Dihydropyridine als Grundstrukturen für neue potentielle Arzneistoffe

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

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

vorgelegt von

Barbara Gioffreda

aus Balingen

Düsseldorf 2004

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

Referent: Univ.-Prof. Dr. Uwe Kuckländer

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Hans-Dieter Höltje

Tag der mündlichen Prüfung: 29. Januar 2004

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Prof. Dr. Uwe Kuckländer

am Institut für Pharmazeutische Chemie der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Für die engagierte Unterstützung und Förderung sowie für die großzügig gewährte Freiheit bei der Erstellung dieser Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. Uwe Kuckländer sehr herzlich.

Herrn Prof. Dr. H.-D. Höltje danke ich ebenfalls recht herzlich für die freundliche Übernahme des Koreferats

The great tragedy of Science-

The slaying of a beautyful hypothesis by an ugly fact.

T.H. Huxley, Biogenesis and Ablogenesis

Für Francesco

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 11

1.1 1,4-Dihydropyridine: Darstellung und pharmakologische Bedeutung 11

1.2 Biochemische Bedeutung von 1,4-Dihydropyridinstrukturen 12

1.3 Dimerisierung von Dihydropyridinen 16

1.4 AIDS und HIV-Therapie 17

1.5 HIV-Protease 19

1.5.1 Peptidartige HIV-Protease-Hemmer 21

1.5.2 Nicht-Peptidische-Protease-Hemmer (NPPIs) 22

1.6 Zielsetzung 26

2 Untersuchungen zu EDA-Wechselwirkungen zwischen Dihydropyridinen und Chinonen 27

2.1 Darstellung N-Chinonylmethyl-substituierter 1,4-Dihydropyridine 27

2.1.1 Darstellung der N-unsubstituierten 1,4-Dihydropyridin-Derivate 34 27

2.1.2 Darstellung und Identifizierung der N-Benzyl-substituierten DHP-Derivate 28

2.1.3 Darstellung der N- Hydrochinonylmethyl-DHP-Derivate 37 30

2.1.4 Oxidation der Hydrochinon-Derivate zu Chinonen 32

2.1.4.1 Wahl des Oxidationsmittels 32

2.1.4.2 Darstellung und Identifizierung der Chinonderivate 33

2.1.4.3 Eigenschaften der Chinonderivate 34

2.2 Untersuchungen des 4-unsubstituierten N-Chinonylmethyl-1,4-DHP 36

2.2.1 Darstellung und Identifizierung des N-Chinonylmethyl-1,4-DHP-Derivats 36

2.2.2 Eigenschaften des 4-unsubstituierten DHP-N-Methylchinons 44 38

2.3 Untersuchungen der CT-Wechselwirkungen 39

2.3.1 Untersuchungen zur Komplexbildung zwischen DHP- und Chinon-Derivaten 39

2.3.2 Untersuchungen zur Charakterisierung der CT-Wechselwirkung als inter- oder intramolekular 41

2.3.3 Betrachtung der HOMO-LUMO-Wechselwirkungen mit Hilfe einer MOPAC-Berechnung 42

2.4 Theoretische Betrachtung der möglichen Wechselwirkungen 45

2.5 4-Chinonyl-1,4-Dihydropyridine 53

2.5.1 Darstellung und Identität von 4-(2,5-Bis-benzyloxy-4-methyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxymethylester 53

2.5.2 Drastellung und Identität von 4-(4-Methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienyl)-1-(4-methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienylmethyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxyimethylester 59

3 Käfig-Dimere aus 1,4-Dihydropyridin-Derivaten 63

3.1 Allgemeine Betrachtung der [2+2]-Cycloaddition 63

3.1.1 [2+2]-Cycloadditionen zwischen Doppelbindungen 63

3.2 Wechselwirkungen zwischen DHP-Derivaten unter Photolyse-bedingungen 69

3.3 Käfigdimere als potentielle Hemmstoffe der HIV-Protease 72

3.4 Dimerisierung von 1,4-DHP-Carbonsäuremethylester-Derivaten 74

3.4.1 Darstellung und Identifizierung der N-Phenyl-1,4-DHP-Derivate 74

3.4.2 Dimerisierung der N-Phenyl-1,4-dihydropyridine und die Identifizierung der Produkte 76

3.4.3 Darstellung und Identifizierung der N-Benzyl-1,4-DHP-Derivate 79

3.4.4 Darstellung der N-(4-benzyloxy)-benzyl-1,4-DHP-Derivate 81

3.4.5 Darstellung der N-(4-Hydroxy-benzyl)-substituierten 1,4-DHP-Carbonsäuremethylester 83

3.4.6 Dimerisierungsreaktionen der N-Benzyl-1,4-DHP-Derivate 84

3.4.7 Darstellung und Identifizierung der N-Phenethyl-1,4-DHP-Derivate 86

3.4.8 Dimerisierung der N-Phenethyl-1,4-DHP-Derivate 87

3.5 Dimerisierungsreaktionen von 1,4-DHP-Carbonsäuren 89

3.5.1 Versuche zur Derivatisierung der Käfig-Dimere 89

3.5.2 Darstellung der N-Phenyl-1,4-DHP-carbonsäuren 90

3.5.2.1 Darstellung der N-Phenyl-1,4-DHP-benzylester 90

3.5.2.2 Darstellung der N-Phenyl-1,4-DHP-carbonsäure-Derivate 91

3.5.3 Darstellung der N-Benzyl-1,4-DHP-carbonsäuren-Derivate 93

3.5.4 Darstellung der N-Phenethyl-1,4-DHP-carbonsäuren 95

3.5.5 Dimerisierungsreaktionen der 1,4-DHP-carbonsäure-Derivate 96

3.5.6 Dimerisierung der 1,4-DHP-benzylester 98

3.5.7 Darstellung der dimeren Carbonsäuren durch Hydrierung der dimeren Benzylester 77a-i 100

3.5.8 Röntgenstrukturanalyse der dimeren Carbonsäure 78a 102

4 4-Pyridon-Derivate als potentielle Hemmstoffe der HIV-Protease 105

4.1 Darstellung und Identifizierung 2,6-substituierten 4-Pyridinon-3-carbonsäuremethylester 106

4.2 Darstellung der 3-Benzoyl-4-pyridon-Derivate 108

4.3 UV/VIS-Spektroskopische Untersuchungen der 4-Pyridone 111

5 Pharmakologische Untersuchungen der dargestellten Substanzen 114

5.1 Untersuchung der zytotoxischen Aktivität 114

5.1.1 Allgemeines Vorgehen der Untersuchung der zytotoxischen Aktivität 114

5.1.2 Untersuchung der 1,4-DHP-Chinonyl-verbindungen auf ihre zytostatisch Aktivität 115

5.1.3 Bewertung der pharmakologischen Testergebnisse 117

5.2 Untersuchung der Wirkung auf HIV-infizierte Zellen 118

5.2.1 Durchführung des antiviralen Test auf HI-Viren 118

5.2.2 Untersuchung der antiviralen Aktivität der monomeren Carbonsäure-Derivate 120

5.2.3 Einschätzung der Testergebnisse der monomeren 1,4-DHP-Carbonsäure-Derivate 122

5.2.4 Untersuchung der antiviralen Aktivität der dimeren Carbonsäuren 123

5.2.5 Beurteilung der Ergebnisse der antiviralen Testung der dimeren Carbonsäuren 124

5.2.6 Die antivirale Wirkung der 4-Pyridon-Derivate 124

6 Zusammenfassung der Ergebnisse 129

7 Experimenteller Teil 139

7.1 Allgemeine Angaben 139

7.1.1 Verwendete Geräte 139

7.1.2 Abkürzungen 141

7.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften 145

7.1.4 Darstellung der Ausgangsverbindungen 146

7.2 Darstellung und Charakterisierung der Substanzen 147

8 Literaturverzeichnis 283

9 Danksagung 287

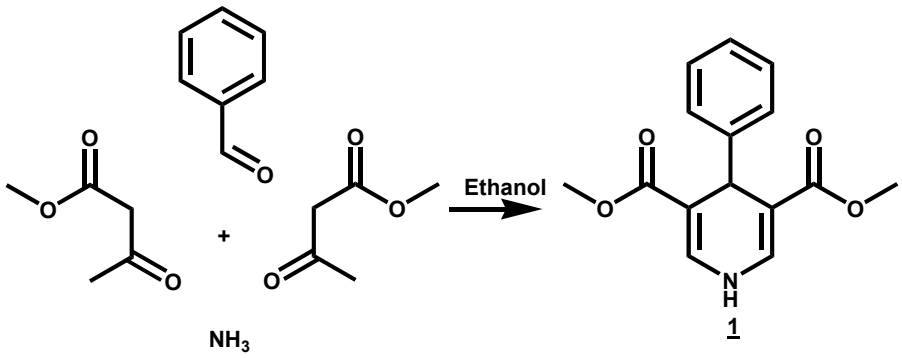
10 Lebenslauf 289

1 Einleitung

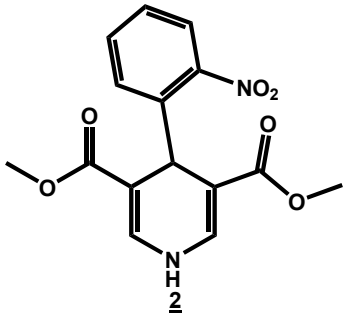
1.1 1,4-Dihydropyridine: Darstellung und pharmakologische Bedeutung

1,4-Dihydropyridine (DHP) spielen sowohl im Stoffwechsel, als auch in der Arzneimitteltherapie eine zentrale Rolle.

Die Darstellung der 1,4-Dihydropyridine **1** wurde 1882 erstmals durch A. Hantzsch beschrieben. Bei einer Eintopfsynthese ging er von Benzaldehyd, β-Dicarbonylverbindungen und Ammoniak als Edukte in Ethanol aus[1].



Diese Reaktion wird bis heute zur Synthese der „Calciumantagonisten“ vom Nifedipin®-Typ **2** eingesetzt.



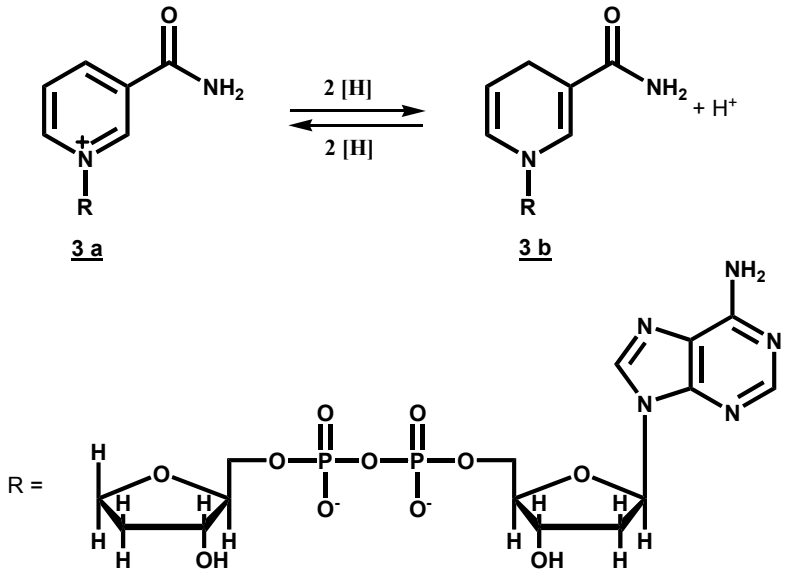
Seit den Siebziger Jahren spielen 1,4-DHP-Derivate eine entscheidende Rolle in der Therapie von Herz- und Kreislauferkrankungen. Als „Calciumantagonisten“ wirken sie hemmend auf den Calciumeinstrom in der glatten Muskulatur der arteriellen Gefäße. Durch die verminderte Calciumkonzentration in den Zellen wird die Muskulatur entspannt, die Gefäße weiten sich und der Blutdruck sinkt. Am Herzen vermindert sich dadurch die Nachlast und damit der Sauerstoffbedarf.

[1] A. Hantzsch, Justus Liebig Ann. Chemie **1882**, 215, 1.

Spasmen der Coronarartherien werden verhindert.[2]

1.2 Biochemische Bedeutung von 1,4-Dihydropyridinstrukturen

Nicotinamidadenindinucleotid (NAD^+) **3a** ist an vielen Wasserstoff-übertragenden Enzymen des Stoffwechsel das Coenzym, so z.B. bei der Alkoholdehydrogenase und der Lactatdehydrogenase. Dabei wird das jeweilige Substratmolekül oxidiert, während das NAD^+ ein Hydridion aufnimmt und sich ein $NADH+H^+$ **3b** mit 1,4-Dihydropyridinstruktur bildet.



$NADH + H^+$ reagiert als Überträger von Hydridionen unter Reduktion des Substrates. Solche Reaktionen verlaufen stereospezifisch, wie z.B. die Reduktion von Brenztraubensäure zu L(+)-Milchsäure mittels Lactatdehydrogenase.

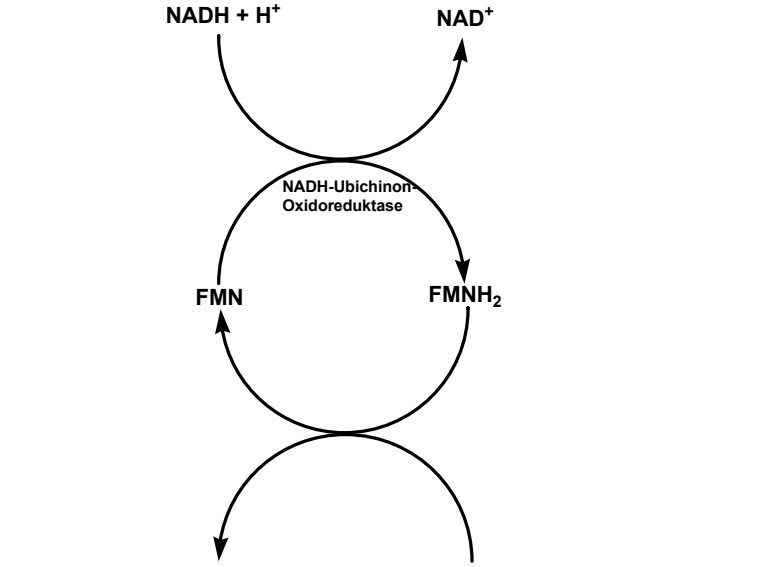
Zur Bestimmung der Enzymaktivität nutzt man in der klinischen Chemie die charakteristische Absorption des 1,4-DHP-Ringes des $NAD + H^+$ bei 340 nm. Durch enzymatische Oxidationen bzw. Reduktionen, die in Abhängigkeit von NAD^+ als Coenzym ablaufen, können Konzentrationen von Substraten bestimmt werden, indem man die Zu- bzw. Abnahme der Absorption bei 340 nm misst. Die Absorptionsänderung in Abhängigkeit von der Zeit ist ferner ein direktes Maß für die Reaktionsgeschwindigkeit und kann so bei Enzymsättigung zur Aktivitätsbestimmung verwendet werden[3, 4].

---

[2] H. Lüllmann, K. Mohr, A. Ziegler, Taschenatlas der Pharmakologie, 3. Auflage 1996, S.122, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

[3] P. Karlson, Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, 12. Auflage

Bei der Atmungskette erfolgt die Wasserstoffübertragung vom NADH + H^+ auf Ubichinon **4b** über das Flavinadenmononukleotid (FMN) als Prostethische Gruppe des Multienzymkomplexes NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase.



4a **4b**

Viele Arbeiten beschäftigen sich mit der Elektronenübertragung zwischen NADH-Analoga und Benzochinonen. Dabei wurde die Bildung eines intermolekularen CT-Komplexes als Übergangszustand postuliert. Die Bildung des CT-Komplexes zeigt sich in einem langwelligen UV-Maximum[5].

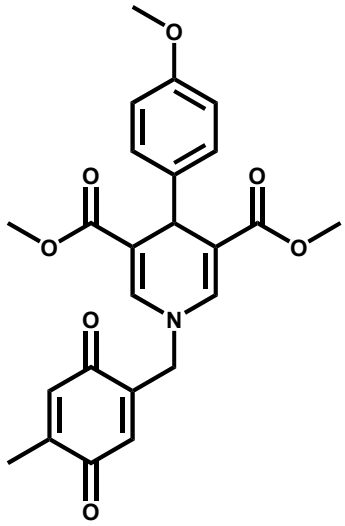
In den letzen Jahrzehnten wurde insbesondere der Mechanismus der Hydridübertragung kontrovers diskutiert. Zum einen wurde ein Elektron-Proton-Elektron-Mechanismus als Mehr-Schritt-Reaktion postuliert, andere Arbeitsgruppen postulieren einen Hydridtransfer als Ein-Schritt-Reaktion.

1984, S 80 – 83, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

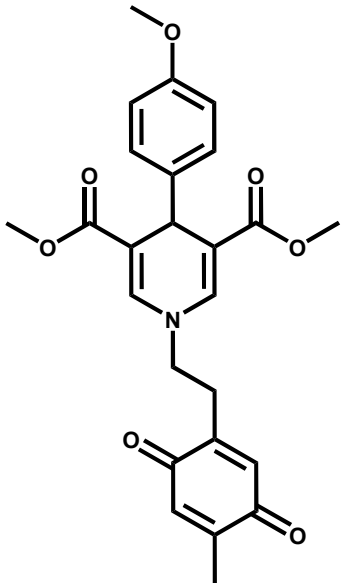
[4] E. Buddecke, Grundriss der Biochemie, 8.Auflage 1989, S.46 – 47, Walter de Gruyter Verlag, Berlin.

[5] I. Ya. Postovskii, O. N. Chupakhin und A. I. Matern, Khim. Geterosikl. Soedin. **1984**, 10, 1299-1314, engl.: 1061-1075.

A. Hilgeroth beschrieb in seiner Dissertation interessante Verbindungen, die sowohl einen 1,4-DHP-Ring als auch einen Chinon-Ring enthalten[6]. Erstaunlicherweise konnte keine intramolekulare Redoxreaktion nachgewiesen werden, obwohl die Halbstufenpotentiale der 3,5-Dinicotinsäure[7] mit $E_{1/2}^{0}$ = 1,04 V und des 1,4-Benzochinons[8] mit $E_{1/2}^{0}$ = 0,589 V auf eine mögliche Redoxreaktion schließen lassen.



5



6

Die von Hilgeroth synthetisierten 1,4-DHP-Chinon-Verbindungen **5** und **6** zeigen interessante Eigenschaften. Im kristallinen Zustand und in Lösung wiesen die Substanzen eine orange bis rote Färbung auf. Im UV/VIS-Spektrum zeigten sich neben den Absorptionen, die man der Chinon- und 1,4-DHP-Komponente zuordnen kann, breite Charge-Transfer-Banden im Bereich zwischen 400 und 600 nm. Obwohl es Hinweise darauf gab, dass der EDA-Komplex zwischen dem DHP als Elektronendonator und dem Chinon als Elektronenakzeptor zustandekommt, konnte eine Wechselwirkung zwischen dem Methoxyphenyl-Rest als Elektronendonator und dem Chinon als Elektronenakzeptor nicht ausgeschlossen werden. So zeigte z.B. eine Röntgenstrukturanalyse von **5** eine Annäherung des Methoxyphenyl-Ringes eines Moleküls an den Chinon-Ring eines anderen Moleküls auf wenige Angström, so dass zumindest im kristallinen Zustand eine EDA-Wechselwirkung zwischen Methoxyphenyl und Chinon denkbar wäre[9].

---

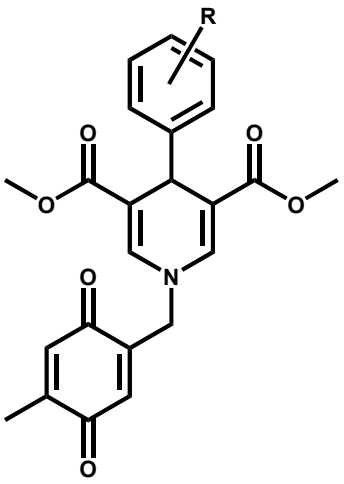
[6] A. Hilgeroth, Dissertation, Universität Düsseldorf **1994**.

[7] C. Tissier und M. Agoutin, J. Electronal. Chem. **1973**, 47, S. 499 – 508.

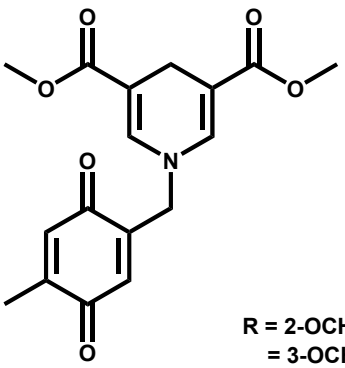
[8] A.S. Lindsey, M.E. Peover und N.G. Savill, J. Electroanal. Chem. **1962**, 6, S. 4558.

[9] U. Kuckländer und A. Hilgeroth, Veröffentlichung in Vorbereitung.

Deswegen sollte im Rahmen dieser Arbeit weitere Verbindungen vom Typ **7** synthetisiert werden, um die Frage zu klären, zwischen welchen Teilen des Moleküls die CT-Wechselwirkung auftritt. Zum einen sollten die Substituenten am Phenylring variiert werden, um deren Einfluss auf die CT-Wechselwirkung untersuchen zu können, zum anderen sollte eine Verbindung **8** dargestellt werden, die in 4-Stellung des 1,4-DHP-Ringes unsubstituiert ist, um zu Überprüfen, ob die Phenylgruppe an der CT-Wechselwirkung beteiligt ist.



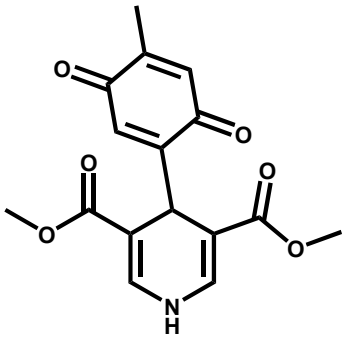
7



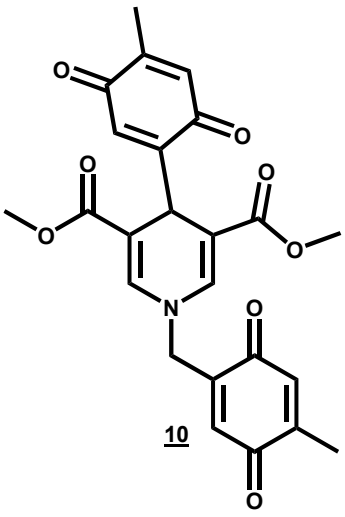
8

R = 2-OCH_3
= 3-OCH_3
= 2,3-$(OCH_3)_2$
= 2,5-$(OCH_3)_2$

4-Chinonyl-substituierte 1,4-DHP **9** waren bereits von P. Ulmer im Rahmen ihrer Dissertation dargestellt worden[10]. Auch hier lag es nahe, die CT-Wechselwirkungen zwischen DHP und Chinon näher zu untersuchen. Interessant war in diesem Zusammenhang auch die Frage, ob und wie die EDA-Wechselwirkung in Molekülen **10** aussieht, die sowohl am Stickstoff als auch in 4-Stellung mit Chinon-Komponenten substituiert sind.



9

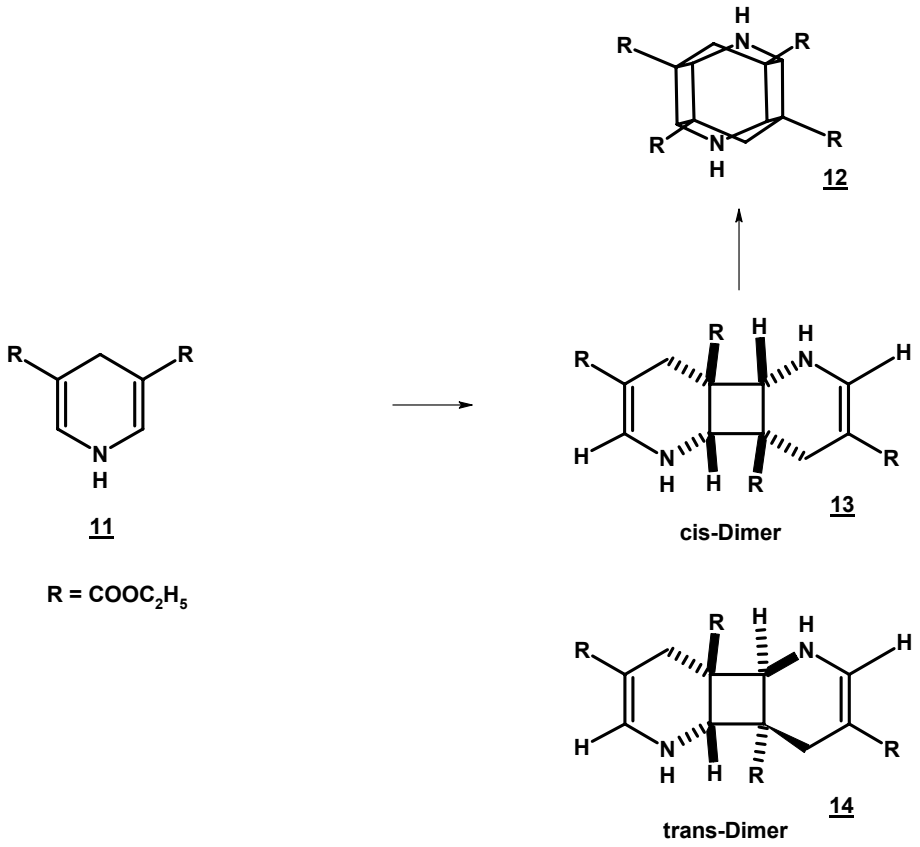


10

[10] P. Ulmer, Dissertation, Universität Düsseldorf 1988.

1.3 Dimerisierung von Dihydropyridinen

In den siebziger Jahren wurde von Eisner eine weitere interessante elektronische Wechselwirkung der Dihydropyridine beobachtet. Bei der Bestrahlung von 1,4-Dihydropyridinen **11** als Feststoffe und in Lösung mit Sonnenlicht erhielt Eisner drei dimere Derivate **12**, **13** und **14**[11].



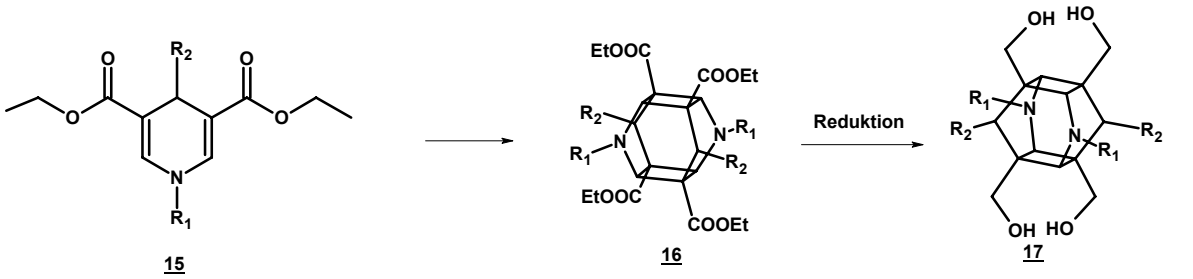
Diese Verbindungen entstanden durch [2+2]-Cycloadditionen zwischen den Doppelbindungen zweier 1,4-DHP-Ringe. Je nachdem wie die beiden DHP-Ringe bei der Reaktion zueinander lagen, kam es zur Bildung von cis- **13** bzw. trans-Dimeren **14**. Aus den cis-Dimeren konnte sich durch eine weitere [2+2]-Cycloaddition an den für eine p-Überlappung günstig stehenden Doppelbindungen das Käfig-Dimer **12** bilden.

1998 stellte Hilgeroth ähnliche durch Bestrahlung von DHP-Derivaten erhaltene Käfig-Dimere vor. Für die aus den 3,5-Ethylestern durch Reduktion gewonnenen Hydroxymethyl-Derivate konnte er eine Hemmung der HIV-Protease nachweisen[12].

---

[11] U. Eisner, J.R. Williams, B.W. Matthews und H. Ziffer, Tetrahedron **1970**, 26, 899 – 909.

[12] A. Hilgeroth und A. Billich , Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. **1999**, 332, 3 – 5.



R_1 = Benzyl

R_2 = Phenyl,
4-Methoxy-Phenyl

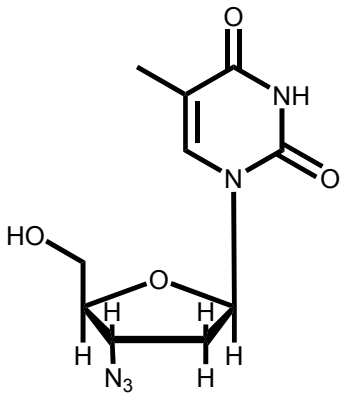
1.4 AIDS und HIV-Therapie

1980 wurden erstmals in den USA ein neues Krankheitsbild beschrieben. Es waren vornehmlich homosexuelle Männer betroffen, die unter anderem an Parasiten, dem Karposi-Syndrom oder einer speziellen Art der Lungenentzündung, der Pneumocystis-Carinii-Pneunomie, litten. Es häuften sich die Anzeichen, dass ein Virus der Verursacher der Krankheit sein könne. In den Jahren 1984/85 erhielt die Krankheit den offiziellen Namen AIDS (aquired immunodefiency syndrome = erworbenes Immunschwäche Syndrom). Mittlerweile breitete sie sich innerhalb aller Schichten der Bevölkerung aus.[13] Im Jahre 1985 konnten endlich durch einen Antikörpertest die infektiösen Viren nachgewiesen werden. Nach statistischen Erhebungen der World Health Organisation (WHO) gab es allein im Jahr 2003 weltweit über 40 Millionen Menschen, die mit dem humanen Immundefizienz-Virus infiziert waren und fast 3 Millionen sind daran gestorben. Die höchsten Erkrankungsraten findet man in den Entwicklungsländern, wie z.B. in Südostasien, Südamerika und Afrika. Aber auch in den Industrienationen wie den USA mit ca. einer Millionen HIV-Infizierten und der Bundesrepublik Deutschland mit ca. 39 000 HIV-Infizierten besteht eine weite Verbreitung der Krankheit und dies bei einer steigenden Rate von Neuinfektionen[14].

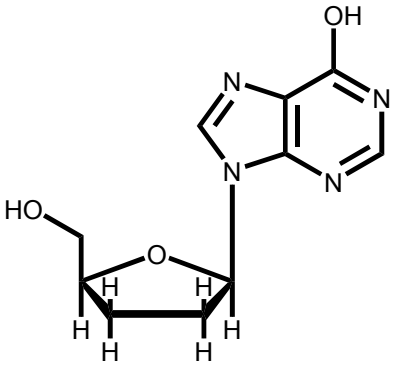
Lange Zeit konnten die Patienten nur symptomatisch behandelt werden. Die Einführung der Monotherapie mit Inhibitoren der Reversen Transkriptase (RT) wie das Zidovudin, Didanosin und Zalcitabin ermöglichte erstmals antiviral, also kausal zu behandeln.

[13] K.-J. Schleifer, Pharmazie in unserer Zeit **2000**, 29, 341 – 349.

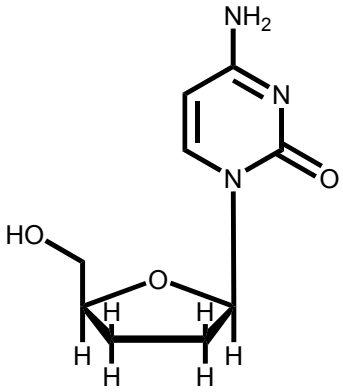
[14] HIV.NET (Internet Adresse: www.hiv.net)



Zidovudin



Didanovin



Zalcitabin

Dabei fungieren die triphosphatierten nukleosidartigen Reverse-Transkiptase-Inhibitoren (NRTIs) als Antimetabolite zum Aufbau der DNA-Ketten notwendigen Nukleoside (z.B. Thymidintriphosphat) und werden anstelle dieser in die wachsenden DNA-Kette eingebaut. Durch gezielte Molekülvariationen am Purin- bzw. Pyrimidinring oder am Zuckerteil (z.B. 3'-Azido- anstelle der 3'-Hydroxyfunktion) der NRTIs fehlen essentielle Gruppen für den DNA-Aufbau, wodurch ein Kettenabbruch resultiert. Darüber hinaus konnte eine direkte Hemmung der RT durch NRTIs beobachtet werden[15].

Neben den NRTIs wurden auch nicht-nukleosidartige RTIs (NNRTIs) entwickelt. Auch diese hemmen die RT, sie greifen jedoch an einer anderen Stelle des Enzyms an[16].

Nach Einführung der RTIs traten jedoch bei zahlreichen Patienten nach relativ kurzer Zeit resistente Virusstämme auf. Die in die RTIs gesetzten Erwartungen konnten nicht erfüllt werden, die durchschnittliche Lebensverlängerung betrug nur etwa sechs Monate.

Neben der Hemmung der RT wurde die Hemmung der HIV-Protease als neuer Therapieansatz erkannt. Die Existenz der HIV-Protease wurde bereits 1985, zwei Jahre nach der Identifizierung des HIV-1-Virus durch zwei unabhängig voneinander arbeitenden Arbeitsgruppen, postuliert. 1988 wurde die HIV-Protease von Lillehoj und Mitarbeitern isoliert und strukturell charakterisiert[17]. Im gleichen Jahr wurde von Kohl und Mitarbeitern erkannt, das die Virenvermehrung nur in Anwesenheit der viralen Protease stattfinden kann[18] und man erkannte in der Arbeitsgruppe von Hansen, dass das Pepstatin

---

[15] E. Arnold, K. Das, J. Ding, P.N. Yadav, Y. Hsiou, P.L. Boyer und S.H. Hughes, Drug. Des. Discov. **1996**, 13, 29 – 47.

[16] S.J. Titmus, P.A. Keller und R. Griffith, Bioorg. Med. Chem. **1999**, 7, 1063 – 1170.

[17] E. P. Lillehoj, F.H. Salazar, R.J. Mervis, M.G. Raum, H.W. Chan, N. Ahmad und S. Venkatesan, J. Virol. **1988**, 62, 3053 – 3058.

[18] N. E. Kohl, E.A. Emini, W.A. Schleif, L.J. Davis, J.C. Heimbach, R.A. Dixon, E.M. Scolnick und I.S. Sigal, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **1988**, 84, 4686 – 4690.

A, ein Inhibitor des Verdauungsenzym Pepsin, die HIV-Protease hemmen kann[19].

1.5 HIV-Protease

Die HIV-Protease ist ein Homodimer, das aus zwei identischen Peptidketten mit jeweils 99 Aminosäuren aufgebaut ist. Ihre Funktion besteht in der Spaltung langkettiger funktionsuntüchtiger Polypeptide in funktionelle Einheiten. Für die Proteolyse sind zwei Aspartate im aktiven Zentrum verantwortlich. Damit gehört die Virus-Protease wie z. B. Renin zu der Klasse der Aspartylproteasen[20].

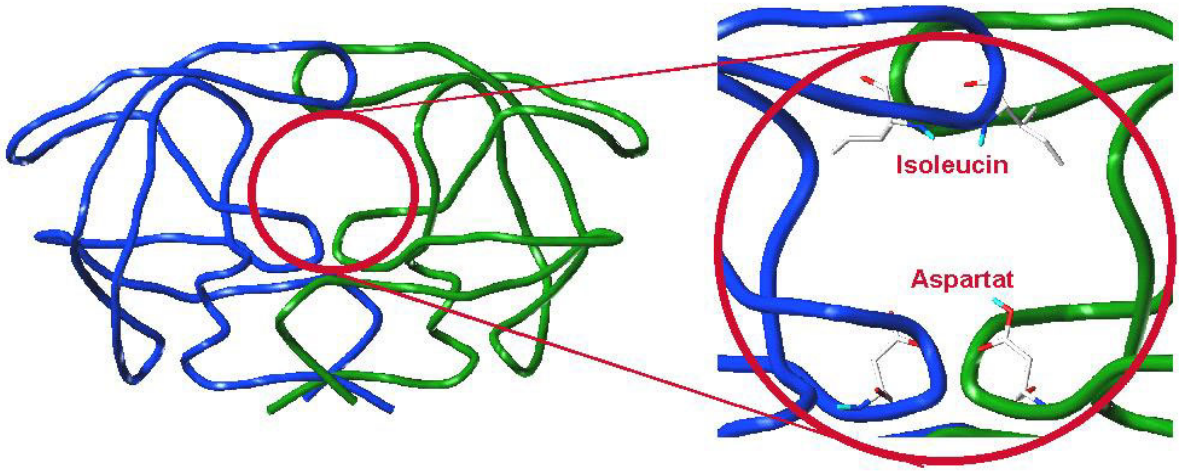


Abbildung 1: Schematische Darstellung der HIV-Protease und des aktiven Zentrums

Die Spaltung der Peptidbindung verläuft nur in Anwesenheit eines Wassermoleküls, das durch ein Aspartat derart polarisiert wird, dass ein nukleophiler Angriff am Carbonylkohlenstoff erfolgt[21].

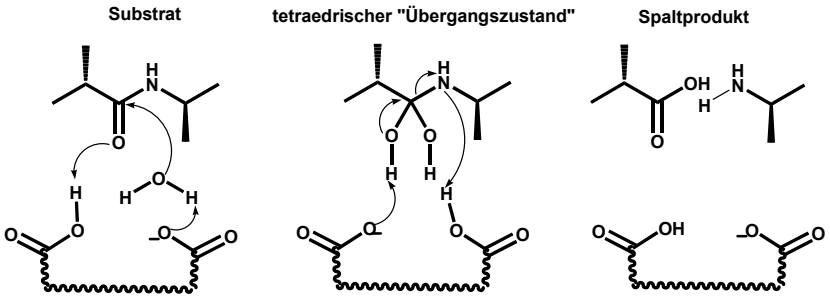


Abbildung 2: Schematische Darstellung des „Übergangszustands“ der Peptidspaltung

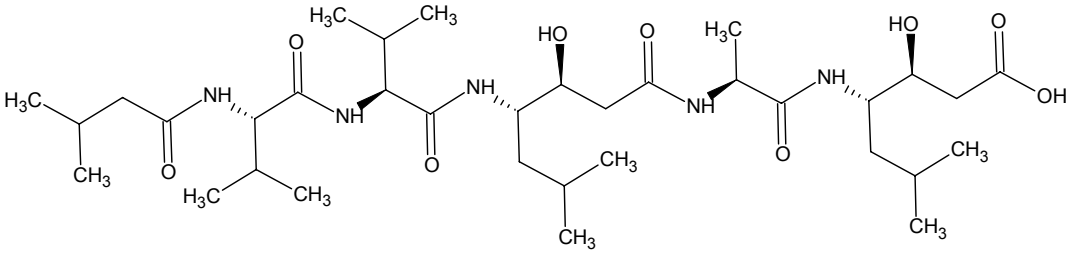
[19] J. Hansen, S. Billich, T. Schulze, S. Sukrow und K. Moelling, EMBO J. **1988**, 7, 1785 –1791.

[20] P. M. Fitzgerald und J.P.Springer, Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem. **1991**, 20, 299 – 320.

[21] M. Fusek und V. Vetvicka: Aspartic Proteinases, CRC Press, Boca Raton, FL, 1995.

Die Proteinspaltung erfolgt über die wechselseitige Aufnahme bzw. Abgabe eines Protons über die Aspartate unter Bildung zwei kleinerer Peptide als Hydrolyseprodukt. Das Vorliegen einer undissoziierten Asparaginsäure konnte durch frühere Untersuchungen an dem Verdauungsenzym Pepsin, das ebenfalls eine Aspartylprotease ist, gezeigt werden.

Pepstatin:



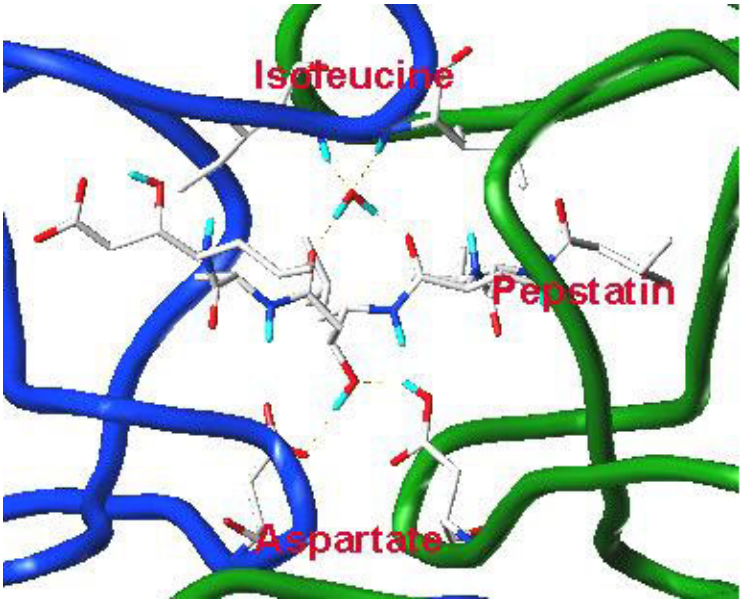


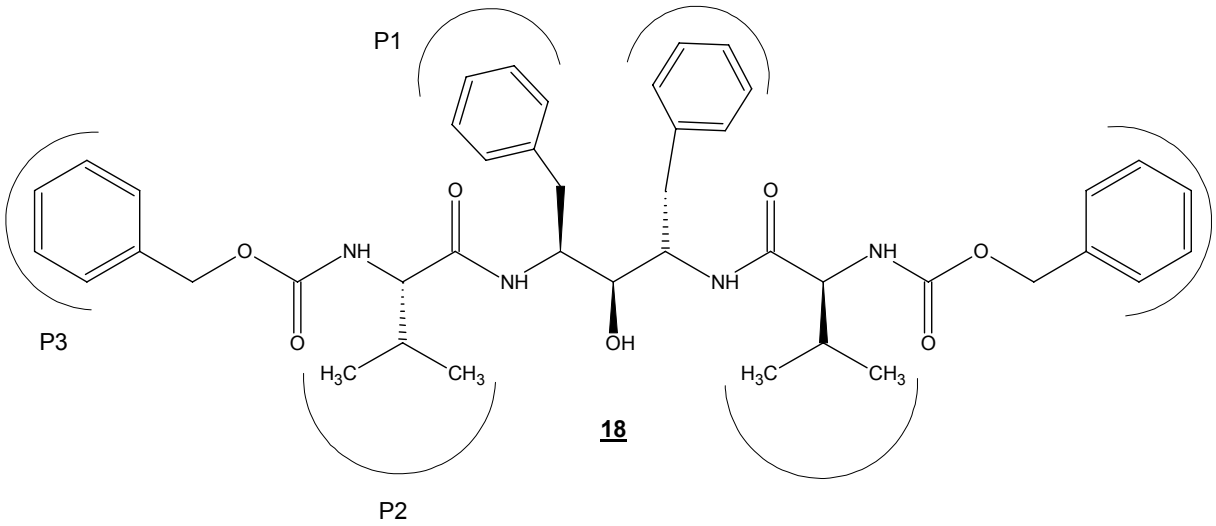
Abbildung 3: Lage des Pepstatin in der HIV-Protease

Zusätzlich ist das Peptid über ein zweites Wassermolekül über Wasserstoffbrückenbindungen zu den beiden Isoleucin-Molekülen im katalytischen Zentrum fixiert[22].

[22] P.M.D. Fitzgerald, B.M. Mckeever, J.F. Vanmiddlesworth, J.P. Springer, J.C. Heimbach, C.-T. Leu, W.K. Herber, R.A.F. Dixon und P.L. Darke, J. Biol. Chem **1990**, 265, 14209 – 14219.

1.5.1 Peptidartige HIV-Protease-Hemmer

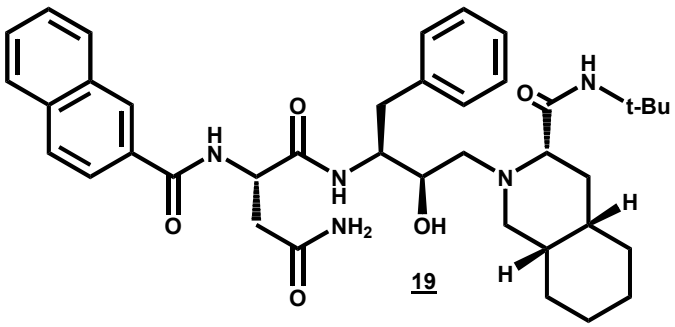
Ausgehend vom Pepstatin, das neben dem Verdauungsenzym Pepsin, auch die HIV-Protease hemmen kann, wurden peptidartige HIV-Protease-Hemmer (PPI) entwickelt. Es zeigten sich, das Heptapeptide als Minimalstrukturen **18** ausreichten.



18

Um den tetraedrischen „Übergangszustand" der Peptidspaltung zu imitieren, sollte in der Mitte des Peptids eine OH-Gruppe gebunden sein, die mit den Aspartat-Gruppen im katalytischen Zentrum interagieren kann. Durch die fehlende Peptidbindung kann die Modellsubstanz nicht gespalten werden, das Enzym wird dauerhaft gehemmt Zusätzlich können über die benachbarten Carbonylfunktionen über ein Wassermolekül Wasserstoffbrückenbindungen zum den beiden Isoleucin-Molekülen im aktiven Zentrum ausgebildet werden. Zusätzlich fand man, dass große Reste Taschen (Pockets = P1-P3) in der HIV-Protease füllen können und so eine besonders gute Bindungsaffinität hervorrufen[13].

Ausgehend von diesen Erkenntnissen konnten relativ schnell neue PPIs entwickelt werden. So standen bereits 1994 die ersten PPIs für klinische Studien zur Verfügung und schon 1995 wurde der erste PI Saquinavir (Invirase®) **19** von der amerikanischen Gesundheitsbehörde FDA zugelassen.



19

Man erkennt auch in diesem Molekül die oben genannten Leitstrukturen[13]:

- eine OH-Funktion, die mit den Aspartaten interagieren und so den tetraedrischen „Übergangszustand“ imitieren kann

- Carbonyl-Funktionen, die durch Wasserstoffbrücken für eine Fixierung des Moleküls im aktiven Zentrum sorgen.

- Voluminöse Reste, die für eine gute Auskleidung der Taschen sorgen.

Bis heute sind sechs Wirkstoffe aus der Klasse der PPIs zur Therapie der HIV-Infektion zugelassen. Heute gilt die Kombinationstherapie von RTIs und PPIs als Mittel der Wahl, um Resistenzen vorzubeugen[23].

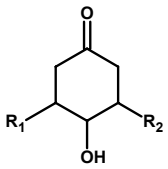
1.5.2 Nicht-Peptidische-Protease-Hemmer (NPPIs)

Auch wenn die Entwicklung der PPI ein großer Meilenstein in der Bekämpfung der HIV-Infektion war, zeigten sich auch Nachteile der peptoiden Struktur. Zum einen ist die Synthese der Moleküle sehr aufwendig und damit teuer. Hinzu kommen Probleme der Enantioselektivität, der schlechten Resorption der Substanzen und metabolischen Instabilität.

