und das Lösungsmittel bei 60°C am Rotationsverdampfer entfernt. Zum Rückstand wurde Wasser und Natriumcarbonat-Lösung (5 g/L) gegeben bis sich eine nahezu klare Lösung ergab. Die unlöslichen Bestandteile wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde mit konz. Salzsäure auf pH ~1 angesäuert und der entstandene Niederschlag abgenutscht und im Trockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 49,0 % (192 mg) (beige Substanz)

Reinheit (HPLC): 97,0 % bei 4,01 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,52 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 245 nm; 297 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 2 mol

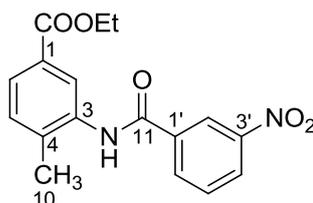
CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	65,72	4,63	9,89	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	60,88	5,11	9,16	6,65
Gefunden:	61,15	4,76	9,25	6,61

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z589,2/589,1 [M+Na]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-System	7,95	(2H; d; H ₂ ; X)
	7,72	(2H; dd; H ₆ ; A)
	7,39	(2H; d; H ₅ ; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,2
AA'BB'-System	7,96	(4H; d; H ₃ '; H ₅ '; BB')
	7,62	(4H; d; H ₂ '; H ₆ '; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,8
-COOH	12,81	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	9,84	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,46	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,31	(6H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,6	C2	126,7	C3	137,0	C4	142,9
C5	128,9	C6	130,7	C7	167,2	C8	18,3
C9	165,1	C10	152,4	C1'	127,6	C2'/C6'	129,0
C3'/C5	117,6	C4'	142,9				

Ethyl-4-methyl-3-(3-nitrobenzamido)benzoat (2d)Summenformel: C₁₇H₁₆N₂O₅

Molmasse: 328,32 g/mol

2,5 g (13,95 mmol) Ethyl-3-amino-4-methylbenzoat (1c) wurden in 50 mL Toluol gelöst, dann wurden 3,9 mL (27,90 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 3,88 g (20,93 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid in 110 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 8 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt und entsprechend der AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 64,4 % (2,95 g) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 100,0 % bei 5,96 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,68 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 213 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 163°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

328,1/328,3 [M]⁺

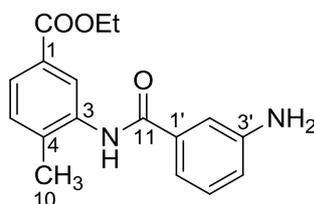
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,98	(1H; d; H2; X)
	7,80	(1H; dd; H6; A)
	7,46	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,4
ABCX-System	8,83	(1H; pt; H2'; X)
	8,46	(1H; m; H6'; A)
	8,46	(1H; m; H4'; C)
	7,86	(1H; t; H5'; B)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0	
-HNCO-	10,44	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,33	(3H; s)
-CH ₂ -	4,32	(2H; q)
-CH ₃	1,33	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,4	C2	122,9	C3	136,0	C4	140,0
C5	130,7	C6	127,2	C7	165,7	C8	61,1
C9	14,6	C10	18,6	C11	163,9	C1'	136,7
C2'	126,7	C3'	148,2	C4'	127,5	C5'	131,3
C6'	134,6						

Ethyl-3-(3-aminobenzamido)-4-methylbenzoat (2e)



Summenformel: C₁₇H₁₈N₂O₃

Molmasse: 298,34 g/mol

2,00 g (6,09 mmol) Ethyl-4-methyl-3-(3-nitrobenzamido)benzoat (2d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 977 mg (18,27 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt, 1,70 g (30,45 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 3 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 86,4 % (1,57 g) (cremefarbener Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,3 % bei 5,63 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,20 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 221 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 139°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

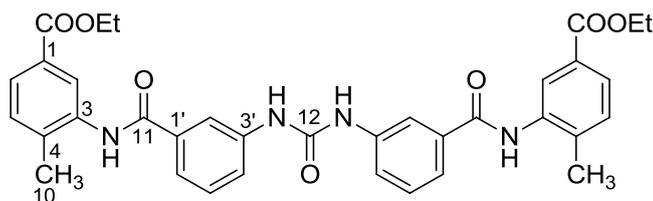
298,1/298,4 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,96	(1H; d; H2; X)
	7,74	(1H; dd; H6; A)
	7,41	(1H; d; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5
ABCX-System	7,14	(1H; m; H4'; C)
	7,14	(1H; m; H5'; B)
	7,14	(1H; m; H2'; X)
	6,76	(1H; ddd; H6'; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1 ⁴ J _{AC} = ⁴ J _{CA} = 1,1
-HNCO-	9,80	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,32	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,30	(3H; s)
-CH ₂ -	4,31	(2H; q)
-CH ₃	1,32	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,2	C2	117,3	C3	135,5	C4	139,7
C5	129,2	C6	127,2	C7	166,6	C8	61,0
C9	14,6	C10	18,5	C11	165,8	C1'	137,4
C2'	113,5	C3'	149,2	C4'	126,6	C5'	131,1
C6'	115,1						

Diethyl-3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoat) (2f)Summenformel: C₃₅H₃₄N₄O₇

Molmasse: 622,67 g/mol

400 mg (1,34 mmol) Ethyl-3-(3-aminobenzamido)-4-methylbenzoat (2e) wurden in 30 mL trock. Dichlormethan gelöst und mit 3 Tr. Triethylamin und 109 mg (0,67 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 2 d bei RT gerührt, dann wurden ca. 25 mL Dichlormethan am Rotationsverdampfer entfernt, weitere 54 mg CDI zugegeben und für 1 d gerührt. Da nach einem Tag laut HPLC noch größere Mengen Amin vorhanden waren, wurden weitere 36 mg CDI zugeben und für 5 weitere d gerührt bis die Reaktion abgebrochen wurde und das LM am Rotationsverdampfer entfernt wurde. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat heiß digeriert, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet. Da noch Edukt vorhanden war, wurde dies mit Methanol wiederholt.

Ausbeute: 55,6 % (232 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,5 % bei 6,35 min (Meth. 1)

DC: $R_f = 0,14$ (FM 4)

UV-Spektrum (λ_{max}): 239 nm (H₂O/MeOH)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

645,2/645,1 [M+Na]⁺; 661,2/661,1 [M+K]⁺

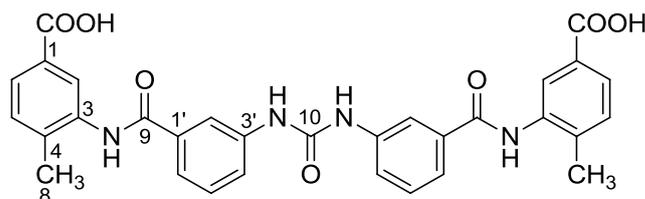
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,99	(1H; s; H2; X)
	7,63	(1H; d; H6; A)
	7,46	(1H; m; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,6
ABCX-System	8,05	(1H; pt; H2'; X)
	7,75	(1H; m; H4'; C)
	7,75	(1H; m; H6'; A)
	7,46	(1H; m; H5'; B)
-HNCO-	10,03	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	8,96	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,23	(3H; s)
-CH ₂ -	4,32	(2H; q)
-CH ₃	1,33	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,3	C2	127,3	C3	137,2	C4	140,2
C5	131,2	C6	126,9	C7	165,9	C8	61,1
C9	14,6	C10	18,6	C11	165,8	C12	152,9
C1'	135,4	C2'	118,2	C3'	139,6	C4'	121,8
C5'	129,3	C6'	121,4				

3,3'-((3,3'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoesäure) (2g, NF055)



Summenformel: C₃₁H₂₆N₄O₇

Molmasse: 566,56 g/mol

200 mg (0,32 mmol) 3,3'-((3,3'-(caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoat) (2f) wurden in 40 mL Ethanol/Wasser 1:1 gelöst. Es wurden 322 mg (3,84 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für insgesamt 4 h leicht erhitzt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5a.

Ausbeute: 86,8 % (158 mg) (grauer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 90,7 % bei 4,04 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,45$ (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 248 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 2,0 mol

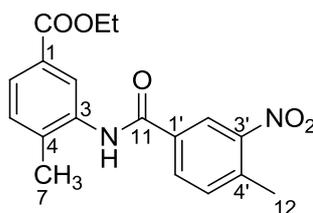
CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	65,72	4,63	9,89	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	61,79	5,02	9,30	6,65
Gefunden:	61,45	4,68	9,17	6,70

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z565,2/565,0 [M-H]⁻; 587,2/587,0 [M-2H+Na]⁻; 603,2/603,0 [M-2H+K]⁻**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-System	7,96	(1H; d; H ₂ ; X)
	7,75	(1H; m; H ₆ ; A)
	7,41	(1H; d; H ₅ ; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,3
ABCX-System	8,04	(1H; pt; H ₂ '; X)
	7,75	(1H; m; H ₆ '; C)
	7,62	(1H; d; H ₄ '; A)
	7,46	(1H; t; H ₅ '; B)
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8
-HNCO-	10,01	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,20	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,33	(3H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	129,3	C2	127,6	C3	137,0	C4	140,3
C5	131,0	C6	127,1	C7	167,4	C8	18,5
C9	166,0	C10	153,0	C1'	135,5	C2'	118,1
C3'	139,4	C4'	121,7	C5'	129,2	C6'	121,3

Ethyl-3-(4-methyl-3-nitrobenzamido)-4-methylbenzoat (3d)Summenformel: C₁₈H₁₈N₂O₅

Molmasse: 342,35 g/mol

1,50 g (8,37 mmol) Ethyl-3-amino-4-methylbenzoat (1c) wurden in 60 mL Toluol gelöst, dann wurden 2,3 mL (16,74 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 12,6 mL einer 1 M toluenischen 4-Methyl-3-nitrobenzoylchlorid-Lösung hinzugegeben. Es wurde für 6,5 h refluxiert bis kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 2 aufgearbeitet.

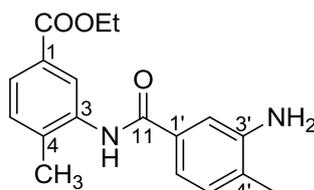
Ausbeute: 88,7 % (2,54 g) (weißlicher Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 100,0 % bei 4,60 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,69 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 246 nm (MeOH/H₂O)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z343,1/342,9 [M+H]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-System	7,96	(1H; s; H2; X)
	7,78	(1H; dd; H6; A)
	7,45	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,4
ABX-System	8,61	(1H; d; H2'; X)
	8,26	(1H; dd; H6'; A)
	7,70	(1H; d; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,3
-HNCO-	10,38	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,62	(3H; s; H12)
-CH ₃	2,32	(3H; s; H7)
-CH ₂ -	4,32	(2H; q; H9)
-CH ₃	1,32	(3H; t; H10)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,6	C2	124,1	C3	136,7	C4	136,8
C5	128,3	C6	127,5	C7/C12	18,1	C8	165,7
C9	61,1	C10	14,5	C11	163,7	C1'	132,6
C2'	127,1	C3'	149,2	C4'	140,0	C5'	131,2
C6'	133,5						

Ethyl-3-(3-amino-4-methylbenzamido)-4-methylbenzoat (3e)Summenformel: C₁₈H₂₀N₂O₃

Molmasse: 312,36 g/mol

2,00 g (5,84 mmol) Ethyl-3-(4-methyl-3-nitrobenzamido)-4-methylbenzoat (3d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 939 mg (17,55 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 980 mg (17,55 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 4 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

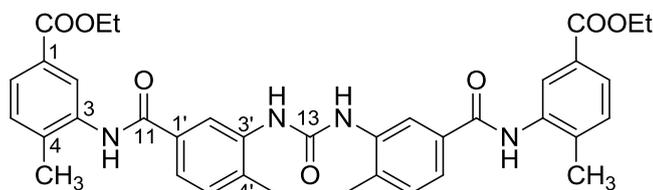
Ausbeute: 68,0 % (1,24 mg) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,0 % bei 3,53 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,22 (Fließmittel: EE-Hex 3:2; 254 nm)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 244 nm (MeOH/H₂O)**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**313,2/313,1 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,96	(1H; s; H2; X)
	7,74	(1H; dd; H6; A)
	7,41	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,6
ABX-System	7,21	(1H; d; H2'; X)
	7,12	(1H; dd; H6'; A)
	7,05	(1H; d; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,6
-HNCO-	9,75	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,09	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,30	(3H; s; H7)
-CH ₃	2,12	(3H; s; H12)
-CH ₂ -	4,31	(2H; q; H9)
-CH ₃	1,32	(3H; t; H10)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,3	C2	113,5	C3	137,5	C4	139,7
C5	128,2	C6	125,4	C7/C12	18,0/18,1	C8	166,5
C9	61,0	C10	14,6	C11	165,8	C1'	133,1
C2'	113,7	C3'	147,1	C4'	127,2	C5'	131,2
C6'	115,5						

Diethyl-3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoat) (3f)Summenformel: C₃₇H₃₈N₄O₇

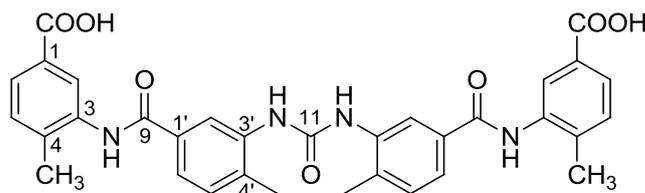
Molmasse: 650,72 g/mol

500 mg (1,60 mmol) Ethyl-3-(3-amino-4-methylbenzamido)-4-methylbenzoat (3e) wurden in 7 mL trock THF gelöst und mit 3 Tr. Triethylamin und 259 mg (1,60 mmol) CDI versetzt. Es wird für 3 d gerührt bis laut HPLC der Großteil Amin reagiert hat. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 4c.

Ausbeute: 90,1 % (469 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,7 % bei 4,97 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,53 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 248 nm (MeOH/H₂O)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden):** m/z673,3/673,3 [M+Na]⁺; 689,3/689,3 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,45	(1H; s; H2; X)
	7,75	(1H; dd; H6; A)
	7,36	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,2
ABX-System	7,95	(1H; s; H2'; X)
	7,63	(1H; d; H6'; A)
	7,42	(1H; d; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0
-HNCO-	9,96	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	8,48	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,37	(3H; s; H12)
-CH ₃	2,30	(3H; s; H7)
-CH ₂ -	4,30	(2H; q; H9)
-CH ₃	1,31	(3H; t; H10)
		³ J = 7,1

3,3'-((3,3'-(Caronylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoesäure) (3g, NF052)

 Summenformel: C₃₃H₃₀N₄O₇

Molmasse: 594,61 g/mol

150 mg (0,23 mmol) 3,3'-((3,3'-(caronylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoesäure) (3f) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 39 mg (0,92 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 2 mL Wasser zugegeben und für 24 h bei RT gerührt. Da laut HPLC noch Edukt vorhanden war, wurden weitere 19 mg Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für weitere 5 d gerührt bis mittels HPLC kein Edukt mehr nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b.

Ausbeute: 99,2 % (136 mg) (sandfarbener Feststoff)

Reinheit (HPLC): 96,1 % bei 4,18 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,44 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 247 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 3 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	66,66	5,09	9,42	7,08
Berechnet (inkl. H ₂ O):	61,10	5,59	8,64	7,08
Gefunden:	60,84	5,18	8,42	7,23

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

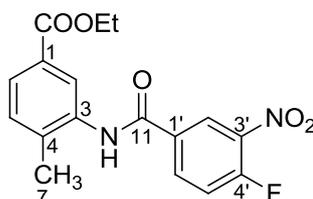
 593,2/593,1 [M-H]⁻

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,43	(1H; d; H2; X)
	7,73	(1H; dd; H6; A)
	7,39	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,6
ABX-System	7,93	(1H; dd; H2'; X)
	7,62	(1H; d; H6'; A)
	7,35	(1H; d; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,6
-HNCO-	9,94	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	8,79	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,39	(3H; s; H12)
-CH ₃	2,30	(3H; s; H7)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,7	C2	127,0	C3	138,0	C4	139,4
C5	131,0	C6	129,1	C7/C10	18,6/18,7	C8	167,4
C9	165,8	C11	153,5	C1'	132,6	C2'	121,7
C3'	132,8	C4'	137,1	C5'	130,5	C6'	122,4

Ethyl-3-(4-fluor-3-nitrobenzamido)-4-methylbenzoat (4d)Summenformel: C₁₇H₁₅FN₂O₅

Molmasse: 346,31 g/mol

1,50 g (8,37 mmol) Ethyl-3-amino-4-methylbenzoat (1c) wurden in 50 mL Toluol gelöst, dann wurden 2,3 mL (16,74 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 12,6 mL einer 1 M toluenischen 4-Fluor-3-nitrobenzylchlorid-Lösung hinzugegeben. Es wurde für 6,5 h refluxiert bis kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 2 aufgearbeitet.

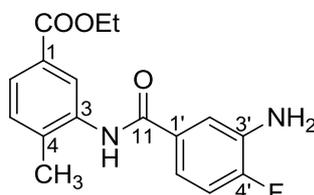
Ausbeute: 36,2 % (1,05 g) (weißlicher Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 100,0 % bei 4,43 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,71 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 246 nm (MeOH/H₂O)**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**347,1/347,0 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,96	(1H; d; H2; X)
	7,80	(1H; m; H6; A)
	7,46	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0
ABX-System	8,78	(1H; dd; H2'; X)
	8,43	(1H; ddd; H6'; A)
	7,80	(1H; m; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,2
		⁴ J _{FA} = 3,9
		⁴ J _{FX} = 7,2
-HNCO-	10,44	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH	2,32	(3H; s; H7)
-CH ₂ -	4,32	(4H; q; H9)
-CH ₃	1,32	(3H; t; H10)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,6	C2	119,3	C3	136,1	C4	137,0
C5	128,4	C6	127,5	C7	32,1	C8	165,7
C9	61,1	C10	14,6	C11	163,0	C1'	131,4
C2'	126,4	C3'	140,0	C4'	157,9	C5'	124,6
C6'	136,6						

Ethyl-3-(3-amino-4-fluorbenzamido)-4-methylbenzoat (4e)

 Summenformel: C₁₇H₁₇FN₂O₃

Molmasse: 316,33 g/mol

1,00 g (2,89 mmol) Ethyl-3-(4-fluor-3-nitrobenzamido)-4-methylbenzoat (4d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 267 mg (8,67 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 807 mg (14,45 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 4 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 79,5 % (726 mg) (hellgelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,3 % bei 3,90 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,39 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 244 nm (MeOH/H₂O)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

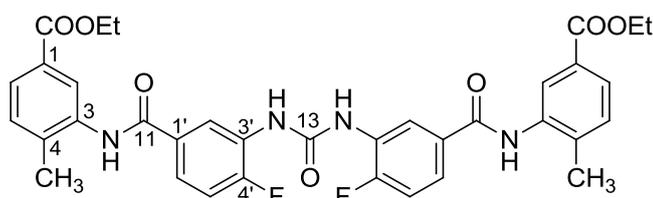
 317,1/317,1 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,94	(1H; d; H2; X)
	7,75	(1H; dd; H6; A)
	7,42	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5
ABX-System	7,39	(1H; dd; H2'; X)
	7,18	(1H; m; H6'; A)
	7,13	(1H; dd; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1
		³ J _{FB} = 11,0 ⁴ J _{FX} = 8,9
-HNCO-	9,87	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,41	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,30	(3H; s; H7)
-CH ₂ -	4,31	(4H; q; H9)
-CH ₃	1,32	(3H; t; H10)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	131,0	C2	115,2	C3	137,3	C4	139,8
C5	131,3	C6	128,2	C7	15,6	C8	165,8
C9	61,1	C10	15,5	C11	165,7	C1'	127,3 (d)
C2'	115,8 (d)	C3'	136,9 (d)	C4'	152,8 (d)	C5'	116,3 (d)
C6'	126,7 (d)						

Diethyl-3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoat) (4f)Summenformel: C₃₅H₃₂F₂N₄O₇

Molmasse: 658,65 g/mol

400 mg (1,26 mmol) Ethyl-3-(3-amino-4-fluorbenzamido)-4-methylbenzoat (4e) wurden in 5 mL trock THF gelöst und mit 3 Tr. Triethylamin und 204 mg (1,26 mmol) CDI versetzt. Es wird für 3 d gerührt bis laut HPLC der Großteil Amin reagiert hat. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 4c.

Ausbeute: 62,0 % (258 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 98,9 % bei 5,03 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,86 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 231 nm; 249 nm (MeOH/H₂O)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z
 681,2/681,2 [M+Na]⁺; 697,2/697,2 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,94	(1H; s; H2; X)
	7,76	(1H; dd; H6; A)
	7,44	(1H; m; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,6

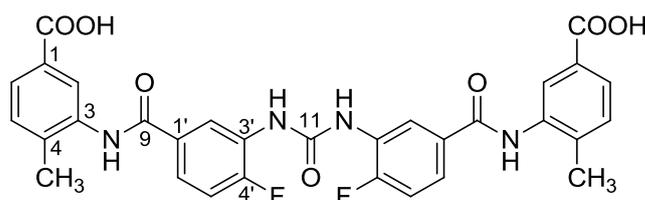
ABX-System	8,84	(1H; dd; H2'; X)
	7,70	(1H; m; H6'; A)
	7,44	(1H; m; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1
		⁴ J _{FA} = 4,5 ⁴ J _{FX} = 7,8

-HNCO-	10,09	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,27	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,31	(3H; s; H7)
-CH ₂ -	4,31	(4H; q; H9)
-CH ₃	1,31	(3H; t; H10)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,3	C2	126,9	C3	137,1	C4	140,0
C5	131,2	C6	127,4	C7	18,6	C8	165,8
C9	61,1	C10	14,5	C11	165,1	C12	152,2
C1'	131,3	C2'	122,8	C3'	120,9 (d)	C4'	154,2 (d)
C5	115,4 (d)	C6'	127,8 (d)				

3,3'-((3,3'-(Caronylbis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoensäure) (4g)



Summenformel: C₃₁H₂₄F₂N₄O₇

Molmasse: 602,54 g/mol

150 mg (0,23 mmol) 3,3'-((3,3'-(Caronylbis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoat) (4f) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 39 mg (0,92 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 2 mL Wasser zugegeben und für 24 h bei RT gerührt. Da laut HPLC noch Edukt vorhanden war, wurden weitere 19 mg Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für weitere 5 d gerührt bis mittels HPLC kein Edukt mehr nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b. Das Rohprodukt wurde mit 100 mL Ethanol/Wasser 3:1 für 1 h digeriert, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 82,4 % (113 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,4 % bei 4,24 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,46$ (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{\max}): 247 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 1,0 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	61,79	4,01	9,30	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	60,00	4,22	9,03	6,65
Gefunden:	59,61	4,39	8,94	6,67

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

601,2/601,1 [M-H]⁻; 623,2/623,1 [M-2H+Na]⁻

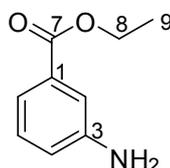
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,92	(1H; s; H2; X)
	7,74	(1H; dd; H6; A)
	7,40	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,4
ABX-System	8,83	(1H; dd; H2'; X)
	7,70	(1H; ddd; H6'; A)
	7,49	(1H; dd; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,0 ³ J _{FB} = 10,8 ⁴ J _{FA} = 4,4 ⁴ J _{FX} = 7,8
	-COOH	12,91 (1H; s; D ₂ O-austauschbar)
	-HNCO-	10,06 (1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,27 (1H; s; D ₂ O-austauschbar)	
-CH ₃	2,30 (3H; s; H7)	

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,7	C2	127,1	C3	137,0	C4	139,5
C5	131,0	C6	129,2	C7	18,5	C8	167,4
C9	165,1	C10	152,2	C1'	131,4 (d)	C2'	122,8
C3'	120,9	C4'	154,2 (d)	C5'	115,4 (d)	C6'	127,8 (d)

Ethyl-3-aminobenzoat (5c)



Summenformel: C₉H₁₁NO₂

Molmasse: 165,19 g/mol

11,15 g (81,30 mmol) 3-Aminobenzoesäure wurden in 250 mL Ethanol suspendiert. Es wurden 5 mL konz. Schwefelsäure hinzugegeben. Es wurde für 8 h refluxiert und über Nacht bei RT nachgerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie in AAV 1 beschrieben.

Ausbeute: 15,6 % (2,09 g) (braunes Öl)

Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 1,87 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,58$ (FM 1)

UV-Spektrum (λ_{max}): 239 nm (HCOOH/ MeOH)

ESI-MS positiver Mode(berechnet/gefunden): m/z

166,1/166,0 [M+H]⁺

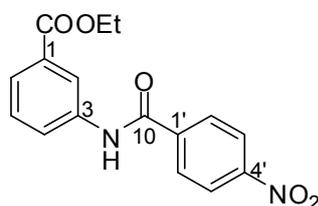
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCX-System	7,18	(1H; m; H2; X)
	7,12	(1H; t; H5; B)
	7,08	(1H; dt; H6; A)
	6,78	(1H; ddd; H4; C)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,6
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5
		⁴ J _{CX} = ⁴ J _{XC} = 1,4
-CH ₂ -	4,25	(2H; d)
-CH ₃	1,28	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	130,7	C2	114,2	C3	149,1	C4	118,4
C5	129,2	C6	116,5	C7	166,4	C8	60,4
C9	14,3						

Ethyl-3-(4-nitrobenzamido)benzoat (5d)



Summenformel: C₁₆H₁₄N₂O₅

Molmasse: 314,29 g/mol

2,74 g (20,00 mmol) Ethyl-3-aminobenzoat (5c) wurden in 50 mL abs. Toluol gelöst, mit 5,6 mL (40,00 mmol) Triethylamin versetzt und bis zum Reflux erhitzt. In der Siedehitze wurden 4,96 g (30,00 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in ca. 200 mL abs. Toluol zugetropft. Anschließend wurde für 8,5 h refluxiert und über Nacht bei RT nachgerührt. Der entstandene NS wurde abgefrittet, mit Toluol und Wasser gewaschen und im TS bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 58,3 % (3,70 g) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 4,41 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,83$ (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 248; 283 nm (HCOOH/ MeOH)

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

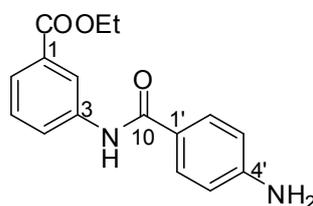
314,1/314,0 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCX-System	8,41	(1H; pt; H2; X)
	8,08	(1H; ddd; H6; A)
	7,72	(1H; ddd; H4; C)
	7,52	(1H; t; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1	
	⁴ J _{AC} = ⁴ J _{CA} = 1,1	
AA'BB'-System	8,36	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,20	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 9,0
-HNCO-	10,73	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,33	(2H; q)
-CH ₃	1,33	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	130,6	C2	121,1	C3	139,2	C4	125,0
C5	129,3	C6	124,9	C7	165,7	C8	61,0
C9	14,3	C10	164,2	C1'	140,4	C2'/C6'	129,4
C3'/C5'	123,7	C4'	149,4				

Ethyl-3-(4-aminobenzamido)benzoat (5e)Summenformel: C₁₆H₁₆N₄O₃

Molmasse: 284,34 g/mol

3,14 g (10,00 mmol) Ethyl-3-(4-nitrobenzamido)benzoat (5d) wurden in 50 mL DMF gelöst mit einer Spatelspitze Pd/C 10 % versetzt und laut AAV 3a bei 4,0 bar reduziert. Nach 28 h erfolgte die Aufarbeitung analog der AAV.

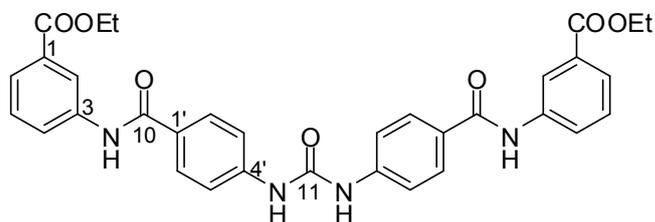
Ausbeute: 78,9 % (2,24 g) (beiger Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 100,0 % bei 3,65 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,39 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 253; 295 nm (HCOOH/MeOH)**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**284,1/284,0 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCX-System	8,40	(1H; pt; H2; X)
	8,05	(1H; ddd; H6; A)
	7,62	(1H; ddd; H4; C)
	7,44	(1H; t; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,1
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1	
	⁴ J _{AC} = ⁴ J _{CA} = 1,1	
AA'BB'-System	7,74	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,60	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	9,95	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,75	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,32	(2H; q)
-CH ₃	1,32	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	130,3	C2	120,7	C3	140,3	C4	124,6
C5	129,0	C6	123,6	C7	165,9	C8	60,8
C9	14,3	C10	165,6	C1'	120,8	C2'/C6'	129,6
C3'/C5'	112,7	C4'	152,5				

Diethyl-3,3'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoat (5f)

 Summenformel: C₃₃H₃₀N₄O₇

Molmasse: 594,61 g/mol

1,14 g (4,00 mmol) Ethyl-3-(4-aminobenzamido)benzoat (5e) wurden in 30 mL trock. THF gelöst und mit 2,2 mL (16,00 mmol) Triethylamin versetzt. Mittels Kältemischung wurde auf ca. -10°C gekühlt, dann wurde 4,0 mL (8,00 mmol) 20 %ige toluenische Phosgenlösung zugetropft. Nach 5 h Rühren in der Kälte wurden weitere 1,1 mL (8 mmol) Triethylamin und 2,0 mL (4,00 mmol) Phosgenlösung zugegeben, da laut DC noch Amin vorhanden war. Nach weiteren 2 h in der Kälte wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend für 3 h refluxiert. Das entstandene Salz wurde abgefrittet und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde zweimal aus Methanol umkristallisiert, jeweils abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 41,3 % (492 mg) (beiger Feststoff)

Reinheit (HPLC): 97,2 % bei 4,97 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,14 (FM 4)

UV-Spektrum (λ_{max}): 247; 303 nm (HCOOH/ MeOH)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

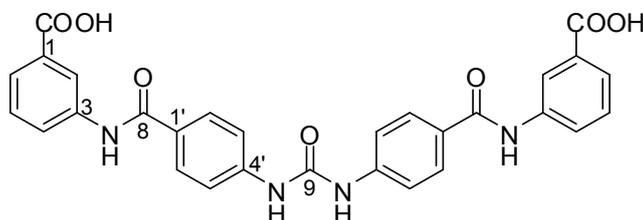
 617,2/617,1 [M+Na]⁺, 663,2/663,1 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCX-System	8,36	(1H; pt; H2; X)
	8,01	(1H; dd; H6; A)
	7,60	(1H; d; H4; C)
	7,42	(1H; t; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5
AA'BB'-System	7,90	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,55	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	10,25	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,11	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,26	(2H; q)
-CH ₃	1,26	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	130,5	C2	120,9	C3	139,9	C4	124,8
C5	129,1	C6	124,1	C7	165,8	C8	60,9
C9	14,3	C10	165,2	C11	152,3	C1'	127,8
C2'/C6'	129,0	C3'/C5	117,5	C4'	142,9		

3,3'-((4,4'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoessäure (5g, NF056)Summenformel: C₂₉H₂₂N₄O₇

Molmasse: 538,51 g/mol

100 mg (0,17 mmol) 3,3'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoat (5f) wurden in 15 mL THF suspendiert. Es wurden 29 mg (0,68 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat gelöst in 2 mL Wasser zugeben und für 4 d bei RT gerührt. Es wurden weitere 29 mg (0,68 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 1 mL Wasser zugegeben. Nach weiteren 3 d bis laut HPLC nur noch Produkt nachzuweisen war, wurde die Reaktion abgebrochen und laut AAV 5b aufgearbeitet.

Ausbeute: 89,4 % (81 mg) (brauner Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 96,7 % bei 4,09 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,63 (FM 5)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 303 nm (HCOOH/MeOH)**Wassergehalt (aus CHN):** 1,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	64,68	4,12	10,40	6,22
Berechnet (inkl. H ₂ O):	61,59	4,46	9,91	6,22
Gefunden:	61,22	4,32	9,73	6,29

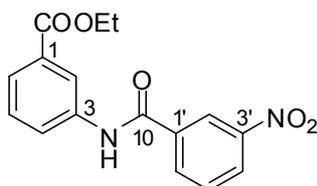
MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

 537,2/536,9 [M-H]⁻; 559,2/559,0 [M-2H+Na]⁻; 575,2/575,0 [M-2H+K]⁻
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCX-System	8,44	(1H; pt; H2; X)
	8,06	(1H; d; H6; A)
	7,68	(1H; d; H4; C)
	7,48	(1H; t; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,3 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8
AA'BB'-System	7,99	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,64	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	10,30	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,37	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	131,5	C2	121,5	C3	140,0	C4	124,7
C5	129,2	C6	124,6	C7	167,6	C10	165,4
C11	152,5	C1'	128,0	C2'/C6'	129,3	C3'/C5	117,7
C4'	143,2						

Ethyl-3-(3-nitrobenzamido)benzoat (6d)

 Summenformel: C₁₆H₁₄N₂O₅

Molmasse: 314,29 g/mol

1,84 g (11,00 mmol) Ethyl-3-aminobenzoat (5c) wurden in 50 mL abs. Toluol gelöst, mit 3,1 mL (22,00 mmol) Triethylamin versetzt und bis zum Reflux erhitzt. In der Siedehitze wurden 2,78 g (15,00 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid in ca. 100 mL abs. Toluol zugetropft. Anschließend wurde für 6 h refluxiert und über Nacht bei RT nachgerührt. Der entstandene NS wurde abgefrittet, mit Toluol und Wasser gewaschen und im TS bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 81,4 % (2,85 g) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 4,50 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,81 (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 260 nm (HCOOH/ MeOH)

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

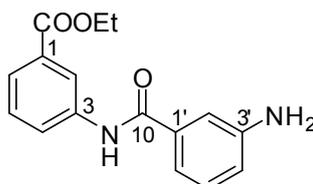
 314,1/314,0 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCX-System	8,43	(1H; m; H ₂ ; X)
	8,10	(1H; ddd; H ₆ ; A)
	7,72	(1H; ddd; H ₄ ; C)
	7,52	(1H; t; H ₅ ; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,2
	⁴ J _{CX} = ⁴ J _{XC} = 1,6	
	⁴ J _{AC} = ⁴ J _{CA} = 1,1	
ABCX-System	8,82	(1H; pt; H ₂ '; X)
	8,43	(1H; m; H ₆ '; A)
	8,43	(1H; m; H ₄ '; C)
	7,84	(1H; t; H ₅ '; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,9
-HNCO-	10,77	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,33	(2H; q)
-CH ₃	1,32	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	130,5	C2	121,2	C3	139,2	C4	125,1
C5	129,3	C6	124,8	C7	165,7	C8	61,0
C9	14,3	C10	163,7	C1'	134,4	C2'	122,6
C3'	147,9	C4'	126,5	C5'	130,4	C6'	130,5

Ethyl-3-(3-aminobenzamido)benzoat (6e)Summenformel: C₁₆H₁₆N₄O₃

Molmasse: 284,34 g/mol

2,00 g (6,36 mmol) Ethyl-3-(3-nitrobenzamido)benzoat (6d) wurden in 100 mL DMF gelöst mit einer Spatelspitze Pd/C 10 % versetzt und laut AAV 3a bei 4,0 bar reduziert. Nach 19 h erfolgte die Aufarbeitung analog der AAV.

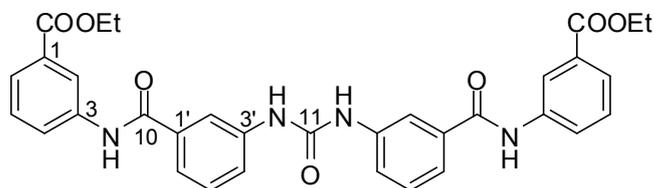
Ausbeute: 54,7 % (990 mg) (brauner Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 96,9 % bei 5,86 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,28 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 218 nm (HCOOH/MeOH)**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**284,1/284,0 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCX-System	8,44	(1H; pt; H ₂ ; X)
	8,06	(1H; dd; H ₆ ; A)
	7,68	(1H; d; H ₄ ; C)
	7,49	(1H; t; H ₅ ; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0
	³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8	
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 0,8	
ABCX-System	7,13	(1H; m; H ₂ '; X)
	7,13	(1H; m; H ₆ '; A)
	7,13	(1H; m; H ₅ '; B)
	6,77	(1H; dd; H ₄ '; C)
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,3	
-HNCO-	10,33	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,33	(2H; q)
-CH ₃	1,34	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	130,6	C2	117,3	C3	140,1	C4	125,0
C5	129,2	C6	124,4	C7	166,9	C8	61,2
C9	14,6	C10	166,0	C1'	135,9	C2'	113,4
C3'	149,2	C4'	121,1	C5'	129,4	C6'	115,1

Diethyl-3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoat (6f)

 Summenformel: C₃₃H₃₀N₄O₇

Molmasse: 594,61 g/mol

700 mg (2,50 mmol) Ethyl-3-(3-aminobenzamido)benzoat (6e) wurden in 50 mL trock. Aceton gelöst und mit 0,7 mL (5,00 mmol) Triethylamin versetzt. Mittels Kältemischung wurde auf ca. -10°C gekühlt, dann wurde 0,6 mL (1,2 mmol) 20 %ige toluenische Phosgenlösung zugetropft. Nach 2 h Rühren in der Kälte wurden weitere 0,7 mL (5,00 mmol) Triethylamin und 0,6 mL (1,2 mmol) Phosgenlösung zugegeben, da laut DC noch Amin vorhanden war. Nach weiteren 2 h in der Kälte wurde anschließend für 1 h refluxiert. Das entstandene Salz wurde abgefrittet und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 25,9 % (190 mg) (rosa Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,9 % bei 5,01 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,07 (FM 4)

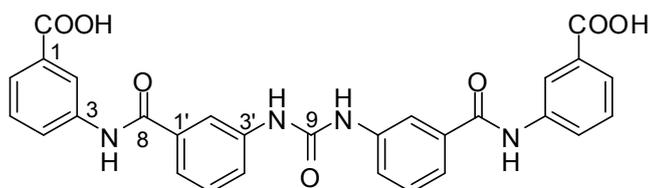
UV-Spektrum (λ_{max}): 231; 261 nm (HCOOH/ MeOH)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

 617,2/617,1 [M+Na]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCX-System	8,45	(1H; pt; H2; X)
	7,71	(1H; m; H5; B)
	7,61	(1H; d; H4; C)
	7,50	(1H; m; H6; A)
	³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 6,8	
ABCX-System	8,07	(1H; m; H2'; X)
	8,07	(1H; m; H4'; C)
	7,71	(1H; m; H5'; B)
	7,50	(1H; m; H6'; A)
-HNCO-	10,49	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,01	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,34	(2H; q)
-CH ₃	1,34	(3H; t)
	³ J = 7,1	

3,3'-((3,3'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoessäure (6g, NF054)Summenformel: C₂₉H₂₂N₄O₇

Molmasse: 538,51 g/mol

60 mg (0,10 mmol) Diethyl-3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))-dibenzoat (6f) wurden in 30 mL Ethanol/Wasser 1:1 gelöst. Es wurden 50 mg (1,20 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für 3 h leicht erhitzt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Der Ethanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es wurde laut AAV 5a aufgearbeitet.

Ausbeute: 68,1 % (37 mg) (grauer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 98,6 % bei 7,17 min (Meth. 3)**DC:** R_f = 0,48 (FM 5)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 240; 262 nm (HCOOH/ACN)**Wassergehalt (aus CHN):** 0,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	64,68	4,12	10,40	6,22
Berechnet (inkl. H ₂ O):	63,62	4,23	10,23	6,22
Gefunden:	63,37	4,31	10,15	6,24

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z537,2/536,9 [M-H]⁻; 559,2/558,9 [M-2H+Na]⁻

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCX-System	8,44	(1H; pt; H2; X)
	8,04	(1H; m; H4; C)
	7,69	(1H; d; H6; A)
	7,48	(1H; m; H5; B)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,7	

ABCX-System	8,04	(1H; m; H2'; X)
	7,74	(1H; m; H6'; A)
	7,61	(1H; m; H4'; C)
	7,48	(1H; m; H5'; B)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,1	
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8	
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,4	

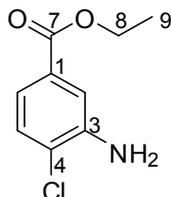
-HNCO- 10,45 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-HNCONH- 9,00 (1H; s; D₂O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	131,6	C2	121,5	C3	140,2	C4	124,8
C5	129,3	C6	124,8	C7	167,6	C8	166,1
C9	153,0	C1'	135,9	C2'	118,2	C3'	139,8
C4'	121,4	C5'	129,3	C6'	121,9		

Ethyl-3-amino-4-chlorbenzoat (7c)



Summenformel: C₉H₁₀ClNO₂

Molmasse: 199,63 g/mol

5,00 g (29,14 mmol) 3-Amino-4-chlorbenzoesäure wurden in 70 mL abs. Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von 7 mL konz. Schwefelsäure wurde für 8 h refluxiert, über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 94,6 % (4,92 g) (brauner Feststoff)

Reinheit (HPLC): 98,0 % bei 4,20 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,62 (FM 1)

UV-Spektrum (λ_{max}): 249 nm; 319 nm (HCOOH/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

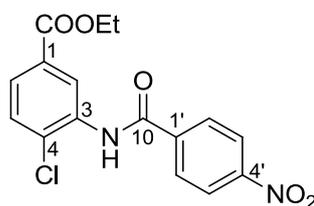
200,0/200,0 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,43	(1H; d; H2; X)
	7,32	(1H; d; H5; B)
	7,10	(1H; dd; H6; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,3
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,0
-NH ₂	5,67	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,27	(4H; q; H8)
-CH ₃	1,30	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	129,7	C2	116,0	C3	145,3	C4	121,9
C5	129,7	C6	117,4	C7	165,9	C8	61,0
C9	14,5						

Ethyl-4-chlor-3-(4-nitrobenzamido)benzoat (7d)Summenformel: C₁₆H₁₃ClN₂O₅

Molmasse: 348,74 g/mol

2,00 g (10,02 mmol) Ethyl-3-amino-4-chlorbenzoat (7c) wurden in 30 mL abs. Toluol und 2,8 mL (20,04 mmol) Triethylamin gelöst und bis zum Reflux erhitzt. In der Hitze wurden 2,79 g (15,03 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 120 mL abs. Toluol zugetropft und für 8 h refluxiert. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt und der entstandene NS laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 44,7 % (1,56 g) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 100,0 % bei 4,51 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,74 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 249 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 168°C**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden):** m/z349,1/348,9 [M+H]⁺

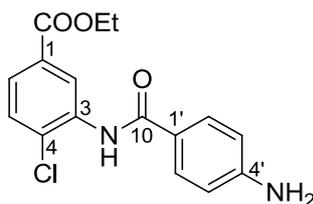
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,18	(1H; d; H2; X)
	7,88	(1H; dd; H6; A)
	7,75	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,0
AA'BB'-System	8,40	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,23	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,8
-HNCO-	10,63	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,35	(4H; q; H8)
-CH ₃	1,34	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	129,1	C2	129,6	C3	135,0	C4	130,7
C5	135,4	C6	128,6	C7	165,0	C8	61,6
C9	14,5	C10	164,5	C1'	139,7	C2'/C6'	129,7
C3'/C5'	124,1	C4'	149,8				

Ethyl-3-(4-aminobenzamido)-4-chlorbenzoat (7e)



Summenformel: C₁₆H₁₅ClN₂O₃

Molmasse: 318,75 g/mol

1,50 g (4,30 mmol) Ethyl-4-chlor-3-(4-nitrobenzamido)benzoat (7d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 690 mg (12,90 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 1,20 g (21,50 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 2 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 85,3 % (1,17 g) (elfenbeinfarbener Feststoff)

Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 4,14 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,26 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 248 nm; 296 nm (H₂O/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

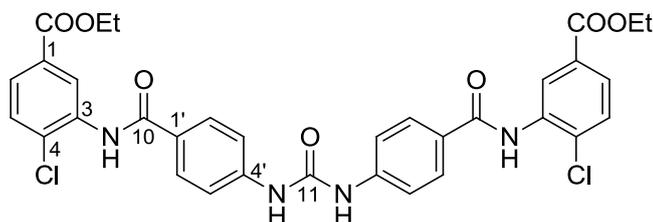
319,1/319,0 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,23	(1H; d; H2; X)
	7,78	(1H; dd; H6; A)
	7,68	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,0
AA'BB'-System	7,73	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,62	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
-HNCO-	9,62	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,85	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,33	(4H; q; H8)
-CH ₃	1,33	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,1	C2	129,3	C3	133,8	C4	130,3
C5	136,5	C6	127,1	C7	165,5	C8	61,5
C9	14,5	C10	165,2	C1'	120,1	C2'/C6'	129,9
C3'/C5'	113,0	C4'	153,0				

Diethyl-3,3'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-chlorbenzoat) (7f)Summenformel: C₃₃H₂₈Cl₂N₄O₇

Molmasse: 663,50 g/mol

400 mg (1,25 mmol) Ethyl-3-(4-aminobenzamido)-4-chlorbenzoat (7e) wurden in 10 mL trock. THF gelöst. Es wurden 3 Tr. Triethylamin und 203 mg (1,25 mmol) hinzugeben und für 24 h bei RT gerührt. Nach ca. 3,5 h trübte sich die Lösung ein. Da laut HPLC noch große Mengen Amin vorhanden waren, wurden weitere 68 mg CDI und 5 mL trock. THF zugeben und für weitere 24 h gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 4c.

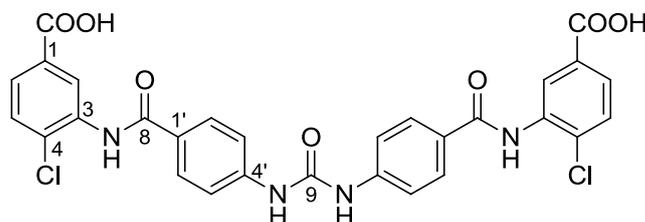
Ausbeute: 94,6 % (394 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 97,6 % bei 5,10 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,14 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 228 nm; 250 nm; 300 nm (HCOOH/MeOH)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden):** m/z685,1/685,1 [M+Na]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,21	(1H; d; H2; X)
	7,84	(1H; dd; H6; A)
	7,72	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,9
AA'BB'-System	7,99	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,65	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	10,07	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,20	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,35	(4H; q; H8)
-CH ₃	1,34	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,8	C2	128,7	C3	134,5	C4	129,5
C5	136,1	C6	127,1	C7	165,3	C8	61,6
C9	14,5	C10	165,1	C11	152,4	C1'	130,5
C2'/C6'	129,4	C3'/C5'	117,8	C4'	143,4		

3,3'-((4,4'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-chlorobenzoensäure) (7g)

 Summenformel: C₂₉H₂₀Cl₂N₄O₇

Molmasse: 607,40 g/mol

130 mg (0,20 mmol) Diethyl-3,3'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-chlorobenzoat) (7f) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 67 mg (1,60 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 2 mL Wasser zugegeben, für 2 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Nach 1 d bildete sich bereits NS. Das org. LM wurde am Rotationsverdampfer entfernt und die verbleibende Suspension mittels 1 N Salzsäure auf pH = 1 eingestellt. Der NS wurde abgesaugt, mit verdünnter Salzsäure gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 87,4 % (104 mg) (hellgelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 97,4 % bei 4,36 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,04 (Isopr/NH₃/Tol 4:3:1; 254 nm)

UV-Spektrum (λ_{max}): 246 nm; 298 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 1,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	57,34	3,32	9,22	6,22
Berechnet (inkl. H ₂ O):	54,90	3,65	8,83	6,22
Gefunden:	54,88	3,98	8,67	6,33

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z
627,1/627,0 [M-2H+Na]⁻

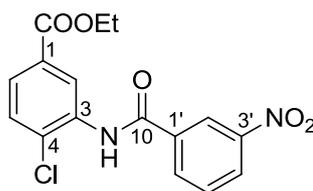
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,19	(1H; d; H2; X)
	7,82	(1H; dd; H6; A)
	7,65	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,9
AA'BB'-System	7,99	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,70	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	10,04	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,33	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,0	C2	127,2	C3	134,1	C4	130,4
C5	135,9	C6	130,3	C7	166,7	C8	165,3
C9	152,5	C1'	129,0	C2'/C6'	129,3	C3'/C5'	117,8
C4'	143,4						

Ethyl-4-chlor-3-(3-nitrobenzamido)benzoat (8d)



Summenformel: C₁₆H₁₃ClN₂O₅

Molmasse: 348,74 g/mol

2,00 g (10,02 mmol) Ethyl-3-amino-4-chlorbenzoat (7c) wurden in 30 mL abs. Toluol und 2,8 mL (20,04 mmol) Triethylamin gelöst und bis zum Reflux erhitzt. In der Hitze wurden 2,79 g (15,03 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 120 mL abs. Toluol zugetropft und für 6 h refluxiert. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt und der entstandene NS laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 42,9 % (1,50 g) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,9 % bei 4,59 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,72 (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 247 nm (H₂O/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

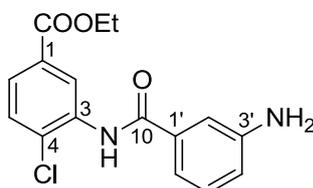
349,1/348,9 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,18	(1H; d; H2; X)
	7,88	(1H; m; H6; A)
	7,76	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,9
ABCX-System	8,49	(1H; d; H4'; C)
	8,44	(1H; dd; H6'; A)
	8,38	(1H; pt; H2'; X)
	7,88	(1H; m; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,2 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,2
-HNCO-	10,70	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,35	(4H; q; H8)
-CH ₃	1,34	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,6	C2	129,3	C3	135,1	C4	129,6
C5	134,6	C6	127,0	C7	165,0	C8	61,6
C9	14,5	C10	164,0	C1'	135,5	C2'	123,0
C3'	148,2	C4'	130,7	C5'	130,8	C6'	135,4

Ethyl-3-(3-aminobenzamido)-4-chlorbenzoat (8e)

 Summenformel: C₁₆H₁₅ClN₂O₃

Molmasse: 318,75 g/mol

1,40 g (4,01 mmol) Ethyl-4-chlor-3-(3-nitrobenzamido)benzoat (8d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 643 mg (12,03 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 1,12 g (20,05 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 4 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet, außer dass der Eisenfilterkuchen mit Ethylacetat anstatt Ethanol gespült wurde, da das Produkt nicht gut in Ethanol löslich ist.

Ausbeute: 86,0 % (1,10 g) (hellbeiger Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,8 % bei 3,71 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,39 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 245 nm (H₂O/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

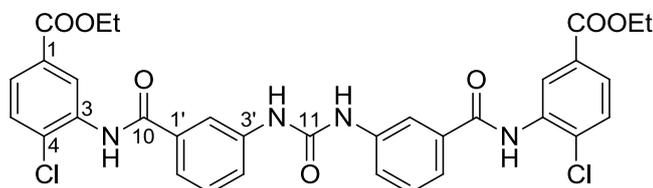
 319,1/319,0 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,20	(1H; d; H2; X)
	7,82	(1H; dd; H6; A)
	7,71	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1
ABCX-System	7,15	(1H; m; H4'; C)
	7,15	(1H; m; H2'; X)
	7,15	(1H; m; H5'; B)
	6,78	(1H; dd; H6'; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,7 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,1
-HNCO-	9,94	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,37	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,34	(4H; q; H8)
-CH ₃	1,33	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,4	C2	129,3	C3	134,4	C4	129,5
C5	134,9	C6	127,7	C7	166,5	C8	61,6
C9	14,5	C10	165,1	C1'	136,1	C2'	113,4
C3'	149,3	C4'	117,6	C5'	130,5	C6'	115,1

Diethyl-3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-chlorbenzoat) (8f)Summenformel: C₃₃H₂₈Cl₂N₄O₇

Molmasse: 663,50 g/mol

400 mg (1,25 mmol) Ethyl-3-(3-aminobenzamido)-4-chlorbenzoat (8e) wurden in 7 mL trock. THF gelöst. Es wurden 3 Tr. Triethylamin und 203 mg (1,25 mmol) CDI hinzugeben und für 4 d bei RT gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 4c.

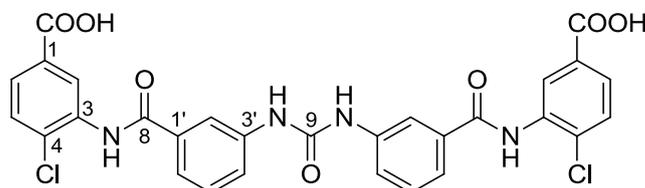
Ausbeute: 69,4 % (289 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 98,1 % bei 5,15 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,14 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 260 nm (HCOOH/MeOH)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden):** m/z685,1/685,1 [M+Na]⁺; 701,1/701,1 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,20	(1H; d; H2; X)
	7,85	(1H; dd; H6; A)
	7,75	(1H; m; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,0
ABCX-System	8,07	(1H; pt; H2'; X)
	7,75	(1H; m; H4'; C)
	7,60	(1H; d; H6'; A)
	7,48	(1H; t; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8
-HNCO-	10,22	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,00	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,35	(4H; q; H8)
-CH ₃	1,34	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,9	C2	128,3	C3	134,2	C4	129,0
C5	134,4	C6	127,6	C7	165,5	C8	61,1
C9	14,0	C10	164,6	C11	152,5	C1'	135,4
C2'	117,8	C3'	139,8	C4'	121,7	C5'	130,1
C6'	121,0						

3,3'-((3,3'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-chlorobenzoensäure) (8g)

 Summenformel: C₂₉H₂₀Cl₂N₄O₇

Molmasse: 607,40 g/mol

120 mg (0,18 mmol) Diethyl-3,3'-((3,3'-(caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-chlorobenzoat) (8f) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 60 mg (1,44 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 4 mL Wasser zugegeben, für 3 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b. Das Rohprodukt wurde in Ethanol/Wasser 3:1 aufgekocht, abgefrittet und anschließend im TS bei 60°C getrocknet, um das Nebenprodukt abzutrennen.

Ausbeute: 50,1 % (55 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 98,3 % bei 4,47 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,05 (Isopr/NH₃/Tol 4:3:1; 254 nm)

UV-Spektrum (λ_{max}): 249 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 0,5 mol

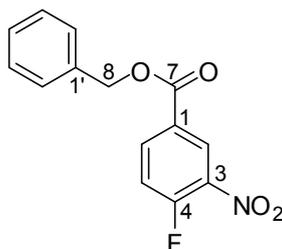
CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	57,34	3,32	9,22	6,22
Berechnet (inkl. H ₂ O):	56,51	3,43	9,09	6,22
Gefunden:	56,18	3,75	8,86	6,34

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z627,1/627,0 [M-2H+Na]⁻**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-System	8,18	(1H; s; H2; X)
	7,83	(1H; d; H6; A)
	7,72	(1H; m; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,0
ABCX-System	8,05	(1H; pt; H2'; X)
	7,76	(1H; d; H4'; C)
	7,64	(1H; d; H6'; A)
	7,48	(1H; t; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7
-COOH	13,29	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,18	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,00	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,2	C2	129,0	C3	134,2	C4	130,4
C5	134,9	C6	130,5	C7	166,6	C8	165,9
C9	152,9	C1'	135,7	C2'	118,2	C3'	140,3
C4'	122,1	C5'	129,4	C6'	121,5		

Benzyl-4-fluor-3-nitrobenzoat (9b)Summenformel: C₁₄H₁₀FNO₄

Molmasse: 275,23 g/mol

1,7 mL (15,83 mmol) Benzylalkohol und 2,6 mL (19,00 mmol) Triethylamin wurden in 70 mL trock. Dichlormethan auf ca. -10°C mittels Eis-Kältemischung gekühlt. Es wurden 19 mmol einer 1 M toluenischen 4-Fluor-3-nitrobenzoylchlorid-Lösung zugetropft und für 1 h bei <0°C gerührt, anschließend bei RT über Nacht. Die Lösung wurde zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert und anschließend zweimal mit Wasser neutral gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

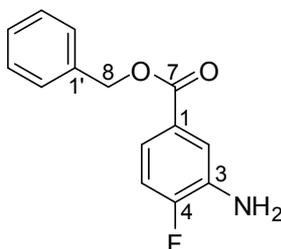
Ausbeute: 98,0 % (5,12 g) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 89,3 % bei 4,83 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,74$ (FM 1)

UV-Spektrum (λ_{max}): 248 nm (HCOOH/MeOH)

Die Substanz wurde ohne ausführlichere Analytik weiter umgesetzt.

Benzyl-3-amino-4-fluorobenzoat (9c)



Summenformel: $C_{14}H_{12}FNO_2$

Molmasse: 245,25 g/mol

2,50 g (9,09 mmol) Benzyl-4-fluor-3-nitrobenzoat (9b) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 1,46 g (27,27 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 1,52 g (27,27 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 4 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 69,5 % (1,55 g) (brauner Feststoff)

Reinheit (HPLC): 86,5 % bei 4,46 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,40$ (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 230 nm; 250 nm; 307 nm (HCOOH/MeOH)

Schmelzpunkt: 51°C

EI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

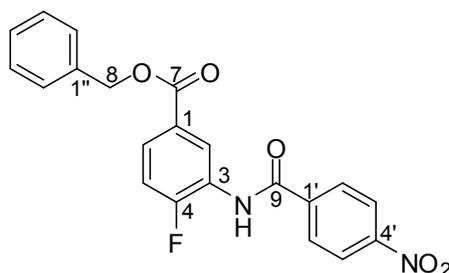
245,1/245,2 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,41	(1H; d; H2; X)
	7,11	(1H; dd; H5; B)
	7,18	(1H; ddd; H6; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,3
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1
	³ J _{FB} = 11,2	
	⁴ J _{FA} = 4,6	
AA'XX'Y-System	7,41	(2H; m; H2'/H6'; AA')
	7,41	(2H; m; H3'/H5'; XX')
	7,41	(1H; m; H4'; Y)
-NH ₂	5,47	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	5,30	(2H; s; H8)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,4 (d)	C2	115,6 (d)	C3	137,2 (d)	C4	154,7 (d)
C5	117,5 (d)	C6	117,8 (d)	C7	165,7	C8	66,4
C1'	136,6	C2'/C6'	128,5	C3'/C5'	128,9	C4'	128,4

Benzyl-4-fluor-3-(4-nitrobenzamido)benzoat (9d)Summenformel: C₂₁H₁₅FN₂O₅

Molmasse: 394,10 g/mol

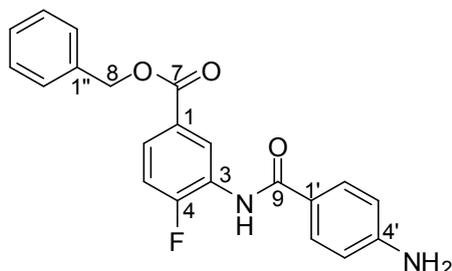
1,50 g (6,12 mmol) Benzyl-4-fluor-3-aminobenzoat (9c) wurden in 50 mL abs. Toluol und 1,7 mL (12,24 mmol) Triethylamin gelöst und bis zum Reflux erhitzt. In der Hitze wurden 1,70 g (9,18 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 60 mL abs. Toluol zugetropft und für 4 h refluxiert. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt und der entstandene NS laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 79,7 % (1,92 g) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 96,9 % bei 4,77 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,69 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 232 nm; 251 nm; 264 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 194°C**EI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**394,1/394,2 [M]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,32	(1H; dd; H2; X)
	7,94	(1H; ddd; H6; A)
	7,50	(1H; m; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 6,8
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,8
	⁴ J _{FA} = 4,4	
	⁴ J _{FX} = 7,2	
AA'BB'-System	8,39	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,21	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
AA'XX'Y-System	7,50	(2H; m; H2''/H6''; AA')
	7,42	(2H; pt; H3''/H5''; XX')
	7,37	(1H; t; H4''; Y)
		³ J _{XY} = ³ J _{YX} = 7,3
-HNCO-	10,67	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	5,37	(2H; s; H8)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,7 (d)	C2	126,0 (d)	C3	125,7 (d)	C4	158,4 (d)
C5	116,6 (d)	C6	128,6 (d)	C7	164,4	C8	66,4
C9	164,0	C1'	139,21	C2'/C6'	128,8	C3'/C5'	123,5
C4'	149,3	C1''	135,9	C2''/C6''	128,0	C3''/C5''	128,5
C4''	128,1						

Benzyl-3-(4-aminobenzamido)-4-fluorbenzoat (9e)

 Summenformel: C₂₁H₁₇FN₂O₃

Molmasse: 364,37 g/mol

1,90 g (4,82 mmol) Benzyl-4-fluor-3-(4-nitrobenzamido)benzoat (9d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 773 mg (14,46 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 1,35 g (24,10 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 2,5 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 80,3 % (1,41 g) (hellgelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 97,7 % bei 4,38 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,29 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 246 nm; 295 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 138°C

EI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

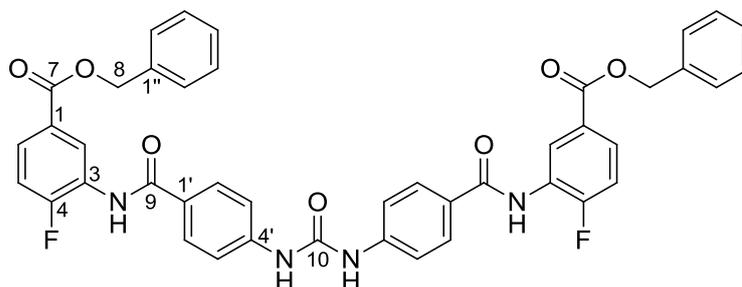
 364, 1/364, 1 [M]⁺⁺
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,27	(1H; dd; H2; X)
	7,85	(1H; ddd; H6; A)
	7,42	(1H; m; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,3
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,0
		⁴ J _{FA} = 4,5
		⁴ J _{FX} = 7,4
AA'BB'-System	7,72	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,60	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
AA'XX'Y-System	7,48	(2H; d; H2''/H6''; AA')
	7,42	(2H; m; H3''/H5''; XX')
	7,36	(1H; t; H4''; Y)
		³ J _{AX} = ³ J _{XA} = 7,3
		³ J _{XY} = ³ J _{YX} = 7,2

-HNCO-	9,75	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,83	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	5,36	(2H; s; H8)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,8 (d)	C2	127,4 (d)	C3	126,2 (d)	C4	158,8 (d)
C5	116,7 (d)	C6	127,7 (d)	C7	165,6	C8	165,0
C9	66,8	C1'	120,1	C2'/C6'	130,0	C3'/C5'	112,9
C4'	152,9	C1''	137,0	C2''/C6''	128,6	C3''/C5''	128,9
C4''	128,4						

Dibenzyl-3,3'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-fluorbenzoat) (9f)Summenformel: C₄₃H₃₂F₂N₄O₇

Molmasse: 754,73 g/mol

500 mg (1,37 mmol) Benzyl-3-(4-aminobenzamido)-4-fluorbenzoat (9e) wurden in 10 mL trock. THF gelöst. Es wurden 3 Tr. Triethylamin und 222 mg (1,37 mmol) CDI hinzugeben und für 24 h bei RT gerührt. Nach ca. 4,5 h trübte sich die Lösung ein. Da laut HPLC noch große Mengen Amin vorhanden waren, wurden weitere 37 mg CDI und 10 mL trock. THF zugeben und für weitere 3 d gerührt. Der NS wurde abgefrittet und mit THF gewaschen. Da noch leichte Aminrückstände vorhanden waren, wurde das Rohprodukt in 100 mL Ethylacetat aufgenommen, für 10 min ins Ultraschallbad gegangen, erneut abgefrittet, mit Ethylacetat gewaschen und im TS getrocknet.