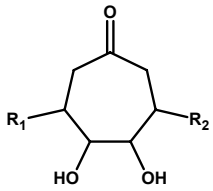
Deswegen schien es sinnvoll neue leicht zu synthetisierende Strukturen zu entwickeln, die den oben genannten Kriterien (Wechselwirkung mit den Aminosäuren des aktiven Zentrums, gute Auskleidung der Taschen) entsprechen, jedoch nicht die Nachteile der peptidischen Strukturen mit sich bringen.

Um eine Wechselwirkung der Moleküle mit dem aktiven Zentrum zu gewährleisten wurde das für die Wasserstoffbrücken mit den Isoleucin-Bausteinen benötigte Wassermolekül in die neuen Strukturen in Form einer Carbonylfunktion „integriert“. Der Abstand zwischen den N-H-Gruppen der Isoleucin-Moleküle und den CO-Gruppen der Aspartat-Bausteine in der HIV-Protease wurde mit ca. 10 Å bestimmt, der Abstand zwischen dem Sauerstoff des Wassermoleküls und der OH-Funktion des Saquinavir wurde im Enzym-Substrat-Komplex mit ca. 6,5 Å bestimmt. Das Zielmolekül sollte sich also innerhalb dieser Größenordnung bewegen. In der folgenden Abbildung ist die Entwicklung NPPIs am Beispiel der Entwicklung der cyclischen Harnstoffe dargestellt.

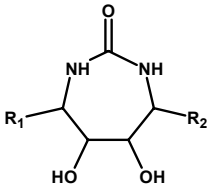
[23] R.W. Shafer und D.A. Vuitton, Biomed. Pharmacother. **1999**, 220, 862 – 865.



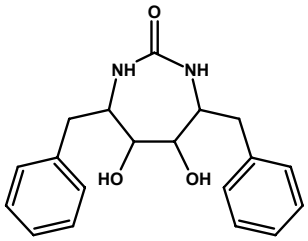
20



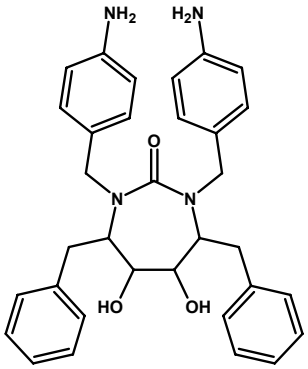
21



22

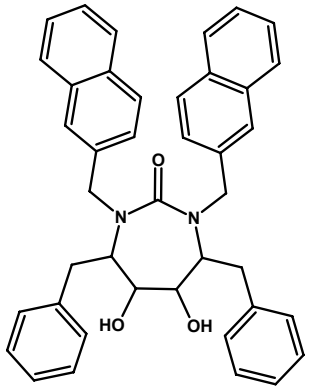


23



DMP 450

24

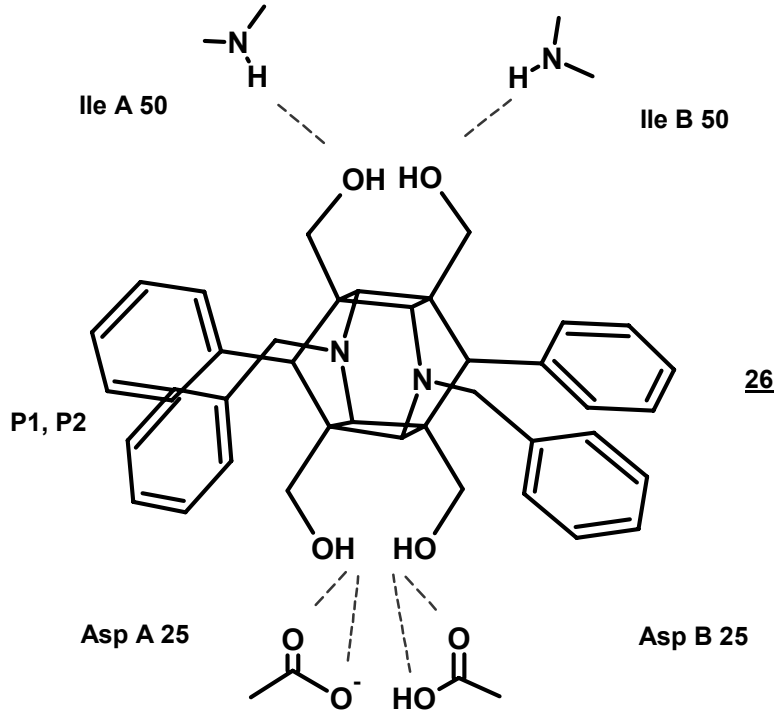


25

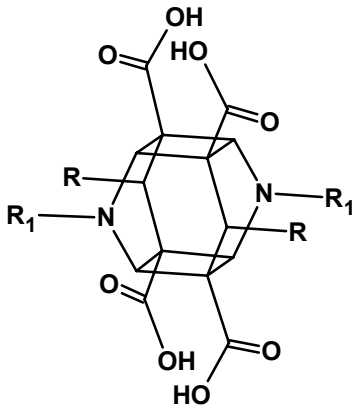
Formal von 4-Hydroxy-cyclohexanonen **20** ausgehend, wurde das Molekül zum 3,4-Dihydroxy-cycloheptanon **21** vergrößert um den O-OH-Abstand innerhalb des Moleküls zu optimieren. Aufgrund der leichteren Synthetisierbarkeit wurde statt des Cycloheptanon-Rings cyclischer Harnstoff **22** eingeführt. Um die Taschen des aktiven Zentrums besser auszukleiden, wurden sowohl in 2,5-Stellung (Ausfüllen von P1) **23** als auch an den beiden Stickstoffen (P2) **24**, **25** große Substituenten eingeführt. Diese Überlegungen führten zur Darstellung von Substanz DMP 450 **24**, das sich zur Zeit in der Klinischen Prüfung befindet. Die cyclischen Harnstoffe zeichnen sich durch ihre Symmetrie aus, diese C2-Symmetrie findet sich auch in der HIV-Protease wieder[13].

Ebenfalls von hoher Symmetrie sind die von Hilgeroth 1999 vorgestellten Käfigdimere **26** [12]. Für sie konnte eine Hemmung der HIV-Protease im mikromolaren Bereich nachgewiesen werden. In Molecular-Modelling-Untersuchungen konnten Wechselwirkungen der Aromaten mit den Taschen und Wasserstoffbrücken der Hydroxymethylen-Gruppen mit den Isoleucin-Bausteinen im aktiven Zentrum simuliert werden[24].

[24] A. Hilgeroth, R. Fleischer, M. Wiese und F.W. Heinemann, J. Comput.-Aided Mol. Design **1999**, 13, 233 – 242.



Ziel der vorliegenden Arbeit sollte es nun sein, innerhalb der dimeren Käfigverbindungen einerseits die hydrophilen Hydroxymethylen-Seitenketten durch Carboxyl-Gruppen zu ersetzen, so dass man sowohl die für die Wechselwirkung mit den Isoleucin-Molekülen wichtige Carbonyl-Funktion als auch die für die Wechselwirkung mit den Aspartat-Bausteinen wichtige Hydroxylfunktion zur Verfügung hat. Zum anderen sollte die Kettenlänge der aromatischen Stickstoffsubstituenten variiert werden, um die Auskleidung der Taschen optimieren zu können. Dafür sollten neben den N-Benzyl-Derivaten **27** auch N-Phenyl- **28** und N-Ethyl-Phenyl-Derivate **29** synthetisiert werden. Zusätzlich wurden verschiedene Substituenten (Methoxy, Hydroxy) an den Aromaten eingeführt um die Wechselwirkungen mit den Taschen zu verbessern.



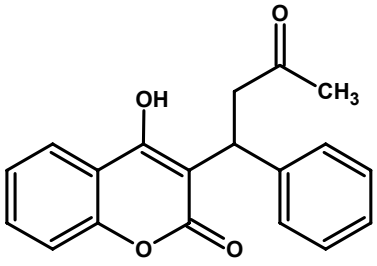
R = Phenyl

R_1= Phenyl **27**

Benzyl **28**

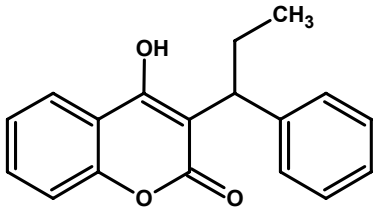
Phenethyl **29**

Auf der Suche nach neuen Hemmstoffen der HIV-Protease wurde durch ein breites Screening die hemmende Wirkung der 4-Hydroxycoumarine Warfarin **30** und Phenprocoumon **31**, die eigentlich als Antikoagulantien verwendet werden, entdeckt.



Warfarin

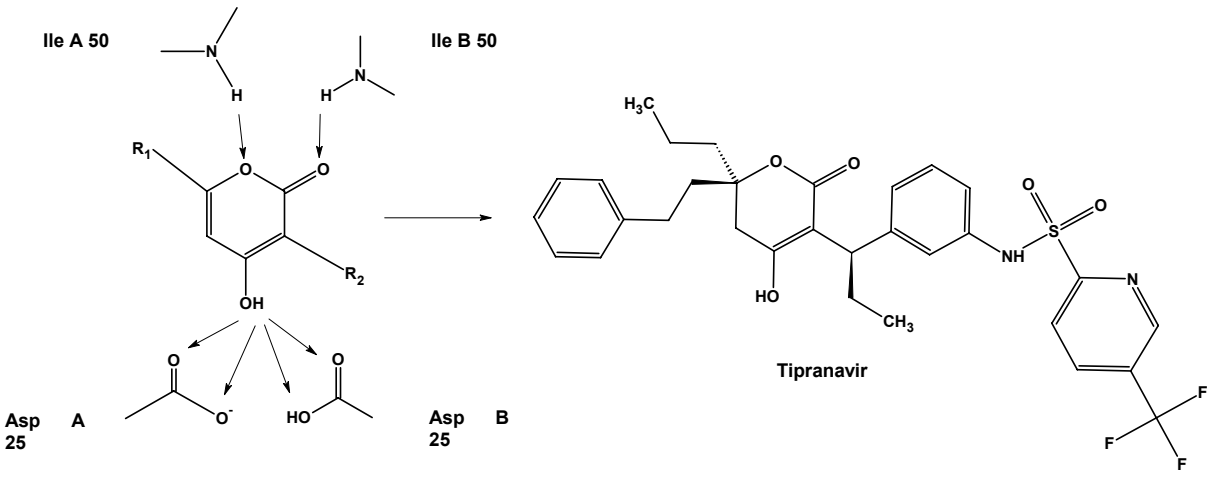
30



Phenprocoumon

31

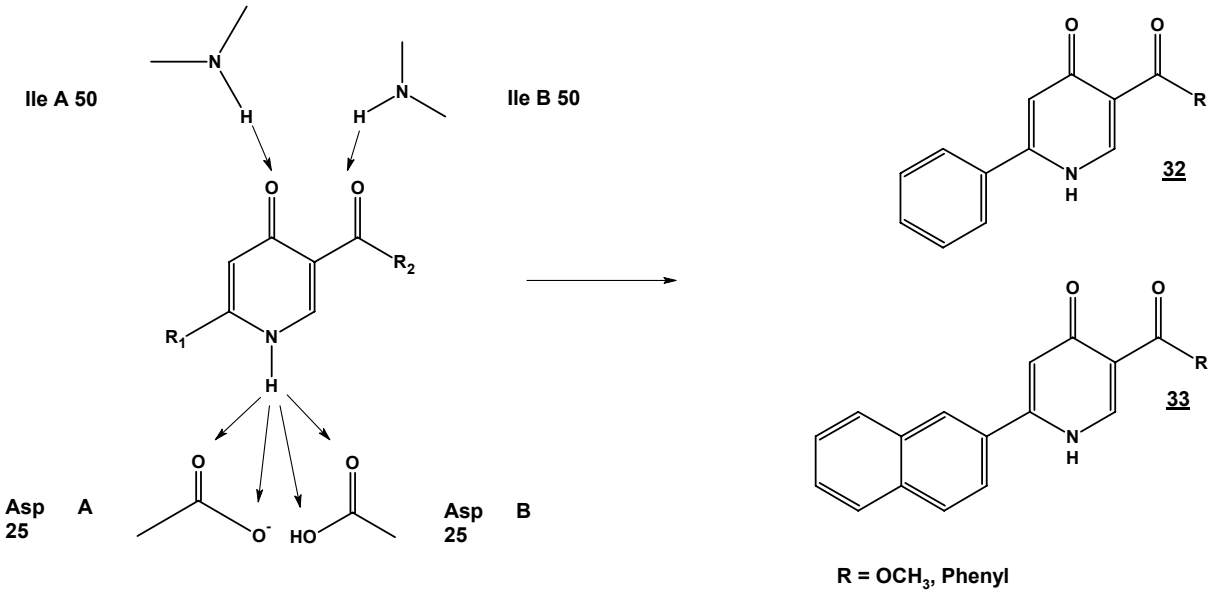
Daneben wurden auch Pyranon-Derrivate als Hemmer der HIV-Protease entdeckt. In beiden Grundstrukturen finden sich die für die hydrophilen Wechselwirkungen im aktiven Zentrum benötigten Strukturelemente: die 4-Hydroxy-Gruppe kann mit den Aspartat-Gruppen in Wechselwirkung treten, die Lactam-Funktion tritt in Wechselwirkung mit den Isoleucin-Bausteinen [13].



Tipranavir

Durch Einführung großer Substituenten versuchte man die Taschen optimal auszukleiden und gelangte auf diesem Weg schließlich zum Tipranavir, das sich zur Zeit in Phase III der klinischen Prüfung befindet.

Ausgehend von der Kenntnis, dass Moleküle, die Wasserstoffbrücken mit den Aminosäuren im katalytischen Zentrum eingehen können auch potentielle Hemmstoffe der HIV-Protease sein können, erschienen uns 1H-Pyridin-4-one der Strukturen **32** und **33** als weitere potentielle Leitstruktur für neue HIV-Protease-Hemmer interessant.



Durch Einführung großer Reste (Phenyl, Naphthyl) sollte eine gute Auskleidung der Taschen und damit eine besonders gute Hemmung der HIV-Protease erreicht werden.

1.6 Zielsetzung

Zusammenfassend waren die Ziele dieser Arbeit,

- die Synthese von N-(Chinonyl-alkyl)-1,4-dihydropyridinen und 4-(Chinonyl)-1,4-dihydropyridinen, sowie deren Untersuchung bezüglich inter- bzw. intramolekularen Charge-Transfer-Wechselwirkungen.

- die Synthese von dimeren Käfigverbindungen durch Bestrahlung von 1,4-Dihydropyridinen, und deren Derivatisierung zu Carbonsäuren..

- die Synthese von Pyridin-4-onen als neue Substanzklasse der HIV-Protease-Inhibitoren.

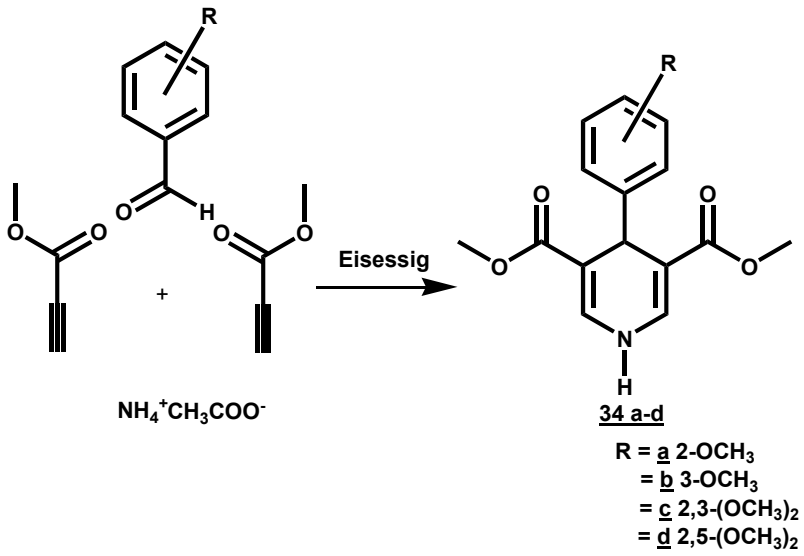
- die pharmakologische Untersuchung der dargestellten Substanzen.

2 Untersuchungen zu EDA-Wechselwirkungen zwischen Dihydropyridinen und Chinonen

2.1 Darstellung N-Chinonylmethyl-substituierter 1,4-Dihydropyridine

2.1.1 Darstellung der N-unsubstituierten 1,4-Dihydropyridin-Derivate 34

Die Darstellung der unsubstituierten 1,4-Dihydropyridin-Derivaten wurde analog Literatur[25] durch Umsetzung des entsprechend substituierten Benzaldehyd-Derivates mit Propiolsäuremethylester und Ammoniumacetat in Eisessig bei 100 °C durchgeführt.



Im IR-Spektrum findet man die Carbonyl-Banden bei ca. 1705 cm^{-1}.

Die DHP-Bildung kann man im ^{1}H-NMR-Spektrum anhand der Protonen in 2- und 6-Stellung des DHP-Rings belegen. Diese erscheinen durch Kopplung mit dem Proton am Stickstoff als Dublett bei ca. 7,35 ppm. Das Proton am Stickstoff (austauschbar durch D_2O) findet man bei einer chemischen Verschiebung von ca. 6,50 ppm durch die Kopplung mit den beiden Protonen in 2- und 6-Stellung des DHP-Rings ist das Signal zum Triplett aufgespalten. Die Kopplungskonstante beträgt 5,35 Hz. Das chemische Verschiebung des Singuletts des Protons in 4-Stellung des DHP-Rings beträgt 5,2 ppm.

[25] T.Chennat und U. Eisner., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I **1975,** 10, 926 – 929.

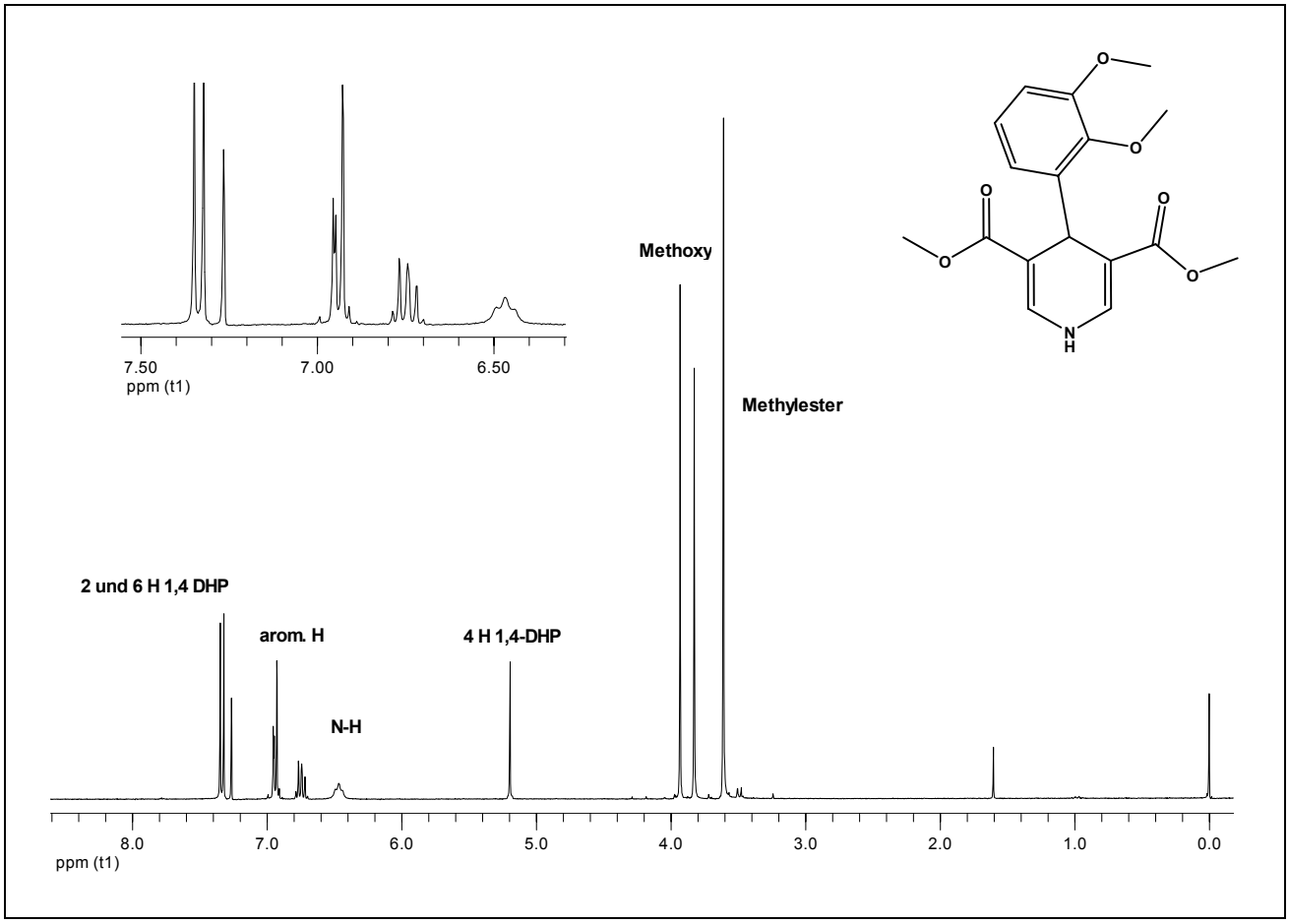


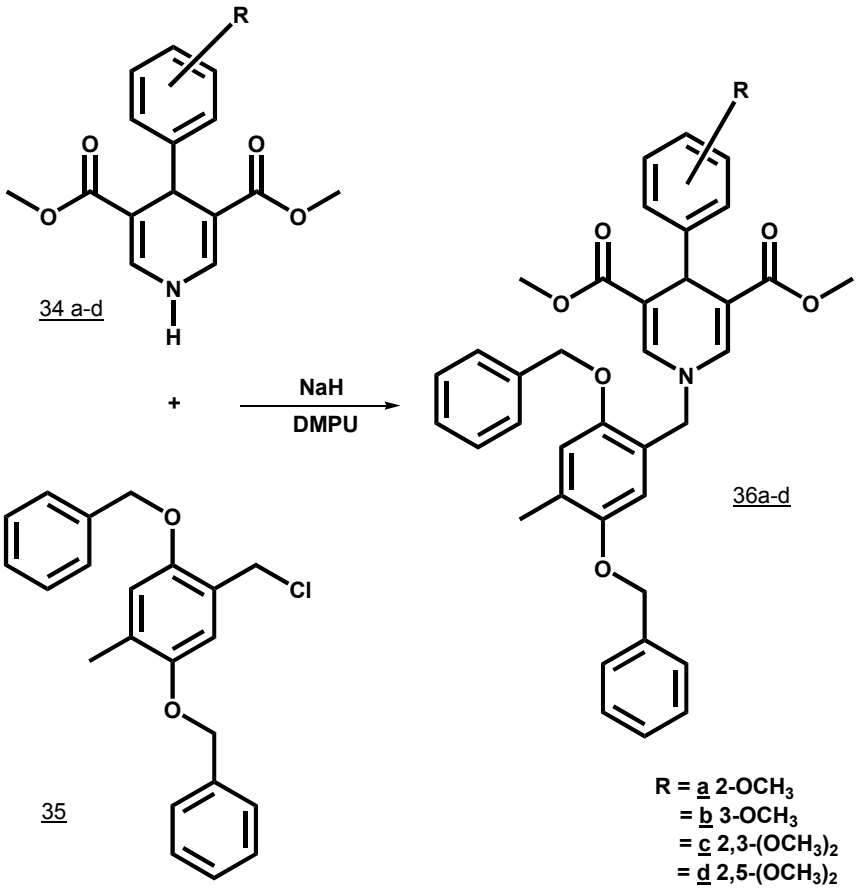
Abbildung 4: ^{1}H-NMR-Spektrum von 34c (gemessen in $CDCl_3$)

2.1.2 Darstellung und Identifizierung der N-Benzyl-substituierten DHP-Derivate

Zur Einführung der N-(1,4-benzyloxy)-5-methyl-benzyl-Gruppe in die Dihydropyridin-Struktur wurde diese mit 1,4-Bis-benzyloxy-2-chlormethylen-5-methyl-benzol **35** in Gegenwart von Natriumhydrid in Dimethylpropylenharnstoff (DMPU) umgesetzt[26]. Da das in der Literatur verwendete Lösungsmittel Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) kanzerogene Wirkung zeigt, wurde es durch das in der Polarität und Siedepunkt ähnliche DMPU ersetzt. Dieses wird in der Literatur als gutes Lösungsmittel für Reaktionen, an denen starke Nucleophile beteiligt sind, beschrieben[27].

[26] V.K. Lusis und G.Y. Dubur Khim. Geterosikl. Soedin. **1981**, 8, 1067 – 1071, engl. 813 - 818.

[27] Mukhopahya und D. Seebach, Helv. Chim. Acta **1982**, 65, 385 – 391.



Im IR-Spektum konnten die CO-Valenzschwingen der Methylester im Bereich von ca. 1700 cm^{-1} beobachtet werden.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum können die Benzylether über die chemische Verschiebung der 10 aromatischen Protonen im Bereich 6,8 – 7,5 ppm und der 4 aliphatischen Protonen der beiden Methylengruppen bei ca. 5 ppm identifiziert werden. Die aromatischen Protonen der N-Benzylringes erscheinen jeweils als Singulett bei ca. 6,8 ppm. Die N-Methylen-Gruppe erscheint durch den geringeren elektronenziehenden Effekt des Stickstoffes gegenüber den O-Methylen-Gruppen hochfeldverschoben bei ca.4,5 ppm. Die Protonen in 2 und 6-Stellung des 1,4-DHP-Rings erscheinen als Singulett bei ca. 7,2 ppm und das Proton in 4-Stellung bei ca. 5,2 ppm. Die Protonen der Methylester erscheinen als Singulett bei ca. 3,5 ppm. Die aromatischen Methoxygruppen erscheinen etwas tieffeldverschoben dazu bei ca. 3,7 ppm. Die Protonen des Aromaten erscheinen im Bereich von 6,8- 7,5 ppm.

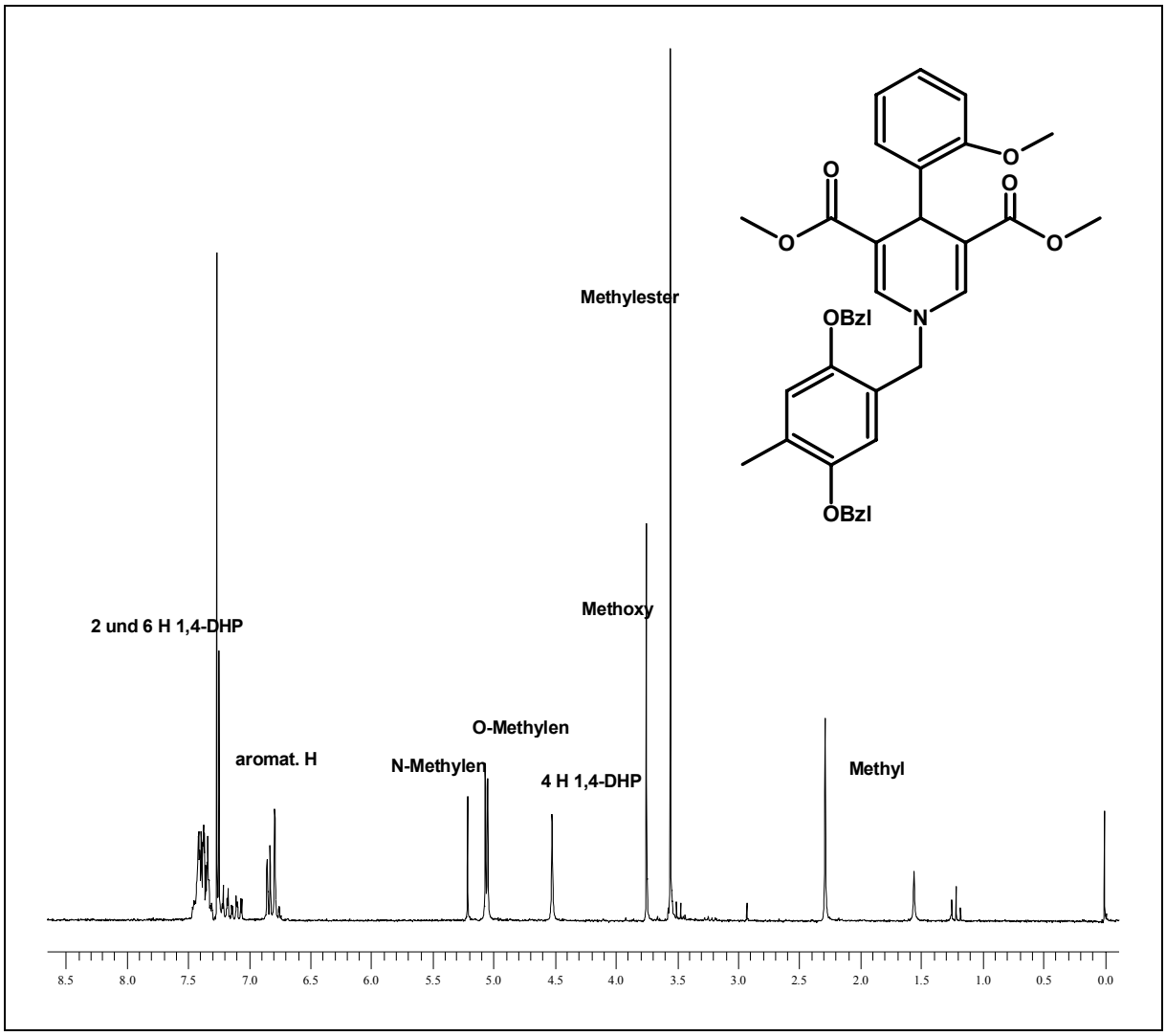
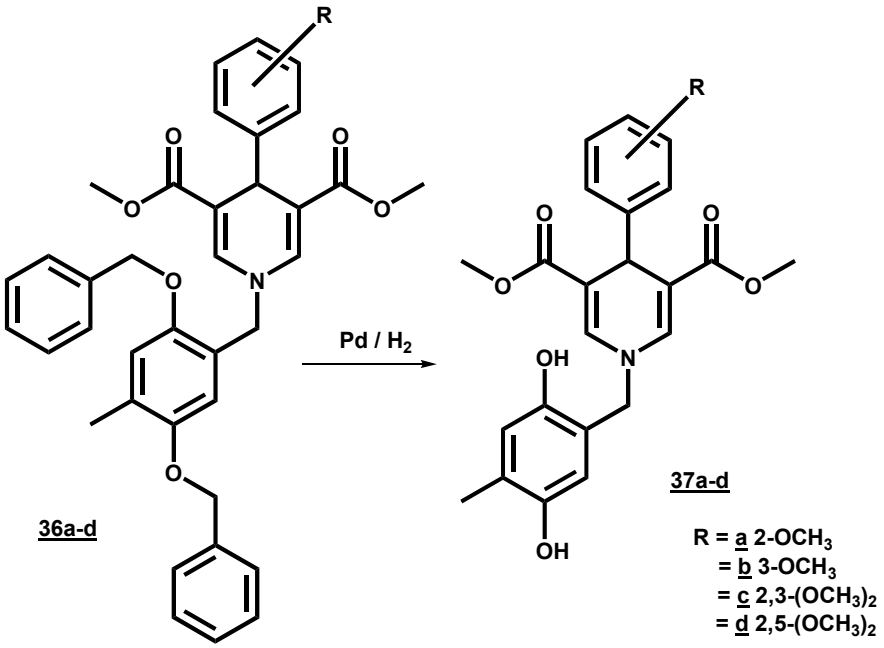


Abbildung 5: ^{1}H-NMR-Spektrum von 36a (gemessen in $CDCl_3$)

2.1.3 Darstellung der N- Hydrochinonylmethyl-DHP-Derivate 37

Die Benzylether wurden aus den Verbindungen **36** mittels einer katalytischen Hydrierung abgespalten, so dass sich die entsprechende Hydrochinonderivate **37** bildeten. Die Hydrierungen wurden mit Palladium auf Kohle (10 % Pd) als Katalysator in einer Wasserstoffatmosphäre (1 bar) bei Raumtemperatur durchgeführt. Als Lösungsmittel wurde Aceton verwendet. Anders als in der Literatur beschrieben[6], führten die Hydrierungen nur zur Abspaltung der Benzylether, die Hydrierung einer Doppelbindung unter Bildung eines Tetrahydrodpyridins konnte nicht beobachtet werden. Auch die N-Benzyl-Struktur blieb bei der Umsetzung erhalten.

Die Hydrochinone waren so stabil, das sie nicht an der Luft oxidiert wurden und so ohne Probleme zur Kristallisation gebracht wurden. Nur Verbindung **37b** begann, sich bei der Aufarbeitung rot zu verfärben, was auf eine Oxidation der Hydrochinon-Struktur zum Chinon-Derivat schliessen ließ. Deswegen wurde in diesem Fall das ölige Rohprodukt ohne Isolierung des Hydrochinon-Derivats direkt weiter oxidiert.



Im IR-Spektrum erscheinen neben den Carbonylbanden die OH-Banden der Hydrochinon-struktur bei ca. 3380 cm^{-1}.

Im NMR-Spektrum können die Hydroxyl-Gruppen der Hydrochinon-Struktur bei einer chemischen Verschiebung von 8,6 und 9 ppm (austauschbar durch D_2O) identifiziert werden.

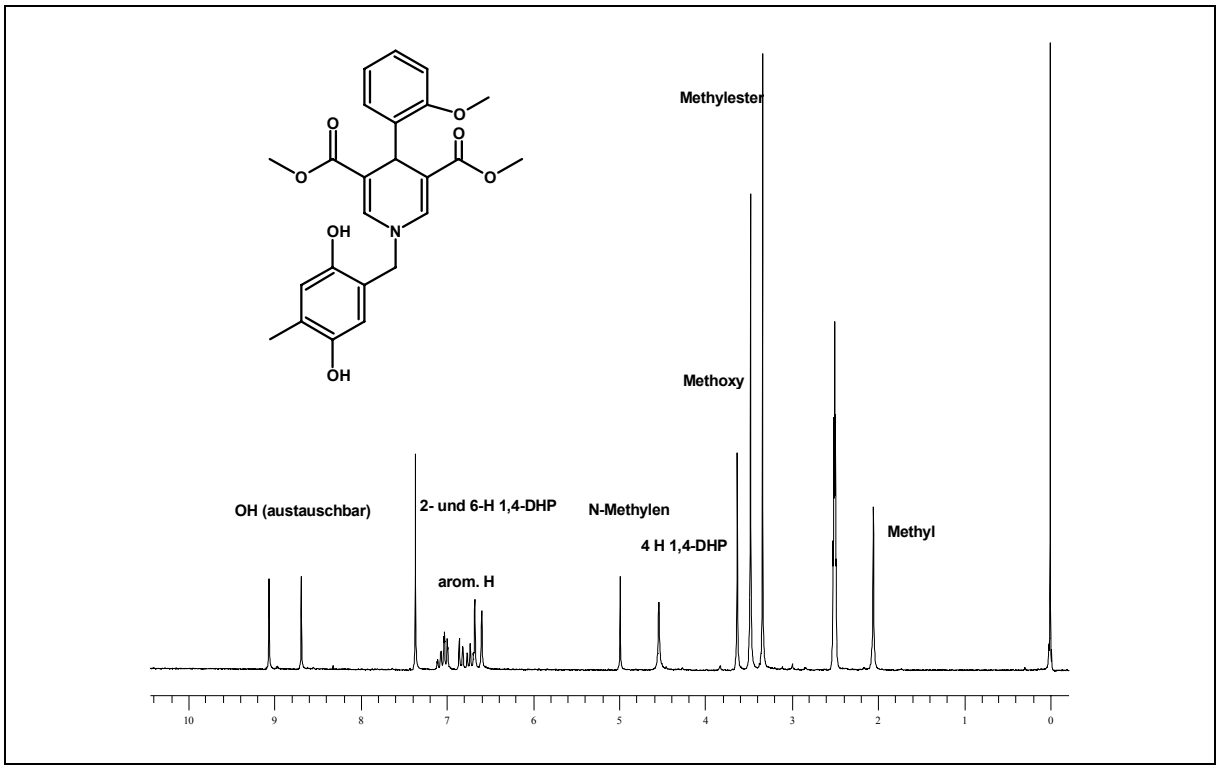
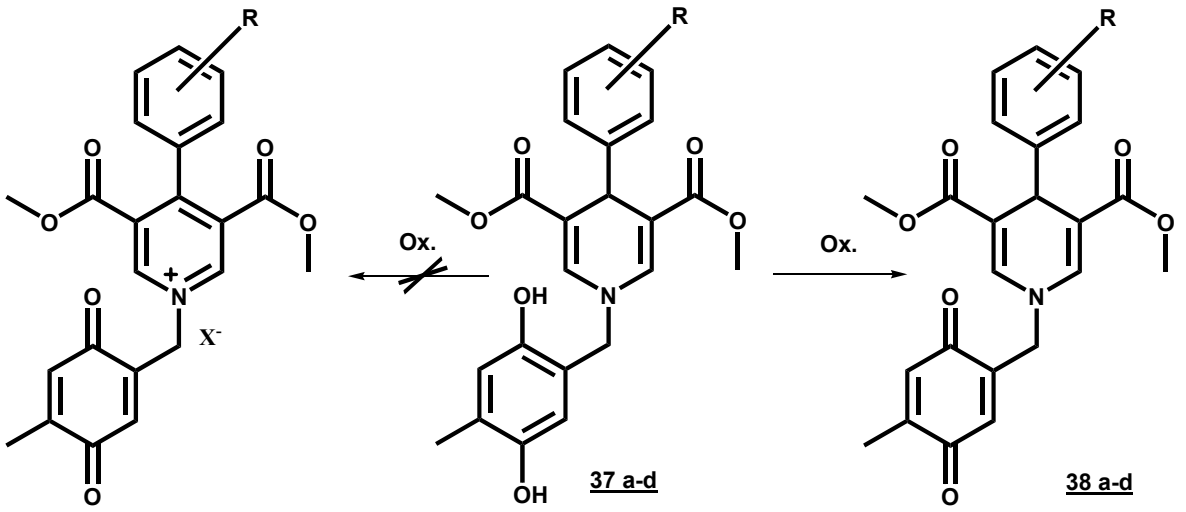


Abbildung 6: ^{1}H-NMR-Spektrum von 37a (gemessen in DMSO-d6)

2.1.4 Oxidation der Hydrochinon-Derivate zu Chinonen

2.1.4.1 Wahl des Oxidationsmittels

Ziel der Oxidation sollte sein, selektiv die Hydrochinon-Struktur **37** zum Chinon **38** zu oxidieren. Dabei sollte die Oxidation des DHP-Rings zum Pyridinium-Ion verhindert werden.



R = a 2-OCH_3
= b 3-OCH_3
= c 2,3-$(OCH_3)_2$
= d 2,5-$(OCH_3)_2$

Das Normalpotential E^0 von 2,6-Dimethyl-1,4-benzochinon wird in der Literatur[28] mit E^0 = 0,593 V, das von Methyl-1,4-benzochinon mit E^0 = 0,644 V angegeben.

Das Halbstufenpotential von 2,5-Dimethyl-benzochinon wird in der Literatur mit $E_{1/2}{}^0$ = 0.589 V , das der 3,5-Dinicotinsäure wird in der Literatur mit $E_{1/2}{}^0$ = 1,04 V angegeben[7, 8].

Somit schien es sinnvoll ein Oxidationsmittel zu wählen, dessen Oxidationskraft ausreicht das Hydrochinon zum Chinon zu oxidieren, das aber zu schwach ist, das 1,4-Dihydropyridin zum Pyridinium-Kation zu oxidieren. Die Wahl fiel auf Silber(I)oxid, das mit einem Normalpotential von E^0 = 0,8 V[29] das Hydrochinon zum Chinon oxidieren kann, dessen Oxidationskraft aber für die Oxidation des Dihydropyridin nicht ausreicht.

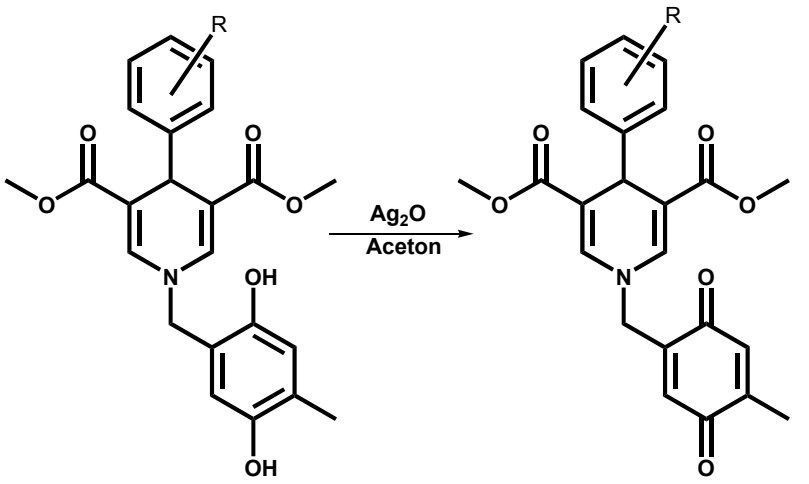
---

[28] H. Musso, K. Figge und D.J. Becker, Chem. Ber. **1961**, 94, 1107 – 1115.

[29] H.R. Christen, Grundlagen der allgemeinen und anorganischen Chemie, 7. Auflage, S. 696 f, Verlag Suaerländer AG, 1982.

2.1.4.2 Darstellung und Identifizierung der Chinonderivate

Die Hydrochinone wurden in Aceton mit Silber(I)oxid oxidiert. Dabei wurden keine Nebenprodukte, die auf eine Oxidation der DHP-Teilstruktur zum Pyridinium-Ion schließen lassen, beobachtet. Die Oxidation verlief bei Raumtemperatur innerhalb von 2 Stunden.



37 a-d **38 a-d**

R = a 2-OCH_3
= b 3-OCH_3
= c 2,3-$(OCH_3)_2$
= d 2,5-$(OCH_3)_2$

Im IR-Spektrum konnte die chinoide Struktur durch die Banden bei 1657 cm^{-1} nachgewiesen werden.

Im 1H-NMR erscheint das Proton in 3-Stellung des Chinon-Rings durch eine 4J-Kopplung mit den Protonen der benachbarten Methyl-Gruppe als Quartett bei ca. 6,67 ppm. Die Kopplungskonstante beträgt 1,61 Hz. Durch diese Kopplung findet man die Protonen der Methyl-Gruppe als Dublett bei einer chemischen Verschiebung von 2,1 ppm. Das Proton in 6-Stellung des Chinon-Rings erscheint durch Kopplung mit dem N-Methylen-Protonen als Triplett bei 6,70 ppm. Die N-Methylen-Protonen erscheinen durch Kopplung mit den 6-H des Chinon-Ringes als Dublett bei ca. 4,4 ppm. Die Kopplungskonstante beträgt etwa 1,07 Hz.

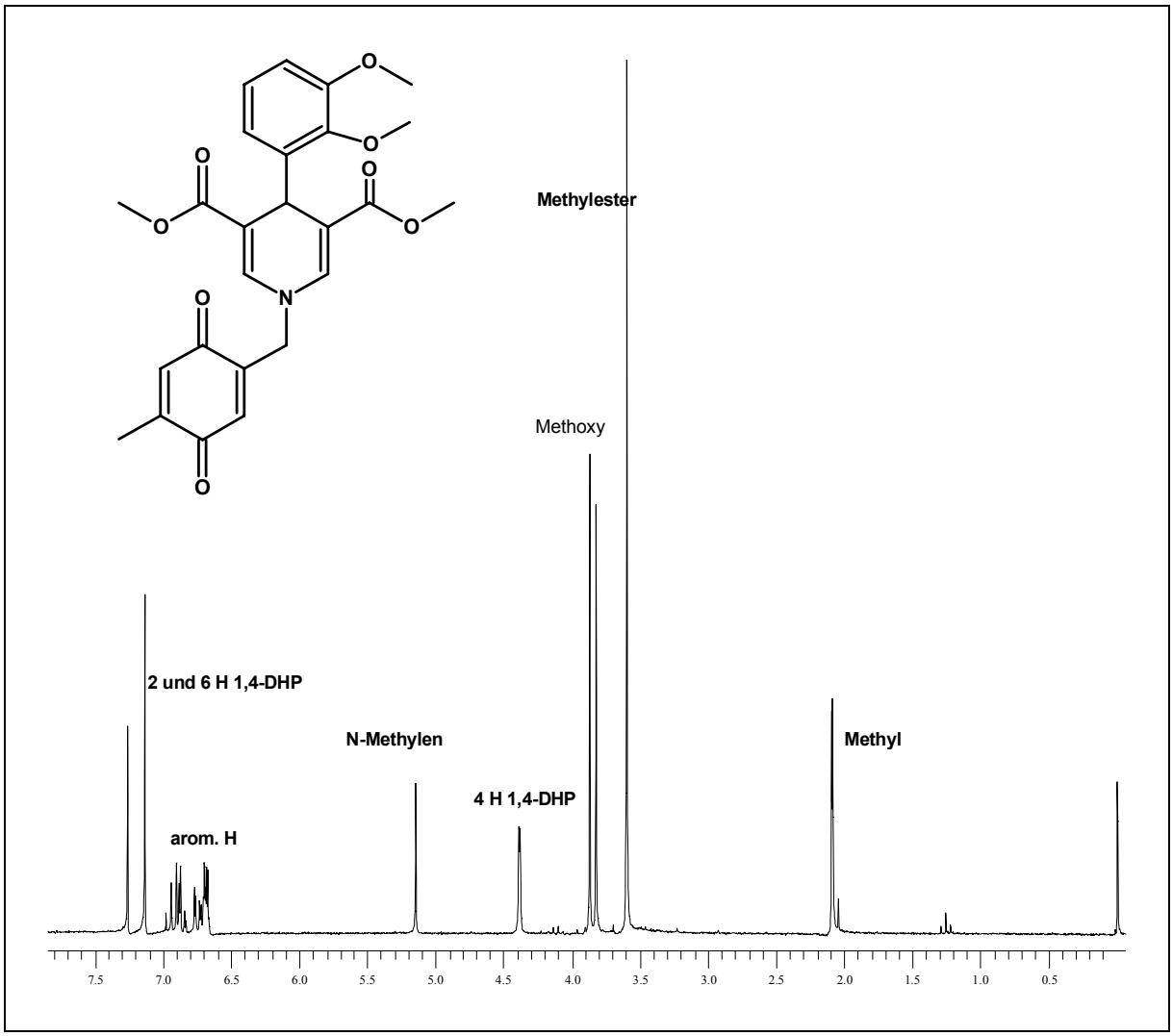


Abbildung 7: 1H-NMR-Spektrum von 38c (gemessen in $CDCl_3$)

2.1.4.3 Eigenschaften der Chinonderivate

Im kristallinen Zustand sind die N-(Chinonyl-methyl)-DHP-Derivate mehr oder weniger intensiv rot gefärbt. Sie bilden in verschiedenen organischen Lösungsmitteln intensiv rot gefärbte Lösungen. Da strukturell kein Chromophor für eine langwellige Absorption vorliegt, ist es naheliegend, dass es zur Ausbildung eines Charge-Transfer(CT)-Komplexes zwischen einzelnen Gruppen der Moleküle kommt. Näheren Aufschluss über das Vorliegen einer CT-Wechselwirkung sollten die UV/VIS-Spektren der Substanzen liefern.

Als Charge-Transfer-Wechselwirkung wird eine Ladungsübertragung von einem Elektronendonator(D) auf ein Elektronenakzeptormolekül (A) verstanden. Diese Ladungsübertragung kann als Elektronenübergang angesehen werden, wodurch im angeregten Zustand die ionisierte Form von Donator und Akzeptor gegenüber der nicht ionisierten Form im Grundzustand überwiegt (vergl. Abb. 8).

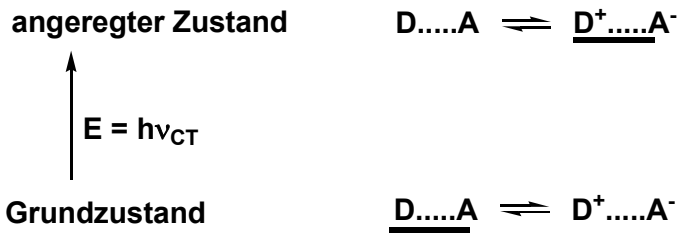


Abbildung 8: Schematische Darstellung der CT-Wechselwirkung

Die für die CT-Wechselwirkung benötigte Energie $h\nu_{CT}$ wird durch die Absorption von Licht aufgebracht. Entsprechend treten in den UV-Spektren von Elektronen-Donator-Akzeptor-Komplexen (EDA-Komplexen) zusätzlich zu den Absorptionsbanden des Elektronendonators und des Elektronenakzeptors längerwellige Banden die Charge-Transferbanden auf.

Um eventuell vorhandene CT-Banden besser zuordnen zu können, wurden zunächst die Einzelabsorptionen von 2,5-Methylbenzochinon und des von Hilgeroth beschriebene N-Methyl-1,4-dihydropyridin-Derivats gemessen. Dabei zeigt das 2,5-Dimethylchinon Absorptionsmaxima bei 320 nm und 420 nm, das N-Methyl-1,4-DHP ein Absorptionsmaximum bei 390 nm.

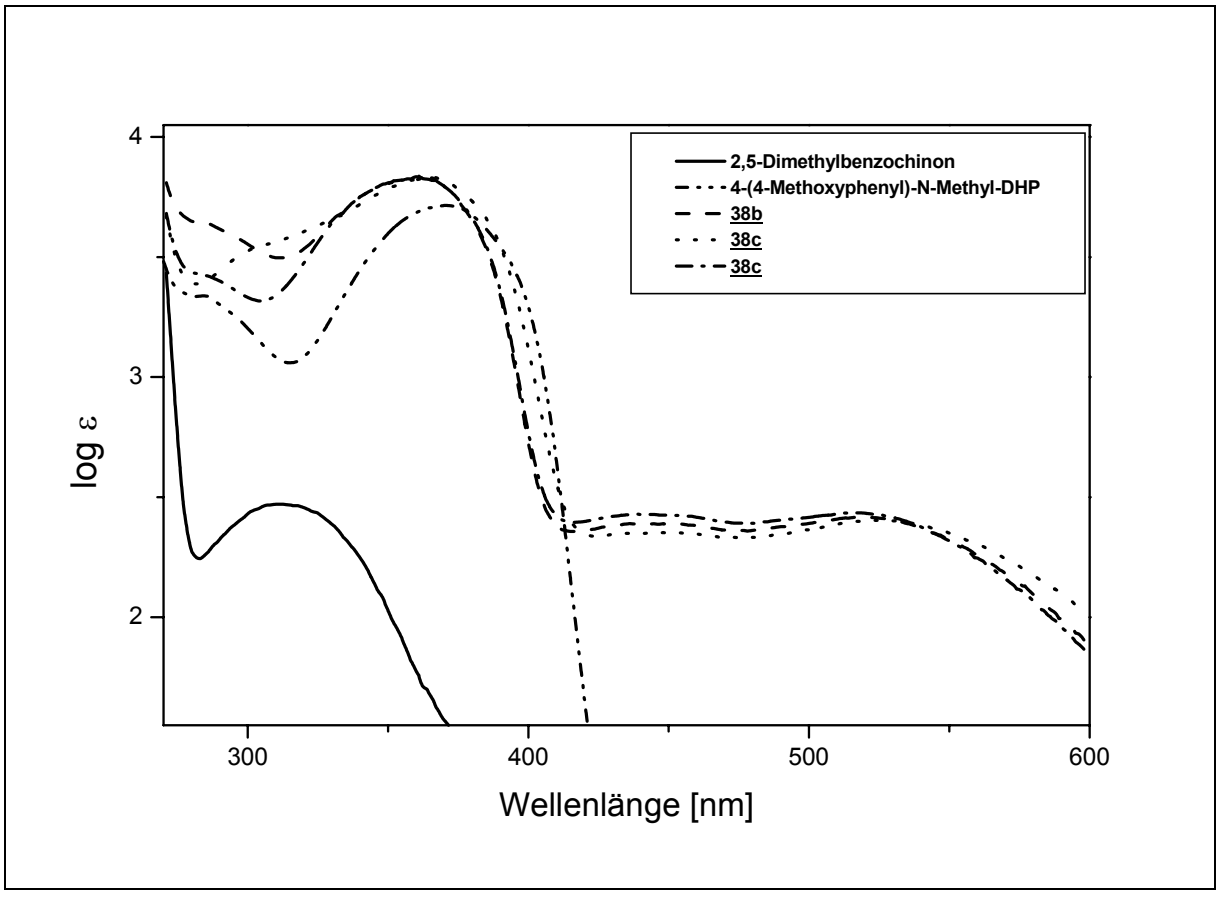


Abbildung 9: UV/VIS-Spektrum der N-(Chinonyl-methyl)-DHP 38b, 38c und 38d und der Einzelkomponenten (gemessen in $CHCl_3$)

Neben den Absorptions-Maxima der Teilstrukturen 2,5-Dimethyl-benzochinon und Methoxyphenyl-DHP konnte in den UV-Spektren der DHP-Chinone **38** eine breite Absorptionsbande im Bereich von ca. 420 nm bis 650 nm beobachtet werden, die auf eine CT-Wechselwirkung zurückgeführt werden kann.

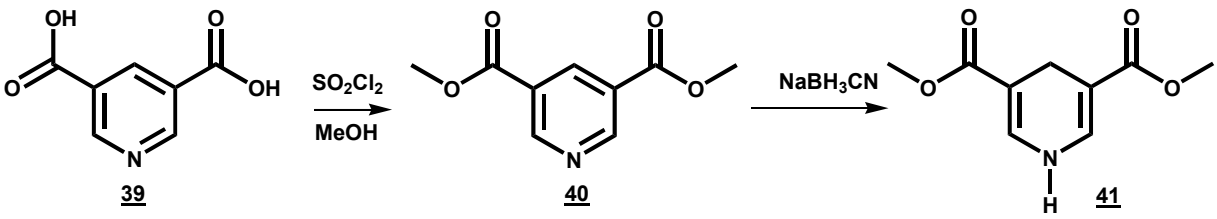
Als Elektronen-Donator kommt dabei der DHP-Ring in Frage, wobei die Chinon-Struktur als Elektronenakzeptor fungiert. Andererseits könnte aber auch der Methoxyphenyl-Ring als Elektronen-Donator wirken.

Um die Frage zu klären, welcher Teil des Moleküls als Elektronen-Donator wirkt, sollte ein an 4-Stellung des DHP-Rings unsubstituiertes Derivat hergestellt werden und anhand der UV/VIS-Spektren untersucht werden, ob auch bei diesem Molekül die beobachteten CT-Wechselwirkungen auftreten.

2.2 Untersuchungen des 4-unsubstituierten N-Chinonylmethyl-1,4-DHP

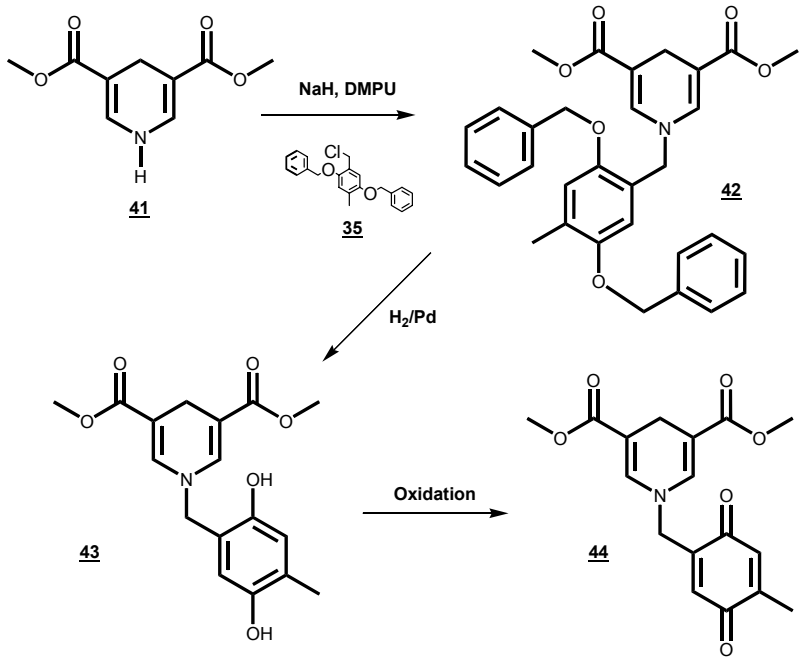
2.2.1 Darstellung und Identifizierung des N-Chinonylmethyl-1,4-DHP-Derivats

Analog zur Literatur wurde ausgehend von der 3,5-Dinicotinsäure **39** durch Veresterung mit Methanol 3,5-Dinicotinsäuremethylester **40** hergestellt. Dieser wurde mit Natriumcyanoborhydrid selektiv zum 3,5-Methyl-1,4-dihydropyridin-carboxylat **41** reduziert[30].



Analog zu den 4-Aryl-substituierten Derivaten, wurde das in 4-Stellung unsubstituierte DHP-Derivat **41** mit 1,4-Bis-benzyloxy-2-chlormethyl-5-methyl-benzol **35** umgesetzt, der resultierenden Benzylether **42** mit Pd/H_2 zu den entsprechenden Hydrochinonen **43** hydriert und anschließend mit Silberoxid zu den entsprechenden Chinonderivaten **44** oxidiert.

[30] E. Booker und U. Eisner , J. Chem. Soc. Perkin Trans. I **1975,** 10, S. 929.



Das erhaltene Chinon zeigte im IR-Spektrum die Carbonylschwingungen des Chinons bei 1654 cm^{-1} neben der Carbonylbande des Methylesters bei 1708 cm^{-1}.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheint die 6-Methylgruppe am Chinon-Ring bei 2,08 ppm als Dublett durch 4J-Kopplung mit dem Proton in 5-Stellung. Die Kopplungskonstante beträgt 1,61 Hz. Die Methylengruppe am Stickstoffatom des DHP-Rings erscheint durch 4J-Kopplung mit dem 2-H des Chinonrings als Dublett bei 4,21 ppm. Die Kopplungskonstante beträgt 1,07 Hz. Durch die Kopplung mit der N-Methylen-Gruppe erscheint das 2-H des Chinonringes als Triplett bei 6,62 ppm.

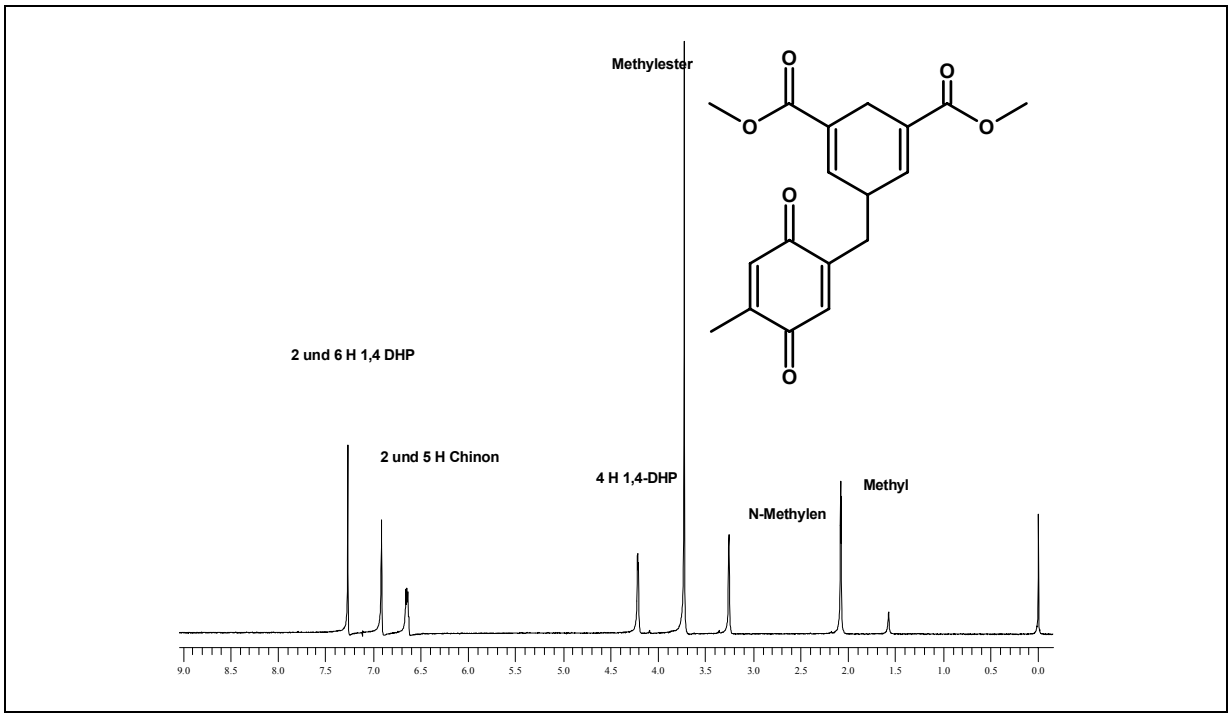


Abbildung 10: ^{1}H-NMR-Spektrum von 44 (in $CDCl_3$)

2.2.2 **Eigenschaften des 4-unsubstituierten DHP-N-Methylchinons** 44

Ist die CT-Wechselwirkung in **38** auf eine DHP-Chinon-Wechselwirkung zurückzuführen, so sollten in den UV-Spektren von **44** die entsprechenden CT-Banden auftreten.

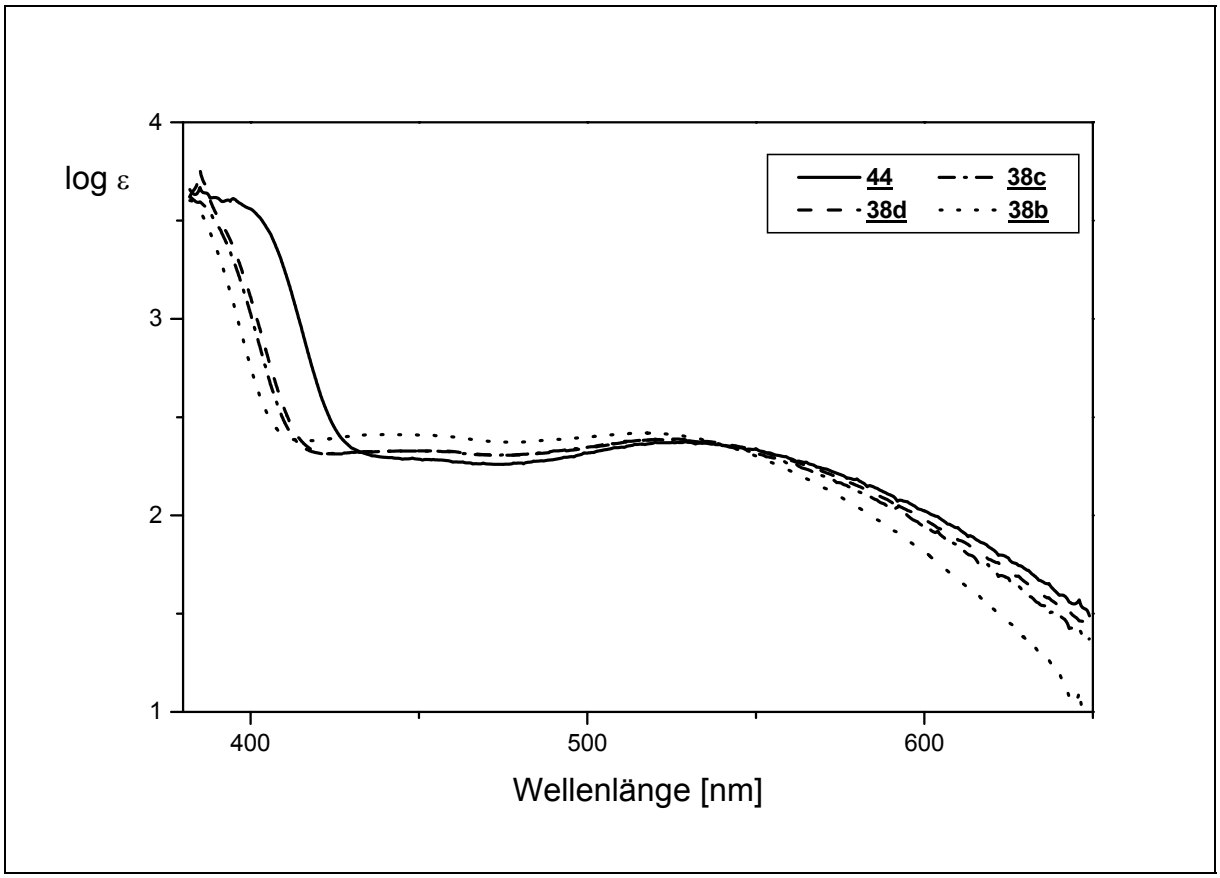


Abbildung 11: UV/VIS-Spektrum von 44 im Vergleich zu den Spektren von 38b (gemessen in $CHCl_3$)

Vergleicht man die UV-Spektren der 4-substituierten Verbindungen **38a-d** und der unsubstituierten Verbindungen **44**, so unterscheiden sie sich lediglich durch das Fehlen der Absorption des Methoxyphenyl-Chromophors. Die CT-Übergänge sind nahezu deckungsgleich. Die unsubstituierte Verbindung **44** weist gegenüber der substituierten Verbindung eine bathochrome Verschiebung auf. Diese ist durch das Fehlen des Aromaten zu erklären. Man kann also schlussfolgern, das die elektronische Wechselwirkung zwischen der DHP-Struktur als Elektronen-Donator und der Chinon-Struktur als Elektronen-Akzeptor auftritt.

2.3 Untersuchungen der CT-Wechselwirkungen

Nachdem geklärt worden ist, dass die DHP- und die Chinon-Teilstruktur die Partner bei der elektronischen Wechselwirkung sind, musste noch die Frage gestellt werden, von welcher Art der Komplex ist. Zum einen kann es sich hier um einen inter- (**A**) oder intramolekularen Komplex (**B, C**) handeln. Zum anderen könnte man sich auch vorstellen, dass bei Vorliegen eines intermolekularen Komplexes zwischen zwei Molekülen eine doppelte EDA-Wechselwirkung (**C**) erfolgt (vergl. Abb.11)

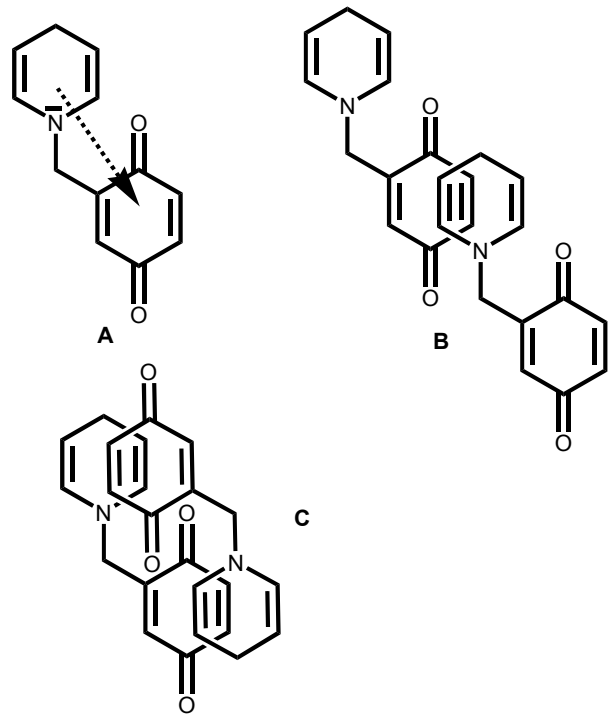
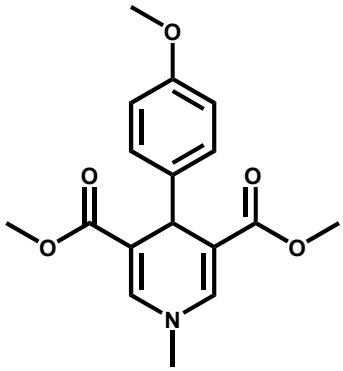


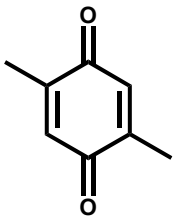
Abbildung 12: Schematische Darstellung der Möglichkeiten der Komplexbildung in 44

2.3.1 Untersuchungen zur Komplexbildung zwischen DHP- und Chinon-Derivaten

Um die Art einer intermolekularen Wechselwirkungen zwischen Methoxyphenyl-substituierten DHP-Derivaten und Chinonen genauer untersuchen zu können, wurden UV/VIS-spektroskopische Untersuchungen mit dem von Hilgeroth beschriebenen[6] 4-(4-Methoxyphenyl)-1-methyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester **45** [6] als Donator und 2,5-Dimethyl-benzochinon **46** als Elektronenakzeptor durchgeführt.



45



46

Abbildung 12 zeigt die gemessenen UV-Spektren von verschieden konzentrierten Mischungen von **45** mit **46** .

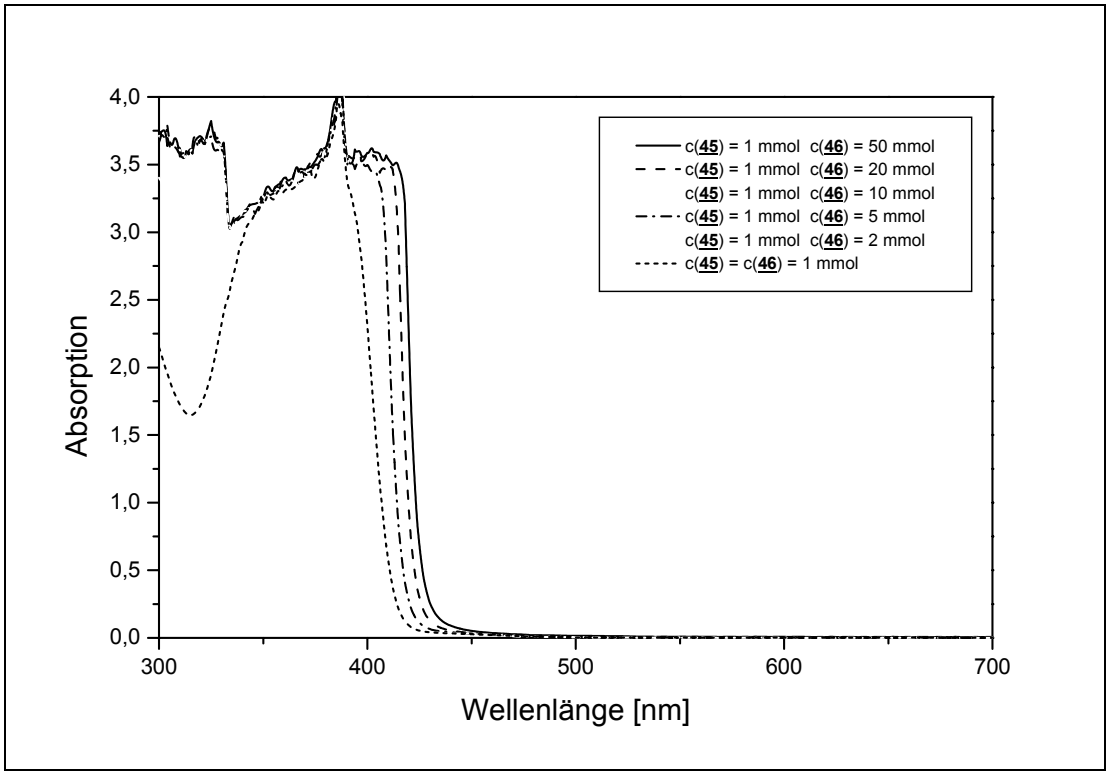


Abbildung 13: UV/VIS-Spektren von Mischungen von 45 und 46

Trotz eines 50-fachen Überschusses des Akzeptors **46** gegenüber **45** bildet sich weder ein CT-Komplex zwischen Methoxyphenyl-Ring und 2,5-Dimethylbenzochinon noch zwischen DHP-Ring und 2,5-Dimethylbenzochinon aus.

Dieses scheint ein Hinweis darauf zu sein, dass der Komplex intramolekularer Natur ist. Selbst in Konzentrationen von 0,5 mmol kommt es in **38a-d** zur Ausbildung des CT-Komplexes, während die Einzelkomponenten - trotz einer Konzentration des Donators von 1mmol und 50 fachen Überschuss des Akzeptors und damit einer sehr viel höheren Wahrscheinlichkeit der intermolekularen Komplexbildung - keinen Komplex bilden.

2.3.2 Untersuchungen zur Charakterisierung der CT-Wechselwirkung als inter- oder intramolekular

Bei intramolekularen Komplexen ist das Lambert-Beersche Gesetz:

$$A = \varepsilon \, c \, l$$

A = Absorption
ε = Extinktion
c = Konzentration
l = Schichtdicke

auch bei starken Verdünnungen erfüllt.

Bei intermolekularen Komplexen kommt bei Verdünnung noch zusätzlich das Komplexbildungs-Gleichgewicht zum tragen.

$$D + A \rightleftharpoons D\text{--}A$$

Bei Verdünnung verschiebt sich das Gleichgewicht auf die Seite der nicht assoziierten Moleküle, die Konzentration des CT-Komplexes nimmt also relativ zur Konzentration ab. Damit ist das Lambert-Beersche Gesetz in verdünnten Lösungen nicht mehr erfüllt. Um zu überprüfen, ob es sich bei den vorliegenden Verbindungen um intra- oder intermolekulare Komplexe handelt, wurden die gemessenen Absorbtionen gegen die Konzentrationen von $1 \cdot 10^{-6}$ bis $1 \cdot 10^{-3}$ Mol aufgetragen. Bei Vorliegen eines intramolekularen Komplexes sollten die Werte der Absorption in Abhängigkeit von der Konzentration auf einer Gerade liegen, bei einem intermolekularen Komplex sollten die Werte bei kleinen Konzentrationen nach unten abweichen. In Abbildung 14 ist die Auftragung für Verbindung **38c** dargestellt.

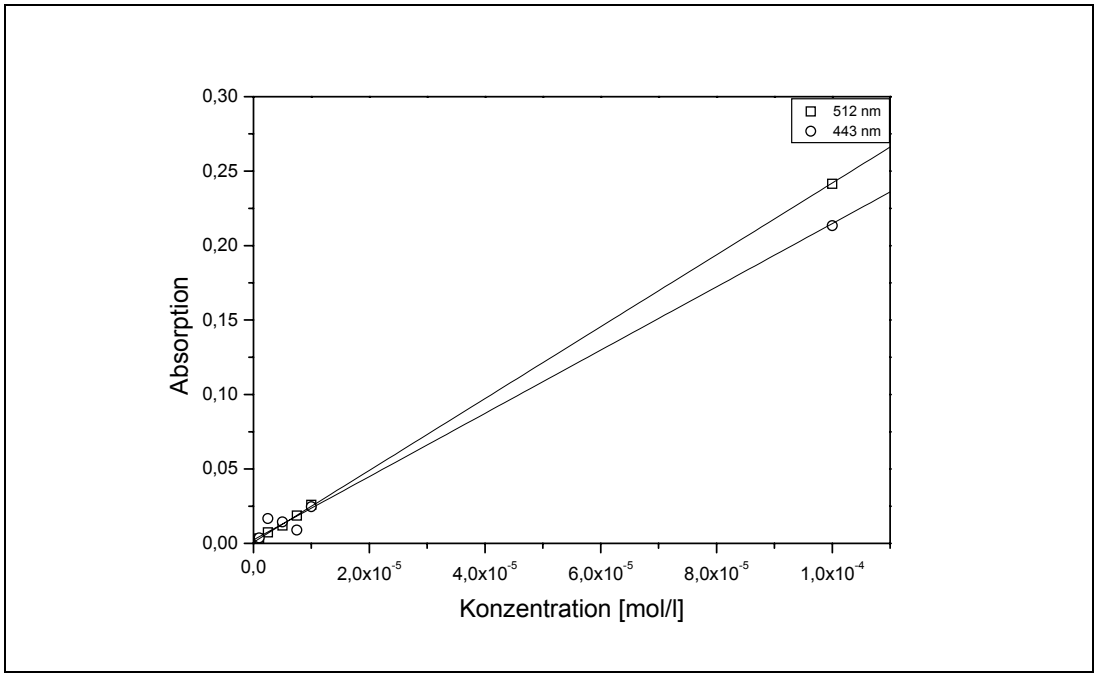


Abbildung 14: Auftragung der Konzentration gegen die Absorption der Substanz 38c zur Überprüfung des Lambert-Beerschen Gesetzes

Mit einem R-Wert von 1 bzw. 0,99 kann man sagen, dass die Werte auf einer Gerade liegen und damit dem Lambert-Beerschen Gesetz gehorchen. Hier scheint also ein intramolekularer Komplex vorzuliegen. Es könnte aber auch sein, dass hier ein besonders stabiler EDA-Komplex vorlag, der erst bei weiterer Verdünnung dissoziiert. Leider war bei einer Verdünnung von 10^{-6} mol/l die Messgrenze des Spektrophotometers erreicht, so dass weitere Messungen mit größeren Verdünnungen nicht möglich waren.

2.3.3 Betrachtung der HOMO-LUMO-Wechselwirkungen mit Hilfe einer MOPAC-Berechnung

Der aus der Röntgenstrukturanalyse von Chinhydron-Derivaten ermittelte Abstand zwischen den Kohlenstoffatomen von Hydrochinon und Chinon zwischen 310 und 360 pm bestimmt. Dabei stehen die beiden planaren Ringe im Sandwich-Komplex nicht parallel sondern geneigt zueinander, wobei der Unterschied im Abstand der beiden Carbonylkohlenstoffatome zur Ebene des Hydrochinons 30 pm beträgt[31].

Die einzelne Methylengruppe zwischen dem DHP-Ring und dem Chinon-Ring der hier vorgestellten CT-Komplexe **38** und **44** erlaubt nicht die intramolekulare sandwichartige Überlagerung des DHP-Rings und des Chinon-Rings, wie an es z. B. vom Chinhydron kennt. Ein $\pi \rightarrow \pi^*$-Übergang scheint aus sterischen Gründen ausgeschlossen, wenn es sich hier um einen intramolekularen Komplex handelt.

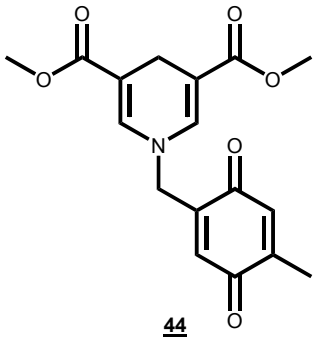
Um die Natur der CT-Wechselwirkung näher beschreiben zu können, wurde mit Hilfe einer Computer-gestützen MOPAC-Berechnung[32,33] das höchste besetzte (HOMO) und das niedrigste unbesetzte (LUMO) Molekülorbital der Verbindung **44** berechnet. Dafür wurde die Struktur von Verbindung **44** mit Hilfe des AM1-Verfahrens minimiert. In Abbildung 15 sind die graphischen Darstellungen des HOMOs und des LUMOs der Verbindungen **44** abgebildet.

---

[31] W.T. Pennington, A.O.Patil , D.Y. Curtin und I.C. Paul, J.Chem. Soc. Perkin Trans II **1986**, 1693 – 1700.

[32] SYBYL 6.5, Tripos Inc., St. Louis, USA.

[33] J.J.P. Stewart, Quantum Chemistry Program Exchange 455 **1986**, 6, S. 391.



44

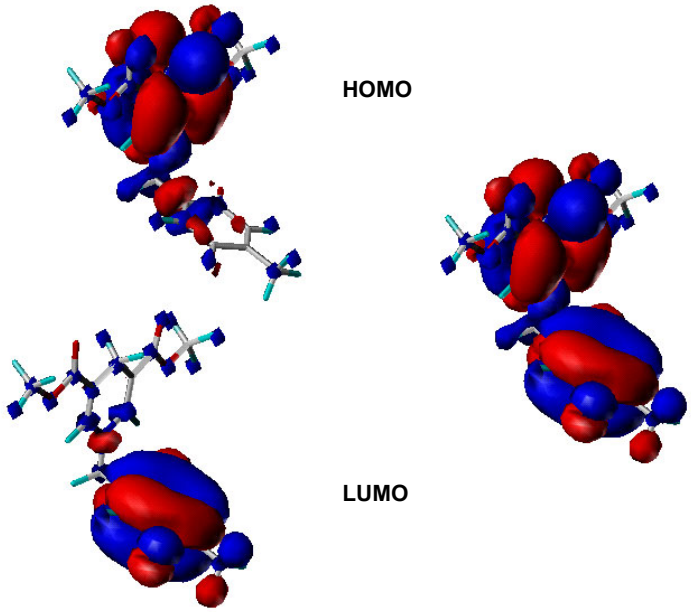


Abbildung 15: Intramolekulare Wechselwirkungen zwischen HOMO und LUMO in 44 (berechnet mit Sybyl 6.5)

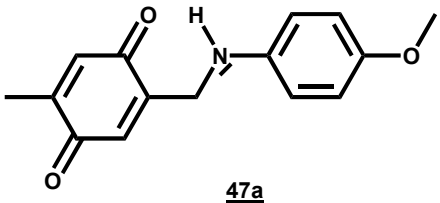
Das HOMO liegt dabei auf dem DHP-Ring, das LUMO auf dem Chinon-Ring. Die Ladungsverschiebung vom DHP-Ring auf den Chinon-Ring im Sinne einer EDA-Wechselwirkung scheint also möglich. Man erkennt aber auch, das eine Überlappung der beiden Molekülorbitale im Sinne eines Sandwich-Komplexes, wie er beim z.B. Chinhydron vorliegt, aus sterischen Gründen ausgeschlossen werden kann.

Dennoch scheint eine Wechselwirkung zwischen den π-Orbitalen der Doppelbindungen des DHP-Rings und den π-Orbitalen des Chinon-Rings möglich zu sein. Zusätzlich kann die Möglichkeit einer Überlappung des freien Elektronenpaares des Stickstoffatoms mit dem LUMO, das auf dem Chinon-Ring liegt, erkannt werden.

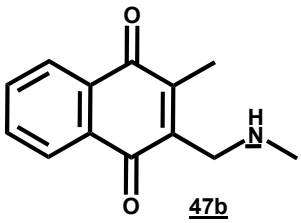
Die Atomabstände vom DHP-Stickstoff zum C1 des Chinonrings wurde im nach dem AM1-Verfahren

minimierten Molekül mit 248,5 pm bestimmt. Der Abstand des C2 des DHP-Rings zum benachbarten Sauerstoff der Carbonylfunktion beträgt 324,3 pm, der Abstand des C6 des DHP-Rings zum C2 des Chinon-Rings beträgt 366,2 pm. Die vermuteten $\pi \rightarrow \pi^*$-Übergänge wären also, obwohl die π-Orbitale nicht optimal zueinander stehen, möglich. Auch der $n \rightarrow \pi^*$-Übergang vom DHP-Stickstoff auf den Chinon-Ring wurde scheint trotz ungünstiger Stellung der Molekülorbitale zueinander möglich zu sein.

Solche $n \rightarrow \pi^*$-Wechselwirkungen zwischen dem freien Elektronenpaar eines Stickstoffatoms und Chinonen werden in der Literatur beschrieben. Zum Beispiel wurde von Bastian[34] die Verbindung **47a** mit einer CT-Bande bei 550 nm in Chloroform beschrieben:



47a



47b

Bei N-Acetylierung verschwand die Bande, so dass eine Wechselwirkung zwischen dem Aromaten als Elektronendonor und dem Chinon-Ring als Elektronenakzeptor ausgeschlossen werden kann.

Auch für das 2-Methyl-3-N-methylaminomethyl-naphtochinon **47b** wurde eine solche $n \rightarrow \pi^*$-Wechselwirkung trotz einem ungünstigen Winkel von 68,5° zwischen dem p-Orbital des Stickstoffatoms und der Ebene des Chinonrings noch postuliert[35].

[34] U. Bastian, Dissertation, Universität Düsseldorf **1987**.

[35] C.K. Prout, und E. Casrellano, J. Chem. Soc. A **1970**, 2775 – 2778.

2.4 Theoretische Betrachtung der möglichen Wechselwirkungen

Die Charge-Transfer-(CT)-Energie $h\nu_{CT}$, die zum Übergang vom Grund– in den angeregten Zustand erforderlich ist, hängt in EDA-Komplexen vom $\pi \rightarrow \pi^*$-Typ, in denen der Elektronendonator aromatisch und der Elektronenakzeptor aromatisch oder anorganisch ist, vom Ionisationspotential des Donators und von der Elektronenaffinität des Akzeptors ab[36].

Je kleiner das Ionisationspotential des Donators und je größer die Elektronenaffinität des Akzeptors ist, desto kleiner ist die Anregungsenergie für den Übergang vom Grund- in den angeregten Zustand und desto größer damit die Wellenlänge des Lichtes, das der EDA-Komplex absorbiert[37].

Der Zusammenhang zwischen der CT-Energie von dem Ionisationspotential und der Elektronenaffinität wird in der Literatur durch folgende Gleichung beschrieben:

$$h\nu_{CT} = I^D - E^A - W^{35,\ 38}$$

h = Plancksche Konstante

ν_{CT} = Frequenz der absorbierten Energie

I^D = Ionisationspotential des Donators

E^A = Elektronenaffinität des Akzeptors

W = Wechselwirkungsterm

Der Wechselwirkungsterm gibt die Summe der kovalenten und elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen dem Akzeptor und dem Donator wieder. Dieser ist innerhalb einer Reihe vergleichbarer EDA-Komplexe annähernd konstant. Das Ionisationspotential des Donators entspricht dem Betrag der Energie des Donatormoleküls im HOMO-Grenzorbital, die Elektronenaffinität des Akzeptors dem Betrag des Akzeptormoleküls im LUMO-Grenzorbital[35].

Beim Übergang des EDA-Komplexes vom Grund- in den angeregten Zustand wird von einem Elektronenübergang vom energetisch höchstbesetztem (HOMO) des Donators in das niedrigste unbesetze Molekülorbital (LUMO) des Akzeptors ausgegangen.

---

[36] H.A. Staab, Einführung in die theoretische organische Chemie, S.701 ff, Verlag Chemie Weinheim **1966**.

[37] R. Foster und M.I. Foreman in „The chemistry of the quinoid compounds“ (S. Patai), S. 262 – 263, John Wiley & Sons, London **1974**.

[38] H.M. McConnell, I.S. Harn und J.R. Platt, J. Chem. Phys. **1953**, 21, S.66.

Die hierfür benötigte Charge-Transfer-Energie hängt in erster Linie von der Energiedifferenz zwischen HOMO des Donators und dem LUMO des Akzeptors ab. Je geringer diese Energiedifferenz ist, umso wahrscheinlicher ist der Elektronenübergang[39, 40].

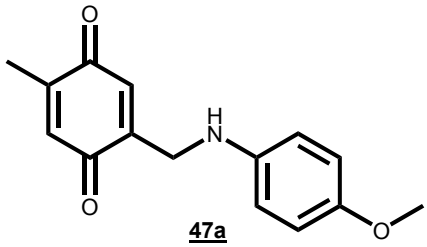
Bei den hier betrachteten Molekülen sind drei Wechselwirkungen möglich:

- der n $\rightarrow\pi^*$-Übergang zwischen dem freien Elektronenpaar des Stickstoffs der DHP-Teilstruktur und der Chinon-Teilstruktur

- der $\pi \rightarrow\pi^*$-Übergang zwischen den Molekülorbitalen der DHP-Teilstruktur als Donor und den Molekülorbitalen der Chinon-Teilstruktur und

- der $\pi \rightarrow\pi^*$-Übergang zwischen der Methoxyphenyl-Teilstruktur und als Donor und der Chinon-Teilstruktur als Akzeptor.

Um zu entscheiden, welche Wechselwirkung innerhalb der hier vorgestellten Moleküle **38** und **44** für die CT-Banden in den Spektren ursächlich sind, wurden in der Literatur Beispiele für die hier zu untersuchenden Wechselwirkungen gesucht und die Wechselwirkungsterme berechnet.



47a

In dem von Bastian vorgestelltem Molekül **47a** kann eine CT-Bande bei 550 nm nachgewiesen werden[31]. Diese verschwindet bei N-Acetylierung und kann auf einen n $\rightarrow\pi^*$-Übergang zurückgeführt werden.

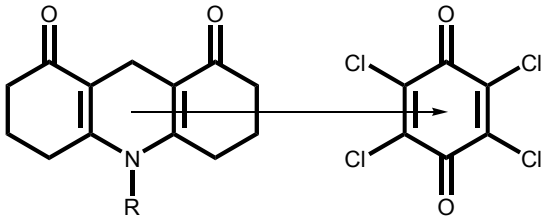
Singh et al. stellten NADH-Modellsubstanzen vor, die CT-Komplexe mit Chinonen bilden. So bildet z.B. die DHP Struktur **48a** mit Chloranil **49** einen intermolekularen CT-Komplex, der eine CT-Bande bei 545 nm in Chloroform aufweist[41].

---

[39] I. Flemming, Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen, 2. Nachdruck der 1. Auflage 1979, Verlag Chemie **1990**.

[40] R. Foster und M.I. Foreman in „The chemistry of the quinoid compounds“ (S. Patai), John Wiley & Sons, London **1974**.

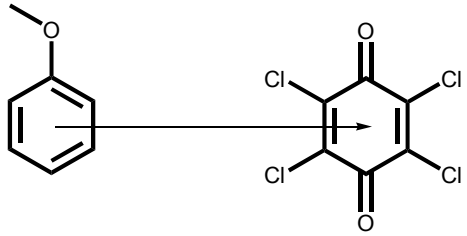
[41] S. Singh et all., Ind. J. Chem. **1987**, 26 B, S. 197.



48a-b **49**

48a R=H
48b R=$(CH_2)_2C_6H_5$

Emslie[42] beschreibt einen CT-Komplex aus Anisol **50** und Chloranil **49**. Die Wellenzahl des CT-Übergangs wird mit $22{,}3 \cdot 10^3$ cm^{-1} angegeben, was einer Wellenlänge von 449 nm entspricht.



50 **49**

Die betrachteten Moleküle wurden mit dem Programm SYBYL[31] mittels der AM1-Methode minimert und mit einer MOPAC-Berechnung[32] die Energiewerte vom HOMO des Donors und des LUMO des Akzeptors bestimmt. Damit ergaben sich folgende Werte für die Ionisierungspotentiale der Donatoren, der Elektronenaffinität der Akzeptoren und der Energiedifferenz:

Tabelle 1: Die Energiewerte der Grenzorbitale und die gemessenen Wellenlängen der CT-Übergänge

	HOMO [eV]	**LUMO [eV]**	**Δ E (HOMO - LUMO) [eV]**	**λ_{CT} [nm] (gemessen)**
47a	8,661	1,865	6,796	550 [31]
49		2,428		
48a	8,331		5,903 (48a---49)	545 [38]
50	8,997		6,569 (50---49)	449 [39]

[42] P.H. Emslie, unveröffentliche Ergebnisse, zitiert in:
R. Foster, Organic Charge-Transfer Complexes, S.40, Academic Press Lodon and New York **1969**.

Aus den Literaturdaten lassen sich über Anwendung der Gleichung

$$h\,\nu_{CT} = I^D - E^A - W$$

die Wechselwirkungsterme der Übergänge berechnen:

$$W = I^D - E^A - h\,\nu_{CT}$$

$$\nu_{CT} = c / \lambda_{CT}$$

c = Lichtgeschwindigkeit (= $2{,}9979 \cdot 10^8$ m·s^{-1})

Damit lässt sich z.B. der Wechselwirkungsterm von Verbindung **47a** berechnen:

λ_{CT} = 550 nm

$$\nu_{CT} = 2{,}997 \cdot 10^8 \text{ m s}^{-1} / 550 \cdot 10^{-9} \text{ m} = \mathbf{5{,}45 \cdot 10^{14}\ s^{-1}}$$

$$h\nu_{CT} = 6{,}6262 \cdot 10^{-34} \text{ J s} \cdot 5{,}45 \cdot 10^{14} \text{ s}^{-1} = 3{,}61 \cdot 10^{-19} \text{ J} = \mathbf{2{,}25\ eV}$$

$$W = (6{,}80 - 2{,}25)\ \text{eV} = \mathbf{4{,}54\ eV}$$

Die Wechselwirkungsterme W der anderen Modell-Komplexe wurden auf die selbe Art und Weise berechnet und sind in Tabelle 2 wiedergegeben:

Tabelle 2: Berechnete Wechselwirkungsterme W der verschiedenen Modell-Komplexe

Komplex	ν_{CT} / 10^{14} [s^{-1}]	$h\nu_{CT}$ [eV]	W [eV]
47a	5,449	2,253	4,542
48a---49	5,499	2,274	3,629
50---49	6,675	2,761	3,808

Geht man nun davon aus, dass in den hier vorgestellten CT-Komplexverbindungen **38a-d** und **44** die gleichen EDA-Wechselwirkungen stattfinden können, wie in den Modellkomplexen, nämlich ein n $\rightarrow\pi^*$-Übergang, wie in **47a**, ein $\pi\rightarrow\pi^*$-Übergang von DHP zu Chinon, wie im Komplex **48---49** und ein $\pi\rightarrow\pi^*$-Übergang von Methoxyphenyl zu Chinon, wie im Komplex **50---49**, so müsste man über den Wechselwirkungsterm W die Wechselwirkungsenergie des Übergangs und damit Wellenlänge des absorbierten Lichtes berechnen können.

Für diese Berechnung wurden die Moleküle **38a-d** und **44** mit dem Programm SYBYL nach vorheriger Kraftfeldminimierung mit dem AM1-Verfahren geometrieoptimiert und über eine MOPAC-Berechnung die Grenzorbitale der Moleküle bestimmt.

Bei den Substanzen **38a-d** liegen die beiden Grenzorbitale HOMO und HOMO-1 sehr nahe beieinander. Bei den Molekülen **38a** und **38c** lag das HOMO auf dem DHP-Teil der Moleküle und HOMO-1 auf dem Methoxyphenyl-Teil des Moleküls, bei den Molekülen **38b** und **38d** waren die Verhältnisse genau umgekehrt, hier lag das HOMO auf dem Methoxyphenyl-Teil der Moleküle und das HOMO-1 auf dem DHP-Teil. Die Differenzen zwischen HOMO und HOMO-1 lagen zwischen 0,1 und 0,3 eV. Das LUMO liegt jeweils auf dem Chinon-Ring.