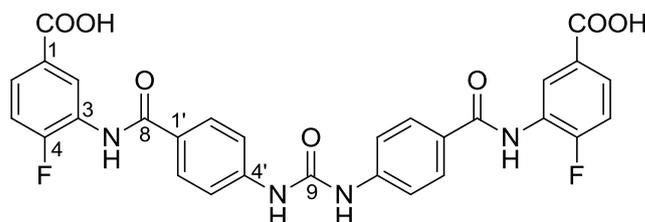
Ausbeute: 98,0 % (424 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 96,4 % bei 5,22 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,10 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 301 nm (HCOOH/MeOH)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**777,2/777,2 [M+Na]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,29	(1H; dd; H2; X)
	7,90	(1H; ddd; H6; A)
	7,42	(1H; m; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,2
		⁴ J _{FA} = 4,6
	⁴ J _{FX} = 7,3	
AA'BB'-System	7,97	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	6,60	(2H; d; H2'/H6'; AAA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
AA'XX'Y-System	7,42	(2H; m; H2''/H6''; AA')
	7,42	(2H; m; H3''/H5''; XX')
	7,42	(1H; m; H4''; Y)
-HNCO-	10,16	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,17	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	5,37	(2H; s; H8)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,1 (d)	C2	128,4 (d)	C3	116,9 (d)	C4	159,0 (d)
C5	126,6 (d)	C6	126,9 (d)	C7	165,3	C8	66,8
C9	165,0	C10	152,4	C1'	129,4	C2'/C6'	128,6
C3'/C5'	117,8	C4'	143,4	C1''	136,3	C2''/C6''	128,5
C3''/C5''	128,9	C4''	127,1				

3,3'-((4,4'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoensäure) (9g)

 Summenformel: C₂₉H₂₀F₂N₄O₇

Molmasse: 574,49 g/mol

200 mg (0,32 mmol) Dibenzyl-3,3'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoat) (9f) wurden in 40 mL DMF gelöst. Nach Zugabe von 30 mg Pd/C 10 % wurde bei 1,0 bar Überdruck und RT für 1,5 h hydriert, bis dc kein Ester mehr nachzuweisen war. Der Katalysator wurde über Kieselgur abgefrittet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Zum Rückstand wurden 30 mL Wasser gegeben und mit 1 N Salzsäure auf pH = 1 angesäuert. Die Suspension wurde bei 4166g für 4 min bei 10°C zentrifugiert. Dann wurde der NS abgefrittet, mit verd. Salzsäure gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 75,7 % (138 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 93,8 % bei 3,83 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,41 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 300 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 0,5 mol

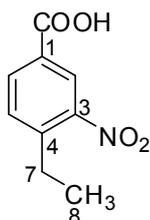
CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	60,63	3,51	9,75	6,22
Berechnet (inkl. H ₂ O):	59,69	3,63	9,60	6,22
Gefunden:	59,31	3,82	9,56	6,20

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z595,1/595,0 [M-2H+Na]⁻**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-System	8,24	(1H; d; H2; X)
	7,84	(1H; ddd; H6; A)
	7,43	(1H; dd; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,2
		³ J _{FB} = 9,9
		⁴ J _{FA} = 4,7
		⁴ J _{FX} = 7,5
AA'BB'-System	7,98	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,64	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-COOH	13,10	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,12	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,19	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,3 (d)	C2	128,4	C3	116,6 (d)	C4	158,6 (d)
C5	126,6 (d)	C6	127,5	C7	166,6	C8	165,3
C9	152,4	C1'	127,2	C2'/C6'	129,4	C3'/C5'	117,8
C4'	143,3						

4-Ethyl-3-nitrobenzoesäure (10a)Summenformel: C₉H₉NO₄

Molmasse: 195,17 g/mol

5,00 g (33,29 mmol) 4-Ethylbenzoesäure wurden in 50 mL konz. Schwefelsäure suspendiert und mittels Kältemischung auf ca. -10°C gekühlt. Es wurden 3,70 g (36,62 mmol) Kaliumnitrat gelöst in 50 mL konz. Schwefelsäure über 3 h zugetropft, für 2 h bei <0°C gerührt und anschließend bei RT über Nacht. Der Ansatz wurde auf Eis gegossen, der entstandene weiße NS abgefrittet, mit eiskaltem Wasser gewaschen und im TS getrocknet. Das Rohprodukt wurde dann aus Ethylacetat umkristallisiert und erneut im TS getrocknet.

Ausbeute: 64,8 % (4,21 g) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 100,0 % bei 4,03 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,48 (FM 6)

UV-Spektrum (λ_{\max}): 243 nm (HCOOH/MeOH)

ESI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z
194,1/194,1 [M-H]⁻

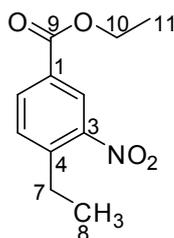
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,36	(1H; d; H2; X)
	8,16	(1H; dd; H6; A)
	8,05	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,1
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5
-COOH	13,53	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	2,89	(2H; q; H7)
-CH ₃	1,23	(3H; t; H8)
		³ J = 7,5

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	130,0	C2	124,9	C3	148,8	C4	142,5
C5	131,8	C6	133,3	C7	25,2	C8	14,5
C9	165,4						

Ethyl-4-ethyl-3-nitrobenzoat (10b)



Summenformel: C₁₁H₁₃NO₆

Molmasse: 223,23 g/mol

4,00 g (20,49 mmol) 4-Ethyl-3-nitrobenzoesäure (10a) wurden in 50 mL abs. Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 5 mL konz. Schwefelsäure wurde für 9 h refluxiert, über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 94,2 % (4,31 g) (oranger Feststoff)

Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 4,87 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,71 (FM 1)

UV-Spektrum (λ_{\max}): 245 nm (HCOOH/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z
224,1/224,8 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

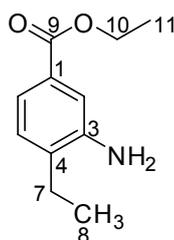
ABX-System	8,37	(1H; d; H2; X)
	8,17	(1H; dd; H6; A)
	7,70	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,1
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,7

-CH ₂ -	2,89	(2H; q; H7)
-CH ₃	1,23	(3H; t; H8)
		³ J = 7,5

-CH ₂ -	4,36	(2H; q; H7)
-CH ₃	1,35	(3H; t; H8)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	129,4	C2	125,1	C3	149,3	C4	143,4
C5	132,4	C6	133,6	C7	164,3	C8	25,7
C9	14,9	C10	61,8	C11	14,4		

Ethyl-3-amino-4-ethylbenzoat (10c)Summenformel: C₁₁H₁₅NO₂

Molmasse: 193,24 g/mol

4,13 g (18,50 mmol) Ethyl-4-ethyl-3-nitrobenzoat (10b) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 2,97 g (55,50 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 3,10 g (55,50 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für insgesamt 24 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 99,9 % (3,57 g) (hellgelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 98,4 % bei 3,45 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,51 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 243 nm; 312 nm (HCOOH/MeOH)**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**194,1/194,0 [M+H]⁺

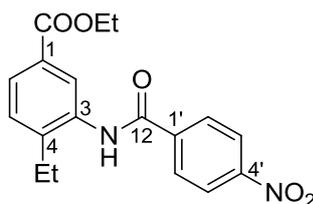
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,25	(1H; d; H2; X)
	7,11	(1H; dd; H6; A)
	7,03	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,7
-NH ₂	5,15	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	2,47	(2H; m; H7)
-CH ₃	1,13	(3H; t; H8)
		³ J = 7,5
-CH ₂ -	4,25	(2H; q; H7)
-CH ₃	1,29	(3H; t; H8)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,3	C2	114,9	C3	146,6	C4	132,4
C5	128,4	C6	117,3	C7	166,7	C8	23,8
C9	14,6	C10	60,5	C11	13,1		

Ethyl-4-ethyl-3-(4-nitrobenzamido)benzoat (10d)



Summenformel: C₁₈H₁₈N₂O₅

Molmasse: 342,35 g/mol

2,50 g (12,94 mmol) Ethyl-3-amino-4-ethylbenzoat (10c) wurden in 40 mL abs. Toluol gelöst. Es wurden 3,6 mL (25,88 mmol) Triethylamin zugegeben und bis zum Reflux erhitzt. In der Siedehitze wurden 3,60 g (19,41 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 120 mL abs. Toluol zugetropft, anschließend wurde für 6 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weitergerührt, der entstandene NS abgefrittet, mit Toluol gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 53,1 % (2,35 g) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,05 % bei 4,47 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,73 (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 223 nm; 251 nm (H₂O/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

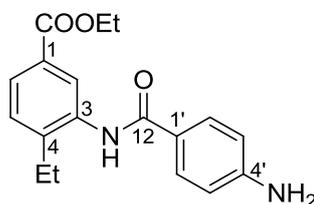
343,1/343,0 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,94	(1H; s; H2; X)
	7,85	(1H; dd; H6; A)
	7,49	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,1 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5
AA'BB'-System	8,39	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,22	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	10,39	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	2,71	(2H; q; H7)
-CH ₃	1,16	(3H; t; H8) ³ J = 7,5
-CH ₂ -	4,32	(2H; q; H10)
-CH ₃	1,32	(3H; t; H11) ³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,9	C2	127,3	C3	135,5	C4	139,8
C5	129,0	C6	127,9	C7	24,0	C8	14,1
C9	165,2	C10	60,7	C11	13,6	C12	164,3
C1'	145,3	C2'/C6'	129,1	C3'/C5'	123,6	C4'	149,2

Ethyl-3-(4-aminobenzamido)-4-ethylbenzoat (10e)Summenformel: C₁₈H₂₀N₂O₃

Molmasse: 312,36 g/mol

2,00 g (5,84 mmol) Ethyl-4-ethyl-3-(4-nitrobenzamido)benzoat (10d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 937 mg (17,52 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 978 mg (17,52 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 4 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

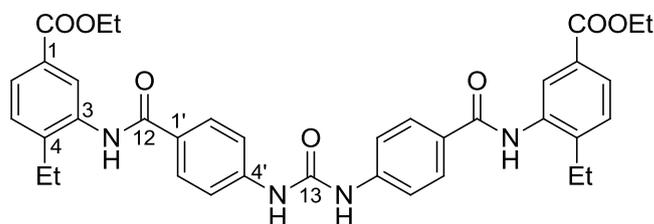
Ausbeute: 93,2 % (1,70 g) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 98,9 % bei 3,79 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,21 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 246 nm; 286 nm (H₂O/MeOH)**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**313,2/313,1 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,89	(1H; d; H2; X)
	7,77	(1H; dd; H6; A)
	7,42	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,7
AA'BB'-System	7,72	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,61	(2H; d; H3'/H5'; BB') ³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	9,52	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,75	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	2,68	(2H; q; H7)
-CH ₃	1,13	(3H; t; H8) ³ J = 7,5
-CH ₂ -	4,31	(2H; q; H10)
-CH ₃	1,32	(3H; t; H11) ³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,8	C2	120,4	C3	136,7	C4	145,0
C5	128,7	C6	127,6	C7	24,0	C8	14,1
C9	165,5	C10	60,5	C11	13,5	C12	165,4
C1'	126,3	C2'/C6'	129,3	C3'/C5'	112,5	C4'	152,1

Diethyl-3,3'-((4,4'-((carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis(4-ethylbenzoat) (10f)

 Summenformel: C₃₇H₃₈N₄O₇

Molmasse: 650,72 g/mol

500 mg (1,60 mmol) Ethyl-3-(4-aminobenzamido)-4-ethylbenzoat (10e) wurden in 10 mL trock. THF suspendiert und mit 3 Tr. Triethylamin und 259 mg (1,60 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 24 h gerührt, wobei sich nach 4 h ein erster NS bildete. Der NS wurde abgefrittet, mit THF gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 86,8 % (452 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,2 % bei 4,93 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,10 (FM 4)

UV-Spektrum (λ_{max}): 249 nm; 297 nm (HCOOH/MeOH)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

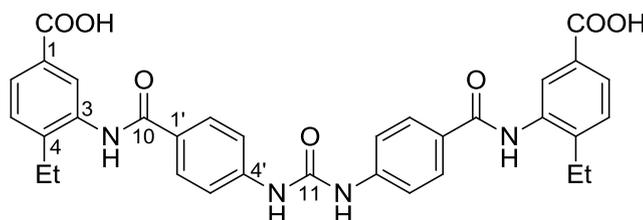
673,3/673,3 [M+Na]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,92	(1H; d; H2; X)
	7,82	(1H; dd; H6; A)
	7,46	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,1 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5
AA'BB'-System	7,85	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,64	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	9,90	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NHNCO-	9,15	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	2,71	(2H; q; H7)
-CH ₃	1,16	(3H; t; H8)
		³ J = 7,5
-CH ₂ -	4,32	(2H; q; H10)
-CH ₃	1,33	(3H; t; H11)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,8	C2	126,8	C3	136,2	C4	142,6
C5	127,9	C6	127,3	C7	24,0	C8	14,1
C9	165,3	C10	60,6	C11	13,6	C12	165,2
C13	152,0	C1'	128,8	C2'/C6'	128,7	C3'/C5'	117,3
C4'	145,3						

3,3'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-ethylbenzoesäure) (10g)Summenformel: C₃₃H₃₀N₄O₇

Molmasse: 594,61 g/mol

150 mg (0,23 mmol) Diethyl-3,3'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-ethylbenzoat) (10f) wurden in 15 mL THF suspendiert. Es wurden 77 mg (1,84 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 8 mL Wasser zugegeben, was zu einer gelben Lösung führte. Es wurde für 1 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b.

Ausbeute: 87,6 % (120 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 97,2 % bei 4,21 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,52 (Isopr/NH₃/Tol 4:3:1; 254 nm)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 297 nm (HCOOH/MeOH)**Wassergehalt (aus CHN):** 5,0 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	66,66	5,09	9,42	7,08
Berechnet (inkl. H ₂ O):	57,89	5,89	8,18	7,08
Gefunden:	57,70	5,72	8,12	7,11

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

617,2/617,3 [M+Na]⁺

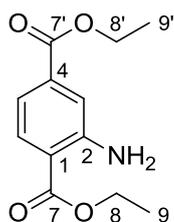
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,90	(1H; s; H2; X)
	7,80	(1H; d; H6; A)
	7,43	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9
AA'BB'-System	7,97	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,64	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4
-COOH	12,90	(1H; bs; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	9,89	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NHNCO-	9,55	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	2,70	(2H; q; H7)
-CH ₃	1,16	(3H; t; H8)
		³ J = 7,5

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,7	C2	127,4	C3	136,6	C4	143,2
C5	129,1	C6	127,7	C7	24,5	C8	14,1
C9	167,4	C10	165,7	C11	152,6	C1'	129,2
C2'/C6'	129,2	C3'/C5'	117,6	C4'	145,3		

Diethyl-2-aminoterephthalat (11c)



Summenformel: C₁₂H₁₅NO₄

Molmasse: 237,25 g/mol

7,50 g (41,40 mmol) 2-Aminoterephthalsäure wurden in 100 mL Ethanol und 10 mL konz. Schwefelsäure gelöst. Die Lösung wurde zum Sieden erhitzt. Es wurde für 9 h refluxiert. Das überschüssige Ethanol wurde bei 40°C am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in 100 mL Ethylacetat gelöst mit ges. Natriumcarbonat-Lösung versetzt bis die wässrige Phase einen pH-Wert von ca. 10 aufwies. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und zweimal mit je ca. 75 mL Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt.

Ausbeute: 54,8 % (5,38 g) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,0 % bei 6,14 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,60 (FM 1)

UV-Spektrum (λ_{\max}): 231 nm; 365 nm (HCOOH/MeOH)
Schmelzpunkt: 55°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z
 237,1/237,3 [M]⁺

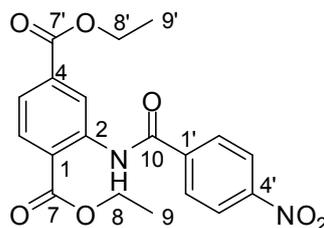
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,80	(1H; d; H3; A)
	7,44	(1H; s; H6; X)
	7,05	(1H; dd; H2; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 0,7
-NH ₂	6,86	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,29	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,31	(6H; t; H9/ H9')
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	134,7	C2	117,9	C3	131,4	C4	114,7
C5	151,4	C6	112,4	C7/C7'	165,8/167,2	C8/C8'	60,7/61,3
C9/C9'	14,5/14,5						

Diethyl-2-(4-nitrobenzamido)terephthalat (11d)



Summenformel: C₁₉H₁₈N₂O₇

Molmasse: 386,36 g/mol

2,50 g (10,54 mmol) Diethyl-2-aminoterephthalat (11c) wurden in ca. 60 mL abs. Toluol gelöst. Es wurden 2,9 mL (21,08 mmol) Triethylamin zugegeben und bis zum Sieden erhitzt. In der Siedehitze wurden 2,93 g (15,81 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in ca. 100 mL abs. Toluol zugetropft. Anschließend wurde für 8,5 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Das gebildete Salz wurde abgenutscht und das Toluol unter reduziertem Druck bei 40°C entfernt. Der Rückstand wurde in 40 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 120 mL ges. Natriumcarbonat-Lsg. versetzt. Es wurde für 1 h kräftig gerührt und die wässrige Phase entfernt. Die organische Phase wurde zweimal mit je ca. 80 mL Wasser nachextrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet, so dass gerade noch alles gelöst blieb. Es wurde etwas Diethylether hinzugegeben und gerade so viel PE zugegeben, dass sich ein erster NS bildete. Die Bildung des NS wurde im KS vervollständigt, dann wurde dieser abgesaugt, mit PE gewaschen und im TS bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 85,5 % (3,48 g) (hautfarbener Feststoff)

Reinheit (HPLC): 100,00 % bei 6,65 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,74 (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{\max}): 231 nm; 254 nm (H₂O/MeOH)

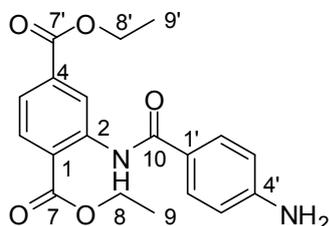
Schmelzpunkt: 168°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z386,1/386,3 [M]⁺⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-System	8,83	(1H; d; H3; X)
	8,08	(1H; d; H6; B)
	7,84	(1H; dd; H5; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,2 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,6
AA'BB'-System	8,83	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,20	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,8
-HNCO-	11,50	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,36	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,36	(3H; t; H9)
-CH ₃	1,28	(3H; t; H9')
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	124,2	C2	139,1	C3	123,1	C4	134,4
C5	124,9	C6	131,4	C7/C7'	165,1/166,9	C8/C8'	61,8/62,1
C9/C9'	14,3/14,5	C10	163,9	C1'	140,0	C2'/C6'	129,2
C3'/C5'	124,5	C4'	150,0				

Diethyl-2-(4-aminobenzamido)terephthalat (11e)Summenformel: C₁₉H₂₀N₂O₅

Molmasse: 356,37 g/mol

2,00 g (5,18 mmol) Diethyl-2-(4-nitrobenzamido)terephthalat (11d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von 831 mg (15,54 mmol) Ammoniumchlorid gelöst in 20 mL Wasser wurde auf ca. 60-70°C erhitzt. Es wurden 1,45 g (25,90 mmol) Eisenpulver zugegeben und für 2 h in der Hitze gerührt. Dann wurde die Heizquelle entfernt und über Nacht bei RT nachgerührt. Das Eisen wurde abfiltriert und gründlich mit Ethanol und Dichlormethan nachgewaschen. Die weitere Aufarbeitung erfolgte gemäß AAV 3b.

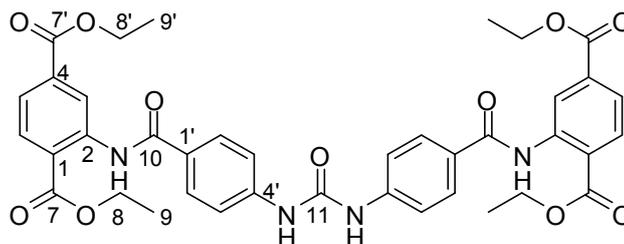
Ausbeute: 79,1 % (1,46 g) (beiger Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,9 % bei 6,41 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,32 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 236 nm; 261 nm; 302 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 170°C**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**356,1/356,3 [M]⁺⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	9,19	(1H; s; H3; X)
	8,08	(1H; d; H6; B)
	7,69	(1H; d; H5; A)
	³ J _{AB} = J _{BA} = 8,3	
AA'BB'-System	7,69	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,67	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
-HNCO-	11,80	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,37	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,34	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	120,3	C2	141,5	C3	120,3	C4	134,7
C5	122,8	C6	131,4	C7/C7'	165,4/167,5	C8/C8'	61,7/62,1
C9/C9'	14,3/14,5	C10	165,1	C1'	121,3	C2'/C6'	129,3
C3'/C5'	113,3	C4'	153,3				

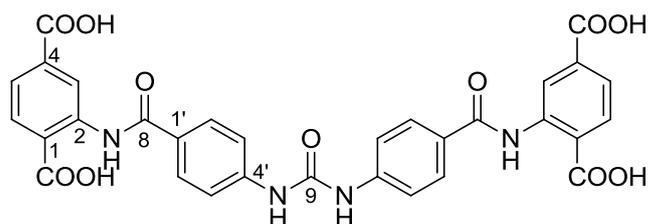
Tetraethyl-2,2'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diterephthalat (11f)Summenformel: C₃₉H₃₈N₄O₁₁

Molmasse: 738,74 g/mol

200 mg (0,56 mmol) Diethyl-5-(4-aminobenzamido)terephthalat (11e) wurden in 5 mL trock. THF gelöst. Es wurden 3 Tr. Triethylamin und 91 mg (0,46 mmol) CDI zugegeben und für 2 d unter Luftausschluss bei RT gerührt, dann wurden weitere 91 mg CDI zugegeben und für weitere 3 d gerührt. Es wurden erneut 91 mg CDI zugegeben und für 4 d gerührt, bevor der entstandene NS abgefrittet wurde, mit THF und Ether gewaschen und anschließend im TS bei 60°C getrocknet wurde.

Ausbeute: 61,3 % (127 mg) (hellgelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 100,0 % bei 7,20 min (Meth. 3)**DC:** R_f = 0,19 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 259 nm; 306 nm (HCOOH/ACN)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden):** m/z761,3/761,2 [M+Na]⁺

Die Substanz wurde ohne ausführlichere Analytik weiter umgesetzt.

2,2'-((4,4'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diterephthalsäure (11g)Summenformel: C₃₁H₂₂N₄O₁₁

Molmasse: 626,53 g/mol

Zu 75 mg (0,12 mmol) Tetraethyl-2,2'-((4,4'-(caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diterephthalat (11f) (0,10 mmol) suspendiert in 15 mL THF wurden 34 mg (0,80 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 2 mL Wasser gegeben. Die Lösung wurde für 10 d bei RT gerührt. Dann wurde die Reaktion abgebrochen und das THF unter vermindertem Druck entfernt. Es wurden 15 mL Wasser zugegeben und laut AAV 5b aufgearbeitet.

Ausbeute: 84,9 % (54 mg) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 95,2 % bei 4,83 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,39 (FM 5)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 258 nm; 307 nm (HCOOH/MeOH)**Wassergehalt (aus CHN):** 5,5 mol

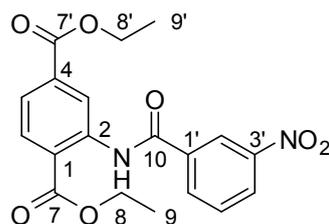
CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	59,43	3,54	8,94	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	51,31	4,58	7,72	6,65
Gefunden:	51,48	4,32	7,75	6,64

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z625,1/625,0 [M-H]⁻, 647,1/647,0 [M-2H+Na]⁻**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-System	9,30	(1H; d; H3; X)
	8,15	(1H; d; H6; B)
	7,71	(1H; m; H5; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,2
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 0,9
AA'BB'-System	7,94	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,71	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
-HNCO-	12,06	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,60	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	121,1	C2	141,6	C3	120,3	C4	135,9
C5	123,4	C6	131,8	C7	166,9	C8	164,7
C9	152,5	C1'	127,7	C2'/C6'	128,6	C3'/C5'	118,1
C4'	143,7	C7'	169,8				

Diethyl-2-(3-nitrobenzamido)terephthalat (12d)Summenformel: C₁₉H₁₈N₂O₇

Molmasse: 386,36 g/mol

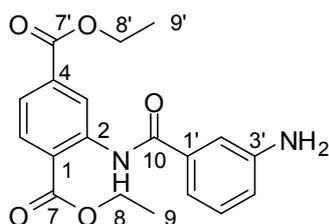
1,36 g (5,70 mmol) Diethyl-2-aminoterephthalat (11c) wurden in ca. 120 mL abs. Toluol gelöst. Es wurden 1,6 mL (11,40 mmol) Triethylamin zugegeben und bis zum Sieden erhitzt. In der Siedehitze wurden 1,60 g (8,60 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid in ca. 60 mL abs. Toluol zugetropft. Anschließend wurde für 6,5 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Das gebildete Salz wurde abgenutscht und das Toluol unter reduziertem Druck bei 40°C entfernt. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 77,2 % (1,71 g) (hellgelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 98,6 % bei 6,21 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,68 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 247 nm; 327 nm (H₂O/MeOH)**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**386,1/386,0 [M]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,77	(1H; m; H3; X)
	8,06	(1H; d; H6; B)
	7,85	(1H; dd; H5; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,2 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,6
ABCX-System	8,77	(1H; m; H2'; X)
	8,50	(1H; dd; H6'; A)
	8,40	(1H; d; H4'; C)
	7,92	(1H; t; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,8
-HNCO-	11,47	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,36	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,36	(3H; t; H9)
-CH ₃	1,27	(3H; t; H9')
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	123,5	C2	138,9	C3	122,5	C4	134,3
C5	125,0	C6	131,3	C7/C7'	165,1/166,8	C8/C8'	61,8/62,0
C9/C9'	14,3/14,5	C10	163,5	C1'	135,8	C2'	124,9
C3'	148,4	C4'	127,2	C5'	131,1	C6'	133,9

Diethyl-2-(3-aminobenzamido)terephthalat (12e)Summenformel: C₁₉H₂₀N₂O₅

Molmasse: 356,37 g/mol

1,00 g (2,60 mmol) Diethyl-2-(3-nitrobenzamido)terephthalat (12d) wurden in ca. 100 mL DMF gelöst. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze Palladium (10 %)/Kohle versetzt und anschließend für 7 d in einer Druckglasflasche bei RT und unter kräftigem Rühren hydriert. Nach Beendigung wurde der Katalysator abfiltriert und das überschüssige DMF unter reduziertem Druck bei 60°C abgezogen. Das Produkt wurde durch Zugabe von Wasser ausgefällt und abgenutscht. Der Niederschlag wurde im Trockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 90,0 % (830 mg) (brauner Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,5 % bei 2,88 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,38 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 242 nm; 329 nm (H₂O/MeOH)**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**356,1/356,0 [M]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

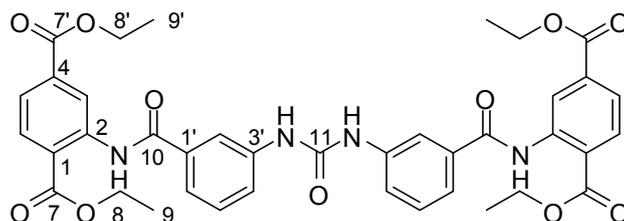
ABX-System	9,13	(1H; d; H3; X)
	8,10	(1H; d; H6; B)
	7,75	(1H; dd; H5; A)
		³ J _{AB} = J _{BA} = 8,3
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,6

ABCX-System	7,22	(1H; t; H5'; B)
	7,17	(1H; pt; H2'; X)
	7,08	(1H; d; H4'; C)
	6,81	(1H; dd; H6'; A)
		³ J _{AB} = J _{BA} = 7,8
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5

-HNCO- 11,45 (1H; s; D₂O-austauschbar)-NH₂ 5,45 (2H; s; D₂O-austauschbar)-CH₂- 4,38 (4H; m; H8/H8')-CH₃ 1,35 (6H; m; H9/H9')**¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm]

C1	117,9	C2	140,7	C3	121,7	C4	134,7
C5	123,6	C6	131,4	C7/C7'	166,1/167,3	C8/C8'	61,7/62,2
C9/C9'	14,3/14,5	C10	165,3	C1'	135,3	C2'	112,9
C3'	149,7	C4'	121,3	C5'	129,7	C6'	114,1

Tetraethyl-2,2'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diterephthalat (12f)



Summenformel: $C_{39}H_{38}N_4O_{11}$

Molmasse: 738,74 g/mol

500 mg (1,4 mmol) Diethyl-2-(3-aminobenzamido)terephthalat (12e) wurden in ca. 50 mL trockenem Aceton und 0,8 mL (5,6 mmol) Triethylamin gelöst. Dann wurde die Lösung mittels Kältemischung auf ca. -10°C gekühlt. In der Kälte wurden dann 1,4 mL (2,8 mmol) einer 20 %igen toluenischen Phosgenlösung langsam zugetropft. Es wurde für 2 h in der Kälte gerührt. Da dc noch Amin nachzuweisen war, wurden weitere 0,8 mL (5,60 mmol) Triethylamin und 1,4 mL (2,8 mmol) Phosgenlösung zugegeben. Nach 1 h rühren bei RT und $\frac{1}{2}$ h erhitzen wurden die Reaktion abgebrochen und der entstandene NS nach dem Abkühlen abgefrittet mit Aceton gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 27,0 % (140 mg) (hellgrauer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 97,1 % bei 6,81 min (Meth. 1)

DC: $R_f = 0,62$ (FM 4)

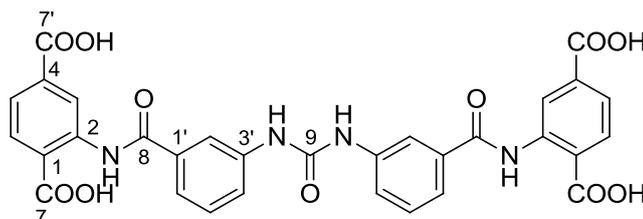
UV-Spektrum (λ_{max}): 250 nm; 326 nm ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

761,3/761,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 777,3/777,2 $[\text{M}+\text{K}]^+$

Die Substanz wurde ohne ausführlichere Analytik weiter umgesetzt.

2,2'-((3,3'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diterephthalsäure (12g)



Summenformel: $C_{31}H_{22}N_4O_{11}$

Molmasse: 626,53 g/mol

Zu einer Suspension von 110 mg (0,15 mmol) Tetraethyl-2,2'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))-bis(benzoyl))bis(azandiyl))diterephthalat (12f) in 30 mL Ethanol wurden 200 mg (4,77 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 10 mL Wasser gegeben. Es wurde für 11 d bei RT gerührt. Dann wurde die Reaktion abgebrochen und laut AAV 5a aufgearbeitet.

Ausbeute: 32,2 % (30 mg) (schwarzer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 96,7 % bei 6,93 min (Meth. 1)

DC: $R_f = 0,44$ (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 253 nm; 325 nm ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$)

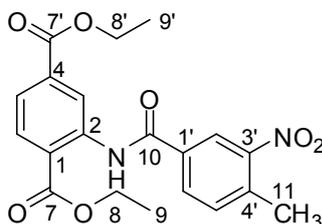
Wassergehalt (aus CHN): 1,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	59,43	3,54	8,94	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	56,97	3,86	8,57	6,65
Gefunden:	56,99	3,89	8,61	6,61

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

 625, 1/625,0 [M-H]⁻, 647, 1/647,0 [M-2H+Na]⁻
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	9,31	(1H; m; H3; X)
	8,14	(1H; m; H6; B)
	7,75	(1H; m; H5; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,2 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 0,9
ABCX-System	8,14	(1H; m; H2'; X)
	7,75	(1H; m; H4'; C)
	7,55	(1H; m; H6'; A)
	7,55	(1H; m; H5'; B)
-HNCO-	12,12	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,31	(1H; m; D ₂ O-austauschbar)

Diethyl-2-(3-methyl-4-nitrobenzamido)terephthalat (13d)

 Summenformel: C₂₀H₂₀N₂O₇

Molmasse: 400,38 g/mol

2,00 g (8,43 mmol) Diethyl-2-aminoterephthalat (11c) wurden in ca. 50 mL abs. Toluol gelöst. Es wurden 2,3 mL (16,86 mmol) Triethylamin zugegeben und bis zum Sieden erhitzt. In der Siedehitze wurden 2,5 mL einer 1 M toluenischen 3-Methyl-4-nitrobenzoylchlorid-Lösung zugetropft. Es wurde für 5 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weitergerührt und laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 99,9 % (3,51 g) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,9 % bei 6,04 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,73 (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 241 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 149°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

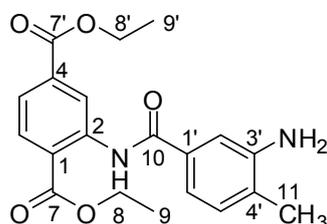
 400, 1/400,3 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,56	(1H; s; H3; X)
	8,05	(1H; d; H6; B)
	7,83	(1H; d; H5; A)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,2	
ABX-System	8,76	(1H; pt; H2'; X)
	8,19	(1H; dd; H6'; A)
	7,76	(1H; d; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,0	
-HNCO-	11,41	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,62	(3H; s; H11)
-CH ₂ -	4,37	(2H; q)
-CH ₂ -	4,32	(2H; q)
-CH ₃	1,36	(3H; t)
-CH ₃	1,28	(3H; t)
	³ J = 7,1	

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	123,8	C2	139,0	C3	123,4	C4	134,3
C5	124,9	C6	131,3	C7/C7'	165,1/166,8	C8/C8'	61,8/62,0
C9/C9'	14,3/14,5	C10	163,4	C11	20,1	C1'	133,4
C2'	124,7	C3'	149,3	C4'	137,5	C5'	131,9
C6'	134,0						

Diethyl-2-(4-amino-3-methylbenzamido)terephthalate (13e)Summenformel: C₂₀H₂₂N₂O₅

Molmasse: 370,40 g/mol

2,00 g (5,00 mmol) Diethyl-2-(3-methyl-4-nitrobenzamido)terephthalat (13d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von 800 mg (15,00 mmol) Ammoniumchlorid gelöst in 20 mL Wasser wurde auf ca. 70°C erhitzt. Es wurden 1,38 g (25,00 mmol) Eisenpulver zugegeben und für 3,5 h in der Hitze gerührt. Dann wurde die Heizquelle entfernt, über Nacht bei RT nachgerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

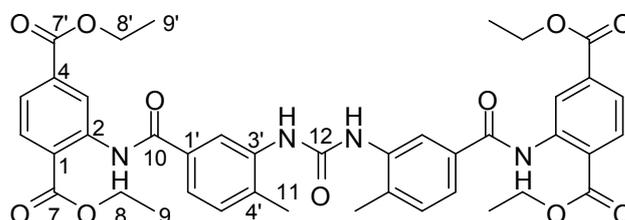
Ausbeute: 37,8 % (700 mg) (beiger Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 100,0 % bei 5,95 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,38 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 241 nm; 330 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 173°C**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**370,2/370,4 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	9,15	(1H; s; H3; X)
	8,10	(1H; d; H6; B)
	7,74	(1H; d; H5; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,2
ABX-System	7,23	(1H; s; H2'; X)
	7,12	(1H; d; H6'; A)
	7,06	(1H; d; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,7
-HNCO-	11,45	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,24	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,13	(3H; s; H11)
-CH ₂ -	4,37	(4H; q)
-CH ₃	1,34	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	121,6	C2	140,9	C3	121,0	C4	134,7
C5	123,4	C6	131,4	C7/C7'	166,0/167,3	C8/C8'	61,7/62,2
C9/C9'	14,3/14,5	C10	165,3	C11	17,9	C1'	132,9
C2'	113,0	C3'	147,6	C4'	126,2	C5'	130,6
C6'	114,4						

Tetraethyl-2,2'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))di-terephthalat (13f)

 Summenformel: C₄₁H₄₂N₄O₁₁

Molmasse: 766,79 g/mol

400 mg (1,08 mmol) Diethyl-2-(3-amino-4-methylbenzamido)terephthalat (13e) wurden in 5 mL trock. THF gelöst. Es wurden 3 Tr. Triethylamin und 175 mg (1,08 mmol) CDI zugegeben und für 1 d unter Luftausschluss bei RT gerührt, dann wurden weitere 175 mg CDI zugegeben und für weitere 3 d gerührt. Der entstandene NS wurde abgefrittet, mit THF und Ether gewaschen und im TS getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit 30 mL Acetonitril digeriert und heiß abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 81,9 % (339 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 5,87 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,68 (FM 4)

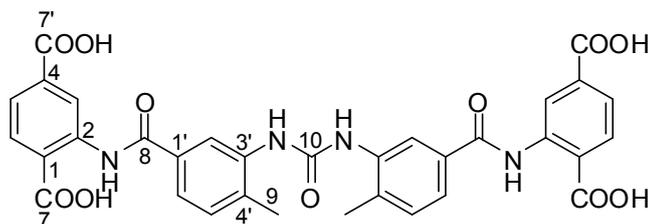
UV-Spektrum (λ_{max}): 253 nm; 330 nm (HCOOH/MeOH)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

 789,3/789,3 [M+Na]⁺

Die Substanz wurde ohne ausführlichere Analytik weiter umgesetzt.

2,2'-((3,3'-(Carbonylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))diterephthalsäure (13g)



Summenformel: $C_{33}H_{26}N_4O_{11}$

Molmasse: 654,58 g/mol

100 mg (0,13 mmol) Tetraethyl-2,2'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))-bis(azandiyl))diterephthalat (13f) wurden in 15 mL THF suspendiert. Es wurden 44 mg (1,04 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 2 mL Wasser zugegeben und für 14 d bei RT gerührt bis laut HPLC kein Ester mehr vorhanden war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b.

Ausbeute: 78,5 % (67 mg) (hellgelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 95,1 % bei 4,63 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,41$ (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 230nm; 250 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 1,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	60,55	4,00	8,56	7,07
Berechnet (inkl. H_2O):	58,15	4,29	8,22	7,07
Gefunden:	58,52	4,39	8,16	7,17

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

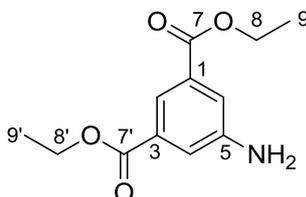
653,2/653,0 $[M-H]^-$; 675,2/675,0 $[M-2H+Na]^-$; 691,2/690,9 $[M-2H+K]^-$

1H -500 MHz-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,60	(1H; s; H3; X)
	8,13	(1H; d; H6; B)
	7,72	(1H; dd; H5; A)
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,2$ $^4J_{AX} = ^4J_{XA} = 0,7$
ABX-System	8,49	(1H; s; H2'; X)
	7,59	(1H; dd; H6'; A)
	7,44	(1H; d; H5'; B)
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,0$ $^4J_{AX} = ^4J_{XA} = 0,8$
-HNCO-	12,12	(1H; s; D_2O -austauschbar)
-HNCONH-	9,30	(1H; s; D_2O -austauschbar)
-CH ₃	2,40	(3H; s; H11)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	120,7	C2	141,4	C3	120,3	C4	135,9
C5	123,6	C6	131,8	C7/C7'	166,9/169,8	C8	165,2
C9	18,6	C10	153,2	C1'	132,8	C2'	121,2
C3'	133,1	C4'	138,4	C5'	131,2	C6'	121,6

Diethyl-5-aminoisophthalat (14c)

 Summenformel: C₁₂H₁₅NO₄

Molmasse: 237,25 g/mol

7,32 g (40,41 mmol) 5-Aminoisophthalsäure wurden in 250 mL Ethanol und 5 mL konz. Schwefelsäure gelöst. Die Lösung wurde zum Sieden erhitzt. Es wurde für 9 h refluxiert und über Nacht bei RT nachgerührt. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 1.

Ausbeute: 69,4 % (6,65 g) (cremefarbener Feststoff)

Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 4,03 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,58 (FM 1)

UV-Spektrum (λ_{max}): 240 nm; 336 nm (HCOOH/MeOH)

Schmelzpunkt: 119°C

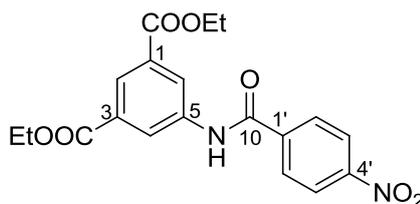
EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

 237,1/237,0 [M]⁺⁺
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AXX'-System	7,63	(1H; t; H2; A)
	7,40	(2H; d; H4/H6; XX')
		⁴ J _{AX} = 1,5
-NH ₂	5,70	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,29	(4H; q; H8/H8')
-CH ₃	1,30	(6H; t; H9/ H9')
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1/C3	131,1	C2	116,7	C4/C6	118,2	C5	149,6
C7/C7'	165,7	C8/C8'	60,9	C9/C9'	14,3		

Diethyl-5-(4-nitrobenzamido)isophthalat (14d)

 Summenformel: C₁₉H₁₈N₂O₇

Molmasse: 386,36 g/mol

3,59 g (15,13 mmol) Diethyl-5-aminoisophthalat (14c) wurden in ca. 100 mL abs. Toluol gelöst. Es wurden 4,2 mL (30,26 mmol) Triethylamin zugegeben und bis zum Sieden erhitzt. In der Siedehitze wurden 4,68 g (25,22 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in ca. 200 mL abs. Toluol zugetropft. Anschließend wurde für 7 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT nachgerührt und laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 93,7 % (5,48 g) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,4 % bei 4,85 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,89$ (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 248 nm; 282 nm (HCOOH/MeOH)

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

386,1/386,0 [M]⁺

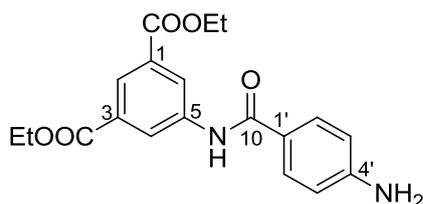
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AXX'-System	8,70	(2H; d; H4/H6; XX')
	8,23	(1H; m; H2; A) ⁴ J _{AX} = 1,6
AA'BB'-System	8,37	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,23	(2H; m; H2'/H6'; AA') ³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 9,0
-HNCO-	10,95	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,37	(4H; q)
-CH ₃	1,35	(6H; t) ³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1/C3	131,1	C2	124,9	C4/C6	123,7	C5	139,9
C7/C7'	164,9	C8/C8'	61,5	C9/C9'	14,3	C10	164,4
C1'	139,9	C2'/C6'	129,5	C3'/C5'	124,9	C4'	149,5

Diethyl-5-(4-aminobenzamido)isophthalat (14e)



Summenformel: C₁₉H₂₀N₂O₅

Molmasse: 356,37 g/mol

3,86 g (10,00 mmol) Diethyl-5-(4-nitrobenzamido)isophthalat (14d) wurden in ca. 80 mL DMF gelöst. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze Palladium (10 %)/Kohle versetzt und anschließend für 6 h in einer Druckglasflasche bei RT und unter kräftigem Rühren hydriert. Nach Beendigung wurde der Katalysator abfiltriert und das überschüssige DMF unter reduziertem Druck bei 60°C abgezogen. Das Produkt wurde durch Zugabe von Wasser ausgefällt und abgenutscht. Der Niederschlag wurde im Trockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 75,6 % (1,46 g) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,5 % bei 4,44 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,32$ (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{\max}): 242 nm; 300 nm (HCOOH/MeOH)

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

356,1/356,0 [M]⁺

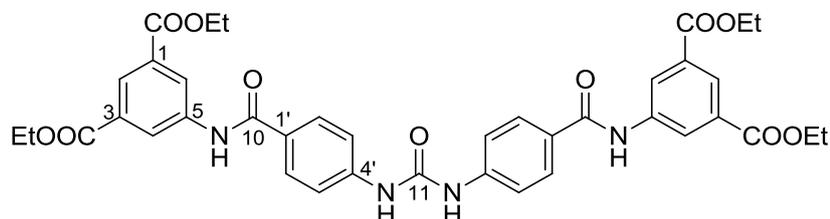
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AXX'-System	8,69	(2H; d; H4/H6; XX')
	8,15	(1H; pt; H2; A) ⁴ J _{AX} = 1,6
AA'BB'-System	7,765	(2H; m; H2'/H6'; AA')
	6,61	(2H; d; H3'/H5'; BB') ³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
-HNCO-	10,16	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,80	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,36	(4H; q)
-CH ₃	1,34	(6H; t) ³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1/C3	130,8	C2	120,4	C4/C6	123,7	C5	140,9
C7/C7'	165,1	C8/C8'	61,3	C9/C9'	14,3	C10	165,7
C1'	123,7	C2'/C6'	129,7	C3'/C5'	112,7	C4'	152,7

Tetraethyl-5,5'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diisophthalat (14f)



Summenformel: C₃₉H₃₈N₄O₁₁

Molmasse: 738,74 g/mol

800 mg (2,2 mmol) Diethyl-5-(4-aminobenzamido)isophthalat (14e) wurden in ca. 50 mL trockenem Aceton und 0,6 mL (4,4 mmol) Triethylamin gelöst. Dann wurde die Lösung mittels Kältemischung auf ca. -10°C gekühlt. In der Kälte wurden dann 0,6 mL (1,2 mmol) einer 20 %igen toluenischen Phosgenlösung langsam zugetropft. Es wurde für 2 h in der Kälte gerührt, dann wurde die Reaktionsmischung für 2 h refluxiert. Da dc noch Amin nachzuweisen war, wurden weitere 1,2 mL (8,8 mmol) Triethylamin und 0,6 mL (1,2 mmol) Phosgenlösung zugegeben. Nach weiteren 2 h bei RT und 2 h erhitzen wurden erneut die gleichen Mengen an Triethylamin und Phosgenlösung zugesetzt. Nach weiteren 4 h unter Reflux wurde die Reaktion abgebrochen und der entstandene NS abgefrittet, zuerst mit Aceton dann mit Wasser gewaschen und im TS getrocknet. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingengt und aus Aceton umkristallisiert, abgefrittet, gewaschen und ebenfalls im TS getrocknet. Die beiden NS wurden vereinigt.

Ausbeute: 45,8 % (380 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 98,9 % bei 5,29 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,08$ (FM 4)

UV-Spektrum (λ_{\max}): 305 nm (HCOOH/MeOH)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

761,3/761,2 [M+Na]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AXX'-System 8,75 (2H; d; H4/H6; XX')

8,21 (1H; d; H2; A)

⁴J_{AX} = 1,4

AA'BB'-System 8,02 (2H; d; H3'/H5'; BB')

7,65 (2H; d; H2'/H6'; AA')

³J_{AB} = ³J_{BA} = 8,7

-HNCO- 10,56 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-HNCONH- 9,88 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-CH₂- 4,38 (4H; q)

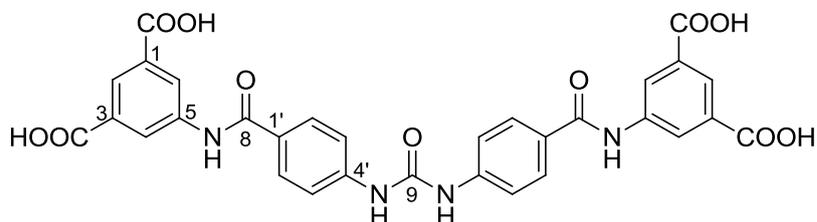
-CH₃ 1,37 (6H; t)

³J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1/C3	131,2	C2	124,5	C4/C6	125,0	C5	140,8
C7/C7'	165,7	C8/C8'	61,6	C9/C9'	14,6	C10	165,3
C11	152,6	C1'	127,4	C2'/C6'	129,4	C3'/C5'	117,5
C4'	143,5						

5,5'-((4,4'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diisophthalsäure (14g)



Summenformel: C₃₁H₂₂N₄O₁₁

Molmasse: 626,53 g/mol

Zu einer Suspension von 100 mg (0,14 mmol) Tetraethyl-5,5'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diisophthalat (14f) suspendiert in 15 mL THF wurden 41 mg Lithiumhydroxid Monohydrat in 5 mL Wasser gegeben. Es wurde für 3 d bei RT gerührt. Dann wurde die Reaktion abgebrochen und laut AAV 5b aufgearbeitet.

Ausbeute: 48,3 % (41 mg) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 97,4 % bei 3,87 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,28$ (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{\max}): 242 nm; 303 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	59,43	3,54	8,94	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	51,96	4,50	7,82	6,65
Gefunden:	51,98	4,04	7,66	6,79

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z647,1/647,0 [M-2H+Na]⁻; 669,1/669,0 [M-3H+2Na]⁻**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

AXX'-System 8,71 (2H; d; H4/H6; XX')

 8,21 (1H; pt; H2; A)

⁴J_{AX} = 1,4

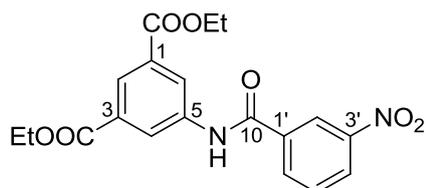
AA'BB'-System 8,03 (2H; d; H3'/H5'; BB')

 7,66 (2H; d; H2'/H6'; AA')

³J_{AB} = ³J_{BA} = 8,8

-COOH 13,28 (2H; s; D₂O-austauschbar)-HNCO- 10,54 (1H; s; D₂O-austauschbar)-HNCONH- 10,28 (1H; s; D₂O-austauschbar)**¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]**

C1/C3	131,9	C2	131,9	C4/C6	125,1	C5	140,5
C7/C7'	166,9	C8	165,6	C9	152,8	C1'	127,4
C2'/C6'	129,4	C3'/C5'	117,3	C4'	143,6		

Diethyl-5-(3-nitrobenzamido)isophthalat (15d)Summenformel: C₁₉H₁₈N₂O₇

Molmasse: 386,36 g/mol

1,50 g (6,32 mmol) Diethyl-5-aminoisophthalat (14c) wurden in ca. 100 mL abs. Toluol gelöst. Es wurden 1,8 mL (12,64 mmol) Triethylamin zugegeben und bis zum Sieden erhitzt. In der Siedehitze wurden 1,76 g (9,48 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid in ca. 60 mL abs. Toluol zugetropft. Anschließend wurde für 8 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT nachgerührt und laut AAV 2 aufgearbeitet.

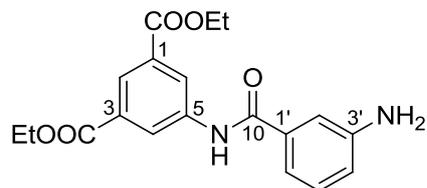
Ausbeute: 86,9 % (2,12 g) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 98,8 % bei 5,73 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,69 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 222 nm; 264 nm (H₂O/MeOH)**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**386,1/386,0 [M]⁺⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AXX'-System	8,69	(2H; d; H4/H6; XX')
	8,21	(1H; pt; H2; A) ⁴ J _{AX} = 1,6
ABCX-System	8,84	(1H; pt; H2'; X)
	8,43	(1H; dd; H6'; A)
	8,43	(1H; dd; H4'; C)
	7,84	(1H; t; H5'; B) ³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,0
-HNCO-	10,92	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,37	(4H; q)
-CH ₃	1,35	(6H; t) ³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1/C3	131,0	C2	124,9	C4/C6	124,9	C5	139,8
C7/C7'	164,9	C8/C8'	61,4	C9/C9'	14,3	C10	163,7
C1'	135,7	C2'	122,6	C3'	147,9	C4'	126,6
C5'	130,4	C6'	134,4				

Diethyl-5-(3-aminobenzamido)isophthalat (15e)Summenformel: C₁₉H₂₀N₂O₅

Molmasse: 356,37 g/mol

1,50 g (3,88 mmol) Diethyl-5-(3-nitrobenzamido)isophthalat (15d) wurden in ca. 100 mL Ethylacetat gelöst. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze Palladium (10 %)/Kohle versetzt und anschließend für 4 d in einer Druckglasflasche bei RT und unter kräftigem Rühren hydriert. Nach Beendigung wurde der Katalysator abfiltriert, das LM am Rotationsverdampfer entfernt und im TS bei 60°C getrocknet.

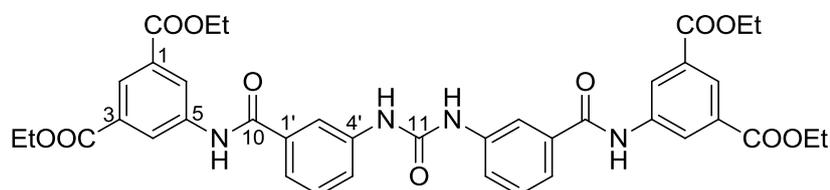
Ausbeute: 75,2 % (1,04 g) (beiger Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 95,6 % bei 5,43 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,19 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 225 nm (H₂O/MeOH)**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**356,1/356,4 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AXX'-System	8,70	(2H; d; H4/H6; XX')
	8,18	(1H; pt; H2; A) ⁴ J _{AX} = 1,6
ABCX-System	7,16	(1H; pt; H2'; X)
	7,12	(1H; m; H6'; A)
	7,12	(1H; m; H5'; B)
	6,77	(1H; ddd; H4'; C)
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,3 ⁴ J _{AC} = ⁴ J _{CA} = 2,3
-HNCO-	10,47	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,31	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,36	(4H; q)
-CH ₃	1,35	(6H; t) ³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1/C3	130,9	C2	124,3	C4/C6	124,7	C5	140,5
C7/C7'	165,1	C8/C8'	61,4	C9/C9'	14,3	C10	166,8
C1'	135,3	C2'	113,2	C3'	149,0	C4'	117,3
C5'	129,0	C6'	115,0				

Tetraethyl-5,5'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diisophthalat (15f)

 Summenformel: C₃₉H₃₈N₄O₁₁

Molmasse: 738,74 g/mol

Zu einer -10°C kalten Lösung von 114 mg (0,7 mmol) CDI und 0,1mL (0,7 mmol) Triethylamin in 10 mL trock. Dichlormethan wurden 200 mg (0,56 mmol) Diethyl-5-(3-aminobenzamido)isophthalat (15e) in 30 mL trock. Dichlormethan zugetropft. Es wurde für 1 h bei <0°C gerührt bis weitere 200 mg (0,56 mmol) Diethyl-5-(3-aminobenzamido)isophthalat in 25 mL trock. Dichlormethan zugetropft wurden. Danach wurde für 4 h refluxiert und über Nacht bei RT weitergerührt. Da dc noch Amin nachzuweisen war wurden weitere 114 mg (0,7 mmol) CDI zugegeben und für 19 h bei RT gerührt. Nach weiteren 7,5 h und weiterer Zugabe von 114 mg CDI und 0,2 mL (1,4 mmol) Triethylamin wurde die Reaktion abgebrochen und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat digeriert. Die unlöslichen Bestandteile wurden abgefrittet, mit Ethylacetat und Wasser gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 34,0 % (141 mg) (hellbrauner Feststoff)

Reinheit (HPLC): 95,4 % bei 5,38 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,18 (FM 4)

UV-Spektrum (λ_{max}): 262 nm (HCOOH/MeOH)

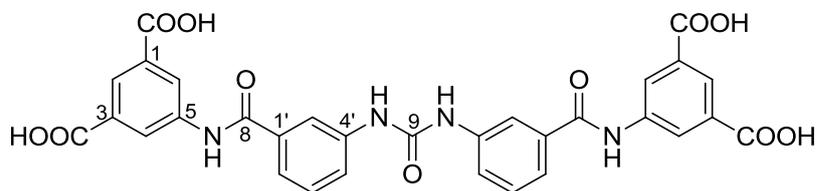
MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

761,3/761,4 [M+Na]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

AXX'-System	8,75	(2H; d; H4/H6; XX')
	8,22	(1H; pt; H2; A) ⁴ J _{AX} = 1,3
ABCX-System	8,10	(1H; pt; H2'; X)
	7,73	(1H; d; H4'; C)
	7,64	(1H; d; H6'; A)
	7,48	(1H; t; H5'; B) ³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 8,0
-HNCO-	10,72	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,47	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,39	(4H; q)
-CH ₃	1,36	(6H; t) ³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1/C3	131,2	C2	124,7	C4/C6	125,1	C5	140,4
C7/C7'	165,3	C8/C8'	61,6	C9/C9'	14,5	C10	166,4
C11	153,1	C1'	135,4	C2'	118,0	C3'	140,6
C4'	121,9	C5'	129,3	C6'	121,4		

5,5'-((3,3'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diisophthalsäure (15g)Summenformel: C₃₁H₂₂N₄O₁₁

Molmasse: 626,53 g/mol

Zu 100 mg (0,14 mmol) Tetraethyl-5,5'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diisophthalat (15f), in 15 mL Ethanol und 5 mL Wasser suspendiert, wurden 70 mg (1,68 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat gegeben. Es wurde für 3 h auf ca. 70 °C erhitzt, dann wurde bis zur Trockene eingengt und der Rückstand in 15 mL Wasser aufgenommen. Mittels konz. Salzsäure wurde auf pH = 1 eingestellt und bei 4166g für 10 min bei 10°C zentrifugiert. Der Bodensatz wurde abgefrittet, mit verd. Salzsäure nachgewaschen und im TS bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 82,5 % (70 mg) (brauner Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 89,6 % bei 3,98 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,27 (FM 5)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 262 nm (HCOOH/MeOH)**Wassergehalt (aus CHN):** 5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	59,43	3,54	8,94	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	51,96	4,50	7,82	6,65
Gefunden:	51,83	4,59	7,70	6,73

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

 625,1/625,0 [M-H]⁻; 647,1/647,0 [M-2H+Na]⁻
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AXX'-System 8,69 (2H; d; H4/H6; XX')
 8,23 (1H; pt; H2; A)
 ⁴J_{AX} = 1,2

ABCX-System 8,06 (1H; pt; H2'; X)
 7,76 (1H; d; H4'; C)
 7,64 (1H; d; H6'; A)
 7,48 (1H; t; H5'; B)
 ³J_{AB} = ³J_{BA} = 7,9
 ³J_{AB} = ³J_{BA} = 8,1
 ⁴J_{AX} = ⁴J_{XA} = 1,2

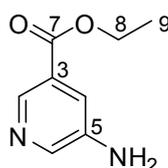
-COOH 12,79 (2H; s; D₂O-austauschbar)

-HNCO- 10,64 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-HNCONH- 9,43 (1H; s; D₂O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1/C3	132,0	C2	125,3	C4/C6	125,1	C5	140,3
C7/C7'	166,9	C8	166,3	C9	153,1	C1'	135,5
C2'	118,0	C3'	140,3	C4'	121,9	C5'	129,3
C6'	121,4						

Ethyl-5-aminonicotinat (16c)

 Summenformel: C₈H₁₀N₂O₂

Molmasse: 166,18 g/mol

2,00 g (14,48 mmol) 5-Aminonicotinsäure wurden in 50 mL abs. Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von 5 mL konz. Schwefelsäure wurde für 9 h refluxiert, über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 74,8 % (1,80 g) (hautfarbener Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,0 % bei 5,55 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,26 (FM 1)

UV-Spektrum (λ_{max}): 253 nm; 323 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 90°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

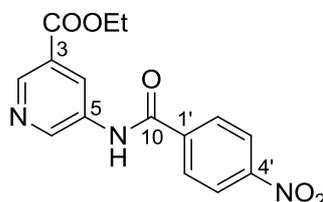
 166,1/166,3 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	8,26	(1H; d; H2; A)
	6,13	(1H; d; H6; C)
	7,43	(1H; m; H4; B)
		⁴ J _{AC} = ⁴ J _{CA} = 2,3
		⁴ J _{AB} = ⁴ J _{BA} = 1,9
-NH ₂	5,66	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,30	(4H; q; H8)
-CH ₃	1,31	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C2	140,4	C3	126,1	C4	119,7	C5	145,2
C6	137,5	C7	165,8	C8	61,1	C9	14,5

Ethyl-5-(4-nitrobenzamido)nicotinat (16d)Summenformel: C₁₅H₁₃N₃O₅

Molmasse: 315,28 g/mol

1,50 g (9,03 mmol) Ethyl-5-aminonicotinat (16c) wurden in 50 mL Toluol gelöst, dann wurden 2,5 mL (18,06 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 2,51 g (13,55 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 6,5 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt. Da nur Salz ausfiel wurde dementsprechend laut AAV 2 aufgearbeitet.

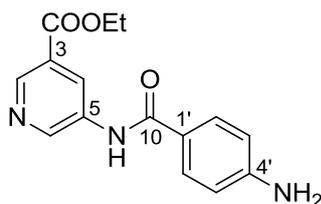
Ausbeute: 93,5 % (2,66 g) (beiger Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,9 % bei 5,10 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,50 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 282 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 220°C**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**316,1/316,3 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	9,19	(1H; d; H6; C)
	8,86	(1H; d; H4; B)
	8,76	(1H; t; H2; A)
		⁴ J _{AC} = ⁴ J _{CA} = 2,3 ⁴ J _{AB} = ⁴ J _{BA} = 1,9
AA'BB'-System	8,41	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,24	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	10,97	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,38	(2H; q)
-CH ₃	1,36	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C2	139,9	C3	127,7	C4	126,0	C5	135,9
C6	145,5	C7	164,9	C8	61,7	C9	14,5
C10	164,8	C1'	145,8	C2'/C6'	129,7	C3'/C5'	124,0
C4'	149,8						

Ethyl-5-(4-aminobenzamido)nicotinat (16e)

 Summenformel: C₁₅H₁₅N₃O₃

Molmasse: 285,30 g/mol

2,40 g (7,61 mmol) Ethyl-5-(4-nitrobenzamido)nicotinat (16d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 1,22 g (22,83 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 2,13 g (38,05 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 2 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 92,6 % (2,01 g) (oranger Feststoff)

Reinheit (HPLC): 97,8 % bei 4,76 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,06 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 300 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 133°C

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

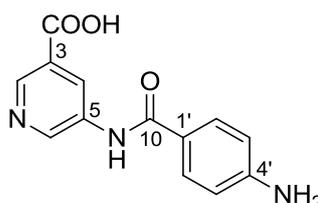
 286,1/286,1 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	9,17	(1H; d; H6; C)
	8,76	(1H; m; H4; B)
	8,76	(1H; m; H2; A)
		⁴ J _{AC} = ⁴ J _{CA} = 2,4
AA'BB'-System	7,77	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,63	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	10,17	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,88	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,37	(2H; q)
-CH ₃	1,35	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C2	145,5	C3	127,1	C4	120,2	C5	137,0
C6	144,2	C7	166,1	C8	61,6	C9	14,5
C10	165,2	C1'	125,9	C2'/C6'	130,0	C3'/C5'	112,9
C4'	153,1						

5-(4-Aminobenzamido)nicotinsäure (16q)Summenformel: C₁₃H₁₁N₃O₃

Molmasse: 257,24 g/mol

500 mg (1,75 mmol) Ethyl-5-(4-aminobenzamido)nicotinat (16e) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 147 mg (3,50 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 4 mL Wasser zugegeben, für 2 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Das LM wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es wurden 15 mL Wasser zugegeben. Die wenigen unlöslichen Bestandteile wurden abgefrittet, danach wurde das Filtrat mittels 1 N Salzsäure auf pH = 3 eingestellt. Der dabei entstandene NS wurde abgefrittet, mit verd. Salzsäure (pH = 3) gewaschen und im TS getrocknet.

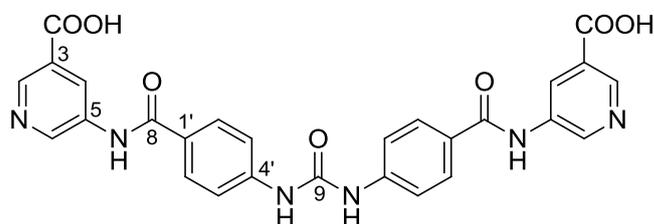
Ausbeute: 76,5 % (381 mg) (ockerfarbener Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,4 % bei 1,46 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,49 (FM 5)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 239 nm; 302 nm (HCOOH/MeOH)**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**258,1/258,1 [M+H]⁺

^1H -500 MHz-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	9,14	(1H; d; H6; C)
	8,75	(1H; m; H4; B)
	8,75	(1H; m; H2; A)
	$^4J_{AC} = ^4J_{CA} = 2,4$	
AA'BB'-System	7,77	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,63	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,7$	
-HNCO-	10,16	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

 ^{13}C -125 MHz-NMR Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm]

C2	145,3	C3	127,5	C4	120,3	C5	136,9
C6	144,5	C7	166,7	C8	166,1	C1'	126,7
C2'/C6'	130,0	C3'/C5'	112,9	C4'	153,0		

5,5'-((4,4'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dinicotinsäure (16g)

 Summenformel: C₂₇H₂₀N₆O₇

Molmasse: 540,48 g/mol

200 mg (0,78 mmol) 5-(4-aminobenzamido)nicotinsäure (16q) wurden in 7 mL trock. THF suspendiert. Es wurden 3 Tr. Triethylamin und 126 mg (0,78 mmol) hinzugeben und für 1 d bei RT gerührt. Da laut HPLC noch Amin vorhanden war wurden weitere 126 mg CDI zugegeben und weiter für 5 d gerührt bis erneut 126 mg zugegeben wurden. Nach weiteren 3 d wurden nochmal 63 mg CDI zugefügt und für 19 d weitergerührt, dann wurde die Reaktion abgebrochen. Der NS wurde abgefrittet und gewaschen. Nach der Trocknung im TS wurde das Rohprodukt mit ca. 100 mL Methanol digeriert, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 40,5 % (85 mg) (beiger Feststoff)

Reinheit (HPLC): 94,8 % bei 4,49 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,85 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 304 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 2 mol

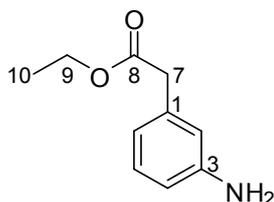
CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	60,00	3,73	15,55	3,86
Berechnet (inkl. H ₂ O):	56,25	4,20	14,58	3,86
Gefunden:	55,98	4,08	15,05	3,72

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

 569,1/569,2 [M-H+Na+Li]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	9,19	(1H; d; H6; C)
	8,81	(1H; m; H4; B)
	8,81	(1H; m; H2; A)
		⁴ J _{AC} = ⁴ J _{CA} = 1,9
AA'BB'-System	8,00	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,66	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4
-HNCO-	10,54	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,24	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

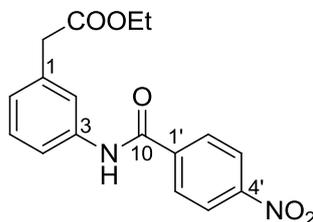
Ethyl-3-aminophenylacetat (17c)Summenformel: C₁₀H₁₃NO₂

Molmasse: 179,22 g/mol

1,00 g (6,62 mmol) 3-Aminophenylacetsäure wurden in 50 mL abs. Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von 5 mL konz. Schwefelsäure wurde für 8 h refluxiert, über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 89,4 % (1,06 g) (braunes Öl)**Reinheit (HPLC):** 100,0 % bei 1,39 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,47 (FM 1)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 240 nm; 285 nm (HCOOH/MeOH)**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**180,1/180,0 [M+H]⁺

Substanz wurde ohne weitere Analytik weiterverarbeitet.

Ethyl-3-(4-nitrobenzamido)phenylacetat (17d)Summenformel: C₁₇H₁₆N₂O₅

Molmasse: 328,32 g/mol

Zu 1,00 g (5,58 mmol) Ethyl-3-aminophenylacetat (17c) gelöst in 50 mL abs. Toluol wurden 1,6 mL (11,16 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend wurde bis zum Reflux erhitzt und in der Hitze 1,55 g (8,37 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 70 mL abs. Toluol getropft. Es wurde für 4 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war und über

Nacht bei RT weiter gerührt. Das entstandene Salz wurde abgesaut und das Filtrat laut AAV 2 behandelt, um das Produkt zu isolieren.