Tabelle 3: Die Grenzorbitale der Substanzen 38a-d und 44

	HOMO-1 [eV]	**HOMO [eV]**	**LUMO [eV]**
38a	8,753 (CH_3O-Ph)	8,563 (DHP)	2,041
38b	8,549 (DHP)	8,483 (CH_3O-Ph)	1,992
38c	8,698 (($CH_3O)_2$-Ph)	8,611 (DHP)	2,063
38d	8,641(DHP)	8,392 (($CH_3O)_2$-Ph)	2,054
44		8,657 (DHP)	2,086

Aus den Energiewerten der Grenzorbitale konnten nun über die Gleichung

$$h\,\nu_{CT} = I^D - E^A - W$$

berechnet werden.

Damit ergibt sich für z.B für Substanz **38a** und die Wechselwirkung zwischen Methoxyphenyl und Chinon:

$h\,\nu_{CT}$ = (8,753 – 2,041 - 3,808) eV = **2,904 eV**

ν_{CT} = (2,904 eV · 1,6022 · 10^{-19} J / eV)/ 6,6262 ·10^{-34} J s = **7,021 10^{14} s^{-1}**

λ_{CT} = 2,9979 · 10^8 m s^{-1} / 7,021 s^{-1} = **427 nm**

Die Berechnung der Wellenlänge der anderen CT-Übergänge erfolgte äquivalent. Die berechneten Wellenlängen sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Tabelle 4: Berechnete Wellenlängen der CT-Wechselwirkungen

	$\pi \rightarrow \pi^*$ (Aromat ---Chinon) λ_{CT} (berechnet) [nm]	$\pi \rightarrow \pi^*$ (DHP---Chinon) λ_{CT} (berechnet) [nm]	$n \rightarrow \pi^*$ (N---Chinon) λ_{CT} (berechnet) [nm]
38a	427	428	626
38b	462	423	615
38c	437	424	618
38d	490	418	606
44		421	611

Die berechneten Werte für eine vermuteten DHP-Chinon Wechselwirkung liegen für die alle Moleküle relativ ähnlich bei Wellenlängen von ca. 420 nm. Die berechneten Werte für die Methoxyphenyl-Chinon-Wechselwirkungen der 4-substituierten-DHP-Derivate sind relativ unterschiedlich und variieren in einem Bereich von 430 – 490 nm. Die berechneten Werte für den $n \rightarrow \pi^*$Übergang vom Stickstoff des DHP-Rings auf das Chinon sind wiederum relativ einheitlich mit Wellenlängen von ca. 615 nm.

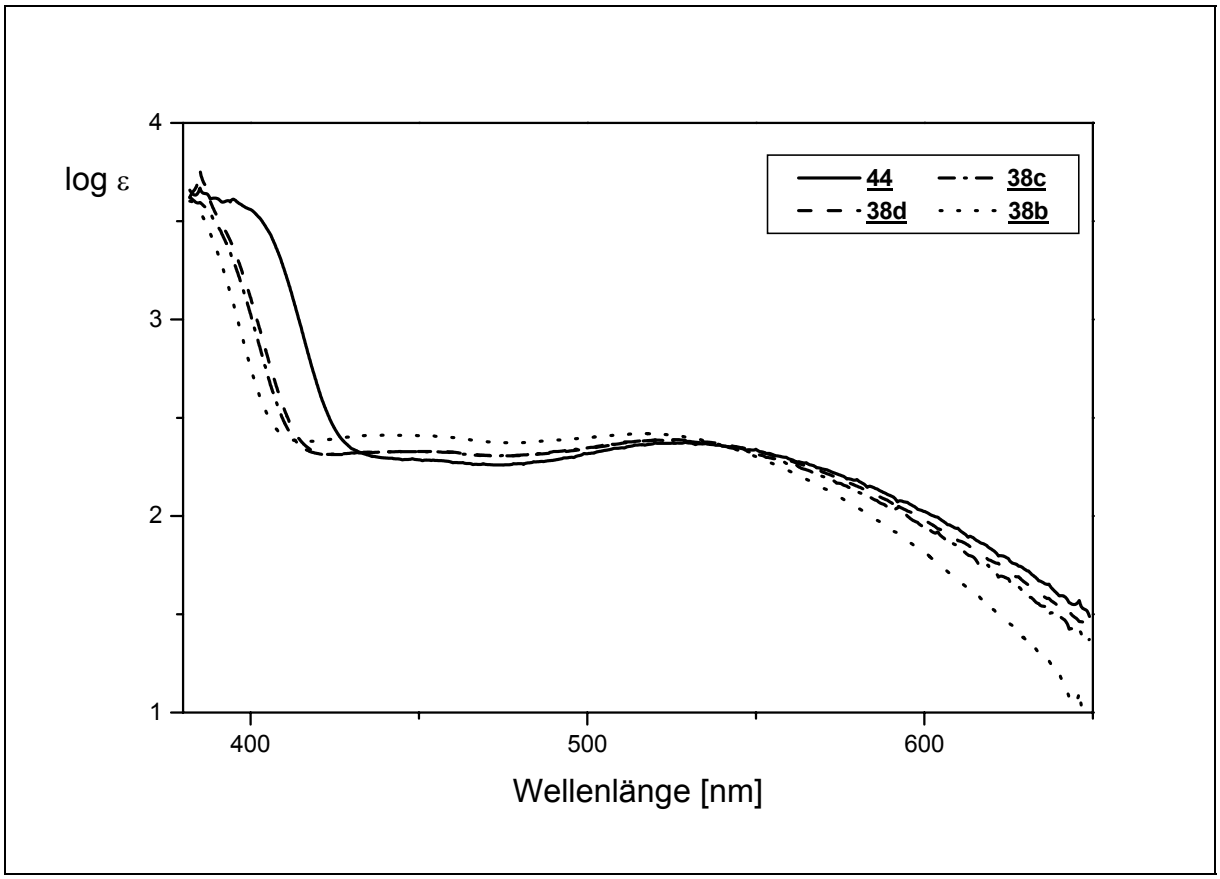


Abbildung 16: UV/VIS Spektren der CT-Komplexe 38a-d und 44

Zum Vergleich sind in Tabelle 5 die tatsächlich gemessenen Werte der CT-Übergänge angegeben.

Tabelle 5: Die gemessenen Wellenlängen der CT-Übergänge (in $CHCl_3$)

	$\lambda_{CT\,1}$ [nm]	$\lambda_{CT\,2}$ [nm]
38a	441	522
38b	444	517
38c	443	524
38d	445	527
44	444	529

Die gemessenen Spektren der CT-Verbindungen zeigen relativ einheitliche CT-Banden bei ca. 440 nm und bei ca. 525 nm. Diese Einheitlichkeit lässt vermuten, dass die Methoxyphenyl-Chinon-Wechselwirkung bei der Komplexbildung keine Rolle spielt, da für diese Übergänge die berechneten Werte relativ uneinheitlich waren. Da früher schon festgestellt wurde, dass es sich bei den Verbindungen um intramolekulare Komplexe zu handeln scheint, sind Methoxyphenyl-Chinon-Wechselwirkungen auch aus sterischen Gründen unwahrscheinlich.

Vielmehr scheinen die vermuteten DHP-Chinon-Wechselwirkungen die Bande bei 440 nm hervorzurufen. Sie taucht einheitlich sowohl für die Methoxyphenyl-substituierten Verbindungen **38a-d**, als auch für das unsubstituierte Derivat **44** auf. Gegenüber dem berechneten Wert erscheint sie um ca. 20 nm verschoben. Dieses lässt sich auf den N-Chinonylmethyl-Substituenten zurückführen. Im Rahmen ihrer Untersuchungen wurde von Singh et al. auch der CT-Komplex des N-phenylethyl-substituierten Derivats **48b** mit Chloranil **49** untersucht, dieser zeigte ein CT-Übergang bei ca. 560 nm, also eine um 15 nm bathochrome Verschiebung. Hinzu kommt, dass die Berechnung der Wellenlängen auf eine MOPAC-Berechnung beruht, bei der die Moleküle im Vakuum betrachtet werden. Bei der Messung lagen die Moleküle jedoch in Lösung vor, wodurch sich die Verschiebung auch erklären lässt.

Zusätzlich erscheint in den gemessenen Spektren eine CT-Bande bei ca. 520 nm. Die berechneten Werte für einen $n\rightarrow\pi^*$-Übergang vom DHP-Stickstoff auf das LUMO auf den Chinon-Teil der Moleküle liegen mit Werten um 615 nm fast 100 nm höher. Grundlage für die Berechnung war eine Formel, die von einem aromatischen Donor ausgeht, dieser ist in den hier vorgestellten Verbindungen **38** und **44** zwar gegeben, jedoch nicht in Modellsubstanz **47a**, in der das freie Elektronenpaar des Anilin-Stickstoffs der Elektronendonor zu sein scheint. Grundlage der Berechnung war der Energiewert des HOMO von **47a**, geht man aber davon aus, das es sich hier um eine $n\rightarrow\pi^*$-Wechselwirkung handelt, müsste man eigentlich zur Berechnung den Energiewert des p_z-Orbitals des Stickstoffatoms statt des HOMO berücksichtigen. Hinzu kommt, dass die elektronischen Verhältnisse am Stickstoff in einem DHP-Molekül und einem Anilin-Molekül nicht unbedingt vergleichbar sind.

Um zu überprüfen, ob es sich bei der Wechselwirkung, die für die CT-Bande bei ca. 520 nm verantwortlich ist, in den Molekülen **38a-d** und **44** um die gleiche Wechselwirkung handelt, wurde die Berechnung des Wechselwirkungsterms W mit Verbindung **44** als Modellsubstanz wiederholt. Es ergibt sich für den Übergang bei 529 nm ein Wechselwirkungsterm W = 4,228 eV. Daraus ergaben sich für die Substanzen **38a-d** die in Tabelle 5 angegebenen Werte der Wellenlängen des CT-Überganges.

Tabelle 6: Die berechneten Wellenlängen des $n\rightarrow\pi^*$-Übergangs berechnet mit 44 als Modellsubstanz

	$h\nu_{CT}$ (eV)	λ_{CT} [nm] (berechnet)	λ_{CT} [nm] (gemessen)
38a	2,294	540	522
38b	2,329	532	524
38c	2,320	534	527
38d	2,359	525	517

Die gemessen und die berechneten Wellenlängen korrelieren sehr gut miteinander. Die These, dass die CT-Übergänge innerhalb der Verbindungen **38a-d** und **44** auf die gleichen Wechselwirkungen zurückzuführen sind, lassen sich also auch durch die theoretischen Betrachtungen zeigen.

Zusammenfassend kann man also sagen:

Die beobachteten CT-Wechselwirkungen in den Verbindungen **37a-d** und **44** lassen sich auf die Wechselwirkungen zwischen dem DHP-Ring als Elektronen-Donator und dem Chinon-Ring als Elektronen-Akzeptor zurückführen.

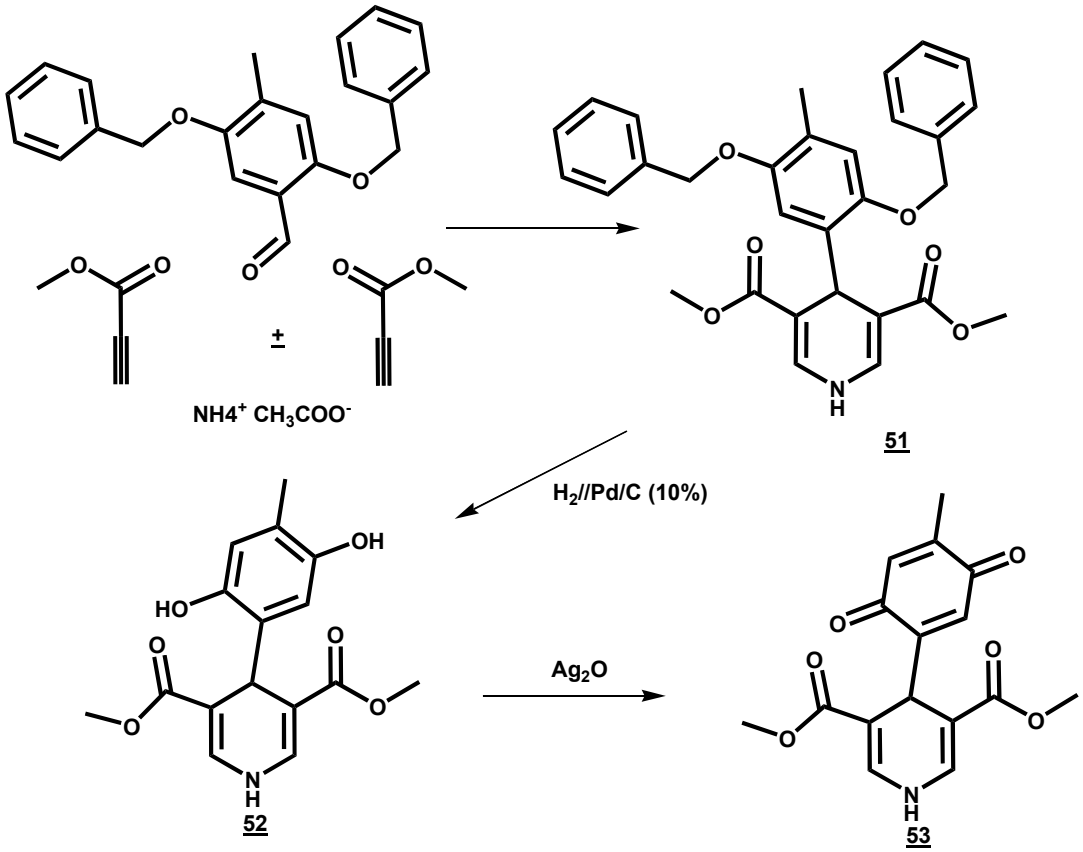
Die Wechselwirkung scheint intramolekular innerhalb eines Moleküls zu sein. Dabei kommen sowohl $\pi\rightarrow\pi^*$-Wechselwirkung zwischen den MO's des DHP-Rings und des Chinon-Rings als auch $n\rightarrow\pi^*$-Wechselwirkung zwischen dem freien Elektronenpaar des DHP-Stickstoff und dem LUMO auf dem Chinon-Ring zum tragen.

2.5 4-Chinonyl-1,4-Dihydropyridine

P. Ullmer stellt 1988 in ihrer Dissertation[10] 2,6-Dimethyl-4-Chinonyl-DHP-Derivate vor. Auch diese Substanz war sowohl im kristallinen Zustand als auch in Lösung bräunlich-rot gefärbt und zeigte im UV-Spektrum eine längerwellige Absorptionsbande bei 518 nm (log ε = 2,03) [10]. Da diese Bande nicht dem Chromophor des DHP-Rings oder des Chinon-Rings zugeordnet werden kann, sollte auch hier eine CT-Wechselwirkungen vorliegen und daraufhin untersucht werden.

2.5.1 Darstellung und Identität von 4-(2,5-Bis-benzyloxy-4-methyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxymethylester

Analog zur Darstellung der am Stickstoff unsubstituierten Dihydropyridin-Derivate wird **51** nach Art einer Hantzschen Eintopfsynthese aus 2,5-Bis-benzyloxy-4-methylbenzaldehyd, Methylpropiolat und Ammoniumacetat in Eisessig dargestellt



Das Benzylether-Derivat **51** wird mittels Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle zum Hydrochinon-Derivat **52** umgesetzt. Das Hydrochinon wird im Anschluss mittels Silber(I)oxid zum Chinon-Derivat **53** oxidiert. Dabei wurden keine Nebenprodukte, die auf eine Oxidation des DHP-Rings schließen lassen beobachtet.

Im IR-Spektrum kann neben der CO-Schwingung der Carbonylfunktionen der Methylester bei 1706 cm^{-1} die CO-Schwingung des Chinon-Ringes bei 1658 cm^{-1} erkannt werden. Die N-H-Gruppe

kann über die Schwingungsbande bei 3384 cm^{-1} nachgewiesen werden.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheinen die beiden Protonen in 2- und 6-Stellung am DHP-Ring als Dublett durch Kopplung mit dem Proton am Stickstoff bei 7,33 ppm. Die Kopplungskonstante beträgt 5,35 Hz. Das Proton in N-Stellung kann bei einer chemischen Verschiebung von 6,42 ppm als Triplett (austauschbar durch D_2O) durch Kopplung mit den beiden benachbarten Protonen nachgewiesen werden. Das Proton in 4-Stellung des DHP-Rings tritt als Singulett bei 5,00 ppm auf. Das Proton in 2-Stellung des Chinonrings bildet durch Kopplung mit dem Methyl-Substituenten ein Quartett. Die Kopplungskonstante beträgt 1,61 Hz. Die Protonen der Methylen-Gruppe erscheinen durch die Kopplung als Dublett bei 2,01 ppm. Die Protonen der Methylester treten als Singulett bei 3,63 ppm auf.

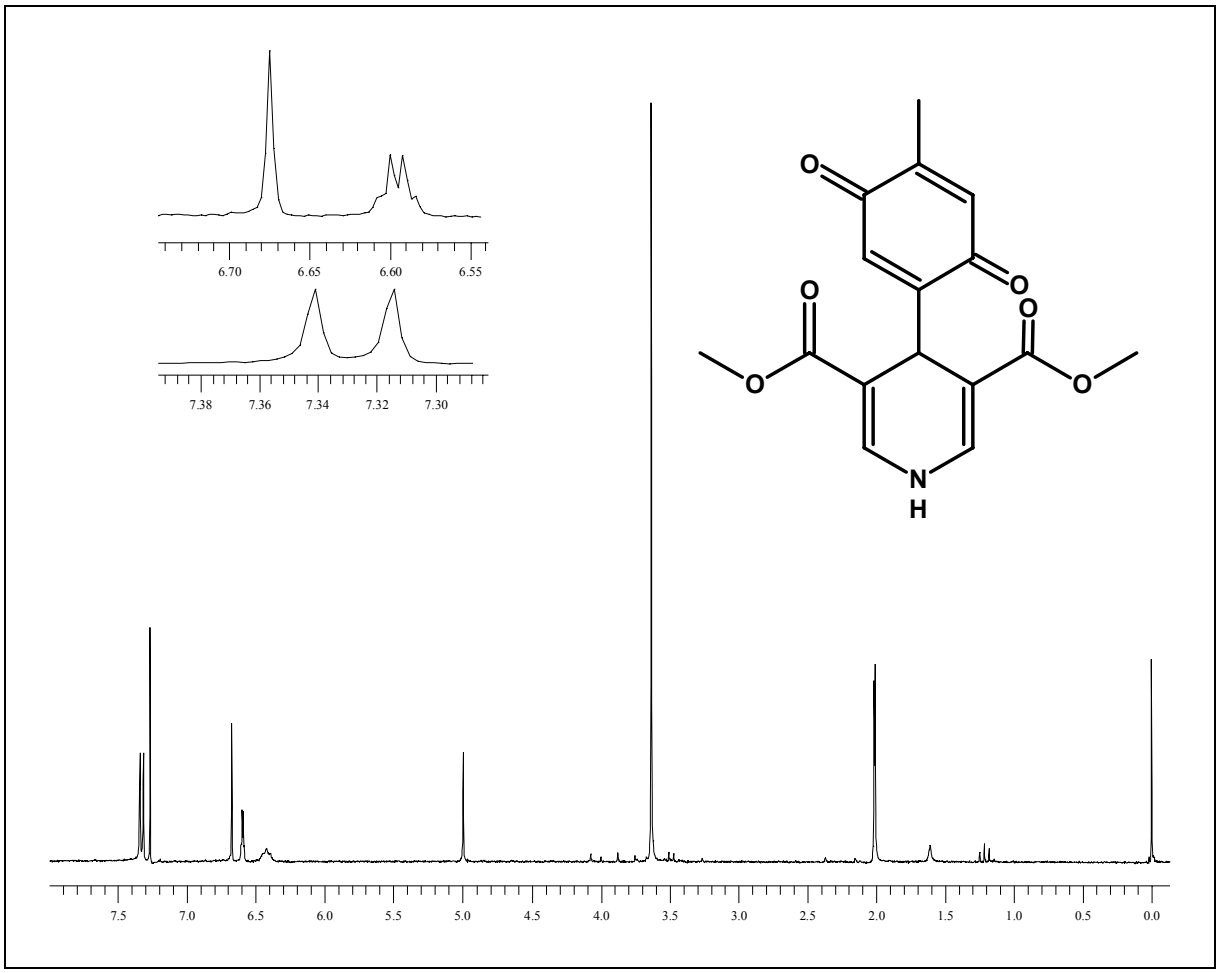


Abbildung 17: ^{1}H-NMR-Spektrum von 53 (in $CDCl_3$)

Das kristalline Produkt weist eine rote Farbe auf und bildet in organischen Lösungsmitteln rote Lösungen. Diese rote Farbe lässt auf das Vorliegen einer Charge-Transfer-Komplexes zurückschließen. Im UV-Spektrum kann man neben den Absorptionen des Chinons und des DHP-Rings eine CT-Bande im Bereich zwischen 460 nm und 600 nm erkennen.

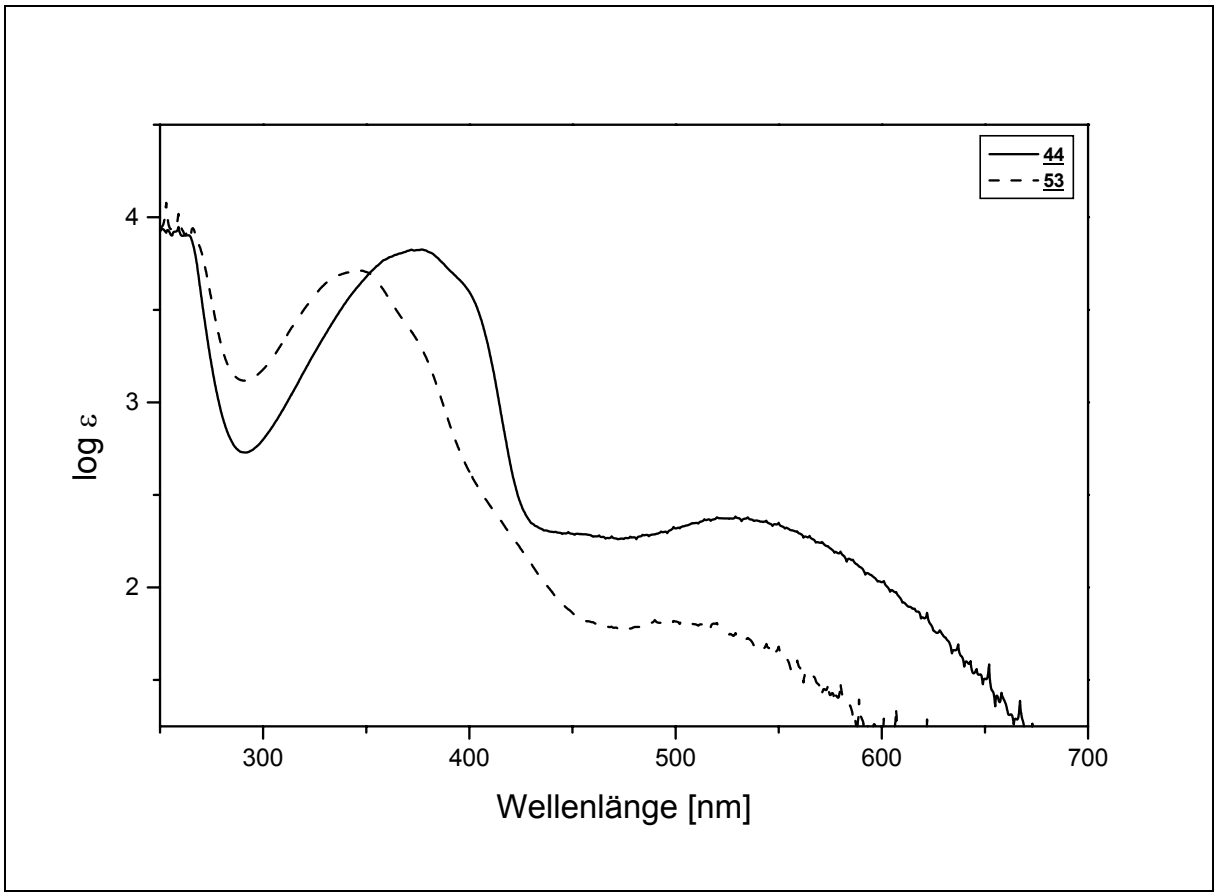


Abbildung 18: UV/VIS-Spektrum von 44 im Vergleich zu 53 (in $CHCl_3$)

Im UV/VIS-Spektrum ist eine Charge Transfer-Wechselwirkung von **53** zu erkennen. Diese ist gegenüber **44** hypsochrom verschoben. Auch die Intensität der Absorption ist gegenüber **44** geringer. Die hypsochrome Verschiebung gegenüber **44** lässt sich auf den Einfluss des Chinon-Substituenten in 4-Stellung zurückführen. Da sich die CT-Bande von **53** gegenüber der von **44** in Lage und Intensität stark unterscheidet, scheint der CT-Übergang durch eine andere Art der Wechselwirkungen ausgelöst zu werden. So erscheint bei Verbindung **53** nur eine CT-Bande bei etwa 500 nm.

Die Eigenschaften des CT-Komplexes **53** sollen nun im weiteren untersucht werden.

Auch bei dieser Verbindung ist es von Bedeutung, ob es sich um eine inter- oder intramolekulare Wechselwirkung handelt. Deswegen wurde auch hier die Absorptionen der Verbindung bei verschiedenen Verdünnungen ($1 \cdot 10^{-3}$ bis $1 \cdot 10^{-6}$ M) gemessen. Die Auftragung der Absorption am Maximum der CT-Bande (493 nm) gegen die Konzentration ergab eine Gerade mit einem R-Wert von 0,99. Auch bei diesem Komplex wird das Lambert-Beersche-Gesetz bei Verdünnung weiterhin erfüllt, so dass man schlussfolgern kann, dass es sich um einen intramolekularen Komplex handelt.

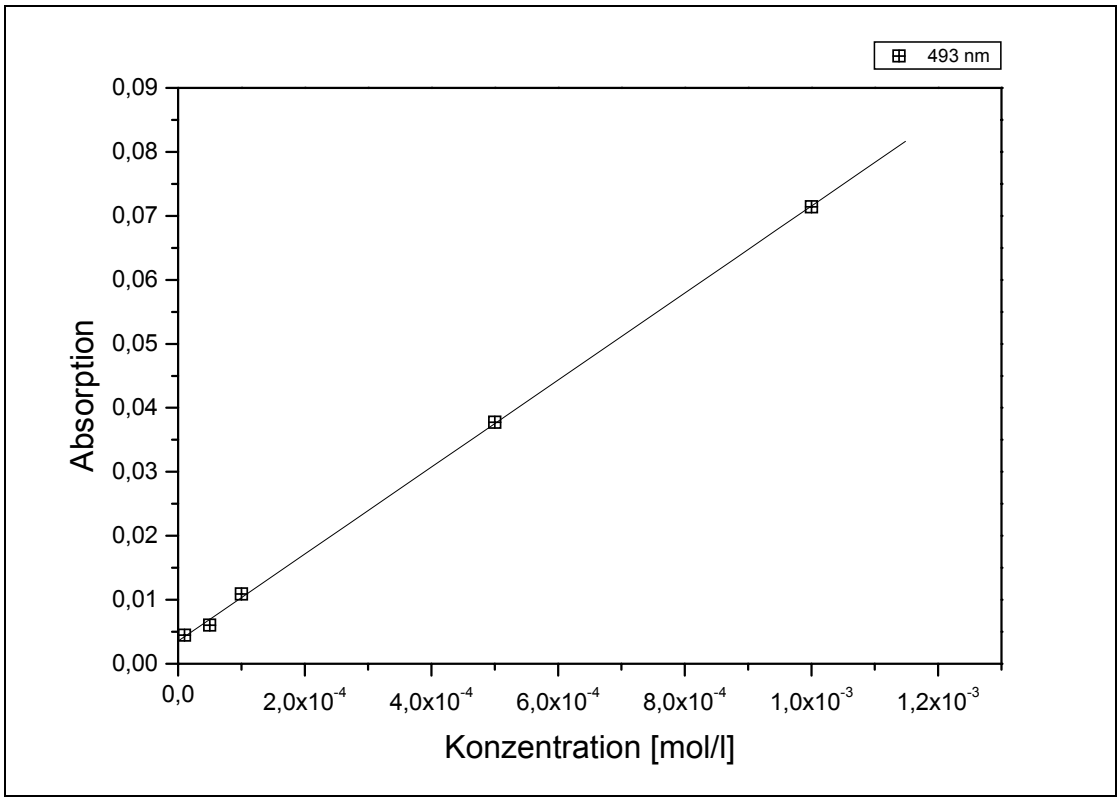


Abbildung 19: Auftragung der Konzentration vs Absorption von 53 zur Überprüfung des Lambert-Beerschen Gesetzes

Auch für Verbindung **53** wurde eine MOPAC-Berechnung mit einer Minimierung nach dem AM1-Verfahren durchgeführt. Wie bei den N-methylchinonyl-DHP-Derivaten liegt auch bei Verbindung **53** das HOMO auf dem DHP-Teil und das LUMO auf dem Chinon-Teil des Moleküls (Vergl. Abb. 20).

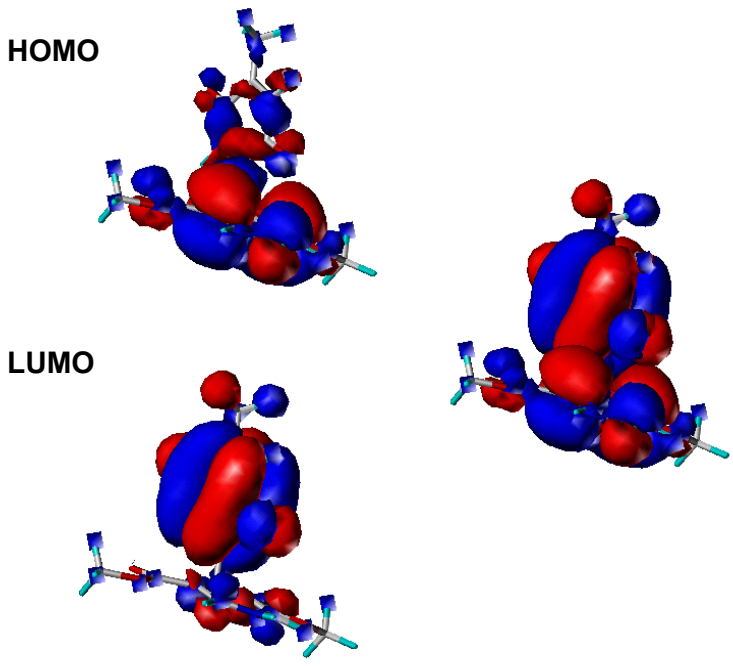


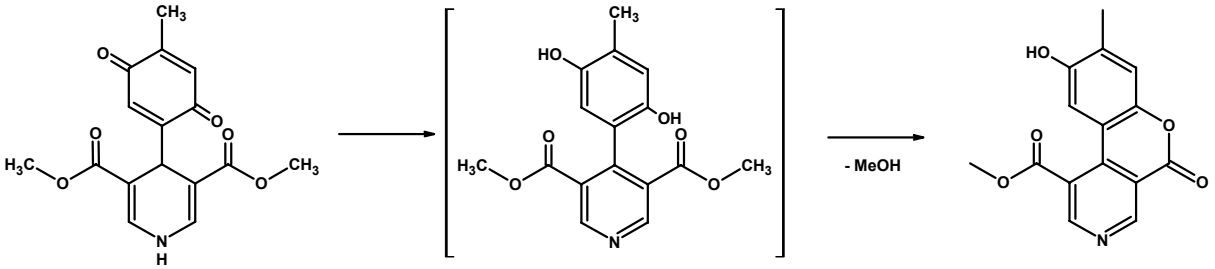
Abbildung 20: Graphische Darstellung von HOMO und LUMO der Verbindung 53

Man kann erkennen, dass das HOMO auf dem DHP- und LUMO auf dem Chinon-Ring so zueinander stehen, dass es zu elektronischen Wechselwirkungen kommen kann. Zum einen kann man einen $\pi \rightarrow \pi^*$-Übergang zwischen den π-Orbitalen der DHP-Doppelbindung und den π-Orbitalen des Chinon-Rings erkennen.

Das C1 des Chinon-Rings ist dabei 246,3 pm von dem C5 des DHP und 345,5 pm vom C6 des DHP-Rings entfernt. Zum anderen nähert sich das p-Orbital des DHP-Stickstoffs dem darüberliegendem Carbonylsauerstoff auf 319 pm an. Hier wäre also eine $n \rightarrow \pi^*$-Wechselwirkung möglich. Im Vergleich scheint die Überlappung beim Modell von **44** stärker als im Modell von **53**. Dieses würde auch die im Vergleich stärkeren CT-Absorptionen von **44** erklären.

Die Wechselwirkung zwischen dem DHP-Teil und dem Chinon-Ring des Moleküls lässt sich auf eine Ladungsübertragung vom Dihydropyridin auf das Benzochinon zurückführen.

Daher kam die Frage auf, ob in einer solchen Verbindung nicht auch eine intramolekulare Redoxreaktion stattfinden kann. Zu diesem Zweck wurde die Verbindung **53** in Diethylether gelöst und über drei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung hat sich während dieser Zeit langsam entfärbt und es fiel ein weißer Niederschlag aus. Dieser Niederschlag konnte als 9-Hydroxy-5-oxo-5H-chromeno[3,4-c]pyridin-1-carboxymethylester **55** identifiziert. werden.



53 **54** **55**

Im Massenspektrum kann man gegenüber Substanz **53** eine Abnahme des Mol-Peaks um 32 erkennen (**53** = 318 u; **55** = 286 u), was die Abspaltung von Methanol belegt.

Im IR-Spektrum taucht eine OH-Schwingung bei 3241 cm^{-1} auf. Gegenüber Verbindung **53** verschwindet die Carbonylbande des Chinon-Rings, dafür erscheint neben der Carbonyl-Bande des Methylesters bei 1697 cm^{-1} eine neue Carbonyl-Bande bei 1733 cm^{-1}. Diese Bande konnte der Carbonyl-Funktion des Lactons zugeordnet werden.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheint das Proton der Hydroxyl-Funktion als Singulett (austauschbar) bei 10,07 ppm. Die beiden Protonen in 2- und 6-Stellung des Pyridin-Rings bilden zwei Singuletts bei 9,42 und 9,01 ppm. Hier kann man die Oxidation des Dihydropyridin zum Pyridin erkennen. Die beiden Protonen erscheinen durch die Oxidation um ca. 2 ppm tieffeldverschoben. Das Proton in 4-Stellung des Dihydropyridin-Rings ist bei Substanz **55** verschwunden. Zum anderen kann an den unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der beiden Protonen die unterschiedliche magnetische Umgebung und damit die Lacton-Bildung erkannt werden.

Die beiden Protonen am Hydrochinon-Rings bilden zwei Singuletts bei 7,30 bzw. 7,12 ppm. Die Methoxy-Gruppe des Methylesters erscheint als Singulett bei 4,06 ppm. Das Integral entspricht einer Intensität von drei Protonen, wodurch die Abspaltung eines Moleküls Methanol und die Lacton-Bildung untermauert werden konnte.

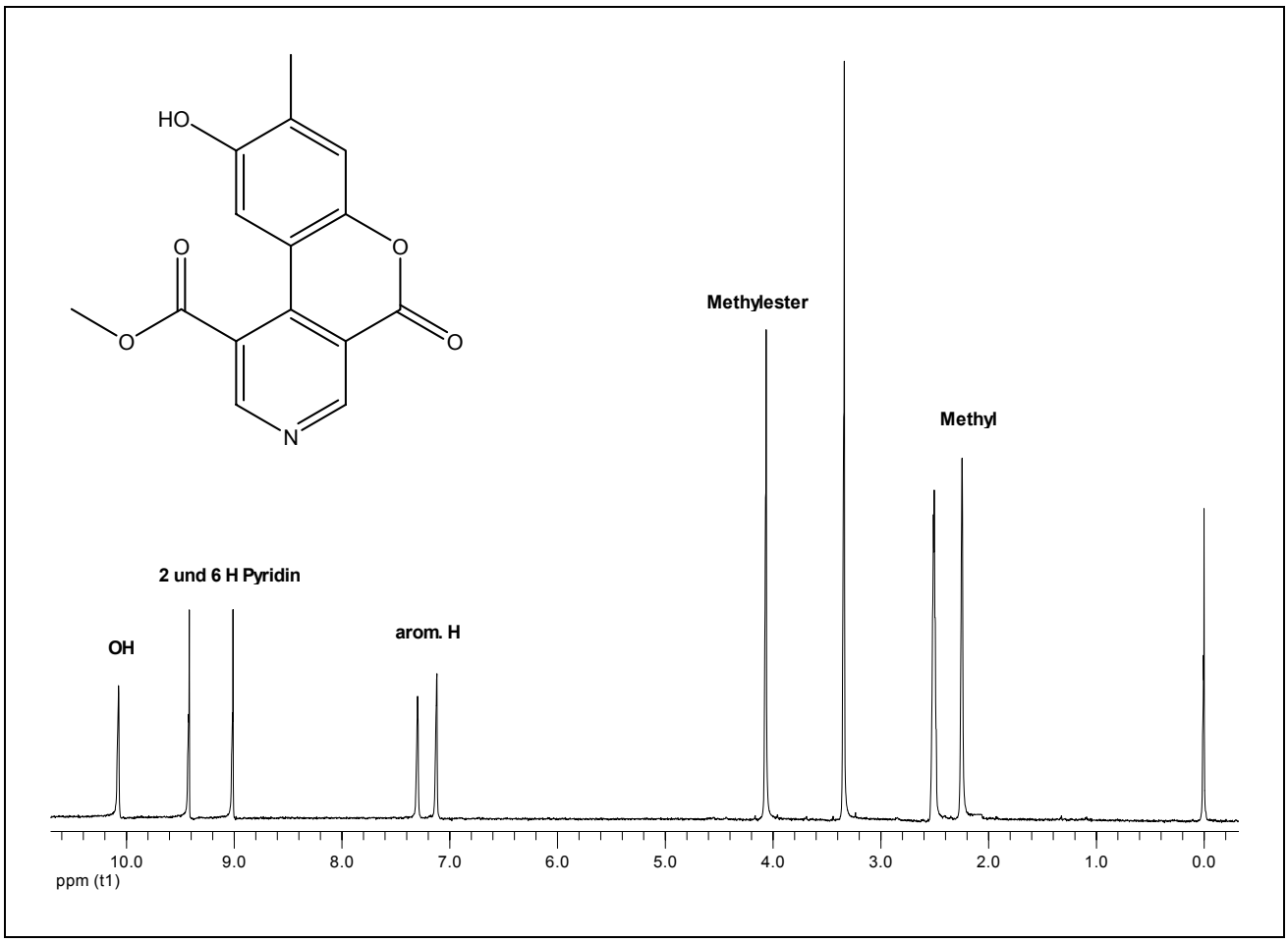
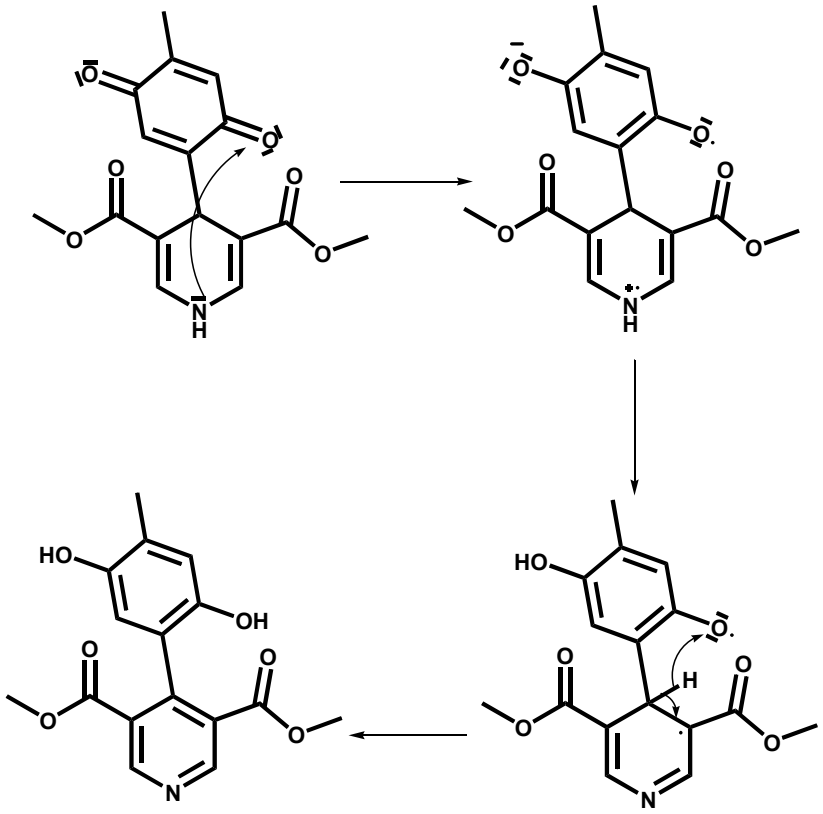


Abbildung 21: ^{1}H-NMR-Spektrum von 55 (gemessen in DMSO-d6)

Es wird angenommen, dass als Zwischenprodukt über eine intermolekulare Redoxreaktion ein 4-(2,5-Dihydroxyphenyl)-pyridin-3,5-dicarboxydimethylester **54** gebildet wird. Im Anschluss wird mittels einer intramolekularen Veresterung zwischen der phenolischen Hydroxylgruppe und dem Methylester am Pyridinring Methanol abgespalten und so das Chromen-2-on-Derivat **55** gebildet.

Das Auftreten dieser Chromen-2-on-Derivat beweist also die elektronische Wechselwirkung zwischen dem Chinon- und dem DHP-Teil des Moleküls.

Aus der graphischen Darstellung der Grenzorbitale und dem Auftreten des Chromen-Derivats kann man sich folgenden Reaktionsmechanismus für die Redoxreaktion überlegen:



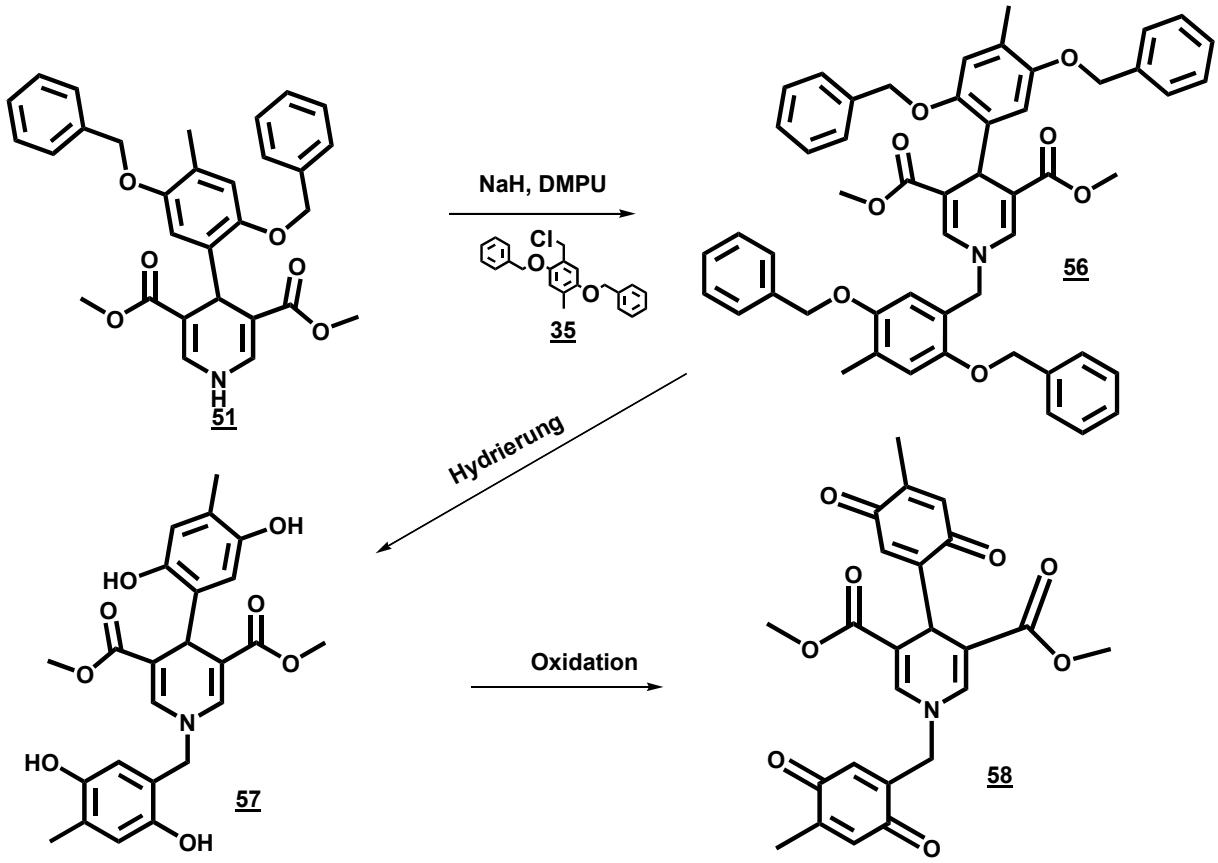
Vom freien Elektronenpaar des Stickstoffs wird ein Elektron auf den Carbonylsauerstoff des Chinons übertragen. Es entsteht ein semichinonartiges Übergangszustand. Von der 4-Stellung wird ein Wasserstoffradikal auf das Sauerstoffradikal übertragen. Das Proton am DHP-Stickstoff wandert zum Hydrochinon. Es handelt sich scheinbar um eine kombinierte Elektronen-Protonen-Übertragung, wie sie einer Mehrschritt-Reaktion entsprechen würde.

2.5.2 Drastellung und Identität von 4-(4-Methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienyl)-1-(4-methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienylmethyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxyimethylester

Da eine elektronische Wechselwirkung zwischen Dihydropyridin und Chinon sowohl bei N-Methyl-chinon-substituierten als auch bei 4-Chinon-substituierten Dihyropyridinen nachgewiesen werden konnte, kam die Frage auf, welche Wechselwirkungen in einem Molekül, das an beiden Stellen Chinonsubstituenten trägt, existieren.

Um diese Fragestellung zu untersuchen, wurde ein 4-(4-Methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienyl)-1-(4-methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienylmethyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxyimethylester synthetisiert und auf die CT-Wechselwirkungen hin untersucht.

Analog zu den 4-Aryl-substituierten Derivaten, wurde das Chinonyl-substituierte DHP-Derivat **51** mit 1,4-Bis-benzyloxy-2-chlormethyl-5-methyl-benzol **35** umgesetzt, die resultierenden Benzylether **56** mit Pd/H_2 zu den entsprechenden Hydrochinonen **57** hydriert und anschließend mit Silberoxid zu den entsprechenden Chinonderivat **58** oxidiert.



Das IR-Spektrum von **58** zeigt die CO-Schwingungen der Methylester bei 1708 ppm. Die CO-Schwingungen der beiden Chinon-Ringe erscheinen bei 1657 ppm.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum bilden die Protonen in 2- und 6-Stellung des DHP-Ringes ein Singulett bei 7,14 ppm. Das Proton 4-Stellung erscheint als Singulett bei 4,90 ppm. Die Protonen der N-Methylen-Gruppe zeigen ein Signal bei 4,35 ppm. Das Proton in 6-Stellung des N-Chinonylmethyl-Rings erscheint 6,85 ppm. Das Proton in 3-Stellung zeigt ein Signal bei 6,69 ppm. Die Protonen der Methyl-Gruppe erscheinen bei 2,10 ppm.

Am gegenüberliegenden Chinon-Ring erscheint das Proton in 3-Stellung bei 6,53 ppm. Die Protonen der benachbarten Methylgruppe erscheinen durch die Kopplung als Dublett bei 2,00 ppm. Das Proton in 6-Stellung des Chinon-Ringes zeigt ein Singulett bei 6,61 ppm.

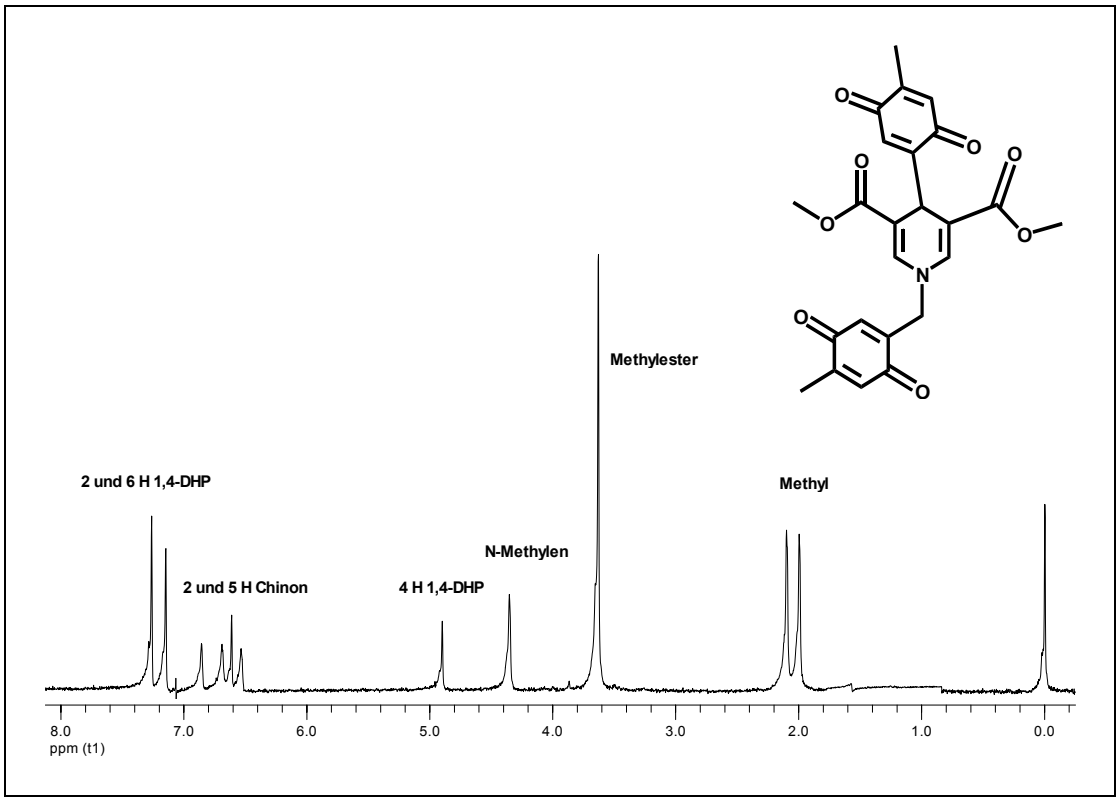


Abbildung 22: ^{1}H-NMR-Spektrum von 58 (gemessen in $CDCl_3$)

Auch diese Verbindung weist im Feststoff und in Lösung eine rote Farbe auf, die auf eine CT-Wechselwirkung zurückzuführen ist.

Im UV/VIS-Spektrum von **58** kann man eine breite CT-Bande zwischen 400 und 600 nm erkennen

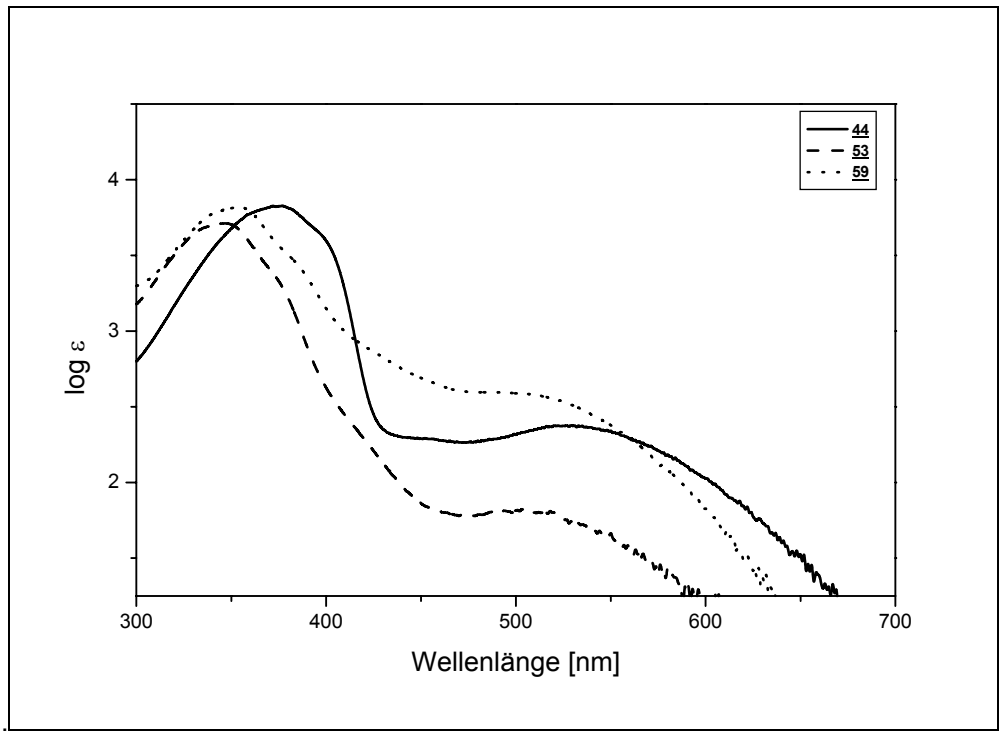


Abbildung 23: UV/VIS-Spektrum von 58 im Vergleich zu 53 und 44 (gemessen in $CHCl_3$)

Wie vermutet, kommt es in diesem Molekül offenbar sowohl zu Wechselwirkungen zwischen dem DHP-Ring und dem N- Chinonylmethyl-Ring als auch zwischen dem DHP-Ring und dem 4-Chinonyl-Ring.

Es kommt zu einer Zunahme der Intensität des Übergangs, was man auf die doppelte Wechselwirkung zwischen DHP und Chinon innerhalb eines Moleküls zurückführen kann.

3 Käfig-Dimere aus 1,4-Dihydropyridin-Derivaten

Dihydropyrodine absorbieren das Licht im Bereich von etwa 350 nm. Die absorbierte Lichtenergie kann dazu benutzt werden, Bindungen zwischen den Doppelbindungen zweier benachbarter Moleküle im Sinne einer [2 + 2]-Cycloaddition zu bilden.

3.1 Allgemeine Betrachtung der [2+2]-Cycloaddition

3.1.1 [2+2]-Cycloadditionen zwischen Doppelbindungen

Um die Natur der [2+2]-Cycloaddition besser zu verstehen, wird hier vorerst die elektronische Wechselwirkung zwischen zwei Ethen-Molekülen - der einfachsten Form einer π-Bindung - betrachtet. Die σ-Bindungen innerhalb des Ethen-Moleküls werden von den 1s-, 2s-, $2p_x$- und $2p_y$-Orbitalen bestimmt. Die π-Bindung entsteht durch Überlappung der beiden senkrecht zur Molekülebene stehenden p_z-Orbitale.

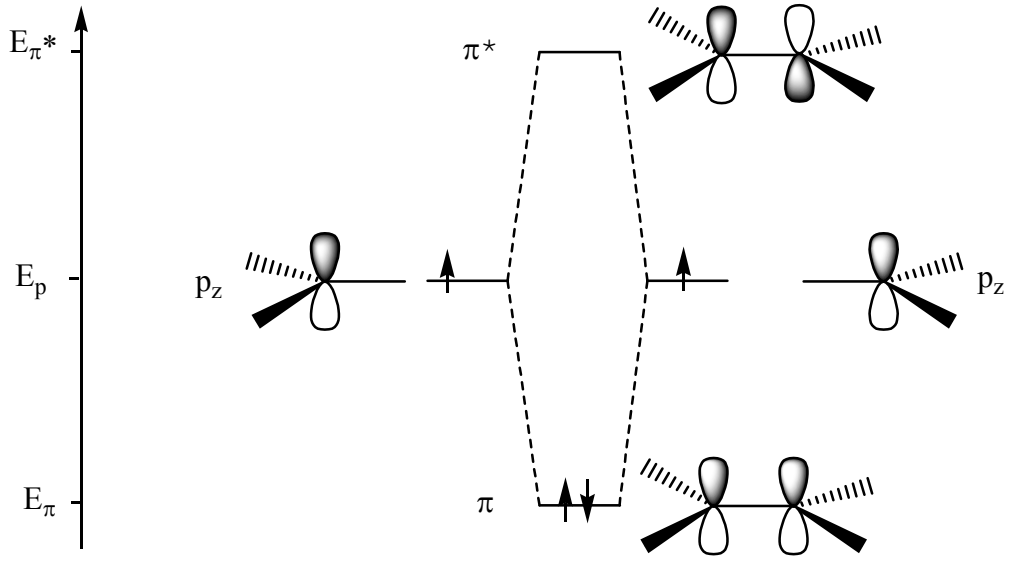


Abbildung 24: Bildung der Molekülorbitale π und π^* im Ethen

Durch Linearkombination der beiden Atomorbitale (AO's) p_z entsteht das bindende MO π und das antibinde MO π^*. Dabei ist das bindende Orbital π das höchste besetzte MO (**h**ighest **o**ccupied **m**olecule **o**rbital = HOMO) und das antibindende Orbital das niedrigste unbesetzte MO (**l**owest **u**noccupied **m**olecule **o**rbital = LUMO).

Nach Fleming[43] kann es nun zu einer Reaktion zwischen zwei Reaktionspartnern kommen, wenn sich

[43] I. Fleming, Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen, Verlag Chemie Weinheim 1979.

das HOMO des einen Reaktionspartners und das LUMO des anderen Reaktionspartners positiv überlappen können. Es wird also durch Überlappung der MOs die Elektronendichte zwischen den beiden Reaktionspartnern erhöht.

Versucht man nun zwei Ethen-Moleküle in einer thermisch kontrollierten Reaktion zur Umsetzung zu bringen, so wird man kein Reaktionsprodukt erhalten. Dieses wird klar, wenn man die Grenzorbitale der beteiligten Spezies näher betrachtet:

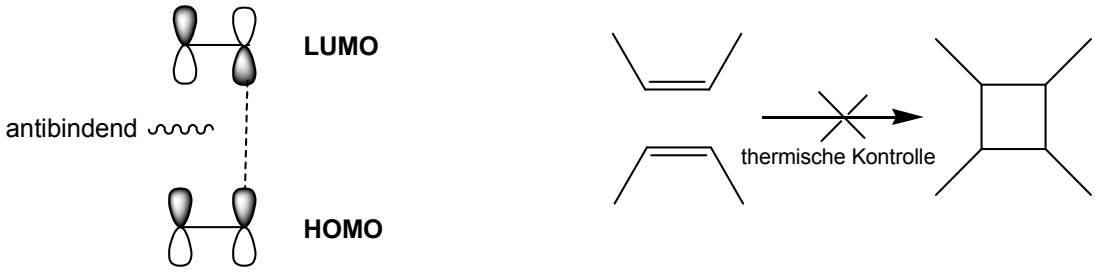


Abbildung 25: Wechselwirkung der Grenzorbitale für thermisch kontrollierte [2 + 2]-Cycloadditionen

Es kann nicht zu einer positiven Überlappung der Grenzorbitale kommen, deswegen ist die Bildung des Cyclobutan-Derivats unter thermischer Kontrolle ausgeschlossen.

Dagegen sind viele Reaktionen bekannt, bei denen es unter Photolyse sehr wohl zur Cyclobutanring-Bildung aus zwei Ethen-Derivaten kommt. Ein Beispiel ist die Pyrimidin-Dimer-Bildung innerhalb der DNA unter UV-Bestrahlung. Dabei bilden sich zwischen zwei benachbarten Pyrimidin-Basen innerhalb der DNA unter Bestrahlung mit UV-Licht des Wellenbereichs von 200 – 300 nm über Cyclobutanringe verknüpfte Dimere[44]. Es werden am häufigsten Thymin-Thymin-Dimere beobachtet[45].

44 Kao, J. L., Nadji, S., Taylor, J. S., Chem.Res.Toxicol. 1993, 6, 561-567.

45 Setlow, R. B. und Carrier, W. L., J.Mol. Biol. 1966, 17, 237-254.

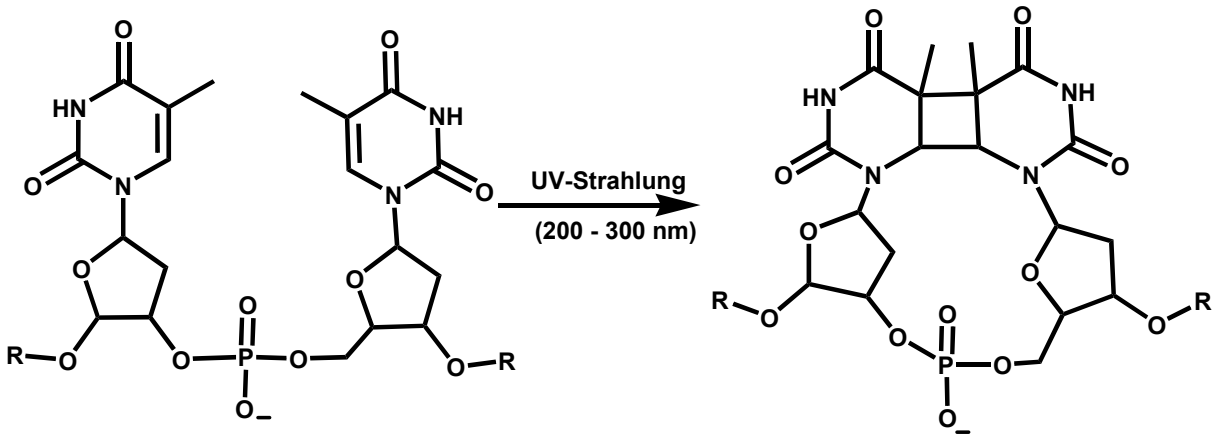


Abbildung 26: UV-Strahlung-induzierte [2 + 2]-Cycloaddition zwischen zwei benachbarten Thymin-Basen innerhalb einer DNA-Sequenz

Ein weiteres Beispiel für photoinduzierte [2 + 2]-Cycloaddition, an der Ethen-Derivate beteiligt sind, ist die Paterno-Büchi-Reaktion[46].

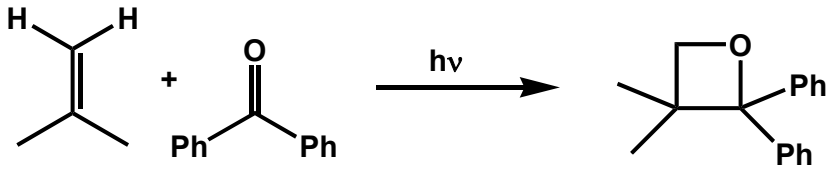


Abbildung 27: Die Paterno-Büchi-Reaktion als Beispiel einer [2 + 2]-Cycloaddition

Betrachtet man für die Photoreaktionen die Grenzorbitale, so kann sehr gut erklärt werden, warum es unter Photolyse-Bedingungen zur Reaktion kommen kann.

[46] E. Paterno, G. Chieffi, Gazz. Chim. Ital. 1909, 39, 341; G. Büchi et al., J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 4327.

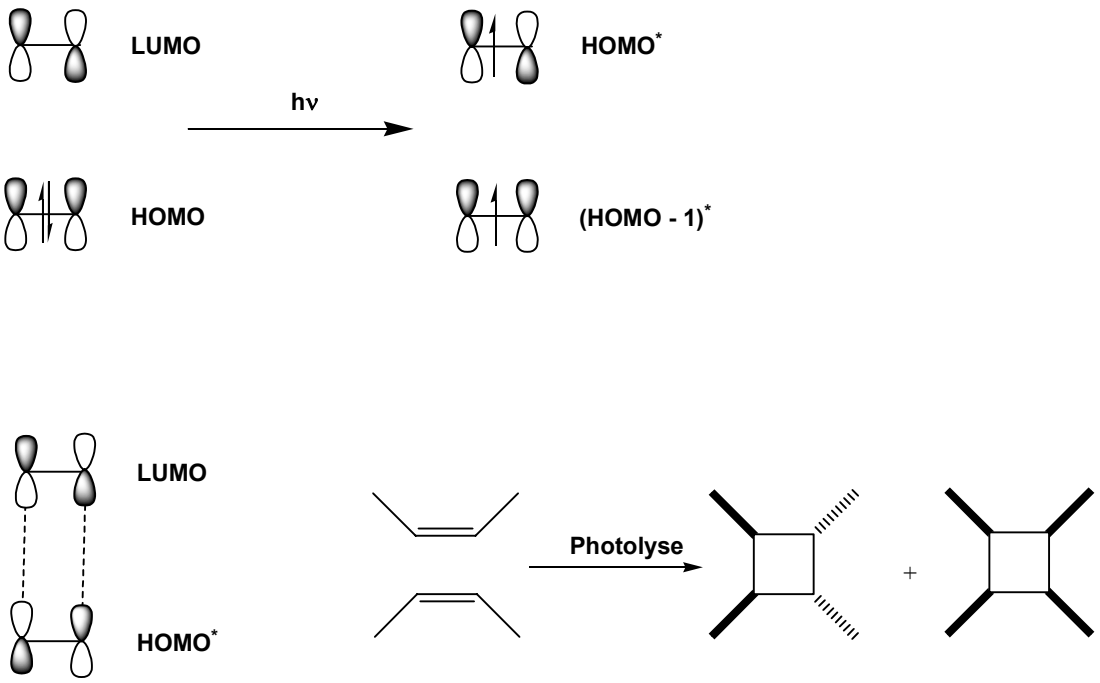


Abbildung 28: Wechselwirkung der Grenzorbitale bei [2 + 2]-Cycloadditionen unter photolytischer Kontrolle

Durch die Aufnahme von Lichtenergie wird ein Elektron aus dem HOMO in das darüberliegende LUMO angeregt. Dadurch wird im angeregten Molekül das LUMO zum HOMO*. Zwischen dem HOMO* des angeregten Moleküls und dem LUMO eines nicht angeregten Moleküls kann es nun zu einer positiven Überlappung zwischen den MO's kommen und sich das entsprechende Cyclobutan-Derivat bilden. Je nach Stellung der Ethen-Derivate zueinander kann es zur Ausbildung eines cis- bzw eines trans-Produktes kommen.

In der Literatur wird der Ablauf solcher Dimerisierungsreaktionen stark diskutiert. Es herrscht die Meinung vor, dass die meisten dieser Reaktionen über Triplettzustände verlaufen. Konzertiert und stereospezifisch ablaufende Reaktionen, die über einen Singulettzustand verlaufen, werden selten und meist nur bei niedrig substituierten Olefinen beobachtet. Unabhängig vom Verlauf der Dimerisierung sollte die Orientierung der Ethen-Moleküle zueinander vor allem durch Groß-groß-Wechselwirkung der Grenzorbitale kontrolliert werden. Da das HOMO* des angeregten Moleküls und das LUMO des Moleküls im Grundzustand sich energetisch in einer Dimerisierungsenergie nicht unterscheiden, sollten Kopf-Kopf-Produkte bevorzugt entstehen, da hier die bindenden Wechselwirkungen besonders stark sind.

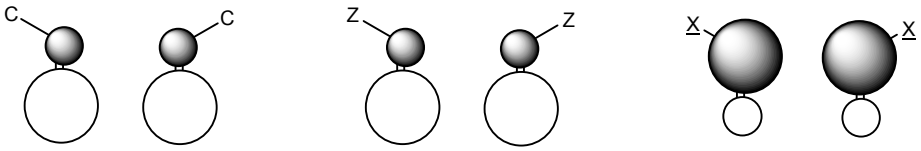


Abbildung 29: Regioselektivität bei der Photodimerisierung von Olefinen
(C = Alkylsubstituent, Z =elektronenziehender Substituent, X = elektronen-schiebender Substituent)

Viele Photoreaktionen benötigen einen Sensibilisator wie z.B. Aceton oder Benzophenon. Dabei wird zuerst das Licht von dem Sensibilisator (wie z.B. Aceton oder Benzophenon) absorbiert, der so angeregt wird. Der angeregte Sensibilisator tritt in Wechselwirkung mit dem Substrat, welches dadurch in den angeregten Zustand angehoben wird. Der Sensibilisator fällt dadurch in den Grundzustand zurück. Da die Anregung der Sensibilatoren meist in den Triplett-Zustand erfolgt, verlaufen fast allen sensibilisierten Reaktionen über Triplettzustände.

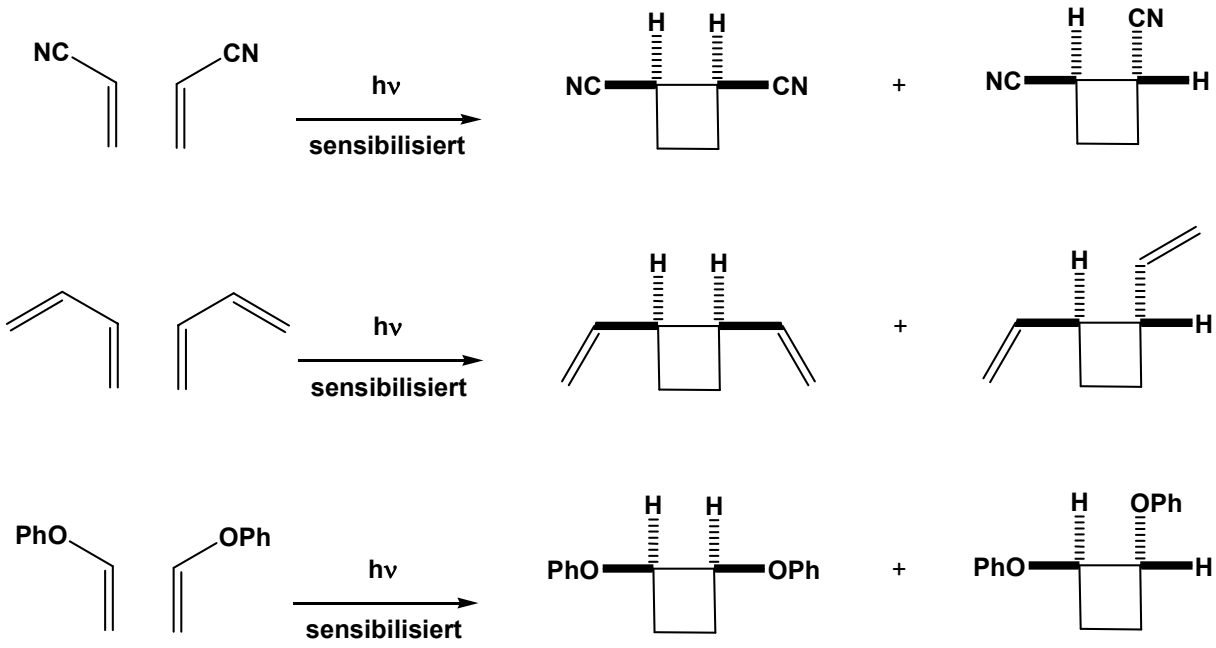


Abbildung 30: Beispiele für sensibilisierte Dimerisierungsreaktionen verschieden substituerter Ethylen-Derivate

Wie vorhergesagt bilden sich bei allen drei Reaktionen[47, 48, 49] Kopf-Kopf-Produkte. Da es sich hier um sensibilisierte Reaktionen, die wahrscheinlich über einen Triplettzustand verlaufen, handelt, erhält man ein Reaktionsgemisch von cis- und trans-Produkten.

Für über Singulettzustände verlaufende Reaktionen kann man eine weitere Vorhersage machen: Da die wechselwirkenden Orbitale der beiden Komponenten identisch sind, sollte bevorzugt das endo-Kopf-Kopf-Addukt entstehen. Durch sekundäre Wechselwirkungen bindender Natur kann sich deutlich bevorzugt das endo-Addukt bilden.[50]

---

[47] S. Hosaka und W. Wakamatsu, Tetrahedron Letters 1968, 219.

[48] G.S. Hammond, N.J. Turro und R.S.H. Liu, J.Org. Chem. 1968, 28, 3297.

[49] S. Kuwata, Y, Shigemitsu und Y. Odaira, Chem. Comm. 1972, 2.

[50] R. Hoffmann, P. Wells und H. Morrison, J. Org. Chem. 1971, 36, 102.

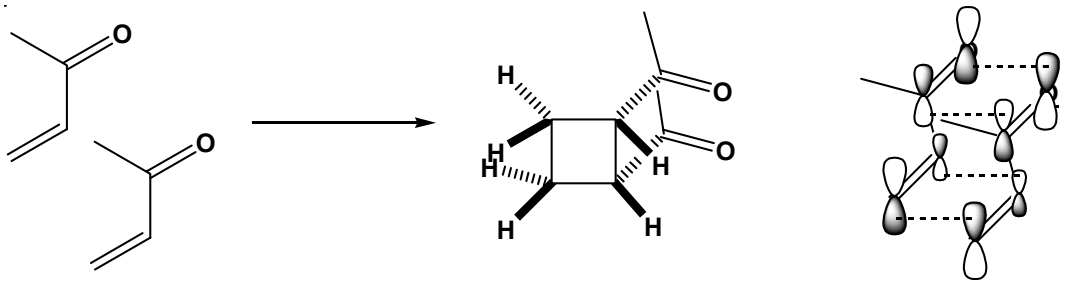


Abbildung 31: Sekundäre Orbitalwechselwirkungen (gepunktete Linien) bei Photocycloadditionen über den Singulettzustand

Bei der Dimerisierung von Cumarin konnte zwischen Singulett- und Triplett-Prozessen unterschieden werden. Dabei konnten die Vorhersagen bestätigt werden: aus dem angeregten Singulettzustand wurde ausschließlich syn-Kopf-Kopf-Produkt gebildet. Über den Triplettzustand wird ein Gemisch aus syn- und anti-Kopf-Kopf-Dimer gebildet.

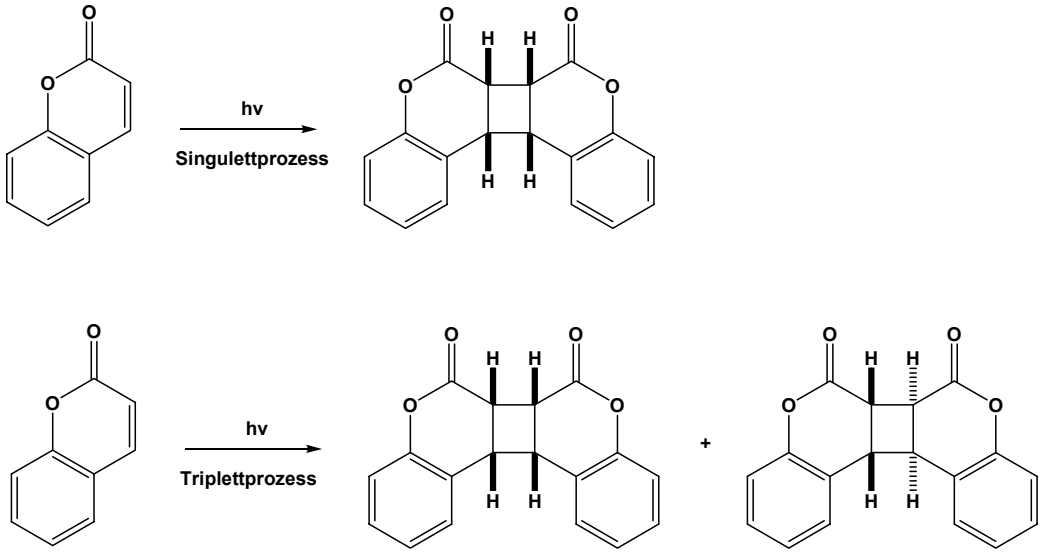
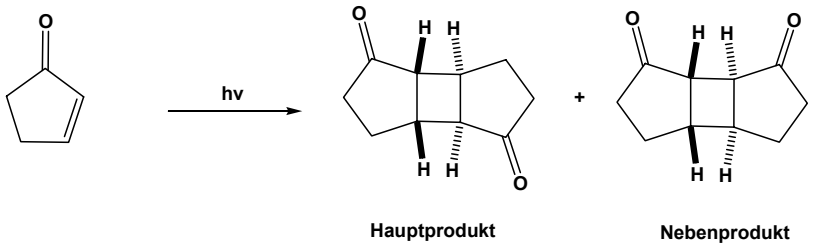


Abbildung 32: Dimerisierungsreaktionen des Cumarins

Betrachtet man die Literatur in der Cyclobutanringbildung durch Photodimerisierung von unsymmetrischen Olefinen beschrieben wird, so scheint die „ganze Wahrheit“ doch nicht so einfach. In etwa 30 Prozent der Arbeiten werden statt der eigentlich bevorzugt zu bildenden Kopf-Kopf-Dimere Kopf-Schwanz-Dimere gebildet. So wird z.B. bei der Dimerisierung des Cyclopent-2-enon als Hauptprodukt das Kopf-Schwanz-Dimer neben dem Kopf-Kopf-Dimer gebildet[51].

[51] T.S. Cantrell und H.Shechter, J. Org. Chem. 1968, 33, 114.



Es scheinen also neben den Grenzorbitaleinflüssen auch noch andere Effekte wie Dipol-Dipol-abstossungskräfte oder sterische Faktoren Einfluss auf die Regioselektivität von Photodimerisierungen zu nehmen[52].

3.2 Wechselwirkungen zwischen DHP-Derivaten unter Photolyse-bedingungen

Im 1,4-Dihydropyridin liegen zwei Doppelbindungen vor, die eine [2 + 2]-Cycloaddition eingehen können. Auch bei den 1,4-DHP-Derivaten lässt sich die Reaktion bei Betrachtung der Grenzorbitale besser verstehen.

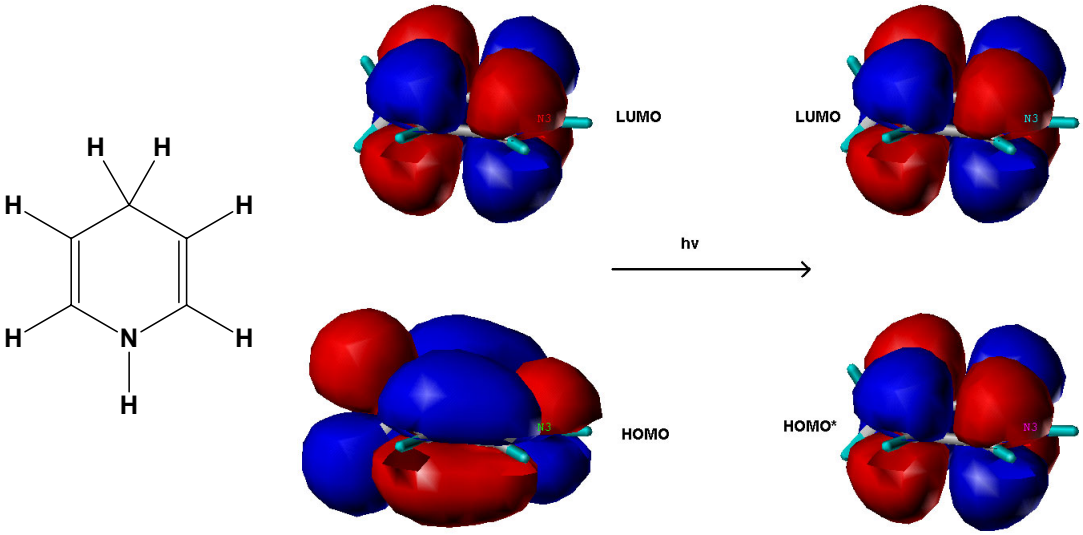


Abbildung 33: Die berechneten Grenzorbitale des unsubstituierten 1,4-Dihydropyridines (MOPAC-Berechnung mit Sybyl)

Wie aus Abbildung 28 hervorgeht, wird durch die photolytische Anregung eines Elektron von π nach π^* die für die [2 + 2]-Cycloaddition notwendige positive Überlappung von HOMO* des angeregten Moleküls und LUMO des Moleküls im Grundzustand erst möglich.

[52] N.D. Epiotis, J. Amer. Chem. Soc. 1973, 95, 5624.

Photodimerisierungsreaktionen von DHP-Verbindungen wurden erstmals 1970 von U. Eisner beschrieben[11]. Er bestrahlte 1,4-Dihydropyridin-2,5-Dicarbonsäureethylester in Lösung und im Festkörper mit Sonnenlicht und anderen künstlichen Lichtquellen. Die Bestrahlung in Lösung ergab drei Produkte, die als cis- und trans- Dimer und ein, durch eine zweite Dimerisierung aus dem cis-Dimer entstandenes, Käfigdimer identifiziert werden konnten.

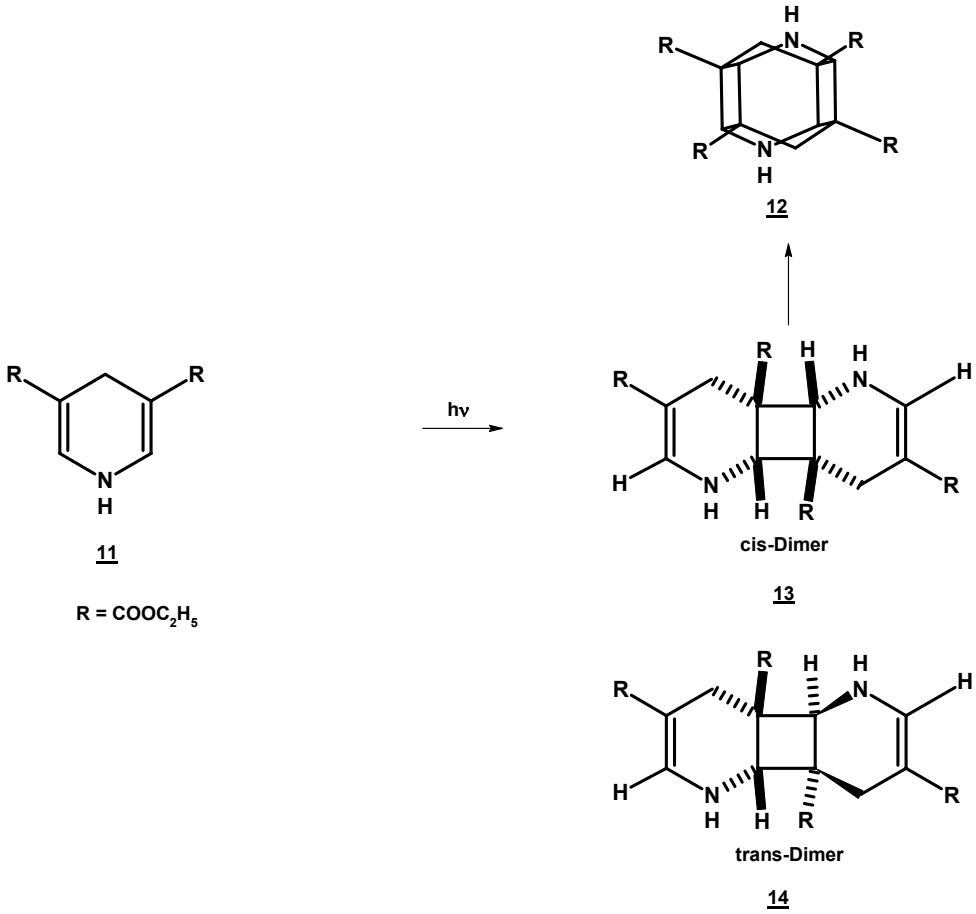


Abbildung 34: Die von Eisner in Lösung dargestellten dimeren DHP-Derivate

Aus den spektroskopischen Daten und einer Röntgenstrukturanalyse konnte auf eine Kopf-Schwanz-Orientierung innerhalb der Dimere geschlossen werden.

Die Festkörper-Dimerisierung ergab lediglich das trans-Dimer **14** als Produkt. Die Dimer-Bildung im Festkörper wird durch die Lage der Moleküle zueinander bestimmt. Dabei kommt es auf die Lage der Moleküle im Festkörper zueinander an, welches Dimer entsteht. Wechselwirkungen zwischen benachbarten Doppelbindungen können dann eingegangen werden, wenn die Doppelbindungen einen Abstand zwischen 3,5 und 4,2 Å voneinander haben und parallel bzw. antiparallel zueinander stehen[53].

[53] G.M.J. Schmidt, Pure Appl. Chem. 1971, 27, 647.

Die Vielzahl der Produkte lässt vermuten, dass die Dimerisierung der Dihydropyridine über einen Triplett-Zustand verläuft. Für Photodimerisierungen von Enaminonen wird in der Literatur folgender Mechanismus vorgeschlagen[54]:

Der initialisierende Schritt ist vermutlich ein n-π^*-Übergang in den angeregten Singulett-Zustand (S_1) über ein *Inter System Crossing* geht das Elektron in einen n-π^*- oder π-π^*-Triplett Zustand über. Aus diesem wird dann entweder ein Exciplex mit dem Olefin gebildet, aus dem ein 1,4-Biradikal hervorgeht. Alternativ kann auch direkt ein 1,4-Biradikal gebildet werden. Das Biradikal kann nun wieder in die Ausgangssubstanzen zerfallen oder das dimere Produkt bilden.

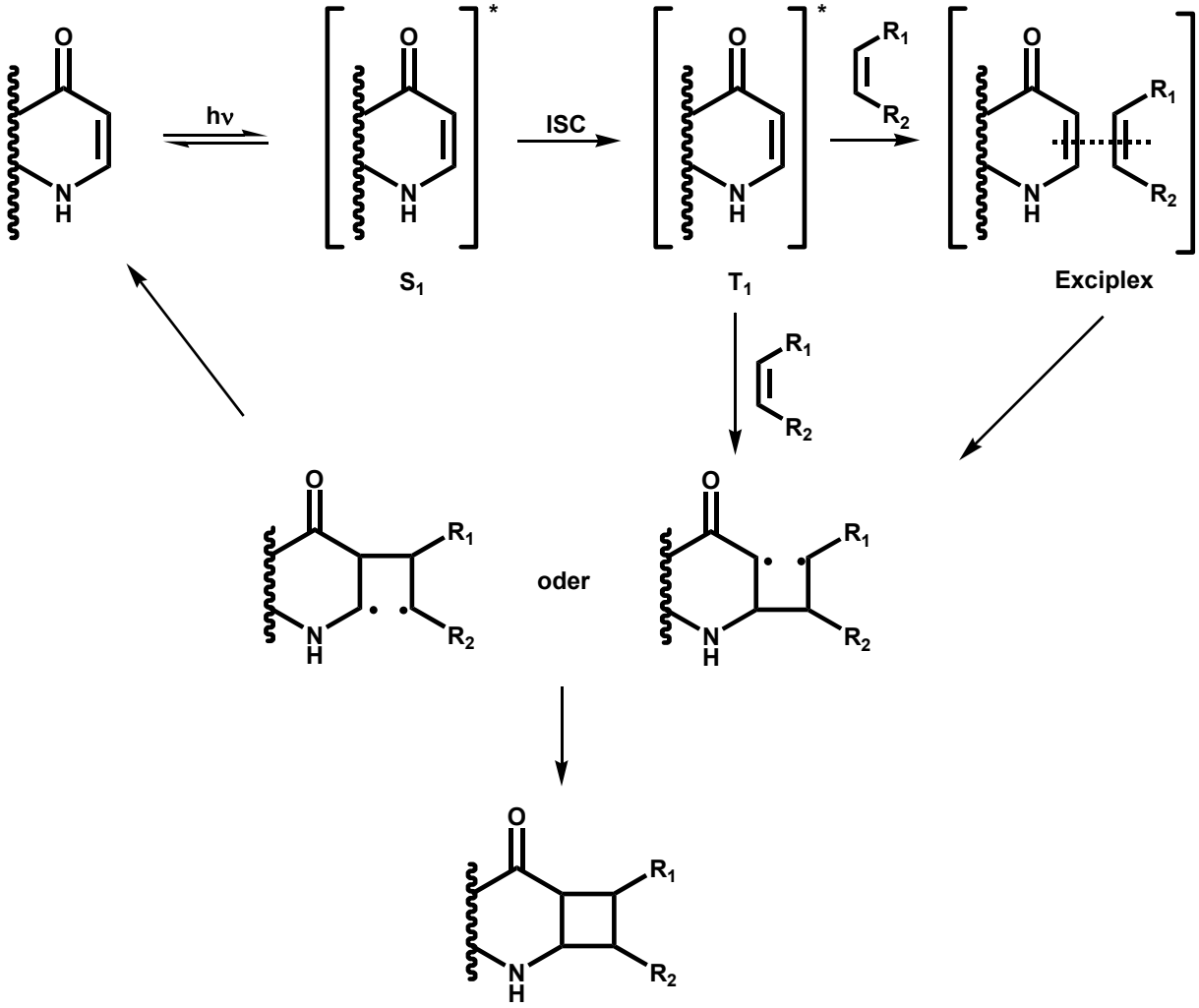


Abbildung 35: Der Mechanismus der Dimerisierung von Enaminonen über einen Triplett-Zustand

Die Kopf-Schwanz-Orientierung der Produkte der Dimerisierung der 1,4-Dihydropyridine lässt sich

[54] M. G.Siegel und J.F Winkler, in „The chemistry of enamines“ (S. Patai), S. 637, J.Wiley Verlag, New York 1994.

über sterische Einflüsse erklären. Die Methylester in 2- und 5-Stellung des 1,4-DHP-Rings sind relativ voluminös, deswegen scheint es sterisch günstiger, wenn sie bei der Überlagerung der monomeren 1,4-DHP-Moleküle möglichst weit auseinander stehen. Dieses ist bei einer Kopf-Schwanz-Orientierung am besten gegeben.

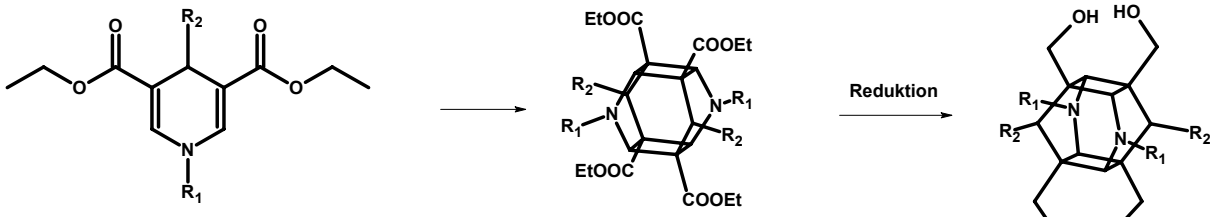
30 Jahre später stellte A.Hilgeroth ähnliche dimere Verbindungen aus 1,4-substituierten 1,4-DHP-3,5-carbonsäureester vor. Nach Photolyse in Lösung wurden neben dem cis- und dem trans-Dimer ein, aus dem cis-Dimer durch eine weitere Dimerisierung entstandenes, Käfigdimer gefunden[55].

Bei Dimerisierungen im Festkörper konnte er in den meisten Fällen das cis-Produkt nachweisen, das sich weiter zu dem Käfig-Dimer dimerisieren ließ. Nur in einem Fall entstand das trans-Dimer[56]. Wie bereits erwähnt ist bei der Festkörperdimerisierung die Lage der Doppelbindungen im Kristall für die Produktbildung ausschlaggebend.

Auch Hilgeroth konnte mittels einer Röntgenstrukturanalyse eine Kopf-Schwanz-Orientierung innerhalb der dimeren Produkten belegen. Bei den 1,4-substituierten 1,4-DHP-Derivaten scheint die Kopf-Schwanz-Orientierung aus sterischen Gründen noch günstiger. Die Substituenten in 4-Stellung würden sich bei einer Kopf-Kopf-Annäherung gegenseitig stark behindern, während bei einer Kopf-Schwanz-Annäherung mehr Platz für die einzelnen Gruppen ist, da am Stickstoff nur ein Substituent gebunden ist.

3.3 Käfigdimere als potentielle Hemmstoffe der HIV-Protease

Nach Reduktion der Carbonsäureester der dimeren Käfigverbindungen zu Hydroxymethyl-Gruppen konnte von Hilgeroth für die Produkte eine Hemmung der HIV-Protease nachgewiesen werden[12].



15 16 17

R_1 = Benzyl

R_2 = Phenyl, 4-Methoxy-Phenyl

Ausgehend von diesen Erkenntnissen sollten nun dimere 1,4-DHP-Carbonsäuren dargestellt werden.

---

[55] A. Hilgeroth, U.Baumeister und F.W. Heinemann, Eur. J. Org. Chem.2000, 245.

[56] A.Hilgeroth, F.W. Heinemann, J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 359.

Dabei sollen die Säurefunktionen für eine besonders gute Wechselwirkung im aktiven Zentrum der HIV-Protease mit den Carboxyl-Funktionen der beiden Aspartat-Bausteinen und den N-H-Gruppen der beiden Isoleucin-Molekülen eingehen. Durch Variation der Grösse des aromatischen Substituenten (Phenyl, Benzyl und Phenethyl) am Stickstoff sollte eine besonders gute Auskleidung der Taschen (P1-P3) der HIV-Protease und somit eine besonders gute Hemmung bewirkt werden.

Von einfach über eine Eintopfsynthese zu synthetisierenden 1,4-DHP-3,5-Dicarbonsäuremethylester ausgehend, sollten diese photolytisch zu den entsprechenden Dimeren umgesetzt werden und diese dann zu den entsprechenden dimeren Carbonsäuren verseift werden.

3.4 Dimerisierung von 1,4-DHP-Carbonsäuremethylester-Derivaten

3.4.1 Darstellung und Identifizierung der N-Phenyl-1,4-DHP-Derivate

Die N-Phenyl-1,4-DHP-Derivate werden nach Art einer Hantzschen Eintopfsynthese aus den entsprechenden Benzaldehyd-Derivaten, Propiolsäuremethylester und dem entsprechenden Anilin-Derivat dargestellt[57].