Ausbeute: 69,3 % (1,27 g) (hellgelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 98,7 % bei 4,27 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,70$ (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 249 nm (H₂O/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

329,1/329,0 [M+H]⁺

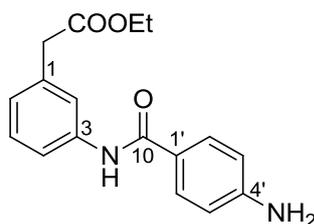
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCX-System	7,70	(1H; m; H2; X)
	7,70	(1H; m; H6; A)
	7,33	(1H; t; H5; B)
	7,05	(1H; d; H4; C)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,7
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7
AA'BB'-System	8,38	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,19	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,8
-HNCO-	10,58	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	3,67	(2H; s)
-CH ₂ -	4,10	(2H; q; H8)
-CH ₃	1,20	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	135,4	C2	121,6	C3	139,1	C4	119,4
C5	129,1	C6	125,6	C7	40,9	C8	171,4
C9	60,7	C10	14,5	C11	164,2	C1'	140,9
C2'/C6'	129,6	C3'/C5'	123,9	C4'	149,5		

Ethyl-3-(4-aminobenzamido)phenylacetat (17e)



Summenformel: C₁₇H₁₈N₂O₃

Molmasse: 298,34 g/mol

800 mg (2,44 mmol) Ethyl-3-(4-nitrobenzamido)phenylacetat (17d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert. Es wurde eine Lösung von 392 mg (7,32 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser zugefügt und auf ca. 70°C erhitzt. Nach der Zugabe von 681 mg (12,20 mmol) Eisenpulver wurde für 2 h erhitzt und über Nacht bei RT weiter gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 3b.

Ausbeute: 98,5 % (716 mg) (braunes Öl)

Reinheit (HPLC): 97,7 % bei 3,30 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,26$ (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 293 nm (H₂O/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

299,1/299,0 [M+H]⁺

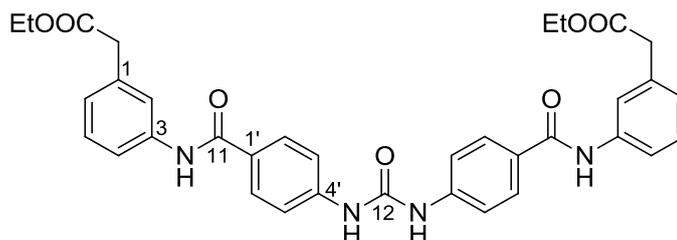
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCX-System	7,68	(1H; pt; H2; X)
	7,65	(1H; dd; H6; A)
	7,25	(1H; t; H5; B)
	6,93	(1H; d; H4; C)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,7
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7
AA'BB'-System	7,72	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,60	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	9,76	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,76	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	3,62	(2H; s)
-CH ₂ -	4,09	(2H; q; H8)
-CH ₃	1,19	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	135,0	C2	121,2	C3	140,2	C4	119,0
C5	128,8	C6	124,2	C7	41,0	C8	171,5
C9	60,6	C10	14,5	C11	165,6	C1'	121,4
C2'/C6'	129,7	C3'/C5'	112,9	C4'	152,5		

Diethyl-2,2'-(((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3,1-phenylen))diacetat (17f)



Summenformel: C₃₅H₃₄N₄O₇

Molmasse: 622,67 g/mol

400 mg (1,34 mmol) Ethyl-3-(4-aminobenzamido)phenylacetat (17e) wurden in 6 mL trock. THF gelöst. Nach Zugabe von 3 Tr. Triethylamin und 217 mg (1,34 mmol) CDI wurde 3 d bei RT gerührt. Da laut HPLC noch Amin vorhanden war, wurden erneut 54 mg (0,33 mmol) hinzugeben und für weitere 24 h gerührt. Der entstandene NS wurde abgesaugt, mit THF gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 48,6 % (203 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 98,3 % bei 4,67 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,08$ (FM 4)

UV-Spektrum (λ_{max}): 301 nm (HCOOH/MeOH)

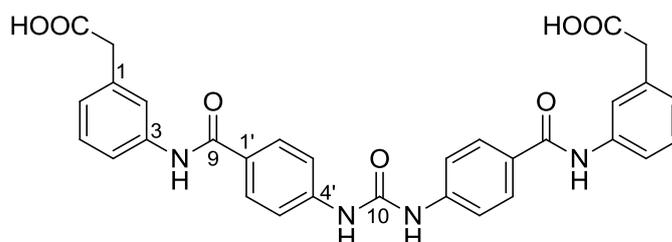
MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

 645,2/645,2 [M+Na]⁺
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCX-System	7,72	(1H; pt; H2; X)
	7,69	(1H; d; H6; A)
	7,30	(1H; t; H5; B)
	6,99	(1H; d; H4; C)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7
AA'BB'-System	7,95	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,62	(2H; d; H2'/H6'; AA') ³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	10,12	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,14	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	3,65	(2H; s)
-CH ₂ -	4,10	(2H; q; H8)
-CH ₃	1,20	(3H; t; H9) ³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	135,2	C2	121,4	C3	139,8	C4	119,2
C5	128,4	C6	124,8	C7	42,3	C8	171,5
C9	60,7	C10	14,5	C11	165,3	C12	152,5
C1'	128,9	C2'/C6'	129,2	C3'/C5'	117,7	C4'	143,0

2,2'-(((4,4'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3,1-phenylen))diessigsäure (17g)

 Summenformel: C₃₁H₂₆N₄O₇

Molmasse: 566,56 g/mol

100 mg (0,16 mmol) Diethyl-2,2'-(((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3,1-phenylen))diacetat (17f) wurden in 15 mL THF suspendiert. Es wurden 54 mg (1,28 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat gelöst in 4 mL Wasser zugeben und für 4 d bei RT gerührt. Nach 3 d bildete sich ein erster NS. THF wurde am Rotationsverdampfer entfernt und 10 mL Wasser hinzugeben. Da sich das Produkt nicht löste wurde mittels 1 N Salzsäure angesäuert und der NS abgefrittet, mit verdünnter Salzsäure gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 94,5 % (86 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 95,7 % bei 3,84 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,02 (Isopr/NH₃/Tol 4:3:1; 254 nm)

UV-Spektrum (λ_{max}): 301 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 1,0 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	65,72	4,63	9,89	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	63,69	4,83	9,58	6,65
Gefunden:	63,28	4,81	9,54	6,63

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

589,2/589,1 [M+Na]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCX-System	δ [ppm]	Assignment
	7,72	(1H; pt; H2; X)
	7,68	(1H; d; H6; A)
	7,28	(1H; t; H5; B)
	6,99	(1H; d; H4; C)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7

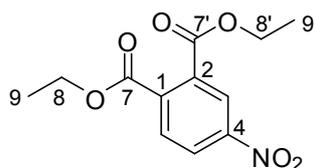
AA'BB'-System	δ [ppm]	Assignment
	7,95	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,64	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7

-HNCO-	12,38	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	10,10	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	3,55	(2H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	136,0	C2	121,5	C3	139,7	C4	119,0
C5	128,2	C6	124,9	C7	41,7	C8	173,3
C9	165,3	C10	152,7	C1'	128,8	C2'/C6'	129,1
C3'/C5'	117,6	C4'	143,3				

Diethyl-4-nitrophthalat (18b)



Summenformel: C₁₂H₁₃NO₆

Molmasse: 267,23 g/mol

6,75 g (31,97 mmol) 4-Nitrophthalsäure wurden in 200 mL Ethanol suspendiert. Es wurden 5 mL konz. Schwefelsäure hinzugegeben. Es wurde für 8,5 h refluxiert und über Nacht bei RT nachgerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie in AAV 1 beschrieben.

Ausbeute: 69,4 % (5,93 g) (oranger Feststoff)

Reinheit (HPLC): 96,2 % bei 5,39 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,83 (FM 1)

UV-Spektrum (λ_{max}): 259 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 34°C

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

268,1/267,9 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

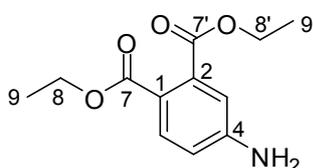
ABX-System	8,49	(1H; m; H3; X)
	8,49	(1H; m; H6; B)
	7,98	(1H; dd; H5; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,0

-CH₂- 4,35 (4H; m)

-CH₃ 1,31 (6H; m)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	137,8	C2	132,4	C3	124,2	C4	149,0
C5	127,1	C6	130,7	C7/C7'	165,0/166,2	C8/C8'	62,5/62,6
C9/C9'	14,1/14,2						

Diethyl-4-aminophthalat (18c)


Summenformel: C₁₂H₁₅NO₄

Molmasse: 237,25 g/mol

2,00 g (7,48 mmol) Diethyl-4-nitrophthalat (18b) wurden in 80 mL EE gelöst mit einer Spatelspitze Pd/C 10 % versetzt und laut AAV 3a bei 4,0 bar reduziert. Nach 24 h erfolgte die Aufarbeitung wie in der AAV beschrieben.

Ausbeute: 94,6 % (1,68 g) (oranger Feststoff)

Reinheit (HPLC): 95,8 % bei 4,81 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,39 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 226; 290 nm (H₂O/ MeOH)

Schmelzpunkt: 90°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

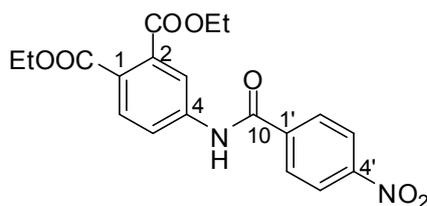
237,1/237,3 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,56	(1H; d; H6; A)
	6,63	(1H; dd; H5; B)
	6,59	(1H; d; H3; X)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
		⁴ J _{XB} = ⁴ J _{BX} = 2,3
-NH ₂	6,13	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,22/4,16	(4H; q; H8/H8')
-CH ₃	1,24	(6H; m; H9/H9')
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	114,7	C2	137,0	C3	112,1	C4	152,9
C5	113,9	C6	131,8	C7/C7'	165,9/169,2	C8/C8'	60,5/61,2
C9/9'	14,3/14,5						

Diethyl-4-(4-nitrobenzamido)phthalat (18d)Summenformel: C₁₉H₁₈N₂O₇

Molmasse: 386,36 g/mol

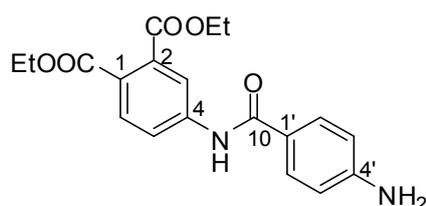
1,50 g (6,32 mmol) Diethyl-4-aminophthalat (18c) wurden in 100 mL abs. Toluol suspendiert, mit 1,8 mL (12,64 mmol) Triethylamin versetzt und bis zum Reflux erhitzt. In der Siedehitze wurden 1,76 g (9,48 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in ca. 100 mL abs. Toluol zugetropft. Anschließend wurde für 8 h refluxiert und über Nacht bei RT nachgerührt. Der entstandene NS wurde abgefrittet, mit Toluol und Wasser gewaschen und im TS bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 83,9 % (2,05 g) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 97,8 % bei 5,56 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,59 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 262; 295 nm (H₂O/ MeOH)**Schmelzpunkt:** 146°C**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**386,1/386,4 [M]⁺⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,12	(1H; d; H3; X)
	8,05	(1H; dd; H5; B)
	7,80	(1H; d; H6; A)
		⁴ J _{BX} = ⁴ J _{XB} = 2,2 ³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
AA'BB'-System	8,37	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,20	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 9,0
-HNCO-	10,91	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,28	(4H; m)
-CH ₃	1,28	(6H; m)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,9	C2	140,0	C3	119,6	C4	142,8
C5	121,9	C6	130,3	C7/C7'	166,2/167,2	C8/C8'	61,3/61,5
C9/C9'	14,0/14,1	C10	164,5	C1'	133,7	C2'/C6'	129,5
C3'/C5'	123,7	C4'	149,6				

Diethyl-4-(4-aminobenzamido)phthalat (18e)

 Summenformel: C₁₉H₂₀N₄O₅

Molmasse: 356,37 g/mol

1,50 g (3,88 mmol) Diethyl-4-(4-nitrobenzamido)phthalat (18d) wurden in 100 mL Ethylacetat gelöst mit einer Spatelspitze Pd/C 10 % versetzt und laut AAV 3a bei 4,0 bar reduziert. Nach 24 h erfolgte die Aufarbeitung analog zur AAV.

Ausbeute: 74,4 % (1,03 g) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 95,8 % bei 5,13 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,25 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 213; 307 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 182°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

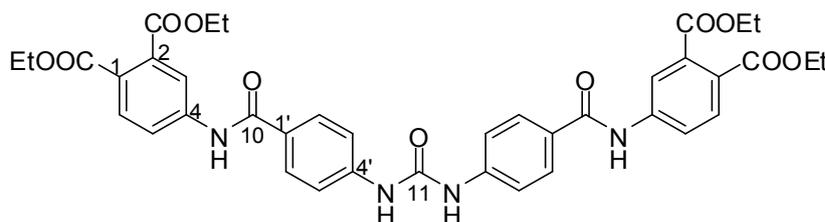
 356,1/356,4 [M]⁺⁺
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,11	(1H; d; H3; X)
	8,03	(1H; dd; H5; B)
	7,76	(1H; m; H6; A)
		⁴ J _{BX} = ⁴ J _{XB} = 1,8 ³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
AA'BB'-System	7,76	(2H; m; H2'/H6'; AA')
	6,61	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
-HNCO-	10,17	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,87	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,27	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,28	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	124,3	C2	134,2	C3	119,1	C4	143,4
C5	121,3	C6	130,4	C7/C7'	166,4/167,9	C8/C8'	61,4/61,7
C9/C9'	14,2/14,3	C10	166,0	C1'	120,5	C2'/C6'	130,0
C3'/C5'	112,9	C4'	158,0				

Tetraethyl-4,4'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (18f)



Summenformel: C₃₉H₃₈N₄O₁₁

Molmasse: 738,74 g/mol

Zu 321 mg (0,90 mmol) Diethyl-4-(4-aminobenzamido)phthalat (18e) suspendiert in 20 mL trock. Dichlormethan wurden 81 mg (0,5 mmol) CDI gegeben; es wurde für 22 h bei RT gerührt. Da dc noch Amin nachweisbar, wurde für 3 h auf ca. 40°C erwärmt bevor nochmal 49 mmol (0,3 mmol) CDI sowie 3 Tr. Triethylamin zugegeben wurden und für weitere 6,5 h erwärmt wurde. Es wurden dann weitere 49 mg (0,3 mmol) CDI und 3 Tr. Triethylamin zugegeben und für 3 d bei RT gerührt, weil immer noch Amin per DC nachweisbar. Anschließend wurde die Reaktion abgebrochen und das LM unter reduziertem Druck entfernt, um den Rückstand aus MeOH umzukristallisieren. Das Produkt wurde im TS bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 32,2 % (214 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 4,94 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,00 (FM 4)

UV-Spektrum (λ_{max}): 313 nm (HCOOH/ MeOH)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

761,3/761,2 [M+Na]⁺, 777,3/777,2 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,20	(1H; d; H3; X)
	8,12	(1H; dd; H5; B)
	7,85	(1H; d; H6; A)
		⁴ J _{BX} = ⁴ J _{XB} = 2,1
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
AA'BB'-System	8,04	(2H; m; H3'/H5'; BB')
	7,70	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,8

-HNCO- 10,57 (1H; s; D₂O-austauschbar)

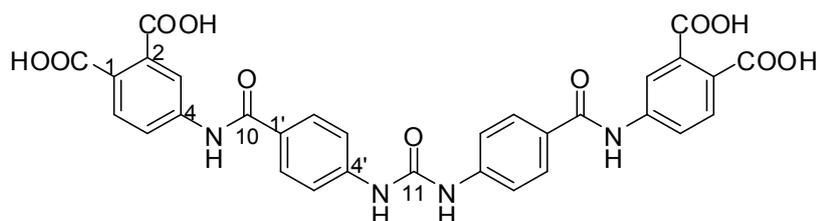
-HNCONH- 9,24 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-CH₂- 4,34 (4H; m; H8/H8')

-CH₃ 1,36 (6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,1	C2	134,1	C3	119,5	C4	143,4
C5	121,7	C6	130,5	C7/C7'	166,4/167,7	C8/C8'	61,5/61,7
C9/C9'	14,3/14,3	C10	165,8	C11	152,4	C1'	127,7
C2'/C6'	129,4	C3'/C5	117,9	C4'	142,9		

4,4'-((4,4'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalsäure (18g)Summenformel: C₃₁H₂₂N₄O₁₁

Molmasse: 626,53 g/mol

Zu 100 mg (0,14 mmol) Tetraethyl-4,4'-((4,4'-(caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (18f), in 15 mL Ethanol und 5 mL Wasser suspendiert, wurden 141 mg (3,36 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat gegeben. Es wurde für 2,5 h auf ca. 70°C erhitzt, dann wurde bis zur Trockene eingeeengt und der Rückstand in 15 mL Wasser aufgenommen. Mittels konz. Salzsäure wurde auf pH = 1 eingestellt und bei 4166g für 10 min bei 10°C zentrifugiert. Der Bodensatz wurde abgefrittet, mit verd. Salzsäure nachgewaschen und im TS bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 4910 % (192 mg) (beiger Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,5 % bei 3,39 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,19 (FM 5)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 239; 310 nm (HCOOH/MeOH)**Wassergehalt (aus CHN):** 3 mol

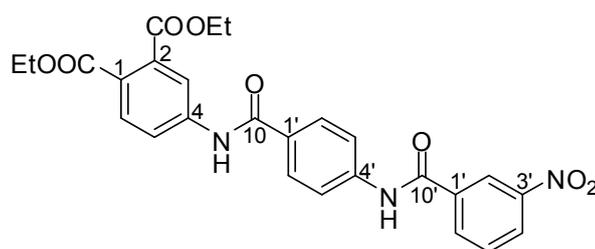
CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	59,43	3,54	8,94	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	51,53	4,05	7,75	6,65
Gefunden:	51,50	4,15	7,74	6,63

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z625,1/625,0 [M-H]⁻, 631,1/631,0 [M-2H+Li]⁻, 647,1/647,0 [M-2H+Na]⁻**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-System	8,08	(1H; d; H3; X)
	7,99	(1H; dd; H5; B)
	8,01	(1H; m; H6; A)
		⁴ J _{BX} = ⁴ J _{XB} = 2,0 ³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
AA'BB'-System	8,01	(2H; m; H3'/H5'; BB')
	7,65	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
-COOH	12,79	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,49	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,84	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,0	C2	135,5	C3	119,2	C4	143,5
C5	121,1	C6	130,2	C7/C7'	168,1/169,5	C10	165,7
C11	152,6	C1'	127,6	C2'/C6'	129,4	C3'/C5	117,5
C4'	142,4						

Diethyl-4-(4-(3-nitrobenzamido)benzamido)phthalat (18h)Summenformel: C₂₆H₂₃N₃O₈

Molmasse: 505,48 g/mol

1,70 g (4,77 mmol) Diethyl-4-(4-aminobenzamido)phthalat (18e) wurden in 60 mL abs. Toluol suspendiert, mit 1,3 mL (9,54 mmol) Triethylamin versetzt und bis zum Sieden erhitzt. In der Hitze wurden 1,33 g (7,16 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid in 60 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 4,5 h refluxiert, über Nacht weiter gerührt und laut AAV 2 aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde in Diethylether suspendiert und nach 15 min im Ultraschallbad abgefrittet, mit Diethylether gewaschen und im TS getrocknet.

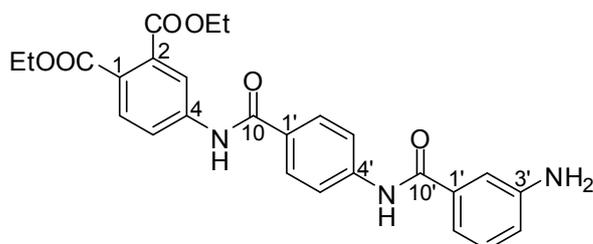
Ausbeute: 68,8 % (1,66 g) (beiger Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,1 % bei 4,73 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,59 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 300 nm (H₂O/MeOH)**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**506,2/505,9 [M+H]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,16	(1H; d; H3; X)
	8,08	(1H; m; H5; A)
	7,81	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5
AA'BB'-System	8,08	(2H; m; H3'/H5'; BB')
	7,98	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
ABCX-System	8,84	(1H; s; H2''; X)
	8,48	(1H; d; H6''; A)
	8,44	(1H; d; H4''; C)
	7,88	(1H; t; H5''; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9
-HNCO-	10,88	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,61	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,29	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,30	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,8	C2	136,3	C3	119,5	C4	142,5
C5	122,9	C6	130,7	C7/C7'	166,4/167,7	C8/C8'	61,5/61,7
C9/C9'	14,3/14,3	C10/C10'	164,1/165,7	C1'	130,5	C2'/C6'	129,2
C3'/C5'	120,1	C4'	142,7	C1''	134,7	C2''	121,7
C3''	148,1	C4''	125,3	C5''	129,7	C6''	134,1

Diethyl-4-(4-(3-aminobenzamido)benzamido)phthalat (18i)



Summenformel: C₂₆H₂₅N₃O₆

Molmasse: 475,49 g/mol

1,60 g (3,17 mmol) Diethyl-4-(4-(3-nitrobenzamido)benzamido)phthalat (18h) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 509 mg (9,51 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 885 mg (15,85 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 2,5 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt. Das Eisenpulver wurde abfiltriert und der FK mit viel Aceton nachgewaschen. Es wurde am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt, der Rückstand in ca. 200 mL Wasser aufgenommen und für 1 h bei RT gerührt. Die unlöslichen Bestandteile wurden abgefrittet, mit Wasser gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 93,0 % (1,40 g) (grauer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,3 % bei 4,15 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,10 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 301 nm (H₂O/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

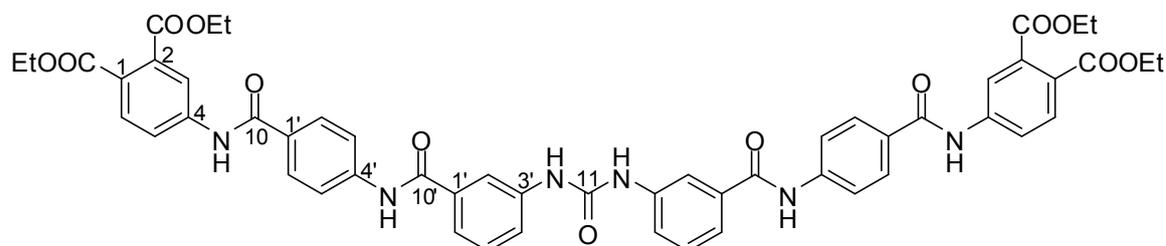
476,2/475,9 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,15	(1H; s; H3; X)
	8,08	(1H; d; H5; A)
	7,81	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,1
AA'BB'-System	7,98	(2H; m; H3'/H5'; BB')
	7,98	(2H; m; H2'/H6'; AA')
ABCX-System	7,14	(1H; m; H2''; X)
	7,14	(1H; m; H6''; A)
	7,14	(1H; m; H5''; B)
	6,78	(1H; d; H4''; C)
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,0
-HNCO-	10,56	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,39	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,37	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,29	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,29	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,2	C2	135,9	C3	115,2	C4	142,8
C5	121,7	C6	129,2	C7/C7'	167,1/167,7	C8/C8'	61,5/61,7
C9/C9'	14,3/14,3	C10/C10'	165,8/166,4	C1'	128,9	C2'/C6'	129,1
C3'/C5'	119,6	C4'	143,3	C1''	134,1	C2''	113,4
C3''	149,2	C4''	119,5	C5''	130,5	C6''	117,4

Tetraethyl-4,4'-((4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (18j)Summenformel: C₅₃H₄₈N₆O₁₃

Molmasse: 976,98 g/mol

400 mg (0,84 mmol) Diethyl-4-(4-(3-aminobenzamido)benzamido)phthalat (18i) wurden in 7 mL trock. THF gelöst. Es wurden 3 Tr. Triethylamin und 136 mg (0,84 mmol) CDI hinzugeben und für 3 d bei RT gerührt bis laut HPLC fast kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde laut AAV 4c aufgearbeitet.

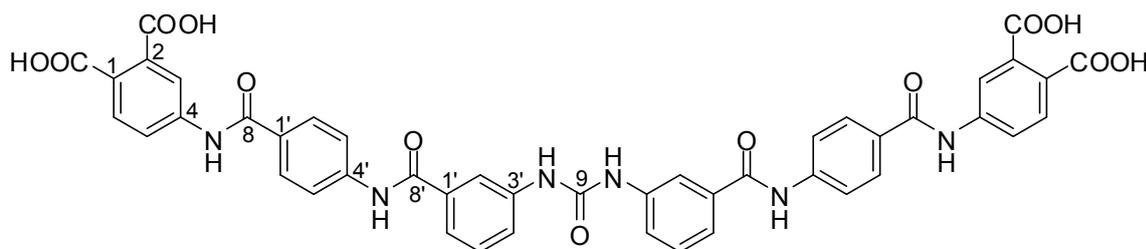
Ausbeute: 49,9 % (205 mg) (grauer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 98,7 % bei 5,04 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,04 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 301 nm (HCOOH/MeOH)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**999,3/999,4 [M+Na]⁺; 1015,3/1015,4 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,16	(1H; s; H3; X)
	8,04	(1H; m; H5; A)
	7,81	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8
AA'BB'-System	8,04	(2H; m; H3'/H5'; BB')
	8,04	(2H; m; H2'/H6'; AA')
ABCX-System	8,04	(1H; m; H2''; X)
	7,73	(1H; d; H4''; C)
	7,62	(1H; d; H6''; A)
	7,50	(1H; d; H5''; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 6,6 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 6,7
-HNCO-	10,58	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,58	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,02	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,29	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,30	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,2	C2	135,8	C3	119,5	C4	140,2
C5	122,0	C6	129,3	C7/C7'	166,4/167,7	C8/C8'	61,5/61,7
C9/C9'	14,3/14,3	C10/C10'	165,8/166,4	C11	153,0	C1'	129,1
C2'/C6'	129,2	C3'/C5'	119,8	C4'	142,8	C1''	134,1
C2''	118,2	C3''	143,1	C4''	121,7	C5''	130,5
C6''	121,5						

4,4'-((4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis(benzoyl))-bis(azandiyl))diphthalsäure (18k)

 Summenformel: C₄₅H₃₂N₆O₁₃

Molmasse: 864,77 g/mol

100 mg (0,10 mmol) Tetraethyl-4,4'-((4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (18j) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 34 mg (0,80 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 3 mL Wasser zugegeben, für 8 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol/Wasser 3:1 umkristallisiert und im TS getrocknet.

Ausbeute: 64,4 % (57 mg) (beiger Feststoff)

Reinheit (HPLC): 98,3 % bei 4,27 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,24 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 269 nm; 301 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 1,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	62,50	3,73	9,72	6,43
Berechnet (inkl. H ₂ O):	60,61	3,96	9,42	6,43
Gefunden:	60,49	4,22	9,35	6,47

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

863,2/863,1 [M-H]⁻; 885,2/885,1 [M-2H+Na]⁻

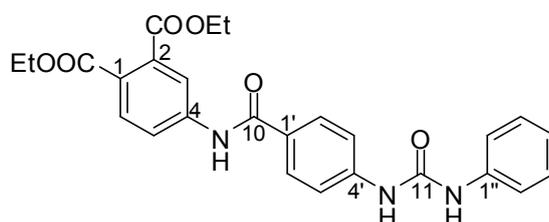
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,04	(1H; m; H3; X)
	8,04	(1H; m; H5; A)
	8,04	(1H; m; H6; B)
AA'BB'-System	8,04	(2H; m; H3'/H5'; BB')
	8,04	(2H; m; H2'/H6'; AA')
ABCX-System	8,04	(1H; m; H2''; X)
	7,75	(1H; m; H4''; C)
	7,62	(1H; d; H6''; A)
	7,49	(1H; s; H5''; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 6,6
-COOH	13,08	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,58	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,51	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,02	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,1	C2	135,8	C3	119,3	C4	140,2
C5	122,0	C6	129,3	C7/C7'	168,1/169,5	C8/C8'	165,7/166,4
C9	153,0	C1'	129,3	C2'/C6'	129,1	C3'/C5'	121,1
C4'	142,2	C1''	135,5	C2''	118,2	C3''	143,0
C4''	121,5	C5''	130,3	C6''	119,8		

Diethyl-4-(4-(3-phenylureido)benzamido)phthalat (18l)



Summenformel: C₂₆H₂₅N₃O₆

Molmasse: 475,49 g/mol

400 mg (1,12 mmol) Diethyl-4-(4-aminobenzamido)phthalat (18e) wurden in 15 mL trock. THF gelöst. Es wurden 3 Tr. Triethylamin zugegeben, 110 µL (1,01 mmol) Phenylisocyanat in 5 mL trock. THF über 1,5 h zugetropft und über Nacht bei RT gerührt. Das Produkt wurde durch Zugabe von Petrolether 60-80 ausgefällt, abgefrittet und mit Petrolether gewaschen. Das Rohprodukt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert und im TS getrocknet.

Ausbeute: 24,4 % (130 mg) (weißer Feststoff)
Reinheit (HPLC): 95,4 % bei 4,68 min (Meth. 2)
DC: $R_f = 0,14$ (FM 4)
UV-Spektrum (λ_{max}): 302 nm (H₂O/MeOH)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

498,2/498,1 [M+Na]⁺

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

476,2/476,0 [M+H]⁺

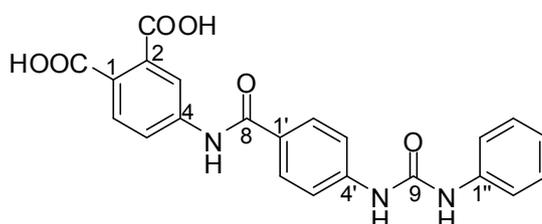
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,14	(1H; s; H3; X)
	8,06	(1H; d; H5; A)
	7,80	(1H; d; H6; B)
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,6$
AA'BB'-System	7,96	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,62	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 7,9$
AA'XX'Y-System	7,48	(2H; d; H2''/H6''; AA')
	7,30	(2H; pt; H3''/H5''; XX')
	7,00	(1H; t; H4''; Y)
		$^3J_{AX} = ^3J_{XA} = 8,2$
		$^3J_{XY} = ^3J_{YX} = 7,2$
-HNCO-	10,50	(1H; d; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂ CONH-	9,06	(1H; d; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONHb-	8,80	(1H; d; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,28	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,29	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	124,6	C2	133,6	C3	119,0	C4	142,4
C5	121,2	C6	130,0	C7/C7'	165,9/167,3	C8/C8'	61,0/61,3
C9/C9'	13,8/13,9	C10	165,3	C11	152,2	C1'	126,6
C2'/C6'	128,7	C3'/C5'	118,3	C4'	143,3	C1''	139,3
C2''/C6''	117,1	C3''/C5''	128,9	C4''	122,1		

4-(4-(3-Phenylureido)benzamido)phthalsäure (18m)



Summenformel: C₂₂H₁₇N₃O₆

Molmasse: 419,36 g/mol

100 mg (0,21 mmol) Diethyl-4-(4-(3-phenylureido)benzamido)phthalat (18l) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 35 mg (0,84 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 8 mL Wasser zugegeben, für 14 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt

nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b. Das Rohprodukt wurde im TS getrocknet.

Ausbeute: 89,6 % (79 mg) (cremefarbener Feststoff)

Reinheit (HPLC): 94,7 % bei 3,55 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,39$ (Isopr/ NH_3 /Tol 4:3:1; 254 nm)

UV-Spektrum (λ_{max}): 300 nm (HCOOH/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

420,2/420,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

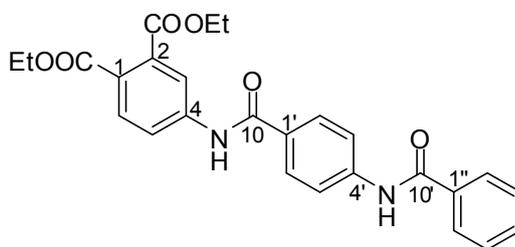
^1H -500 MHz-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,07	(1H; d; H3; X)
	8,00	(1H; dd; H5; A)
	7,75	(1H; d; H6; B)
		$^3J_{\text{AB}} = ^3J_{\text{BA}} = 8,5$ $^4J_{\text{AX}} = ^4J_{\text{XA}} = 2,0$
AA'BB'-System	7,96	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,62	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		$^3J_{\text{AB}} = ^3J_{\text{BA}} = 8,7$
AA'XX'Y-System	7,48	(2H; d; H2''/H6''; AA')
	7,30	(2H; pt; H3''/H5''; XX')
	7,00	(1H; t; H4''; Y)
		$^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{XA}} = 7,9$ $^3J_{\text{XY}} = ^3J_{\text{YX}} = 7,3$
-HNCO-	10,43	(1H; d; D_2O -austauschbar)
-NHCONH-	9,15	(1H; d; D_2O -austauschbar)
-HNCONHb-	8,88	(1H; d; D_2O -austauschbar)

^{13}C -125 MHz-NMR Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm]

C1	126,0	C2	135,5	C3	119,2	C4	142,4
C5	121,0	C6	130,2	C7/C7'	168,1/169,5	C8	165,7
C9	152,7	C1'	127,4	C2'/C6'	129,2	C3'/C5'	118,7
C4'	143,7	C1''	139,8	C2''/C6''	117,5	C3''/C5''	129,4
C4''	122,5						

Diethyl-4-(4-benzamidobenzamido)phthalat (18n)



Summenformel: $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6$

Molmasse: 460,48 g/mol

600 mg (1,68 mmol) Diethyl-4-(4-aminobenzamido)phthalat (18e) wurden in 30 mL abs. Toluol suspendiert, mit 0,5 mL (3,36 mmol) Triethylamin versetzt und bis zum Sieden erhitzt. In der Hitze wurden 293 μL (2,52 mmol) Benzoylchlorid in 20 mL abs. Toluol

zutropft. Es wurde für 4 h refluxiert, über Nacht weiter gerührt und laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 81,8 % (662 mg) (cremefarbener Feststoff)

Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 4,65 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,67$ (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 300 nm (H₂O/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

461,2/461,0 [M+H]⁺

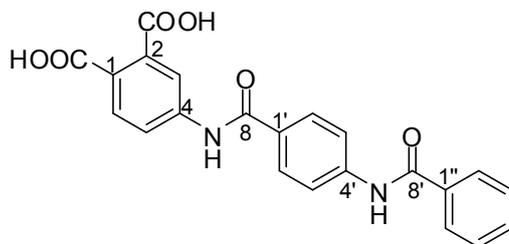
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,16	(1H; d; H3; X)
	8,08	(1H; dd; H5; A)
	7,81	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1
AA'BB'-System	7,99	(2H; m; H3'/H5'; BB')
	7,57	(2H; t; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,4
AA'XX'Y-System	8,03	(2H; d; H2''/H6''; AA')
	7,99	(2H; pt; H3''/H5''; XX')
	7,63	(1H; t; H4''; Y)
		³ J _{AX} = ³ J _{XA} = 7,9
		³ J _{XY} = ³ J _{YX} = 7,3
-HNCO-	10,57	(1H; d; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,57	(1H; d; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,29	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,30	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	124,8	C2	134,5	C3	119,0	C4	142,3
C5	121,2	C6	130,0	C7/C7'	165,9/167,3	C8/C8'	61,0/61,3
C9/C9'	13,8/13,9	C10/C10'	165,3/165,8	C1'	128,7	C2'/C6'	128,6
C3'/C5'	119,4	C4'	142,6	C1''	133,6	C2''/C6''	127,7
C3''/C5''	128,4	C4''	131,8				

4-(4-Benzamidobenzamido)phthalsäure (18o)



Summenformel: C₂₂H₁₆N₂O₆

Molmasse: 404,37 g/mol

200 mg (0,43 mmol) Diethyl-4-(4-benzamidobenzamido)phthalat (18n) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 72 mg (1,72 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 4 mL Wasser

zugegeben, für 5 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b. Das Rohprodukt wurde im TS getrocknet.

Ausbeute: 90,5 % (159 mg) (beiger Feststoff)
Reinheit (HPLC): 99,4 % bei 3,43 min (Meth. 2)
DC: $R_f = 0,36$ (Isopr/ NH_3 /Tol 4:3:1; 254 nm)
UV-Spektrum (λ_{max}): 299 nm (HCOOH/MeOH)
Wassergehalt (aus CHN): 0 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	65,34	3,99	6,93	9,43
Gefunden:	65,23	4,12	6,91	9,44

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z
 40,1/402,8 $[\text{M-H}]^-$; 425,1/424,8 $[\text{M-2H+Na}]^-$

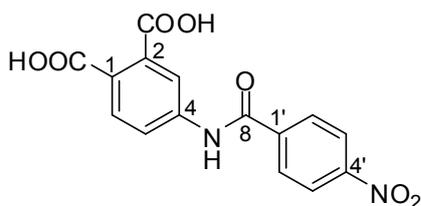
^1H -500 MHz-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,09	(1H; d; H3; X)
	8,01	(1H; m; H5; A)
	7,76	(1H; d; H6; B)
		$^3J_{\text{AB}} = ^3J_{\text{BA}} = 8,5$ $^4J_{\text{AX}} = ^4J_{\text{XA}} = 2,1$
AA'BB'-System	8,01	(2H; m; H3'/H5'; BB')
	7,56	(2H; t; H2'/H6'; AA')
		$^3J_{\text{AB}} = ^3J_{\text{BA}} = 7,4$
AA'XX'Y-System	8,01	(2H; m; H2''/H6''; AA')
	8,01	(2H; m; H3''/H5''; XX')
	7,63	(1H; t; H4''; Y)
		$^3J_{\text{XY}} = ^3J_{\text{YX}} = 7,3$
-HNCO-	10,56	(1H; s; D_2O -austauschbar)
-HNCO-	10,51	(1H; s; D_2O -austauschbar)

^{13}C -125 MHz-NMR Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm]

C1	125,7	C2	135,0	C3	118,8	C4	141,8
C5	120,6	C6	129,8	C7/C7'	167,6/169,0	C8/C8'	165,2/165,8
C1'	128,9	C2'/C6'	128,6	C3'/C5'	119,4	C4'	142,5
C1''	134,5	C2''/C6''	127,7	C3''/C5''	128,4	C4''	131,8

4-(4-Nitrobenzamido)phthalsäure (18p)



Summenformel: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_7$

Molmasse: 330,25 g/mol

100 mg (0,26 mmol) Diethyl-4-(4-nitrobenzamido)phthalat (18d) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 88 mg (2,08 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 2 mL Wasser zugegeben, für 6 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Das THF wurde am Rotationsverdampfer entfernt, 15 mL Wasser wurden zugegeben und mittels konz. Salzsäure angesäuert. Da kein NS entstand wurde dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt.

Ausbeute: 79,6 % (68 mg) (brauner Feststoff)

Reinheit (HPLC): 98,5 % bei 2,92 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,50$ (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 261 nm (HCOOH/ MeOH)

Schmelzpunkt: 224°C

ESI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

329,1/329,2 [M-H]⁻

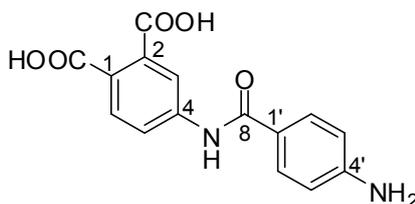
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,54	(1H; d; H6; A)
	6,57	(1H; m; H3; X)
	6,57	(1H; m; H5; B)
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,3$
AA'BB'-System	8,33	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,18	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,7$
-COOH	12,96	(2H; bs; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,88	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	115,3	C2	138,6	C3	111,9	C4	150,4
C5	113,3	C6	131,9	C7/C7'	167,5/171,0	C8	166,18
C1'	136,7	C2'/C6'	131,1	C3'/C5'	124,1	C4'	152,5

4-(4-Aminobenzamido)phthalsäure (18q)



Summenformel: C₁₅H₁₂N₄O₅

Molmasse: 300,27 g/mol

600 mg (1,68 mmol) Diethyl-4-(4-aminobenzamido)phthalat (18e) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 564 mg (13,44 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 3 mL Wasser zugegeben, für 8 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Das org. LM wurde am Rotationsverdampfer entfernt, 15 mL Wasser wurden zugegeben und mittels konz. Salzsäure angesäuert. Der entstandene NS wurde abgefrittet und mit verd. Salzsäure gewaschen und im TS getrocknet. Das Filtrat wurde zusätzlich dreimal mit Ethylacetat extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingengt. Der NS und der Filtratrückstand wurden vereinigt.

Ausbeute: 76,0 % (384 mg) (hellbrauner Feststoff)

Reinheit (HPLC): 98,75 % bei 1,41 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,31$ (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 239; 297 nm (HCOOH/MeOH)

Schmelzpunkt: $>300^\circ\text{C}$

Wassergehalt (aus CHN): 0,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	60,00	4,03	9,33	6,43
Berechnet (inkl. H_2O):	58,25	4,24	9,06	6,43
Gefunden:	58,65	4,19	9,10	6,45

ESI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

299,1/298,9 [M-H]⁻

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm], J [Hz]

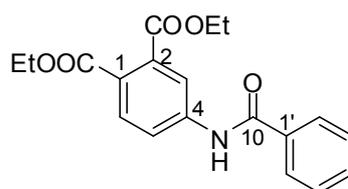
ABX-System	8,04	(1H; d; H3; X)
	7,97	(1H; dd; H5; B)
	7,72	(1H; m; H6; A)
		$^4J_{\text{BX}} = ^4J_{\text{XB}} = 2,0$ $^3J_{\text{AB}} = ^3J_{\text{BA}} = 8,5$
AA'BB'-System	7,77	(2H; m; H2'/H6'; AA')
	6,65	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		$^3J_{\text{AB}} = ^3J_{\text{BA}} = 8,6$

-HNCO- 10,13 (1H; s; D_2O -austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm]

C1	121,2	C2	130,2	C3	118,9	C4	135,6
C5	125,3	C6	130,0	C7/C7'	168,0/169,7	C8	166,0
C1'	120,7	C2'/C6'	130,0	C3'/C5'	113,4	C4'	142,9

Diethyl-4-benzamidophthalat (18r)



Summenformel: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5$

Molmasse: 341,36 g/mol

800 mg (3,37 mmol) Diethyl-4-aminophthalat (18c) wurden in 40 mL abs. Toluol suspendiert, mit 0,9 mL (6,74 mmol) Triethylamin versetzt und bis zum Reflux erhitzt. In der Siedehitze wurden 588 μL (5,06 mmol) Benzoylchlorid in ca. 20 mL abs. Toluol zugetropft. Anschließend wurde für 4 h refluxiert und über Nacht bei RT nachgerührt. Da nur Salz ausfiel wurde dementsprechend laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 61,3 % (705 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,7 % bei 4,55 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,68$ (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 230; 279 nm (MeOH/ H_2O)

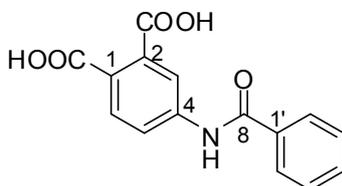
Schmelzpunkt: 119°C

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z341,1/341,0 [M+H]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-System	8,13	(1H; d; H3; X)
	8,07	(1H; dd; H5; A)
	7,81	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1
AA'XX'Y-System	7,99	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	7,63	(1H; pt; H4'; Y)
	7,56	(2H; t; H3'/H5'; XX')
		³ J _{AX} = ³ J _{XA} = 7,3 ³ J _{XY} = ³ J _{YX} = 7,4
-HNCO-	10,65	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,29	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,29	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,5	C2	134,6	C3	119,6	C4	142,6
C5	121,8	C6	130,5	C7/C7'	166,4/167,7	C8/C8'	61,5/61,7
C9/C9'	14,3/14,3	C10	166,4	C1'	134,1	C2'/C6'	128,2
C3'/C5'	128,9	C4'	132,4				

4-Benzamidophthalsäure (18s)Summenformel: C₁₅H₁₁NO₅

Molmasse: 285,25 g/mol

200 mg (0,59 mmol) Diethyl-4-benzamidophthalat (18r) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 25 mg (0,60 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 4 mL Wasser zugegeben, für 3 d bei RT gerührt. Dann wurden weitere 74 mg Lithiumhydroxid Monohydrat in 1 mL Wasser zugeben und für weitere 2 d gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Das THF wurde am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt. Anschließend wurde mit 15 mL Wasser verdünnt und die wenigen unlöslichen Bestandteile abgefrittet. Das Filtrat wurde mit 1 N HCl auf pH = 1 eingestellt und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und vollständig im TS getrocknet.

Ausbeute: 80,8 % (135 mg) (sandfarbener Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 98,8 % bei 2,67 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,34 (Isopr/NH₃/Tol 4:3:1; 254 nm)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 240; 278 nm (MeOH/H₂O)**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**286,1/285,9 [M+H]⁺

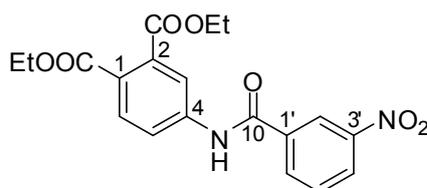
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,08	(1H; d; H3; X)
	8,00	(1H; m; H5; A)
	7,76	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,8
AA'XX'Y-System	8,00	(2H; m; H2'/H6'; AA')
	7,63	(1H; pt; H4'; Y)
	7,56	(2H; t; H3'/H5'; XX')
		³ J _{AX} = ³ J _{XA} = 7,6 ³ J _{XY} = ³ J _{YX} = 7,3

-HNCO- 10,59 (1H; s; D₂O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,7	C2	135,0	C3	118,9	C4	141,6
C5	120,7	C6	131,9	C7/C7'	167,6/169,0	C8	165,9
C1'	134,3	C2'/C6'	128,4	C3'/C5'	129,2	C4'	129,8

Diethyl-4-(3-nitrobenzamido)phthalat (19d)

Summenformel: C₁₉H₁₈N₂O₇

Molmasse: 386,36 g/mol

5,00 g (21,07 mmol) Diethyl-4-aminophthalat (18c) wurden in 100 mL abs. Toluol suspendiert, dann wurden 5,9 mL (42,14 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 5,87 g (31,61 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 8 h refluxiert bis kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt. Das entstandene Salz wurde abgefrittet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Ether suspendiert, ½ h ins Ultraschallbad verbracht, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet. Das Rohprodukt wurde in wenig Methanol aufgenommen, ½ h ins Ultraschallbad verbracht, anschließend umkristallisiert und im TS getrocknet.

Ausbeute: 6,8 % (550 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,4 % bei 6,16 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,41 (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 214 nm; 271 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 127°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

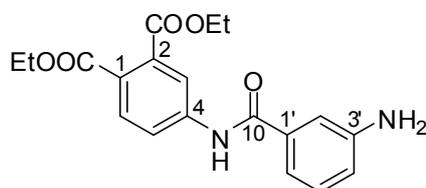
386,1/386,4 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,14	(1H; d; H3; X)
	8,09	(1H; dd; H5; A)
	7,83	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1
ABCX-System	8,84	(1H; pt; H2'; X)
	8,47	(1H; dd; H6'; A)
	8,43	(1H; d; H4'; C)
	7,87	(1H; t; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,1
	³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9	
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,3	
-HNCO-	10,96	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,29	(4H; m)
-CH ₃	1,29	(6H; m)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,1	C2	134,7	C3	119,9	C4	142,1
C5	122,1	C6	130,5	C7/C7'	166,4/167,5	C8/C8'	61,6/61,8
C9/C9'	14,3/14,3	C10	164,2	C1'	136,0	C2'	122,9
C3'	148,2	C4'	127,0	C5'	130,7	C6'	133,9

Diethyl-4-(3-aminobenzamido)phthalat (19e)

 Summenformel: C₁₉H₂₀N₂O₅

Molmasse: 356,37 g/mol

500 mg (1,29 mmol) Diethyl-4-(3-nitrobenzamido)phthalat (19d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 207 mg (3,87 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 360 mg (6,45 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 2 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 95,2 % 439 mg) (beiger Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,6 % bei 5,89 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,17 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 218 nm; 274 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 135°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

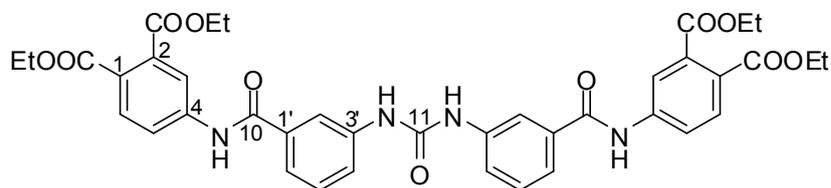
 356,1/356,4 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,12	(1H; d; H3; X)
	8,04	(1H; dd; H5; A)
	7,78	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1
ABCX-System	7,16	(1H; pt; H5'; B)
	7,11	(1H; m; H2'; X)
	7,11	(1H; m; H4'; C)
	6,78	(1H; dd; H6'; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,3
-HNCO-	10,50	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,38	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,28	(4H; m)
-CH ₃	1,29	(6H; m)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,1	C2	134,1	C3	119,4	C4	142,9
C5	121,6	C6	130,5	C7/C7'	167,3/167,8	C8/C8'	61,5/61,7
C9/C9'	14,3/14,3	C10	166,4	C1'	135,5	C2'	113,3
C3'	149,3	C4'	117,6	C5'	129,3	C6'	115,2

Tetraethyl-4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (19f)Summenformel: C₃₉H₃₈N₄O₁₁

Molmasse: 738,74 g/mol

300 mg (0,84 mmol) Diethyl-4-(3-aminobenzamido)phthalat (19e) CDI versetzt. Es wurde für 2 d bei RT gerührt. Da laut HPLC noch größere Mengen Amin vorhanden war, wurden weitere 68 mg CDI zugegeben und weiter für 14 d gerührt, bevor die Reaktion abgebrochen wurde und das LM am Rotationsverdampfer entfernt wurde. Der Rückstand wurde in ca. 50 mL 5 %iger Weinsäurelösung aufgenommen, für 24 h gerührt, abgefrittet, mit Wasser neutral gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

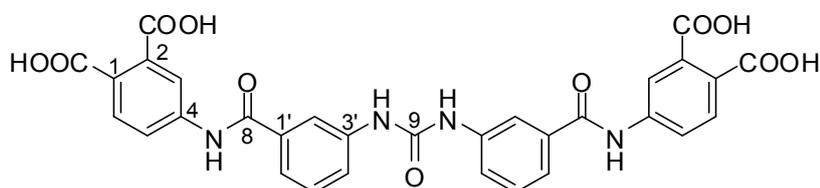
Ausbeute: 77,2 % (240 mg) (cremefarbener Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 96,2 % bei 6,05 min (Meth. 3)**DC:** R_f = 0,11 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 232 nm; 267 (HCOOH/ACN)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**761,3/761,2 [M+Na]⁺; 777,3/777,2 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,15	(1H; d; H3; X)
	8,07	(1H; m; H5; A)
	7,81	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5
ABCX-System	8,07	(1H; m; H2'; X)
	7,73	(1H; d; H6'; A)
	7,60	(1H; d; H4'; C)
	7,47	(1H; t; H5'; B)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,7 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9	
-HNCO-	10,68	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCOHN-	9,09	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,28	(4H; m)
-CH ₃	1,29	(6H; m)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,4	C2	134,1	C3	119,6	C4	142,6
C5	121,6	C6	130,5	C7/C7'	166,5/167,7	C8/C8'	61,5/61,7
C9/C9'	14,3/14,3	C10	166,4	C11	153,0	C1'	135,4
C2'	118,2	C3'	140,3	C4'	122,2	C5'	129,3
C6'	121,8						

4,4'-((3,3'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalsäure (19g)

 Summenformel: C₃₁H₂₂N₄O₁₁

Molmasse: 626,53 g/mol

100 mg (0,14 mmol) Tetraethyl-4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (19f) wurden in 20 mL Ethanol/Wasser 1:1 suspendiert. Es wurden 141 mg (3,36 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für 10 h leicht erhitzt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Der Ethanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es wurde laut AAV 5a aufgearbeitet.

Ausbeute: 56,6 % (48 mg) (brauner Feststoff)

Reinheit (HPLC): 97,2 % bei 3,75 min (Meth. 3)

DC: R_f = 0,24 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 264 nm (HCOOH/ACN)

Wassergehalt (aus CHN): 4 mol

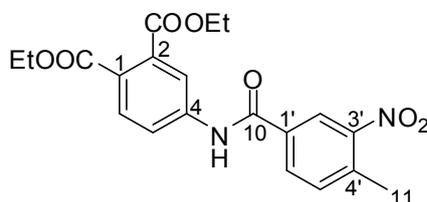
CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	59,43	3,54	8,94	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	53,30	4,33	8,02	6,65
Gefunden:	53,02	4,12	7,97	6,65

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z625,1/625,0 [M-H]⁻; 647,1/647,0 [M-2H+Na]⁻**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-System	8,07	(1H; d; H3; X)
	7,99	(1H; dd; H5; A)
	7,75	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,2
ABCX-System	8,03	(1H; m; H2'; X)
	7,73	(1H; d; H6'; A)
	7,59	(1H; d; H4'; C)
	7,46	(1H; t; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 8,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5
-HNCO-	10,61	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCOHN-	9,21	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,9	C2	135,1	C3	118,9	C4	141,7
C5	121,1	C6	129,8	C7/C7'	167,6/169,0	C8	166,0
C9	152,6	C1'	135,0	C2'	117,7	C3'	139,8
C4'	128,9	C5'	131,3	C6'	120,8		

Diethyl-4-(4-methyl-3-nitrobenzamido)phthalat (20d)Summenformel: C₂₀H₂₀N₂O₇

Molmasse: 400,38 g/mol

1,60 g (6,74 mmol) Diethyl-4-aminophthalat (18c) wurden in 50 mL abs. Toluol suspendiert, mit 1,9 mL (13,48 mmol) Triethylamin versetzt und bis zum Reflux erhitzt. In der Siedehitze wurden 13,5 mL einer 1 M toluenischen 4-Methyl-3-nitrobenzoylchlorid-Lösung, verdünnt in 20 mL abs. Toluol, zugetropft. Anschließend wurde für 4 h refluxiert und über Nacht bei RT nachgerührt. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 2.

Ausbeute: 70,4 % (1,90 g) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,9 % bei 4,82 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,67 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 278 nm (HCOOH/MeOH)**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**401,1/400,9 [M+H]⁺

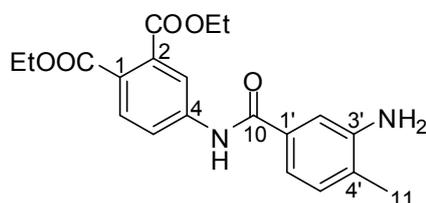
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,12	(1H; d; H3; X)
	8,08	(1H; dd; H5; A)
	7,82	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1
ABX-System	8,62	(1H; d; H2'; X)
	8,23	(1H; dd; H6'; A)
	7,71	(1H; d; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,1 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,7
-HNCO-	10,83	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,61	(3H; s)
-CH ₂ -	4,29	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,30	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,0	C2	137,2	C3	119,8	C4	152,1
C5	122,0	C6	130,5	C7/C7'	166,4/167,5	C8/C8'	61,5/61,8
C9/C9'	14,3/14,3	C10	164,1	C11	20,0	C1'	133,5
C2'	124,1	C3'	149,1	C4'	133,9	C5'	132,7
C6'	133,6						

Diethyl-4-(3-amino-4-methylbenzamido)phthalat (20e)



Summenformel: C₂₀H₂₂N₄O₅

Molmasse: 370,40 g/mol

1,80 g (5,00 mmol) Diethyl-4-(4-methyl-3-nitrobenzamido)phthalat (20d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 802 mg (15,00 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 1,40 g (25,00 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 3 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 97,8 % (1,81 g) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,3 % bei 4,07 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,21 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 282 nm (HCOOH/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

371,2/370,9 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

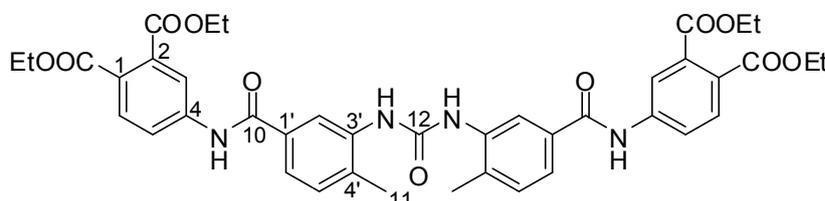
ABX-System	8,13	(1H; d; H3; X)
	8,04	(1H; dd; H5; A)
	7,78	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1

ABX-System	7,19	(1H; d; H2'; X)
	7,11	(1H; dd; H6'; A)
	7,07	(1H; d; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5

-HNCO-	10,42	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,11	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,12	(3H; s)
-CH ₂ -	4,28	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,29	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,9	C2	134,1	C3	119,3	C4	143,0
C5	121,5	C6	130,4	C7/C7'	167,1/167,8	C8/C8'	61,4/61,7
C9/C9'	14,3/14,5	C10	166,4	C11	17,9	C1'	133,1
C2'	113,5	C3'	147,1	C4'	125,0	C5'	130,1
C6'	115,6						

Tetraethyl-4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (20f)Summenformel: C₄₁H₄₂N₄O₁₁

Molmasse: 766,79 g/mol

400 mg (1,08 mmol) Diethyl-5-(4-amino-3-methylnitrobenzamido)phthalat (20e) wurden in 7 mL trock. THF suspendiert und mit 3 Tr. Triethylamin und 175 mg (1,08 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 10 d bei RT gerührt bevor die Reaktion abgebrochen wurde und das LM am Rotationsverdampfer entfernt wurde. Der Rückstand wurde für 1 d in 5 %iger Weinsäurelösung gerührt, abgefrittet und mit Wasser neutral gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Das Rohprodukt wurde zweimal aus Ethanol/Wasser 3:1 umkristallisiert und im TS getrocknet.

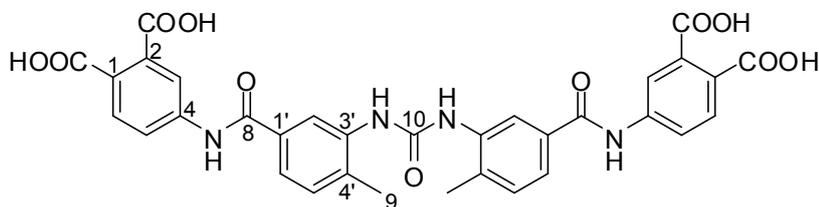
Ausbeute: 48,6 % (201 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,0 % bei 5,13 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,38 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 273 nm (HCOOH/ MeOH)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**789,3/789,3 [M+Na]⁺, 805,3/805,3 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,46	(1H; s; H3; X)
	8,08	(1H; d; H5; A)
	7,79	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
ABX-System	8,14	(1H; d; H2'; X)
	7,63	(1H; d; H6'; A)
	7,38	(1H; d; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,4
-HNCO-	10,59	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	8,51	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,38	(3H; s)
-CH ₂ -	4,27	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,28	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,3	C2	137,9	C3	119,6	C4	142,7
C5	121,6	C6	130,6	C7/C7'	166,4/167,7	C8/C8'	61,5/61,7
C9/C9'	14,3/14,3	C10	18,5	C11	166,3	C12	153,3
C1'	132,7	C2'	121,8	C3'	132,8	C4'	134,0
C5'	130,5	C6'	122,5				

4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))diphthalsäure (20g)

 Summenformel: C₃₃H₂₆N₄O₁₁

Molmasse: 654,58 g/mol

100 mg (0,13 mmol) Tetraethyl-4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))-bis(azandiyl))diphthalat (20f) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 44 mg (1,04 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 4 mL Wasser zugegeben, für 3 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b.

Ausbeute: 85,5 % (73 mg) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 98,1 % bei 3,81 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,00 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 275 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 4,0 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	60,55	4,00	8,56	7,08
Berechnet (inkl. H ₂ O):	54,55	4,72	7,71	7,08
Gefunden:	54,40	4,64	7,70	7,06

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z
653,2/654,0 [M-H]⁻, 675,2/675,9 [M-2H+Na]⁻

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z
677,2/677,1 [M+Na]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System 8,06 (1H; d; H3; X)
 8,01 (1H; dd; H5; A)
 7,74 (1H; d; H6; B)
 ³J_{AB} = ³J_{BA} = 8,5
 ⁴J_{AX} = ⁴J_{XA} = 2,0

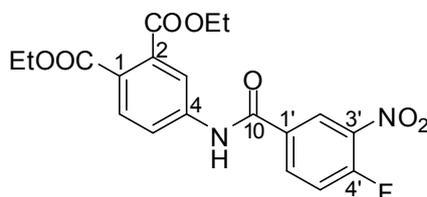
ABX-System 8,44 (1H; d; H2'; X)
 7,62 (1H; dd; H6'; A)
 7,37 (1H; d; H5'; B)
 ³J_{AB} = ³J_{BA} = 8,0
 ⁴J_{AX} = ⁴J_{XA} = 1,3

-HNCO- 10,52 (1H; s; D₂O-austauschbar)
-HNCONH- 8,82 (1H; s; D₂O-austauschbar)
-CH₃ 2,39 (3H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,1	C2	138,0	C3	119,3	C4	142,2
C5	121,6	C6	130,5	C7/C7'	168,1/169,5	C8	166,3
C9	153,4	C10	18,7	C1'	132,8	C2'	121,2
C3'	132,9	C4'	135,4	C5'	130,2	C6'	122,5

Diethyl-4-(4-fluor-3-nitrobenzamido)phthalat (21d)



Summenformel: C₁₉H₁₇FN₂O₇

Molmasse: 404,35 g/mol

1,60 g (6,74 mmol) Diethyl-4-aminophthalat (18c) wurden in 50 mL abs. Toluol suspendiert, mit 1,9 mL (13,48 mmol) Triethylamin versetzt und bis zum Reflux erhitzt. In der Siedehitze wurden 13,5 mL einer 1 M toluenischen 4-Fluor-3-nitrobenzoylchlorid-Lösung, verdünnt in 20 mL abs. Toluol, zugetropft. Anschließend wurde für 4 h refluxiert und über Nacht bei RT nachgerührt. Da das Produkt nicht ausfiel erfolgte die Aufarbeitung analog zur AAV 2. Das Rohprodukt wurde in Diethylether aufgenommen für 10 min ins Ultraschallbad gegangen, abgefrittet und gewaschen. Nach einmaliger Wiederholung wurde das Produkt im TS getrocknet.

Ausbeute: 54,6 % (1,49 g) (beiger Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,4 % bei 4,67 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,56 (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 274 nm (HCOOH/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

405,1 / 404,8 [M+H]⁺

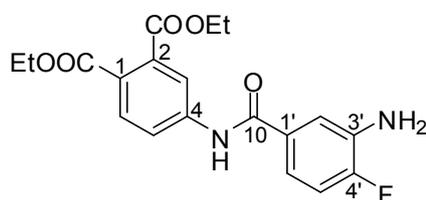
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,11	(1H; d; H3; X)
	8,07	(1H; dd; H5; A)
	7,81	(1H; m; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,9
ABX-System	8,80	(1H; d; H2'; X)
	8,42	(1H; dd; H6'; A)
	7,81	(1H; m; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1
		⁴ J _{FA} = 3,9
		⁴ J _{FX} = 7,1
-HNCO-	10,91	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,29	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,29	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,1	C2	133,9	C3	119,9	C4	142,0
C5	122,1	C6	130,5	C7/C7'	166,4/167,5	C8/C8'	61,6/61,8
C9/C9'	14,3/14,3	C10	163,3	C1'	131,4 (d)	C2'	126,3 (d)
C3'	137,1 (d)	C4'	157,0 (d)	C5'	119,3 (d)	C6'	136,3 (d)

Diethyl-4-(3-amino-4-fluorbenzamido)phthalat (21e)



Summenformel: C₁₉H₁₉FN₂O₅

Molmasse: 374,36 g/mol

1,40 g (5,00 mmol) Diethyl-4-(4-fluor-3-nitrobenzamido)phthalat (21d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 555 mg (10,38 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 966 mg (17,30 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 3 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 99,5 % (1,29 g) (beiger Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,2 % bei 4,27 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,43 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 280 nm (HCOOH/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

375,1/374,9 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

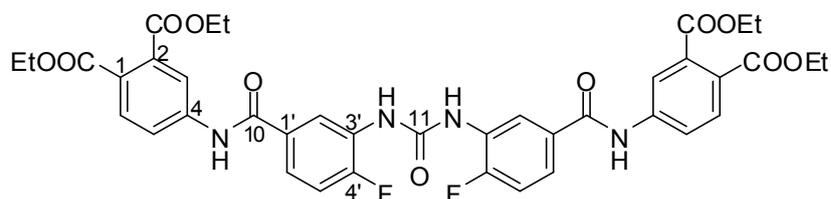
ABX-System	8,11	(1H; d; H3; X)
	8,03	(1H; dd; H5; A)
	7,79	(1H; m; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,9

ABX-System	7,36	(1H; dd; H2'; X)
	7,15	(1H; m; H6'; A)
	7,15	(1H; m; H5'; B)
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,7 ⁴ J _{FX} = 8,7

-HNCO-	10,52	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,45	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,28	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,29	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,2	C2	134,1	C3	119,4	C4	142,8
C5	121,6	C6	130,5	C7/C7'	166,4/167,7	C8/C8'	61,5/61,7
C9/C9'	14,3/14,3	C10	166,2	C1'	131,3 (d)	C2'	115,1 (d)
C3'	136,5 (d)	C4'	153,0 (d)	C5'	116,5 (d)	C6'	116,3 (d)

Tetraethyl-4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))-diphthalat (21f)Summenformel: C₃₉H₃₆F₂N₄O₁₁

Molmasse: 774,72 g/mol

300 mg (0,80 mmol) Diethyl-5-(4-amino-3-fluornitrobenzamido)phthalat (21e) wurden in 7 mL trock. THF suspendiert und mit 3 Tr. Triethylamin und 130 mg (0,80 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 2 d bei RT gerührt. Da laut HPLC noch größere Mengen Amin vorhanden war, wurden weitere 130 mg CDI zugegeben und weiter für 1 d gerührt, bevor die Reaktion abgebrochen wurde und das LM am Rotationsverdampfer entfernt wurde. Der Rückstand wurde für 1 d in 5 %iger Weinsäurelösung gerührt, abgefrittet und mit Wasser neutral gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol/Wasser 3:1 umkristallisiert und im TS getrocknet.

Ausbeute: 53,2 % (165 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 97,3 % bei 5,16 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,07 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 266 nm (HCOOH/ MeOH)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden):** m/z797,2/797,2 [M+Na]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,13	(1H; s; H3; X)
	8,07	(1H; d; H5; A)
	7,81	(1H; d; H6; B)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5	

ABX-System	8,84	(1H; d; H2'; X)
	7,70	(1H; s; H6'; A)
	7,47	(1H; pt; H5'; B)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4	
	⁴ J _{FX} = 7,3	

-HNCO- 10,70 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-HNCONH- 9,30 (1H; s; D₂O-austauschbar)

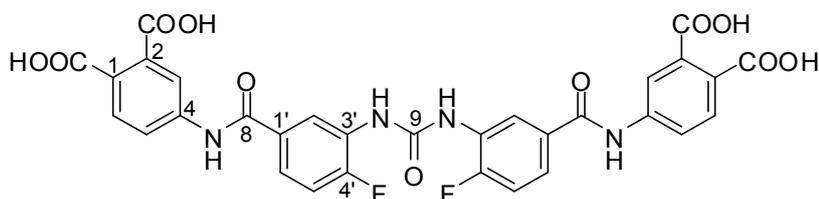
-CH₂- 4,28 (4H; m; H8/H8')

-CH₃ 1,29 (6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,5	C2	134,0	C3	119,7	C4	142,5
C5	121,9	C6	130,5	C7/C7'	166,4/167,6	C8/C8'	61,5/61,7
C9/C9'	14,3/14,3	C10	165,6	C11	152,2	C1'	131,3 (d)
C2'	123,0 (d)	C3'	120,9 (d)	C4'	154,4 (d)	C5'	115,5 (d)
C6'	127,8 (d)						

4,4'-((3,3'-(Caronylbis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))diphthalsäure (21g)



Summenformel: C₃₁H₂₀F₂N₄O₁₁

Molmasse: 662,51 g/mol

100 mg (0,13 mmol) Tetraethyl-4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))-bis(azandiyl))diphthalat (21f) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 44 mg (1,04 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 4 mL Wasser zugegeben, für 3 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b.

Ausbeute: 59,6 % (51 mg) (brauner Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,4 % bei 3,90 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,00 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 264 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	56,20	3,04	8,46	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	49,47	4,02	7,45	6,65
Gefunden:	49,51	3,72	7,38	6,71

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

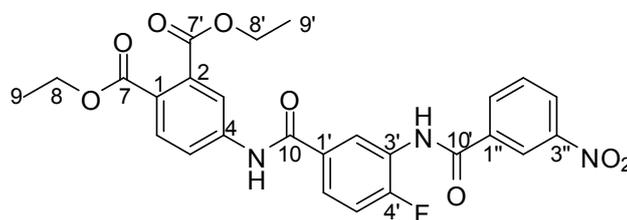
661,1/661,0 [M-H]⁻

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,07	(1H; d; H3; X)
	8,01	(1H; dd; H5; A)
	7,76	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1
ABX-System	8,81	(1H; dd; H2'; X)
	7,72	(1H; ddd; H6'; A)
	7,46	(1H; dd; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,2 ³ J _{FB} = 10,8 ⁴ J _{FA} = 4,6 ⁴ J _{FX} = 7,8
	-HNCO-	10,65 (1H; s; D ₂ O-austauschbar)
	-HNCONH-	9,41 (1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,9	C2	135,4	C3	119,4	C4	142,1
C5	126,4	C6	130,2	C7/C7'	168,1/169,4	C8	165,5
C9	152,3	C1'	131,4 (d)	C2'	123,1 (d)	C3'	121,2 (d)
C4'	154,4 (d)	C5'	115,5 (d)	C6'	127,8 (d)		

Diethyl-4-(4-fluor-3-(3-nitrobenzamido)benzamido)phthalat (21h)Summenformel: C₂₆H₂₂FN₃O₈

Molmasse: 523,47 g/mol

1,30 g (3,47 mmol) Diethyl-4-(3-amino-4-fluorbenzamido)phthalat (21e) wurden in 40 mL abs. Toluol suspendiert, mit 1,0 mL (6,94 mmol) Triethylamin versetzt und bis zum Sieden erhitzt. In der Hitze wurden 966 mg (5,21 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid in 50 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 8 h refluxiert, über Nacht weiter gerührt, das entstandene Salz abgesaugt und das Filtrat laut AAV 2 bearbeitet, um das Produkt zu isolieren.

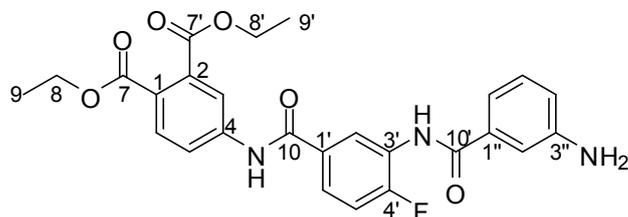
Ausbeute: 96,8 % (1,76 g) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,1 % bei 4,68 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,65 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 232 nm; 270 nm (H₂O/MeOH)**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**524,1/523,8 [M+H]⁺; 546,1/546,1 [M+Na]⁺;

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,14	(1H; d; H3; X)
	8,08	(1H; dd; H5; A)
	7,82	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,9
ABX-System	8,28	(1H; dd; H2'; X)
	8,00	(1H; m; H6'; A)
	7,55	(1H; pt; H5'; B)
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,8 ³ J _{H,F} = 9,3 ⁴ J _{H,F} = 7,2
ABCX-System	8,85	(1H; pt; H2''; X)
	8,49	(1H; dd; H6''; A)
	8,45	(1H; d; H4''; C)
	7,88	(1H; pt; H5''; B)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,1 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,2	
-HNCO-	10,77	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,73	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,29	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,29	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,6	C2	134,9	C3	119,2	C4	142,0
C5	121,4	C6	130,5	C7/C7'	166,0/167,2	C8/C8'	61,1/61,3
C9/C9'	13,8/13,8	C10/C10'	163,5/164,5	C1'	130,3	C2'	122,5
C3'	125,2	C4'	157,9 (d)	C5'	116,1 (d)	C6'	125,4
C1''	134,2	C2''	125,3	C3''	147,7	C4''	127,1
C5''	130,1	C6''	133,5				

Diethyl-4-(3-(3-aminobenzamido)-4-fluorbenzamido)phthalat (21i)

 Summenformel: C₂₆H₂₄FN₃O₆

Molmasse: 493,48 g/mol

850 mg (1,62 mmol) Diethyl-4-(4-fluor-3-(3-nitrobenzamido)benzamido)phthalat (21h) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 433 mg (8,10 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 452 mg (8,10 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 2,5 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 91,7 % (735 mg) (cremefarbener Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,0 % bei 4,14 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,13$ (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{\max}): 273 nm ($H_2O/MeOH$)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

494,2/493,9 $[M+H]^+$

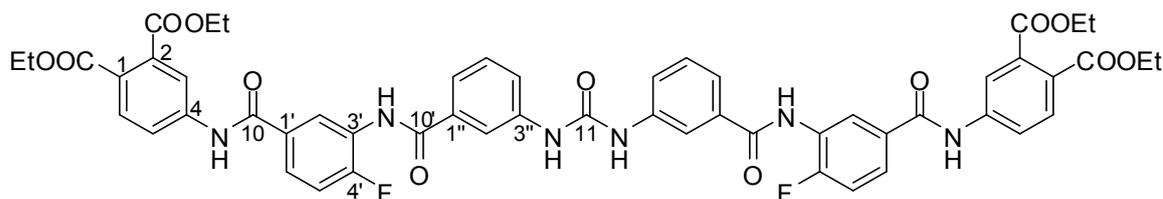
1H -500 MHz-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,13	(1H; d; H3; X)
	8,07	(1H; dd; H5; A)
	7,81	(1H; d; H6; B)
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,6$ $^4J_{AX} = ^4J_{XA} = 2,1$
ABX-System	8,23	(1H; dd; H2'; X)
	7,92	(1H; ddd; H6'; A)
	7,49	(1H; pt; H5'; B)
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,4$ $^4J_{AX} = ^4J_{XA} = 2,2$ $^4J_{H,F} = 7,3$ $^4J_{H,F} = 4,4$
ABCX-System	7,15	(1H; m; H4''; C)
	7,15	(1H; m; H2''; A)
	7,15	(1H; m; H5''; B)
	6,78	(1H; dd; H6''; A)
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 7,6$ $^4J_{AX} = ^4J_{XA} = 1,1$
-HNCO-	10,70	(1H; s; D_2O -austauschbar)
-HNCO-	10,09	(1H; s; D_2O -austauschbar)
-NH ₂	5,36	(2H; s; D_2O -austauschbar)
-CH ₂ -	4,28	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,29	(6H; m; H9/H9')

^{13}C -125 MHz-NMR Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm]

C1	126,6	C2	134,5	C3	119,2	C4	142,0
C5	121,4	C6	130,3	C7/C7'	166,2/167,2	C8/C8'	61,0/61,3
C9/C9'	13,80/13,84	C10/C10'	164,6/166,0	C1'	130,0	C2'	125,1
C3'	126,1	C4'	157,9 (d)	C5'	115,9 (d)	C6'	126,9
C1''	133,6	C2''	113,0	C3''	148,8	C4''	117,1
C5''	128,8	C6''	114,7				

Tetraethyl-4,4'-((3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (21j)



Summenformel: $C_{53}H_{46}F_2N_6O_{13}$

Molmasse: 1012,96 g/mol

350 mg (0,71 mmol) Diethyl-4-(3-(3-aminobenzamido)-4-fluorbenzamido)phthalat (21i) wurden in 15 mL trock. THF gelöst. Es wurden 3 Tr. Triethylamin und 115 mg (0,71 mmol) hinzugeben und für 1 d bei RT gerührt. Da noch größere Mengen Amin per HPLC nachweisbar waren, wurden weitere 38 mg CDI zugeben und für 6 d gerührt. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, dann wurde der ölige Rückstand in ca. 50 mL 5 % Weinsäurelösung für 24 h gerührt. Der NS wurde abgefrittet, mit Wasser neutral gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol/Wasser 2:1 umkristallisiert und im TS getrocknet.

Ausbeute: 69,3 % (249 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 97,1 % bei 5,04 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,06$ (FM 4)

UV-Spektrum (λ_{max}): 263 nm (HCOOH/MeOH)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

1035,3/1035,4 [M+Na]⁺; 1051,3/1051,4 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System 8,14 (1H; d; H3; X)
 8,07 (1H; m; H5; A)
 7,81 (1H; d; H6; B)
 $^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,5$
 $^4J_{AX} = ^4J_{XA} = 2,1$

ABX-System 8,26 (1H; dd; H2'; X)
 7,95 (1H; ddd; H6'; A)
 7,50 (1H; m; H5'; B)
 $^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,4$
 $^4J_{AX} = ^4J_{XA} = 2,1$
 $^4J_{H,F} = 7,3$
 $^4J_{H,F} = 4,4$

ABCX-System 8,07 (1H; m; H5''; B)
 7,74 (1H; dd; H6''; A)
 7,64 (1H; d; H4''; C)
 7,50 (1H; m; H2''; X)
 $^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,2$
 $^3J_{BC} = ^3J_{CB} = 7,8$
 $^4J_{AX} = ^4J_{XA} = 1,1$

-HNCO- 10,72 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-HNCO- 10,33 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-HNCONH- 9,00 (1H; s; D₂O-austauschbar)

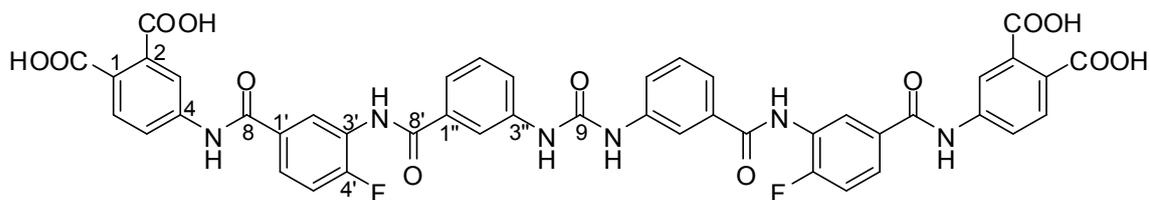
-CH₂- 4,28 (4H; m; H8/H8')

-CH₃ 1,29 (6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,9	C2	134,4	C3	119,2	C4	142,0
C5	121,5	C6	130,4	C7/C7'	166,0/167,2	C8/C8'	61,1/61,3
C9/C9'	13,80/13,84	C10/C10'	164,6/165,6	C11	152,5	C1'	130,0
C2'	125,2	C3'	125,8	C4'	156,0 (d)	C5''	116,0 (d)
C6'	127,0	C1''	133,5	C2''	117,8	C3''	139,8
C4''	121,7	C5''	128,9	C6''	121,1		

4,4'-((3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))diphthalsäure (21k)



Summenformel: $C_{45}H_{30}F_2N_6O_{13}$

Molmasse: 900,75 g/mol

120 mg (0,12 mmol) Tetraethyl-4,4'-((3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (21j) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 41 mg (0,96 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 8 mL Wasser zugegeben, für 7 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b. Das Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert und im TS getrocknet.

Ausbeute: 95,6 % (102 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,8 % bei 4,17 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,29$ (Isopr/ NH_3 /Tol 4:3:1; 254 nm)

UV-Spektrum (λ_{max}): 232 nm; 263 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 3 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	60,00	3,36	9,33	6,43
Berechnet (inkl. H_2O):	56,61	3,80	8,80	6,43
Gefunden:	56,45	4,10	8,69	6,50

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

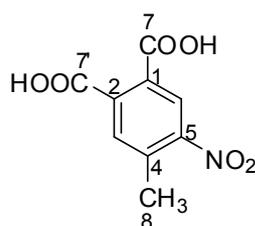
923,2/923,3 $[M+Na]^+$

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,02	(1H; dd; H5; A)
	8,08	(1H; s; H3; X)
	7,76	(1H; d; H6; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,0
ABX-System	8,26	(1H; d; H2'; X)
	7,96	(1H; ddd; H6'; A)
	7,50	(1H; m; H5'; B)
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,2 ⁴ J _{H,F} = 5,8 ⁴ J _{H,F} = 5,9
ABCX-System	8,08	(1H; pt; H5''; B)
	7,76	(1H; d; H6''; A)
	7,63	(1H; d; H4''; C)
	7,50	(1H; m; H2''; X)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,6	
-HNCO-	10,66	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,35	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,40	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,9	C2	134,9	C3	119,0	C4	141,5
C5	121,5	C6	129,8	C7/C7'	167,6/168,9	C8/C8'	164,6/165,6
C9	152,6	C1'	130,5 (d)	C2'	127,0 (d)	C3'	125,9 (d)
C4'	157,9 (d)	C5'	116,0 (d)	C6'	126,8 (d)	C1''	134,4
C2''	117,6	C3''	139,9	C4''	121,0	C5''	128,9
C6''	120,8						

4-Methyl-5-nitrophthalsäure (22a)

 Summenformel: C₉H₇NO₆

Molmasse: 225,15 g/mol

10,00 g (55,51 mmol) 4-Methylphthalsäure wurden in 80 mL konz. Schwefelsäure suspendiert und mittels Kältemischung auf ca. -10°C gekühlt. Es wurden 23 mL rauchende Salpetersäure zugetropft und für 3 h bei <0°C gerührt. Anschließend wurde über Nacht bei RT weiter gerührt. Der Ansatz wurde auf Eis geschüttet, wobei ein weißer NS entstand. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das LM am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Der dabei auskristallisierte Feststoff enthält zum Großteil das Nebenprodukt 4-Methyl-3-nitrophthalsäure. Das Filtrat wurde eingeeengt und erneut aus Ethylacetat umkristallisiert. Bei dem wiederum auskristallisierenden Feststoff handelt es sich überwiegend wieder um Nebenprodukt. Aus dem Filtrat wird nun das

Produkt mittels Petrolether 60-80 ausgefällt, indem gerade so viel zugegeben wird bis eine konstante Trübung bleibt. Die Fällung wird im TK vervollständigt, anschließend wird das weiße Produkt abgesaugt, mit PE nachgewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 9,3 % (1,16 g) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 95,7 % bei 2,22 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,10$ (FM 6)

UV-Spektrum (λ_{max}): 240 nm (HCOOH/MeOH)

ESI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

224,0/223,9 [M-H]⁻

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AX-System 8,29 (1H; s; H6; X)

7,79 (1H; s; H3; A)

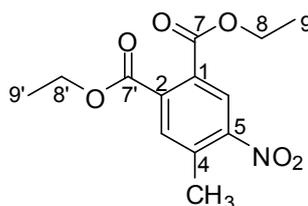
-CH₃ 2,61 (3H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1 130,3 C2 138,4 C3 132,8 C4 137,0

C5 149,4 C6 125,4 C7/C7' 166,4/168,2 C8 19,7

Diethyl-4-methyl-5-nitrophthalat (22b)



Summenformel: C₁₃H₁₅NO₆

Molmasse: 281,26 g/mol

1,30 g (5,77 mmol) 4-Methyl-5-nitrophthalsäure (22a) wurden in 50 mL abs. Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 5 mL konz. Schwefelsäure wurde für 8,5 h refluxiert, über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 81,3 % (1,32 g) (cremefarbener Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,8 % bei 4,60 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,67$ (FM 1)

UV-Spektrum (λ_{max}): 230 nm; 251 nm (HCOOH/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

282,1/281,8 [M+Na]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

AX-System 8,34 (1H; s; H6; X)

7,86 (1H; s; H3; A)

-CH₃ 2,60 (3H; s)

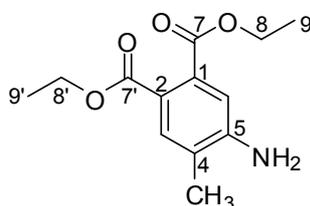
-CH₂- 4,32 (4H; m; H8/H8')

-CH₃ 1,30 (6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	129,4	C2	136,6	C3	133,3	C4	137,7
C5	149,9	C6	125,5	C7/C7'	164,8/166,4	C8/C8'	62,4/62,4
C9/C9'	14,2/14,2	C10	19,7				

Diethyl-5-amino-4-methylphthalat (22c)



Summenformel: C₁₃H₁NO₄

Molmasse: 251,28 g/mol

1,30 g (4,62 mmol) Diethyl-4-methyl-5-nitro-phthalat (22b) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 741 mg (13,86 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 1,29 g (23,10 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 3 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 99,9 % (1,16 g) (hellgelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,9 % bei 3,79 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,40 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 241 nm; 293 nm (HCOOH/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

252,1/251,9 [M+H]⁺

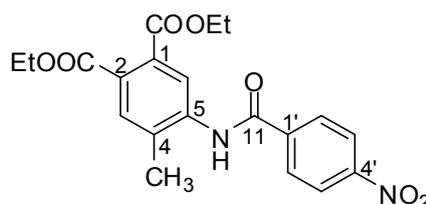
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AX-System	7,43	(1H; s; H3; A)
	6,67	(1H; s; H6; X)
-NH ₂	5,87	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,08	(3H; s)
-CH ₂ -	4,18	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,24	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	115,4	C2	134,3	C3	112,4	C4	150,8
C5	122,0	C6	132,0	C7/C7'	166,2/169,1	C8/C8'	60,5/61,1
C9/C9'	14,3/14,5	C10	17,5				

Diethyl-4-methyl-5-(4-nitrobenzamido)phthalat (22d)



Summenformel: C₂₀H₂₀N₂O₇

Molmasse: 400,38 g/mol

1,10 g (4,38 mmol) Diethyl-5-amino-4-methylphthalat (22c) wurden in 30 mL abs. Toluol suspendiert. Es wurden 1,2 mL (8,76 mmol) Triethylamin zugegeben und bis zum Reflux erhitzt. In der Siedehitze wurden 1,22 g (6,57 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft, anschließend wurde für 5,5 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weitergerührt, der entstandene NS abgefrittet, mit Toluol gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 59,9 % (1,05 g) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 4,37 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,70$ (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 259 nm (H₂O/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

401,1/401,0 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AX-System 7,84 (1H; s; H3; A)

7,67 (1H; s; H6; X)

AA'BB'-System 8,39 (2H; d; H3'/H5'; BB')

8,23 (2H; d; H2'/H6'; AA')

³J_{AB} = ³J_{BA} = 8,9

-HNCO- 10,48 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-CH₃ 2,36 (3H; s)

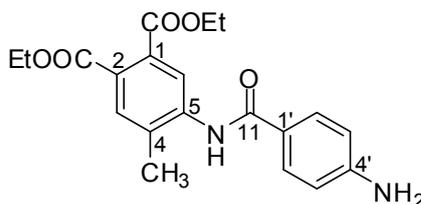
-CH₂- 4,28 (4H; qd; H8/H8')

-CH₃ 1,29 (6H; t; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	129,6	C2	131,3	C3	126,5	C4	140,1
C5	138,9	C6	129,9	C7/C7'	166,7/167,1	C8/C8'	61,7/61,7
C9/C9'	14,3	C10	18,2	C11	164,5	C1'	137,5
C2'/C6'	129,8	C3'/C5'	124,0	C4'	149,7		

Diethyl-4-(4-aminobenzamido)-5-methylphthalat (22e)



Summenformel: C₂₀H₂₂N₂O₅

Molmasse: 370,40 g/mol

1,05 g (2,62 mmol) Diethyl-4-methyl-5-(4-nitrobenzamido)phthalat (22d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 420 mg (7,86 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 732 mg (13,10 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 2,5 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet mit der Ausnahme, dass der Eisenfilterkuchen mit Aceton anstatt Ethanol gespült wurde, da das Produkt nicht vollständig in Ethanol löslich ist.

Ausbeute: 79,9 % (776 mg) (beiger Feststoff)
Reinheit (HPLC): 99,1 % bei 3,75 min (Meth. 2)
DC: $R_f = 0,22$ (FM 3)
UV-Spektrum (λ_{max}): 295 nm (H₂O/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z
 371,2/371,0 [M+H]⁺

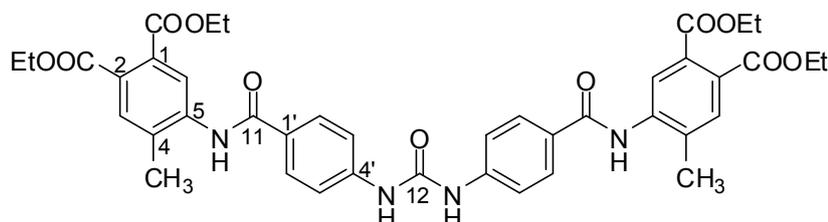
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AX-System	7,83	(1H; s; H3; A)
	7,61	(1H; s; H6; X)
AA'BB'-System	7,73	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,61	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
-HNCO-	9,55	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,82	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,32	(3H; s)
-CH ₂ -	4,27	(4H; qd; H8/H8')
-CH ₃	1,28	(6H; t; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,1	C2	131,1	C3	125,5	C4	140,3
C5	136,3	C6	130,1	C7/C7'	167,1/167,1	C8/C8'	61,5/61,6
C9/C9'	14,3	C10	18,2	C11	165,6	C1'	120,5
C2'/C6'	129,9	C3'/C5'	112,9	C4'	152,9		

Tetraethyl-5,5'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylphthalat) (22f)



Summenformel: C₄₁H₄₂N₄O₁₁

Molmasse: 766,79 g/mol

350 mg (0,94 mmol) Diethyl-5-(4-aminobenzamido)-4-methylphthalat (22e) wurden in 15 mL trock. THF suspendiert und mit 3 Tr. Triethylamin und 152 mg (0,94 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 1 d bei RT gerührt bevor erneut 152 mg CDI gegeben wurden, da laut HPLC noch große Mengen Amin vorhanden waren. Nach weiteren 3 d wurden wieder 152 mg CDI zugebenen. Die Reaktion wurde dann nach weiteren 5 d abgebrochen und die entstandene gelbe Lösung am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde für 1 d in 5 %iger Weinsäurelösung gerührt, abgefrittet und mit Wasser neutral gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 61,8 % (224 mg) (weißer Feststoff)
Reinheit (HPLC): 97,9 % bei 4,77 min (Meth. 2)
DC: $R_f = 0,06$ (FM 4)
UV-Spektrum (λ_{max}): 301 nm (HCOOH/MeOH)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z
789,3/789,3 [M+Na]⁺; 805,3/805,2 [M+K]

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AX-System 7,83 (1H; s; H3; A)
 7,64 (1H; d; H6; X)

AA'BB'-System 7,98 (2H; d; H3'/H5'; BB')
 7,64 (2H; d; H2'/H6'; AA')
 ³J_{AB} = ³J_{BA} = 8,5

-HNCO- 9,96 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-COHNCO- 9,17 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-CH₃ 2,35 (3H; s)

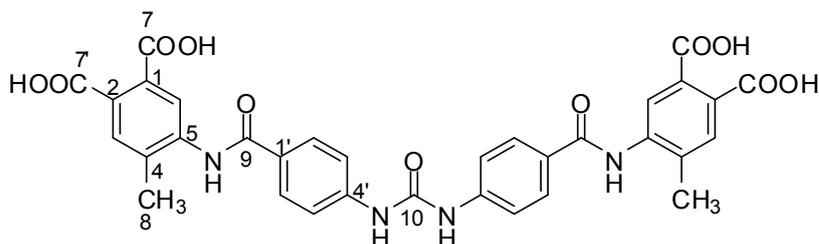
-CH₂- 4,28 (4H; qd; H8/H8')

-CH₃ 1,29 (6H; t; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,0	C2	130,7	C3	125,6	C4	139,3
C5	136,5	C6	129,5	C7/C7'	166,4/166,6	C8/C8'	61,1/61,2
C9/C9'	13,8	C10	17,8	C11	164,9	C12	152,0
C1'	128,4	C2'/C6'	128,9	C3'/C5'	117,3	C4'	152,8

5,5'-((4,4'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylphthal-säure) (22g)



Summenformel: C₃₃H₂₄N₄O₁₁

Molmasse: 654,58 g/mol

100 mg (0,13 mmol) Tetraethyl-5,5'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-methylphthalat) (22f) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 44 mg (1,04 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 4 mL Wasser zugegeben, für 11 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b.

Ausbeute: 99,6 % (85 mg) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 97,3 % bei 3,15 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,23 (Isopr/NH₃/Tol 4:3:1; 254 nm)

UV-Spektrum (λ_{max}): 301 nm; 244 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 2,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	60,55	4,00	8,56	7,08
Berechnet (inkl. H ₂ O):	56,65	4,47	8,01	7,08
Gefunden:	56,64	4,49	8,03	7,05

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

653,2/653,0 [M-H]⁻; 675,2/675,0 [M-2H+Na]⁻

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

677,2/677,2 [M+Na]⁺

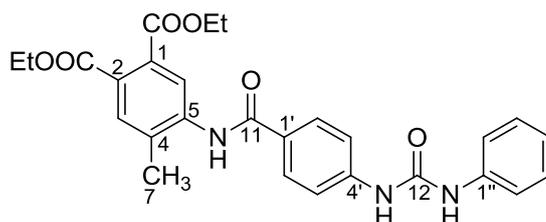
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AX-System	7,75	(1H; s; H3; A)
	7,58	(1H; d; H6; X)
AA'BB'-System	7,98	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,64	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
-HNCO-	9,92	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-COHNCO-	9,48	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,33	(3H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,1	C2	130,5	C3	125,5	C4	138,6
C5	135,8	C6	130,4	C7/C7'	168,1/168,4	C8	17,8
C9	164,8	C10	152,1	C1'	129,7	C2'/C6'	128,9
C3'/C5'	117,2	C4'	142,8				

Diethyl-4-methyl-5-(4-(3-phenylureido)benzamido)phthalat (22l)



Summenformel: C₂₇H₂₇N₃O₆

Molmasse: 489,52 g/mol

390 mg (1,05 mmol) Diethyl-5-(4-aminobenzamido)-4-methylphthalat (22e) wurden in 20 mL trock. THF gelöst. Es wurden 3 Tr. Triethylamin zugegeben, 103 µL (0,95 mmol) Phenylisocyanat in 5 mL trock. THF über 1 h zugetropft und für 3 d gerührt. Da laut HPLC noch Amin vorhanden war, wurden weitere 34 µL Phenylisocyanat zugeben und für 1 d weiter gerührt. Es wurde am Rotationsverdampfer bis zur Trockene eingeeengt und 50 mL Ethylacetat zugegeben. Nach 10 min im Ultraschallbad wurde der NS abgefrittet, mit Ethylacetat gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 74,6 % (384 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 97,8 % bei 4,57 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,24 (FM 4)

UV-Spektrum (λ_{max}): 291 nm (H₂O/MeOH)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

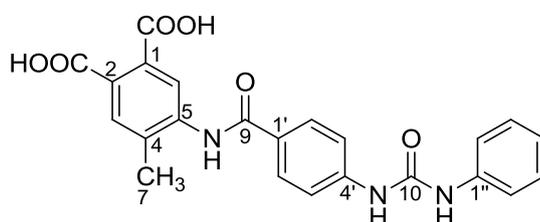
512,2/512,1 [M+Na]⁺; 528,2/528,1 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AX-System	7,83	(1H; s; H6; X)
	7,62	(1H; m; H3; A)
AA'BB'-System	7,96	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,62	(2H; m; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
AA'XX'Y-System	7,48	(2H; d; H2''/H6''; AA')
	7,30	(2H; pt; H3''/H5''; XX')
	7,00	(1H; t; H4''; Y)
		³ J _{AX} = ³ J _{XA} = 7,9 ³ J _{XY} = ³ J _{YX} = 7,2
-HNCO-	9,93	(1H; d; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂ CONH-	9,04	(1H; d; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONHb-	8,79	(1H; d; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	2,35	(2H; s; H7)
-CH ₂ -	4,28	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,29	(6H; m; H9/H9')

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,8	C2	131,2	C3	126,0	C4	139,8
C5	136,9	C6	122,5	C7	18,2	C8/C8'	166,9/167,1
C9/C9'	61,6/61,6	C10/C10'	14,3	C11	165,3	C12	152,7
C1'	127,2	C2'/C6'	118,8	C3'/C5'	129,2	C4'	143,6
C1''	139,8	C2''/C6''	117,6	C3''/C5''	129,3	C4''	122,5

4-Methyl-5-(4-(3-phenylureido)benzamido)phthalsäure (22m)Summenformel: C₂₃H₁₉N₃O₆

Molmasse: 433,41 g/mol

120 mg (0,25 mmol) Diethyl-4-methyl-5-(4-(3-phenylureido)benzamido)phthalat (22l) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 42 mg (1,00 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 8 mL Wasser zugegeben, für 4 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b.

Ausbeute: 81,0 % (86 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,7 % bei 3,49 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,42 (Isopr/NH₃/Tol 4:3:1; 254 nm)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 290 nm (HCOOH/MeOH)**Wassergehalt (aus CHN):** 0 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	63,74	4,42	9,70	6,57
Gefunden:	63,54	4,66	9,55	6,65

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z
 432,1/432,0 [M-H]⁻

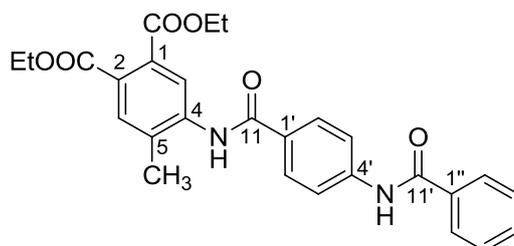
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AX-System	7,76	(1H; s; H6; X)
	7,60	(1H; m; H3; A)
AA'BB'-System	7,95	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,66	(2H; m; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
AA'XX'Y-System	7,48	(2H; d; H2''/H6''; AA')
	7,30	(2H; pt; H3''/H5''; XX')
	7,00	(1H; t; H4''; Y)
		³ J _{AX} = ³ J _{XA} = 8,0
		³ J _{XY} = ³ J _{YX} = 7,3
-HNCO-	9,88	(1H; d; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂ CONH-	9,07	(1H; d; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONHb-	8,83	(1H; d; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	2,33	(2H; s; H7)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	131,0	C2	130,1	C3	130,9	C4	136,3
C5	139,1	C6	126,0	C7	18,2	C8/C8'	168,6/168,8
C9	165,3	C10	152,7	C1'	127,3	C2'/C6'	118,8
C3'/C5'	129,3	C4'	143,5	C1''	139,8	C2''/C6''	117,6
C3''/C5''	129,2	C4''	122,5				

Diethyl-4-(4-benzamidobenzamido)-5-methylphthalat (22n)



Summenformel: C₂₇H₂₆N₂O₆

Molmasse: 474,51 g/mol

1,00 g (2,70 mmol) Diethyl-4-(4-aminobenzamido)-5-methylphthalat (22e) wurden in 40 mL abs. Toluol suspendiert, mit 0,8 mL (5,40 mmol) Triethylamin versetzt und bis zum Sieden erhitzt. In der Hitze wurden 471 µL (4,05 mmol) Benzoylchlorid in 10 mL abs. Toluol zugegeben. Es wurde für 3,5 h refluxiert, über Nacht weiter gerührt und laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 87,4 % (1,12 g) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,2 % bei 4,49 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,67 (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 331 nm; 290 nm (H₂O/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

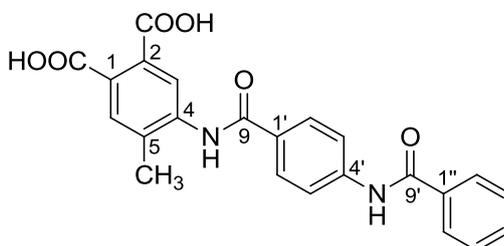
475,2/475,1 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AX-System	7,84	(1H; s; H3; A)
	7,63	(1H; m; H6; X)
AA'BB'-System	8,00	(2H; m; H3'/H5'; BB')
	8,00	(2H; m; H2'/H6'; AA')
AA'XX'Y-System	8,00	(2H; m; H2''/H6''; AA')
	7,63	(1H; m; H4''; Y)
	7,56	(2H; pt; H3''/H5''; XX')
		³ J _{XY} = ³ J _{YX} = 7,4
-HNCO-	10,55	(1H; d; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,05	(1H; d; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,36	(3H; s)
-CH ₂ -	4,28	(4H; q; H8/H8')
-CH ₃	1,29	(6H; m; H9/H9')
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,2	C2	131,2	C3	126,1	C4	139,6
C5	137,0	C6	130,0	C7/C7'	166,9/167,1	C8/C8'	61,6/61,7
C9/C9'	14,3	C10	18,3	C11/C11'	165,3/166,3	C1'	128,9
C2'/C6'	129,0	C3'/C5'	119,9	C4'	142,9	C1''	135,0
C2''/C6''	128,2	C3''/C5''	128,8	C4''	132,2		

4-(4-Benzamidobenzamido)-5-methylphthalsäure (22o)Summenformel: C₂₃H₁₈N₂O₆

Molmasse: 418,40 g/mol

500 mg (1,05 mmol) Diethyl-4-(4-benzamidobenzamido)-5-methylphthalat (22n) wurden in 25 mL THF suspendiert. Es wurden 352 mg (8,40 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 20 mL Wasser zugegeben, für 3 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b. Das Rohprodukt wurde im TS getrocknet.

Ausbeute: 98,7 % (435 mg) (cremefarbener Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 100,0 % bei 3,35 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,360 (Isopr/NH₃/Tol 4:3:1; 254 nm)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 289 nm (HCOOH/MeOH)**Wassergehalt (aus CHN):** 4 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	66,03	4,34	6,70	9,86
Berechnet (inkl. H ₂ O):	56,32	5,34	5,71	9,86
Gefunden:	56,16	5,33	5,66	9,92

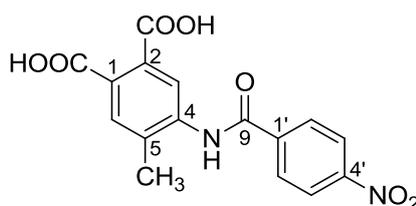
ESI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

 417,1/417,1 [M-H]⁻
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AX-System	7,78	(1H; s; H3; A)
	7,62	(1H; m; H6; X)
AA'BB'-System	8,01	(2H; m; H3'/H5'; BB')
	8,01	(2H; m; H2'/H6'; AA')
AA'XX'Y-System	8,01	(2H; m; H2''/H6''; AA')
	7,56	(2H; pt; H3''/H5''; XX')
	7,62	(1H; m; H4''; Y)
		³ J _{XY} = ³ J _{YX} = 7,4
-HNCO-	10,61	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,04	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,34	(3H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,8	C2	131,1	C3	128,2	C4	139,0
C5	136,4	C6	130,4	C7/C7'	168,6/168,8	C8	18,3
C9/C9'	165,3/166,3	C1'	129,1	C2'/C6'	129,0	C3'/C5'	119,9
C4'	142,8	C1''	135,0	C2''/C6''	128,2	C3''/C5''	128,8
C4''	132,2						

4-Methyl-5-(4-nitrobenzamido)phthalsäure (22p)

 Summenformel: C₁₆H₁₂N₂O₇

Molmasse: 344,28 g/mol

300 mg (0,75 mmol) Diethyl-4-methyl-5-(4-nitrobenzamido)phthalat (22d) wurden in 15 mL THF suspendiert. Es wurden 252 mg (6,00 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 20 mL Wasser zugegeben, für 6 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. THF wurde am Rotationsverdampfer entfernt, anschließend wurde das Filtrat mittels 1 N Salzsäure auf pH = 1 eingestellt. Es wurde laut AAV 5b zentrifugiert, der NS abgefrittet, mit verd. Salzsäure gewaschen und im TS getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Wasser/Ethanol 2:1 umkristallisiert und im TS erneut getrocknet.

Ausbeute: 53,9 % (139 mg) (hellgelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 96,3 % bei 2,35 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,30 (Isopr/NH₃/Tol 4:3:1; 254 nm)

UV-Spektrum (λ_{max}): 264 nm (H₂O/MeOH)

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	61,14	4,49	8,91	6,86
Gefunden:	60,97	4,73	9,01	6,77

ESI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z
313,1/313,0 [M-H]⁻

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AX-System	7,73	(1H; m; H3; A)
	7,56	(1H; s; H6; X)

AA'BB'-System	7,73	(2H; m; H2'/H6'; AA')
	6,62	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6

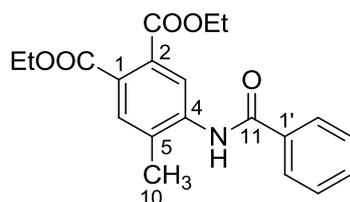
-HNCO- 9,52 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-CH₃ 2,30 (3H; t)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	129,4	C2	131,1	C3	125,6	C4	139,6
C5	135,7	C6	130,9	C7/C7'	168,8/163,8	C8	18,2
C9	165,6	C1'	120,7	C2'/C6'	129,9	C3'/C5'	113,0
C4'	152,6						

Diethyl-4-benzamido-5-methylphthalat (22r)



Summenformel: C₂₀H₂₁NO₅

Molmasse: 355,38 g/mol

1,00 g (3,98 mmol) Diethyl-4-amino-5-methylphthalat (22c) wurden in 20 mL abs. Toluol suspendiert, mit 1,1 mL (7,96 mmol) Triethylamin versetzt und bis zum Reflux erhitzt. In der Siedehitze wurden 694 µL (5,97 mmol) Benzoylchlorid in ca. 15 mL abs. Toluol zugetropft. Anschließend wurde für 5 h refluxiert und über Nacht bei RT nachgerührt. Das entstandene Salz wurde abgefrittet. Das Produkt, das nach Zugabe von etwas Ether mit Petrolether ausgefällt wurde, wurde im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 70,1 % (992 mg) (cremefarbener Feststoff)

Reinheit (HPLC): 98,5 % bei 4,30 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,66 (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 247 nm (MeOH/H₂O)

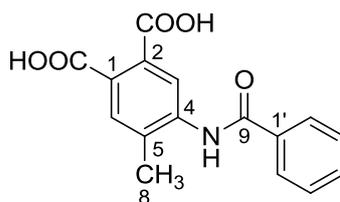
ESI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z
354,1/354,1 [M-H]⁻

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AX-System	7,83	(1H; s; H3; A)
	7,65	(1H; s; H6; X)
AA'XX'Y-System	8,00	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	7,63	(1H; t; H4'; Y)
	7,55	(2H; pt; H3'/H5'; XX')
		³ J _{AX} = ³ J _{XA} = 7,4 ³ J _{XY} = ³ J _{YX} = 7,5
-HNCO-	10,12	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,28	(4H; m; H8/H8')
-CH ₃	1,29	(6H; m; H9/H9')
-CH ₃	2,35	(3H; t)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	129,1	C2	134,4	C3	126,2	C4	139,5
C5	137,2	C6	129,9	C7/C7'	166,8/167,1	C8/C8'	61,6/61,7
C9/C9'	14,3	C10	18,2	C11	165,9	C1'	132,3
C2'/C6'	128,2	C3'/C5'	128,9	C4'	131,2		

4-Benzamido-5-methylphthalsäure (22s)Summenformel: C₁₆H₁₃NO₅

Molmasse: 299,28 g/mol

400 mg (1,13 mmol) Diethyl-4-benzamido-5-methylphthalat (22r) wurden in 15 mL THF suspendiert. Es wurden 379 mg (9,04 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 20 mL Wasser zugegeben, für 24 h bei RT gerührt. Das THF wurde am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt und die wenigen unlöslichen Bestandteile abgefrittet. Das Filtrat wurde dann mit 1 N Salzsäure auf pH = 1 eingestellt und der entstandene NS abgefrittet, mit verd. Salzsäure gewaschen und im Trockenschrank getrocknet.

Ausbeute: 92,9 % (313 mg) (cremefarbener Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 98,4 % bei 2,34 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,35 (Isopr/NH₃/Tol 4:3:1; 254 nm)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 243 nm (MeOH/H₂O)**Wassergehalt (aus CHN):** 0 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	64,21	4,38	4,68	13,72
Gefunden:	64,05	4,47	4,67	13,72

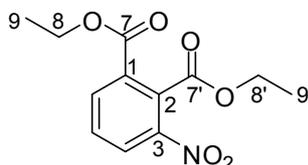
ESI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z298,1/298,0 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AX-System	7,76	(1H; s; H3; A)
	7,58	(1H; m; H6; X)
AA'XX'Y-System	8,00	(2H; s; H2'/H6'; AA')
	7,58	(1H; m; H4'; Y)
	7,58	(2H; m; H3'/H5'; XX')
-COOH	13,07	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	10,06	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,33	(3H; t)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	130,5	C2	134,5	C3	126,2	C4	138,8
C5	136,5	C6	130,9	C7/C7'	168,6/168,9	C8	18,2
C9	165,9	C1'	132,2	C2'/C6'	128,1	C3'/C5'	128,9
C4'	131,0						

Diethyl-3-nitrophthalat (23b)

 Summenformel: C₁₂H₁₃NO₆

Molmasse: 267,23 g/mol

10,00 g (47,36 mmol) 3-Nitrophthalsäure wurden in 50 mL Ethanol gelöst. Es wurden 5 mL konz. Schwefelsäure hinzugegeben. Es wurde für 8 h refluxiert und über Nacht bei RT nachgerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie in AAV 1 beschrieben.

Ausbeute: 7,1 % (901 mg) (oranger Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,8 % bei 5,89 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,62 (FM 1)

UV-Spektrum (λ_{max}): 218 nm (MeOH/H₂O)

Schmelzpunkt: 43°C

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

 267,1/267,0 [M]⁺⁺
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

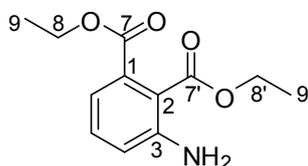
ABC-System	8,44	(1H; d; H4; A)
	8,32	(1H; dd; H6; C)
	7,90	(1H; t; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,2
	³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9	
	⁴ J _{AC} = ⁴ J _{CA} = 0,8	

 -CH₂- 4,35 (4H; m)

 -CH₃ 1,31 (6H; m)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	130,4	C2	128,9	C3	146,6	C4	129,6
C5	131,9	C6	135,9	C7/C7'	164,2/164,8	C8/C8'	62,6/62,6
C9/C9'	13,9/14,2						

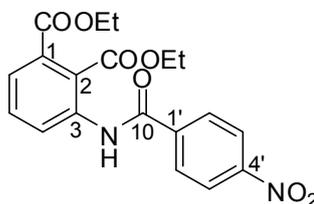
Diethyl-3-aminophthalat (23c)Summenformel: C₁₂H₁₅NO₄

Molmasse: 237,25 g/mol

2,59 g (9,69 mmol) Diethyl-3-nitrophthalat (23b) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 1,55 g (29,07 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 2,71 g (48,45 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 1 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 60,3 % (1,39 g) (orange Flüssigkeit)**Reinheit (HPLC):** 78,3 % bei 5,56 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,59 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 217; 337 nm (MeOH/H₂O)

Die Substanz wurde ohne ausführlichere Analytik weiter umgesetzt.

Diethyl-3-(4-nitrobenzamido)phthalat (23d)Summenformel: C₁₉H₁₈N₂O₇

Molmasse: 386,36 g/mol

1,20 g (4,21 mmol) Diethyl-3-aminophthalat (23c) wurden in 50 mL abs. Toluol suspendiert, dann wurden 1,2 mL (8,42 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 1,17 g (6,32 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 8 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt. Das entstandene Salz wurde abgefrittet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde mit Ether digeriert, die unlöslichen Bestandteile abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

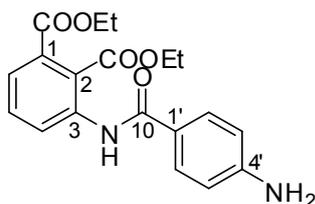
Ausbeute: 33,8 % (660 mg) (hellgelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 95,3 % bei 6,19 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,70 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 263 nm (H₂O/MeOH)**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**387,1/386,7 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	7,76	(1H; d; H4; A)
	7,69	(1H; m; H6; C)
	7,69	(1H; m; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,5
AA'BB'-System	8,40	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,15	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,8
-HNCO-	10,64	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,29	(2H; q)
	4,18	(2H; q)
-CH ₃	1,29	(3H; t)
	1,16	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	131,2	C2	127,0	C3	135,9	C4	130,7
C5	131,9	C6	129,3	C7/C7'	166,2/166,6	C8/C8'	61,6/61,9
C9/C9'	14,1/14,3	C10	164,7	C1'	139,9	C2'/C6'	129,5
C3'/C5'	124,1	C4'	149,8				

Diethyl-3-(4-aminobenzamido)phthalat (23e)

 Summenformel: C₁₉H₂₀N₂O₅

Molmasse: 356,37 g/mol

630 mg (1,63 mmol) Diethyl-3-(4-nitrobenzamido)phthalat (23d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 262 mg (4,89 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 455 mg (8,15 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 1 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 91,2 % (530 mg) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 98,9 % bei 5,89 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,40 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 216 nm; 298 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 109°C

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

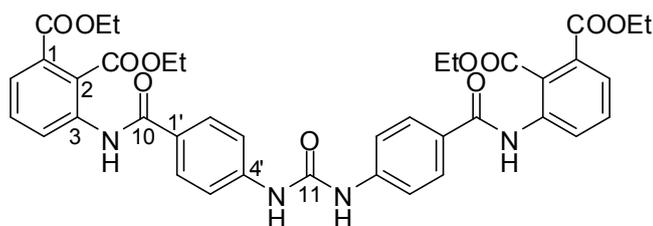
 379,1/379,3 [M+Na]⁺
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	7,96	(1H; d; H4; A)
	7,61	(1H; t; H5; B)
	7,51	(1H; d; H6; C)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8

AA'BB'-System	7,65	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,61	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,6$
-HNCO-	9,91	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,84	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,26	(2H; q)
	4,20	(2H; q)
-CH ₃	1,28	(3H; t)
	1,18	(3H; t)
		$^3J = 7,1$

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	132,7	C2	124,9	C3	137,8	C4	128,3
C5	131,3	C6	125,6	C7/C7'	166,7/167,1	C8/C8'	61,7/61,8
C9/C9'	14,0/14,2	C10	165,6	C1'	120,4	C2'	129,6
C3'	113,1	C4'	152,9				

Tetraethyl-3,3'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (23f)Summenformel: C₃₉H₃₈N₄O₁₁

Molmasse: 738,74 g/mol

300 mg (0,84 mmol) Diethyl-3-(4-aminobenzamido)phthalat (23e) wurden in 25 mL trock. Dichlormethan gelöst und mit 5 mL Triethylamin und 136 mg (0,84 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 3 d bei RT gerührt. Da laut HPLC noch größere Mengen Amin vorhanden, wurden weitere 68 mg CDI zugegeben und weiter für 7 d gerührt. Nach weiteren 5 bzw. 2 d wurden erneut 68 mg CDI zugesetzt, bevor die Reaktion abgebrochen wurde und das LM am Rotationsverdampfer entfernt wurde. Der Rückstand wurde in ca. 50 mL 10 %iger Zitronensäurelösung aufgenommen, für 24 h gerührt, abgefrittet, mit Wasser neutral gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert und im TS getrocknet.

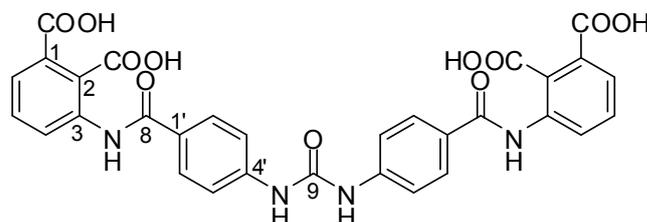
Ausbeute: 45,0 % (140 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 97,7 % bei 9,32 min (Meth. 3)**DC:** R_f = 0,17 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 241 nm; 303 nm (HCOOH/ACN)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**761,3/761,2 [M+Na]⁺; 777,3/777,2 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	7,86	(1H; d; H ₄ ; A)
	7,63	(1H; m; H ₅ ; B)
	7,63	(1H; m; H ₆ ; C)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8
AA'BB'-System	7,91	(2H; d; H ₃ '/H ₅ '; BB')
	7,63	(2H; m; H ₂ '/H ₆ '; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	10,20	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCOHN-	9,18	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,28	(2H; q)
	4,19	(2H; q)
-CH ₃	1,30	(3H; t)
	1,17	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	131,3	C2	127,4	C3	137,0	C4	129,6
C5	132,3	C6	125,9	C7/C7'	166,5/166,9	C8/C8'	61,6/61,8
C9/C9'	14,1/14,3	C10	165,4	C11	152,4	C1'	127,6
C2'/C6'	129,1	C3'/C5'	117,9	C4'	143,3		

3,3'-((4,4'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalsäure (23g)

 Summenformel: C₃₁H₂₂N₄O₁₁

Molmasse: 626,53 g/mol

120 mg (0,16 mmol) Tetraethyl-3,3'-((4,4'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (23f) wurden in 20 mL Ethanol/Wasser 3:1 gelöst. Es wurden 81 mg (1,92 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für 6 h leicht erhitzt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Der Ethanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es wurde laut AAV 5a aufgearbeitet.

Ausbeute: 73,7 % (75 mg) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 96,9 % bei 6,59 min (Meth. 3)

DC: R_f = 0,31 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 239 nm; 302 nm (HCOOH/ACN)

Wassergehalt (aus CHN): 0,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	59,43	3,54	8,94	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	58,59	3,65	8,82	6,65
Gefunden:	58,35	3,99	8,60	6,78

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

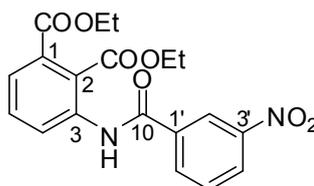
 625,1/625,0 [M-H]⁻; 647,1/647,0 [M-2H+Na]⁻

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	8,04	(1H; d; H4; A)
	7,57	(1H; m; H5; B)
	7,57	(1H; m; H6; C)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9	
AA'BB'-System	7,91	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,64	(2H; m; H2'/H6'; AA')
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7	
-HNCO-	10,34	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCOHN-	9,44	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	130,8	C2	126,9	C3	137,0	C4	127,5
C5	133,6	C6	125,3	C7/C7'	168,7/168,8	C8	165,1
C9	152,5	C1'	127,9	C2'/C6'	128,9	C3'/C5'	117,8
C4'	143,4						

Diethyl-3-(3-nitrobenzamido)phthalat (24d)Summenformel: C₁₉H₁₈N₂O₇

Molmasse: 386,36 g/mol

1,20 g (5,06 mmol) Diethyl-3-aminophthalat (23c) wurden in 100 mL abs. Toluol suspendiert, dann wurden 1,4 mL (10,12 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 1,41 g (7,59 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 8 h refluxiert bis kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt. Da nur Salz ausfiel wurde dementsprechend laut AAV 2 aufgearbeitet.

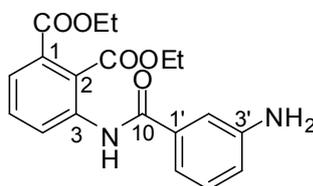
Ausbeute: 60,4 % (1,18 g) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 93,2 % bei 6,06 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,41 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 218 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 159°C**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**386,1/386,4 [M]⁺⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	8,36	(1H; d; H ₄ ; A)
	7,69	(1H; m; H ₆ ; C)
	7,69	(1H; m; H ₅ ; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9
ABCX-System	8,76	(1H; pt; H ₂ '; X)
	8,47	(1H; dd; H ₆ '; A)
	7,87	(1H; t; H ₅ '; B)
	7,76	(1H; d; H ₄ '; C)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,7
		⁴ J _{CX} = ⁴ J _{XC} = 1,7
-HNCO-	10,67	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,29	(2H; q)
	4,19	(2H; q)
-CH ₃	1,29	(3H; t)
	1,16	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	131,1	C2	127,1	C3	135,9	C4	129,6
C5	131,9	C6	126,9	C7/C7'	166,2/166,5	C8/C8'	61,6/61,9
C9/C9'	14,1/14,3	C10	164,3	C1'	135,7	C2'	122,7
C3'	148,2	C4'	130,8	C5'	130,9	C6'	134,4

Diethyl-3-(3-aminobenzamido)phthalat (24e)Summenformel: C₁₉H₂₀N₂O₅

Molmasse: 356,37 g/mol

700 mg (1,81 mmol) Diethyl-3-(3-nitrobenzamido)phthalat (24d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 290 mg (5,43 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 505 mg (9,05 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 3 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

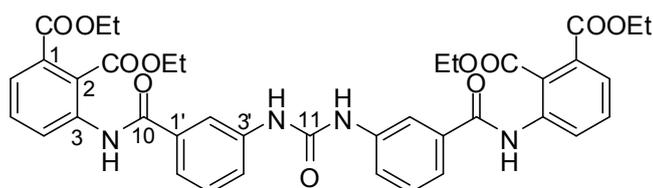
Ausbeute: 88,3 % (570 mg) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 95,1 % bei 6,08 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,32 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 221 nm; 306 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 101°C**EI-MS (berechnet/gefunden):** m/z356,1/356,4 [M]⁺⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	7,89	(1H; dd; H4; A)
	7,63	(1H; t; H5; B)
	7,57	(1H; dd; H6; C)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,6
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8
		⁴ J _{AC} = ⁴ J _{CA} = 0,8
ABCX-System	7,16	(1H; t; H5'; B)
	7,10	(1H; pt; H2'; X)
	7,04	(1H; d; H4'; C)
	6,77	(1H; dd; H6'; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,8
-HNCO-	10,17	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,36	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,27	(2H; q)
	4,19	(2H; q)
-CH ₃	1,29	(3H; t)
	1,18	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	132,5	C2	126,7	C3	137,1	C4	129,3
C5	131,3	C6	125,6	C7/C7'	166,6/167,0	C8/C8'	61,7/61,8
C9/C9'	14,2/14,3	C10	166,5	C1'	135,2	C2'	113,2
C3'	149,3	C4'	117,5	C5'	128,9	C6'	114,7

Tetraethyl-3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (24f)Summenformel: C₃₉H₃₈N₄O₁₁

Molmasse: 738,74 g/mol

300 mg (0,84 mmol) Diethyl-3-(3-aminobenzamido)phthalat (24e) wurden in 5 mL trock. THF gelöst und mit 3 Tr. Triethylamin und 68 mg (0,42 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 11 d bei RT gerührt. Da laut HPLC noch größere Mengen Amin vorhanden, wurden weitere 17 mg CDI zugegeben und weiter für 4 d gerührt, bevor die Reaktion abgebrochen wurde und das LM am Rotationsverdampfer entfernt wurde. Der Rückstand wurde in ca. 50 mL 5 %iger Weinsäurelösung aufgenommen, für 12 h gerührt, abgefrittet, mit Wasser neutral gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol/Wasser 3:1 umkristallisiert und im TS getrocknet.

Ausbeute: 49,2 % (153 mg) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 93,6 % bei 6,21 min (Meth. 3)**DC:** R_f = 0,33 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 260 nm (HCOOH/ACN)

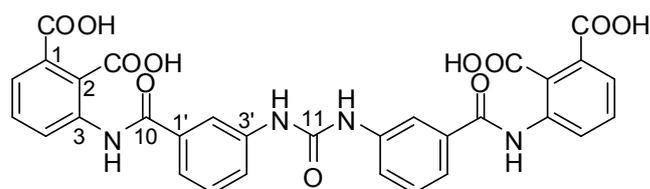
MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

 761,3/761,3 [M+Na]⁺; 777,3/777,2 [M+K]⁺
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	7,72	(1H; d; H4; A)
	7,64	(1H; m; H5; B)
	7,64	(1H; m; H6; C)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0	
ABCX-System	8,02	(1H; pt; H2'; X)
	7,86	(1H; dd; H6'; A)
	7,55	(1H; d; H4'; C)
	7,46	(1H; t; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8
	³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8	
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,2	
-HNCO-	10,28	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCOHN-	8,96	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,28	(2H; q)
	4,21	(2H; q)
-CH ₃	1,29	(3H; t)
	1,19	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	131,2	C2	127,7	C3	136,8	C4	129,5
C5	132,3	C6	126,1	C7/C7'	166,4/166,8	C8/C8'	61,7/61,8
C9/C9'	14,1/14,3	C10	166,1	C11	152,9	C1'	135,2
C2'	118,0	C3'	140,30	C4'	122,1	C5'	129,4
C6'	121,2						

3,3'-((3,3'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalsäure (24g)

 Summenformel: C₃₁H₂₂N₄O₁₁

Molmasse: 626,53 g/mol

100 mg (0,14 mmol) Tetraethyl-3,3'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))diphthalat (24f) wurden in 15 mL THF suspendiert. Es wurden 47 mg (1,12 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat gelöst in 4 mL Wasser zugeben und für 34 d bei RT gerührt. Dann wurde die Reaktion abgebrochen und laut AAV 5b aufgearbeitet.

Ausbeute: 57,8 % (49 mg) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 97,8 % bei 3,67 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,33 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 258 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 1,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	59,43	3,54	8,94	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	56,97	3,86	8,57	6,65
Gefunden:	57,27	3,91	8,50	6,74

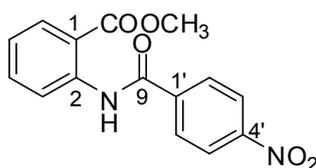
MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z625,1/625,0 [M-H]⁻; 647,1/647,0 [M-2H+Na]⁻**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABC-System	7,74	(1H; d; H4; A)
	7,58	(1H; m; H5; B)
	7,58	(1H; m; H6; C)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0	

ABCX-System	8,03	(1H; m; H2'; X)
	8,03	(1H; m; H6'; A)
	7,58	(1H; m; H4'; C)
	7,47	(1H; t; H5'; B)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9	
	³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9	

-HNCO- 10,41 (1H; s; D₂O-austauschbar)-HNCOHN- 9,08 (1H; s; D₂O-austauschbar)**¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]**

C1	130,4	C2	126,7	C3	136,3	C4	127,5
C5	133,1	C6	125,1	C7/C7'	168,1/168,2	C8	165,2
C9	152,4	C1'	134,7	C2'	117,5	C3'	139,9
C4'	121,6	C5'	129,0	C6'	120,4		

Methyl-2-(4-nitrobenzamido)benzoat (25d)Summenformel: C₁₅H₁₂N₂O₅

Molmasse: 300,27 g/mol

3,03 g (20,00 mmol) Methyl-2-aminobenzoat wurden in 50 mL Toluol gelöst, dann wurden 5,6 mL (40,00 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 4,64 g (25,00 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 200 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 7 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt und anschließend laut AAV 2 aufgearbeitet.

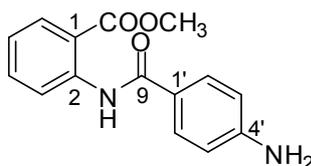
Ausbeute: 75,4 % (4,54 g) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 97,5 % bei 4,93 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,89 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 252; 309 nm (HCOOH/MeOH)**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**300,1/300,0 [M]⁺

^1H -500 MHz-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCD-System	8,40	(1H; d; H3; A)
	8,01	(1H; dd; H6; D)
	7,71	(1H; m; H4; B)
	7,31	(1H; m; H5; C)
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,3$
	$^3J_{CD} = ^3J_{DC} = 7,9$	
	$^4J_{BD} = ^4J_{DB} = 1,4$	
AA'BB'-System	8,44	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,19	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,9$
-HNCO-	11,58	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	3,88	(3H; s)

 ^{13}C -125 MHz-NMR Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm]

C1	119,1	C2	140,3	C3	122,2	C4	134,5
C5	124,6	C6	131,1	C7	168,1	C8	53,0
C9	163,7	C1'	139,6	C2'/C6'	129,1	C3'/C5'	124,5
C4'	149,9						

Methyl-2-(4-aminobenzamido)benzoat (25e)

 Summenformel: C₁₅H₁₄N₂O₃

Molmasse: 270,28 g/mol

3,00 g (10,00 mmol) Methyl-2-(4-nitrobenzamido)benzoat (25d) wurden in 200 mL DMF suspendiert mit einer Spatelspitze Pd/C 10 % versetzt und laut AAV 3a bei 4,0 bar reduziert. Nach 28 h wurde der Katalysator über Kieselgur abfiltriert und das LM am Rotationsverdampfer fast vollständig entfernt. Das Produkt wurde mit Wasser ausgefällt, abgefrittet und im TS getrocknet.

Ausbeute: 99,9 % (2,70 g) (cremefarbener Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,1 % bei 6,04 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,47 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 300 nm; 321 nm (H₂O/MeOH)

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

 270,1/270,0 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

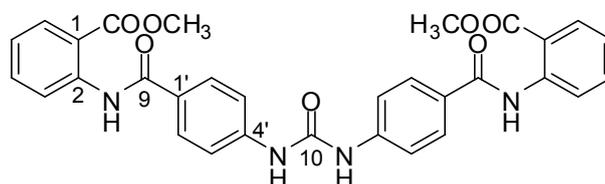
ABCD-System	8,66	(1H; dd; H3; A)
	7,99	(1H; dd; H6; D)
	7,62	(1H; ddd; H4; B)
	7,14	(1H; m; H5; C)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,3
	³ J _{CD} = ³ J _{DC} = 8,0	
	⁴ J _{AC} = ⁴ J _{CA} = 1,1	
	⁴ J _{BD} = ⁴ J _{DB} = 1,7	

AA'BB'-System	7,67	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,65	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4

-HNCO-	11,45	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,88	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	3,90	(3H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	115,6	C2	141,6	C3	120,2	C4	134,6
C5	122,4	C6	130,9	C7	168,5	C8	52,7
C9	164,8	C1'	120,5	C2'/C6'	129,0	C3'/C5'	113,1
C4'	152,9						

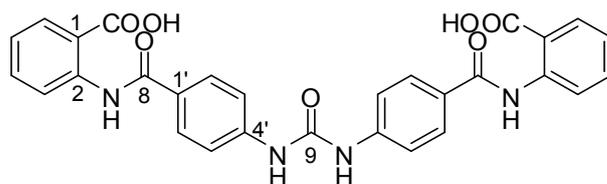
Dimethyl-2,2'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoat (25f)Summenformel: C₃₁H₂₆N₄O₇

Molmasse: 566,56 g/mol

400 mg (1,48 mmol) Methyl-2-(4-aminobenzamido)benzoat (25e) wurden in 25 mL trock. Dichlormethan gelöst und mit 5 mL Triethylamin und 240 mg (1,48 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 7 d bei RT gerührt. Die Reaktion wurde abgebrochen und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in ca. 100 mL 5%iger Weinsäurelösung aufgenommen, für 3 h gerührt, abgefrittet, mit Wasser neutral gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit 50 mL Methanol digeriert, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 62,7 % (263 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 88,7 % bei 10,38 min (Meth. 3)**DC:** R_f = 0,00 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 301 nm; 319 nm (HCOOH/ACN)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden):** m/z567,2/567,0 [M+H]⁺

Die Substanz wurde ohne ausführlichere Analytik weiter umgesetzt.