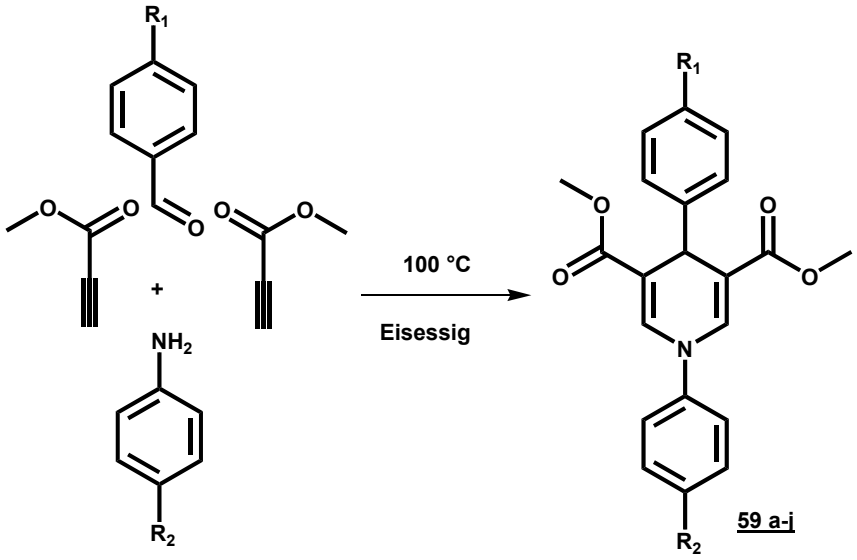


Tabelle 7: Substituenten der N-Phenyl-1,4-Dihydropyridin-Derivate 59-j

	R_1	R_2		R_1	R_2
59a	H	H	**59f**	H	OH
59b	OCH_3	H	**59g**	H	OBzl
59c	OH	H	**59h**	OCH_3	OCH_3
59d	OBzl	H	**59i**	OH	OH
59e	H	OCH_3	**59j**	OBzl	OBzl

Die N-Phenyl-1,4-Dihydropyridin-Derivate ließen sich auf diesem Weg mit einer guten Ausbeute von 60 % herstellen.

[57] B.S. Chekavichus, A.E.Sausin und G.Y. Dubur, Khim. Geterosikl. Soedin. 1982, 8, 1072 –1077; engl. 818 – 823.

Im IR-Spektrum konnte die Carbonylfunktion der Methylester bei ca.1700 cm^{-1} identifiziert werden.

Im ^{1}H-NMR bilden die Protonen der Methylester ein Singulett bei ca. 3,6 ppm. Das Proton in 4-Stellung des DHP-Rings erscheint als Singulett bei ca. 5 ppm. Die aromatischen Protonen kommen als Multiplett im Bereich zwischen 7 und 7,5 ppm. Die Protonen der 4-substituierten Aromaten erscheinen als AA'BB'-System im Bereich von 6,8 – 7,3 ppm. Die Protonen in 2- und 6-Stellung bilden ein Singulett bei ca. 7,6 ppm.

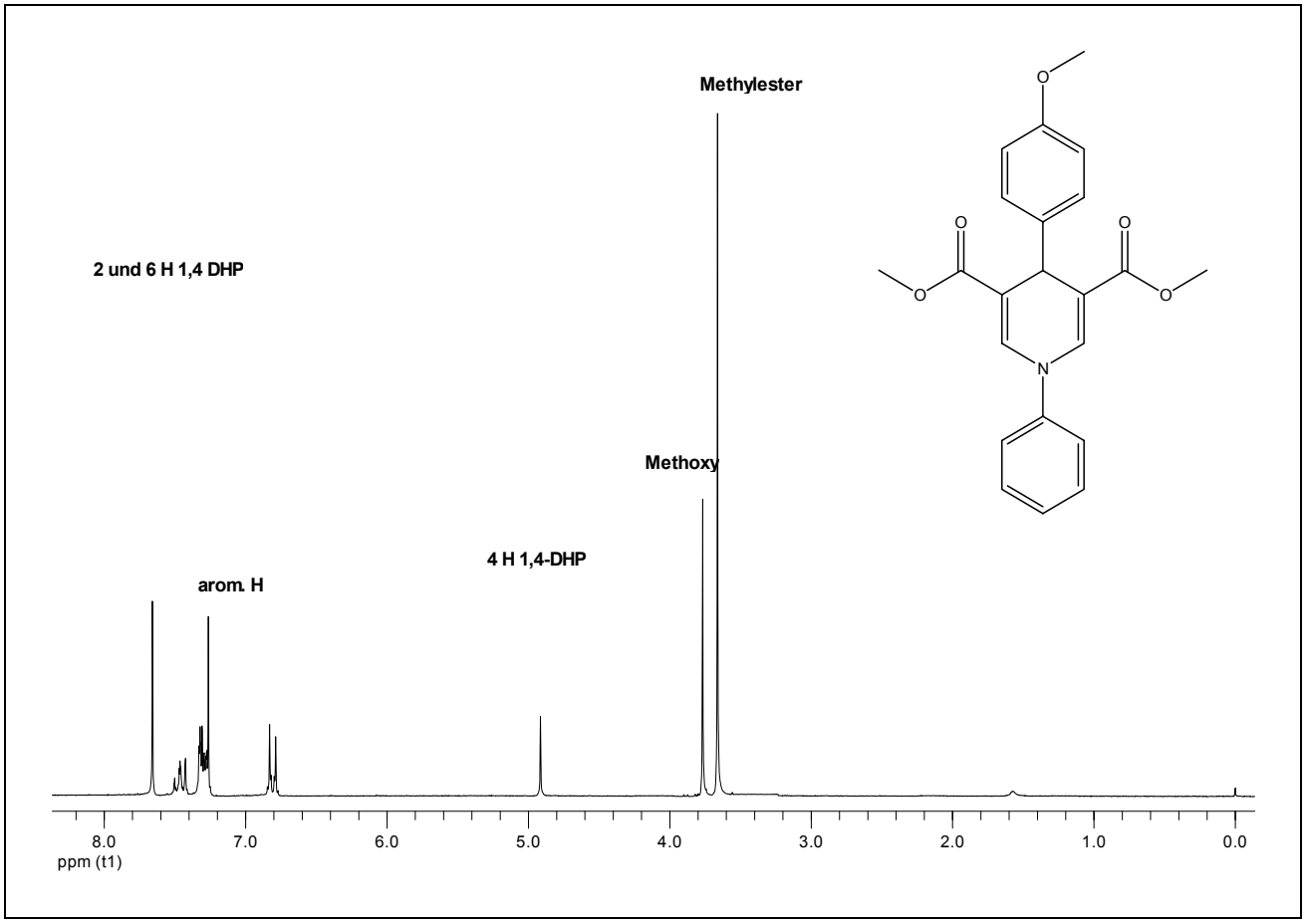


Abbildung 36: ^{1}H-NMR von 59b (gemessen in $CDCl_3$)

3.4.2 Dimerisierung der N-Phenyl-1,4-dihydropyridine und die Identifizierung der Produkte

Zur Dimerisierung wurde die Verbindungen **59a-j** in einer Mischung aus THF und Methanol gelöst und ca. 4 Wochen mit einer Philipps Vitalux®-Lampe, die das Spektrum des Sonnenlichts wiedergibt, bestrahlt. Es fiel ein farbloser Feststoff aus.

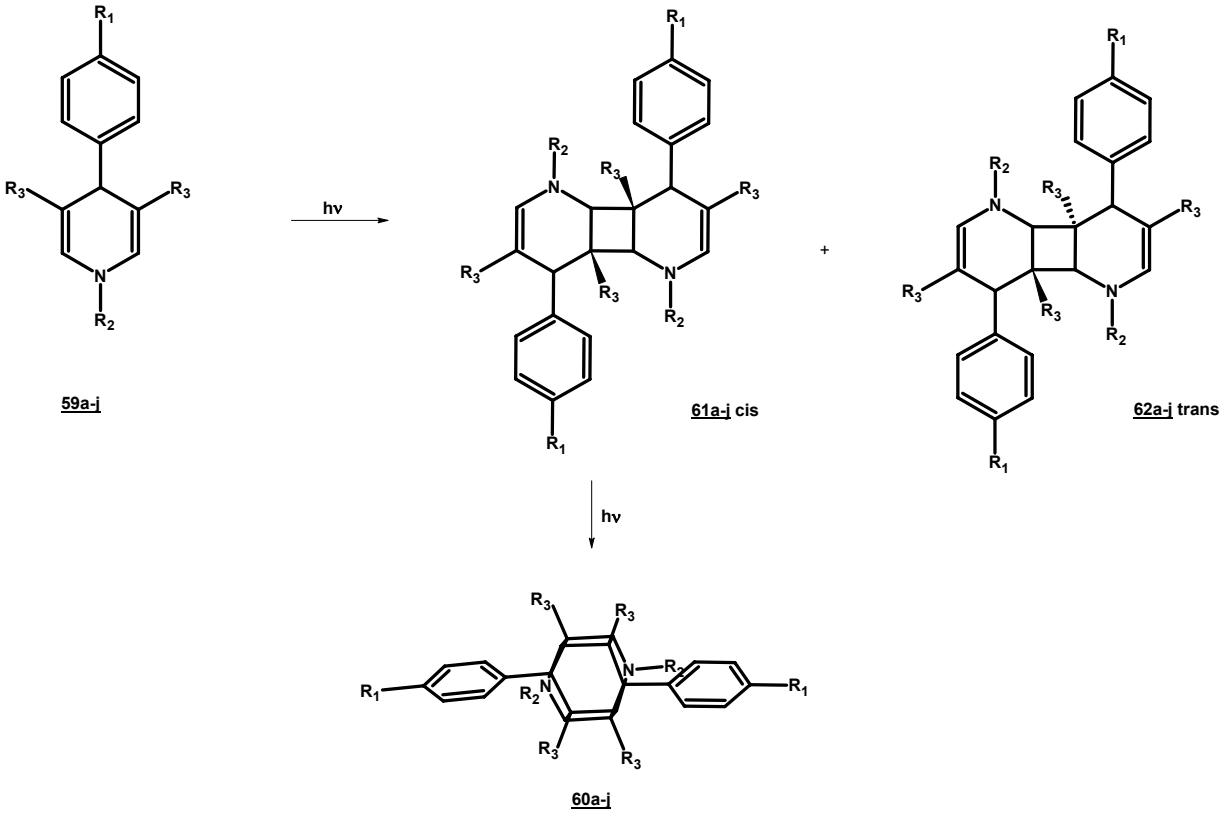


Tabelle 8: Die Substituenten der Verbindungen 59, 60, 61 und 62 (R_3 = $COOCH_3$)

	R_1	R_2		R_1	R_2
a	H	C_6H_5	**f**	H	C_6H_4-OH
b	OCH_3	C_6H_5	**g**	H	C_6H_4-OBzl
c	OH	C_6H_5	**h**	OCH_3	C_6H_4-OCH_3
d	OBzl	C_6H_5	**i**	OH	C_6H_4-OH
e	H	C_6H_4-OCH3	**j**	OBzl	C_6H_4-OBzl

Es können sich bei der Bestrahlung verschiedene Produkte bilden. Zum einen können zwei Doppelbindungen zweier 1,4-DHP-Moleküle miteinander ein Wechselwirkung treten, über eine [2 + 2]-

Cycloaddition bilden sich die „offene“ Dimeren **61a-j** bzw. **62a-j**. Je nachdem ob die beiden Tetrahydropyridinringe „cis“ oder „trans“ zueinander stehen, handelt es sich um die cis-Dimeren **61a-j** bzw. die trans-Dimeren **62a-j**. Innerhalb der cis-Dimeren **61a-j** können die beiden gegenüberliegenden Doppelbindungen eine weitere [2 + 2]-Cycloaddition eingehen und so die Käfig-Dimeren **60a-j** entstehen.

Anhand spektroskopischer Untersuchungen sollte nun geklärt werden, um welches Dimer es sich bei den isolierten Substanzen handelt.

In den FAB-Massenspektren konnte die Dimerisierung durch die Verdoppelung des Molekulargewichts nachgewiesen werden.

Im IR-Spektrum fand sich nur eine Bande für die CO-Streckschwingung der Carbonyl-Funktion der Methylester bei ca. 1730 cm^{-1}. Diese spricht für die Bildung des Käfigdimers **60a-j**. Für die offenen Dimeren **61a-j** und **62a-j** würde man zwei voneinander verschiedene Banden erwarten, da hier zwei Ester an eine Doppelbindung und zwei an eine Einfachbindung gebunden sind.

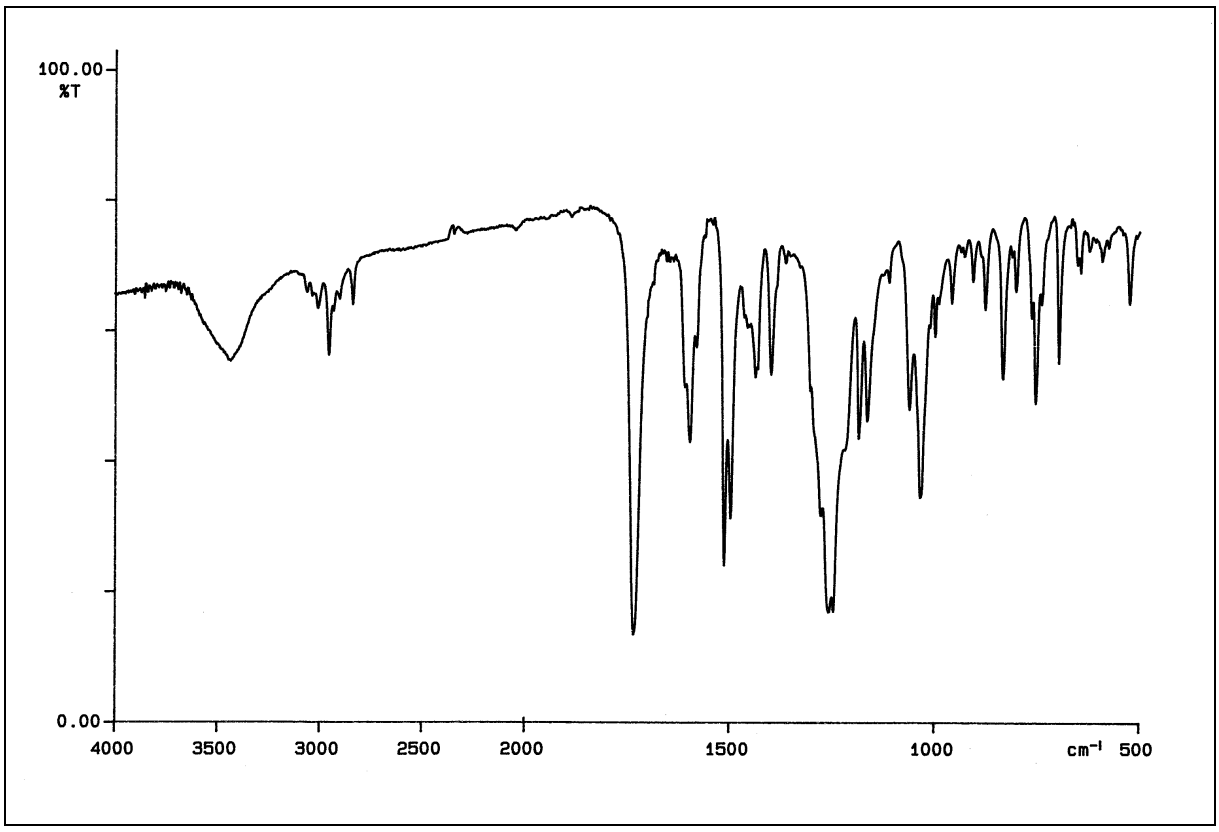


Abbildung 37: IR-Spektrum der Verbindung 60a (1mg Substanz / KBr-Pressling)

Auch im ^{1}H-NMR konnte man die Bildung des Käfigdimers **60a-j** nachweisen. Da sich die Umgebung der Protonen in 2- bzw. 6-Stellung des Piperidinringes gegenüber denen in 2- und 6-Stellung des 1,4-DHP **59a-j** von sp^2 zu sp^3 geändert hat, erschienen die Protonen als Singulett deutlich hochfeldverschoben bei ca. 5,2 ppm gegenüber ca. 7,7 ppm des Monomers. Da man auch hier nur ein Signal findet, sollte es sich um das Käfigdimer **60a-j** handeln. Lägen die offenen Dimeren **61a-j** bzw.

62a-j vor, so würden die Protonen an den Doppelbindungen als eigenes Signal deutlich tieffeldverschoben vorliegen. Auch das Proton in 4-Stellung des Piperidinring erscheint leicht hochfeldverschoben bei 3,98 ppm.

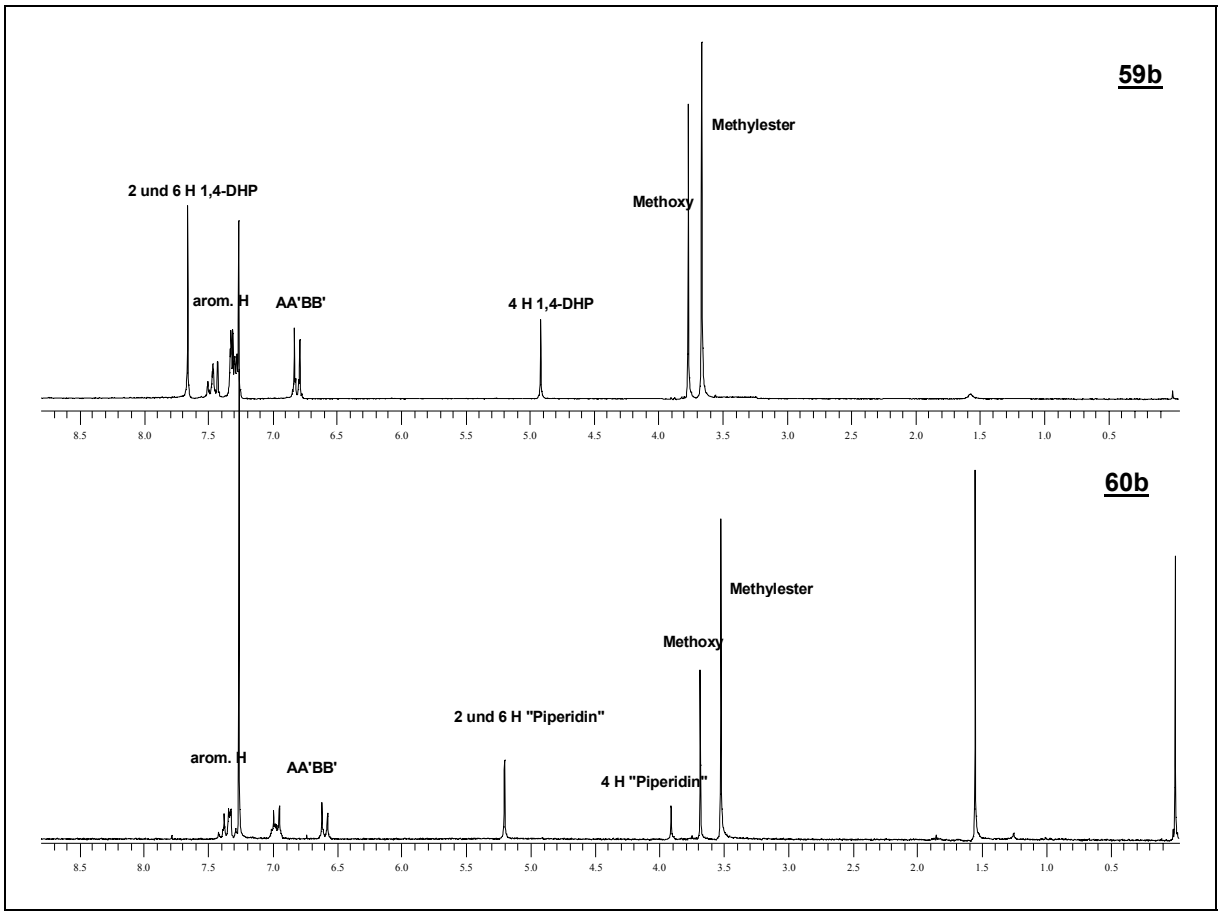
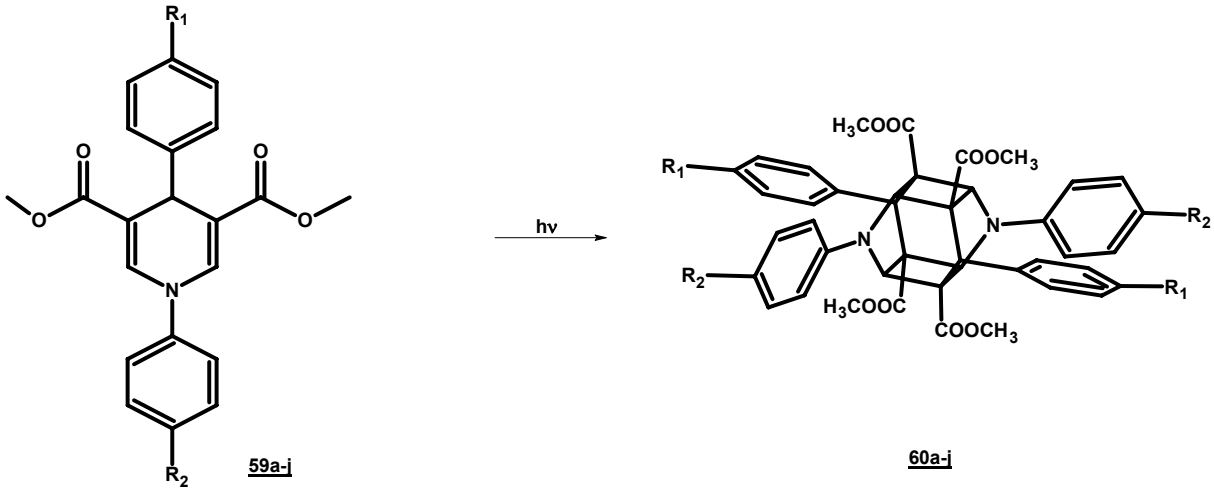


Abbildung 38: Vergleich der ^{1}H-NMR-Spektren von 59b (unten) und 60b (oben) (gemessen in $CDCl_3$)

Aus den spektroskopischen Daten geht also hervor, dass es sich bei den isolierten Produkten um die Käfig-Dimere **60a-j** handelt.



59a-j

60a-j

Neben den isolierten Käfigdimeren konnte über DC-Kontrolle die Bildung einer weiteren Substanz beobachtet werden. Vermutlich handelte es sich um das trans-Dimer, da dieser Fleck auch nach weiterer Bestrahlung der Mutterlauge nicht verschwand. Eine Isolierung der Substanz gelang nicht.

In Anlehnung an die Ergebnisse von Eisner und Hilgeroth wurde angenommen, dass innerhalb der Dimere eine Kopf-Schwanz-Orientierung vorliegt.

3.4.3 Darstellung und Identifizierung der N-Benzyl-1,4-DHP-Derivate

Die monomeren N-Benzyl-1,4-DHP-Derivate werden über eine Hantzsche Eintopfsynthese aus den entsprechenden Benzaldehyd-Derivaten, Methylpropiolat und den entsprechend substituierten Benzylamin-Derivaten dargestellt.

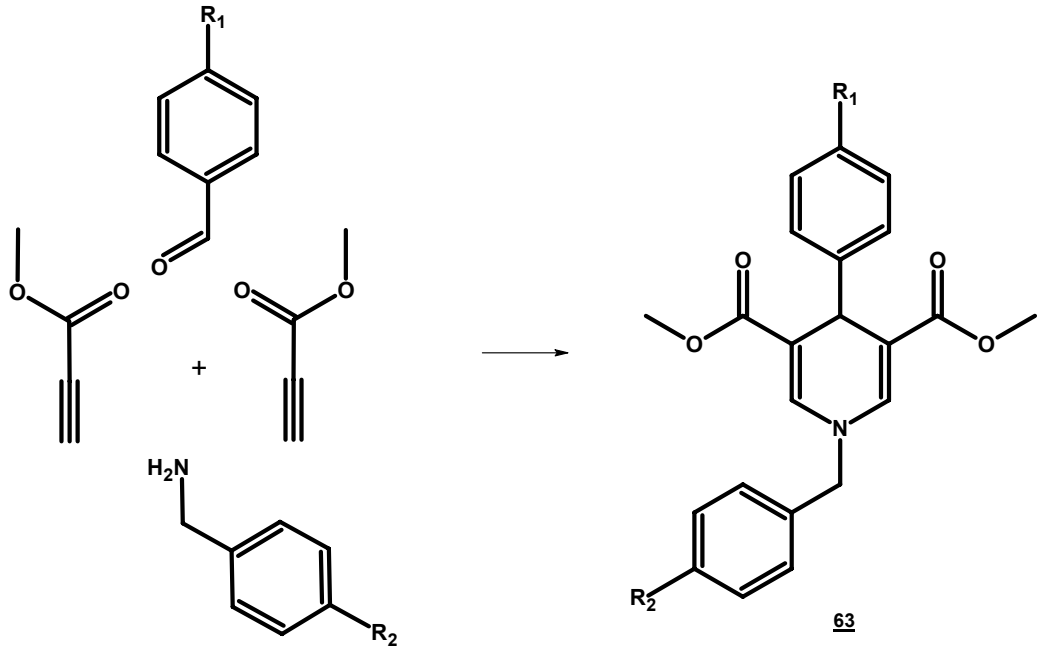


Tabelle 9: Substituenten der Verbindungen 63a-f

	R_1	R_2		R_1	R_2
63a	H	H	**63d**	OBzl	H
63b	OCH_3	H	**63e**	H	OCH_3
63c	OH	H	**63f**	OCH_3	OCH_3

Im IR-Spektrum konnten die Carbonyl-Funktionen durch die Banden bei ca. 1730 cm^{-1} identifiziert werden.

In den ^{1}H-NMR-Spektren kann die 1,4-DHP-Bildung durch die beiden Protonen in 2- und 6-Stellung

des DHP-Rings, die als Singulett bei einer chemischen Verschiebung von ca. 7,3 ppm erscheinen, nachgewiesen werden. Das Proton in 4-Stellung bildet ein Singulett bei ca. 5 ppm. Die Protonen der 4-substitierten Aromaten bilden ein AA'BB'-System im Bereich zwischen 6,60 und 7,50 ppm.

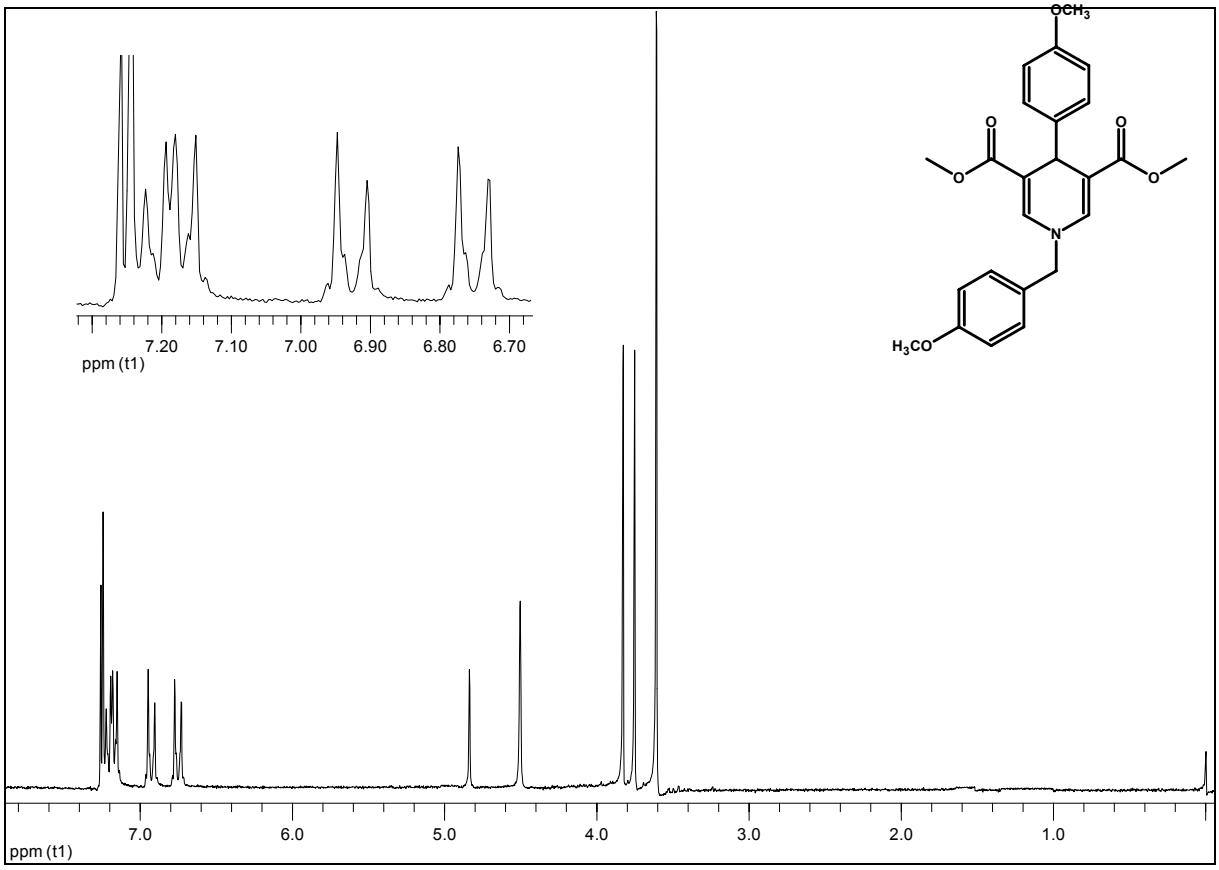
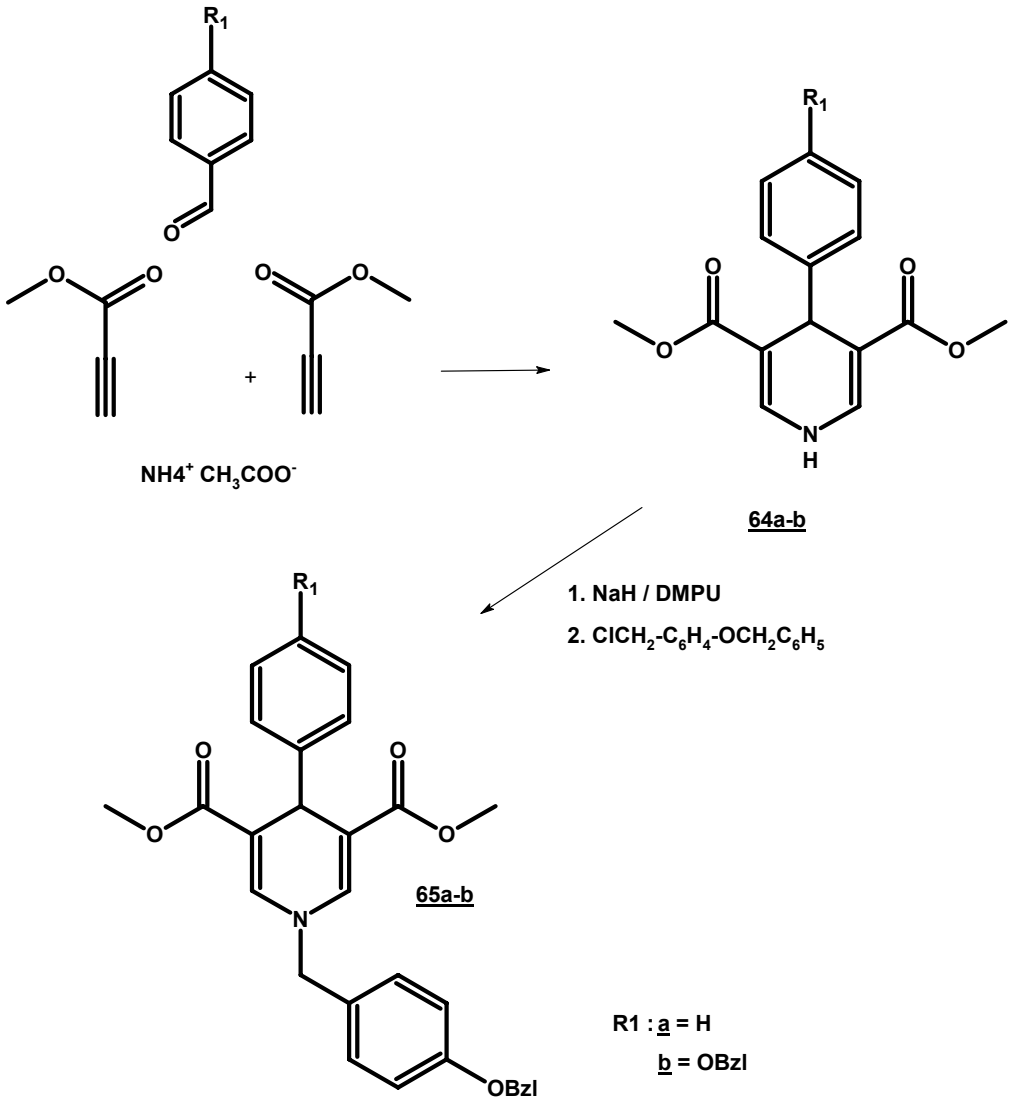


Abbildung 39: ^{1}H-NMR-Spektrum von 63f (gemessen in $CDCl_3$)

3.4.4 Darstellung der N-(4-benzyloxy)-benzyl-1,4-DHP-Derivate

Da 4-Benzyloxy-Benzylamin nicht kommerziell erhältlich war, wurden die N-(4-Benzyloxy)-Benzyl-1,4-DHP-Derivate über die N-unsubstituierten 1,4-DHP-Derivate durch Reaktion mit 4-Benzyloxy-benzylchlorid in Gegenwart von Natriumhydrid dargestellt.



Im IR-Spektrum erscheint die CO-Schwingung Carbonyl-Funktion der Methylester bei 1711 cm^{-1}.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum findet man die Signale der Protonen der Methylester bei 3,6 ppm. Die N-Methylen-Protonen erscheinen bei 4,5 ppm. Die Bildung des DHP-Rings konnte durch die Signale der Protonen in 2- und 6-Stellung bei 7,4 ppm und das Signal des Protons in 4-Stellung bei 4,9 ppm belegt werden. Die Protonen der 4-substituierten Aromaten erscheinen als AA'BB'-System im Bereich von 6,9 – 7,2 ppm. Die Benzyloxy-Substituenten kann man durch die O-Methylen Protonen-Signale bei 5,1 ppm belegen.

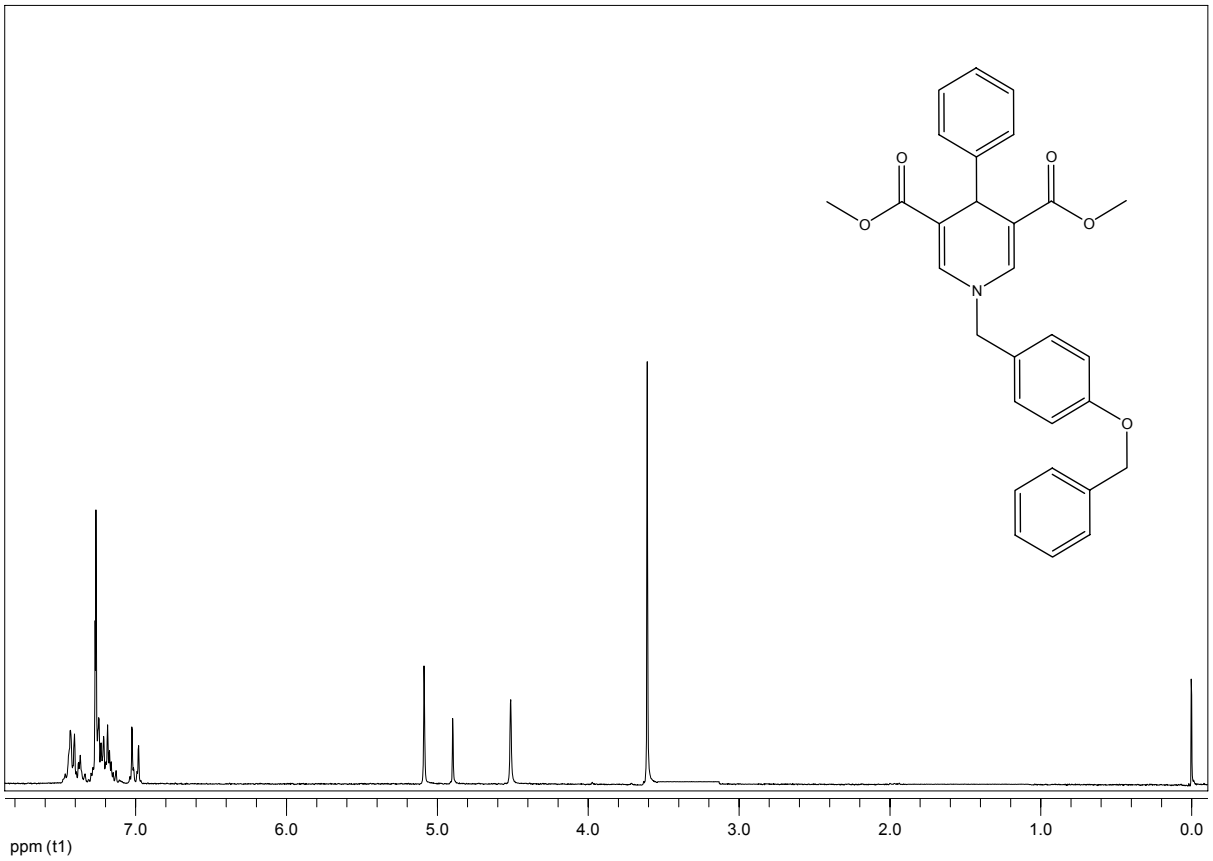
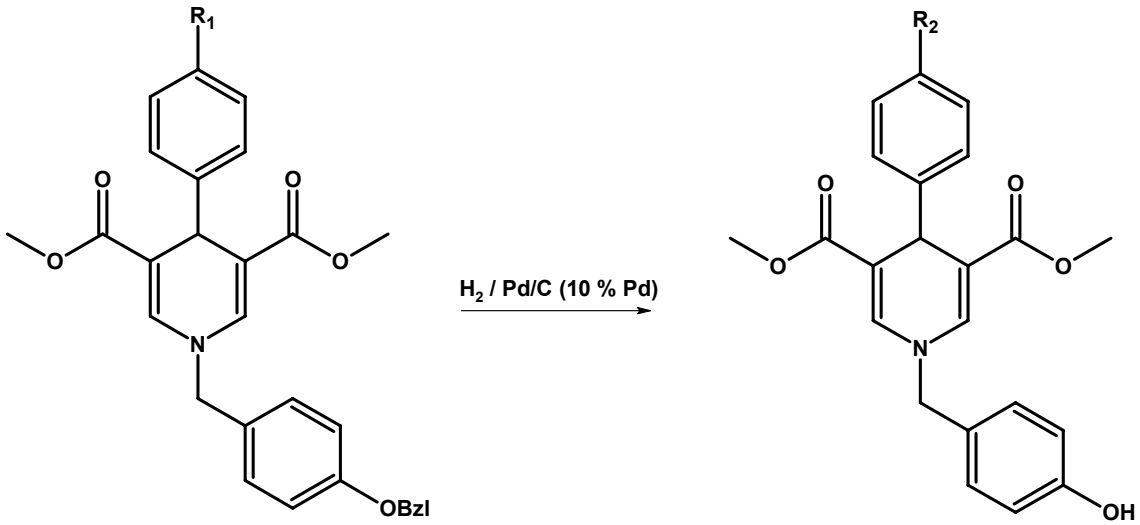


Abbildung 40: ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung 65a (gemessen in $CDCl_3$)

3.4.5 Darstellung der N-(4-Hydroxy-benzyl)-substituierten 1,4-DHP-Carbonsäuremethylester

Die N-(4-Hydroxy)-benzyl-substituierten 1,4-DHP-Derivate wurden durch Hydrierung der entsprechenden 4-Benzyloxy-Derivate mit Wasserstoff und Palladium auf Aktivkohle (10 % Palladium) als Katalysator dargestellt. Dabei wurden nur die O-Benzylgruppen abgespalten. Die N-Benzyl-strukturen wurden nicht angegriffen. Auch die Reduktion zu Tetrahydropyridin-Strukturen wurde nicht beobachtet.



65a-b

R_1: a = H
b = OBzl

66a-b

R2: a = H
b = OH

Abbildung 41: Hydrierung der Benzyloxybenzyl-Derivate 65a-b zu den Hydroxybenzyl-Derivaten 66a-b

Neben den CO-Schwingungen der Carbonyl-Funktionen der Methylester bei 1703 cm^{-1} findet man die Banden der Hydroxyl-Gruppen im IR-Spektrum bei 3310 cm^{-1}.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheinen die Signale der Protonen der Hydroxyl-Gruppen (austauschbar durch D_2O) bei etwa 9,5 ppm.

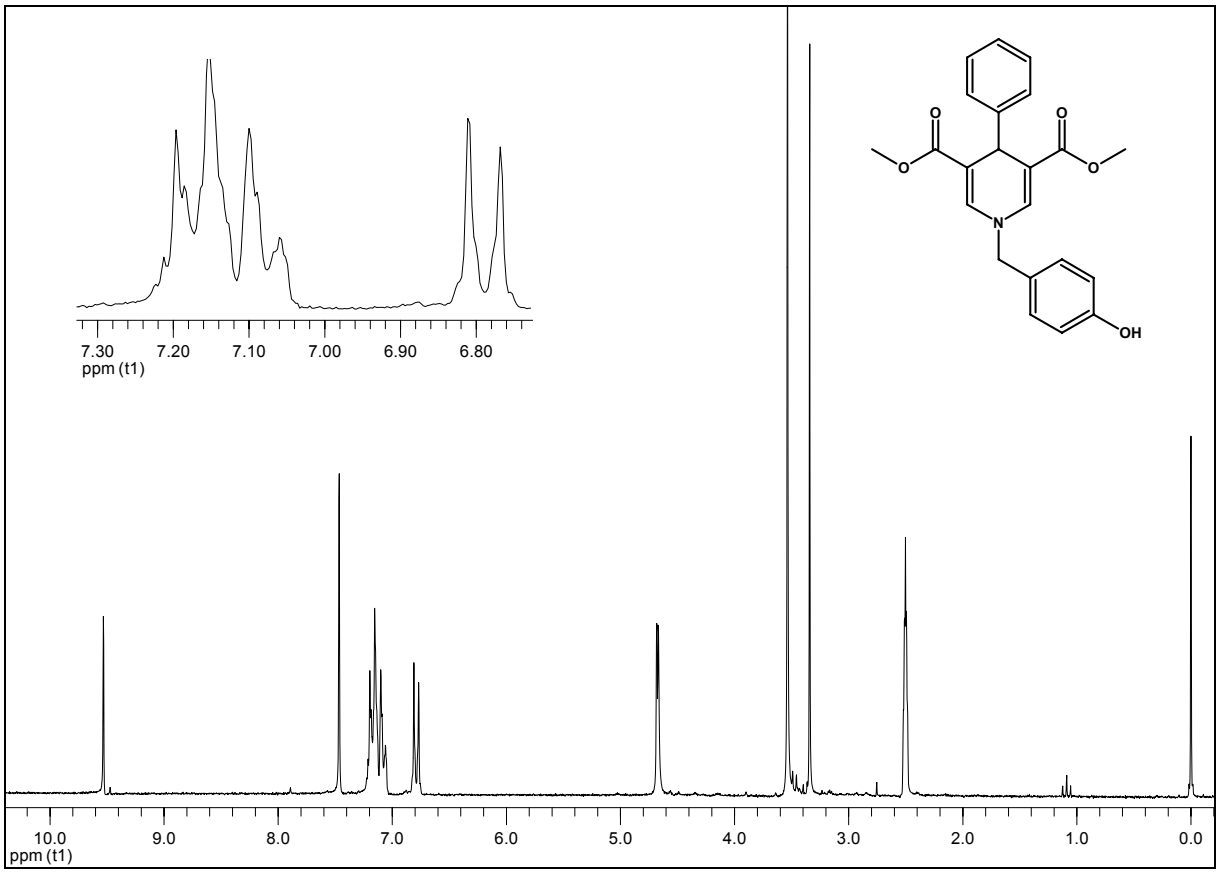
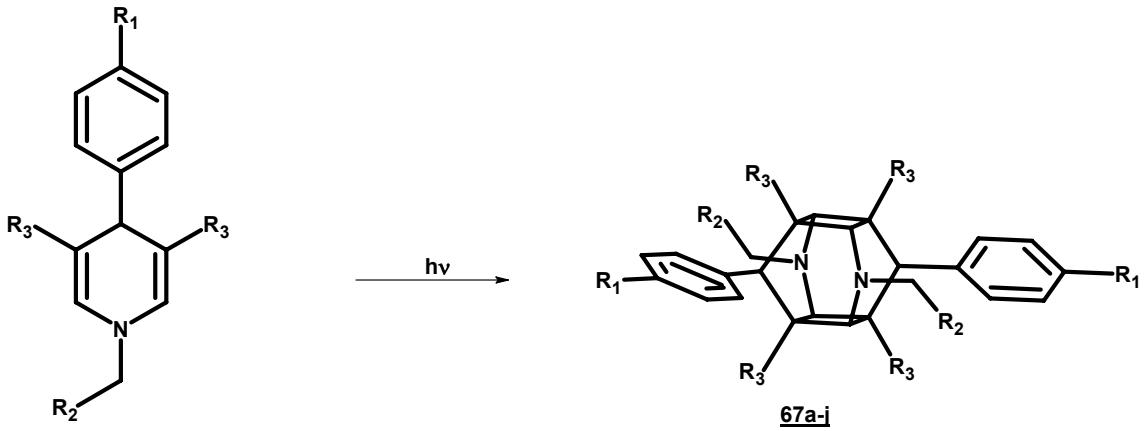


Abbildung 42: ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung 66a (gemessen in DMSO-d6)

3.4.6 Dimerisierungsreaktionen der N-Benzyl-1,4-DHP-Derivate

Die N-Benzyl-1,4-DHP-Derivate wurden in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol (1:1) gelöst und mit einer Philips Vitalux®-Lampe über einen Zeitraum von 4 Wochen bestrahlt. Es kristallisierten farblose Kristalle aus, die als die Käfigdimere **67a-j** identifiziert wurden.



63 a-e
65 a-b
66 a-b

67a-j

Tabelle 10: Die Substituenten der Käfig-Dimere 67a-j (R_3 = $COOCH_3$)

	R_1	R_2		R_1	R_2
67a	H	C_6H_5	67f	H	C_6H_4-OH
67b	OCH_3	C_6H_5	67g	H	C_6H_4-OBzl
67c	OH	C_6H_5	67h	OCH_3	C_6H_4-OCH_3
67d	OBzl	C_6H_5	67i	OH	C_6H_4-OH
67e	H	C_6H_4-OCH_3	67j	OBzl	C_6H_4-OBzl

Die Käfig-Dimer-Bildung kann im IR-Spektrum an einer einzigen Carbonyl-Bande bei ca. 1730 cm^{-1} belegt werden. Gegenüber den Monomeren **63a-e**, **65a-b** und **66a-b** verschiebt sich die Bande um ca. 20 cm^{-1}.

In den ^{1}H-NMR-Spektren kann die Bildung des Dimers an der Verschiebung des Singuletts der Protonen in 2- und 6-Stellung der Piperidin-Ringe erkannt werden. Gegenüber den Protonen in 2- und 6-Stellung des DHP-Rings im Monomer ist das Signal um ca. 2 ppm hochfeldverschoben. Da nur ein einzelnes Signal erscheint, kann auf die Käfig-Dimer-Bildung geschlossen werden.

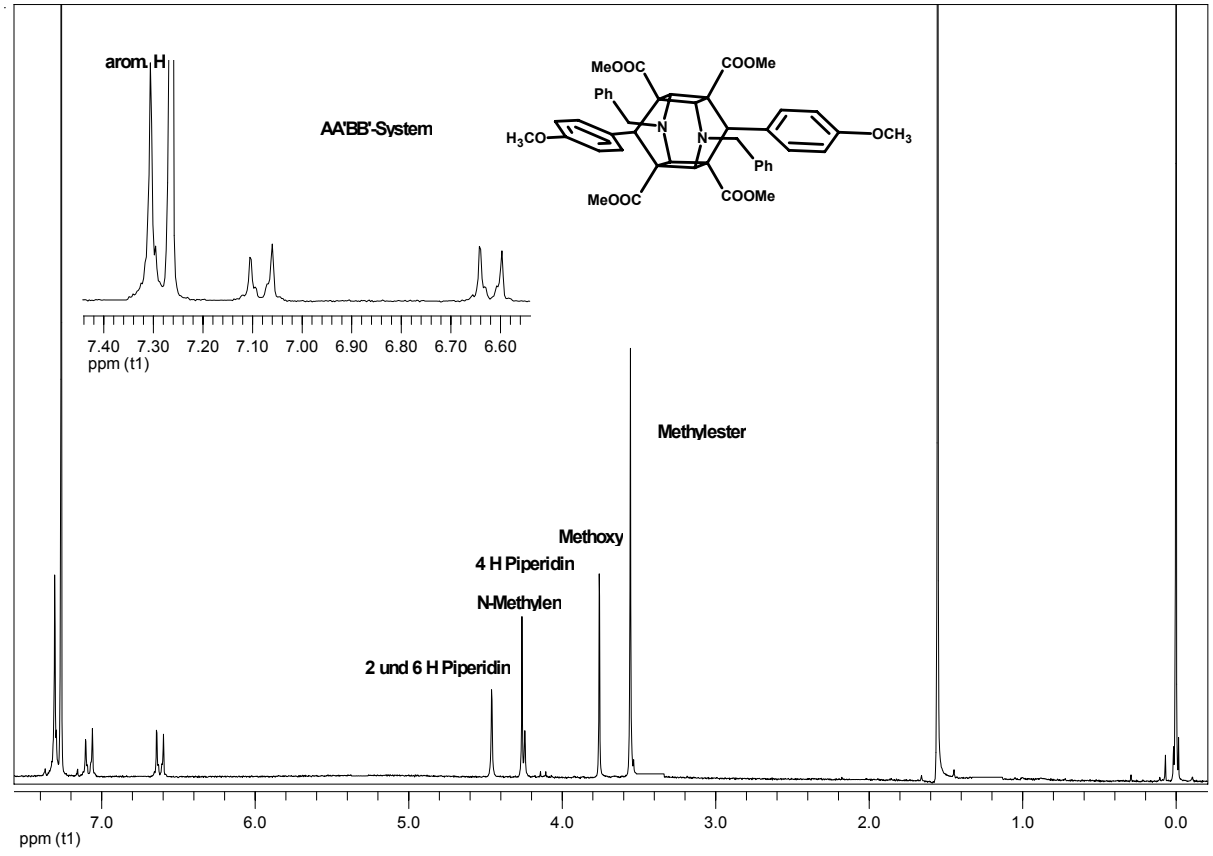
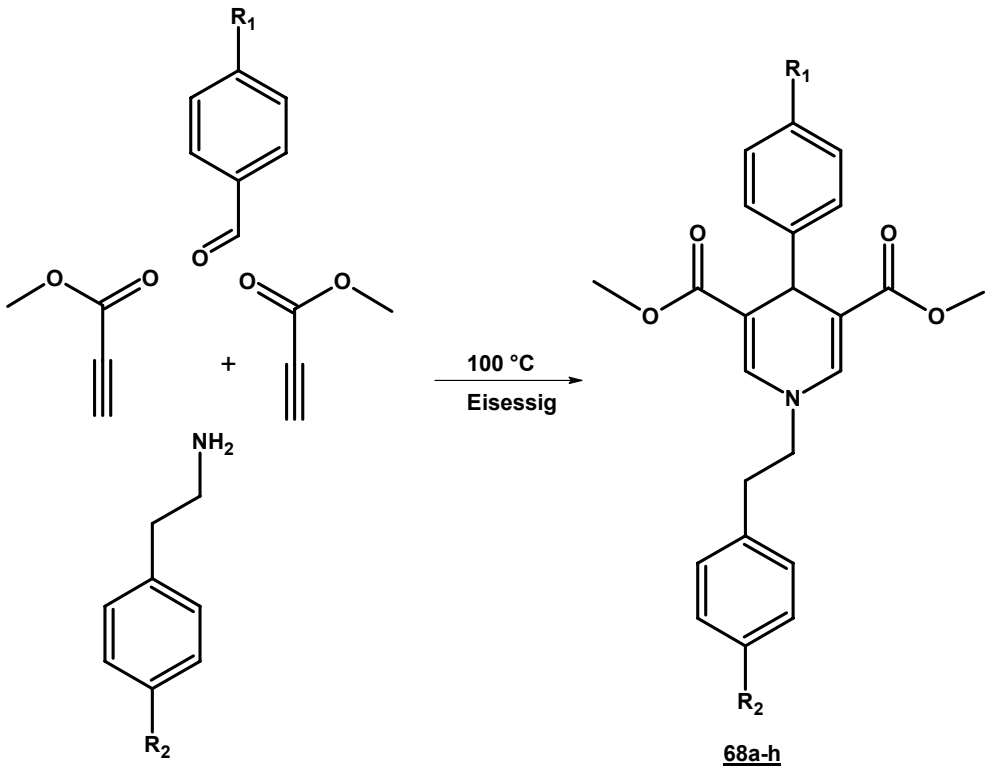


Abbildung 43: ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung 67b (gemessen in $CDCl_3$)

3.4.7 Darstellung und Identifizierung der N-Phenethyl-1,4-DHP-Derivate

Die N-Phenethyl-1,4-DHP-Derivate wurden nach Art einer Hantzschen Eintopf-Synthese aus den entsprechend substituierten Benzaldehyd-Derivaten, Propiolsäuremethylester und den entsprechend substituierten Phenethylaminen dargestellt.



68a-h

Tabelle 11: Die Substituenten der Verbindung 68a-h

	R_1	R_2		R_1	R_2
68a	H	H	**68e**	H	OCH_3
68b	OCH_3	H	**68f**	H	OH
68c	OH	H	**68g**	OCH_3	OCH_3
68d	OBzl	H	**68h**	OH	OH

Im IR-Spektrum erscheint die CO-Bande der Carbonylfunktionen der Methylester bei ca. 1700 cm^{-1}.

Die 1,4-DHP-Bildung kann im ^{1}H-NMR-Spektrum durch das Singulett der Protonen in 2- und 6-Stellung des DHP-Rings bei ca. 7,2 ppm nachgewiesen werden. Das Proton in 4-Stellung des DHP-Rings erscheint als Singulett bi 4,9 ppm. Die Protonen der N-Methylen-Gruppe und der benachbarten Methylen-Gruppe bilden jeweils ein Triplett bei 3,7 ppm (N-CH_2) und 3,0 ppm.

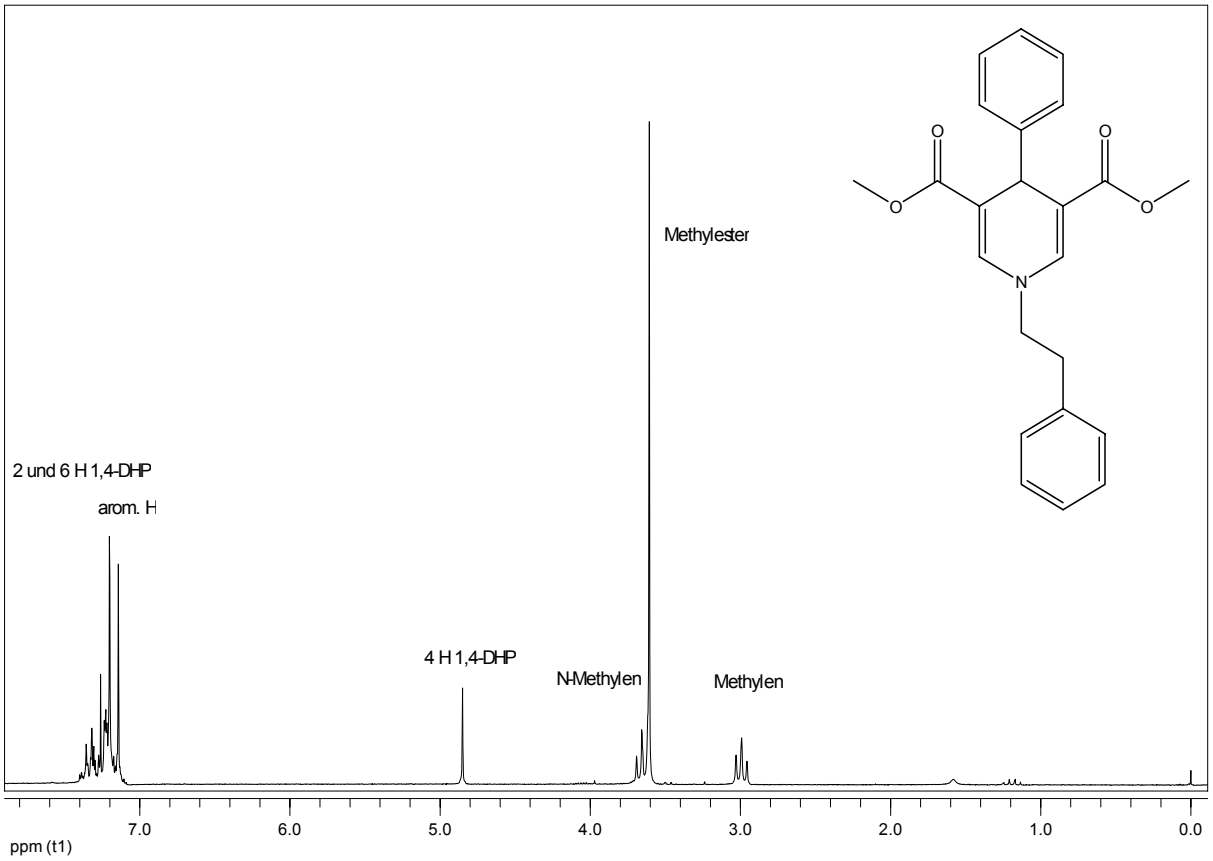
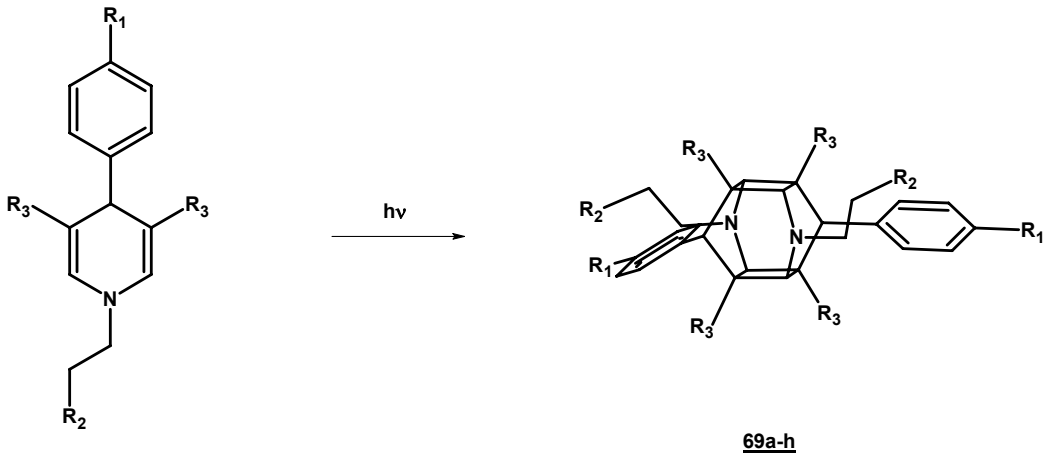


Abbildung 44: ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung 68a (gemessen in $CDCl_3$)

3.4.8 Dimerisierung der N-Phenethyl-1,4-DHP-Derivate

Die N-Phenethyl-1,4-DHP-Derivate wurden in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol (1:1) gelöst und 4 Wochen unter einer Philips Vitalux®-Lampe bestrahlt. Es kristallisierte ein farbloser Feststoff aus, der als das Käfig-Dimer **69a-h** identifiziert werden konnte.



68a-h

69a-h

Tabelle 12: Die Substituenten der Verbindungen 69a-h

	R_1	R_2		R_1	R_2
69a	H	C_6H_5	**69e**	H	C_6H_4-OCH_3
69b	OCH_3	C_6H_5	**69f**	H	C_6H_4-OH
69c	OH	C_6H_5	**69g**	OCH_3	C_6H_4-OCH_3
69d	OBzl	C_6H_5	**69h**	OH	C_6H_4-OH

Die Dimerisierung konnte im FAB-Massenspektrum durch die Verdoppelung des Molekulargewichts belegt werden.

Im IR-Spektrum konnte nur eine Bande der Carbonyl-Funktionen bei ca. 1730 cm^{-1} gefunden werden.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum konnte die Käfig-Dimer-Bildung anhand der Hochfeld-Verschiebung der Protonen in 2- und 6-Stellung der Piperidin-Ringe nachgewiesen werden. Sie bilden ein Singulett bei ca. 4, 3 ppm und sind gegenüber den Protonen in 2- und 6-Stellung des DHP-Rings des Monomers um ca. 2 ppm verschoben. Das Proton in 4-Stellung des Piperidins erscheint bei etwa 4 ppm. Die Protonen der N-Ethylen-Gruppe erscheinen durch Kopplung der benachbarten Methylen-Gruppen als zwei Tripletts bei 3,5 ppm (N-CH_2) und 2,9 ppm.

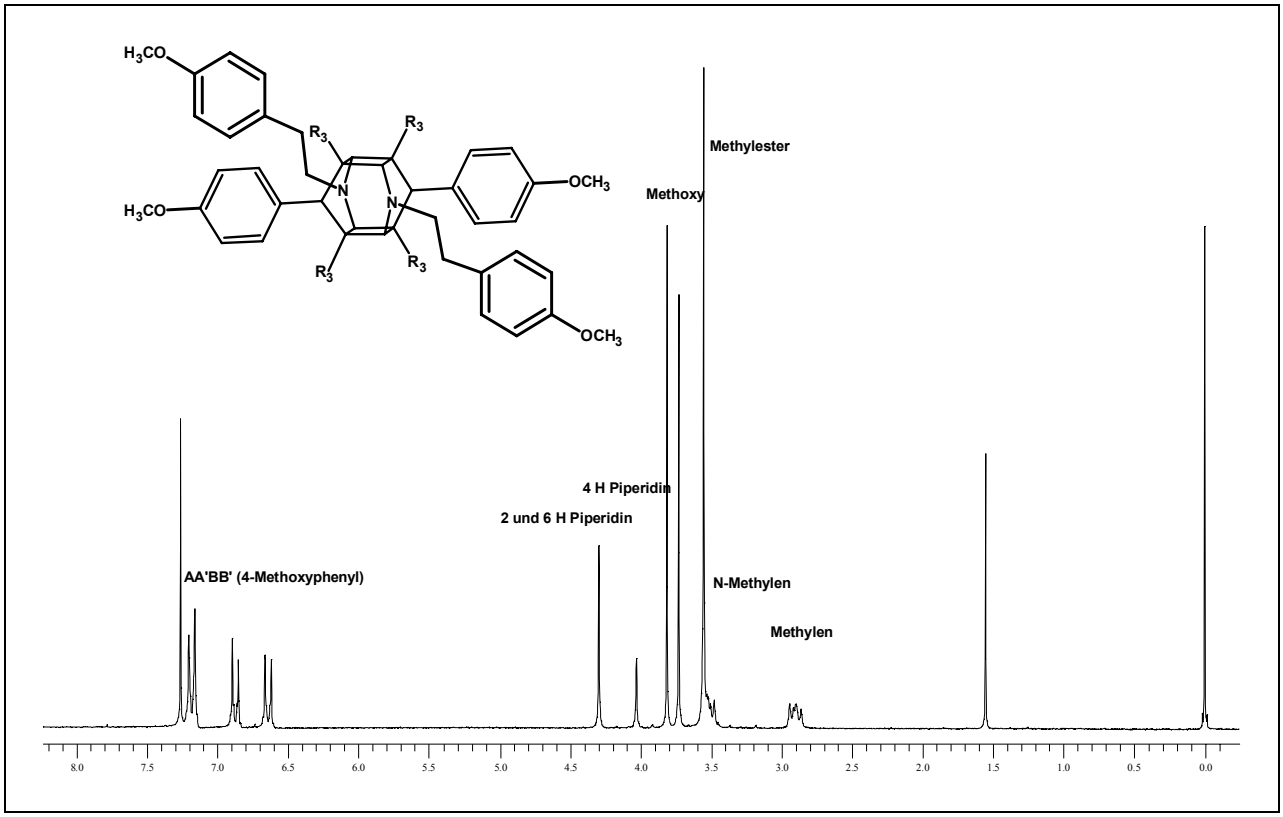


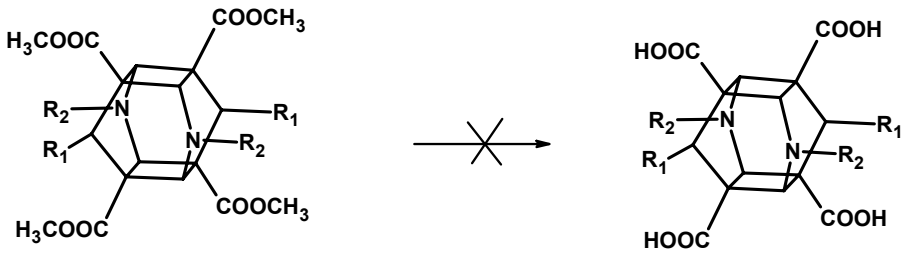
Abbildung 45: ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung 69h (gemessen in $CDCl_3$)

3.5 Dimerisierungsreaktionen von 1,4-DHP-Carbonsäuren

3.5.1 Versuche zur Derivatisierung der Käfig-Dimere

Als potentielle Hemmstoffe der HIV-Protease sollten die Seitenketten der Käfig-Dimere Gruppen besitzen, die Wasserstoffbrückenbindungen mit den Aminosäuren des aktiven Zentrums der HIV-Protease eingehen können. Deswegen schien es sinnvoll, die Methylester zu den freien Säuren zu hydrolisieren.

In dieser Absicht wurde versucht die Käfigdimere **60a-j**, **67a-j** und **69a-h** mit Kaliumhydroxid-Lösung zu verseifen[58]. Trotz Variation der Versuchsbedingungen bezüglich Temperatur und Reaktionsdauer konnte dünnschichtchromatographisch keine Umsetzung beobachtet werden.



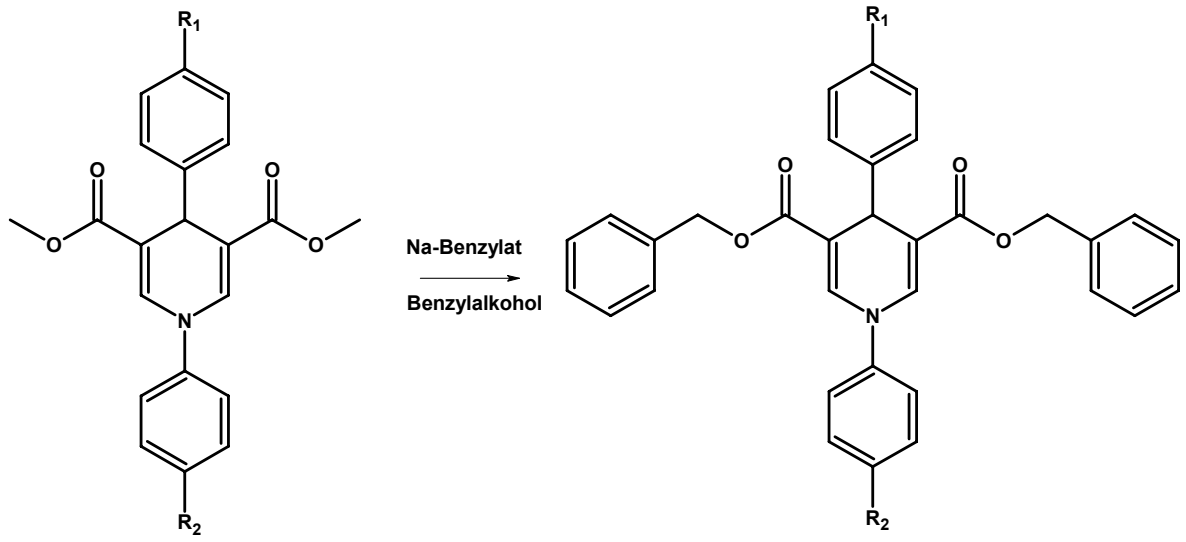
Um die dimeren Carbonsäure-Derivate darzustellen, wurden die monomeren 1,4-DHP-Carbonsäuren synthetisiert. Diese sollten durch Bestrahlung zu den entsprechenden Käfigdimeren umgesetzt werden.

[58] Organikum, S.418,Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1990.

3.5.2 Darstellung der N-Phenyl-1,4-DHP-carbonsäuren

3.5.2.1 Darstellung der N-Phenyl-1,4-DHP-benzylester

Die N-Phenyl-1,4-DHP-methylester **59a-j** wurden mit Hilfe von Natriumbenzylat in Benzylalkohol zu den entsprechenden Benzylestern **70a-j** umgeestert. Die Umsetzungen verliefen quasi quantitativ innerhalb weniger Stunden.



59a-b,d-e,g-h,j **70a-g**

Tabelle 13: Die Substituenten der Verbindung 70a-g

	R_1	R_2		R_1	R_2
70a	H	H	**70e**	H	OBzl
70b	OCH_3	H	**70f**	OCH_3	OCH_3
70c	OBzl	H	**70g**	OBzl	OBzl
70d	H	OCH_3			

Im IR-Spektrum erscheinen die Schwingungen der Carbonyl-Funktionen bei 1700 cm^{-1}.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum konnte die Umesterung durch das Verschwinden des Signals der Protonen des Methylesters belegt werden. Die O-Methylen-Gruppen der Benzylester erscheinen als AB-System bei 5,24 ppm. Vermutlich ist die freie Drehbarkeit durch den großen Phenyl-Substituenten eingeschränkt, so dass die beiden Protonen nicht mehr magnetisch äquivalent sind und eine geminale Kopplung auftritt. Die Kopplungskonstante beträgt 12,3 Hz. Die aromatischen Protonen der beiden Benzylester

erscheinen als Multiplett zwischen 7,1 und 7,6 ppm.

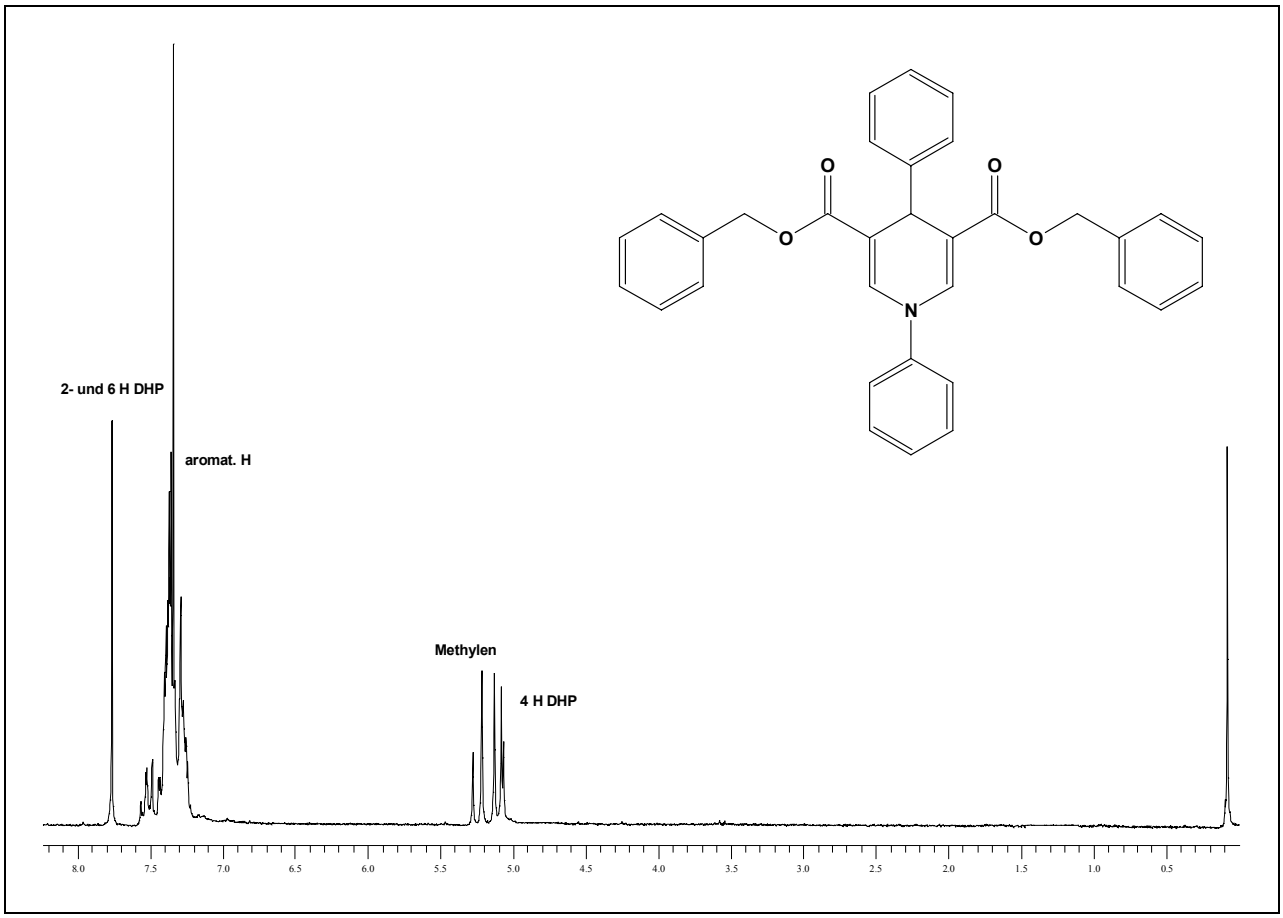
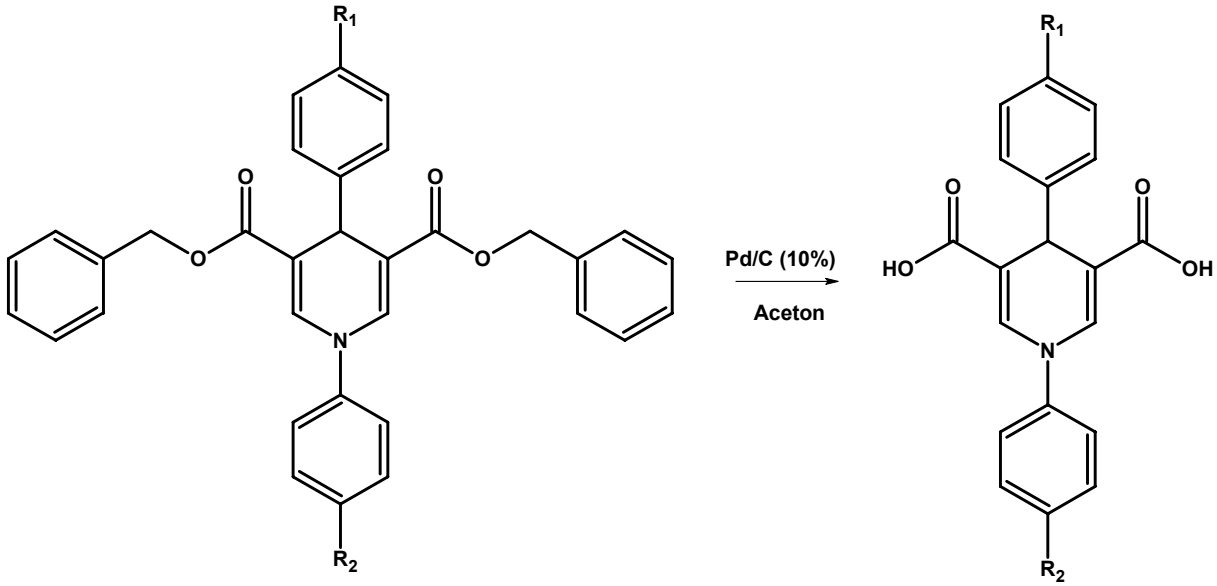


Abbildung 46: ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung 70a (gemessen in $CDCl_3$)

3.5.2.2 Darstellung der N-Phenyl-1,4-DHP-carbonsäure-Derivate

Die 1,4-DHP-Benzylester **70a-j** wurden in Aceton mit Wasserstoff mit Palladium auf Aktivkohle (10 % Palladium) bei Normaldruck und Raumtemperatur zu den entsprechenden 1,4-DHP-Carbonsäuren **71a-j** umgesetzt. Die Umsetzung verlief innerhalb weniger Stunden nahezu quantitativ.



70a-g **71a-g**

Tabelle 14: Die Substituenten der Verbindungen 71a-j

	R_1	R_2		R_1	R_2
71a	H	H	**71e**	H	OH
71b	OCH_3	H	**71f**	OCH_3	OCH_3
71c	OH	H	**71g**	OH	OH
71d	H	OCH_3			

Im IR-Spektrum kann neben der Carbonyl-Bande bei 1680 cm^{-1} die Säurebildung durch das Auftreten der OH-Bande bei 3030 cm^{-1} belegt werden.

Das ^{1}H-NMR belegt die Carbonsäurebildung durch das Auftreten des Signals der Protonen der OH-Gruppen (austauschbar durch D_2O) bei etwa 12,1 ppm. Die Signale der Benzylester sind verschwunden.

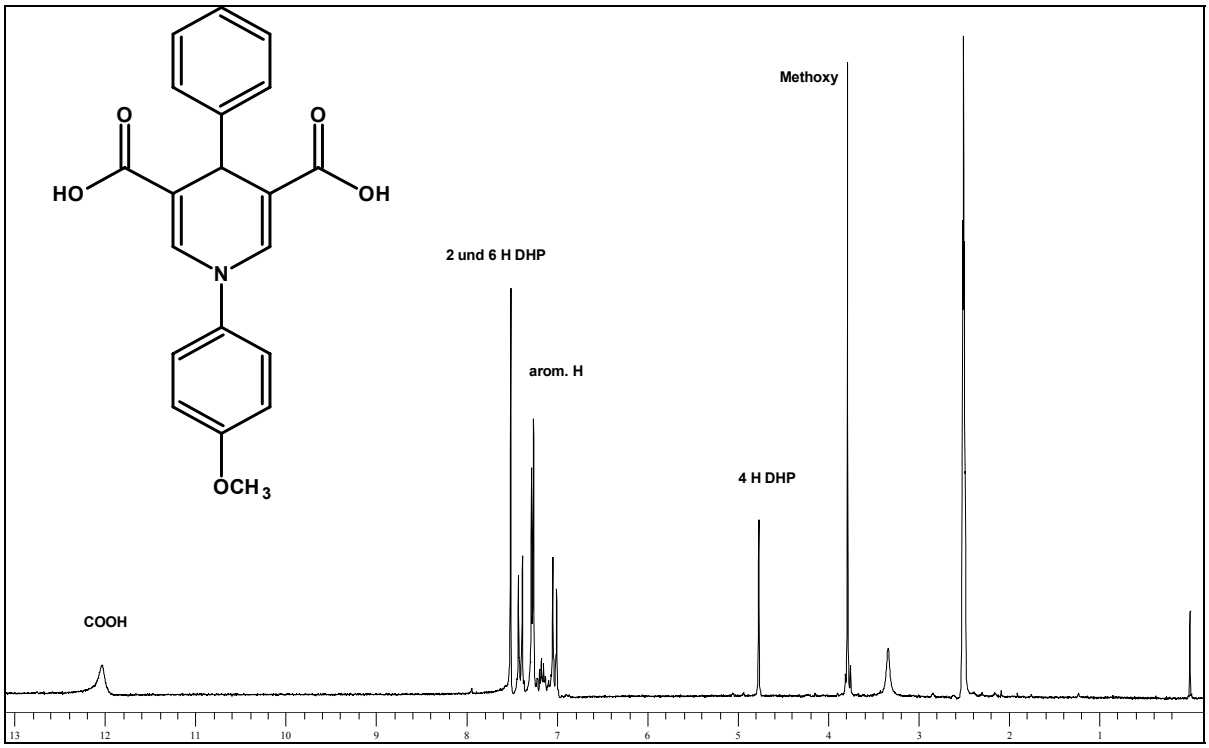


Abbildung 47: ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung 71d (gemessen in DMSO-d6)

3.5.3 Darstellung der N-Benzyl-1,4-DHP-carbonsäuren-Derivate

Die N-Benzyl-1,4-DHP-carbonsäure-Derivate **73a-j** werden über die N-Benzyl-1,4-DHP-Benzylester **72a-j** aus den entsprechenden N-Benzyl-1,4-DHP-methylestern **63a-f**, **65a-b** und **66a-b** dargestellt. Dazu wurden die Methylester mit Natriumbenzylat in Benzylalkohol zu Benzylestern umgeestert. Diese wurden dann in einer Wasserstoffatmosphäre bei Normaldruck und Raumtemperatur zu den Carbonsäure-Derivaten hydriert.

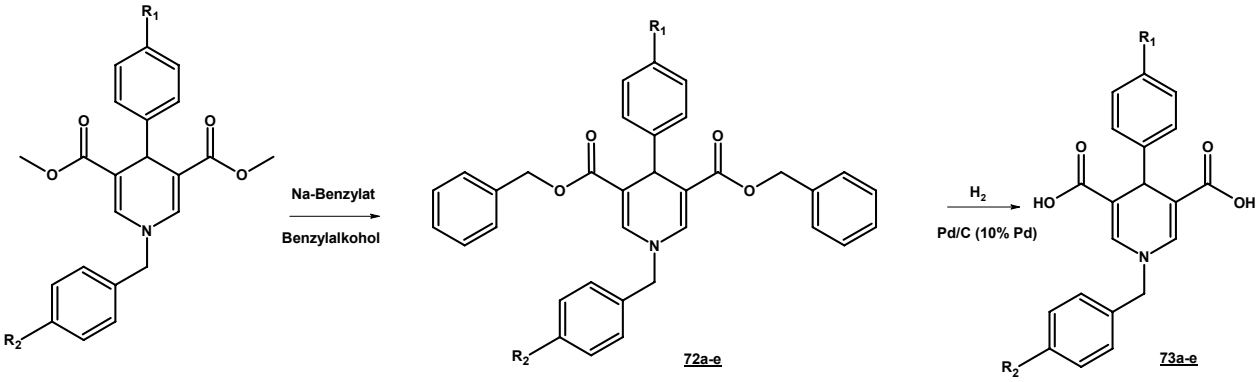


Tabelle 15: Die Substituenten der Verbindungen 72a-j und 73a-j

	R_1	R_2		R_1	R_2
72/73a	H	H	**73c**	OH	H
72/73b	OCH_3	H	**72/73d**	H	OCH_3
72c	OBzl	H	**72/73e**	OCH_3	OCH_3

Die Carbonsäurestrukturen konnten im IR-Spektrum an Hand der Banden der Carbonyl-Funktionen bei ca. 1680 cm^{-1} und der Hydroxyl-Gruppen bei etwa 3030 cm^{-1} belegt werden.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum kann man die Signale der Hydroxyl-Gruppen der Carbonsäuren bei ca. 12 ppm (austauschbar durch D_2O) finden.

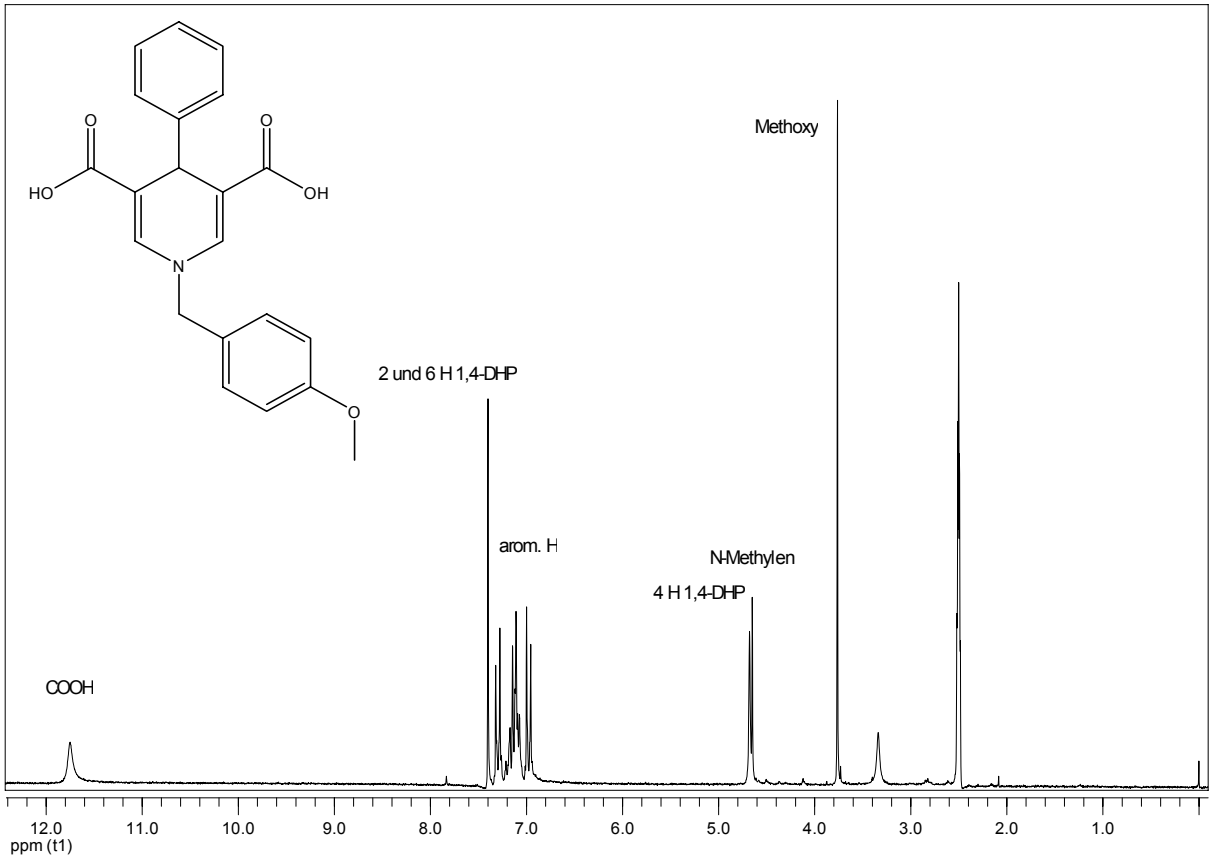
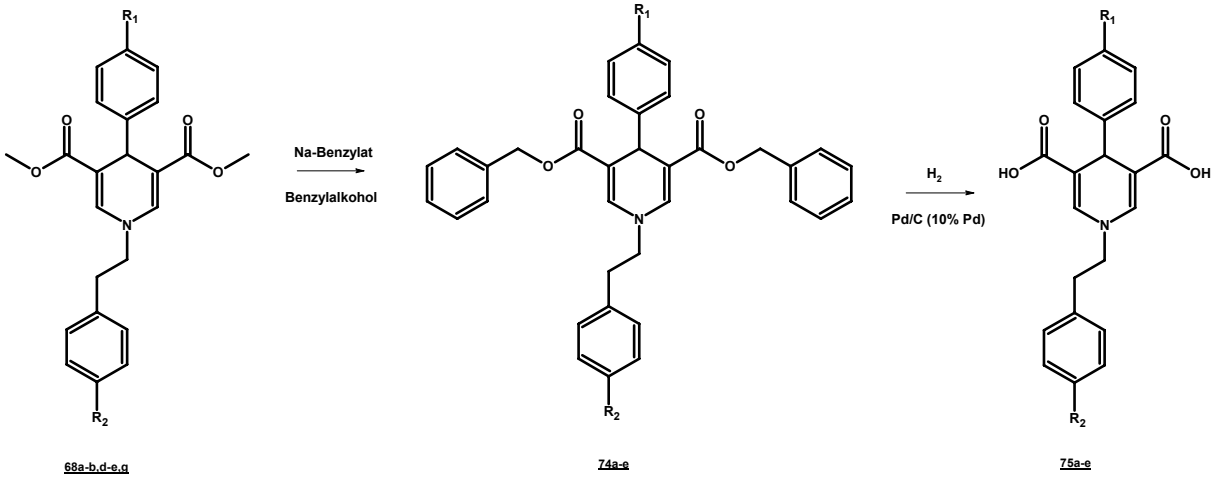


Abbildung 48: ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung 73d (gemessen in DMSO-d6)

3.5.4 Darstellung der N-Phenethyl-1,4-DHP-carbonsäuren

Die N-Phenethyl-1,4-DHP-carbonsäure-Derivate **74a-h** wurden aus den Methylestern **68a-h** über die entsprechenden Benzylester **73a-h** durch Hydrierung mit Wasserstoff bei Normaldruck und Raumtemperatur mit Palladium auf Aktivkohle (10 % Palladium) dargestellt. Die Umsetzung verlief innerhalb weniger Stunden nahezu quantitativ.



68a-b,d-e,g 74a-e 75a-e

Tabelle 16: Substituenten der Verbindungen 74a-h und 75a-h

	R_1	R_2		R_1	R_2
74/75a	H	H	**75c**	OH	H
74/75b	OCH_3	H	**74/75d**	H	OCH_3
74c	OBzl	H	**74/75e**	OCH_3	OCH_3

Die Bildung der Carbonsäuren kann im IR-Spektrum durch die Carbonyl-Banden bei 1680 cm^{-1} und die Hydroxyl-Banden bei 3030 cm^{-1} belegt werden.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheinen die Signale der Protonen der Carbonsäuren bei ca. 12 ppm (austauschbar durch D_2O).

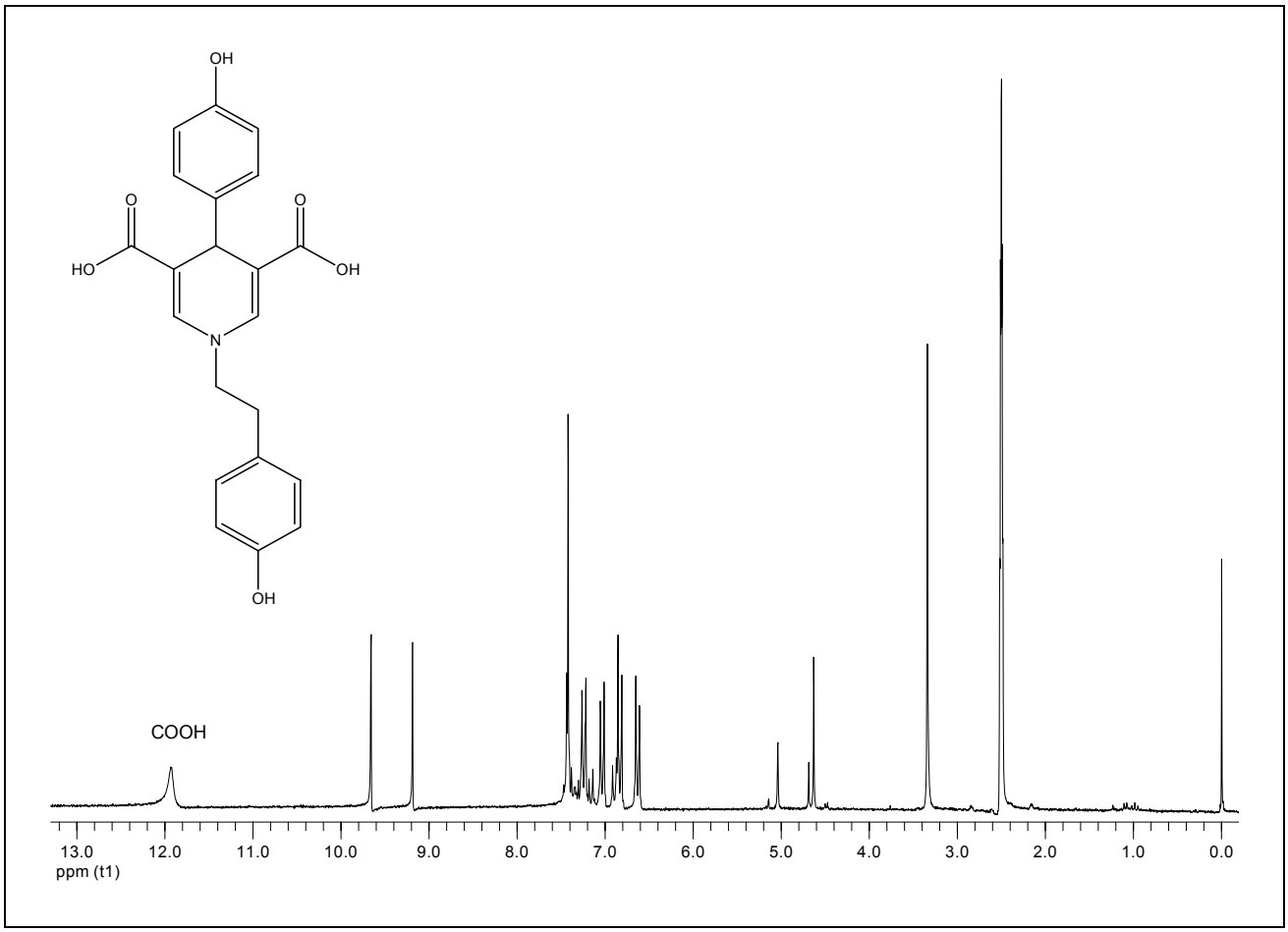
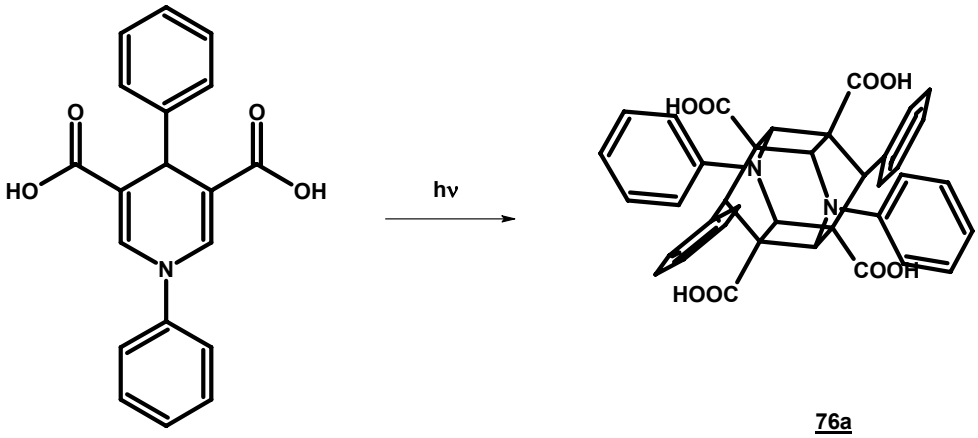


Abbildung 49: ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung 75e (gemessen in DMSO-d6)

3.5.5 Dimerisierungsreaktionen der 1,4-DHP-carbonsäure-Derivate

Die 1,4-DHP-carbonsäuren-Derivate werden in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol (1:1) gelöst und für vier Wochen mit einer Philips Ultra Vitalux®-Lampe bestrahlt.