2,2'-((4,4'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoeseäure (25g)Summenformel: C₂₉H₂₂N₄O₇

Molmasse: 538,51 g/mol

130 mg (0,23 mmol) Dimethyl-2,2'-((4,4'-(caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoat (25f) wurden in 50 mL Ethanol/Wasser 3:2 gelöst. Es wurden 116 mg (2,76 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für 3 h leicht erhitzt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Der Ethanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es wurde laut AAV 5a aufgearbeitet.

Ausbeute: 93,9 % (116 mg) (brauner Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 96,9 % bei 8,39 min (Meth. 3)**DC:** R_f = 0,48 (FM 5)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 242 nm; 301 nm (HCOOH/ACN)**Wassergehalt (aus CHN):** 3,5 mol

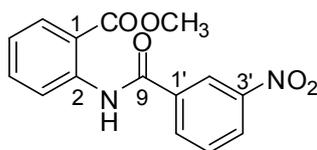
CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	64,68	4,12	10,40	6,22
Berechnet (inkl. H ₂ O):	57,90	4,86	9,31	6,22
Gefunden:	57,61	4,49	9,22	6,25

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z537,2/536,9 [M-H]⁻; 559,2/558,9 [M-2H+Na]⁻**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABCD-System	8,74	(1H; d; H3; A)
	8,07	(1H; dd; H6; D)
	7,68	(1H; m; H4; B)
	7,20	(1H; t; H5; C)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,3
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7
	³ J _{CD} = ³ J _{DC} = 7,8	
	⁴ J _{BD} = ⁴ J _{DB} = 1,3	
AA'BB'-System	7,93	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,68	(2H; m; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	12,14	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,72	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	116,6	C2	143,6	C3	120,1	C4	134,7
C5	123,0	C6	131,7	C7	170,5	C8	164,6
C9	152,5	C1'	127,9	C2'/C6'	128,6	C3'/C5'	118,0
C4'	141,8						

Methyl-2-(3-nitrobenzamido)benzoat (26d)Summenformel: C₁₅H₁₂N₂O₅

Molmasse: 300,27 g/mol

4,11 g (27,00 mmol) Methyl-2-aminobenzoat wurden in 50 mL Toluol gelöst, dann wurden 8,3 mL (60,00 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 6,60 g (40,00 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 7 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt und anschließend laut AAV 2 aufgearbeitet.

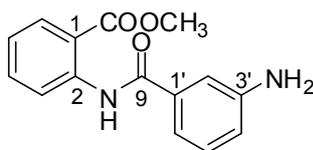
Ausbeute: 49,6 % (4,05 g) (hellgelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 100,0 % bei 5,01 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,89 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 261; 309 nm (HCOOH/MeOH)**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**300,1/300,0 [M]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]**

ABCD-System	8,36	(1H; m; H3; A)
	7,98	(1H; dd; H6; D)
	7,68	(1H; m; H4; B)
	7,29	(1H; ddd; H5; C)
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,4
		³ J _{CD} = ³ J _{DC} = 8,0
	⁴ J _{AC} = ⁴ J _{CA} = 1,2	
	⁴ J _{BD} = ⁴ J _{DB} = 1,4	

ABCX-System	8,72	(1H; pt; H2'; X)
	8,46	(1H; ddd; H6'; A)
	8,36	(1H; d; H4'; C)
	7,90	(1H; t; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,1
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 8,0
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1	
	⁴ J _{AC} = ⁴ J _{CA} = 1,0	

-HNCO- 11,53 (1H; s; D₂O-austauschbar)-CH₃ 3,87 (3H; s)**¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]**

C1	119,1	C2	139,3	C3	122,1	C4	133,4
C5	124,3	C6	130,9	C7	167,9	C8	52,7
C9	163,0	C1'	136,0	C2'	122,2	C3'	148,2
C4'	126,7	C5'	130,8	C6'	134,2		

Methyl-2-(3-aminobenzamido)benzoat (26e)Summenformel: C₁₅H₁₄N₂O₃

Molmasse: 270,28 g/mol

2,04 g (6,79 mmol) Methyl-2-(3-nitrobenzamido)benzoat (26d) wurden in 100 mL DMF gelöst mit einer Spatelspitze Pd/C 10 % versetzt und laut AAV 3a bei 4,0 bar reduziert. Nach 25 h wurde der Katalysator über Kieselgur abfiltriert und das LM am Rotationsverdampfer fast vollständig entfernt. Das Produkt wurde mit Wasser ausgefällt, abgefrittet und im TS getrocknet.

Ausbeute: 86,6 % (1,59 g) (brauner Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 96,8 % bei 5,41 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,45 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 236 nm; 312 nm (H₂O/MeOH)**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**270,1/270,0 [M]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

ABCD-System	8,64	(1H; d; H3; A)
	8,02	(1H; dd; H6; D)
	7,68	(1H; m; H4; B)
	7,22	(1H; t; H5; C)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,3
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7
		³ J _{CD} = ³ J _{DC} = 7,9
	⁴ J _{BD} = ⁴ J _{DB} = 1,4	

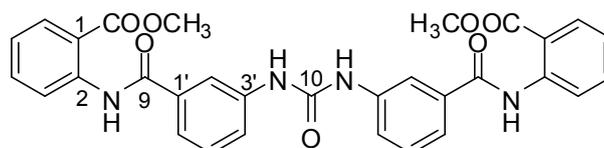
ABCX-System	7,22	(1H; t; H5'; B)
	7,17	(1H; pt; H2'; X)
	7,07	(1H; d; H4'; C)
	6,81	(1H; dd; H6'; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8
	³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7	
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,9	

-HNCO-	11,59	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,46	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	3,91	(3H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	113,9	C2	141,1	C3	120,8	C4	134,8
C5	123,4	C6	131,1	C7	168,5	C8	53,0
C9	165,9	C1'	135,6	C2'	112,9	C3'	149,7
C4'	117,8	C5'	129,7	C6'	116,6		

Dimethyl-2,2'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoat (26f)



Summenformel: $C_{31}H_{26}N_4O_7$

Molmasse: 566,56 g/mol

1,00 g (3,70 mmol) Methyl-2-(3-aminobenzamido)benzoat (26e) wurden in 50 mL trock. Aceton gelöst und mit 1,0 mL (7,40 mmol) Triethylamin versetzt. Mittels Kältemischung wurde auf ca. -10°C gekühlt, dann wurde 1,0 mL (2,00 mmol) 20 %ige toluenische Phosgenlösung zugetropft. Nach 1,5 h Rühren in der Kälte wurden weitere 0,5 mL (3,7 mmol) Triethylamin und 0,5 mL (2,00 mmol) Phosgenlösung zugegeben, da laut DC noch Amin vorhanden war. Nach weiteren 2 h in der Kälte wurde über Nacht bei RT gerührt und anschließend für 2 h refluxiert. Der entstandene NS wurde abgefrittet, mit Aceton und Wasser gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 34,3 % (360 mg) (grauer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,7 % bei 6,33 min (Meth. 3)

DC: $R_f = 0,67$ (FM 4)

UV-Spektrum (λ_{max}): 214 nm; 237 nm; 263 nm; 309 nm ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

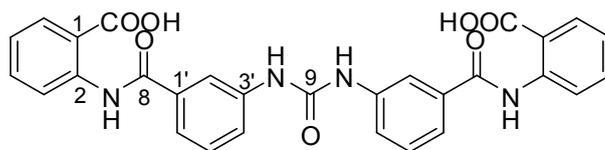
589,2/589,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 605,2/605,1 $[\text{M}+\text{K}]^+$

^1H -500 MHz-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABCD-System	8,04	(1H; d; H3; A)
	7,76	(1H; d; H6; D)
	7,54	(1H; dt; H4; B)
	7,26	(1H; dt; H5; C)
		$^3J_{\text{AB}} = ^3J_{\text{BA}} = 7,9$
		$^3J_{\text{BC}} = ^3J_{\text{CB}} = 7,9$
		$^3J_{\text{CD}} = ^3J_{\text{DC}} = 8,0$
	$^4J_{\text{AC}} = ^4J_{\text{CA}} = 2,6$	
	$^4J_{\text{BD}} = ^4J_{\text{DB}} = 2,6$	

ABCX-System	8,58	(1H; dd; H6'; A)
	8,11	(1H; pt; H2'; X)
	7,71	(1H; t; H5'; B)
	7,57	(1H; d; H4'; C)
		$^3J_{\text{AB}} = ^3J_{\text{BA}} = 7,7$
	$^3J_{\text{BC}} = ^3J_{\text{CB}} = 7,3$	
	$^4J_{\text{AX}} = ^4J_{\text{XA}} = 1,9$	

-HNCO-	11,60	(1H; s; D_2O -austauschbar)
-HNCONH-	9,07	(1H; s; D_2O -austauschbar)
- CH_3	3,91	(3H; s)

2,2'-((3,3'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoessäure (26g)Summenformel: C₂₉H₂₂N₄O₇

Molmasse: 538,51 g/mol

90 mg (0,16 mmol) Dimethyl-2,2'-((3,3'-(caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoat (26f) wurden in 50 mL Ethanol/Wasser 3:2 gelöst. Es wurden 81 mg (1,92 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für 3 h leicht erhitzt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Der Ethanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es wurde laut AAV 5a aufgearbeitet.

Ausbeute: 98,2 % (84 mg) (violetter Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 97,9 % bei 8,21 min (Meth. 3)**DC:** R_f = 0,53 (FM 5)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 244 nm; 264 nm; 309 nm (HCOOH/ACN)**Wassergehalt (aus CHN):** 4 mol

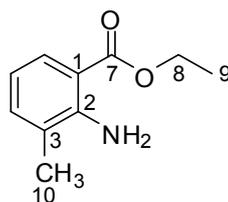
CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	64,68	4,12	10,40	6,22
Berechnet (inkl. H ₂ O):	57,05	4,95	9,18	6,22
Gefunden:	56,88	4,35	9,12	6,24

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z537,2/536,9 [M-H]⁻; 559,2/558,9 [M-2H+Na]⁻**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABCD-System	8,74	(1H; d; H3; A)
	8,08	(1H; d; H6; D)
	7,69	(1H; t; H4; B)
	7,23	(1H; t; H5; C)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,1
	³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7	
	³ J _{CD} = ³ J _{DC} = 7,7	
ABCX-System	8,14	(1H; pt; H2'; X)
	7,73	(1H; d; H4'; C)
	7,54	(1H; m; H6'; A)
	7,54	(1H; m; H5'; B)
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9

-HNCO- 12,19 (1H; s; D₂O-austauschbar)-HNCONH- 9,37 (1H; s; D₂O-austauschbar)**¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]**

C1	116,8	C2	141,5	C3	120,3	C4	134,7
C5	123,3	C6	131,7	C7	170,4	C8	165,1
C9	153,0	C1'	135,7	C2'	117,5	C3'	140,8
C4'	122,2	C5'	129,8	C6'	120,4		

Ethyl-2-amino-3-methylbenzoat (27c)Summenformel: C₁₀H₁₃NO₂

Molmasse: 179,22 g/mol

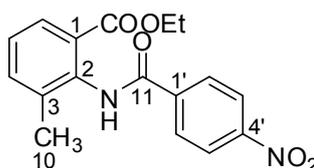
1,00 g (6,62 mmol) 2-Amino-3-methylbenzoesäure wurden in 50 mL abs. Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von 5 mL konz. Schwefelsäure wurde für insgesamt 14,5 h refluxiert, über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 59,0 % (700 mg) (brauner Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 95,3 % bei 5,97 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,68 (FM 1)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 215 nm; 242 nm; 334 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 60°C**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**179,1/179,0 [M]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	7,63	(1H; d; H6; C)
	7,18	(1H; d; H4; A)
	6,49	(1H; t; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,4
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,6
-CH ₃	2,11	(3H; s)
-CH ₂ -	4,25	(4H; q; H8)
-CH ₃	1,30	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	109,2	C2	150,0	C3	128,9	C4	135,0
C5	114,9	C6	123,6	C7	168,3	C8	60,2
C9	14,6	C10	14,9				

Ethyl-3-methyl-2-(4-nitrobenzamido)benzoat (27d)Summenformel: C₁₇H₁₆N₂O₅

Molmasse: 328,32 g/mol

1,5 g (8,37 mmol) Ethyl-2-amino-3-methylbenzoat (27c) wurden in 100 mL abs. Toluol gelöst, dann wurden 2,3 mL (16,74 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 2,35 g (12,66 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 8 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht

bei RT weiter gerührt. Da nur Salz ausfiel wurde dementsprechend laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 32,39 % (890 mg) (hellgelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,6 % bei 5,24 min (Meth. 1)

DC: $R_f = 0,73$ (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 262 nm (H₂O/MeOH)

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z 328, 1/328,0 [M]⁺

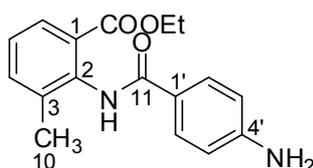
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	7,69	(1H; d; H6; C)
	7,56	(1H; d; H4; A)
	7,36	(1H; t; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,6 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,6
AA'BB'-System	8,40	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,21	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	10,34	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,29	(3H; s)
-CH ₂ -	4,16	(2H; q)
-CH ₃	1,12	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,1	C2	136,8	C3	135,3	C4	134,5
C5	128,3	C6	129,1	C7	166,5	C8	61,0
C9	14,3	C10	18,3	C11	164,2	C1'	140,4
C2'/C6'	129,5	C3'/C5'	124,1	C4'	149,6		

Ethyl-2-(4-aminobenzamido)-3-methylbenzoat (27e)



Summenformel: C₁₇H₁₈N₂O₃

Molmasse: 298,34 g/mol

750 mg (2,30 mmol) Ethyl-3-methyl-2-(4-nitrobenzamido)benzoat (27d) wurden in ca. 70 mL DMF gelöst. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze Palladium (10 %)/Kohle versetzt und anschließend für 2 d in einer Druckglasflasche bei RT und unter kräftigem Rühren hydriert. Nach Beendigung wurde der Katalysator abfiltriert und das überschüssige DMF unter reduziertem Druck bei 60°C abgezogen. Das Produkt wurde durch Zugabe von Wasser ausgefällt und abgenutscht. Der Niederschlag wurde im Trockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 57,2 % (390 mg) (grauer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 94,4 % bei 4,91 min (Meth. 1)

DC: $R_f = 0,31$ (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 291 nm (H₂O/MeOH)

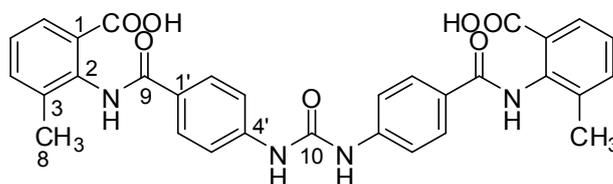
Schmelzpunkt: 126°C

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	7,64	(1H; m; H6; C)
	7,52	(1H; d; H4; A)
	7,31	(1H; t; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,6 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7
AA'BB'-System	7,97	(2H; d; H3'/H5';BB')
	7,64	(2H; m; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{AB} = 8,5
-HNCO-	9,88	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,13	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,28	(3H; s)
-CH ₂ -	4,14	(2H; q)
-CH ₃	1,10	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	117,8	C2	136,7	C3	136,2	C4	134,3
C5	127,9	C6	128,1	C7	166,8	C8	60,9
C9	14,3	C10	18,5	C11	165,1	C12	152,5
C1'	129,1	C2'/C6'	129,1	C3'/C5'	117,8	C4'	143,0

2,2'-((4,4'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3-methylbenzoesäure) (27g)

 Summenformel: C₃₁H₂₆N₄O₇

Molmasse: 566,56 g/mol

Zu einer Suspension von 130 mg (0,21 mmol) Diethyl-2,2'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3-methylbenzoat) (27f) in 30 mL Ethanol wurden 106 mg (2,53 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 20 mL Wasser gegeben. Es wurde für 3 d bei RT gerührt. Da noch Ester nachzuweisen war, wurden weitere 53 mg (1,26 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und weiter für 4 d bei RT gerührt. Dann wurde die Reaktion abgebrochen und laut AAV 5a aufgearbeitet.

Ausbeute: 93,0 % (110 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 96,7 % bei 7,15 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,48 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 240 nm; 299 nm (H₂O/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 3,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	65,72	4,63	9,89	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	59,14	5,28	8,90	6,65
Gefunden:	59,15	5,42	8,85	6,68

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z
587,2/587,1 [M-2H+Na]⁻

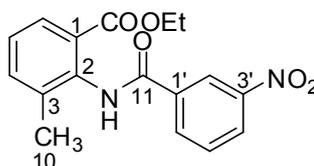
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	7,69	(1H; d; H6; C)
	7,49	(1H; d; H4; A)
	7,29	(1H; t; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,6 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,6
AA'BB'-System	7,96	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,62	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
-COOH	12,81	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCO-	9,93	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,72	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,26	(3H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	117,5	C2	136,7	C3	129,2	C4	134,1
C5	126,2	C6	127,9	C7	168,4	C8	18,6
C9	165,0	C10	152,7	C1'	128,2	C2'/C6'	129,1
C3'/C5'	117,5	C4'	143,1				

Ethyl-3-methyl-2-(3-nitrobenzamido)benzoat (28d)



Summenformel: C₁₇H₁₆N₂O₅

Molmasse: 328,32 g/mol

650 mg (3,63 mmol) Ethyl-2-amino-3-methylbenzoat (27c) wurden in 50 mL Toluol gelöst, dann wurden 1,0 mL (7,26 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 1,01 g (5,45 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid in 60 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 8 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt. Da nur Salz ausfiel wurde dementsprechend laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 43,7 % (520 mg) (gelblicher Feststoff)

Reinheit (HPLC): 89,5 % bei 6,26 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,71 (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 239 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 120°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

328,1/328,4 [M]⁺

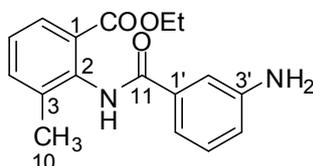
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	7,70	(1H; d; H ₆ ; C)
	7,56	(1H; d; H ₄ ; A)
	7,36	(1H; t; H ₅ ; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,5 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,6
ABCX-System	8,81	(1H; pt; H _{2'} ; X)
	8,47	(1H; dd; H _{6'} ; A)
	8,42	(1H; d; H _{4'} ; C)
	7,87	(1H; t; H _{5'} ; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,1 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,4
-HNCO-	10,39	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,29	(3H; s)
-CH ₂ -	4,16	(2H; q)
-CH ₃	1,11	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	130,7	C2	136,9	C3	136,1	C4	134,5
C5	126,6	C6	128,3	C7	166,5	C8	61,0
C9	14,3	C10	18,3	C11	163,8	C1'	135,4
C2'	122,7	C3'	149,2	C4'	129,1	C5'	127,6
C6'	134,4						

Ethyl-2-(3-aminobenzamido)-3-methylbenzoat (28e)



Summenformel: C₁₇H₁₈N₂O₃

Molmasse: 298,34 g/mol

500 mg (1,52 mmol) Ethyl-3-methyl-2-(3-nitrobenzamido)benzoat (28d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 244 mg (4,56 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 424 mg (7,60 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 1,5 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 85,8 % (390 mg) (gelbes Öl)

Reinheit (HPLC): 97,2 % bei 5,55 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,32 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 214 nm; 292 nm (H₂O/MeOH)

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

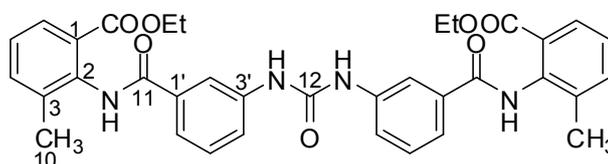
321,1/321,3 [M+Na]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	7,63	(1H; d; H6; C)
	7,50	(1H; d; H4; A)
	7,29	(1H; t; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,6 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7
ABCX-System	7,15	(1H; m; H5'; B)
	7,15	(1H; m; H2'; X)
	7,15	(1H; m; H4'; C)
	6,74	(1H; m; H6'; A)
-HNCO-	9,78	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,29	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,26	(3H; s)
-CH ₂ -	4,15	(2H; q)
-CH ₃	1,13	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	129,1	C2	136,6	C3	136,2	C4	134,3
C5	126,3	C6	128,0	C7	166,8	C8	60,9
C9	14,3	C10	18,5	C11	166,3	C1'	135,6
C2'	113,5	C3'	149,1	C4'	126,3	C5'	129,0
C6'	115,0						

Diethyl-2,2'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3-methylbenzoat) (28f)Summenformel: C₃₅H₃₄N₄O₇

Molmasse: 622,67 g/mol

370 mg (1,24 mmol) Ethyl-2-(3-aminobenzamido)-3-methylbenzoat (28e) wurden in 15 mL trock. Dichlormethan gelöst und mit 3 Tr. Triethylamin und 201 mg (1,24 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 3 d bei RT gerührt, dann wurde die Reaktion abgebrochen und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, digeriert, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

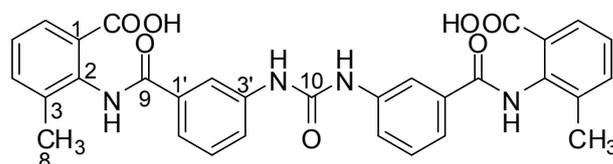
Ausbeute: 35,7 % (138 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,1 % bei 6,31 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,28 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 234 nm (H₂O/MeOH)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**645,2/645,2 [M+Na]⁺; 661,2/661,2 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABC-System	7,63	(1H; d; H ₆ ; C)
	7,53	(1H; d; H ₄ ; A)
	7,32	(1H; t; H ₅ ; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,5
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,6
ABCX-System	8,00	(1H; pt; H ₂ '; X)
	7,74	(1H; d; H ₄ '; C)
	7,66	(1H; d; H ₆ '; A)
	7,45	(1H; t; H ₅ '; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,7
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8
-HNCO-	9,99	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	8,95	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,28	(3H; s)
-CH ₂ -	4,16	(2H; q)
-CH ₃	1,13	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	129,1	C2	136,7	C3	136,0	C4	134,3
C5	126,6	C6	128,1	C7	166,7	C8	60,9
C9	14,3	C10	18,4	C11	165,7	C12	152,9
C1'	135,5	C2'	118,1	C3'	140,2	C4'	121,7
C5'	129,2	C6'	121,3				

2,2'-((3,3'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3-methylbenzoesäure) (28g)

 Summenformel: C₃₁H₂₆N₄O₇

Molmasse: 566,56 g/mol

100 mg (0,16 mmol) Diethyl-2,2'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3-methylbenzoat) (28f) wurden in 40 mL Ethanol/Wasser 1:1 gelöst. Es wurden 81 mg (1,92 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für insgesamt 2 h leicht erhitzt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5a.

Ausbeute: 82,4 % (75 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 93,5 % bei 4,17 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,46 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 254 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 1,0 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	65,72	4,63	9,89	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	63,69	4,83	9,58	6,65
Gefunden:	63,70	4,93	9,55	6,67

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z565,2/565,1 [M-H]⁻; 587,2/587,1 [M-2H+Na]⁻; 603,2/603,0 [M-2H+K]⁻**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

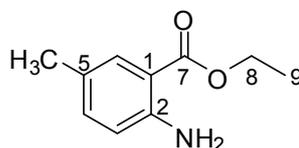
ABC-System	7,62	(1H; d; H6; C)
	7,50	(1H; d; H4; A)
	7,30	(1H; t; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,6 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7

ABCX-System	8,01	(1H; pt; H2'; X)
	7,71	(1H; m; H4'; C)
	7,71	(1H; m; H6'; A)
	7,45	(1H; t; H5'; B)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9	

-HNCO-	10,01	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,00	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,26	(3H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	129,2	C2	136,7	C3	136,4	C4	134,2
C5	126,4	C6	128,3	C7	168,3	C8	18,5
C9	165,6	C10	152,9	C1'	135,7	C2'	118,1
C3'	140,2	C4'	121,6	C5'	129,2	C6'	121,3

Ethyl-2-amino-5-methylbenzoat (29c)Summenformel: C₁₀H₁₃NO₂

Molmasse: 179,22 g/mol

1,50 g (9,92 mmol) 2-Amino-5-methylbenzoesäure wurden in 100 mL abs. Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von 4,5 mL konz. Schwefelsäure wurde für insgesamt 13 h refluxiert, über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 75,9 % (1,35 g) (brauner ölicher Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 92,8 % bei 5,41 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,61 (FM 1)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 252 nm; 341 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 33°C**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**180,1/179,8 [M+H]⁺

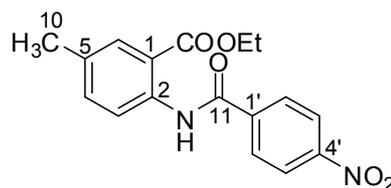
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,63	(1H; s; H6; X)
	7,18	(1H; d; H3; B)
	6,49	(1H; dd; H4; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,0
-NH ₂	6,43	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,15	(3H; s)
-CH ₂ -	4,24	(4H; q; H8)
-CH ₃	1,30	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	109,3	C2	149,5	C3	117,2	C4	135,5
C5	123,6	C6	130,4	C7	167,8	C8	60,1
C9	14,6	C10	20,2				

Ethyl-5-methyl-2-(4-nitrobenzamido)benzoat (29d)



Summenformel: C₁₇H₁₆N₂O₅

Molmasse: 328,32 g/mol

1,20 g (6,70 mmol) Ethyl-2-amino-5-methylbenzoat (29c) wurden in 80 mL abs. Toluol gelöst, dann wurden 1,9 mL (13,40 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 1,87 g (10,05 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 5 h refluxiert. Da noch Amin per DC nachzuweisen war, wurden weitere 0,5 mL (3,60 mmol) Triethylamin und 0,5 g (2,69 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 50 mL abs. Toluol zugegeben. Nach weiteren 6 h unter Reflux wurde über Nacht bei RT weiter gerührt. Da nur Salz ausfiel wurde dementsprechend laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 32,8 % (720 mg) (hellgelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 95,1 % bei 6,16 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,63 (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 231 nm; 250nm; 319 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 160°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

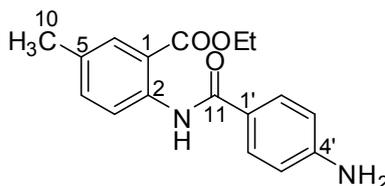
328,1/328,3 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,25	(1H; d; H3; B)
	7,81	(1H; d; H6; X)
	7,51	(1H; dd; H4; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,4
AA'BB'-System	8,42	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,17	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
-HNCO-	11,48	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,35	(3H; s)
-CH ₂ -	4,33	(2H; q)
-CH ₃	1,30	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	119,3	C2	137,2	C3	122,2	C4	133,9
C5	134,9	C6	131,1	C7	167,7	C8	61,7
C9	14,4	C10	20,7	C11	163,5	C1'	140,4
C2'/C6'	124,1	C3'/C5'	129,0	C4'	149,8		

Ethyl-2-(4-aminobenzamido)-5-methylbenzoat (29e)Summenformel: C₁₇H₁₈N₂O₃

Molmasse: 298,34 g/mol

500 mg (1,52 mmol) Ethyl-5-methyl-2-(4-nitrobenzamido)benzoat (29d) wurden in ca. 80 mL Ethylacetat gelöst. Die Lösung wurde mit einer Spatelspitze Palladium (10 %)/Kohle versetzt und anschließend für 22 h in einer Druckglasflasche bei RT und unter kräftigem Rühren hydriert. Nach Beendigung wurde der Katalysator abfiltriert und das LM am Rotationsverdampfer entfernt.

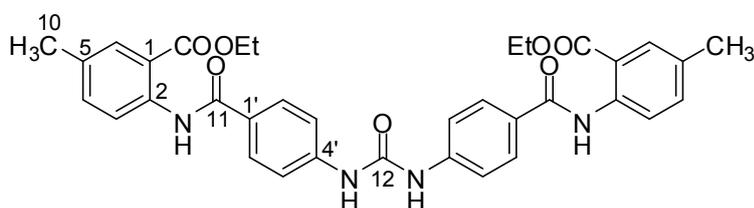
Ausbeute: 87,6 % (398 mg) (gelblicher Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 95,3 % bei 5,84 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,41 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 216 nm; 301 nm; 325 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 179°C**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**298,1/298,3 [M]⁺

^1H -500 MHz-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,54	(1H; d; H3; B)
	7,81	(1H; d; H6; X)
	7,45	(1H; dd; H4; A)
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,6$ $^4J_{AX} = ^4J_{XA} = 1,6$
AA'BB'-System	7,66	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,65	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,6$
-HNCO-	11,37	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,89	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,32	(3H; s)
-CH ₂ -	4,36	(2H; q)
-CH ₃	1,34	(3H; t)
		$^3J = 7,1$

 ^{13}C -125 MHz-NMR Spektrum (d_6 -DMSO): δ [ppm]

C1	116,1	C2	135,3	C3	120,6	C4	131,0
C5	131,7	C6	120,8	C7	168,2	C8	61,7
C9	14,4	C10	20,6	C11	164,9	C1'	139,5
C2'/C6'	129,1	C3'/C5'	113,3	C4'	153,0		

Diethyl-6,6'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3-methylbenzoat) (29f)

 Summenformel: C₃₅H₃₄N₄O₇

Molmasse: 622,67 g/mol

200 mg (0,67 mmol) Ethyl-2-(4-aminobenzamido)-5-methylbenzoat (29e) wurden in ca. 30 mL trockenem Aceton und 2,0 mL (14,39 mmol) Triethylamin gelöst. Es wurden 360 mg (1,21 mmol) Triphosgen zugegeben und dann für insgesamt 14,5 h auf 60°C erhitzt und im Anschluss bei RT über Nacht gerührt. Der entstandene NS wurde abgefrittet, mit Aceton und Wasser gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 67,1 % (140 mg) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 94,1 % bei 6,75 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,16 (FM 4)

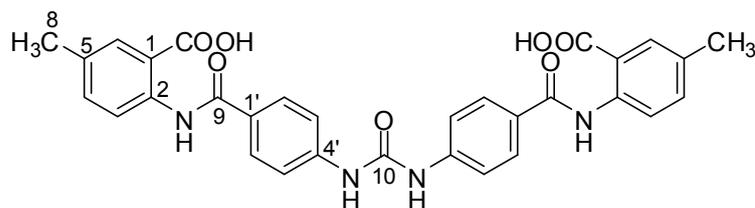
UV-Spektrum (λ_{max}): 303 nm (H₂O/MeOH)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

623,2/623,3 [M+H]⁺

Die Substanz wurde ohne ausführlichere Analytik weiter umgesetzt.

6,6'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3-methylbenzoesäure) (29g)



Summenformel: C₃₁H₂₆N₄O₇

Molmasse: 566,56 g/mol

100 mg (0,16 mmol) Diethyl-6,6'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3-methylbenzoat) (29f) wurden in 50 mL Ethanol/Wasser 3:2 gelöst. Es wurden 81 mg (1,92 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für 3 h leicht erhitzt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Der Ethanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es wurde laut AAV 5a aufgearbeitet.

Ausbeute: 82,4 % (75 mg) (dunkelgelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 94,5 % bei 5,29 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,42 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 303 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 3 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	65,72	4,63	9,89	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	60,00	5,20	9,03	6,65
Gefunden:	60,02	4,98	8,84	6,79

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

587,2/587,1 [M-2H+Na]⁻

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

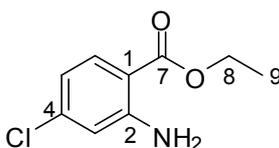
ABX-System 8,60 (1H; d; H4; B)
 8,00 (1H; m; H6; X)
 7,22 (1H; d; H3; B)
 ³J_{AB} = ³J_{BA} = 8,0

AA'BB'-System 8,00 (2H; m; H3'/H5'; BB')
 6,65 (2H; d; H2'/H6'; AA')
 ³J_{AB} = ³J_{BA} = 8,5

-COOH 14,44 (1H; s; D₂O-austauschbar)
 -HNCO- 11,37 (1H; s; D₂O-austauschbar)
 -NHCONH- 9,02 (1H; s; D₂O-austauschbar)
 -CH₃ 2,33 (3H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	119,0	C2	139,0	C3	124,2	C4	132,2
C5	130,5	C6	131,5	C7	172,2	C8	
C9	164,3	C10	153,6	C1'	128,4	C2'/C6'	128,3
C3'/C5'	118,1	C4'	144,4				

Ethyl-2-amino-4-chlorbenzoat (30c)Summenformel: C₉H₁₀ClNO₂

Molmasse: 199,63 g/mol

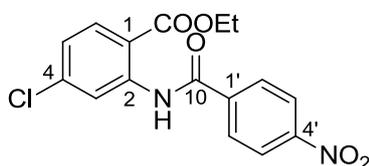
5,00 g (29,14 mmol) 2-Amino-4-chlorbenzoesäure wurden in 70 mL abs. Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von 7 mL konz. Schwefelsäure wurde für 9 h refluxiert, über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 51,4 % (2,99 g) (brauner Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 97,3 % bei 6,12 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,68 (FM 1)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 251nm; 336 nm (HCOOH/MeOH)**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**199,0/199,2 [M]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,70	(1H; d; H6; B)
	6,85	(1H; m; H3; X)
	6,55	(1H; dd; H5; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1
-NH ₂	6,85	(2H; m; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,25	(4H; q; H8)
-CH ₃	1,30	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	108,2	C2	152,6	C3	115,1	C4	138,9
C5	115,6	C6	132,9	C7	167,1	C8	60,5
C9	14,5						

Ethyl-4-chlor-2-(4-nitrobenzamido)benzoat (30d)Summenformel: C₁₆H₁₃ClN₂O₅

Molmasse: 348,74 g/mol

1,50 g (7,51 mmol) Ethyl-2-amino-4-chlorbenzoat (30c) wurden in 30 mL Toluol gelöst, dann wurden 2,1 mL (15,02 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 2,09 g (11,27 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 8 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt. Da nur Salz ausfiel wurde dementsprechend laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 48,1 % (1,26 g) (weißer Feststoff)
Reinheit (HPLC): 80,4 % bei 5,08 min (Meth. 1)
DC: $R_f = 0,08$ (FM 2)
UV-Spektrum (λ_{max}): 263 nm (H₂O/MeOH)

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

348,1/348,2 [M]⁺

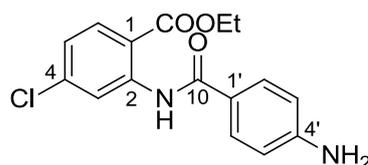
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ [ppm]

ABX-System	9,00	(1H; d; H3; X)
	8,06	(1H; d; H6; B)
	7,15	(1H; dd; H5; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,0
AA'BB'-System	8,38	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,20	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	12,37	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,44	(2H; q)
-CH ₃	1,45	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (CDCl₃): δ [ppm]

C1	113,8	C2	142,1	C3	120,4	C4	139,9
C5	123,6	C6	132,1	C7	168,3	C8	62,1
C9	14,2	C10	163,5	C1'	141,3	C2'/C6'	128,6
C3'/C5'	124,1	C4'	150,0				

Ethyl-2-(4-aminobenzamido)-4-chlorbenzoat (30e)



Summenformel: C₁₆H₁₅ClN₂O₃

Molmasse: 318,75 g/mol

800 mg (2,29 mmol) Ethyl-4-chlor-2-(4-nitrobenzamido)benzoat (30d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 367 mg (6,87 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 639 mg (11,45 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 2 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 68,4 % (500 mg) (hellbrauner Feststoff)
Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 6,55 min (Meth. 1)
DC: $R_f = 0,44$ (FM 3)
UV-Spektrum (λ_{max}): 234 nm; 260 nm (H₂O/MeOH)
Schmelzpunkt: 199°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

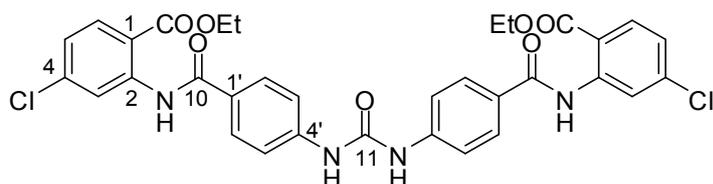
318,1/318,2 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,80	(1H; d; H3; X)
	8,01	(1H; d; H6; B)
	7,22	(1H; dd; H5; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,6
AA'BB'-System	7,67	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,66	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4
-HNCO-	11,58	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	6,00	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,37	(2H; q)
-CH ₃	1,34	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	114,5	C2	142,9	C3	119,6	C4	139,3
C5	122,5	C6	132,8	C7	167,6	C8	62,1
C9	14,3	C10	165,2	C1'	120,0	C2'/C6'	129,3
C3'/C5'	113,4	C4'	153,5				

Diethyl-2,2'-((4,4'-((carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-chlorbenzoat) (30f)Summenformel: C₃₃H₂₈Cl₂N₄O₇

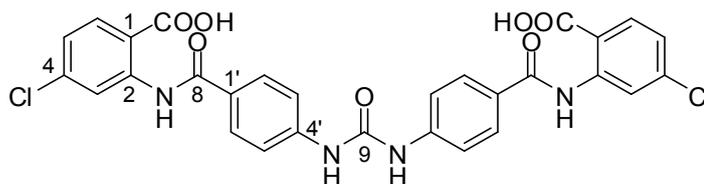
Molmasse: 663,50 g/mol

300 mg (0,94 mmol) Ethyl-2-(4-aminobenzamido)-4-chlorbenzoat (30e) wurden in 15 mL trock. Dichlormethan suspendiert und mit 3 Tr. Triethylamin und 152 mg (1,94 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 1 d bei RT gerührt. Da laut HPLC noch größere Mengen Amin vorhanden war, wurde das LM am Rotationsverdampfer entfernt und 15 mL trock. THF, sowie weitere 152 mg CDI zugegeben und weiter für 4 d gerührt, bevor erneut 152 mg CDI zugegeben wurde und die Reaktion nach weiteren 2 d abgebrochen wurde und das LM am Rotationsverdampfer entfernt wurde. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat digeriert, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 58,6 % (183 mg) (hellgrauer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 96,0 % bei 7,57 min (Meth. 3)**DC:** R_f = 0,15 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 303 nm; 319 nm (HCOOH/ACN)

Die Substanz wurde ohne ausführlichere Analytik weiter umgesetzt.

2,2'-((4,4'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-chlorobenzoensäure) (30g)



Summenformel: C₂₉H₂₀Cl₂N₄O₇

Molmasse: 607,40 g/mol

82 mg (0,12 mmol) Diethyl-2,2'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-chlorobenzoat) (30f) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 21 mg (0,48 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 4 mL Wasser zugegeben, für 1 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b.

Ausbeute: 93,6 % (71 mg) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 95,5 % bei 6,06 min (Meth. 3)

DC: R_f = 0,53 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 255 nm; 303 nm; 318 nm (HCOOH/ACN)

Wassergehalt (aus CHN): 3,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	57,34	3,32	9,22	6,22
Berechnet (inkl. H ₂ O):	51,95	4,06	8,36	6,22
Gefunden:	52,28	4,32	8,06	6,49

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

605,1/605,0 [M-H]⁻; 627,1/627,0 [M-2H+Na]⁻; 642,1/642,0 [M-2H+K]⁻

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

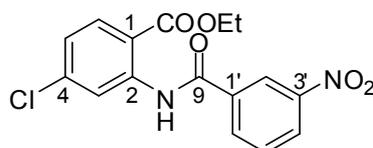
ABX-System
 8,84 (1H; d; H3; X)
 8,06 (1H; d; H6; B)
 7,27 (1H; dd; H5; A)
³J_{AB} = ³J_{BA} = 8,6
⁴J_{AX} = ⁴J_{XA} = 2,1

AA'BB'-System
 7,91 (2H; d; H3'/H5'; BB')
 7,69 (2H; d; H2'/H6'; AA')
³J_{AB} = ³J_{BA} = 8,8

-HNCO- 12,22 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-HNCONH- 9,75 (1H; s; D₂O-austauschbar)

Ethyl-4-chlor-2-(3-nitrobenzamido)benzoat (31d)



Summenformel: C₁₆H₁₃ClN₂O₅

Molmasse: 348,74 g/mol

1,40 g (7,01 mmol) Ethyl-2-amino-4-chlorbenzoat (30c) wurden in 30 mL Toluol gelöst, dann wurden 1,9 mL (14,02 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 1,95 g (10,52 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 8,5 h refluxiert bis kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt. Da nur Salz ausfiel wurde dementsprechend laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 57,7 % (1,41 g) (hellbrauner Feststoff)

Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 6,77 min (Meth. 1)

DC: $R_f = 0,79$ (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 239 nm; 308 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 139°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

348,1/348,1 [M]⁺

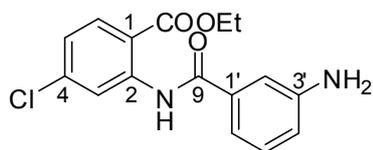
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,49	(1H; m; H3; X)
	8,01	(1H; d; H6; B)
	7,38	(1H; dd; H5; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,8
ABCX-System	8,73	(1H; pt; H2'; X)
	8,49	(1H; dd; H6'; A)
	8,36	(1H; d; H4'; C)
	7,93	(1H; t; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,7 ³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 8,0
-HNCO-	11,67	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,35	(2H; q)
-CH ₃	1,31	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	118,0	C2	140,7	C3	122,5	C4	138,8
C5	124,5	C6	132,8	C7	167,0	C8	62,1
C9	14,3	C10	163,4	C1'	135,7	C2'	121,6
C3'	148,4	C4'	127,3	C5'	131,2	C6'	133,7

Ethyl-2-(3-aminobenzamido)-4-chlorbenzoat (31e)



Summenformel: C₁₆H₁₅ClN₂O₃

Molmasse: 318,75 g/mol

800 mg (2,29 mmol) Ethyl-4-chlor-2-(3-nitrobenzamido)benzoat (31d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 367 mg (6,87 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 639 mg (11,45 mmol) Eisenpulver

hinzugegeben und für 1,5 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 76,6 % (560 mg) (hellbrauner Feststoff)

Reinheit (HPLC): 98,9 % bei 6,77 min (Meth. 1)

DC: $R_f = 0,42$ (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 237 nm; 311 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 156°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

318,1/318,2 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System

8,75	(1H; d; H3; X)
8,03	(1H; d; H6; B)
7,29	(1H; dd; H5; A)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1

ABCX-System

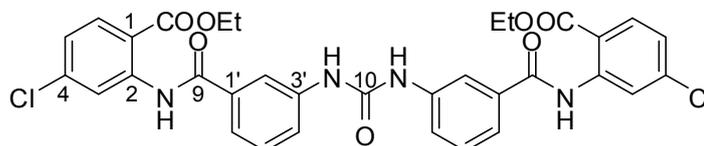
7,22	(1H; t; H5'; B)
7,16	(1H; pt; H2'; X)
7,05	(1H; d; H4'; C)
6,81	(1H; dd; H6'; A)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,7
	³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,6

-HNCO-	11,65	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,48	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,37	(2H; q)
-CH ₃	1,34	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	113,9	C2	142,2	C3	120,0	C4	139,2
C5	123,2	C6	132,8	C7	167,4	C8	62,1
C9	14,3	C10	166,1	C1'	135,1	C2'	112,8
C3'	149,8	C4'	118,0	C5'	129,8	C6'	115,3

Diethyl-2,2'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-chlorbenzoat) (31f)



Summenformel: C₃₃H₂₈Cl₂N₄O₇

Molmasse: 663,50 g/mol

200 mg (0,63 mmol) Ethyl-2-(3-aminobenzamido)-4-chlorbenzoat (31e) wurden in 10 mL trock. THF gelöst und mit 3 Tr. Triethylamin und 52 mg (0,32 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 13 d bei RT gerührt. Da laut HPLC noch größere Mengen Amin vorhanden war, wurden weitere 52 mg CDI zugegeben und weiter für 2 d gerührt, bevor die Reaktion abgebrochen wurde und laut AAV 4c aufgearbeitet wurde.

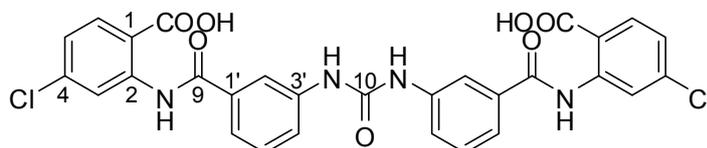
Ausbeute: 54,8 % (114 mg) (weißer Feststoff)
Reinheit (HPLC): 99,8 % bei 7,53 min (Meth. 3)
DC: $R_f = 0,55$ (FM 4)
UV-Spektrum (λ_{max}): 250 nm; 261 nm; 308 nm (HCOOH/ACN)
Wassergehalt (aus CHN): 1,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	57,35	3,32	9,22	6,22
Berechnet (inkl. H ₂ O):	54,90	3,65	8,83	6,22
Gefunden:	54,77	3,78	8,96	6,45

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z
 685,1/685,1 [M+Na]⁺; 701,1/701,1 [M+K]⁺

Die Substanz wurde ohne ausführlichere Analytik weiter umgesetzt.

2,2'-((3,3'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-chlorobenzoensäure) (31g)



Summenformel: C₂₉H₂₀Cl₂N₄O₇

Molmasse: 607,40 g/mol

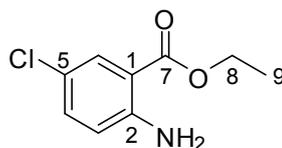
30 mg (0,05 mmol) Diethyl-2,2'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(4-chlorobenzoat) (31f) wurden in 40 mL Ethanol/Wasser 1:1 gelöst. Es wurden 50 mg (1,20 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für insgesamt 6 h leicht erhitzt. Da laut HPLC noch Ester vorhanden war, wurden weitere 25 mg CDI zugeben und für weitere 4,5 h erhitzt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5a.

Ausbeute: 72,8 % (20 mg) (gelber Feststoff)
Reinheit (HPLC): 95,8 % bei 5,41 min (Meth. 2)
DC: $R_f = 0,17$ (FM 5)
UV-Spektrum (λ_{max}): 248 nm; 306 nm (HCOOH/MeOH)

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z
 605,1/605,0 [M-H]⁻; 627,1/627,0 [M-2H+Na]⁻

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,60	(1H; s; H3; X)
	7,87	(1H; m; H6; B)
	7,02	(1H; s; H5; A)
ABCX-System	7,22	(1H; pt; H2'; X)
	7,48	(1H; pt; H4'; C)
	7,29	(1H; m; H5'; B)
	7,29	(1H; m; H6'; A)
-HNCO-	12,28	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,13	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

Ethyl-2-amino-5-chlorbenzoat (32c)Summenformel: C₉H₁₀ClNO₂

Molmasse: 199,63 g/mol

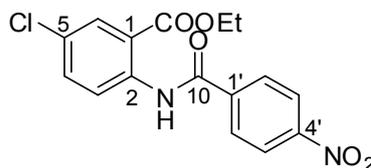
1,50 g (8,74 mmol) 2-Amino-5-chlorbenzoesäure wurden in 70 mL abs. Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von 7 mL konz. Schwefelsäure wurde für 9 h refluxiert, über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 68,8 % (1,20 g) (hellbrauner Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 97,6 % bei 6,12 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,66 (FM 1)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 254 nm; 349 nm (HCOOH/MeOH)**Schmelzpunkt:** 76°C**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**199,0/199,2 [M]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	7,64	(1H; d; H6; X)
	7,28	(1H; dd; H4; A)
	6,80	(1H; m; H3; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,9
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,6
-NH ₂	6,80	(2H; m; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,27	(4H; q; H8)
-CH ₃	1,30	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	110,0	C2	150,5	C3	118,0	C4	134,2
C5	118,9	C6	129,6	C7	166,7	C8	60,7
C9	14,5						

Ethyl-5-chlor-2-(4-nitrobenzamido)benzoat (32d)Summenformel: C₁₆H₁₃ClN₂O₅

Molmasse: 348,74 g/mol

600 mg (3,01 mmol) Ethyl-2-amino-5-chlorbenzoat (32c) wurden in 30 mL Toluol gelöst, dann wurden 0,8 mL (6,02 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 839 mg (4,52 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 50 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für

8 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt. Da nur Salz ausfiel wurde dementsprechend laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 48,1 % (1,26 g) (weißer Feststoff)
Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 6,75 min (Meth. 1)
DC: $R_f = 0,79$ (FM 2)
UV-Spektrum (λ_{max}): 248 nm; 292 nm (H₂O/MeOH)
Schmelzpunkt: 200°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

348,1/348,2 [M]⁺

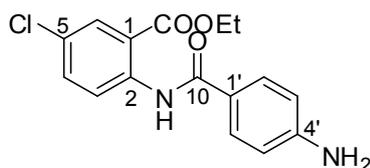
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,32	(1H; d; H3; B)
	7,95	(1H; d; H6; X)
	7,78	(1H; dd; H4; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,9
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,5
AA'BB'-System	8,44	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,18	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
-HNCO-	11,46	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,33	(2H; q)
-CH ₃	1,29	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	121,9	C2	138,1	C3	124,4	C4	133,9
C5	128,5	C6	130,2	C7	166,4	C8	62,2
C9	14,3	C10	163,8	C1'	140,0	C2'/C6'	129,2
C3'/C5'	124,5	C4'	149,9				

Ethyl-2-(4-aminobenzamido)-5-chlorbenzoat (32e)



Summenformel: C₁₆H₁₅ClN₂O₃

Molmasse: 318,75 g/mol

500 mg (1,43 mmol) Ethyl-5-chlor-2-(4-nitrobenzamido)benzoat (32d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 229 mg (4,29 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 799 mg (14,30 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 1 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

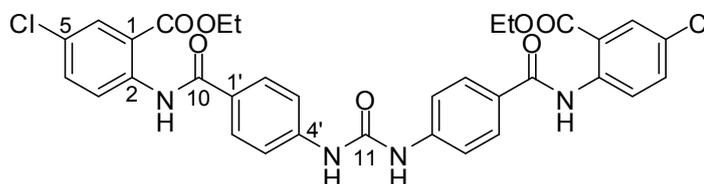
Ausbeute: 54,7 % (250 mg) (hellbrauner Feststoff)
Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 6,53 min (Meth. 1)
DC: $R_f = 0,42$ (FM 3)
UV-Spektrum (λ_{max}): 303 nm; 330 nm (H₂O/MeOH)
Schmelzpunkt: 221°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z318,1/318,2 [M]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-System	8,65	(1H; d; H3; B)
	7,94	(1H; s; H6; X)
	7,68	(1H; m; H4; A)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,9	
AA'BB'-System	7,68	(2H; m; H2'/H6'; AA')
	6,65	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9	
-HNCO-	11,36	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,96	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,37	(2H; q)
-CH ₃	1,34	(3H; t)
	³ J = 7,1	

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	118,0	C2	140,5	C3	120,3	C4	134,3
C5	126,2	C6	130,1	C7	167,0	C8	62,2
C9	14,3	C10	165,0	C1'	122,4	C2'/C6'	129,3
C3'/C5'	113,3	C4'	153,3				

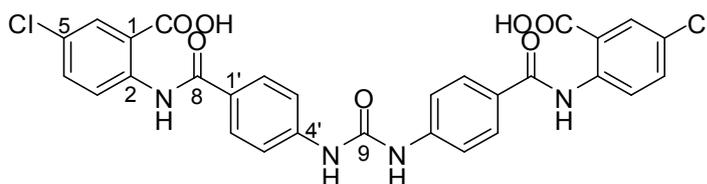
Diethyl-6,6'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3-chlorbenzoat) (32f)Summenformel: C₃₃H₂₈Cl₂N₄O₇

Molmasse: 663,50 g/mol

200 mg (0,63 mmol) Ethyl-2-(3-aminobenzamido)-4-chlorbenzoat (32e) wurden in 10 mL trock. Dichlormethan gelöst und mit 3 Tr. Triethylamin und 102 mg (0,63 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 24 h bei RT gerührt und anschließend das LM gegen THF ausgetauscht und 102 mg CDI sowie 3 Tr. Triethylamin zugegeben. Da laut HPLC nach 4 d noch größere Mengen Amin vorhanden, wurden weitere 102 mg CDI zugegeben und weiter für 2 d gerührt, bevor die Reaktion abgebrochen wurde. Das LM wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit ca. 100 mL Ethylacetat digeriert, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 82,6 % (172 mg) (gräulicher Feststoff)**DC:** R_f = 0,00 (FM 4)

Substanz wurde ohne weitere Analytik weiterverarbeitet.

6,6'-((4,4'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3-chlorobenzoensäure) (32g)Summenformel: C₂₉H₂₀Cl₂N₄O₇

Molmasse: 607,40 g/mol

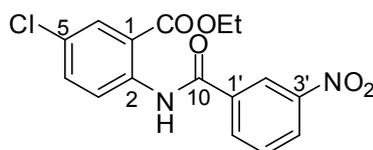
52 mg (0,08 mmol) Diethyl-6,6'-((4,4'-(caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))-bis-(3-chlorobenzoat) (32f) wurden in 15 mL THF suspendiert. Es wurden 13 mg (0,31 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben in 2 mL Wasser zugegeben und für 6 d bei RT gerührt bis laut HPLC kein Edukt mehr vorhanden war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b.

Ausbeute: 96,6 % (46 mg) (brauner Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 96,6 % bei 5,47 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,55 (FM 5)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 305 nm (HCOOH/MeOH)**Wassergehalt (aus CHN):** 4,0 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	57,34	3,32	9,22	6,22
Berechnet (inkl. H ₂ O):	51,26	4,15	8,25	6,22
Gefunden:	50,89	4,10	7,91	6,43

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z605, 1/605,0 [M-H]⁻; 627, 1/627,0 [M-2H+Na]⁻**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-System	8,73	(1H; d; H3; B)
	7,99	(1H; d; H6; X)
	7,73	(1H; dd; H4; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 9,0 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,6
AA'BB'-System	7,91	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,68	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	12,02	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,78	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

Ethyl-5-chlor-2-(3-nitrobenzamido)benzoat (33d)Summenformel: C₁₆H₁₃ClN₂O₅

Molmasse: 348,74 g/mol

600 mg (3,01 mmol) Ethyl-2-amino-5-chlorbenzoat (32c) wurden in 30 mL Toluol gelöst, dann wurden 0,8 mL (6,02 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 839 mg (4,52 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid in 70 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 8,5 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt. Da nur Salz ausfiel wurde dementsprechend laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 67,7 % (710 mg) (hellgelb Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,4 % bei 6,75 min (Meth. 1)

DC: $R_f = 0,79$ (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{max}): 266 nm; 318 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 157°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

348,1/348,1 [M]⁺

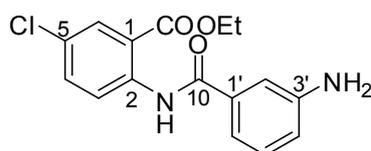
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,27	(1H; d; H3; B)
	7,91	(1H; m; H6; X)
	7,77	(1H; dd; H5; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,9
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,4
ABCX-System	8,74	(1H; pt; H2'; X)
	8,49	(1H; dd; H6'; A)
	8,37	(1H; d; H4'; C)
	7,91	(1H; m; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,3
	³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8	
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 0,9	
-HNCO-	11,43	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,33	(2H; q)
-CH ₃	1,29	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	122,3	C2	137,9	C3	124,7	C4	133,8
C5	128,5	C6	131,1	C7	166,3	C8	62,1
C9	14,2	C10	163,3	C1'	135,9	C2'	122,5
C3'	148,4	C4'	127,1	C5'	130,2	C6'	133,8

Ethyl-2-(3-aminobenzamido)-5-chlorbenzoat (33e)



Summenformel: C₁₆H₁₅ClN₂O₃

Molmasse: 318,75 g/mol

650 mg (1,86 mmol) Ethyl-5-chlor-2-(3-nitrobenzamido)benzoat (33d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 298 mg (5,58 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 519 mg (9,30 mmol) Eisenpulver

hinzugegeben und für 2 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 79,1 % (470 mg) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,6 % bei 6,73 min (Meth. 1)

DC: $R_f = 0,42$ (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 269 nm; 321 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 170°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

318,1/318,2 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System

8,60	(1H; d; H3; B)
7,95	(1H; d; H6; X)
7,74	(1H; dd; H5; A)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 9,0
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,6

ABCX-System

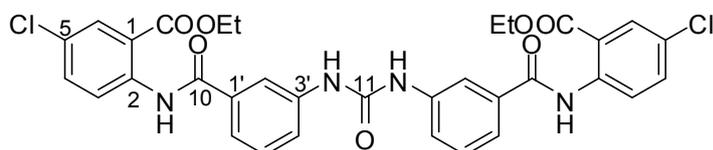
7,21	(1H; t; H5'; B)
7,15	(1H; pt; H2'; X)
7,05	(1H; d; H4'; C)
6,80	(1H; dd; H6'; A)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9
	³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,6

-HNCO-	11,43	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,45	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,36	(2H; q)
-CH ₃	1,33	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	114,0	C2	139,7	C3	122,8	C4	134,3
C5	129,7	C6	130,2	C7	166,8	C8	62,2
C9	14,3	C10	165,9	C1'	135,3	C2'	112,9
C3'	149,7	C4'	119,0	C5'	127,0	C6'	117,9

Diethyl-6,6'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3-chlorbenzoat) (33f)



Summenformel: C₃₃H₂₈Cl₂N₄O₇

Molmasse: 663,50 g/mol

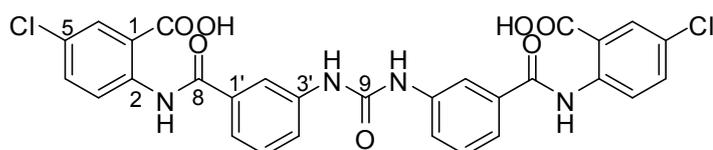
200 mg (0,63 mmol) Ethyl-2-(3-aminobenzamido)-5-chlorbenzoat (33e) wurden in 10 mL trock. THF gelöst und mit 3 Tr. Triethylamin und 52 mg (0,32 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 13 d bei RT gerührt. Da laut HPLC noch größere Mengen Amin vorhanden, wurden weitere 52 mg CDI zugegeben und weiter für 8 d gerührt, bevor die Reaktion abgebrochen wurde und laut AAV 4c aufgearbeitet wurde.

Ausbeute: 75,4 % (157 mg) (weißer Feststoff)
Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 7,51 min (Meth. 3)
DC: $R_f = 0,52$ (FM 4)
UV-Spektrum (λ_{max}): 266 nm; 319 nm (HCOOH/ACN)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z 685,1/685,2 [M+Na]⁺;
 701,1/701,2 [M+K]⁺

Die Substanz wurde ohne ausführlichere Analytik weiter umgesetzt.

6,6'-((3,3'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3-chlorobenzoesäure) (33g)



Summenformel: $C_{29}H_{20}Cl_2N_4O_7$

Molmasse: 607,40 g/mol

100 mg (0,15 mmol) Diethyl-6,6'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(3-chlorobenzoat) (33f) wurden in 20 mL Ethanol/Wasser 1:1 gelöst. Es wurden 151 mg (3,60 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für insgesamt 8 h leicht erhitzt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5a.

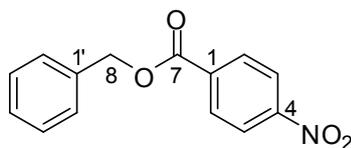
Ausbeute: 24,0 % (22 mg) (brauner Feststoff)
Reinheit (HPLC): 92,9 % bei 4,15 min (Meth. 2)
DC: $R_f = 0,52$ (FM 5)
UV-Spektrum (λ_{max}): 244 nm; 273 nm; 318 nm (HCOOH/MeOH)
Wassergehalt (aus CHN): 9,0 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	57,34	3,32	9,22	6,22
Berechnet (inkl. H ₂ O):	45,26	4,98	7,28	6,22
Gefunden:	45,12	4,63	7,37	6,12

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z
 607,9/609,1 [M-H]⁻; 608,9/609,1 [M-H]⁻; 609,9/610,1 [M-H]⁻;

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]
 Nicht löslich

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]
 Nicht löslich

Benzyl-4-nitrobenzoat (34b)Summenformel: C₁₄H₁₁NO₄

Molmasse: 257,24 g/mol

4,7 mL (44,58 mmol) Benzylalkohol und 7,5 mL (53,89 mmol) Triethylamin wurden in 30 mL trock. Dichlormethan auf ca. -10°C mittels Eis-Kältemischung gekühlt. Es wurden 10,00 g (53,89 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL trock. Dichlormethan zugetropft und für 1 h bei <0°C gerührt, anschließend bei RT über Nacht. Die Lösung wurde zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert und anschließend zweimal mit Wasser neutral gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt.

Ausbeute: 78,3 % (10,85 g) (brauner Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 100,0 % bei 4,83 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,74 (FM 1)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 229; 260 nm (HCOOH/MeOH)**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System 8,35 (2H; d; H3/H5; BB')

 8,23 (2H; d; H2/H6; AA')

³J_{AB} = ³J_{BA} = 8,8

AA'XX'Y-System 7,51 (2H; d; H2'/H6'; AA')

 7,43 (2H; pt; H3'/H5'; XX')

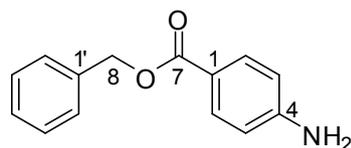
 7,38 (1H; t; H4'; Y)

³J_{AX} = ³J_{XA} = 7,2

³J_{XY} = ³J_{YX} = 7,3

-CH₂- 5,41 (2H; s; H8)**¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm]

C1	135,5	C2/C6	130,7	C3/C5	123,9	C4	150,2
C7	164,1	C8	67,0	C1'	134,9	C2'/C6'	128,1
C3'/C5'	128,5	C4'	128,3				

Benzyl-4-aminobenzoat (34c)Summenformel: C₁₄H₁₃NO₂

Molmasse: 227,26 g/mol

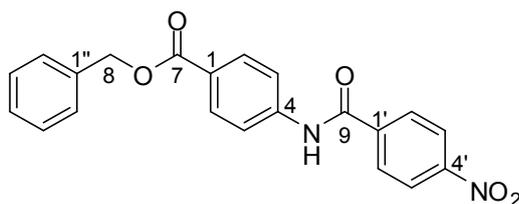
3,00 g (11,66 mmol) Benzyl-4-nitrobenzoat (34b) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 1,87 g (34,98 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 1,30 g (23,32 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 5 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 99,8 % (2,64 g) (oranger Feststoff)
Reinheit (HPLC): 76,6 % bei 4,19 min (Meth. 2)
DC: $R_f = 0,47$ (FM 3)
UV-Spektrum (λ_{\max}): 305 nm (HCOOH/MeOH)
Schmelzpunkt: 81°C

EI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z
 227,1/227,1 [M]⁺

Die Substanz wurde ohne ausführlichere Analytik weiter umgesetzt.

Benzyl-4-(4-nitrobenzamido)benzoat (34d)



Summenformel: C₂₁H₁₆N₂O₅

Molmasse: 376,36 g/mol

2,50 g (11,00 mmol) Benzyl-4-aminobenzoat (34c) wurden in 50 mL abs. Toluol und 3,1 mL (22,00 mmol) Triethylamin gelöst und bis zum Reflux erhitzt. In der Hitze wurden 3,06 g (16,50 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft und für 5,5 h refluxiert. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt und der entstandene NS laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 53,9 % (5,93 g) (brauner Feststoff)
Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 4,88 min (Meth. 2)
DC: $R_f = 0,72$ (FM 2)
UV-Spektrum (λ_{\max}): 264; 293 nm (HCOOH/MeOH)
Schmelzpunkt: 188°C

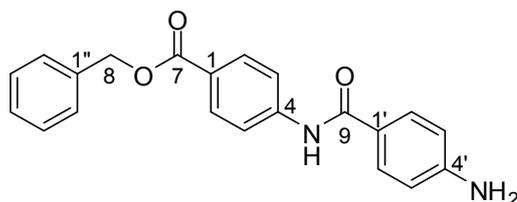
EI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z
 376,1/376,2 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System	8,03	(2H; d; H2/H6; AA')
	7,97	(2H; d; H3/H5; BB')
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,8$
AA'BB'-System	8,39	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,21	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,8$
AA'XX'Y-System	7,49	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	7,42	(2H; pt; H3'/H5'; XX')
	7,36	(1H; t; H4'; Y)
		$^3J_{AX} = ^3J_{XA} = 7,4$
		$^3J_{XY} = ^3J_{YX} = 7,4$
-HNCO-	10,89	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	5,35	(2H; s; H8)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	124,6	C2/C6	130,2	C3/C5	119,7	C4	143,2
C7	165,1	C8	65,9	C9	164,3	C1'	140,1
C2'/C6'	129,3	C3'/C5'	123,5	C4'	149,2	C1''	136,1
C2''/C6''	127,9	C3''/C5''	128,4	C4''	128,0		

Benzyl-4-(4-aminobenzamido)benzoat (34e)Summenformel: C₂₁H₁₈N₂O₃

Molmasse: 346,38 g/mol

2,00 g (5,31 mmol) Benzyl-4-(4-nitrobenzamido)benzoat (34d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 852 mg (15,93 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 890 mg (15,93 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 5,5 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

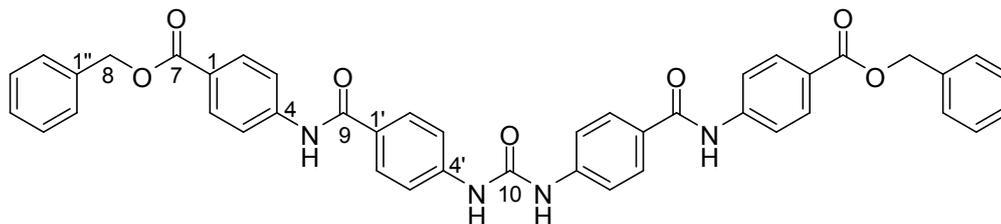
Ausbeute: 85,3 % (1,57 g) (brauner Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,9 % bei 4,46 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,18 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 309 nm (HCOOH/MeOH)**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**347,1/347,1 [M+H]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

AA'BB'-System	7,95	(2H; m; H2/H6; AA')
	7,95	(2H; m; H3/H5; BB')
AA'BB'-System	7,75	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,62	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
AA'XX'Y-System	7,48	(2H; d; H2''/H6''; AA')
	7,41	(1H; t; H4''; Y)
	7,36	(2H; pt; H3''/H5''; XX')
		³ J _{AX} = ³ J _{XA} = 7,4 ³ J _{XY} = ³ J _{YX} = 7,4
-HNCO-	10,10	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,85	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	5,34	(2H; s; H8)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	123,3	C2/C6	130,1	C3/C5	119,1	C4	144,5
C7	165,5	C8	65,7	C9	165,2	C1'	120,4
C2'/C6'	129,6	C3'/C5'	112,4	C4'	152,4	C1''	136,3
C2''/C6''	127,9	C3''/C5''	128,4	C4''	128,0		

Dibenzyl-4,4'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoat (34f)



Summenformel: C₄₃H₃₄N₄O₇

Molmasse: 718,75 g/mol

400 mg (1,15 mmol) Benzyl-4-(4-aminobenzamido)benzoat (34e) wurden in 8 mL trock. THF gelöst. Es wurden 3 Tr. Triethylamin und 186 mg (1,15 mmol) CDI hinzugeben und für 3 d bei RT gerührt. Nach ca. 2 h trübte sich die Lösung ein. Da laut HPLC noch große Mengen Amin vorhanden waren, wurden weitere 93 mg (0,57 mmol) und einen Tag später nochmal 93 mg CDI und 20 mL trock. THF zugeben. Nach 1 wurde der NS abgefrittet und mit THF gewaschen. Da noch leichte Aminrückstände vorhanden, wurde das Rohprodukt in 100 mL Methanol aufgenommen, für 10 min ins Ultraschallbad gegeben, erneut abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 85,5 % (355 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 83,0 % bei 5,34 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,07 (FM 4)

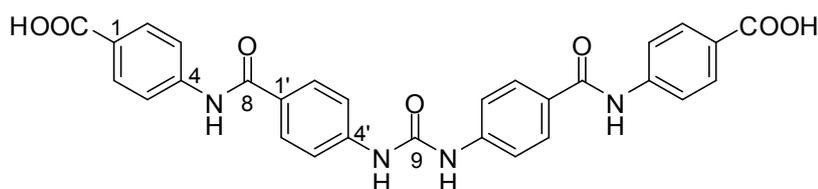
UV-Spektrum (λ_{max}): 311 nm (HCOOH/MeOH)

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System	7,98	(2H; m; H2/H6; AA')
	7,98	(2H; m; H3/H5; BB')
AA'BB'-System	7,98	(2H; m; H3'/H5'; BB')
	7,64	(2H; d; H2'/H6'; AAA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
AA'XX'Y-System	7,49	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	7,42	(2H; pt; H3'/H5'; XX')
	7,36	(1H; t; H4'; Y)
		³ J _{AX} = ³ J _{XA} = 7,5
		³ J _{XY} = ³ J _{YX} = 7,3
-HNCO-	10,44	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,18	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	5,35	(2H; s; H8)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	123,9	C2/C6	130,1	C3/C5	117,2	C4	152,8
C7	165,2	C8	65,8	C9	165,1	C10	152,0
C1'	127,5	C2'/C6'	128,9	C3'/C5'	119,4	C4'	144,0
C1''	136,21	C2''/C6''	127,9	C3''/C5''	128,4	C4''	128,0

4,4'-((4,4'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoessäure (34g)Summenformel: C₂₉H₂₂N₄O₇

Molmasse: 538,51 g/mol

100 mg (0,14 mmol) Dibenzyl-4,4'-((4,4'-(caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoat (34f) wurden in 45 mL DMF gelöst. Nach Zugabe von 15 mg Pd/C 10 % wurde bei 1,0 bar Überdruck und RT für 3 h hydriert, bis dc kein Ester mehr nachzuweisen war. Der Katalysator wurde über Kieselgur abgefrittet und das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Zum Rückstand wurden 20 mL Wasser gegeben und es wurde mit 1 N Salzsäure auf pH = 1 angesäuert. Die Suspension wurde bei 4166g für 4 min zentrifugiert. Dann wurde der NS abgefrittet, mit verd. Salzsäure gewaschen und im TS getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit 100 mL Methanol digeriert, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 81,4 % (61 mg) (grauer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 100,0 % bei 3,94 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,39 (FM 5)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 310 nm (HCOOH/MeOH)**Wassergehalt (aus CHN):** 0,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	64,68	4,12	10,40	6,22
Berechnet (inkl. H ₂ O):	63,62	4,23	10,23	6,22
Gefunden:	63,34	4,38	10,11	6,27

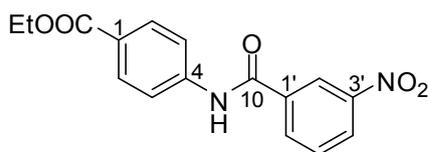
MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z537,2/536,9 [M-H]⁻; 559,2/558,9 [M-2H+Na]⁻**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

AA'BB'-System 7,96 (2H; m; H2/H6; AA')
 7,96 (2H; m; H3/H5; BB')

AA'BB'-System 7,96 (2H; m; H3'/H5'; BB')
 7,65 (2H; d; H2'/H6'; AAA')
³J_{AB} = ³J_{BA} = 8,6

-COOH 12,73 (1H; s; D₂O-austauschbar)-HNCO- 10,40 (1H; s; D₂O-austauschbar)-HNCONH- 9,18 (1H; s; D₂O-austauschbar)**¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]**

C1	125,6	C2/6	129,4	C3/C5	117,8	C4	143,9
C7	167,4	C8	165,7	C9	152,4	C1'	128,1
C2'/C6'	130,6	C3'/C5'	119,8	C4'	143,2		

Ethyl-4-(3-nitrobenzamido)benzoat (35d)Summenformel: C₁₆H₁₄N₂O₅

Molmasse: 314,29 g/mol

Zu 4,00 g (24,21 mmol) Ethyl-4-aminobenzoat gelöst in 60 mL abs. Toluol wurden 6,7 mL (48,42 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend wurde bis zum Reflux erhitzt und in der Hitze 6,74 g (36,32 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid in 130 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 6 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war und über Nacht bei RT weiter gerührt. Es wurde laut AAV 2 aufgearbeitet

Ausbeute: 82,3 % (6,26 g) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,4 % bei 6,19 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,67 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 213; 279 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 179°C**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**314,1/314,4 [M]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System 7,98 (2H; m; H3/H5; BB')

7,98 (2H; m; H2/H6; AA')

ABCX-System

8,81 (1H; pt; H2'; X)

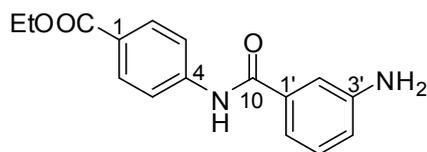
8,46 (1H; dd; H6'; A)

8,42 (1H; d; H4'; C)

7,86 (1H; t; H5'; B)

³J_{AB} = ³J_{BA} = 8,1³J_{BC} = ³J_{CB} = 8,0⁴J_{AX} = ⁴J_{XA} = 1,7-HNCO- 10,87 (1H; s; D₂O-austauschbar)-CH₂- 4,31 (2H; q; H8)-CH₃ 1,33 (3H; t; H9)³J = 7,1**¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm]

C1	125,4	C2/C6	130,5	C3/C5	120,2	C4	143,5
C7	165,7	C8	60,9	C9	14,6	C10	164,1
C1'	136,3	C2'	122,9	C3'	148,1	C4'	126,8
C5'	130,6	C6'	134,7				

Ethyl-4-(3-aminobenzamido)benzoat (35e)Summenformel: C₁₆H₁₆N₂O₃

Molmasse: 284,31 g/mol

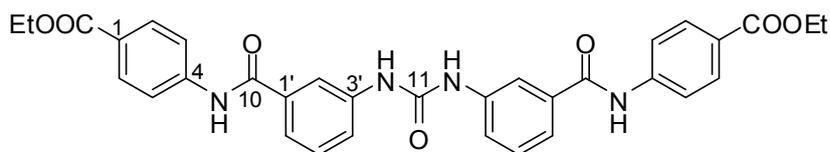
3,00 g (9,55 mmol) Ethyl-4-(3-nitrobenzamido)benzoat (35d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert. Es wurde eine Lösung von 1,53 g (28,65 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser zugefügt und auf ca. 70°C erhitzt. Nach der Zugabe von 2,67 g (47,75 mmol) Eisenpulver wurde für 5 h erhitzt und über Nacht bei RT weiter gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 3b mit der Ausnahme, dass der FK mit Ethylacetat gewaschen wurden, da das Produkt schlecht in Ethanol löslich ist.

Ausbeute: 90,7 % (2,46 g) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 96,4 % bei 5,84 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,25 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 217; 285 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 180°C**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**285,1/285,1 [M+H]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System	7,94	(2H; m; H3/H5; BB')
	7,94	(2H; m; H2/H6; AA')
ABCX-System	7,17	(1H; t; H5'; B)
	7,09	(1H; m; H2'; X)
	7,09	(1H; m; H4'; C)
	6,77	(1H; dd; H6'; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,7
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,7	
-HNCO-	10,41	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,36	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,30	(2H; q; H8)
-CH ₃	1,32	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	124,7	C2/C6	130,4	C3/C5	119,8	C4	144,2
C7	167,2	C8	60,8	C9	14,6	C10	165,8
C1'	135,9	C2'	113,4	C3'	149,2	C4'	117,5
C5'	129,2	C6'	115,2				

Diethyl-4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoat (35f)Summenformel: C₃₃H₃₀N₄O₇

Molmasse: 594,61 g/mol

1,00 g (3,52 mmol) Ethyl-4-(3-aminobenzamido)benzoat (35e) wurden in 45 mL trock. Dichlormethan gelöst und mit 5 mL Triethylamin und 571 mg (3,52 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 3 d bei RT gerührt. Da laut HPLC noch Amin vorhanden wurden weitere 143 mg (0,88 mmol) CDI zugesetzt und weiter für 1 d gerührt. Das LM wurde dann am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde für 3 d in 10 %iger Zitronensäurelösung gerührt, abgefrittet, mit Wasser neutral gewaschen und im TS getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit Ethylacetat digeriert, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

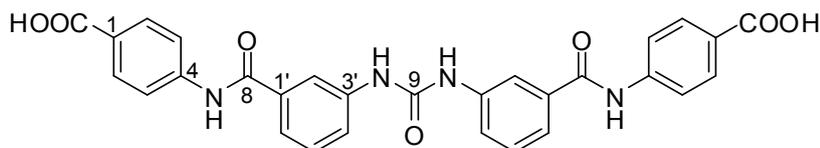
Ausbeute: 69,8 % (730 mg) (beiger Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 96,7 % bei 9,19 min (Meth. 3)**DC:** R_f = 0,10 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 269 nm (HCOOH/ACN)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**617,2/617,1 [M+Na]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System	7,96	(2H; m; H3/H5; BB')
	7,96	(2H; m; H2/H6; AA')

ABCX-System	8,03	(1H; pt; H2'; X)
	7,73	(1H; d; H4'; C)
	7,60	(1H; d; H6'; A)
	7,48	(1H; t; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,8
	³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 8,0	

-HNCO- 10,60 (1H; s; D₂O-austauschbar)-HNCONH- 9,01 (1H; s; D₂O-austauschbar)-CH₂- 4,32 (2H; q; H8)-CH₃ 1,33 (3H; t; H9)³J = 7,1**¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm]

C1	122,0	C2/C6	130,5	C3/C5	119,9	C4	144,0
C7	166,5	C8	60,8	C9	14,6	C10	165,7
C11	152,9	C1'	135,8	C2'	118,2	C3'	140,2
C4'	121,5	C5'	129,3	C6'	120,3		

4,4'-((3,3'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dibenzoessäure (35g, NF041)Summenformel: C₂₉H₂₂N₄O₇

Molmasse: 538,51 g/mol

300 mg (0,50 mmol) Diethyl-4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))-dibenzoat (35f) wurden in 50 mL Ethanol/Wasser 1:1 gelöst. Es wurden 252 mg (6,00 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für 4,5 h leicht erhitzt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Der Ethanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Da sich das Produkt nicht löste wurde mit 1 N Salzsäure angesäuert und der NS abgefrittet, mit verdünnter Salzsäure gewaschen und im TS getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit 50 mL Dichlormethan digeriert, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 48,6 % (132 mg) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,1 % bei 7,21 min (Meth. 3)**DC:** R_f = 0,437 (Isopr/NH₃/Tol 4:3:1; 254 nm)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 239; 270 nm (HCOOH/CAN)**Wassergehalt (aus CHN):** 0,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	64,68	4,12	10,40	6,22
Berechnet (inkl. H ₂ O):	63,62	4,23	10,23	6,22
Gefunden:	63,17	4,25	10,09	6,26

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z561,2/561,0 [M+Na]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System 7,94 (2H; m; H3/H5; BB')

 7,94 (2H; m; H2/H6; AA')

ABCX-System 8,03 (1H; pt; H2'; X)

 7,73 (1H; d; H4'; C)

 7,59 (1H; d; H6'; A)

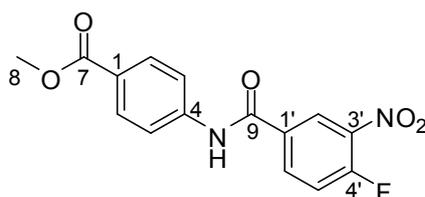
 7,47 (1H; t; H5'; B)

³J_{AB} = ³J_{BA} = 7,9

³J_{BC} = ³J_{CB} = 7,8

-HNCO- 10,58 (1H; s; D₂O-austauschbar)-HNCONH- 9,25 (1H; s; D₂O-austauschbar)**¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm]

C1	125,8	C2/C6	130,6	C3/C5	119,8	C4	143,7
C7	167,3	C8	166,5	C9	153,0	C1'	135,9
C2'	118,1	C3'	140,3	C4'	121,8	C5'	129,3
C6'	121,5						

Methyl-4-(4-fluor-3-nitrobenzamido)benzoat (36d)Summenformel: C₁₅H₁₁FN₂O₅

Molmasse: 318,26 g/mol

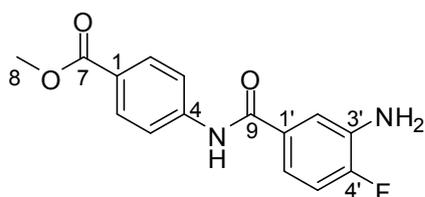
Reinheit (HPLC): 99,7 % bei 5,93 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,69 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 279 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 215°C**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**318,1/318,2 [M]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System	7,99	(2H; d; H3/H5; BB')
	7,94	(2H; d; H2/H6; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,8

ABX-System	8,77	(1H; dd; H2'; X)
	8,41	(1H; ddd; H6'; A)
	7,80	(1H; dd; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,8
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,3
		³ J _{FB} = 11,0
		⁴ J _{FA} = 4,2
		⁴ J _{FX} = 7,2

-HNCO- 10,83 (1H; s; D₂O-austauschbar)-CH₃ 3,85 (3H; s)**¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm]

C1	125,2	C2/C6	130,5	C3/C5	120,2	C4	143,5
C7	166,2	C8	50,3	C9	163,2	C1'	131,7 (d)
C2'	126,3	C3'	137,1 (d)	C4'	156,9 (d)	C5'	119,3 (d)
C6'	136,2 (d)						

Methyl-4-(3-amino-4-fluorbenzamido)benzoat (36e)Summenformel: C₁₅H₁₃FN₂O₃

Molmasse: 288,27 g/mol

900 mg (2,83 mmol) Methyl-4-(4-fluor-3-nitrobenzamido)benzoat (36d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 454 mg (8,49 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser

versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 790 mg (14,15 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 1 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 46,0 % (375 mg) (hellbrauner Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,4 % bei 4,79 min (Meth. 1)

DC: $R_f = 0,38$ (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 285 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 219°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

288,1/288,3 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System 7,94 (2H; m; H3/H5; BB')

7,94 (2H; m; H2/H6; AA')

ABX-System 7,35 (1H; d; H2'; X)

7,15 (1H; m; H6'; A)

7,15 (1H; m; H5'; B)

⁴J_{FX} = 9,2

-HNCO- 10,43 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-NH₂ 5,44 (2H; s; D₂O-austauschbar)

-CH₃ 3,84 (3H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

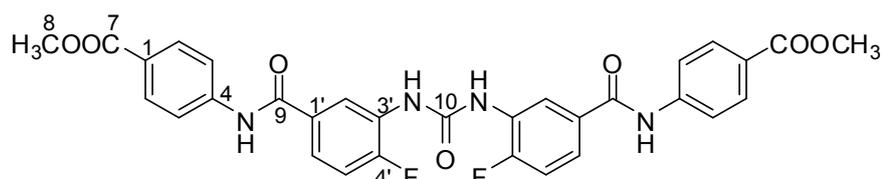
C1 124,5 C2/C6 130,5 C3/C5 119,8 C4 144,2

C7 166,2 C8 52,3 C9 166,2 C1' 131,6 (d)

C2' 115,1 (d) C3' 136,9 (d) C4' 152,9 (d) C5' 116,0 (d)

C6' 116,3 (d)

Dimethyl-4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))di-benzoat (36f)



Summenformel: C₃₁H₂₄F₂N₄O₇

Molmasse: 602,54 g/mol

200 mg (0,69 mmol) Methyl-4-(3-amino-4-fluorbenzamido)benzoat (36e) wurden in 10 mL trock. THF gelöst und mit 3 Tr. Triethylamin und 57 mg (0,35 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 3 d bei RT gerührt. Da laut HPLC noch größere Mengen Amin vorhanden, wurden weitere 57 mg CDI zugegeben und weiter für 7 d gerührt, bevor die Reaktion abgebrochen wurde und laut AAV 4c aufgearbeitet wurde.

Ausbeute: 62,2 % (130 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,4 % bei 5,77 min (Meth. 3)

DC: $R_f = 0,54$ (FM 4)

UV-Spektrum (λ_{max}): 268 nm (HCOOH/ACN)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z
625,2/625,1 [M+Na]⁺; 641,2/641,1 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System 7,80 (2H; d; H3/H5; BB')
 7,80 (2H; d; H2/H6; AA')
 ³J_{AB} = ³J_{BA} = 6,4

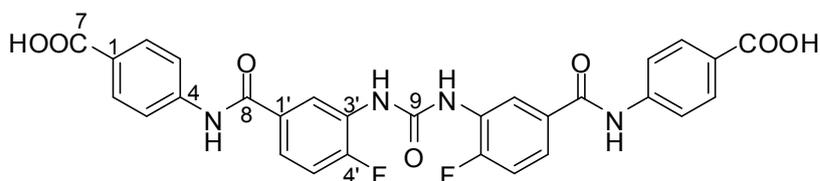
ABX-System 8,66 (1H; d; H2'; X)
 7,51 (1H; m; H6'; A)
 7,31 (1H; pt; H5'; B)
 ³J_{FB} = 9,3
 ⁴J_{FX} = 6,2

-HNCO- 10,46 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-HNCONH- 9,15 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-CH₃ 3,69 (3H; s)

4,4'-((3,3'-(Carbonylbis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))dibenzoessäure (36g)



Summenformel: C₂₉H₂₀F₂N₄O₇

Molmasse: 574,49 g/mol

100 mg (0,17 mmol) Dimethyl-4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))dibenzoat (36f) wurden in 20 mL Methanol/Wasser 1:1 gelöst. Es wurden 86 mg (2,04 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für insgesamt 11,5 h leicht erhitzt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5a.

Ausbeute: 54,5 % (52 mg) (beiger Feststoff)

Reinheit (HPLC): 92,9 % bei 4,37 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,43 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 231 nm; 267 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 1,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	60,63	3,51	9,75	6,22
Berechnet (inkl. H ₂ O):	57,91	3,85	9,31	6,22
Gefunden:	57,67	3,99	9,19	6,28

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z
597,1/597,1 [M+Na]⁺

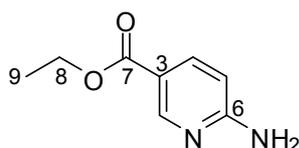
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System	7,93	(2H; q; H3/H5; BB')
	7,93	(2H; q; H2/H6; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,8
ABX-System	8,81	(1H; d; H2'; X)
	7,68	(1H; m; H6'; A)
	7,46	(1H; dd; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,8
		³ J _{FB} = 10,7
		⁴ J _{FX} = 7,7
-HNCO-	10,58	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,30	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,9	C2/C6	130,6	C3/C5	119,9	C4	143,6
C7	167,3	C8	165,5	C9	152,3	C1'	131,7 (d)
C2'	120,9 (d)	C3'	123,0 (d)	C4'	154,3 (d)	C5'	115,4 (d)
C6'	127,7 (d)						

Ethyl-6-aminonicotinat (37c)



Summenformel: C₈H₁₀N₂O₂

Molmasse: 166,18 g/mol

1,30 g (9,41 mmol) 6-Aminonicotinsäure wurden in 50 mL abs. Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von 5 mL konz. Schwefelsäure wurde für 9 h refluxiert, über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 81,2 % (1,27 g) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 5,61 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,30 (FM 1)

UV-Spektrum (λ_{max}): 273 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 160°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

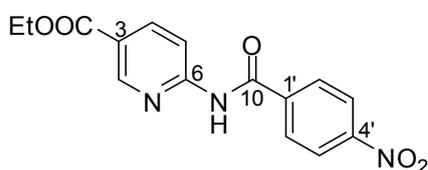
166,1/166,3 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,51	(1H; d; H2; X)
	7,82	(1H; dd; H4; A)
	6,45	(1H; d; H5; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,8 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,2
-NH ₂	5,82	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,23	(4H; q; H8)
-CH ₃	1,28	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C2	151,4	C3	113,8	C4	137,9	C5	107,4
C6	162,9	C7	165,6	C8	60,2	C9	14,7

Ethyl-6-(4-nitrobenzamido)nicotinat (37d)Summenformel: C₁₅H₁₃N₃O₅

Molmasse: 315,28 g/mol

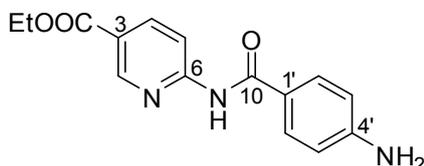
600 mg (3,61 mmol) Ethyl-6-aminonicotinat (37c) wurden in 50 mL abs. Toluol gelöst, dann wurden 1,0 mL (7,22 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 1,01 g (5,42 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 9 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt und der entstandene NS abgefrittet und laut AAV 2 behandelt.

Ausbeute: 77,3 % (890 mg) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 100,0 % bei 6,00 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,57 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 251 nm; 296 (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 185°C**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**315,1/315,3 [M]⁺⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-System	8,93	(1H; s; H2; X)
	8,35	(1H; m; H4; A)
	8,35	(1H; m; H5; B)
AA'BB'-System	8,35	(2H; m; H3'/H5'; BB')
	8,24	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4
-HNCO-	11,61	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,35	(2H; q)
-CH ₃	1,35	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C2	149,7	C3	122,2	C4	139,7	C5	114,2
C6	155,5	C7	165,5	C8	61,3	C9	14,5
C10	164,7	C1'	139,8	C2'/C6'	130,2	C3'/C5'	123,8
C4'	149,8						

Ethyl-6-(4-aminobenzamido)nicotinat (37e)

 Summenformel: C₁₅H₁₅N₃O₃

Molmasse: 285,30 g/mol

650 mg (2,06 mmol) Ethyl-6-(4-nitrobenzamido)nicotinat (37d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 331 mg (6,18 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 575 mg (10,30 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 1,5 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet mit der Ausnahme, dass der Eisenfilterkuchen mit Aceton gespült wurde, da das Produkt schlecht löslich ist in Ethanol.

Ausbeute: 86,7 % (510 mg) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 5,68 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,15 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 265 nm; 308 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 187°C

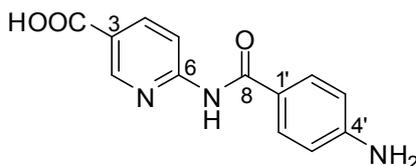
EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

 285,1/285,3 [M+H]⁺
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,87	(1H; d; H2; X)
	8,29	(1H; m; H4; A)
	8,29	(1H; m; H5; B)
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,2
AA'BB'-System	7,82	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,58	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
-HNCO-	10,64	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,91	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	4,33	(2H; q)
-CH ₃	1,34	(3H; t)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C2	149,7	C3	119,9	C4	139,3	C5	113,6
C6	159,5	C7	166,2	C8	61,1	C9	14,6
C10	164,9	C1'	121,0	C2'/C6'	130,5	C3'/C5'	112,9
C4'	153,3						

6-(4-aminobenzamido)nicotinsäure (37q)Summenformel: $C_{13}H_{11}N_3O_3$

Molmasse: 257,24 g/mol

200 mg (0,70 mmol) Ethyl-6-(4-aminobenzamido)nicotinat (37e) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 59 mg (1,40 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 1 mL Wasser zugegeben, für 4 d bei RT gerührt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Das LM wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es wurden 15 mL Wasser zugegeben. Die wenigen unlöslichen Bestandteile wurden abgefrittet, danach wurde das Filtrat mittels 1 N Salzsäure auf pH = 3 eingestellt. Der dabei entstandene NS wurde abgefrittet, mit verd. Salzsäure (pH = 3) gewaschen und im TS getrocknet.

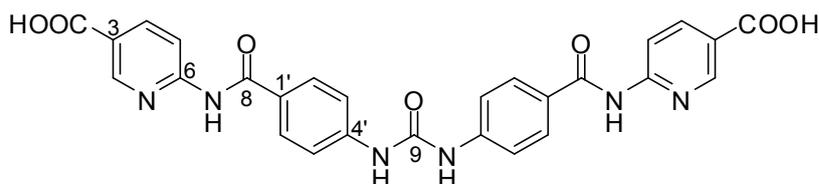
Ausbeute: 49,4 % (89 mg) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,8 % bei 2,06 min (Meth. 2)**DC:** $R_f = 0,40$ (FM 5)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 240 nm; 312 nm (HCOOH/MeOH)**ESI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z**256,1/256,1 $[M-H]^-$ **1H -500 MHz-NMR-Spektrum (d_6 -DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

ABX-System	8,88	(1H; s; H2; X)
	8,36	(1H; d; H4; A)
	8,31	(1H; d; H5; B)
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,7$

AA'BB'-System	7,97	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	6,97	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 7,9$

-HNCO- 11,14 (1H; s; D_2O -austauschbar) **^{13}C -125 MHz-NMR Spektrum (d_6 -DMSO):** δ [ppm]

C2	140,5	C3	122,3	C4	130,5	C5	117,1
C6	155,3	C7	166,3	C8	166,0	C1'	130,5
C2'/C6'	130,5	C3'/C5'	114,2	C4'	148,5		

6,6'-((4,4'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))dinicotinsäure (37g)Summenformel: $C_{27}H_{20}N_6O_7$

Molmasse: 540,48 g/mol

200 mg (0,78 mmol) 6-(4-aminobenzamido)nicotinsäure (37q) wurden in 6 mL trock. THF suspendiert. Es wurden 3 Tr. Triethylamin und 63 mg (0,39 mmol) hinzugeben und für 3 d bei RT gerührt. Da laut HPLC noch Amin vorhanden war wurden weitere 126 mg (0,78 mmol) CDI zugegeben und weiter für 2 d gerührt bis erneut 126 mg zugegeben wurden. Nach weiteren 5 d wurden nochmal 63 mg CDI sowie 8 mL THF zugefügt und für 2 d weitergerührt, dann wurde die Reaktion abgebrochen. Der NS wurde abgefrittet und gewaschen. Nach der Trocknung im TS wurde das Rohprodukt mit 100 mL Methanol digeriert, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 60,5 % (127 mg) (hellbrauner Feststoff)

Reinheit (HPLC): 96,0 % bei 4,15 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,44$ (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 316 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 2 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	60,00	3,73	15,55	3,86
Berechnet (inkl. H ₂ O):	56,25	4,20	14,58	3,86
Gefunden:	56,10	4,33	14,83	3,78

ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

541,1/540,9 [M+H]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-System
 8,90 (1H; s; H2; X)
 8,33 (1H; m; H4; A)
 8,33 (1H; m; H5; B)

AA'BB'-System
 8,06 (2H; d; H3'/H5'; BB')
 7,64 (2H; d; H2'/H6'; AA')
 $^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,4$

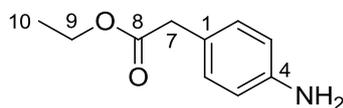
-HNCO- 11,01 (1H; s; D₂O-austauschbar)

-HNCONH- 9,45 (1H; s; D₂O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C2	149,9	C3	122,7	C4	139,7	C5	113,8
C6	155,8	C7	166,5	C8	166,0	C9	152,5
C1'	127,1	C2'/C6'	129,8	C3'/C5'	117,7	C4'	143,7

Ethyl-2-(4-aminophenyl)acetat (38c)



Summenformel: C₁₀H₁₃NO₂

Molmasse: 179,22 g/mol

2,00 g (13,23 mmol) 4-Aminophenyllessigsäure wurden in 100 mL abs. Ethanol suspendiert. Nach Zugabe von 10 mL konz. Schwefelsäure wurde für 8,5 h refluxiert, über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 84,3 % (2,00 g) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 94,3 % bei 4,43 min (Meth. 1)

DC: $R_f = 0,48$ (FM 1)

UV-Spektrum (λ_{\max}): 237 nm; 285 nm (HCOOH/MeOH)

Schmelzpunkt: 41°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

179,1/179,3 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System 6,89 (2H; d; H2/H6; AA')

6,49 (2H; d; H3/H5; BB')

$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,3$

-NH₂ 4,98 (2H; s; D₂O-austauschbar)

-CH₂- 3,41 (2H; s)

-CH₂- 4,04 (4H; q; H8)

-CH₃ 1,16 (3H; t; H9)

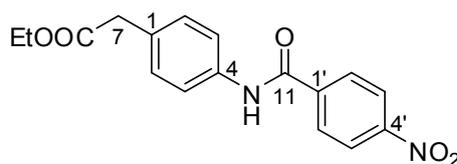
$^3J = 7,1$

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1 121,5 C2/C6 130,0 C3/C5 114,2 C4 147,8

C7 40,4 C8 172,2 C9 60,3 C10 14,5

Ethyl-2-(4-(4-nitrobenzamido)phenyl)acetat (38d)



Summenformel: C₁₇H₁₆N₂O₅

Molmasse: 328,32 g/mol

Zu 1,50 g (8,37 mmol) Ethyl-4-aminophenylacetat (38c) gelöst in 70 mL abs. Toluol wurden 2,3 mL (16,74 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend wurde bis zum Reflux erhitzt und in der Hitze 2,33 g (12,56 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 8 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war und über Nacht bei RT weiter gerührt. Es wurde laut AAV 2 aufgearbeitet

Ausbeute: 85,5 % (2,35 g) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,7 % bei 5,27 min (Meth. 1)

DC: $R_f = 0,68$ (FM 2)

UV-Spektrum (λ_{\max}): 244 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 187°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

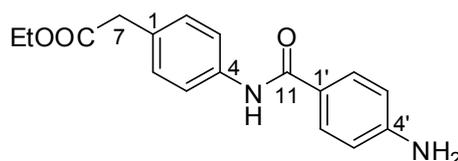
328,1/328,3 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System	7,73	(2H; d; H3/H5; BB')
	7,27	(2H; d; H2/H6; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4
AA'BB'-System	8,38	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,19	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,7
-HNCO-	10,57	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	3,65	(2H; s)
-CH ₂ -	4,09	(2H; q; H8)
-CH ₃	1,19	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	130,6	C2/C6	129,6	C3/C5	120,8	C4	137,8
C7	40,4	C8	171,6	C9	60,6	C10	14,5
C11	164,2	C1'	141,0	C2'/C6'	130,0	C3'/C5'	123,9
C4'	149,5						

Ethyl-2-(4-(4-aminobenzamido)phenyl)acetat (38e)

 Summenformel: C₁₇H₁₈N₂O₃

Molmasse: 298,34 g/mol

800 mg (2,44 mmol) Ethyl-4-(4-nitrobenzamido)phenylacetat (38d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert. Es wurde eine Lösung von 392 mg (7,32 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser zugefügt und auf ca. 70°C erhitzt. Nach der Zugabe von 681 mg (12,20 mmol) Eisenpulver wurde für 2 h erhitzt und über Nacht bei RT weiter gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 3b.

Ausbeute: 89,8 % (653 mg) (hellgelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 91,3 % bei 5,49 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,18 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 296 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 138°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

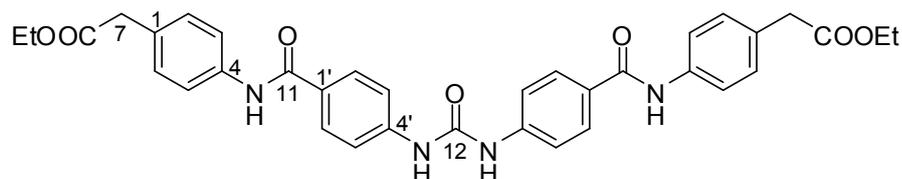
 298,1/298,3 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System	7,70	(2H; m; H3/H5; BB')
	6,59	(2H; d; H2/H6; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
AA'BB'-System	7,70	(2H; m; H2'/H6'; AA')
	7,19	(2H; d; H3'/H5'; BB')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
-HNCO-	9,74	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,75	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	3,60	(2H; s)
-CH ₂ -	4,08	(2H; q; H8)
-CH ₃	1,18	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	121,4	C2/C6	129,7	C3/C5	112,9	C4	129,2
C7	40,4	C8	171,7	C9	60,6	C10	14,5
C11	165,6	C1'	138,9	C2'/C6'	129,7	C3'/C5'	120,5
C4'	152,5						

Diethyl-2,2'-(((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis(4,1-phenylen))diacetat (38f)Summenformel: C₃₅H₃₄N₄O₇

Molmasse: 622,67 g/mol

300 mg (1,01 mmol) Ethyl-4-(4-aminobenzamido)phenylacetat (38e) wurden in 25 mL trock. Dichlormethan gelöst und mit 5 mL Triethylamin und 164 mg (1,01 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 3 d bei RT gerührt. Da laut HPLC noch Amin vorhanden war, wurden weitere 82 mg CDI zugesetzt und für weitere 2 d gerührt. Dann wurde das LM am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde für 4 h in 100 mL 10 %iger Zitronensäurelösung gerührt, abgefrittet, mit Wasser neutral gewaschen und im TS getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit Ethylacetat digeriert, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 95,8 % (300 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 95,1 % bei 4,62 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,05 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 303 nm (HCOOH/MeOH)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden):** m/z645,2/645,2 [M+Na]⁺

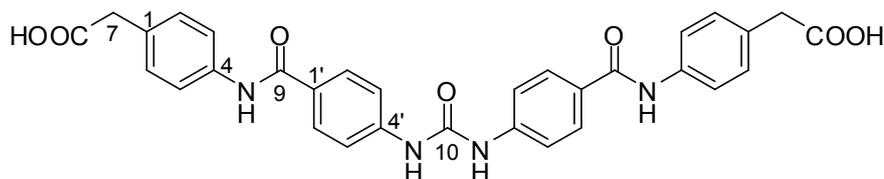
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System	7,72	(2H; d; H3/H5; BB')
	7,24	(2H; d; H2/H6; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4
AA'BB'-System	7,95	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,62	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
-HNCO-	10,11	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,15	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	3,63	(2H; s)
-CH ₂ -	4,09	(2H; q; H8)
-CH ₃	1,19	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	129,8	C2/C6	129,8	C3/C5	120,7	C4	138,4
C7	40,4	C8	171,7	C9	60,6	C10	14,5
C11	165,2	C12	152,5	C1'	128,4	C2'/C6'	129,2
C3'/C5'	117,7	C4'	143,0				

2,2'-(((4,4'-(Carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis(4,1-phenylen))-diessigsäure (38g)



Summenformel: C₃₁H₂₆N₄O₇

Molmasse: 566,56 g/mol

120 mg (0,19 mmol) Diethyl-2,2'-(((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis(4,1-phenylen))diacetat (38f) wurden in 40 mL Ethanol/Wasser 1:1 gelöst. Es wurden 96 mg (2,28 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat zugegeben und für 4 h leicht erhitzt bis mittels HPLC kein Edukt und nur Produkt nachzuweisen war. Der Ethanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und es wurde laut AAV 5a aufgearbeitet.

Ausbeute: 97,6 % (107 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 100,0 % bei 3,70 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,47 (Isopr/NH₃/Tol 4:3:1; 254 nm)

UV-Spektrum (λ_{max}): 302 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 1,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	65,72	4,63	9,89	6,65
Berechnet (inkl. H ₂ O):	62,73	4,92	9,44	6,65
Gefunden:	62,72	4,61	9,22	6,80

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

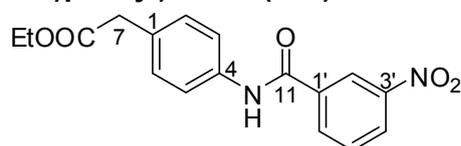
589,2/589,1 [M+Na]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System	7,70	(2H; d; H3/H5; BB')
	7,23	(2H; d; H2/H6; AA')
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6	
AA'BB'-System	7,94	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	7,63	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,8	
-HNCO-	10,10	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,62	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	3,53	(2H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	127,8	C2/C6	129,4	C3/C5	120,2	C4	128,7
C7	40,2	C8	172,9	C9	164,8	C10	152,5
C1'	117,1	C2'/C6'	129,4	C3'/C5'	120,2	C4'	137,8

Ethyl-2-(4-(3-nitrobenzamido)phenyl)acetat (39d)Summenformel: C₁₇H₁₆N₂O₅

Molmasse: 328,32 g/mol

Zu 2,00 g (11,16 mmol) Ethyl-4-aminophenylacetat (38c) gelöst in 50 mL abs. Toluol wurden 3,1 mL (22,32 mmol) Triethylamin gegeben. Anschließend wurde bis zum Reflux erhitzt und in der Hitze 3,11 g (16,74 mmol) 3-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 8 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war und über Nacht bei RT weiter gerührt. Es wurde laut AAV 2 aufgearbeitet

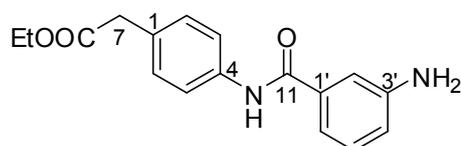
Ausbeute: 69,3 % (2,54 g) (hellgelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,5 % bei 5,27 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,68 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 249 nm (H₂O/MeOH)**Schmelzpunkt:** 148°C**EI-MS (berechnet/gefunden):** m/z328,1/328,3 [M]⁺⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

AA'BB'-System	7,73	(2H; d; H3/H5; BB')
	7,28	(2H; d; H2/H6; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,4
ABCX-System	8,80	(1H; pt; H2'; X)
	8,45	(1H; dd; H6'; A)
	8,41	(1H; d; H4'; C)
	7,85	(1H; t; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,1
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,0
-HNCO-	10,59	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	3,65	(2H; s)
-CH ₂ -	4,09	(2H; q; H8)
-CH ₃	1,18	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	130,6	C2/C6	130,0	C3/C5	120,9	C4	136,6
C7	40,4	C8	171,6	C9	60,6	C10	14,5
C11	163,6	C1'	137,8	C2'	122,8	C3'	148,1
C4'	126,5	C5'	130,6	C6'	134,6		

Ethyl-2-(4-(3-aminobenzamido)phenyl)acetat (39e)

 Summenformel: C₁₇H₁₈N₂O₃

Molmasse: 298,34 g/mol

1,00 g (3,05 mmol) Ethyl-4-(3-nitrobenzamido)phenylacetat (39d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert. Es wurde eine Lösung von 489 mg (9,15 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser zugefügt und auf ca. 70°C erhitzt. Nach der Zugabe von 852 mg (15,25 mmol) Eisenpulver wurde für 1 h erhitzt und über Nacht bei RT weiter gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 3b.

Ausbeute: 75,9 % (690 mg) (weißer Feststoff)

Reinheit (HPLC): 94,2 % bei 4,95 min (Meth. 1)

DC: R_f = 0,15 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 214; 249 nm (H₂O/MeOH)

Schmelzpunkt: 148°C

EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

 298,1/298,3 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

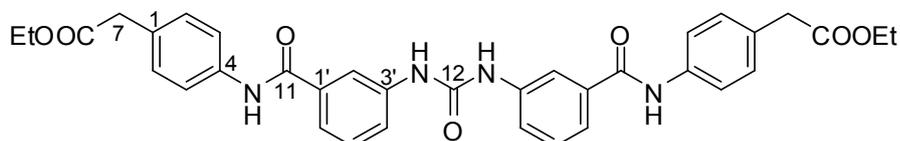
AA'BB'-System	7,70	(2H; d; H3/H5; BB')
	7,21	(2H; d; H2/H6; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5

ABCX-System	7,14	(1H; t; H5'; B)
	7,08	(1H; pt; H2'; X)
	7,05	(1H; d; H4'; C)
	6,74	(1H; ddd; H6'; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,8
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 2,1

-HNCO-	10,06	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	3,61	(2H; s)
-CH ₂ -	4,08	(2H; q; H8)
-CH ₃	1,18	(3H; t; H9)
		³ J = 7,1

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	129,7	C2/C6	129,8	C3/C5	120,6	C4	136,3
C7	40,4	C8	171,6	C9	60,6	C10	14,5
C11	166,7	C1'	138,5	C2'	113,3	C3'	149,1
C4'	117,1	C5'	129,1	C6'	115,1		

Diethyl-2,2'-(((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis(4,1-phenylene))diacetat (39f)Summenformel: C₃₅H₃₄N₄O₇

Molmasse: 622,67 g/mol

300 mg (1,01 mmol) Ethyl-4-(3-aminobenzamido)phenylacetat (39e) wurden in 25 mL trock. Dichlormethan gelöst und mit 3 Tr. Triethylamin und 164 mg (1,01 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 3 d bei RT gerührt bis laut HPLC ein Großteil Amin verbraucht war. Das LM wurde am Rotaionsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde für 3 d in 10 %iger Zitronensäurelösung gerührt, abgefrittet, mit Wasser neutral gewaschen und im TS getrocknet. Das Rohprodukt wurde mit Ethylacetat digeriert, abgefrittet, gewaschen und im TS getrocknet.

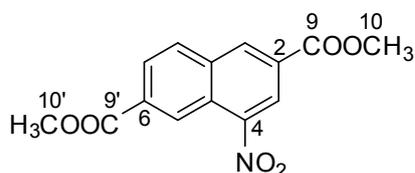
Ausbeute: 68,7 % (215 mg) (weißer Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,0 % bei 4,69 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,11 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 263 nm (HCOOH/MeOH)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden):** m/z645,2/645,2 [M+Na]⁺

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z589,2/589,1 [M+Na]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

AA'BB'-System	7,72	(2H; m; H3/H5; BB')
	7,24	(2H; d; H2/H6; AA')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5
ABCX-System	8,00	(1H; pt; H2'; X)
	7,72	(1H; m; H4'; C)
	7,55	(1H; d; H6'; A)
	7,43	(1H; t; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9
		³ J _{BC} = ³ J _{CB} = 7,9
-HNCO-	10,23	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,49	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₂ -	3,53	(2H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	131,0	C2/C6	129,9	C3/C5	120,6	C4	136,2
C7	40,9	C8	173,4	C9	166,0	C10	153,2
C1'	138,0	C2'	118,1	C3'	140,4	C4'	121,2
C5'	129,1	C6'	121,6				

Dimethyl-4-nitronaphthalen-2,6-dicarboxylat (40b)Summenformel: C₁₄H₁₁NO₆

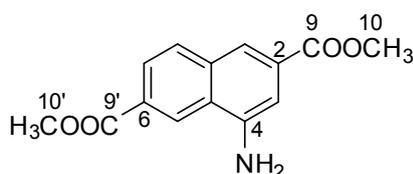
Molmasse: 289,24 g/mol

2,00 g (8,19 mmol) Dimethylnaphthalen-2,6-dicarboxylat wurden in 65 mL konz. Schwefelsäure suspendiert und mittels Kältemischung auf ca. -10°C gekühlt. Es wurden 911 mg (9,01 mmol) Kaliumnitrat gelöst in 12 mL konz. Schwefelsäure über ½ h zugetropft, für 3 h bei <0°C gerührt und anschließend bei RT für 1 h. Es wurde wieder auf -10°C gekühlt und langsam 100 mL 20 %ige Natriumchloridlösung zugegeben. Der gelbe NS wurde abgerittet mit Wasser neutral gewaschen und im TS getrocknet. Das Rohprodukt wurde aus Ethylacetat umkristallisiert und erneut im TS getrocknet.

Ausbeute: 73,9 % (1,75 g) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 95,1 % bei 4,99 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,60 (FM 1)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 244 nm (HCOOH/MeOH)**Schmelzpunkt:** 176°C**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**289,1/289,2 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-A'X'-System	9,11	(1H; pt; H5; X)
	9,08	(1H; pt; H1; X')
	8,72	(1H; d; H3; A')
	8,53	(1H; d; H8; B)
	8,24	(1H; dd; H7; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5
		⁴ J _{A'X'} = ⁴ J _{X'A'} = 1,5
-CH ₃	3,99	(3H; s)
-CH ₃	3,97	(3H; s)

Dimethyl-4-aminonaphthalen-2,6-dicarboxylat (40c)

 Summenformel: C₁₄H₁₃NO₄

Molmasse: 259,26 g/mol

1,70 g (5,88 mmol) Dimethyl-4-nitronaphthalen-2,6-dicarboxylat (40b) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 944 mg (17,64 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 985 mg (17,64 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 6 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV 3b aufgearbeitet.

Ausbeute: 39,4 % (600 mg) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 97,3 % bei 4,35 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,57 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 257 nm; 394 (HCOOH/MeOH)

Schmelzpunkt: 183°C

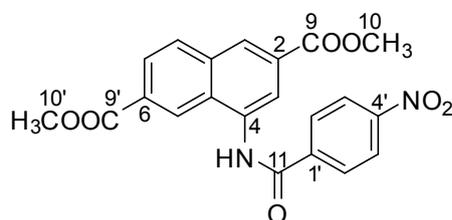
EI-MS (berechnet/gefunden): m/z

 259,1/259,2 [M]⁺
¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-A'X'-System	8,86	(1H; pt; H5; X)
	8,02	(1H; d; H8; B)
	7,94	(1H; dd; H7; A)
	7,80	(1H; pt; H1; X')
	7,29	(1H; d; H3; A')
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,4
		⁴ J _{A'X'} = ⁴ J _{X'A'} = 1,5
-NH ₂	6,40	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	3,93	(3H; s)
-CH ₃	3,89	(3H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	117,0	C2	130,4	C3	107,3	C4	147,4
C4a	125,8	C5	123,8	C6	127,0	C7	125,6
C8	130,3	C8a	136,0	C9/C9'	166,8/167,1	C10/C10'	52,5/52,6

Dimethyl-4-(4-nitrobenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (40d)Summenformel: C₂₁H₁₆N₂O₇

Molmasse: 408,36 g/mol

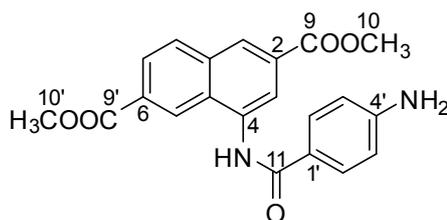
2,00 g (7,71 mmol) Dimethyl-4-nitronaphthalen-2,6-dicarboxylat (40c) wurden in 50 mL Toluol suspendiert, dann wurden 2,1 mL (15,42 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 2,15 g (11,57 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid in 100 mL abs. Toluol zugetropft. Es wurde für 4,5 h refluxiert bis kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 74,6 % (2,35 g) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 94,8 % bei 4,53 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,67 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 247 nm; 352 nm (MeOH/H₂O)**Schmelzpunkt:** 264°C**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**408,1/408,1 [M]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-A'X'-System	8,72	(1H; pt; H5; X)
	8,67	(1H; pt; H1; X')
	8,34	(1H; m; H8; B)
	8,24	(1H; pt; H3; A')
	8,11	(1H; dd; H7; A)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6	
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,3	
AA'BB'-System	8,46	(2H; d; H3'/H5'; BB')
	8,34	(2H; m; H2'/H6'; AA')
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,9	
-HNCO-	11,10	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	3,96	(3H; s)
-CH ₃	3,91	(3H; s)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,1	C2	130,3	C3	123,5	C4	140,1
C4a	129,3	C5	126,2	C6	129,4	C7	128,9
C8	131,0	C8a	135,5	C9/C9'	166,1/166,4	C10/C10'	52,9/53,0
C11	165,4	C1'	135,7	C2'/C6'	129,8	C3'/C5'	124,1
C4'	149,8						

Dimethyl-4-(4-aminobenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (40e)Summenformel: C₂₁H₁₈N₂O₅

Molmasse: 378,38 g/mol

2,20 g (5,39 mmol) Dimethyl-4-(4-nitrobenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (40d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 865 mg (16,17 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 1,51 g (26,95 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 2 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und das Eisenpulver abfiltriert. Der FK wurde mit Aceton gewaschen, danach wurde bis zur Trockene am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in ca. 250 mL Wasser aufgenommen und die unlöslichen Bestandteile abgefrittet. Es wurde mit viel Wasser gewaschen und im TS getrocknet.

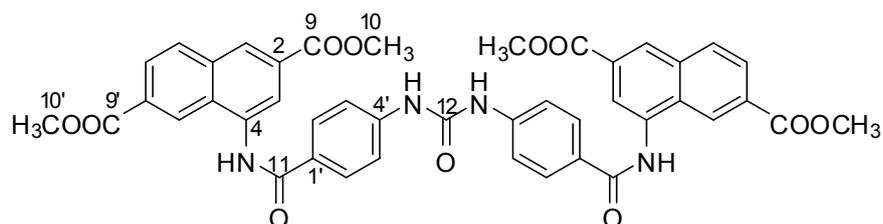
Ausbeute: 75,6 % (1,54 mg) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 93,7 % bei 3,93 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,23 (FM 3)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 247 nm; 288 nm; 354 nm (MeOH/H₂O)**ESI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**378,1/378,1 [M+H]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

ABX-A'X'-System	8,63	(1H; m; H5; X)
	8,63	(1H; m; H1; X')
	8,30	(1H; d; H8; B)
	8,10	(1H; m; H3; A')
	8,10	(1H; m; H7; A)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,1	
AA'BB'-System	7,86	(2H; s; H2'/H6'; AA')
	6,67	(2H; s; H3'/H5'; BB')
-HNCO-	10,29	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,87	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	3,93	(6H; m)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,2	C2	130,8	C3	120,5	C4	137,1
C4a	129,0	C5	126,6	C6	129,2	C7	127,9
C8	130,8	C8a	135,4	C9/C9'	166,5/166,6	C10/C10'	52,9
C11	166,2	C1'	126,0	C2'/C6'	130,0	C3'/C5'	113,0
C4'	152,9						

Tetramethyl 4,4'-((4,4'-(carbonylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis-(naphthalen-2,6-dicarboxylat) (40f)



Summenformel: $C_{43}H_{34}N_4O_{11}$

Molmasse: 782,75 g/mol

300 mg (0,79 mmol) Dimethyl-4-(4-aminobenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (40e) wurden in 7 mL trock THF gelöst und mit 3 Tr. Triethylamin und 128 mg (0,79 mmol) CDI versetzt. Es wird für 2 d gerührt. Da laut HPLC noch Amin vorhanden war wurden 128 mg CDI zugesetzt und für weiter für 1 d gerührt. Es wurden wieder 128 mg CDI und 10 mL trock. THF zugegeben. Nach 4 d wurden nochmals 128 mg CDI zugesetzt. Nach 6 d wurde die Reaktion abgebrochen und laut AAV 4c aufgearbeitet.

Ausbeute: 78,3 % (243 mg) (olivfarbener Feststoff)

Reinheit (HPLC): 94,6 % bei 4,91 min (Meth. 2)

DC: $R_f = 0,07$ (FM 4)

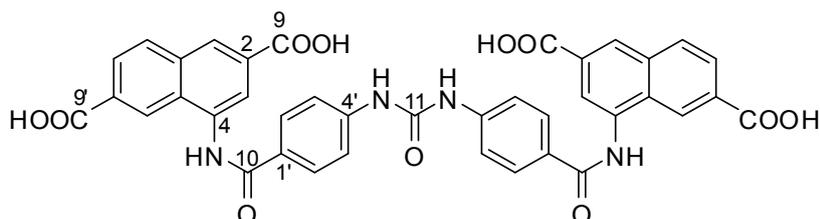
UV-Spektrum (λ_{max}): 247 nm; 296 nm (MeOH/H₂O)

MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

805,2/805,3 [M+Na]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-A'X'-System	8,71	(1H; pt; H5; X)
	8,63	(1H; pt; H1; X')
	8,33	(1H; d; H8; B)
	8,13	(1H; m; H3; A')
	8,13	(1H; m; H7; A)
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 7,5$
AA'BB'-System	8,13	(2H; m; H3'/H5'; BB')
	7,72	(2H; d; H2'/H6'; AA')
		$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 6,6$
-HNCO-	10,65	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,26	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	3,94	(6H; m)

4,4'-((4,4'-(Caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis(naphthalen-2,6-dicarbonsäure) (40g)Summenformel: C₃₉H₂₆N₄O₁₁

Molmasse: 726,64 g/mol

100 mg (0,13 mmol) Tetramethyl 4,4'-((4,4'-(caronylbis(azandiyl))bis(benzoyl))bis(azandiyl))bis(naphthalen-2,6-dicarboxylat) (40f) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 44 mg (1,04 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 8 mL Wasser zugegeben und für 4 d bei RT gerührt bis laut HPLC kein Ester mehr vorhanden war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b.

Ausbeute: 93,7 % (87 mg) (brauner Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 93,0 % bei 3,84 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,33 (FM 5)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 246 nm; 290 nm; 352 nm (HCOOH/MeOH)**Wassergehalt (aus CHN):** 6,0 mol

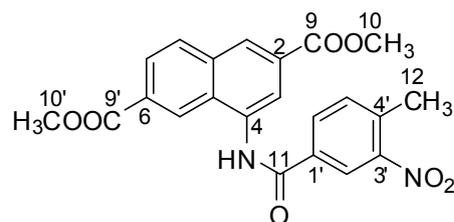
CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	64,46	3,61	7,71	8,36
Berechnet (inkl. H ₂ O):	56,12	4,59	6,71	8,36
Gefunden:	55,73	4,53	6,76	8,24

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z725,2/725,1 [M-H]⁻; 747,2/747,1 [M-2H+Na]⁻; 763,2/763,1 [M-2H+K]⁻**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-A'X'-System	8,70	(1H; pt; H5; X)
	8,61	(1H; pt; H1; X')
	8,29	(1H; d; H8; B)
	8,11	(1H; m; H3; A')
	8,11	(1H; m; H7; A)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,5	
AA'BB'-System	8,11	(2H; m; H3'/H5'; BB')
	7,72	(2H; d; H2'/H6'; AA')
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,2	
-HNCO-	10,63	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,74	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	125,8	C2	130,3	C3	123,3	C4	135,8
C4a	126,9	C5	126,0	C6	129,0	C7	128,0
C8	130,1	C8a	134,9	C9/C9'	166,8/167,1	C10	165,8
C11	152,2	C1'	129,8	C2'/C6'	129,7	C3'/C5'	117,2
C4'	143,0						

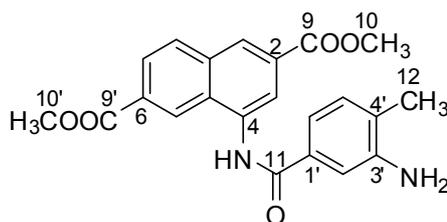
Dimethyl-4-(3-methyl-4-nitrobenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (41d)Summenformel: C₂₂H₁₈N₂O₇

Molmasse: 422,39 g/mol

1,50 g (5,79 mmol) Dimethyl-4-nitronaphthalen-2,6-dicarboxylat (40c) wurden in 80 mL abs. Toluol suspendiert. Nachdem 1,6 mL (11,58 mmol) Triethylamin hinzugegeben wurden, wurde bis zum Reflux erhitzt. In der Siedehitze wurden 4,3 mL einer 1 M toluenischen 3-Methyl-4-nitrobenzoylchlorid-Lösung zugetropft. Es wurde für 3,5 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 2 aufgearbeitet.

Ausbeute: 85,9 % (2,10 g) (grünlicher Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 99,8 % bei 5,41 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,68 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 240 nm; 290nm; 295 nm (MeOH/H₂O)**Schmelzpunkt:** 264°C**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**422,1/422,1 [M]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

ABX-A'X'-System	8,72	(1H; m; H5; X)
	8,68	(1H; pt; H1; X')
	8,34	(1H; m; H8; B)
	8,21	(1H; d; H3; A')
	8,11	(1H; dd; H7; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
	⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,1	
	⁴ J _{A'X'} = ⁴ J _{X'A'} = 1,2	
ABX-System	8,72	(1H; m; H2'; X)
	8,34	(1H; m; H6'; A)
	7,77	(1H; d; H5'; B)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,0	
-HNCO	11,00	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	3,96	(3H; s)
-CH ₃	3,91	(3H; s)
-CH ₃	2,65	(3H; s; H12)

Dimethyl-4-(4-amino-3-methylbenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (41e)Summenformel: C₂₂H₂₀N₂O₅

Molmasse: 392,4 g/mol

550 mg (1,30 mmol) Dimethyl-4-(3-methyl-4-nitrobenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (41d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 209 mg (3,90 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 726 mg (13,00 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 3,5 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und das Eisenpulver abfiltriert. Der FK wurde mit DMF gewaschen, danach wurde bis zur Trockene am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wurde in etwas Wasser aufgenommen und die unlöslichen Bestandteile abgefrittet. Es wurde mit viel Wasser gewaschen und im TS getrocknet.

Ausbeute: 88,1 % (450 mg) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 95,1 % bei 4,82 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,18 (EE:Hex 3:2; 254 nm)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 247 nm; 297 nm; 352 nm (MeOH/H₂O)**Schmelzpunkt:** 264°C**EI-MS (berechnet/gefunden): m/z**392,1/392,4 [M]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO):** δ [ppm], J [Hz]

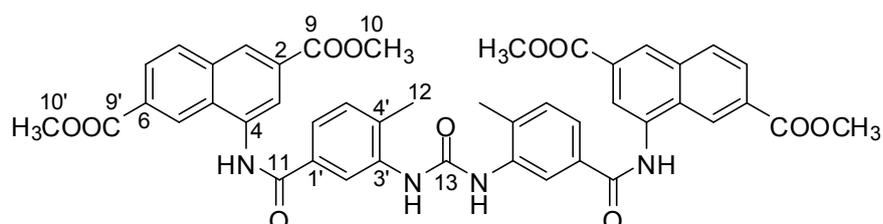
ABX-A'X'-System	8,66	(1H; pt; H5; X)
	8,62	(1H; pt; H1; X')
	8,33	(1H; d; H8; B)
	8,09	(1H; m; H3; A')
	8,09	(1H; m; H7; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6

ABX-System	7,30	(1H; pt; H2'; X)
	7,26	(1H; d; H6'; A)
	7,13	(1H; d; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,6

-HNCO 10,51 (1H; s; D₂O-austauschbar)-NH₂ 5,15 (2H; s; D₂O-austauschbar)-CH₃ 3,95 (3H; s)-CH₃ 3,91 (3H; s)-CH₃ 2,16 (3H; s; H12)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,3	C2	130,8	C3	123,4	C4	135,4
C4a	129,1	C5	126,5	C6	129,3	C7	126,0
C8	130,7	C8a	136,7	C9/C9'	166,5/167,5	C10/C10'	52,9/52,9
C11	166,2	C12	17,9	C1'	132,9	C2'	113,7
C3'	147,2	C4'	125,7	C5'	130,2	C6'	115,6

Tetramethyl 4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))-bis(naphthalen-2,6-dicarboxylat) (41f)Summenformel: C₄₅H₃₈N₄O₁₁

Molmasse: 810,80 g/mol

400 mg (1,02 mmol) Dimethyl-4-(4-amino-3-methylbenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (41e) wurden in 10 mL trock THF suspendiert und mit 3 Tr. Triethylamin und 165 mg (1,02 mmol) CDI versetzt. Es wurde für 6 d bei RT gerührt, bis weitere 165 mg CDI zugesetzt wurden, da laut HPLC noch Amin vorhanden war. Nach weiteren 2 d wurden erneut 24 mg CDI und 2 mL THF zugesetzt. Die Reaktion wurde nach 1 d abgebrochen und laut AAV 4c aufgearbeitet.

Ausbeute: 83,2 % (344 mg) (olivfarbener Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 98,0 % bei 6,02 min (Meth. 1)**DC:** R_f = 0,53 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 249 nm; 296 nm; 355 nm (MeOH/H₂O)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**810,3/810,3 [M+Na]⁺; 849,3/849,3 [M+K]⁺**¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]**

ABX-A'X'-System	8,68	(1H; pt; H5; X)
	8,62	(1H; pt; H1; X')
	8,31	(1H; d; H8; B)
	8,14	(1H; pt; H3; A')
	8,07	(1H; d; H7; A)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,8

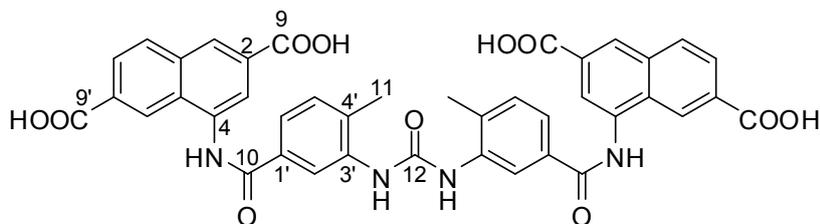
ABX-System	8,56	(1H; m; H2'; X)
	7,74	(1H; d; H6'; A)
	7,44	(1H; d; H5'; B)
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9

-HNCO	10,49	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH	8,56	(1H; m; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	3,94	(3H; s)
-CH ₃	3,86	(3H; s)
-CH ₃	2,42	(3H; s; H12)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,5	C2	130,7	C3	123,4	C4	138,0
C4a	129,2	C5	126,4	C6	129,3	C7	126,1
C8	130,6	C8a	136,4	C9/C9'	166,4/166,8	C10/C10'	52,8/52,9
C11	166,1	C12	18,6	C13	153,4	C1'	132,6
C2'	121,8	C3'	132,8	C4'	135,4	C5'	130,8
C6'	122,6						

4,4'-((3,3'-(Caronylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))bis-(naphthalen-2,6-dicarbonsäure) (41g)



Summenformel: C₄₁H₃₀N₄O₁₁

Molmasse: 754,70 g/mol

100 mg (0,12 mmol) Tetramethyl 4,4'-((3,3'-(caronylbis(azandiyl))bis-(4-methylbenzoyl))bis(azandiyl))bis(naphthalen-2,6-dicarboxylat) (41f) wurden in 15 mL THF suspendiert. Es wurden 40 mg (0,96 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 2 mL Wasser zugegeben und für 3 d bei RT gerührt bis laut HPLC kein Ester mehr vorhanden war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b.

Ausbeute: 99,0 % (93 mg) (gelber Feststoff)

Reinheit (HPLC): 99,3 % bei 4,08 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,42 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 245 nm; 290 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 4,5 mol

CHN-Analyse:

	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	65,25	4,01	7,42	8,79
Berechnet (inkl. H ₂ O):	58,92	4,70	6,70	8,79
Gefunden:	59,03	4,60	6,75	8,75

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

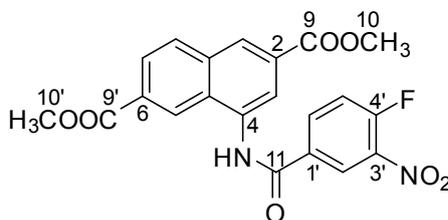
753,2/753,1 [M-H]⁻; 775,2/775,1 [M-2H+Na]⁻

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-A'X'-System	8,64	(1H; pt; H5; X)
	8,59	(1H; pt; H1; X')
	8,27	(1H; d; H8; B)
	8,06	(1H; m; H3; A')
	8,06	(1H; m; H7; A) ³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6
ABX-System	8,52	(1H; d; H2'; X)
	7,75	(1H; dd; H6'; A)
	7,42	(1H; d; H5'; B) ³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 7,9 ⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5
-HNCO	10,66	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH	8,84	(1H; m; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	2,44	(3H; s; H11)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	128,6	C2	130,6	C3	123,9	C4	138,2
C4a	130,2	C5	126,5	C6	130,3	C7	126,3
C8	130,5	C8a	136,4	C9/C9'	167,2/167,5	C10	166,8
C11	18,8	C12	153,5	C1'	132,5	C2'	121,9
C3'	133,2	C4'	135,4	C5'	130,8	C6'	122,6

Dimethyl-4-(4-fluor-3-nitrobenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (42d)Summenformel: C₂₁H₁₅FN₂O₇

Molmasse: 426,35 g/mol

1,00 g (3,86 mmol) Dimethyl-4-nitronaphthalen-2,6-dicarboxylat (40c) wurden in 100 mL Toluol suspendiert, dann wurden 1,1 mL (7,72 mmol) Triethylamin hinzugegeben. In der Siedehitze wurden 6 mL einer 1 M toluenischen 4-Fluor-3-nitrobenzylchlorid-Lösung, verdünnt mit 15 mL Toluol, hinzugegeben. Es wurde für 6 h refluxiert bis dc kein Amin mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT weiter gerührt und laut AAV 2 aufgearbeitet, wenn das Produkt nicht ausfällt.

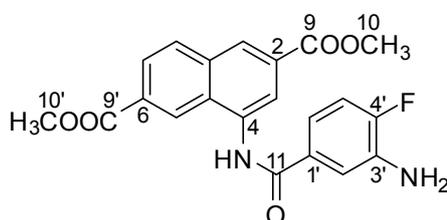
Ausbeute: 51,3 % (844 mg) (gelber Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 92,7 % bei 4,61 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,67 (FM 2)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 246 nm; 295 nm (MeOH/H₂O)**Schmelzpunkt:** 231°C**EI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden):** m/z426,1/426,1 [M]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-A'X'-System	8,72	(1H; pt; H5; X)	
	8,67	(1H; pt; H1; X')	
	8,35	(1H; d; H8; B)	
	8,22	(1H; pt; H3; A')	
	8,11	(1H; d; H7; A)	
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6		
ABX-System	8,91	(1H; dd; H2'; X)	
	8,52	(1H; m; H6'; A)	
	7,86	(1H; dd; H5'; B)	
		³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,9	
		⁴ J _{AX} = ⁴ J _{XA} = 1,5	
	³ J _{FB} = 10,8		
	⁴ J _{FX} = 7,0		
-HNCO-	11,08	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)	
-CH ₃	3,96	(3H; s)	
-CH ₃	3,92	(3H; s)	

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,5	C2	130,3	C3	123,5	C4	135,7
C4a	129,3	C5	128,6	C6	129,4	C7	128,9
C8	131,0	C8a	135,5	C9/C9'	166,1/166,4	C10/C10'	52,9/53,0
C11	164,0	C1'	131,3	C2'	126,2 (d)	C3'	137,1 (d)
C4'	157,0 (d)	C5'	119,4 (d)	C6'	136,3 (d)		

Dimethyl-4-(3-amino-4-fluorbenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (42e)

 Summenformel: C₂₁H₁₇FN₂O₅

Molmasse: 396,37 g/mol

830 mg (1,95 mmol) Dimethyl-4-(4-fluor-3-nitrobenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (42d) wurden in 60 mL Ethanol suspendiert und mit 313 mg (5,85 mmol) Ammoniumchlorid in 20 mL Wasser versetzt. Es wurde auf ca. 70°C erhitzt und 544 mg (9,75 mmol) Eisenpulver hinzugegeben und für 4 h erhitzt bis dc kein Edukt mehr nachzuweisen war. Es wurde über Nacht bei RT gerührt und laut AAV aufgearbeitet, außer dass der FK mit Aceton nachgewaschen wurde, da das Produkt nicht gut in Ethanol löslich ist.

Ausbeute: 66,7 % (515 mg) (ockerfarbener Feststoff)

Reinheit (HPLC): 83,7 % bei 4,20 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,32 (FM 3)

UV-Spektrum (λ_{max}): 246 nm; 296 nm; 353 nm (MeOH/H₂O)

Schmelzpunkt: 219°C

EI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z

 396,1/396,1 [M]⁺⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

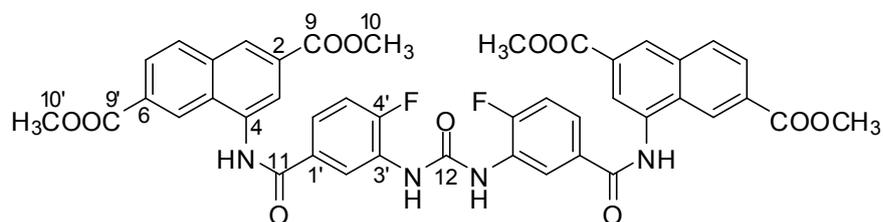
ABX-A'X'-System	8,65	(1H; m; H5; X)
	8,65	(1H; m; H1; X')
	8,32	(1H; d; H8; B)
	8,10	(1H; m; H3; A')
	7,48	(1H; s; H7; A)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6	

ABX-System	8,10	(1H; m; H2'; X)
	7,32	(1H; pt; H6'; A)
	7,21	(1H; m; H5'; B)

-HNCO-	10,61	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-NH ₂	5,48	(2H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	3,94	(6H; m)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,1	C2	130,7	C3	123,4	C4	136,5
C4a	129,2	C5	126,4	C6	129,3	C7	128,5
C8	130,9	C8a	135,4	C9/C9'	166,4/166,7	C10/C10'	52,9
C11	166,1	C1'	131,0 (d)	C2'	115,9 (d)	C3'	137,0(d)
C4'	153,0 (d)	C5'	115,2 (d)	C6'	116,5 (d)		

Tetramethyl 4,4'-(3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))-bis(naphthalen-2,6-dicarboxylat) (42f)Summenformel: C₄₃H₃₂F₂N₄O₁₁

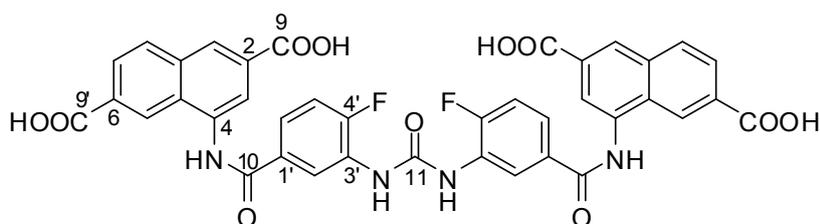
Molmasse: 818,73 g/mol

300 mg (0,76 mmol) Dimethyl-4-(3-amino-4-fluorbenzamido)naphthalen-2,6-dicarboxylat (42e) wurden in 8 mL trock THF gelöst und mit 3 Tr. Triethylamin und 62 mg (0,38 mmol) CDI versetzt. Es wird für 3 d gerührt. Da laut HPLC noch Amin vorhanden war wurden 62 mg CDI zugesetzt und für weitere 4 d gerührt. Nach 4 d wurden wieder 62 mg CDI zugegeben. Nach 3 d wurde dann die Reaktion abgebrochen. Der NS wurde abgefrittet und mit THF gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und in Ethylacetat aufgenommen und 10 min ins Ultraschallbad gegangen. Die unlöslichen Bestandteile wurden abgefrittet mit Ethylacetat gewaschen und zusammen mit dem ersten NS im TS getrocknet.

Ausbeute: 68,4 % (212 mg) (olivfarbener Feststoff)**Reinheit (HPLC):** 96,4 % bei 5,15 min (Meth. 2)**DC:** R_f = 0,85 (FM 4)**UV-Spektrum (λ_{max}):** 247 nm; 356 nm (MeOH/H₂O)**MALDI-MS positiver Mode (berechnet/gefunden): m/z**841,2/841,2 [M+Na]⁺; 857,2/857,2 [M+K]⁺

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-A'X'-System	8,68	(1H; pt; H5; X)
	8,62	(1H; pt; H1; X')
	8,30	(1H; d; H8; B)
	8,14	(1H; pt; H3; A')
	8,06	(1H; d; H7; A)
	³ J _{AB} = ³ J _{BA} = 8,6	
ABX-System	8,95	(1H; d; H2'; X)
	7,82	(1H; pt; H6'; A)
	7,53	(1H; pt; H5'; B)
		³ J _{FB} = 9,6
	⁴ J _{FX} = 7,3	
-HNCO-	10,79	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,35	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-CH ₃	3,93	(3H; s)
-CH ₃	3,86	(3H; s)

4,4'-((3,3'-(Caronylbis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))bis(naphthalen-2,6-dicarbonsäure) (42g)

 Summenformel: C₃₉H₂₄F₂N₄O₁₁

Molmasse: 762,62 g/mol

100 mg (0,12 mmol) Tetramethyl 4,4'-((3,3'-(carbonylbis(azandiyl))bis-(4-fluorobenzoyl))bis(azandiyl))bis(naphthalen-2,6-dicarboxylat) (42f) wurden in 15 mL THF gelöst. Es wurden 40 mg (0,96 mmol) Lithiumhydroxid Monohydrat in 2 mL Wasser zugegeben und für 24 h bei RT gerührt bis laut HPLC kein Ester mehr vorhanden war. Die Aufarbeitung erfolgte laut AAV 5b.

Ausbeute: 78,4 % (73 mg) (brauner Feststoff)

Reinheit (HPLC): 96,0 % bei 3,88 min (Meth. 2)

DC: R_f = 0,09 (FM 5)

UV-Spektrum (λ_{max}): 245 nm; 355 nm (HCOOH/MeOH)

Wassergehalt (aus CHN): 3,5 mol

CHN-Analyse:	C %	H %	N %	C/N
Berechnet:	61,42	3,17	7,35	8,36
Berechnet (inkl. H ₂ O):	56,73	3,78	6,79	8,36
Gefunden:	56,89	3,63	7,04	8,08

MALDI-MS negativer Mode (berechnet/gefunden): m/z

 785,1/785,1 [M-H]⁻; 801,1/801,1 [M-2H+Na]⁻

¹H-500 MHz-NMR-Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm], J [Hz]

ABX-A'X'-System	8,64	(1H; pt; H5; X)
	8,60	(1H; pt; H1; X')
	8,28	(1H; d; H8; B)
	8,07	(1H; m; H3; A')
	8,07	(1H; m; H7; A)
	$^3J_{AB} = ^3J_{BA} = 8,5$	
ABX-System	8,91	(1H; d; H2'; X)
	7,85	(1H; pt; H6'; A)
	7,53	(1H; m; H5'; B)
	$^4J_{FX} = 7,4$	
-HNCO-	10,72	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)
-HNCONH-	9,40	(1H; s; D ₂ O-austauschbar)

¹³C-125 MHz-NMR Spektrum (d₆-DMSO): δ [ppm]

C1	126,3	C2	130,7	C3	123,9	C4	136,1
C4a	128,7	C5	126,4	C6	130,3	C7	130,2
C8	130,7	C8a	135,4	C9/C9'	167,2/167,5	C10	166,0
C11	152,3	C1'	131,1 (d)	C2'	123,0 (d)	C3'	127,9 (d)
C4'	154,5 (d)	C5'	121,2 (d)	C6'	130,6 (d)		

11 Abkürzungen

[Ca ²⁺] _i	intrazelluläre Calciumionenkonzentration
2-MeSATP	2-Methylthioadenosin-5'-triphosphat
AAV	allgemeine Arbeitsvorschrift
Ac	Aceton
ACN	Acetonitril
ADP	Adenosin-5'-diphosphat
AM	Acetoxymethylester
app.	apparent
ATP	Adenosin-5'-triphosphat
ATPγS	Adenosin-5'-(γ-thiotriphosphat)
BAPTA	1,2-Bis(o-aminophenoxy)ethan-N,N,N',N'-tetraessigsäure
bidest.	Bidestilliert
Bz(Bz)ATP	2'- oder 3'-O-(3-Benzoylbenzoyl)adenosin-5'-triphosphat
cAMP	cyclisches Adenosin-5'-monophosphat
CDI	1,1'-Carbonyldiimidazol
CHN	Elementaranalyse
COSY	Korrelationsspektroskopie
C-Terminus	Carboxyterminus
d	Dublett
DAD	Diodenarraydetektor
DAG	Diacylglycerol
DC	Dünnschichtchromatographie
dc	dünnschichtchromatographisch
dd	Dublett vom Dublett
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett
DMEM	Dulbecco's modified Eagle Medium
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EC ₅₀	mittlere effektive Konzentration
EI	Elektronenstoßionisation
ESI	Elektronensprayionisation
EtOH	Ethanol
FKS	fötale Kälberserum
FM	Fließmittel
ggf.	gegebenenfalls

GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor
G-Protein	Guanin-bindendes Protein
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinethansulfonsäure
HMQC	Heteronukleare magnetische Quantum Kohärenz
HNEt ₂	Diethylamin
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HS	Harnstoff
IC ₅₀	mittlere inhibitorische Konzentration
IP ₃	Inositol-1,4,5-triphosphat
J	Kopplungskonstante
KEK	Konzentrationseffektkurve
KHP	Krebs-HEPES-Puffer
K _d	Dissoziationskonstante
K _i	Inhibitionskonstante
konz.	konzentriert
LM	Lösungsmittel
LPS	Lipopolysaccharid
Lsg.	Lösung
m	Multiplett
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization
MeOH	Methanol
Meth.	Methode
MW	Mittelwert
n.b.	nicht bestimmt
NAADP ⁺	Nicotinsäure-Adenindinukleotidphosphat
NAD ⁺	Nicotinamid-Adenindinukleotid
NEt ₃	Triethylamin
NMR	Nukleare Magnetresonanzspektroskopie
N-Terminus	Aminoterminus
OG	Oregon Green®
PBS	phosphatgepufferte Salzlösung
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
pt	Pseudotriplett
q	Quartett
(m)RNA	(Messenger)Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur

Abkürzungen

RT-PCR	Real time Polymerasekettenreaktion
δ	chemische Verschiebung
s	Singulett
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
t	Triplett
THF	Tetrahydrofuran
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TOF	Time of Flight
Tol	Toluol
TS	Trockenschrank
u.a.	unter anderem
v.a.	vor allem
VF	Verschiebungsfaktor
z.B.	zum Beispiel
verd.	verdünnt

12 Literaturverzeichnis

- Abbracchio MP, Burnstock G (1994). Purinoceptors: Are there families of P2X and P2Y purinoceptors? *Pharmacol. Therapeut.* **64**: 445-475.
- Abbracchio MP, Burnstock G, Boeynaems J-M, Barnard EA, Boyer JL, Kennedy C, Knight GE, Fumagalli M, Gachet C, Jacobson KA, Weisman GA (2006). International Union of Pharmacology LVIII: update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. *Pharmacol. Rev.* **58**: 281-341.
- Accurso FJ, Moss RB, Wilmott RW, Anbar RD, Schaberg AE, Durham TA, Ramsey BW (2011). Denufosal tetrasodium in patients with cystic fibrosis and normal to mildly impaired lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**: 627-634.
- Amisten S, Meidute-Abaraviciene S, Tan C, Olde B, Lundquist I, Salehi A, Erlinge D (2010). ADP mediates inhibition of insulin secretion by activation of P2Y13 receptors in mice. *Diabetologia* **53**: 1927-1934.
- Amisten S, Melander O, Wihlborg A-K, Berglund G, Erlinge D (2007). Increased risk of acute myocardial infarction and elevated levels of C-reactive protein in carriers of the Thr-87 variant of the ATP receptor P2Y11. *Eur. Heart J.* **28**: 13-18.
- Arunlakshana O, Schild HO (1959). Some quantitative uses of drug antagonists. *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **14**: 48-58.
- Balogh J, Wihlborg A-K, Isackson H, Joshi BV, Jacobson KA, Arner A, Erlinge D (2005). Phospholipase C and cAMP-dependent positive inotropic effects of ATP in mouse cardiomyocytes via P2Y11-like receptors. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **39**: 223-230.
- Boeynaems J-M, Robaye B, Janssens R, Suarez-Huerta N, Communi D (2001). Overview of P2Y receptors as therapeutic targets. *Drug Dev. Res.* **52**: 187-189.
- Braun K, Rettinger J, Ganso M, Kassack M, Hildebrandt C, Ullmann H, Nickel P, Schmalzing G, Lambrecht G (2001). NF449: a subnanomolar potency antagonist at recombinant rat P2X1 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **364**: 285-290.
- Bruzzone S, Moreschi I, Guida L, Usai C, Zocchi E, De Flora A (2006). Extracellular NAD⁺ regulates intracellular calcium levels and induces activation of human granulocytes. *Biochem. J.* **393**: 697-704.
- Burnstock G (1972). Purinergic nerves. *Pharmacol. Rev.* **24**: 509-581.
- Burnstock G (1976). Purinergic receptors. *J. Theor. Biol.* **62**: 491-503.
- Burnstock G (1978). A basis for distinguishing two types of purinergic receptor. *Cell Membrane Receptors for Drugs and Hormones: A Multidisciplinary Approach*, Raven.
- Burnstock G (2007). Purine and pyrimidine receptors. *Cell. Mol. Life Sci.* **64**: 1471-1483.
- Burnstock G, Kennedy C (1985). Is there a basis for distinguishing two types of P2-purinoceptor? *Gen. Pharmacol.* **16**: 433-440.

- Cheng HC (2001). The power issue: determination of KB or Ki from IC50. A closer look at the Cheng-Prusoff equation, the Schild plot and related power equations. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **46**: 61-71.
- Cheng HC (2004). The influence of cooperativity on the determination of dissociation constants: examination of the Cheng-Prusoff equation, the Scatchard analysis, the Schild analysis and related power equations. *Pharmacol. Res.* **50**: 21-40.
- Cheng Y, Prusoff WH (1973). Relationship between the inhibition constant (K1) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I50) of an enzymatic reaction. *Biochem. Pharmacol.* **22**: 3099-3108.
- Chizh BA, Illes P (2001). P2X receptors and nociception. *Pharmacol. Rev.* **53**: 553-568.
- Communi D, Govaerts C, Parmentier M, Boeynaems J-M (1997). Cloning of a human purinergic P2Y receptor coupled to phospholipase C and adenylyl cyclase. *J. Biol. Chem.* **272**: 31969-31973.
- Communi D, Robaye B, Boeynaems J-M (1999). Pharmacological characterization of the human P2Y11 receptor. *Br. J. Pharmacol.* **128**: 1199-1206.
- Communi D, Suarez-Huerta N, Dussosoy D, Savi P, Boeynaems J-M (2001). Cotranscription and intergenic splicing of human P2Y11 and SSF1 genes. *J. Biol. Chem.* **276**: 16561-16566.
- Conigrave AD, Fernando KC, Gu B, Tasevski V, Zhang W, Luttrell BM, Wiley JS (2001). P2Y11 receptor expression by human lymphocytes: evidence for two cAMP-linked purinoceptors. *Eur. J. Pharmacol.* **426**: 157-163.
- Dayal B, Salen G, Toome B, Tint GS, Shefer S, Padia J (1990). Lithium hydroxide/aqueous methanol: mild reagent for the hydrolysis of bile acid methyl esters. *Steroids* **55**: 233-237.
- Drauz K, Mueller T, Kottenhahn M, Seebach D, Thaler A (1997). Saponification of carboxylic acid derivatives using lithium hydroxide and a metal compound. EP 0 523 461 B1. *Degussa AG, Germany*.
- Ecke D, Hanck T, Tulapurkar ME, Schäfer R, Kassack M, Stricker R, Reiser G (2008). Hetero-oligomerization of the P2Y11 receptor with the P2Y1 receptor controls the internalization and ligand selectivity of the P2Y11 receptor. *Biochem. J.* **409**: 107-116.
- Fabre AC, Malaval C, Ben Addi A, Verdier C, Pons V, Serhan N, Lichtenstein L, Combes G, Huby T, Briand F, Collet X, Nijstad N, Tietge UJF, Robaye B, Perret B, Boeynaems J-M, Martinez LO (2010). P2Y13 receptor is critical for reverse cholesterol transport. *Hepatology* **52**: 1477-1483.
- Fruscione F, Scarfi S, Ferraris C, Bruzzone S, Benvenuto F, Guida L, Uccelli A, Salis A, Usai C, Jacchetti E, Ilengo C, Scaglione S, Quarto R, Zocchi E, De Flora A (2010). Regulation of Human Mesenchymal Stem Cell Functions by an Autocrine Loop Involving NAD+ Release and P2Y11-Mediated Signaling. *Stem Cells Dev.*
- Gachet C (2005). The platelet P2 receptors as molecular targets for old and new antiplatelet drugs. *Pharmacol. Ther.* **108**: 180-192.

- Gever JR, Cockayne DA, Dillon MP, Burnstock G, Ford APDW (2006). Pharmacology of P2X channels. *Pfluegers Arch.* **452**: 513-537.
- Greve H, Meis S, Kassack MU, Kehraus S, Krick A, Wright AD, Koenig GM (2007). New lantherans from the Marine Sponge *Ianthella quadrangulata*: Novel Agonists of the P2Y11 Receptor. *J. Med. Chem.* **50**: 5600-5607.
- Harden TK, Sesma JI, Fricks IP, Lazarowski ER (2010). Signalling and pharmacological properties of the P2Y14 receptor. *Acta Physiol.* **199**: 149-160.
- Haugland RP (2005). Indicators for Ca²⁺, Mg²⁺, Zn²⁺ and Other Metal Ions. The Handbook: A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Technologies. Spencer MTZ. Eugene, *Molecular Probes*: 879-933.
- Hausmann R, Rettinger J, Gerevich Z, Meis S, Kassack MU, Illes P, Lambrecht G, Schmalzing G (2006). The suramin analog 4,4',4'',4'''-(carbonylbis(imino-5,1,3-benzenetriylbis(carbonylimino)))tetra-kis-benzenesulfonic acid (NF110) potently blocks P2X3 receptors: subtype selectivity is determined by location of sulfonic acid groups. *Mol. Pharmacol.* **69**: 2058-2067.
- Hesse M, Meier H, Zeeh B (2005). Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie. Stuttgart, *Georg Thieme Verlag*.
- Hongwiset D (2008). Development of potent and selective antagonists at P2Y11 receptors symmetrical and asymmetrical derivatives of NF340. Dissertation. *Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*.
- Hulsmann M, Nickel P, Kassack M, Schmalzing G, Lambrecht G, Markwardt F (2003). NF449, a novel picomolar potency antagonist at human P2X1 receptors. *Eur. J. Pharmacol.* **470**: 1-7.
- Jacobson K, Ivanov A, de Castro S, Harden T, Ko H (2009). Development of selective agonists and antagonists of P2Y receptors. *Purinergic Signalling* **5**: 75-89.
- Kassack MU, Braun K, Ganso M, Ullmann H, Nickel P, Boing B, Muller G, Lambrecht G (2004). Structure-activity relationships of analogues of NF449 confirm NF449 as the most potent and selective known P2X1 receptor antagonist. *Eur. J. Med. Chem.* **39**: 345-357.
- Kassack MU, Hoefgen B, Lehmann J, Eckstein N, Quillan JM, Sadee W (2002). Functional screening of G protein-coupled receptors by measuring intracellular calcium with a fluorescence microplate reader. *J. Biomol. Screening* **7**: 233-246.
- Kawate T, Michel JC, Birdsong WT, Gouaux E (2009). Crystal structure of the ATP-gated P2X4 ion channel in the closed state. *Nature* **460**: 592-598.
- Khaleel A, Singhal R, Pathak K, Shah A, Srivastava A (2010). Ticagrelor: a new reversible oral antiplatelet agent. *Int. Res. J. Pharm.* **1**: 62-69.
- Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, Lin L, Rico TJ, Hesselson S, Axtell RC, Kuipers H, Weiner K, Hamacher A, Kassack MU, Han F, Knudsen S, Li J, Dong X, Winkelmann J, Plazzi G, Nevsimalova S, Hong S-C, Honda Y, Honda M, Hoegl B, Ton TGN, Montplaisir J, Bourgin P, Kemlink D, Huang Y-S, Warby S, Einen M, Eshragh JL, Miyagawa T, Desautels A, Ruppert E, Hesla PE, Poli F, Pizza F, Frauscher B, Jeong J-H, Lee S-P, Strohl KP, Longstreth WT, Kvale M,

- Dobrovolna M, Ohayon MM, Nepom GT, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Peppard P, Young T, Jennum P, Steinman L, Tokunaga K, Kwok P-Y, Risch N, Hallmayer J, Mignot E (2011). Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat. Genet.* **43**: 66-71.
- Lew MJ, Angus JA (1995). Analysis of competitive agonist-antagonist interactions by nonlinear regression. *Trends Pharmacol. Sci.* **16**: 328-337.
- Lin K, Sadee W, Quillan JM (1999). Rapid measurements of intracellular calcium using a fluorescence plate reader. *Biotechniques* **26**: 318-326.
- Lombo B, Diez JG (2011). Ticagrelor: the evidence for its clinical potential as an oral antiplatelet treatment for the reduction of major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndromes. *Core Evid.* **6**: 31-42.
- Lugo-Garcia L, Nadal B, Gomis R, Petit P, Gross R, Lajoix AD (2008). Human Pancreatic Islets Express the Purinergic P2Y11 and P2Y12 Receptors. *Horm. Metab. Res.* **40**: 827-830.
- Meis S (2008). Molekulare und funktionelle Charakterisierung des P2Y11-Rezeptors sowie pharmakologische Evaluierung neuer Agonisten und Antagonisten. Dissertation. *Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf*.
- Meis S, Hamacher A, Hongwiset D, Marzian C, Wiese M, Eckstein N, Royer H-D, Communi D, Boeynaems J-M, Hausmann R, Schmalzing G, Kassack MU (2010). NF546 [4,4'-(carbonylbis(imino-3,1-phenylene-carbonylimino-3,1-(4-methylphenylene)-carbonylimino))-bis(1,3-xylene- α,α' -diphosphonic acid) tetrasodium salt] is a non-nucleotide P2Y11 agonist and stimulates release of interleukin-8 from human monocyte-derived dendritic cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **332**: 238-247.
- Michelson AD (2008). P2Y12 Antagonism: promises and challenges. *Arterioscler., Thromb., Vasc. Biol.* **28**: 33-38.
- Moore DJ, Murdock PR, Watson JM, Faull RLM, Waldvogel HJ, Szekeres PG, Wilson S, Freeman KB, Emson PC (2003). GPR105, a novel Gi/o-coupled UDP-glucose receptor expressed on brain glia and peripheral immune cells, is regulated by immunologic challenge: possible role in neuroimmune function. *Mol. Brain Res.* **118**: 10-23.
- Moreschi I, Bruzzone S, Bodrato N, Usai C, Guida L, Nicholas RA, Kassack MU, Zocchi E, De FA (2008). NAADP+ is an agonist of the human P2Y11 purinergic receptor. *Cell Calcium* **43**: 344-355.
- Moreschi I, Bruzzone S, Nicholas RA, Fruscione F, Sturla L, Benvenuto F, Usai C, Meis S, Kassack MU, Zocchi E, De FA (2006). Extracellular NAD+ is an agonist of the human P2Y11 purinergic receptor in human granulocytes. *J. Biol. Chem.* **281**: 31419-31429.
- Moro S, Jacobson KA (2002). Molecular modeling as a tool to investigate molecular recognition in P2Y receptors. *Curr. Pharm. Des.* **8**: 2401-2413.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M (2008). Mutschler Arzneimittelwirkungen. Stuttgart, *Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart*.

- Nichols KK, Yerxa B, Kellerman DJ (2004). Diquafosol tetrasodium: a novel dry eye therapy. *Expert Opinion on Investigational Drugs* **13**: 47-54.
- Nicke A, Baumert HG, Rettinger J, Eichele A, Lambrecht G, Mutschler E, Schmalzing G (1998). P2X1 and P2X3 receptors form stable trimers: a novel structural motif of ligand-gated ion channels. *EMBO J.* **17**: 3016-3028.
- North RA (2002). Molecular physiology of P2X receptors. *Physiol. Rev.* **82**: 1013-1067.
- Qi A-D, Kennedy C, Harden TK, Nicholas RA (2001). Differential coupling of the human P2Y11 receptor to phospholipase C and adenylyl cyclase. *Br. J. Pharmacol.* **132**: 318-326.
- Robaye B, Ghanem E, Wilkin F, Fokan D, Van DW, Schurmans S, Boeynaems J-M, Beauwens R (2003). Loss of nucleotide regulation of epithelial chloride transport in the jejunum of P2Y4-null mice. *Mol. Pharmacol.* **63**: 777-783.
- Schäfer R, Sedehizade F, Welte T, Reiser G (2003). ATP- and UTP-activated P2Y receptors differently regulate proliferation of human lung epithelial tumor cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* **285**: 376-385.
- Schnurr M, Toy T, Stoitzner P, Cameron P, Shin A, Beecroft T, Davis ID, Cebon J, Maraskovsky E (2003). ATP gradients inhibit the migratory capacity of specific human dendritic cell types: Implications for P2Y11 receptor signaling. *Blood* **102**: 613-620.
- Schoeneberg T, Hermsdorf T, Engemaier E, Engel K, Liebscher I, Thor D, Zierau K, Roempler H, Schulz A (2007). Structural and functional evolution of the P2Y12-like receptor group. *Purinerg. Signal.* **3**: 255-268.
- Steinhilber D, Schubert-Zsilavec M, Roth HJ (2010). Medizinische Chemie. Stuttgart, *Deutscher Apotheker Verlag*.
- Stick SM, Sly PD (2011). Exciting new clinical trials in cystic fibrosis: infants need not apply. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**: 1577-1578.
- Swennen ELR, Bast A, Dagnelie PC (2006). Purinergic receptors involved in the immunomodulatory effects of ATP in human blood. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **348**: 1194-1199.
- Tauber J, Davitt WF, Bokosky JE, Nichols KK, Yerxa BR, Schaberg AE, LaVange LM, Mills-Wilson MC, Kellerman DJ (2004). Double-masked, placebo-controlled safety and efficacy trial of diquafosol tetrasodium (INS365) ophthalmic solution for the treatment of dry eye. *Cornea* **23**: 784-792.
- Ullmann H, Meis S, Hongwiset D, Marzian C, Wiese M, Nickel P, Communi D, Boeynaems J-M, Wolf C, Hausmann R, Schmalzing G, Kassack MU (2005). Synthesis and Structure-Activity Relationships of Suramin-Derived P2Y11 Receptor Antagonists with Nanomolar Potency. *J. Med. Chem.* **48**: 7040-7048.
- Umapathy NS, Zemskov EA, Gonzales J, Gorshkov BA, Sridhar S, Chakraborty T, Lucas R, Verin AD (2010). Extracellular β -nicotinamide adenine dinucleotide (β -NAD) promotes the endothelial cell barrier integrity via PKA- and EPAC1/Rac1-dependent actin cytoskeleton rearrangement. *J. Cell. Physiol.* **223**: 215-223.

- Vaughan KR, Stokes L, Prince LR, Marriott HM, Meis S, Kassack MU, Bingle CD, Sabroe I, Surprenant A, Whyte MKB (2007). Inhibition of Neutrophil Apoptosis by ATP Is Mediated by the P2Y11 Receptor. *J. Immunol.* **179**: 8544-8553.
- von Kugelgen I (2006). Pharmacological profiles of cloned mammalian P2Y-receptor subtypes. *Pharmacol Ther* **110**: 415-432.
- Voogd TE, Vansterkenburg LM, Wilting J, Janssen LHM (1993). Recent research on the biological activity of suramin. *Pharmacol. Rev.* **45**: 177-203.
- Wilkin F, Duhant X, Bruyns C, Suarez-Huerta N, Boeynaems J-M, Robaye B (2001). The P2Y11 receptor mediates the ATP-induced maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *J. Immunol.* **166**: 7172-7177.
- Wolf C, Rosefort C, Fallah G, Kassack MU, Hamacher A, Bodnar M, Wang H, Illes P, Kless A, Bahrenberg G, Schmalzing G, Hausmann R (2011). Molecular determinants of potent P2X2 antagonism identified by functional analysis, mutagenesis, and homology docking. *Mol. Pharmacol.* **79**: 649-661.
- Xiao Z, Yang M, Lv Q, Wang W, Deng M, Liu X, He Q, Chen X, Chen M, Fang L, Xie X, Hu J (2011). P2Y11 impairs cell proliferation by induction of cell cycle arrest and sensitizes endothelial cells to cisplatin-induced cell death. *J. Cell. Biochem.* **112**: 2257-2265.
- Yerxa BR, Sabater JR, Davis CW, Stutts MJ, Lang-Furr M, Picher M, Jones AC, Cowlen M, Dougherty R, Boyer J, Abraham WM, Boucher RC (2002). Pharmacology of INS37217 [P1-(uridine 5')-P4-(2'-deoxycytidine 5')tetraphosphate, tetrasodium salt], a next-generation P2Y2 receptor agonist for the treatment of cystic fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **302**: 871-880.
- Zambon AC, Brunton LL, Barrett KE, Hughes RJ, Torres B, Insel PA (2001). Cloning, expression, signaling mechanisms, and membrane targeting of P2Y11 receptors in Madin Darby canine kidney cells. *Mol. Pharmacol.* **60**: 26-35.

13 Publikationen

Veröffentlichung

Esser D, Hongwiset D, Meis S, Ullmann H, Gertzen C, Gohlke H, Kassack MU (2011), Synthesis and Structure-Activity Relationships of Symmetrical and Asymmetrical Derivatives of the P2Y₁₁ receptor antagonist NF340, in preparation.

Poster

Esser D, Kassack MU (2011), Synthesis and Biological Evaluation of Novel P2Y₁₁ Receptor Antagonists, 6th Polish-German Symposium on Pharmaceutical Sciences, Düsseldorf.

Esser D, Kassack MU (2011), Synthesis and Biological Evaluation of Novel P2Y₁₁ Receptor Antagonists, *International Conference on Purinergic Drugs and Targets - 4th Joint German-Italian Purine Club Meeting*, Bonn.

Vorträge

Esser D, Kassack MU (März 2009), HPLC-Bestimmung von Latanoprost in einer neuen Darreichungsform und im Kammerwasser, *VWR Chromforum*, Halle/Saale.

Esser D, Kassack MU (März 2009), HPLC-Bestimmung von Latanoprost in einer neuen Darreichungsform und im Kammerwasser, *VWR Chromforum*, Berlin.

Esser D, Kassack MU (Oktober 2009), HPLC-Bestimmung von Latanoprost in einer neuen Darreichungsform, *VWR Chromforum*, Darmstadt.

Esser D, Kassack MU (September 2009), HPLC-Bestimmung von Latanoprost in einer neuen Darreichungsform und im Kammerwasser, 26. *VWR Chromforum*, Steinfurt.

14 Anhang

Anhang A1: Agonistische Aktivität der getesteten Substanzen

Agonistische Aktivität der synthetisierten und getesteten Substanzen bei Konzentrationen von 10 und 100 μM am P2Y_{11} -Rezeptor, rekombinant exprimiert in 1321N1-Zellen im Calcium-Assay. Die Ergebnisse sind angegeben als „% der Kontrolle“ \pm SD, wobei die Kontrolle den von 10 μM ATP hervorgerufenen Effekt darstellt. ($n \geq 2$)

Substanz	10 μM	100 μM	Substanz	10 μM	100 μM
1g	0 \pm 2,2	0 \pm 2,8	21k	0 \pm 11,6	42,4 \pm 14,2
2g	0 \pm 4,1	6,3 \pm 5,0	22g	0 \pm 9,7	47,0 \pm 11,0
3g	0 \pm 3,6	7,8 \pm 5,3	22m	5,8 \pm 2,9	30,7 \pm 13,2
4g	0 \pm 1,6	11,9 \pm 6,7	22o	0 \pm 8,2	33,4 \pm 10,5
5g	2,6 \pm 2,6	8,4 \pm 5,2	22p	0 \pm 2,5	39,5 \pm 6,4
6g	0 \pm 1,4	11,7 \pm 9,0	22q	1,1 \pm 2,9	35,8 \pm 11,2
7g	4,9 \pm 3,0	3,1 \pm 0,9	22s	1,0 \pm 5,1	55,6 \pm 13,6
8g	0 \pm 5,4	22,7 \pm 13,0	23g	12,7 \pm 4,1	13,8 \pm 8,4
9g	0 \pm 4,7	4,0 \pm 12,4	24g	7,6 \pm 4,1	89,3 \pm 7,4
10g	5,0 \pm 4,4	16,6 \pm 6,3	25g	14,7 \pm 17,0	15,9 \pm 18,4
11g	0 \pm 6,6	33,0 \pm 10,7	26g	2,6 \pm 7,5	48,7 \pm 15,5
12g	7,2 \pm 8,9	38,3 \pm 9,5	27g	0 \pm 13,7	10,6 \pm 30,1
13g	0 \pm 5,2	7,4 \pm 4,2	28g	1,0 \pm 2,0	66,7 \pm 17,8
14g	5,7 \pm 8,1	50,1 \pm 14,8	29g	0 \pm 9,4	57,0 \pm 28,4
15g	4,1 \pm 5,7	11,9 \pm 11,8	30g	2,7 \pm 5,3	68,6 \pm 19,3
16g	5,2 \pm 7,3	28,5 \pm 11,6	31g	0 \pm 13,0	101,0 \pm 36,7
17g	0,7 \pm 4,1	11,1 \pm 3,8	32g	0 \pm 2,9	41,2 \pm 10,6
18g	1,8 \pm 9,4	21,3 \pm 4,3	33g	0,9 \pm 5,3	57,8 \pm 18,8
18k	0 \pm 6,0	31,3 \pm 18,1	34g	2,3 \pm 2,1	33,9 \pm 6,0
18m	3,9 \pm 5,1	23,8 \pm 10,7	35g	4,8 \pm 8,3	25,5 \pm 12,7
18o	0 \pm 7,0	18,4 \pm 16,6	36g	14,1 \pm 10,6	31,5 \pm 14,7
18p	1,2 \pm 20,0	28,8 \pm 13,9	37g	3,2 \pm 8,3	60,7 \pm 18,5
18q	7,0 \pm 8,0	34,9 \pm 20,0	38g	2,1 \pm 5,8	34,3 \pm 12,5
18s	0 \pm 9,8	67,2 \pm 31,4	39g	6,8 \pm 7,7	33,2 \pm 5,4
19g	0,4 \pm 9,9	73,3 \pm 11,1	40g	0 \pm 6,7	53,5 \pm 28,2
20g	18,6 \pm 15,9	94,7 \pm 15,2	41g	10,3 \pm 1,7	10,8 \pm 3,3
21g	6,6 \pm 6,3	52,2 \pm 10,7	42g	5,0 \pm 14,9	51,5 \pm 16,7

Anhang A2: Antagonistische Aktivität der getesteten Substanzen

Antagonistische Aktivität der synthetisierten und getesteten Substanzen bei Konzentrationen von 10 und 100 μM am P2Y_{11} -Rezeptor, rekombinant exprimiert in 1321N1-Zellen im Calcium-Assay. Die Ergebnisse sind angegeben als „% Inhibition“ \pm SD der Calciumantwort, hervorgerufen durch 1 μM ATP. ($n \geq 2$)

Substanz	10 μM	100 μM	Substanz	10 μM	100 μM
1g	88,0 \pm 4,4	101,1 \pm 3,5	21k	10,8 \pm 14,3	41,5 \pm 11,0
2g	0 \pm 5,1	25,3 \pm 13,2	22g	100,2 \pm 2,4	94,1 \pm 11,5
3g	21,5 \pm 22,6	25,0 \pm 18,7	22m	110,6 \pm 13,7	118,7 \pm 17,9
4g	0 \pm 16,4	51,9 \pm 3,5	22o	13,9 \pm 6,6	54,2 \pm 11,7
5g	88,4 \pm 4,3	103,3 \pm 1,5	22p	10,4 \pm 19,1	31,5 \pm 21,2
6g	1,2 \pm 8,1	41,4 \pm 17,9	22q	11,5 \pm 15,7	37,1 \pm 15,0
7g	114,0 \pm 1,9	113,4 \pm 8,5	22s	7,6 \pm 9,0	28,9 \pm 11,4
8g	0 \pm 17,0	70,3 \pm 7,6	23g	39,3 \pm 17,8	65,4 \pm 10,6
9g	92,0 \pm 4,6	109,8 \pm 11,3	24g	32,2 \pm 9,4	99,8 \pm 12,0
10g	103,1 \pm 7,5	94,4 \pm 10,0	25g	21,8 \pm 6,6	40,1 \pm 6,5
11g	0 \pm 12,1	14,4 \pm 15,0	26g	0 \pm 31,4	54,2 \pm 16,4
12g	32,6 \pm 21,4	82,4 \pm 9,1	27g	0 \pm 4,2	95,0 \pm 5,8
13g	95,7 \pm 3,2	95,6 \pm 5,3	28g	0 \pm 25,4	37,7 \pm 16,2
14g	7,3 \pm 13,1	13,9 \pm 15,6	29g	0 \pm 7,7	2,2 \pm 17,3
15g	12,0 \pm 7,9	78,3 \pm 5,8	30g	0 \pm 3,7	71,1 \pm 8,3
16g	2,5 \pm 14,7	32,0 \pm 33,0	31g	34,7 \pm 18,9	88,3 \pm 3,1
17g	90,2 \pm 2,4	112,6 \pm 7,7	32g	0 \pm 14,8	97,9 \pm 3,9
18g	99,9 \pm 4,4	103,5 \pm 1,5	33g	0,5 \pm 20,7	18,9 \pm 21,6
18k	0 \pm 4,3	14,6 \pm 10,4	34g	0 \pm 3,9	90,5 \pm 17,0
18m	103,2 \pm 4,1	106,6 \pm 3,9	35g	1,6 \pm 17,0	11,9 \pm 4,4
18o	0 \pm 36,0	17,0 \pm 23,4	36g	0 \pm 23,0	58,8 \pm 8,8
18p	0 \pm 5,9	0 \pm 9,0	37g	0 \pm 17,6	20,3 \pm 16,3
18q	3,7 \pm 28,6	16,9 \pm 19,7	38g	0 \pm 10,5	3,1 \pm 10,6
18s	0 \pm 13,6	0 \pm 13,7	39g	0 \pm 10,3	61,0 \pm 7,0
19g	33,6 \pm 14,0	58,2 \pm 1,4	40g	4,3 \pm 17,7	59,3 \pm 13,9
20g	7,6 \pm 6,1	103,1 \pm 3,5	41g	81,4 \pm 4,5	95,2 \pm 1,4
21g	0 \pm 10,9	35,1 \pm 5,8	42g	0 \pm 24,3	30,8 \pm 13,1

Anhang A3.1: Agonistische Aktivität der fünf potentesten P2Y₁₁-Antagonisten am P2Y₁-, P2Y₂- und P2Y₄-Rezeptor

Agonistische Aktivität der fünf potentesten P2Y₁₁-Antagonisten bei einer Konzentration von 100 µM am P2Y₁-, P2Y₂-, und P2Y₄-Rezeptor, rekombinant exprimiert in 1321N1-Zellen im Calcium-Assay. Die Ergebnisse sind angegeben als „% der Kontrolle“ ± SD der Calciumantwort, hervorgerufen durch 10 µM ATP (P2Y₁/P2Y₂) bzw. 10 µM UTP (P2Y₄). (n = 3)

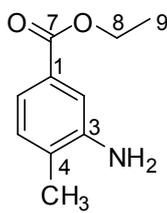
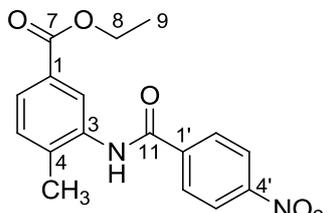
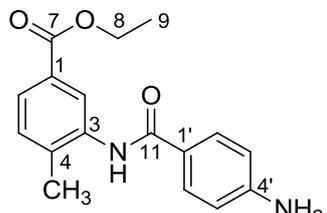
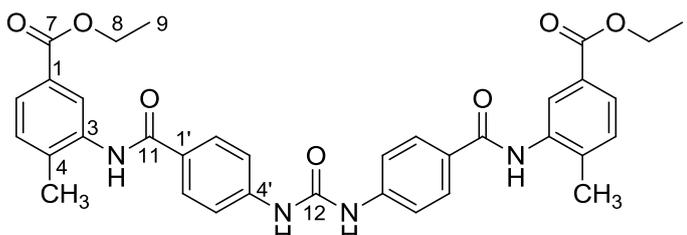
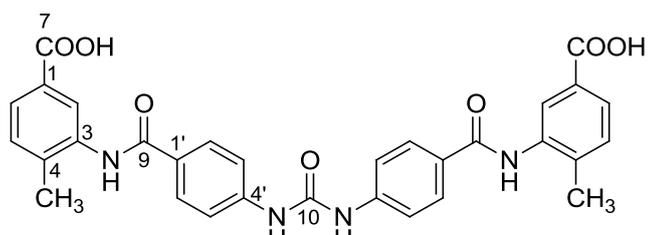
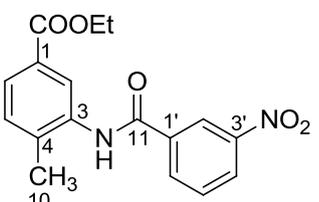
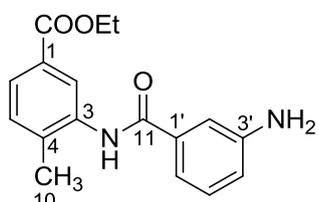
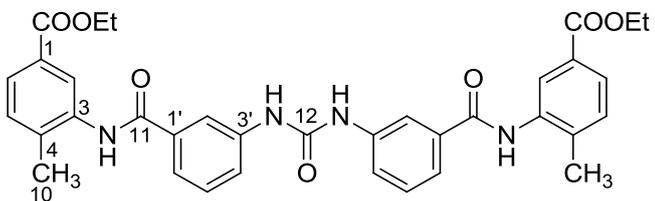
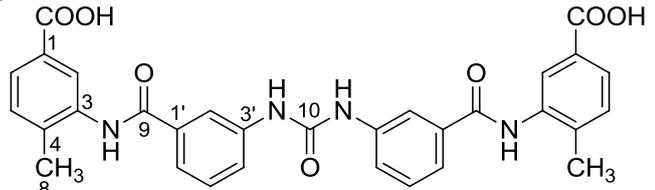
Substanz	P2Y ₁ % Kontrolle	P2Y ₂ % Kontrolle	P2Y ₄ % Kontrolle
1g	37,2 ± 9,5	0 ± 7,0	10,0 ± 14,1
9g	0 ± 18,0	7,6 ± 5,8	32,2 ± 12,7
18g	17,7 ± 19,4	25,4 ± 13,2	18,8 ± 8,3
22g	13,6 ± 18,4	35,2 ± 24,1	33,4 ± 2,0
22m	5,8 ± 18,4	31,8 ± 14,6	9,8 ± 11,2

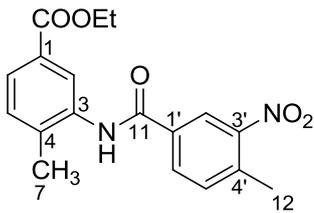
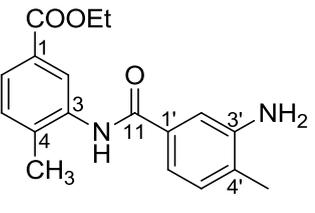
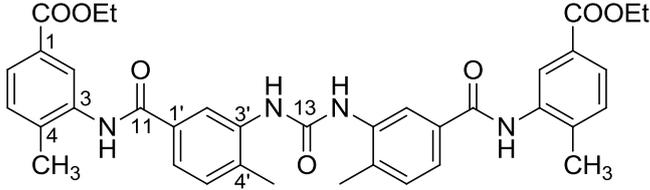
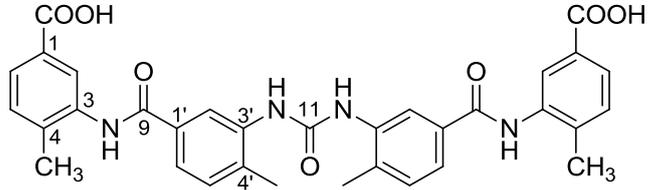
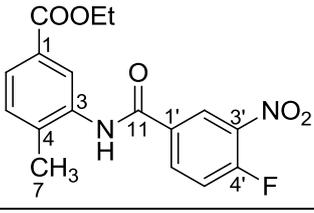
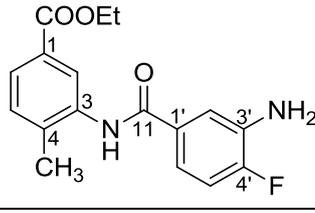
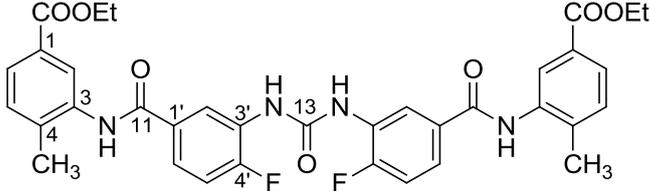
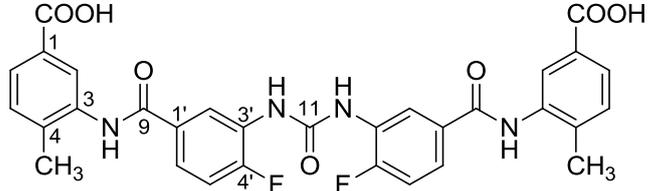
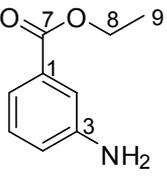
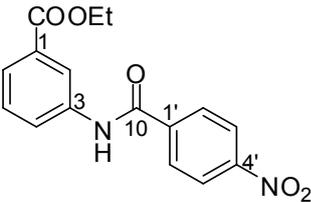
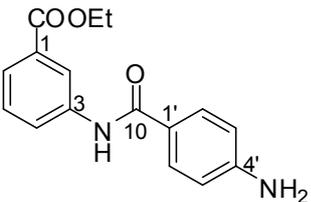
Anhang A3.2: Antagonistische Aktivität der fünf potentesten P2Y₁₁-Antagonisten am P2Y₁-, P2Y₂- und P2Y₄-Rezeptor

Antagonistische Aktivität der fünf potentesten P2Y₁₁-Antagonisten bei einer Konzentration von 100 µM am P2Y₁-, P2Y₂-, und P2Y₄-Rezeptor, rekombinant exprimiert in 1321N1-Zellen im Calcium-Assay. Die Ergebnisse sind angegeben als „% Inhibition“ ± SD der Calciumantwort, hervorgerufen durch 500 nM (P2Y₁), 350 nM (P2Y₂) ATP bzw. 50 nM UTP (P2Y₄). (n = 3)

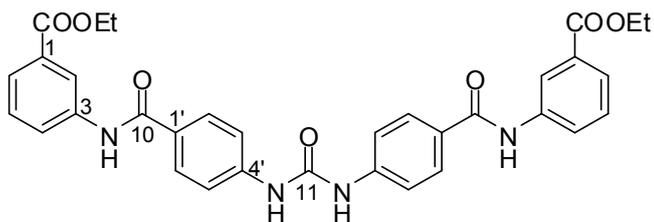
Substanz	P2Y ₁ % Inhibition	P2Y ₂ % Inhibition	P2Y ₄ % Inhibition
1g	0 ± 12,6	0 ± 11,0	0 ± 15,2
9g	0 ± 7,4	0 ± 21,0	0 ± 13,2
18g	0 ± 9,1	0 ± 14,9	0 ± 21,2
22g	19,1 ± 15,6	0,8 ± 12,9	0 ± 14,7
22m	0 ± 13,4	0 ± 37,1	0 ± 19,1

Anhang A4: Synthetisierte Verbindungen mit MK- und DE-Bezeichnung

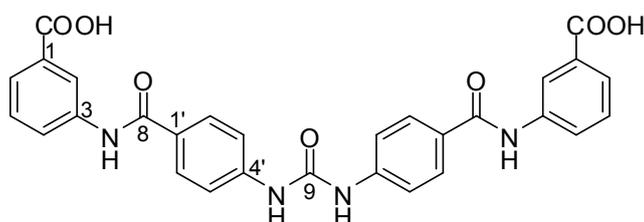
<p>1c (MK360)</p> 	<p>1d (MK361)</p> 	<p>1e (MK 362)</p> 
<p>1f (MK 363)</p> 		
<p>1g (MK 364/NF053, DE 1)</p> 		
<p>2d (MK 365)</p> 	<p>2e (MK 366)</p> 	
<p>2f (MK 367)</p> 		
<p>2g (MK 368, DE 21)</p> 		

<p>3d (MK 369)</p> 	<p>3e (MK 370)</p> 	
<p>3f (MK 371)</p> 		
<p>3g (MK 372, DE 39)</p> 		
<p>4d (MK 373)</p> 	<p>4e (MK 374)</p> 	
<p>4f (MK 375)</p> 		
<p>4g (MK 376, DE 40)</p> 		
<p>5c (MK 377)</p> 	<p>5d (MK 378)</p> 	<p>5e (MK 379)</p> 

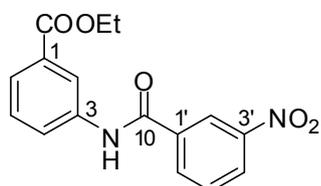
5f (MK 380)



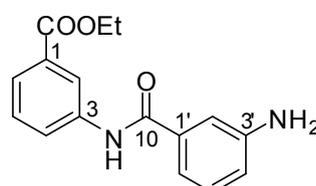
5g (MK 381/NF056, DE 7)



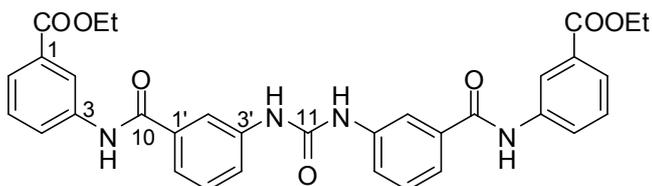
6d (MK 382)



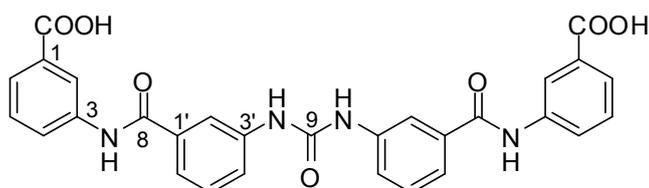
6e (MK 383)



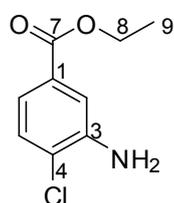
6f (MK 384)



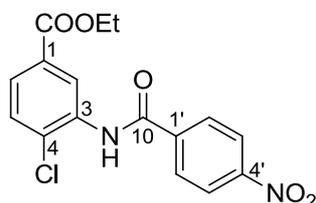
6g (MK 385/NF054, DE 5)



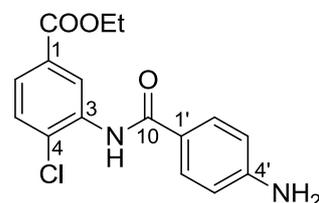
7c (MK 386)



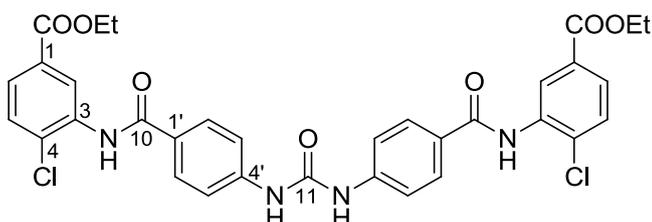
7d (MK 387)

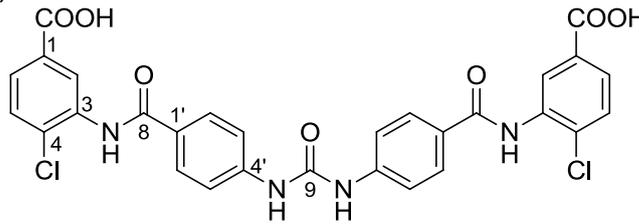
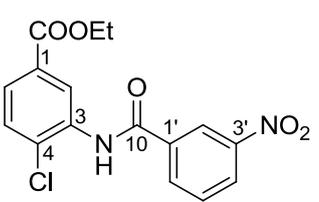
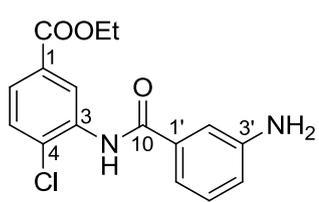
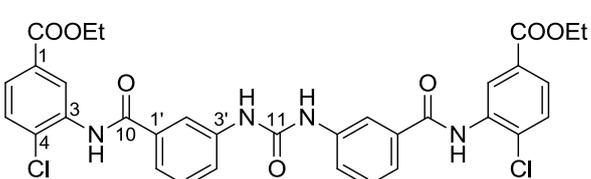
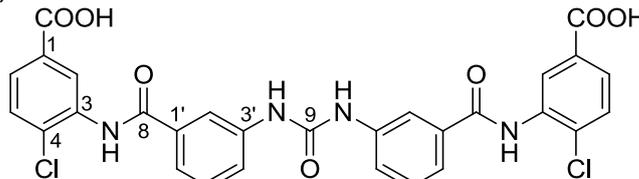
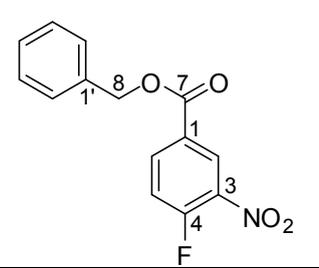
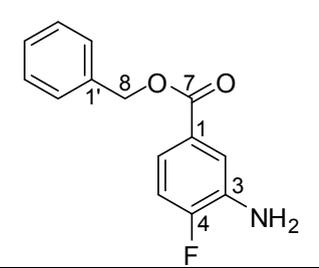
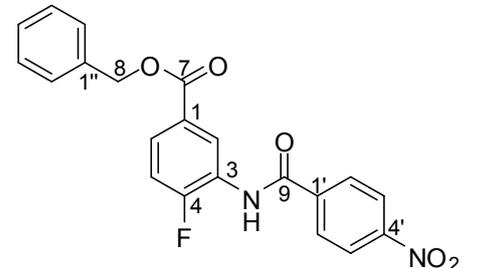
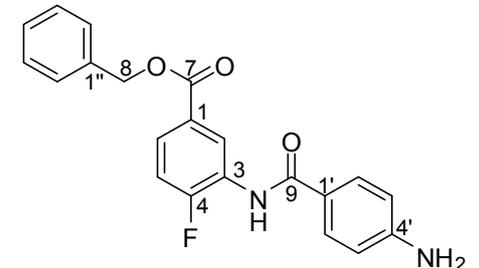


7e (MK 388)

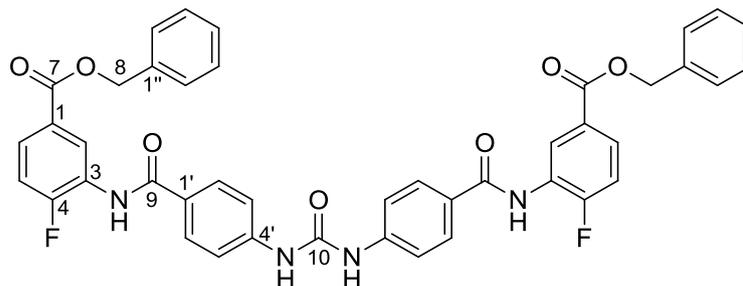


7f (MK 389)

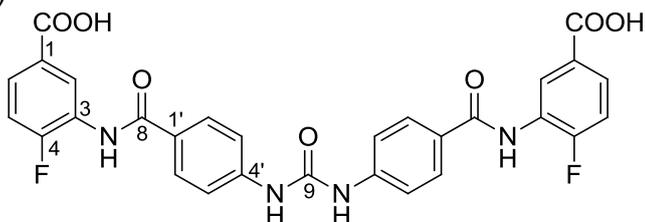


7g (MK 390, DE 42) 	
8d (MK 391) 	8e (MK 392) 
8f (MK 393) 	
8g (MK 394, DE 44) 	
9b (MK 395) 	9c (MK 396) 
9d (MK 397) 	9e (MK 398) 

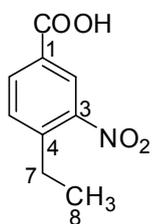
9f (MK 399)



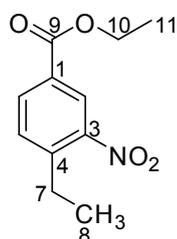
9g (MK 400, DE 48)



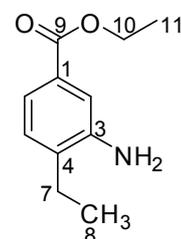
10a (MK 401)



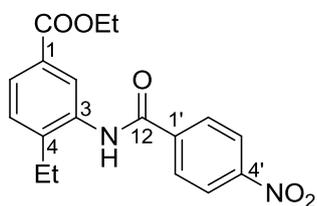
10b (MK 402)



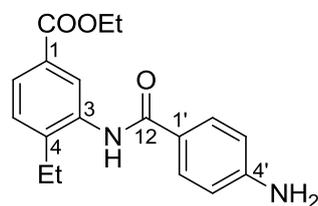
10c (MK 403)



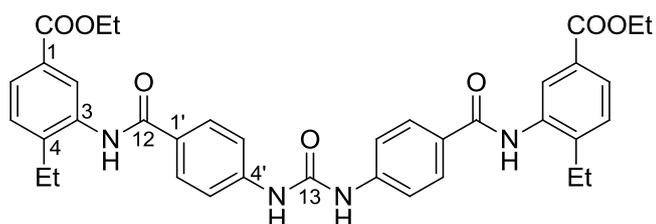
10d (MK 404)



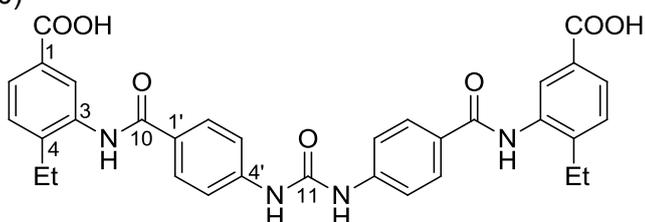
10e (MK 405)

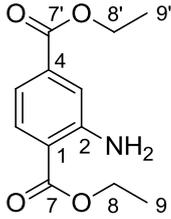
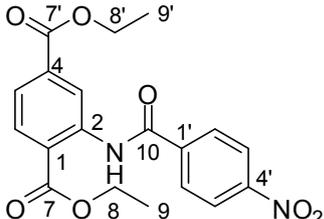
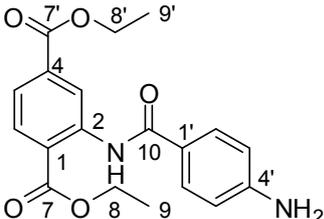
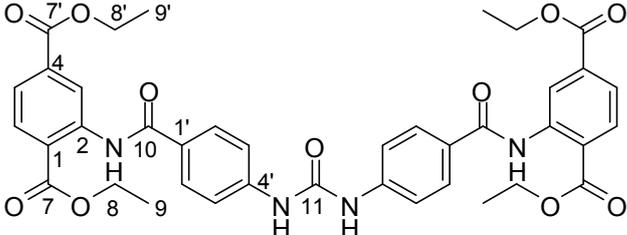
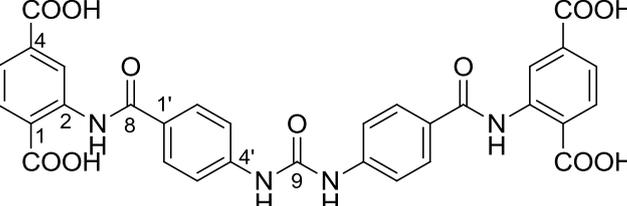
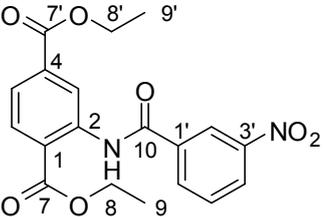
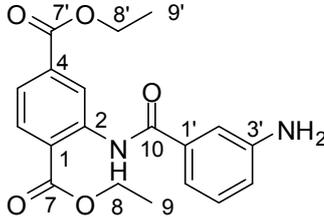
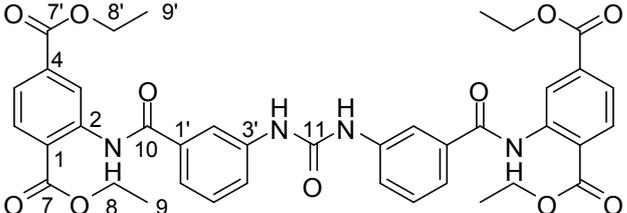
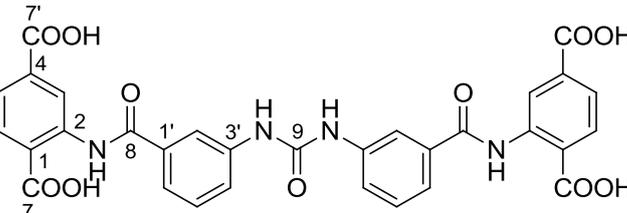


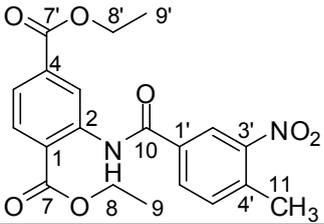
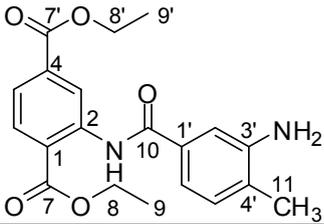
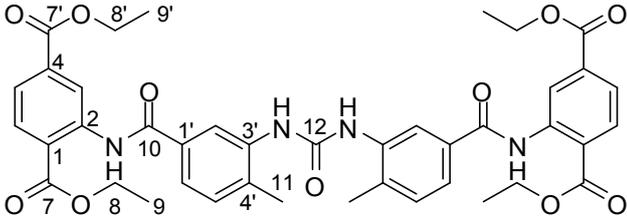
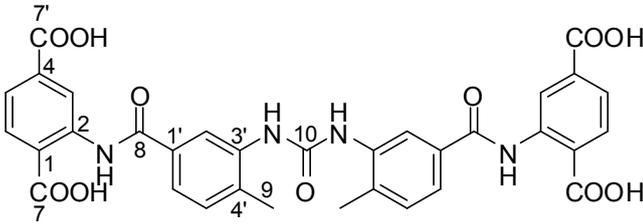
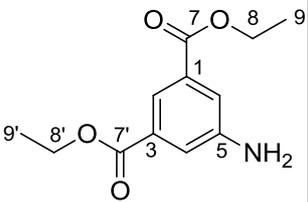
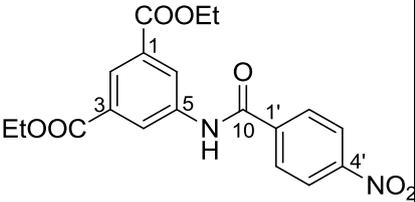
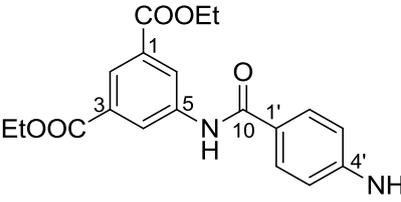
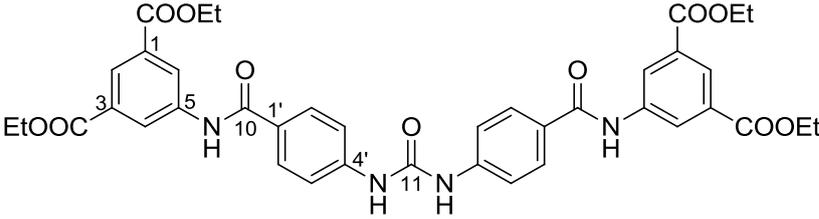
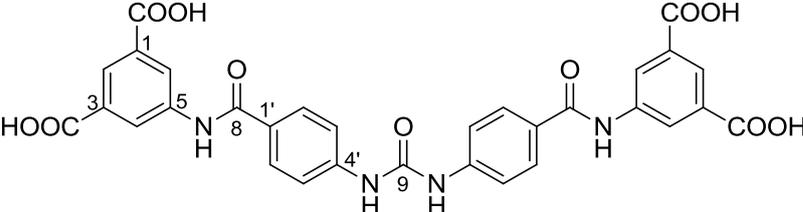
10f (MK 406)

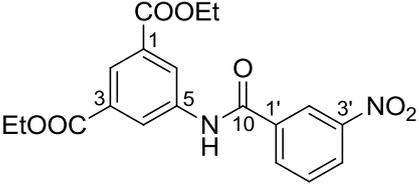
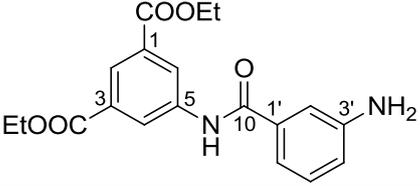
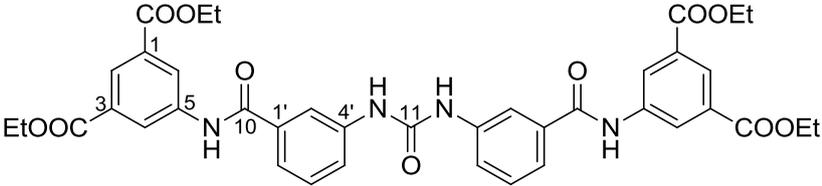
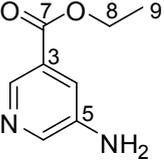
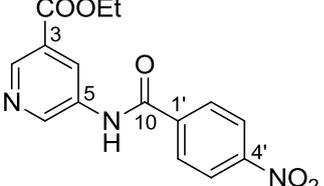
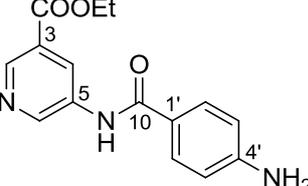
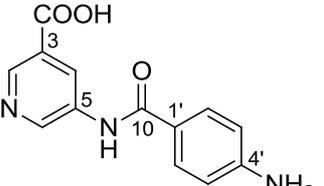
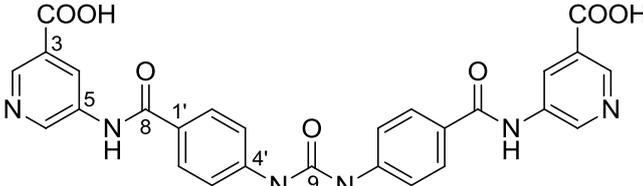
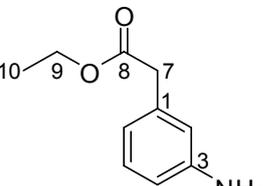
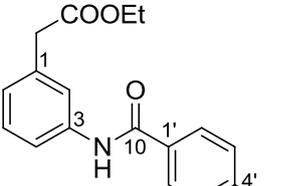
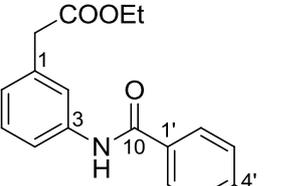
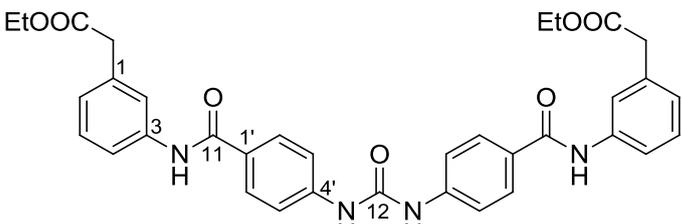


10g (MK 407, DE 50)

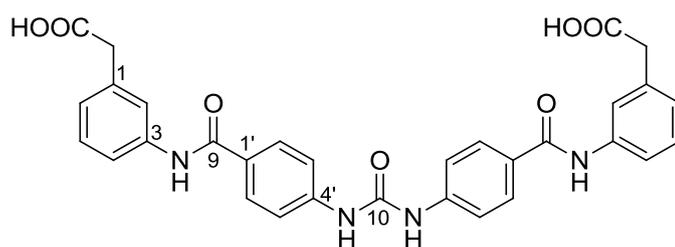


<p>11c (MK 408)</p> 	<p>11d (MK 409)</p> 	<p>11e (MK 410)</p> 
<p>11f (MK 411)</p> 		
<p>11g (MK 412, DE 2)</p> 		
<p>12d (MK 413)</p> 	<p>12e (MK 414)</p> 	
<p>12f (MK 415)</p> 		
<p>12g (MK 416, DM 2)</p> 		

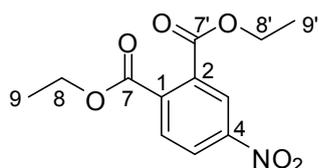
<p>13d (MK 417)</p> 	<p>13e (MK 418)</p> 	
<p>13f (MK 419)</p> 		
<p>13g (MK 420, DE 29)</p> 		
<p>14c (MK 421)</p> 	<p>14d (MK 422)</p> 	<p>14e (MK 423)</p> 
<p>14f (MK 424)</p> 		
<p>14g (MK 425, DE 3)</p> 		

15d (MK 426) 	15e (MK 427) 	
15f (MK 428) 		
15g (MK 429, DE 4) 		
16c (MK 430) 	16d (MK 431) 	16e (MK 432) 
16q (MK 433) 	16g (MK 434, DE 16) 	
17c (MK 435) 	17d (MK 436) 	17e (MK 437) 
17f (MK 438) 		

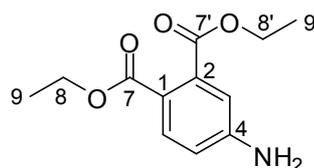
17g (MK 439, DE 43)



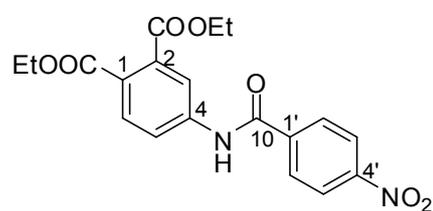
18b (MK 440)



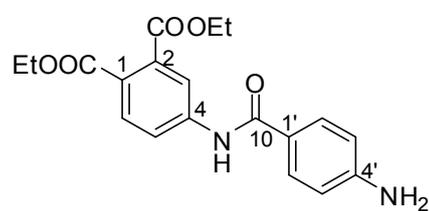
18c (MK 441)



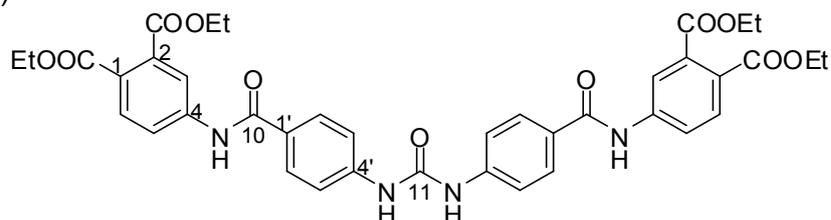
18d (MK 442)



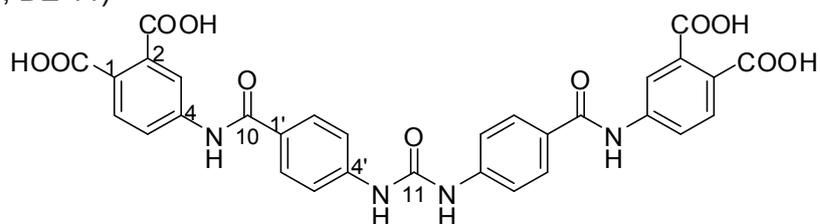
18e (MK 443)



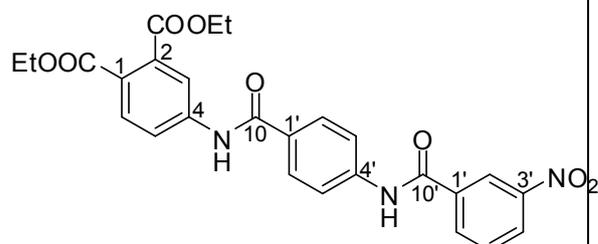
18f (MK 444)



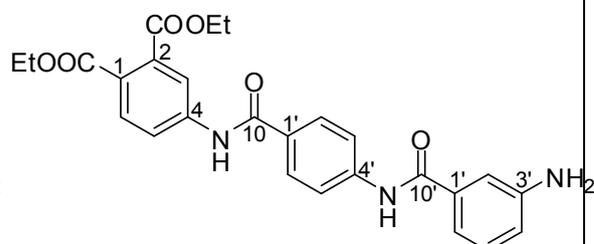
18g (MK 445, DE 11)



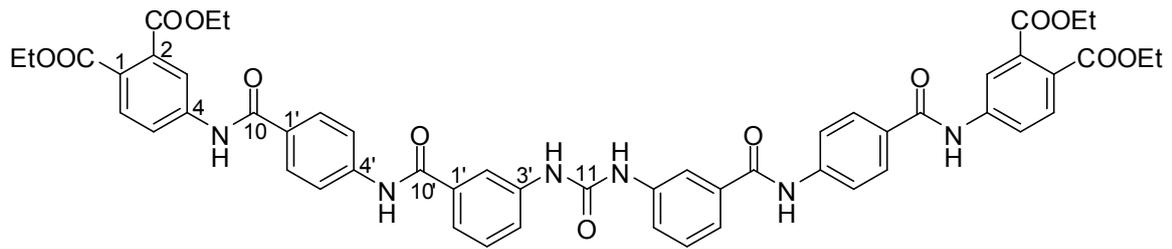
18h (MK 446)



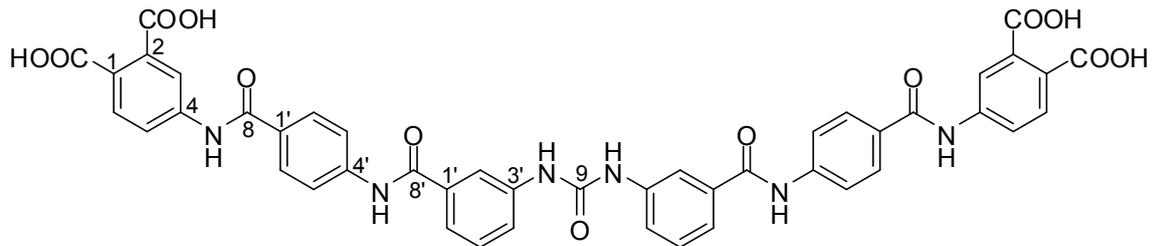
18i (MK 447)



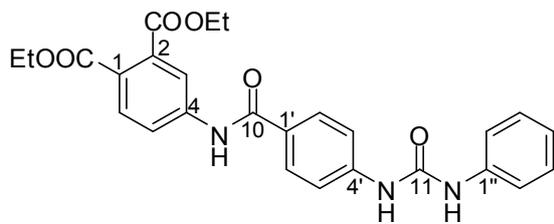
18j (MK 448)



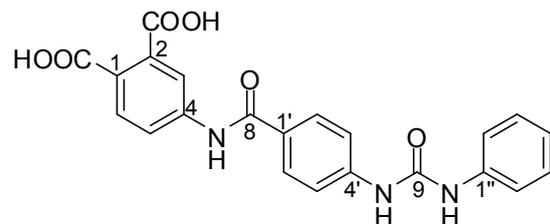
18k (MK 449, DE 33)



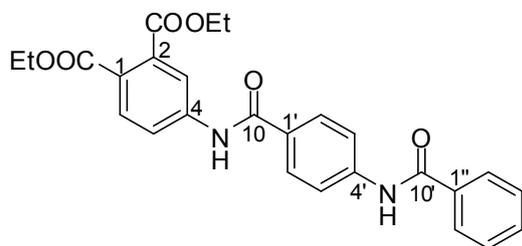
18l (MK 450)



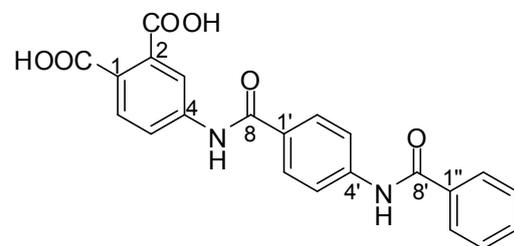
18m (MK 451, DE 47)



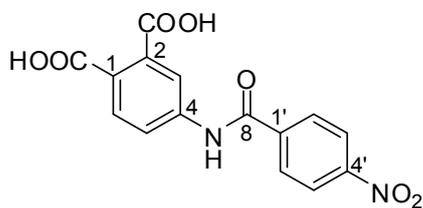
18n (MK 452)



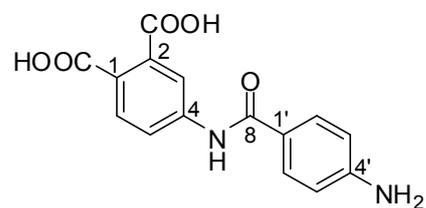
18o (MK 453, DE 46)



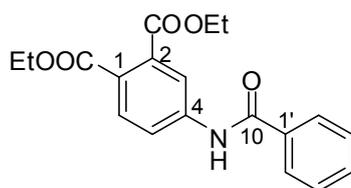
18p (MK 454, DE 11/7)



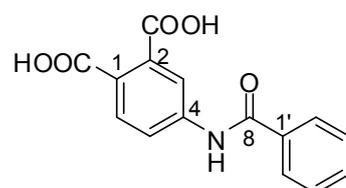
18q (MK 455, DE 11/8)



18r (MK 456)

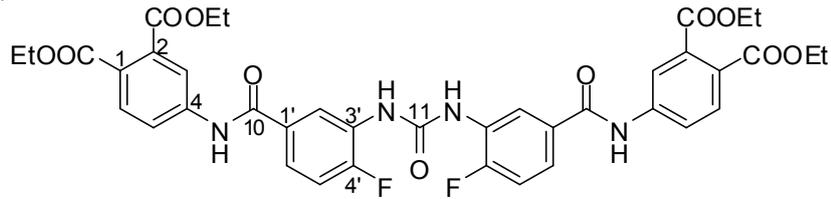


18s (MK 457, DE 20)

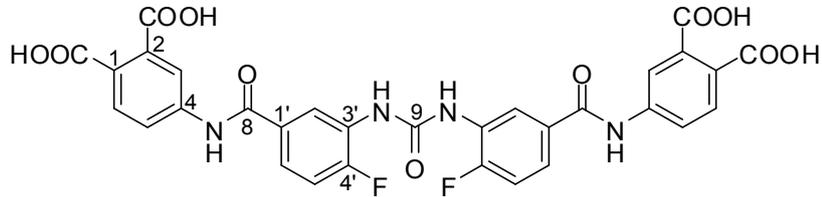


<p>19d (MK 458)</p> <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C(=O)Nc2ccccc2[N+](=O)[O-])C(=O)OCC</chem>	<p>19e (MK 459)</p> <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C(=O)Nc2ccccc2N)C(=O)OCC</chem>
<p>19f (MK 460)</p> <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C(=O)Nc2ccccc2C(=O)Nc3ccc(cc3C(=O)Nc4ccccc4C(=O)OCC)C(=O)OCC)C(=O)OCC</chem>	
<p>19g (MK 461, DE 13)</p> <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C(=O)Nc2ccccc2C(=O)Nc3ccc(cc3C(=O)Nc4ccccc4C(=O)O)C(=O)O)C(=O)O</chem>	
<p>20d (MK 462)</p> <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C(=O)Nc2ccc(cc2[N+](=O)[O-])C(=O)Nc3ccc(cc3)C(=O)OCC)C(=O)OCC</chem>	<p>20e (MK 463)</p> <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C(=O)Nc2ccc(cc2N)C(=O)Nc3ccc(cc3[N+](=O)[O-])C(=O)OCC)C(=O)OCC</chem>
<p>20f (MK 464)</p> <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C(=O)Nc2ccc(cc2C(=O)Nc3ccc(cc3C(=O)Nc4ccccc4C(=O)OCC)C(=O)OCC)C(=O)OCC)C</chem>	
<p>20g (MK 465, DE 36)</p> <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C(=O)Nc2ccc(cc2C(=O)Nc3ccc(cc3C(=O)Nc4ccccc4C(=O)O)C(=O)O)C(=O)O)C(=O)O</chem>	
<p>21d (MK 466)</p> <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C(=O)Nc2ccc(cc2[N+](=O)[O-])C(=O)Nc3ccc(cc3)F)C(=O)OCC</chem>	<p>21e (MK 467)</p> <chem>CCOC(=O)c1ccc(cc1C(=O)Nc2ccc(cc2N)C(=O)Nc3ccc(cc3)F)C(=O)OCC</chem>

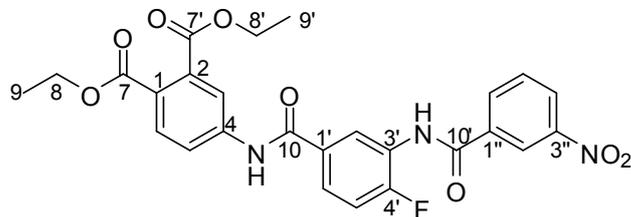
21f (MK 468)



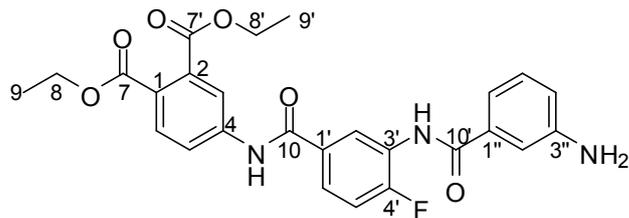
21g (MK 469, DE 35)



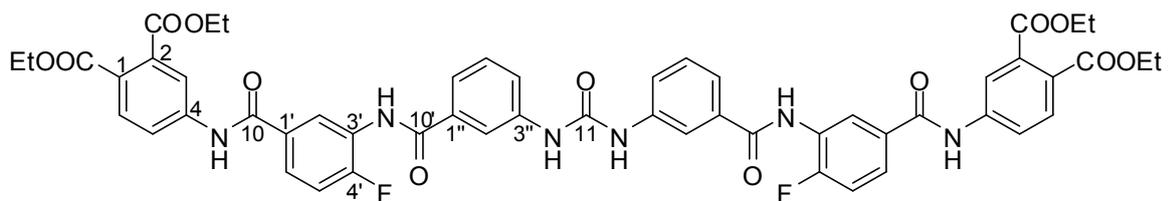
21h (MK 470)



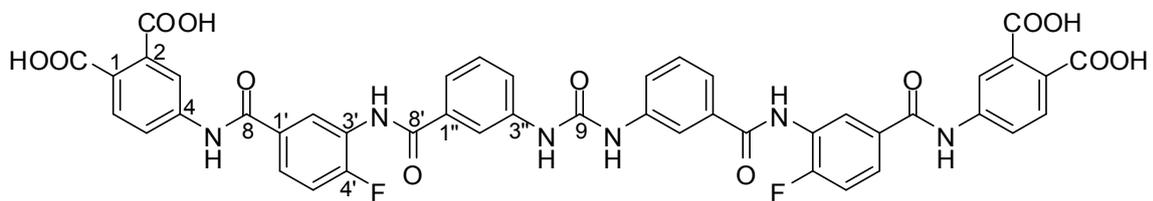
21i (MK 471)

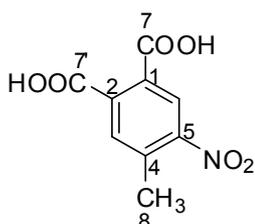
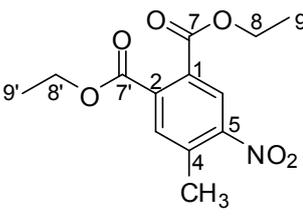
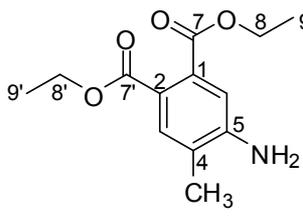
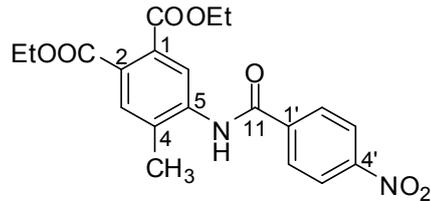
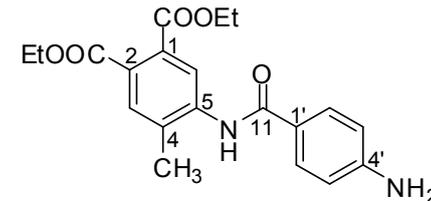
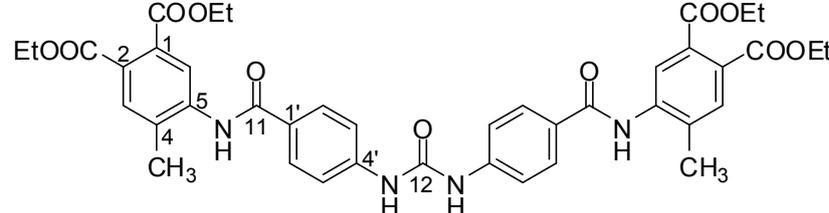
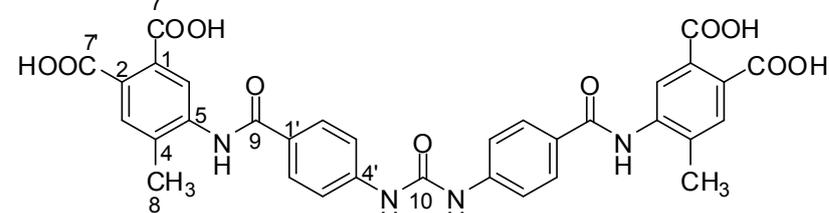
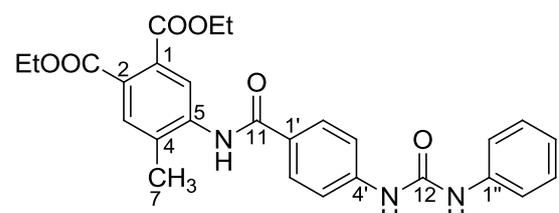
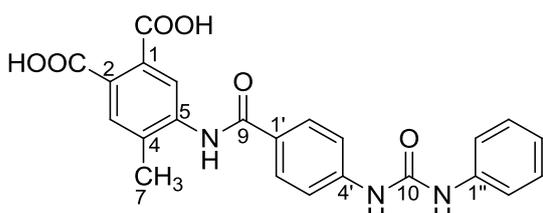
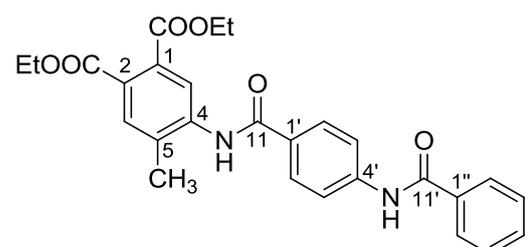
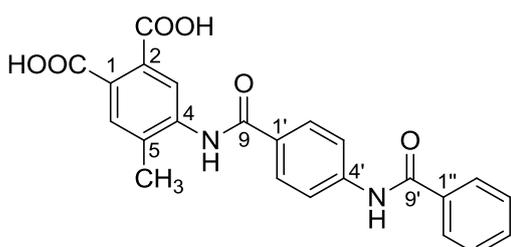


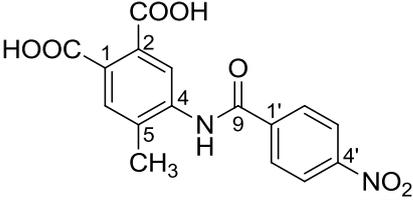
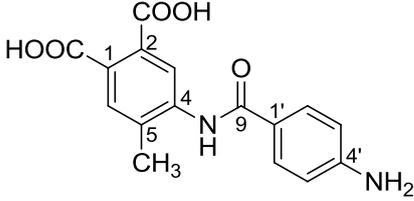
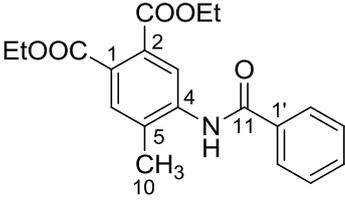
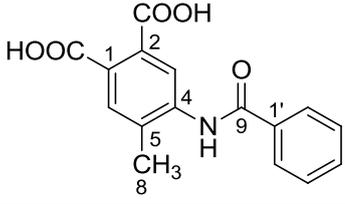
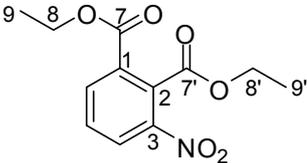
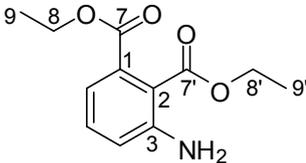
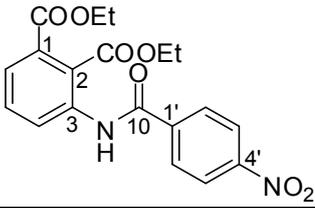
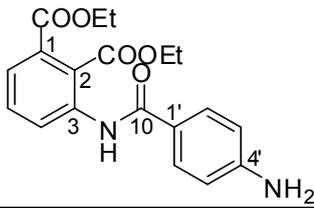
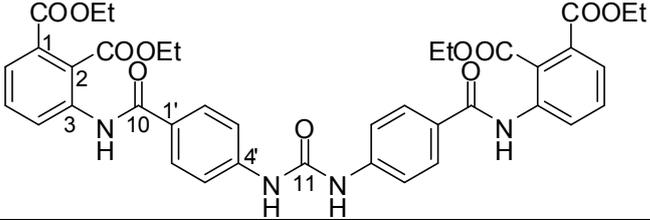
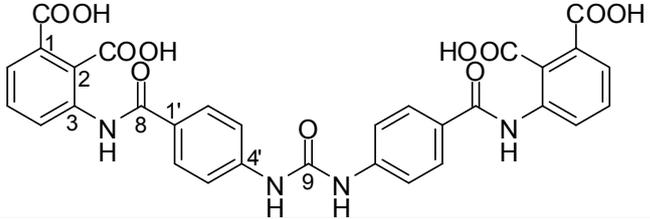
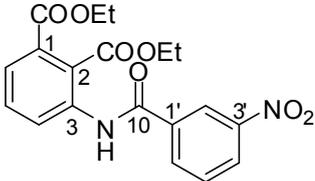
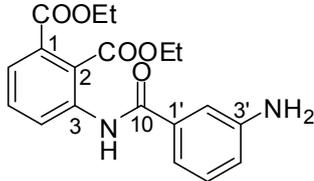
21j (MK 472)



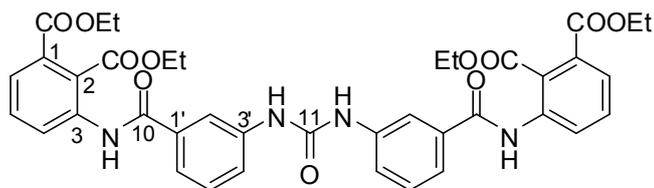
21k (MK 473, DE 45)



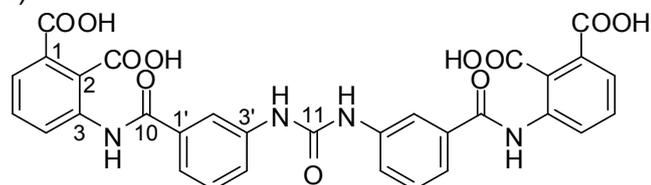
<p>22a (MK 474)</p> 	<p>22b (MK 475)</p> 	<p>22c (MK 476)</p> 
<p>22d (MK 477)</p> 	<p>22e (MK 478)</p> 	
<p>22f (MK 479)</p> 		
<p>22g (MK 480, DE 41)</p> 		
<p>22i (MK 481)</p> 	<p>22m (MK 482, DE 51)</p> 	
<p>22n (MK 483)</p> 	<p>22o (MK 484, DE 55)</p> 	

<p>22p (MK 485, DE 41/8)</p> 	<p>22q (MK 486, DE 41/9)</p> 
<p>22r (MK 487)</p> 	<p>22s (MK 488, DE 54)</p> 
<p>23b (MK 489)</p> 	<p>23c (MK 490)</p> 
<p>23d (MK 491)</p> 	<p>23e (MK 492)</p> 
<p>23f (MK 493)</p> 	
<p>23g (MK 494, DE 12)</p> 	
<p>24d (MK 495)</p> 	<p>24e (MK 496)</p> 

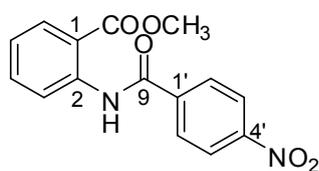
24f (MK 497)



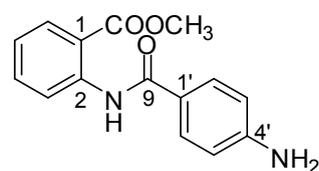
24g (MK 498, DE 14)



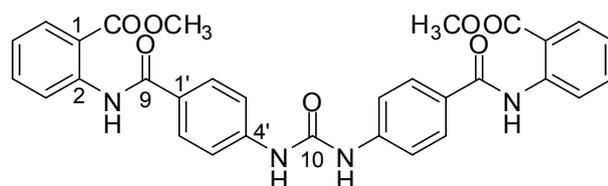
25d (MK 499)



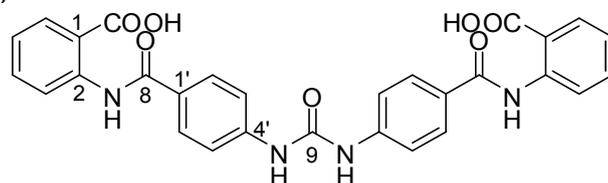
25e (MK 500)



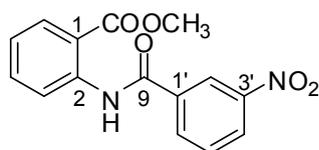
25f (MK 501)



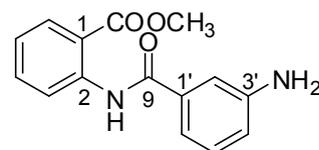
25g (MK 502, DE 10)



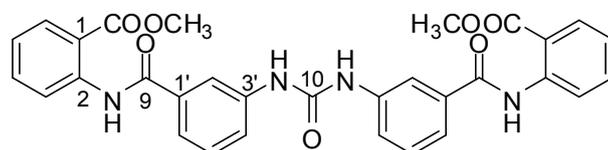
26d (MK 503)



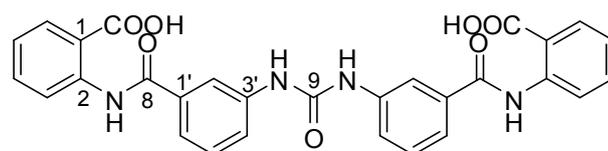
26e (MK 504)

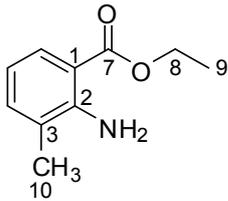
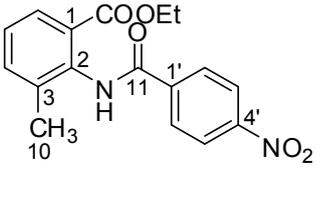
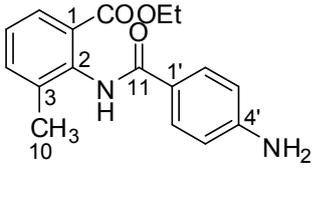
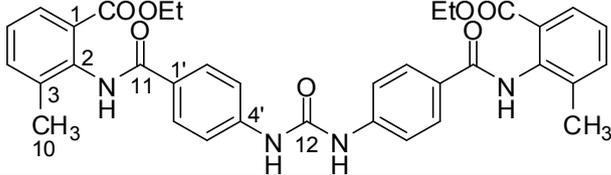
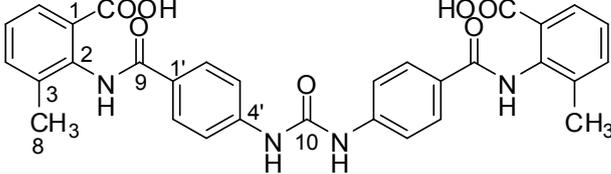
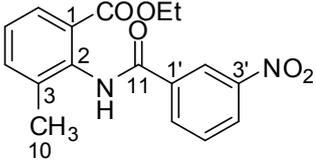
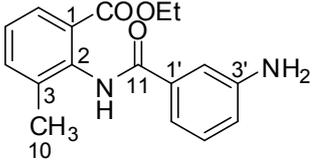
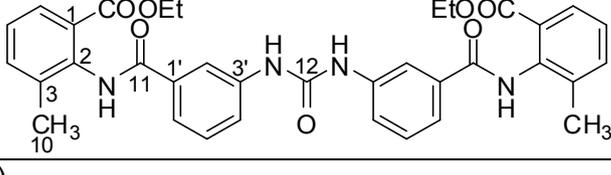
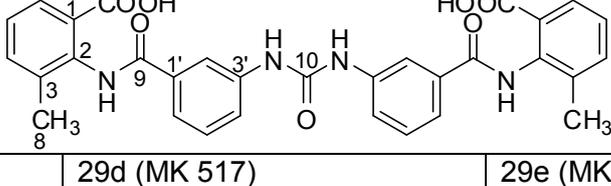
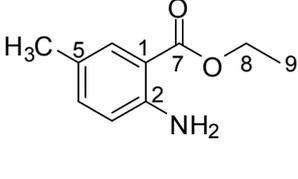
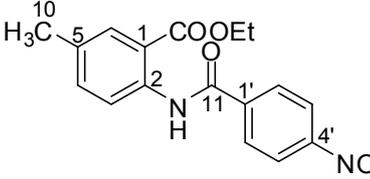
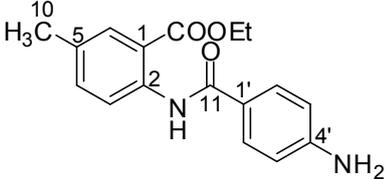


26f (MK 505)

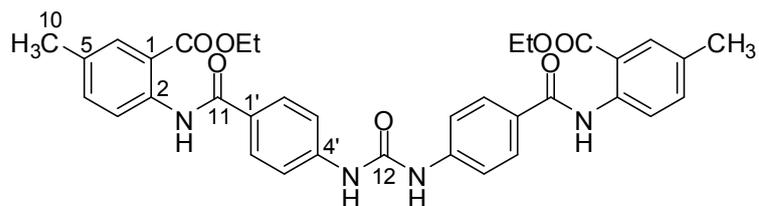


26g (MK 506, DE 9)

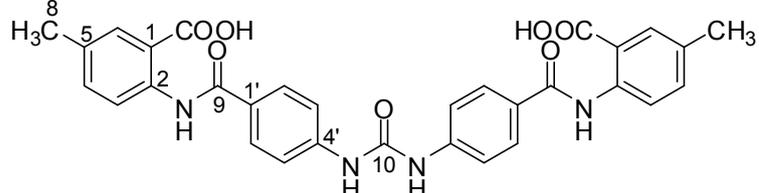


<p>27c (MK 507)</p> 	<p>27d (MK 508)</p> 	<p>27e (MK 509)</p> 
<p>27f (MK 510)</p> 		
<p>27g (MK 511, DM 5)</p> 		
<p>28d (MK 512)</p> 	<p>28e (MK 513)</p> 	
<p>28f (MK 514)</p> 		
<p>28g (MK 515, DE 22)</p> 		
<p>29c (MK 516)</p> 	<p>29d (MK 517)</p> 	<p>29e (MK 518)</p> 

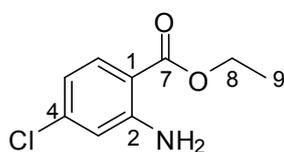
29f (MK 519)



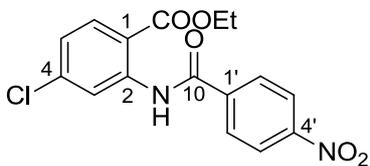
29g (MK 520, DM 6)



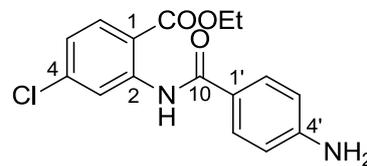
30c (MK 521)



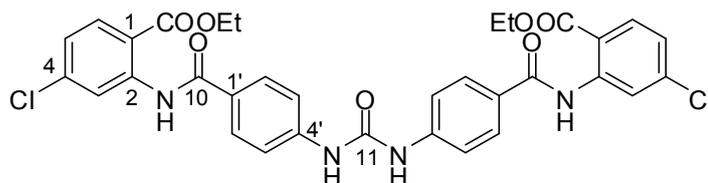
30d (MK 522)



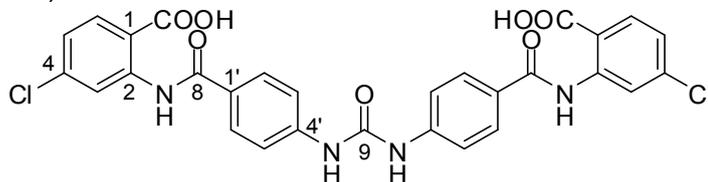
30e (MK 523)



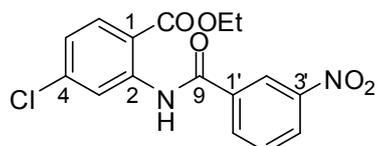
30f (MK 524)



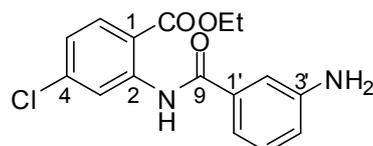
30g (MK 525, DE 24)



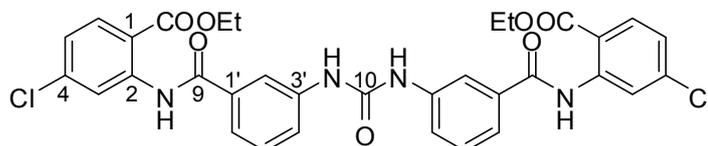
31d (MK 526)



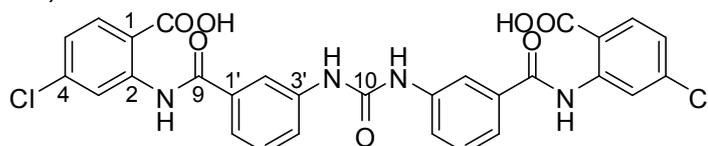
31e (MK 527)

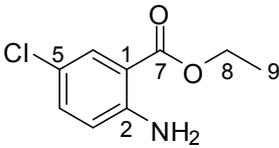
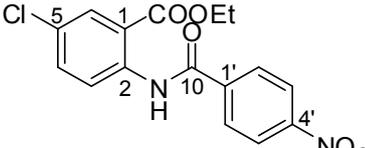
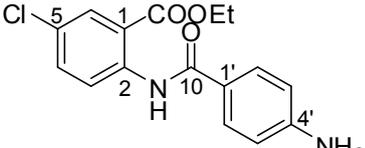
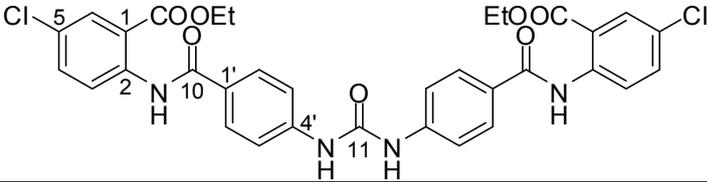
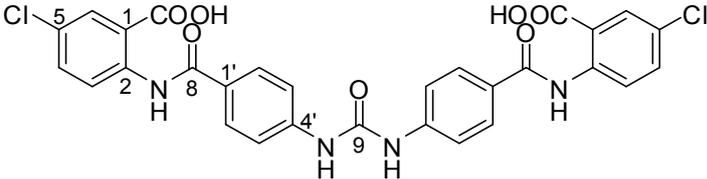
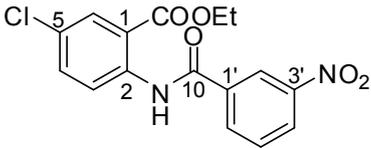
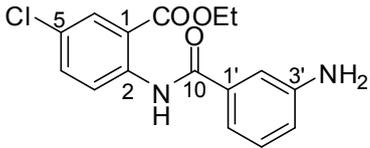
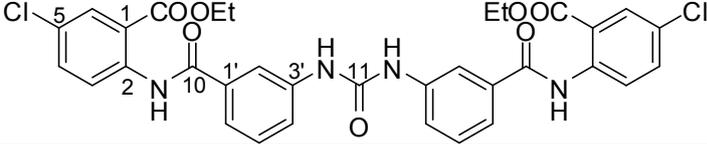
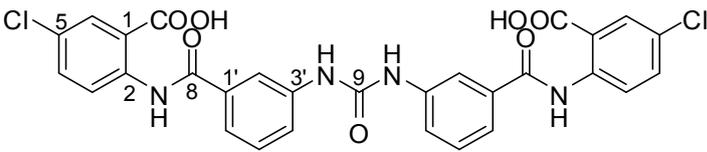
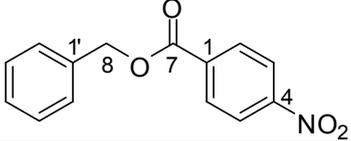
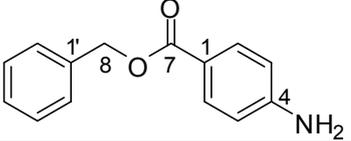
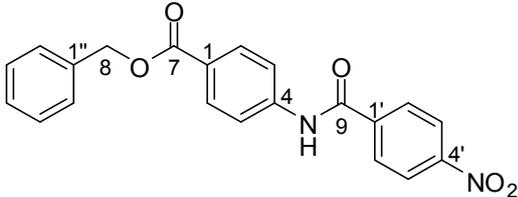
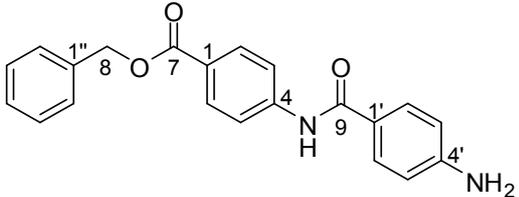


31f (MK 528)

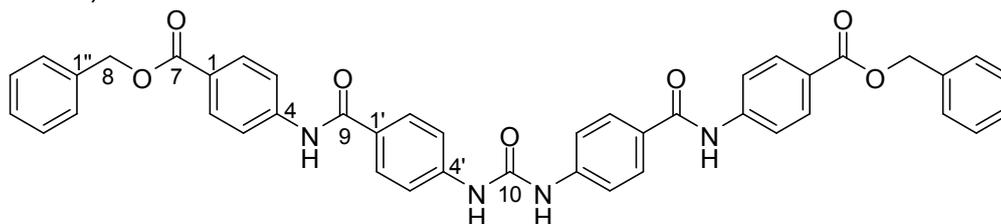


31g (MK 529, DE 26)

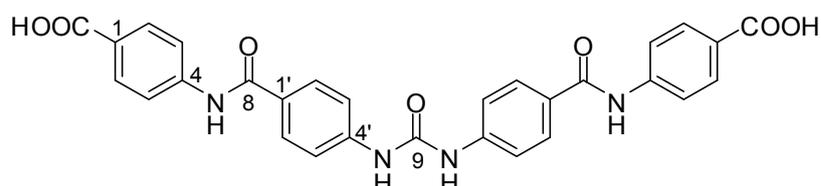


32c (MK 530) 	32d (MK 531) 	32e (MK 532) 
32f (MK 533) 		
32g (MK 534, DE 25) 		
33d (MK 535) 	33e (MK 536) 	
33f (MK 537) 		
33g (MK 538, DE 27) 		
34b (MK 539) 	34c (MK 540) 	
34d (MK 541) 	34e (MK 542) 	

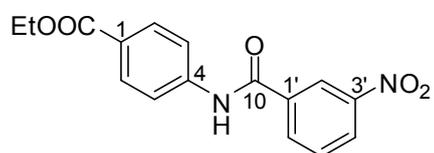
34f (MK 543)



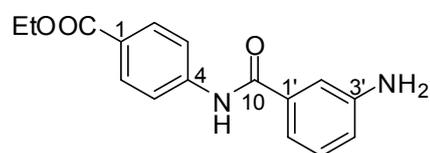
34g (MK 544, DE 6)



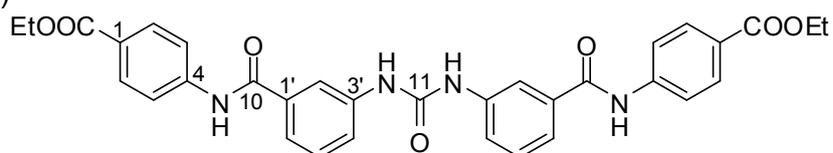
35d (MK 545)



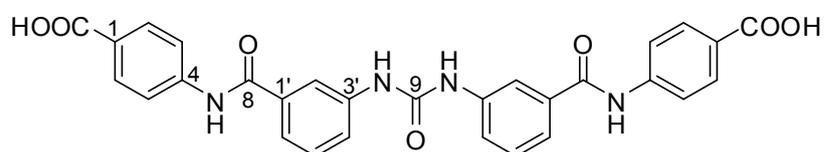
35e (MK 546)



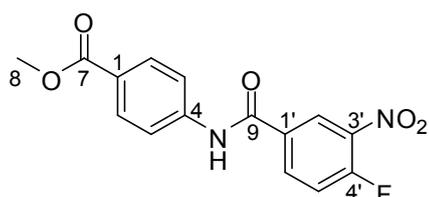
35f (MK 547)



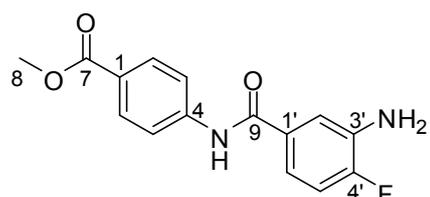
35g (MK548/NF041, DE 8)



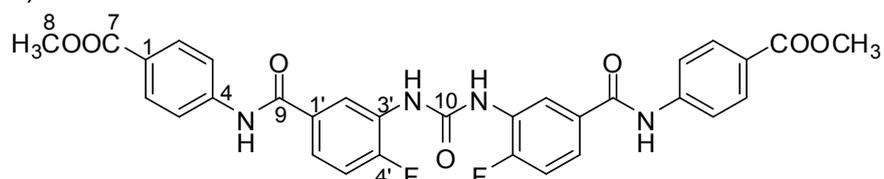
36d (MK 549)

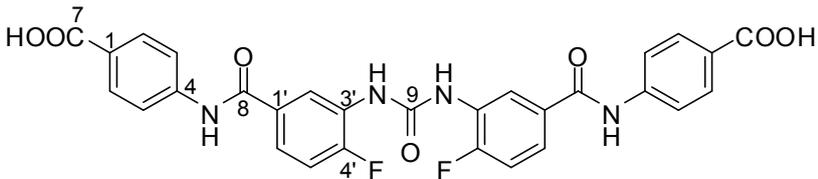
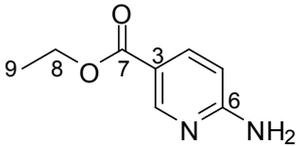
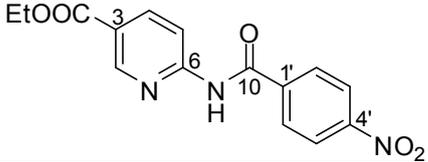
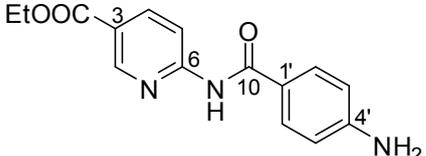
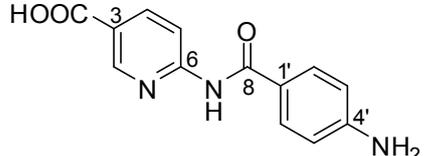
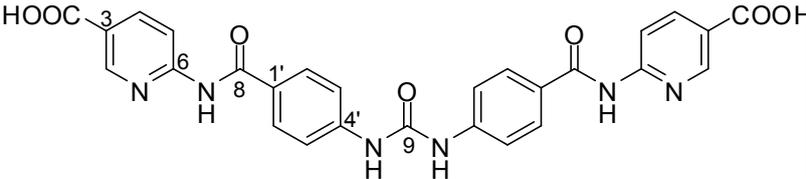
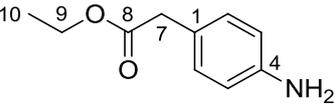
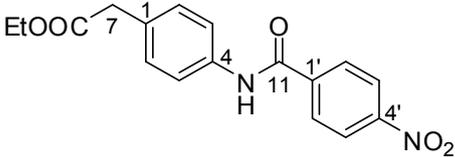
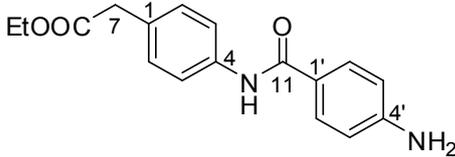
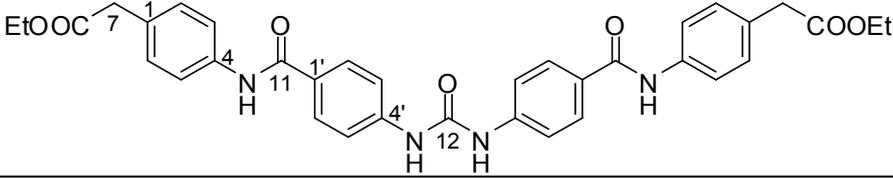
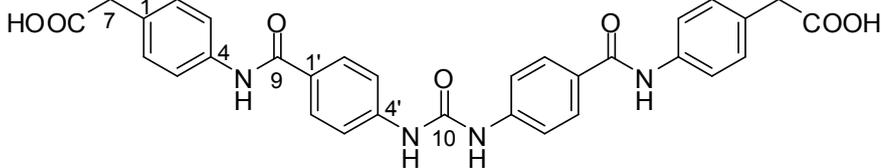


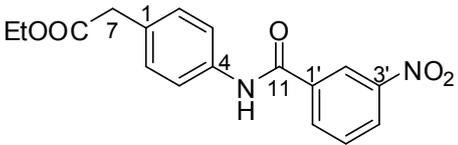
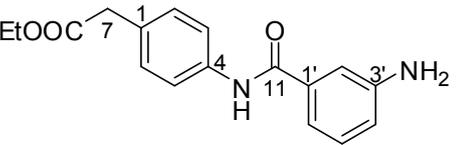
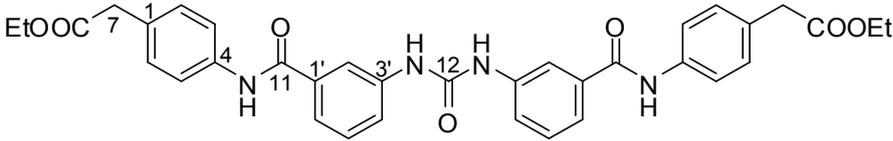
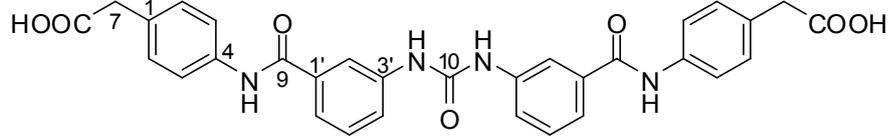
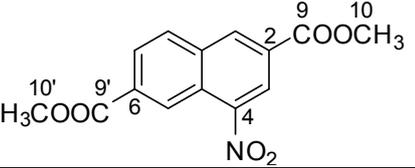
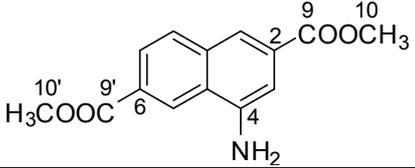
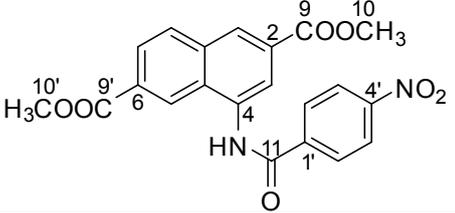
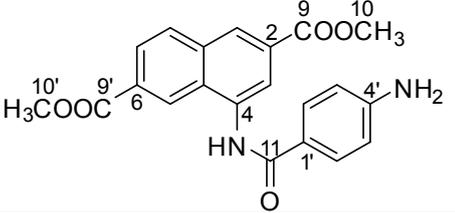
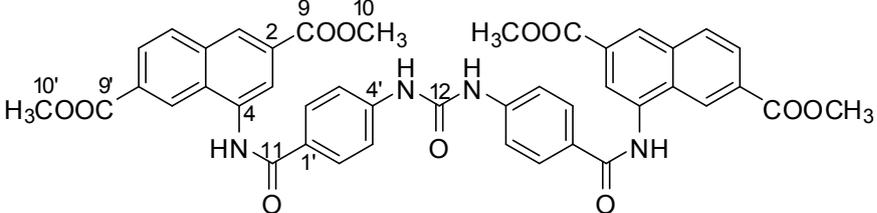
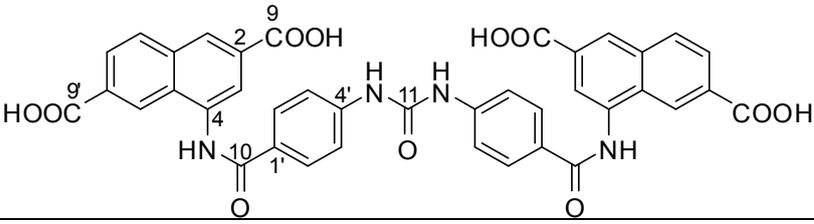
36e (MK 550)

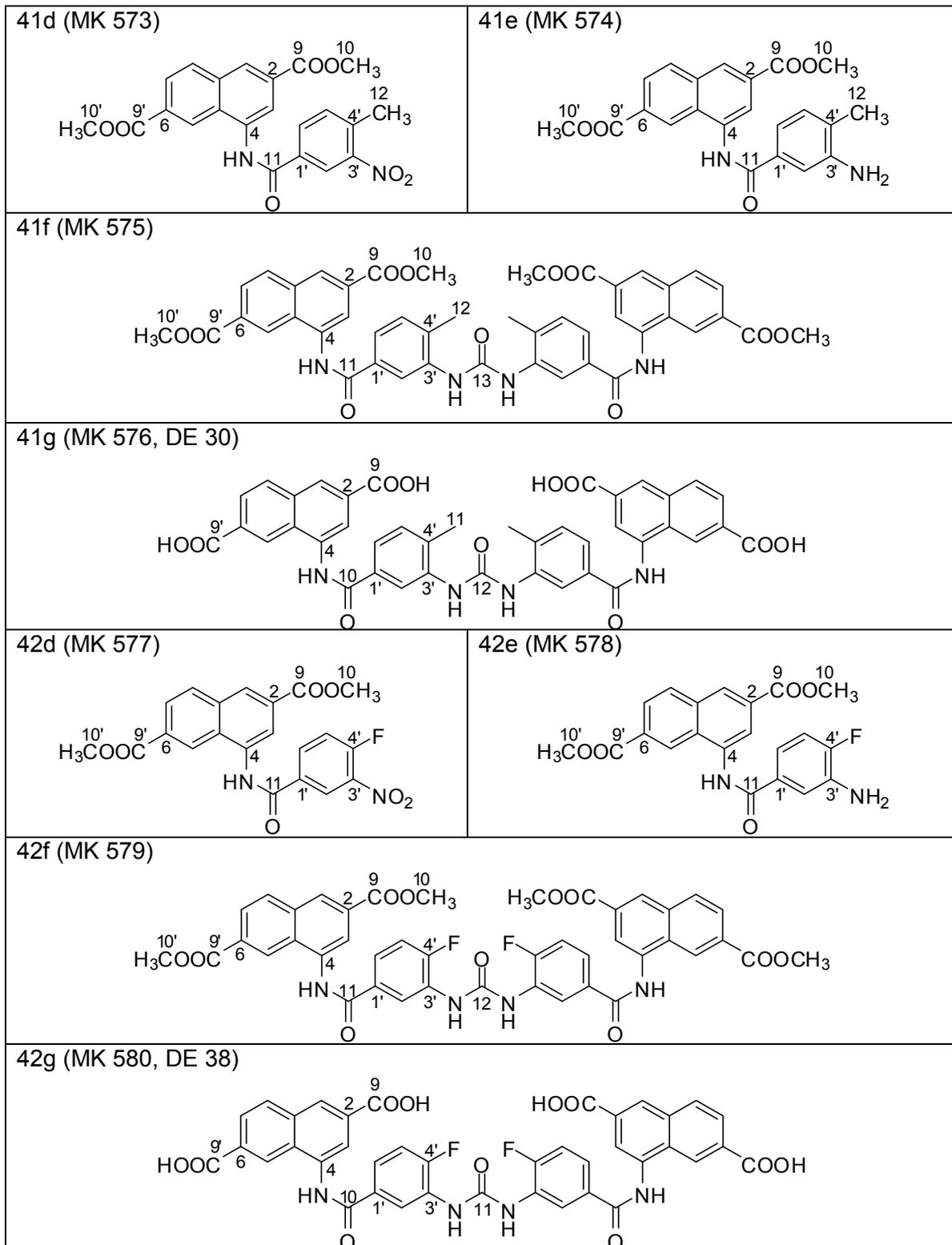


36f (MK 551)



36g (MK 552, DE 28)	
	
37c (MK 553)	37d (MK 554)
	
37e (MK 555)	37q (MK 556)
	
37g (MK 557, DM 7)	38c (MK 558)
	
38d (MK 559)	38e (MK 560)
	
38f (MK 561)	
	
38g (MK 562, DE 17)	
	

<p>39d (MK 563)</p> 	<p>39e (MK 564)</p> 
<p>39f (MK 565)</p> 	
<p>39g (MK 566, DE 19)</p> 	
<p>40b (MK 567)</p> 	<p>40c (MK 568)</p> 
<p>40d (MK 569)</p> 	<p>40e (MK 570)</p> 
<p>40f (MK 571)</p> 	
<p>40g (MK 572, DE 37)</p> 	



Lebenslauf

Angaben zur Person

Name	Daniel Eßer
Geburtsdatum/-ort	01.10.1982, Paderborn
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Schulbildung

08.1989 – 07.1993	Grundschule Sonnenschule, Attendorn
08.1993 – 07.1995	Rivius Gymnasium, Attendorn
08.1995 – 07.2001	Erzb. St. Angela Gymnasium, Bad Münstereifel

Studium

09.2001 – 08.2005	Studium der Chemie an der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach
09.2003 – 02.2004	Auslandssemester an der London Southbank University im Fachbereich Chemical and Process Engineering
03.2005 – 08.2005	Diplomarbeit in der Abteilung Rare Reagents der Roche Diagnostics GmbH, Penzberg
10.2005 – 10.2006	Qualifikationsstudium zur Erlangung der Promotionsberechtigung am Pharm. Institut der Universität Bonn

Wissenschaftliche Tätigkeit

11.2006 – 11.2011	Promotion am Institut für Pharm. und Med. Chemie der Universität Düsseldorf unter Betreuung von Prof. Dr. M. U. Kassack
10.2005 – 02.2006	Wiss. Hilfskraft im Labor für Organische Chemie der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
10.2005 – 11.2006	Assistent in den Praktika Organische Chemie und Arzneistoffanalytik am Pharm. Institut der Universität Bonn
10.2005 – 01.2007	Leitung und Betreuung des Praktikums Protein Analytics an der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
04.2006 – 07.2006	Lehrauftrag für das Praktikum Pharmacology/Toxicology an der Hochschule Bonn-Rhein-Sieg
seit 12.2006	Wiss. Angestellter am Institut für Pharm. und Med. Chemie der Universität Düsseldorf in den Praktika Organische Chemie und Arzneimittelanalytik

Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. Matthias U. Kassack für die Möglichkeit zur Promotion und die Überlassung des Themas danken. Ganz besonders möchte ich mich für das in mich gesetzte Vertrauen und die Freiheiten während der Anfertigung dieser Arbeit bedanken. Ich hoffe die Zusammenarbeit wird weiterhin so erfolgreich fortgesetzt.

Herrn Prof. Dr. H. Gohlke danke ich sehr für die Übernahme des Korreferats und für seine Bereitschaft zum schnellen Lesen.

Frau Gaby Zerta danke ich für die Anfertigung der Elementaranalysen. Herrn Dr. Tommes und Herrn Bürgel, sowie dem AK Proksch danke ich für das Vermessen vieler Massenspektren. Herrn Behm danke ich für das Vermessen von unzähligen NMR-Spektren.

Ich möchte allen aktuellen und ehemaligen Kollegen meiner Arbeitsgruppe für ihre Unterstützung, die kooperative Zusammenarbeit, Korrekturlesen sowie für Mittagspausen an Freitagen herzlich danken.

Insbesondere danken möchte ich Frau Dr. Alexandra Hamacher für ihre mehr als kollegiale Zusammenarbeit während meiner gesamten Promotion sowie in diversen Praktika, aber vor allem für Ihre Unterstützung in beruflichen wie privaten Belangen, für ihre offenen Ohren und für – manchmal auch unangenehme, aber konstruktive – Kritik.

Des Weiteren gilt mein besonderer Dank Frau Patrizia Kandemir für die überaus positive Zusammenarbeit, die angenehme Atmosphäre in „unserem“ Syntheselabor, für ihre durchweg gute Laune und für die „italienischen Momente“.

Magdalene Matyja danke ich für ihre Unterstützung im Labor, aber auch für immer offenen Ohren, vor allem in einer für mich sehr schweren Zeit und für Ihre Fürsorge.

Mein Dank gilt natürlich auch besonders Herrn Dr. Holger Steinmaß, der mit zu den ersten Freunden in Düsseldorf gehört. Danke, nicht nur für den Beistand in schwierigen Zeiten, den ich wahrscheinlich nicht in annähernd gleicher Weise zurückgeben konnte, sondern auch für viele lustige, unterhaltsame und auch tiefsinnige Stunden.

Gedankt sei an dieser Stelle auch meinen guten Düsseldorf-Krefelder Freunden Herrn Frank Hardt, Herrn Stefan Fuchs, Herrn Daniel Therhaag, Herrn Markus Mönkemöller

und Herrn Martin Reiners für die tolle Freundschaft, die teilweise mühsam war aufzubauen aber dafür umso nachhaltiger geworden ist, für ablenkende und ausgleichende Wochenenden und für extensives Frühstück.

Mein Dank gilt natürlich vor allem auch meiner Familie, besonders meinen Eltern Elisabeth und Klaus, aber auch meinen Geschwistern Nikola und Tobias, meinem Onkel Winfried sowie Regine. Danke für eure stete Unterstützung und euren Rückhalt – egal in welcher Situation. Danke für euer – manchmal überraschend hohes – Verständnis.

Christian – danke für einfach Alles!

Linda, auch wenn du leider nicht mehr unter uns weilst: Ich kann nur ansatzweise in Worte fassen, wie dankbar ich dir für unsere gemeinsame Zeit während der Promotion und vor allem auch außerhalb der Uni bin. Du warst die beste Freundin, die man sich vorstellen kann. Du hast mir immer Beistand geleistet und mich häufig auf den richtigen Weg zurückgebracht. Ich hoffe ich konnte dir wenigstens auch ein guter Freund und ein bisschen Unterstützung sein. Deine Lachen, deine Sprüche, deine Musikgeheimtipps, deine Freundschaft, unsere gemeinsamen Abende, unsere gemeinsamen Ikea-Besuche und noch so vieles andere mehr fehlen mir jetzt schon und werden mit immer fehlen. Du bist unersetzlich. Ich vermisse dich!