Lediglich aus dem Ansatz von Verbindung **71a** kristallisierten farblose Kristalle der dimeren Carbonsäure **76a** aus. Die anderen 1,4-DHP-Carbonsäure-Derivate reagierten zu einem Gemisch verschiedener Reaktionsprodukte, aus dem keine Reinsubstanz isoliert werden konnte.



71a **76a**

71b-j
73a-j
75a-h

kein Produkt isolierbar

Die erfolgreiche Dimerisierung zu **76a** kann durch den Molpeak (Verdoppelung der Masse gegenüber dem Monomer) im FAB-Massenspektrum nachgewiesen werden.

Im IR-Spektrum kann die Bildung des Käfig-Dimers über die einzelne Carbonyl-Bande bei 1694 cm^{-1} belegt werden. Die Bande der Hydroxyl-Gruppe der Carbonsäuren erscheint bei 3062 cm^{-1}.

Im ^{1}H-NMR Spektrum erscheinen die Signale der Protonen in 2- und 6-Stellung der Piperidin-Ringe als Singulett bei 6,35 ppm. Damit ist das Signal gegenüber dem Signal der Protonen in 2- und 6-Stellung des 1,4-DHP in Verbindung **71a** um etwa 1 ppm hochfeldverschoben. Das Signal des Protons in 4-Stellung der Piperidin-Ringe erscheint bei 5 ppm. Durch die Messung in Pyridin-D6 – ein anderes Lösungsmittel war aufgrund der geringen Löslichkeit von **76a** nicht möglich – lagen die Carbonsäuren deprotoniert vor, so dass im ^{1}H-NMR-Spektrum kein Signal festgestellt werden konnte.

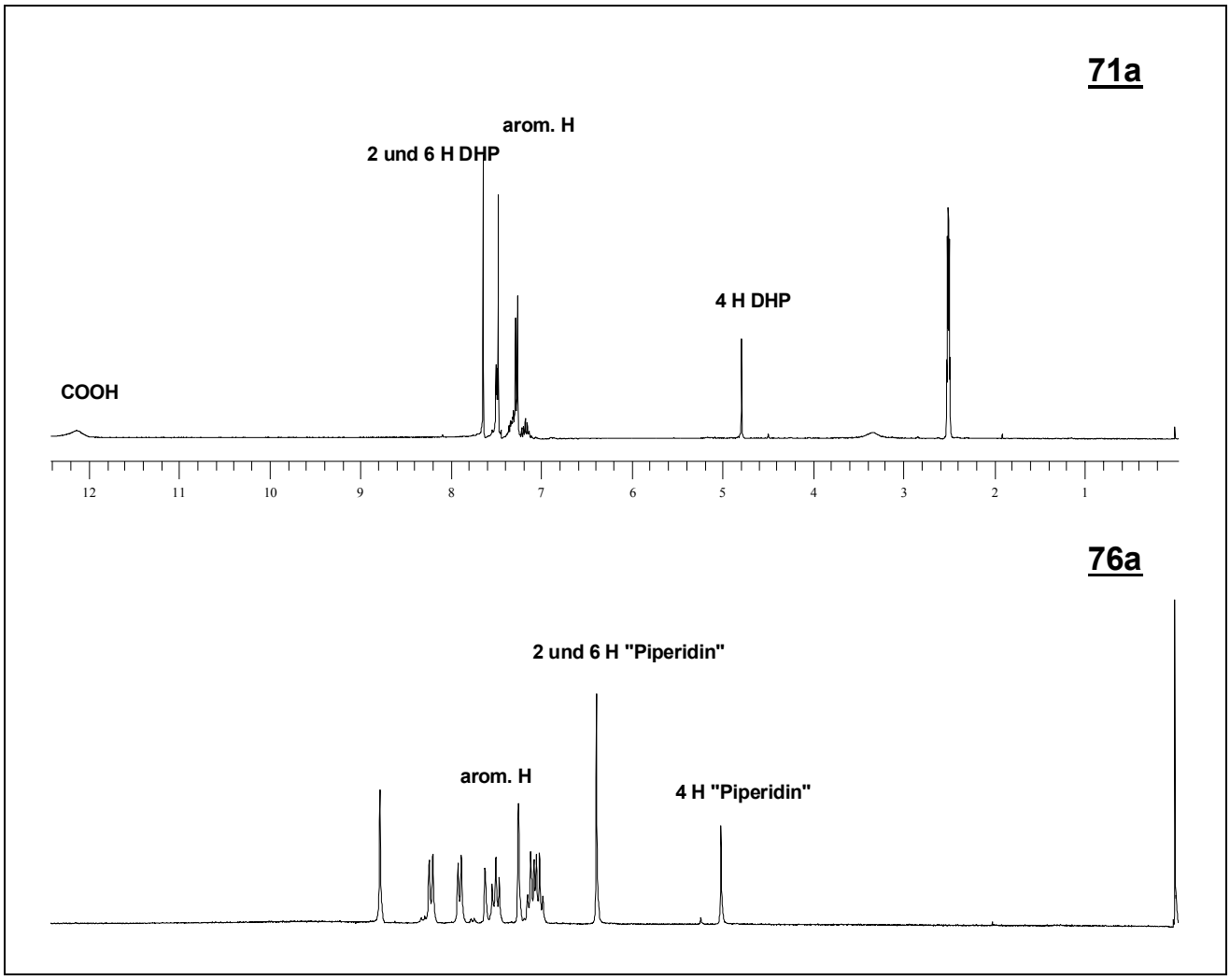


Abbildung 50: ^{1}H-NMR-Spektren von 76a (gemessen in Pyridin-d5) und 71a (gemessen in DMSO-d6) im Vergleich

3.5.6 Dimerisierung der 1,4-DHP-benzylester

Da sich auf dem gezeigtem Weg aus den monomeren 1,4-DHP-Carbonsäure-Derivaten **71b-g**, **73a-g** und **75a-g** die dimeren Säuren nicht zufriedenstellend darstellen ließen, wurde nach alternativen Wegen zur Darstellung der dimeren Carbonsäure-Derivate gesucht.

Bisher wurden durch Hydrierung der monomeren Benzylester die monomeren Carbonsäuren dargestellt und dann versucht diese durch Bestrahlung zu dimerisieren. Alternativ können auch die monomeren Benzylester durch Bestrahlung dimerisiert werden und im Anschluss durch Hydrierung zu den dimeren Carbonsäuren umgesetzt werden.

Dafür wurden die Benzylester **70a-c**, **72a-c** und **74a-c** in einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Methanol (1 : 1) gelöst und 4 Wochen mit einer Philips Vitalux®-Lampe bestrahlt. Es kristallisierte einer farbloser Feststoff aus.

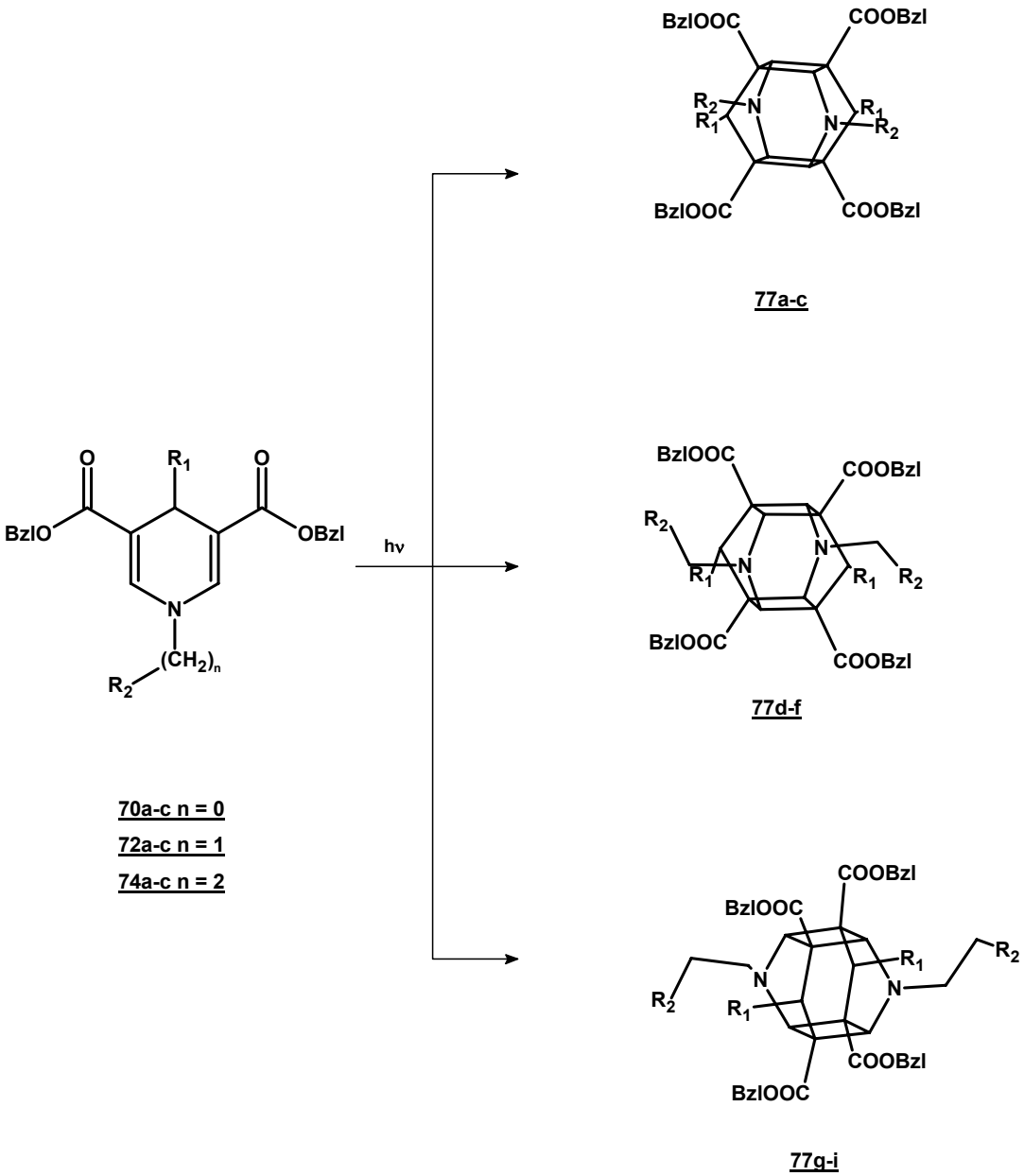


Tabelle 17: Die Substituenten der Verbindungen 77a-i

	n	R_1	R_2		n	R_1	R_2
77a	0	C_6H_5	C_6H_5	**77f**	1	C_6H_4-OBzl	C_6H_5
77b	0	C_6H_4-OCH_3	C_6H_5	**77g**	2	C_6H_5	C_6H_5
77c	0	C_6H_4-OBzl	C_6H_5	**77h**	2	C_6H_4-OCH_3	C_6H_5
77d	1	C_6H_5	C_6H_5	**77i**	2	C_6H_4-OBzl	C_6H_5
77e	1	OCH_3	C_6H_5				

Die Bildung der dimeren Benzylester zeigt sich im FAB-Massenspektren durch die Verdoppelung der Masse des Molekülpeaks gegenüber dem Monomer.

Im IR-Spektrum kann die Bildung des Käfig-Dimers durch die einzelne Carbonyl-Bande bei 1730 cm^{-1} belegt werden.

Im ^{1}H-NMR erscheinen die Protonen in 2- und 6-Stellung der Piperidin-Ringe bei etwa 5,2 ppm und damit um etwa 2 ppm hochfeldverschoben gegenüber den Protonen in 2- und 6-Stellung der monomeren 1,4-DHP-Benzylestern. Das Proton in 4-Stellung der Piperidin-Ringe erscheint als Singulett bei etwa 4 ppm .

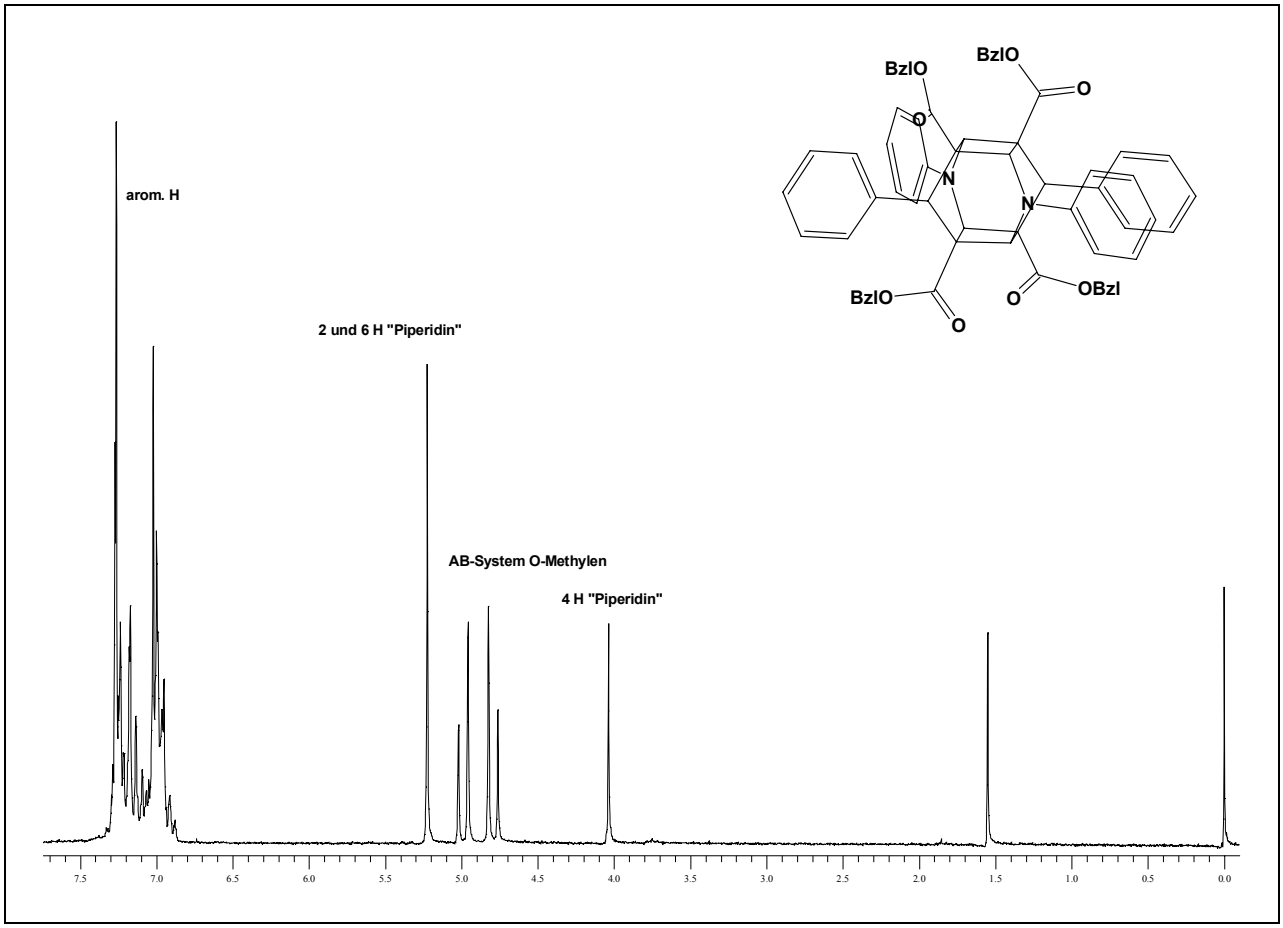


Abbildung 51: ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung 77a (gemessen in $CDCl_3$)

3.5.7 Darstellung der dimeren Carbonsäuren durch Hydrierung der dimeren Benzylester 77a-i

Die dimeren Benzylester wurden in Tetrahydrofuran gelöst und mit Palladium auf Aktivkohle (10 % Pd) bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Die Verbindungen **77a-f** wurden bei Normaldruck (p_{H_2} = 1 bar) umgesetzt. Die Verbindungen **77g-i** zeigten bei Normaldruck auch nach einer Woche keine Umsetzung. Deswegen wurden sie bei einem Wasserstoffdruck von ca. 4 bar hydriert.

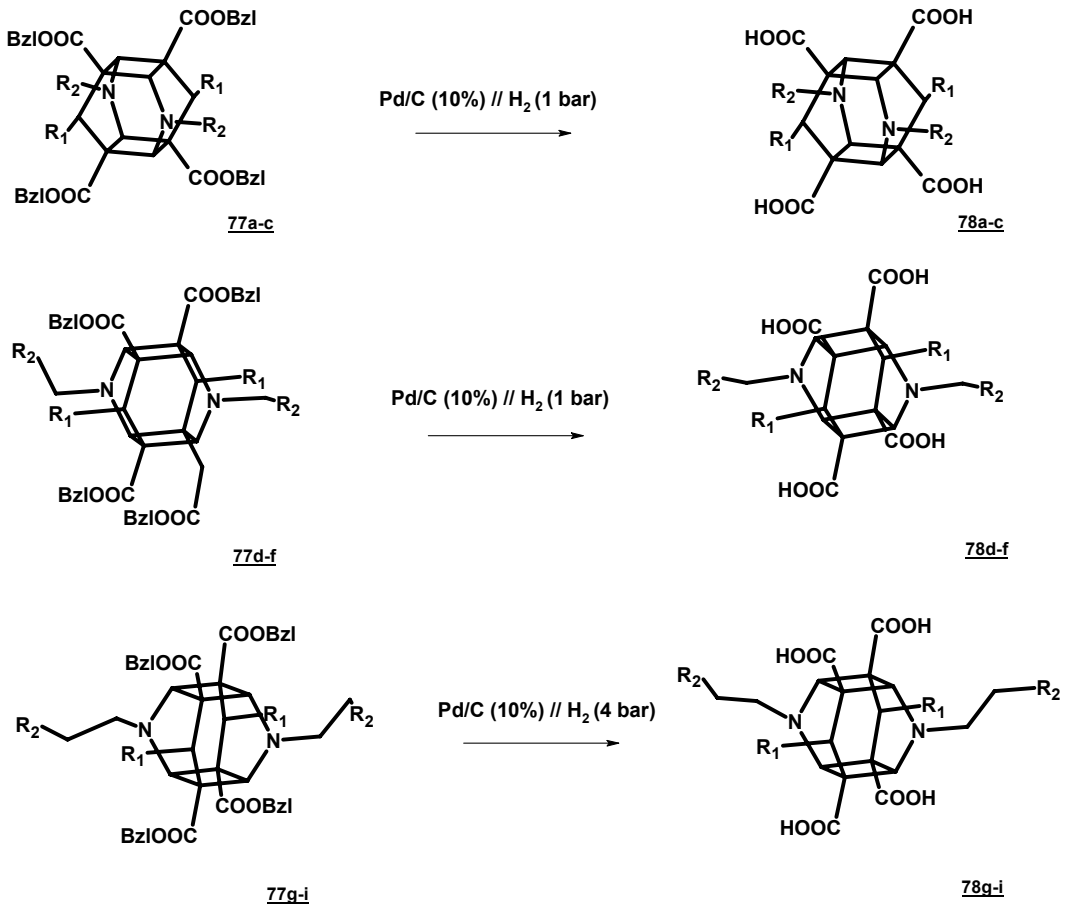


Abbildung 52: Die Hydrierung der dimeren Benzylester 77a-i zu den dimeren Carbonsäuren 78a-i (78a entspricht 76a)

Tabelle 18: Die Substituenten der Verbindungen 78a-i (78a entspricht 76a)

	R_1	R_2		R_1	R_2
78a	C_6H_5	C_6H_5	**78f**	C_6H_4-OH	C_6H_5
78b	C_6H_4-OCH_3	C_6H_5	**78g**	C_6H_5	C_6H_5
78c	C_6H_4-OH	C_6H_5	**78h**	C_6H_4-OCH_3	C_6H_5
78d	C_6H_5	C_6H_5	**78i**	C_6H_4-OH	C_6H_5
78e	OCH_3	C_6H_5			

Aus den Ansätzen **78e-f** und **78i** konnte kein Produkt isoliert werden. Dünnschicht-chromatographisch konnten mehrere Produkte festgestellt werden. Aus dem Substanzgemisch war kein Produkt isolierbar.

Die Hydrierung zu den Carbonsäure-Derivaten kann im IR-Spektrum durch das zusätzliche Auftreten der OH-Bande bei 3060 cm^{-1} neben der Carbonyl-Bande bei 1695 cm^{-1} belegt werden. Durch die Hydrierung scheint die Käfig-Struktur nicht angegriffen worden zu sein, da nur eine einzelne Carbonyl-Bande erscheint.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum sind die Signale der Benzylester verschwunden. Dafür erscheint bei etwa 12,5 ppm ein Signal der OH-Funktionen (austauschbar in D_2O) der Carbonsäuren

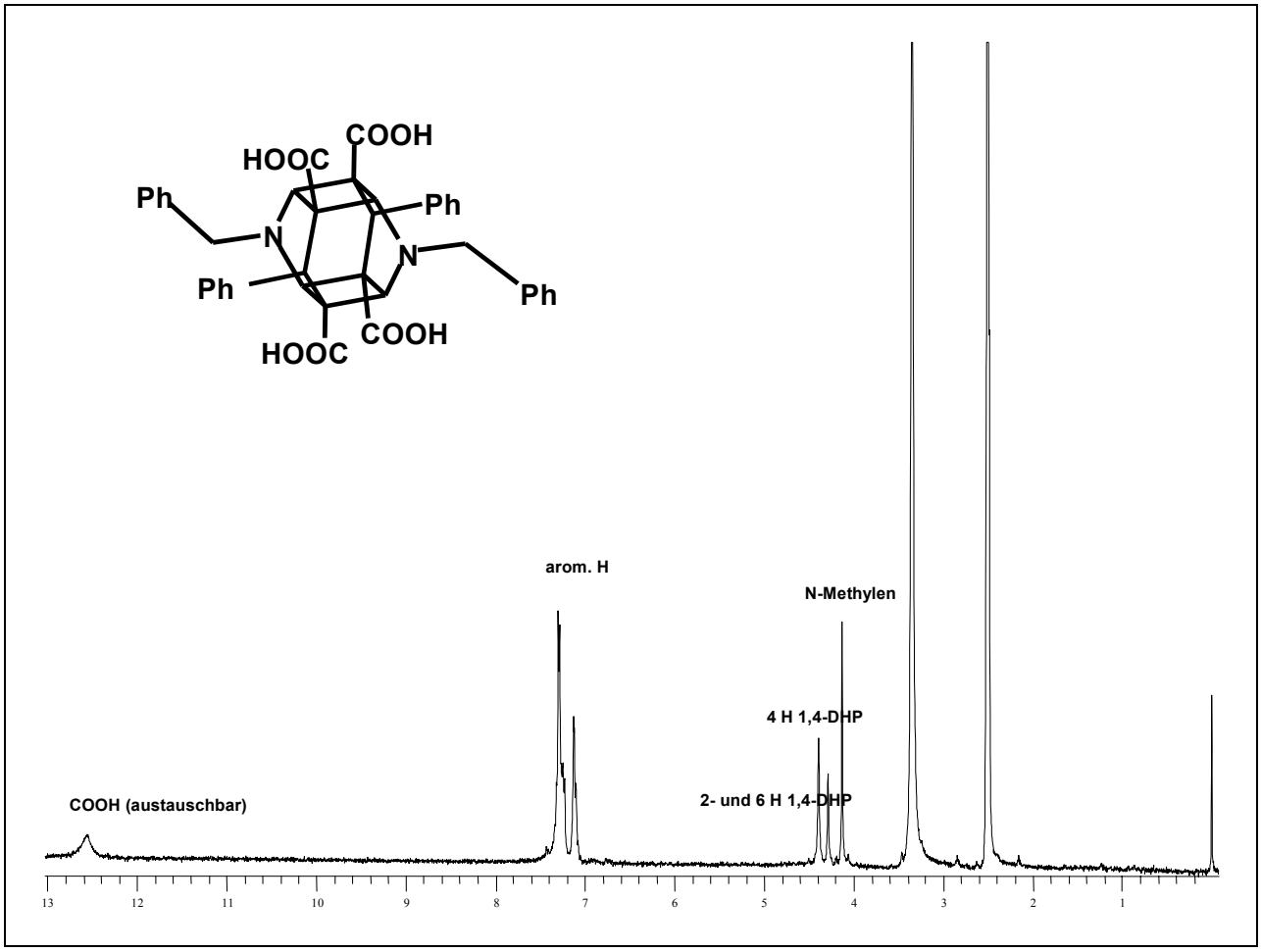


Abbildung 53: ^{1}H-NMR-Spektren der dimeren Carbonsäure 78d (gemessen in DMSO-d6)

3.5.8 Röntgenstrukturanalyse der dimeren Carbonsäure 78a

Von Substanz **78a** konnten aus Aceton Kristalle gezüchtet werden, die für die Durchführung einer Röntgenstrukturanalyse geeignet waren[59].

Durch die Röntgenstrukturanalyse konnte die postulierte Käfigdimer-Struktur bestätigt werden. Hier

[59] Prof. Dr. W. Frank und Dr. A. Albert, Inst. für Anorg. Chemie und Strukturchemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

zeigte sich auch, dass die aus sterischen Gründen angenommenen Kopf-Schwanz-Orientierung in den Käfig-Dimeren wirklich vorliegt (vergl. Abb. 54).

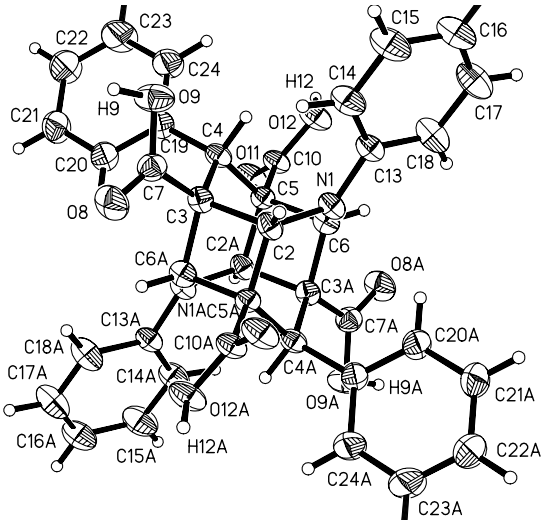


Abbildung 54: Röntgenstruktur der dimeren Carbonsäure 78a

In der HIV-Protease sollen potentielle Hemmstoffe im aktiven Zentrum besonders gut über Wasserstoffbrücken zu den Carbonyl-Funktionen der Aspartat-Bausteine und den N-H-Gruppen der Isoleucin-Bausteine binden. In der Kristallstruktur zeigte sich, dass die Moleküle des Käfigdimers **78a** an den Carboxyl-Gruppen an C3 bzw. C3A über Wasserstoffbrücken miteinander verknüpft sind und so lange Ketten ausbilden. Die freien Carboxyl-Gruppen an C5 bzw. C5A bilden eine Wasserstoffbrücke zu den Carbonyl-Funktionen im Kristall mitkristallisierter Moleküle Aceton aus dem Lösungsmittel.

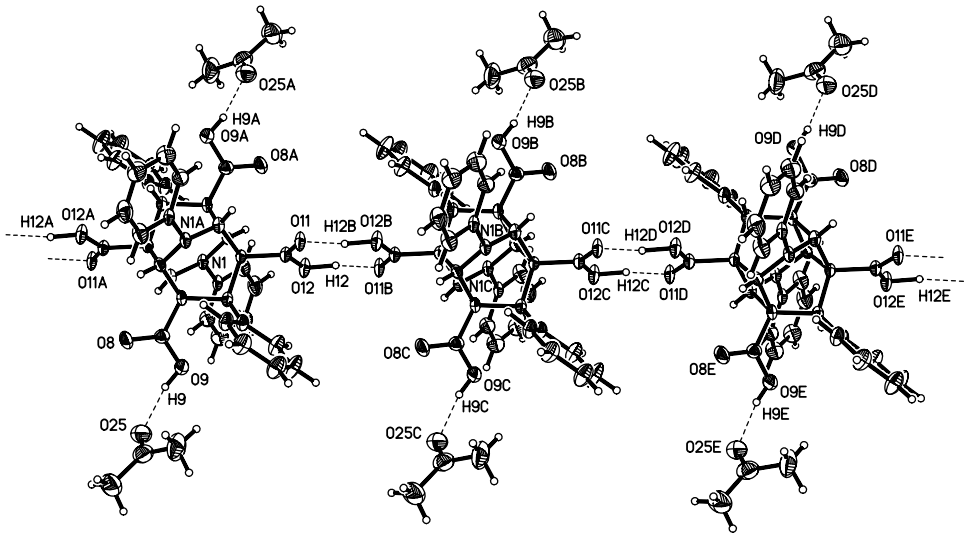
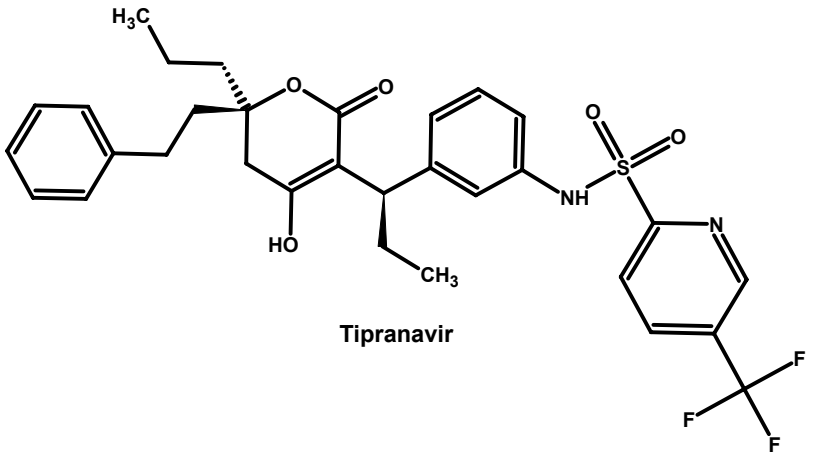


Abbildung 55: Ausschnitt aus der Kristallstruktur von 78a, dargestellt sind drei nebeneinanderliegende Moleküle 78a

Das Auftreten der Wasserstoffbrücken gibt Anlass zu der Hoffnung, dass die dimeren käfigartigen Carbonsäuren als Inhibitoren eine ähnliche Wechselwirkung mit den Aspartat-Molekülen im aktiven Zentrum der HIV-Protease eingehen können.

4 4-Pyridon-Derivate als potentielle Hemmstoffe der HIV-Protease

Der erste nicht-peptidische HIV-Protease Inhibitor Tipranavir® befindet sich zur Zeit in Phase III der klinischen Prüfung.



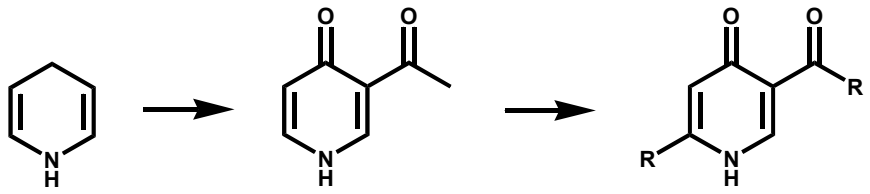
Tipranavir

Seine Struktur wurde aus einer 4-Hydroxypyran-2-on-Grundstruktur abgeleitet. Man erkennt die wichtigen Merkmale eines HIV-Protease-Inhibitors[13]:

Über die Sauerstoffatome des Pyran-2-on-Rings können Wasserstoffbrücken mit den N-H-Gruppen der Isoleucin-Bausteine im aktiven Zentrum der HIV-Protease eingegangen werden. Die Hydroxyl-Gruppe in 4-Stellung kann eine Wasserstoffbrücke zu den Carboxyl-Funktionen der Aspartat-Moleküle ausbilden. Dadurch kann der Inhibitor gut im katalytischen Zentrum binden.

Durch große aromatische Reste können die „Taschen“ der HIV-Protease gut ausgekleidet werden und so eine besonders gute Hemmung bewirkt werden.

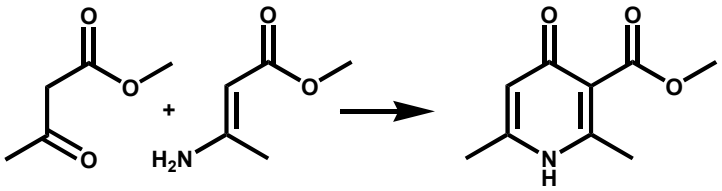
Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit des Pyran-Rings und des DHP-Rings schienen Dihydropyridin-Verbindungen als HIV-Protease-Inhibitoren geeignet. Ausgehend von einer Dihydropyridin-Grundstruktur wurde überlegt Carbonylfunktionen einzuführen, die Wasserstoffbrücken mit den Isoleucin-Bausteinen des aktiven Zentrums eingehen können. Zusätzlich können über die N-H-Gruppe Wasserstoffbrücken mit den Aspartat-Gruppen des aktiven Zentrums eingegangen werden. Durch die Einführung grosser Reste (Benzyl, Naphthyl) sollten die „Taschen“ der HIV-Protease gut ausgefüllt werden und somit eine gute Hemmwirkung erzielt werden.



Somit erschienen 2,6-substituierte-4-Pyridon-Derivate und deren Abkömmlinge als mögliche wirksame Substanzen geeignet.

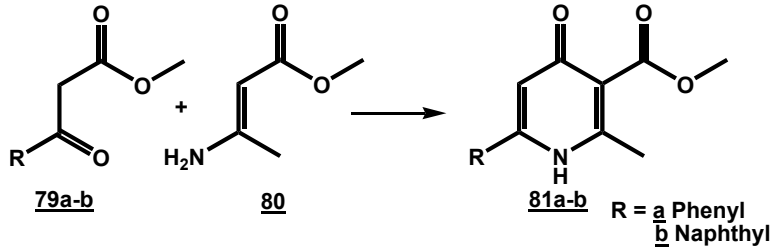
4.1 Darstellung und Identifizierung 2,6-substituierten 4-Pyridinon-3-carbonsäuremethylester

1979 wurde von O.Makabe eine Methode vorgestellt aus Methylacetoacetat und Methyl-3-aminocrotonat 2,6-Dimethyl-substituierte 4-Pyridinon-3-carbonsäuremethylester darzustellen. Die beschriebene Reaktion verlief nur in Gegenwart von Molekularsieb in Xylol als Lösungsmittel. Dabei erwies sich Molekularsieb der Größe 5 Å als am besten zur Bindung des Reaktionswasser geeignet[60].



Diese Reaktion sollte nun genutzt werden, um Phenyl- bzw. Naphthyl-substituierte Verbindungen darzustellen, die sich als potentielle Hemmstoffe der HIV-Protease eignen.

Dazu wurde Phenyl- bzw. Naphthylacetoacetat **79** mit Methylaminocrotonat **80** in Xylol unter Zusatz von Molekularsieb 5 Å 24 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Abfiltrieren des Molekularsiebs konnte das Produkt in einer Ausbeute von etwa 40 % erhalten werden.



Im IR-Spektrum (gemessen als KBr-Pressling) kann man die Carbonyl-Funktionen durch die CO-Bande bei ca. 1730 cm^{-1} und ca. 1630 cm^{-1} nachweisen.

Im ^{1}H-NMR-Spektrum kann man erkennen, dass das Phenyl-Derivat **81a** in Lösung (DMSO) in einer Mischung aus 4-Pyridon (2) und 4-Hydroxy-Pyridin (1) vorliegt. So findet man für das Proton in 5-Stellung des DHP- bzw. Pyridinrings zwei Signale bei 6,33 ppm (DHP) und 7,24 ppm (Pyridin) im Verhältnis 2 : 1. Das Signal für das N-H der DHP-Struktur erscheint als Singulett bei 11,47 ppm. Die Hydroxyl-Gruppe der Pyridinstruktur findet sich bei 11,24 ppm. Beide Protonen sind durch D_2O

[60] O. Makabe, Y. Murai und S. Fukatsu, Heterocycles **1979**, 13, 239.

austauschbar. Auch die Signale der Protonen der Methyl-Gruppen in 2-Stellung und des Methylester liegen im Verhältnis 2 : 1 vor. Dabei erscheinen die Signale der Pyridin-Derivate um etwa 0,15 ppm tieffeld verschoben.

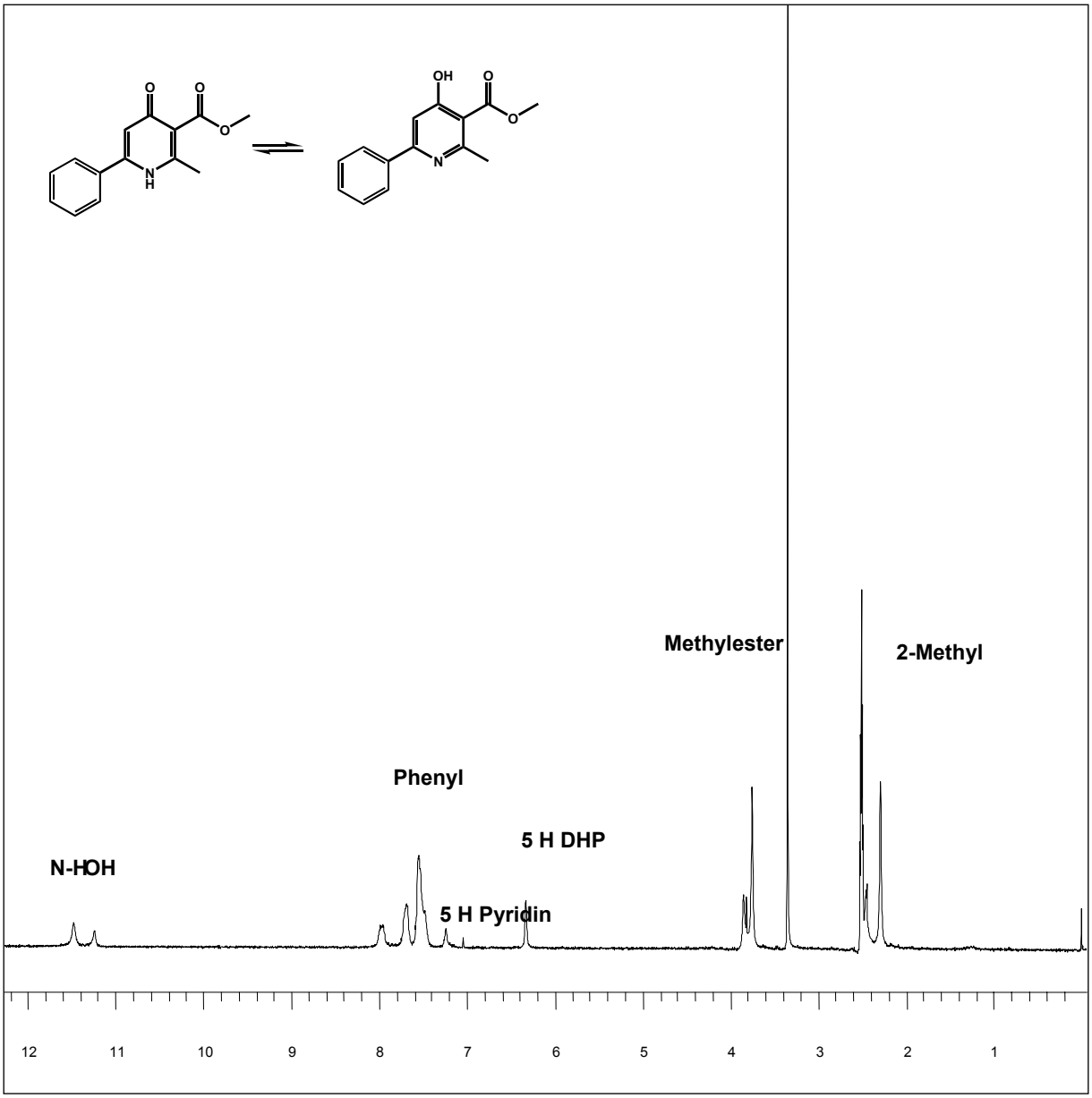


Abbildung 56: ^{1}H-NMR-Spektrum von 81a (gemessen in DMSO-d6)

Dagegen liegt das Naphthyl-Derivat **81b** vollständig in der 4-Pyridon-Form vor. Im ^{1}H-NMR-Spektrum findet man das N-H bei 12,11 ppm (austauschbar durch D_2O). Das Proton in 5-Stellung des DHP-Rings erscheint bei 6,20 ppm.

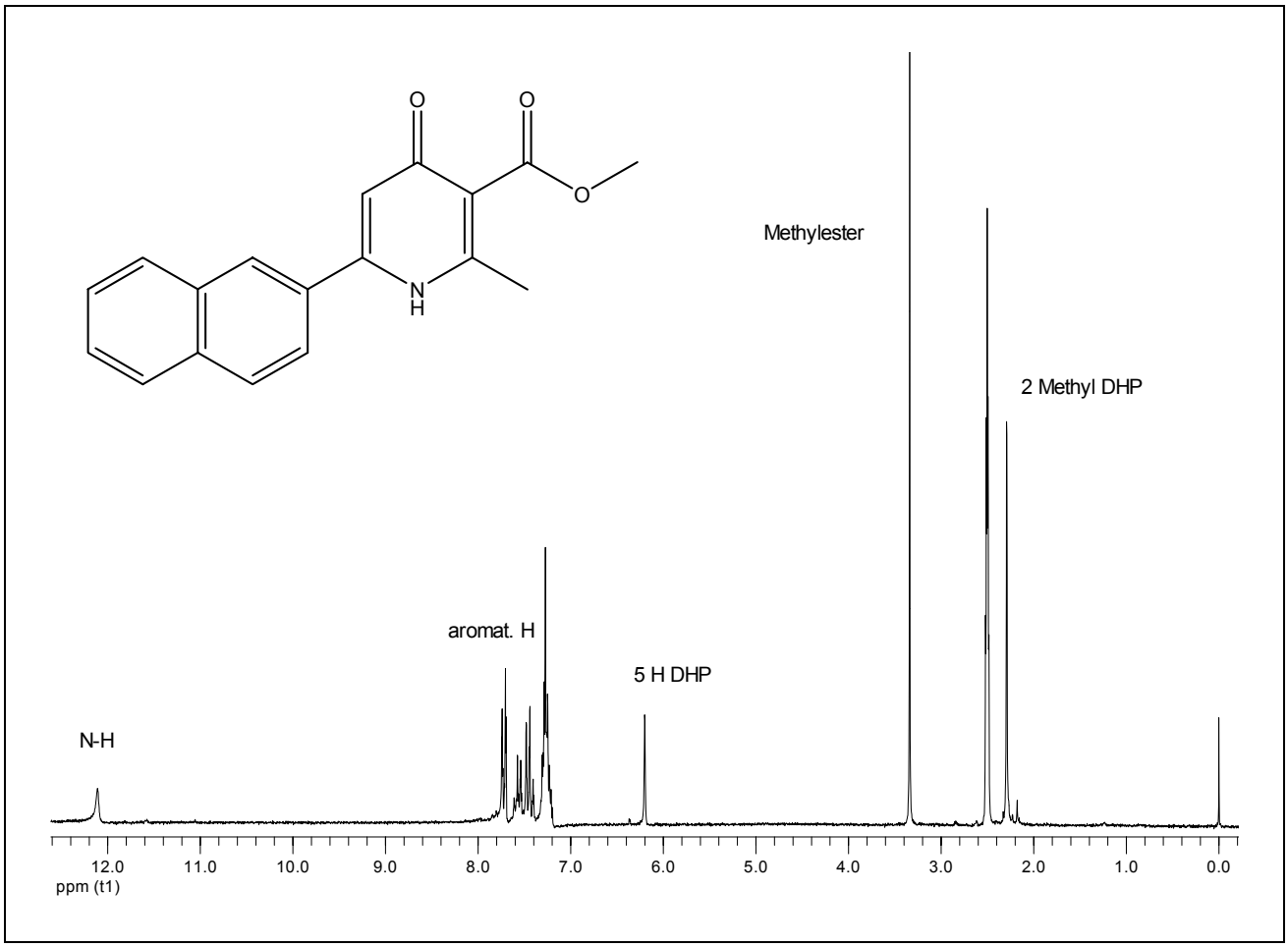
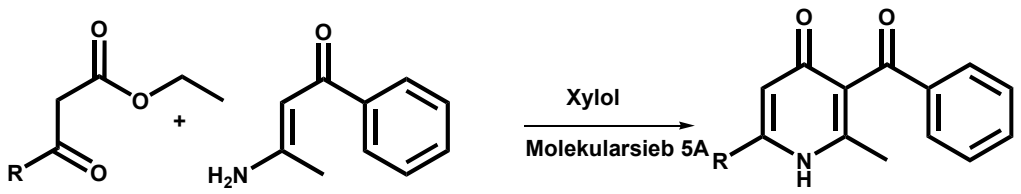


Abbildung 57: ^{1}H-NMR des Naphthyl-4-pyridon 81b (gemessen in DMSO-d6)

4.2 Darstellung der 3-Benzoyl-4-pyridon-Derivate

Analog zu den 2,6-Dimethyl-substituierte 4-Pyridinon-3-carbonsäuremethylestern werden die 3-Benzoyl-4pyridon-Derivate aus Phenyl- bzw. Naphthylacetoacetat **79** und 3-Amino-1-phenyl-but-2-en-1-on **82** [61] unter Zusatz von Molekularsieb 5 Å zur Bindung des Reaktionswassers dargestellt.

[61] A.Sippel, Dissertation, Universität Düsseldorf, **2002.**



79a-b **82** **83a-b**

R = a Phenyl
b Naphthyl

Die Carbonylfunktion in 4-Stellung des DHP-Rings erscheint im IR-Spektrum (gemessen als KBr-Pressling) bei etwa 1620 cm $^{-1}$, die Keto-Funktion erscheint bei etwa 1660 cm^{-1}.

Das Phenyl-Derivat **83a** liegt in Lösung (DMSO) vollständig in der 4-Pyridon-Form vor. Die N-H-Gruppe erscheint bei 12,11 ppm (austauschbar durch D_2O). Das Proton in 5-Stellung des DHP-Rings findet sich bei einer chemischen Verschiebung von 6,20 ppm als Singulett. Die 2-Methyl-Gruppe bildet ein Singulett bei 2,29 ppm.

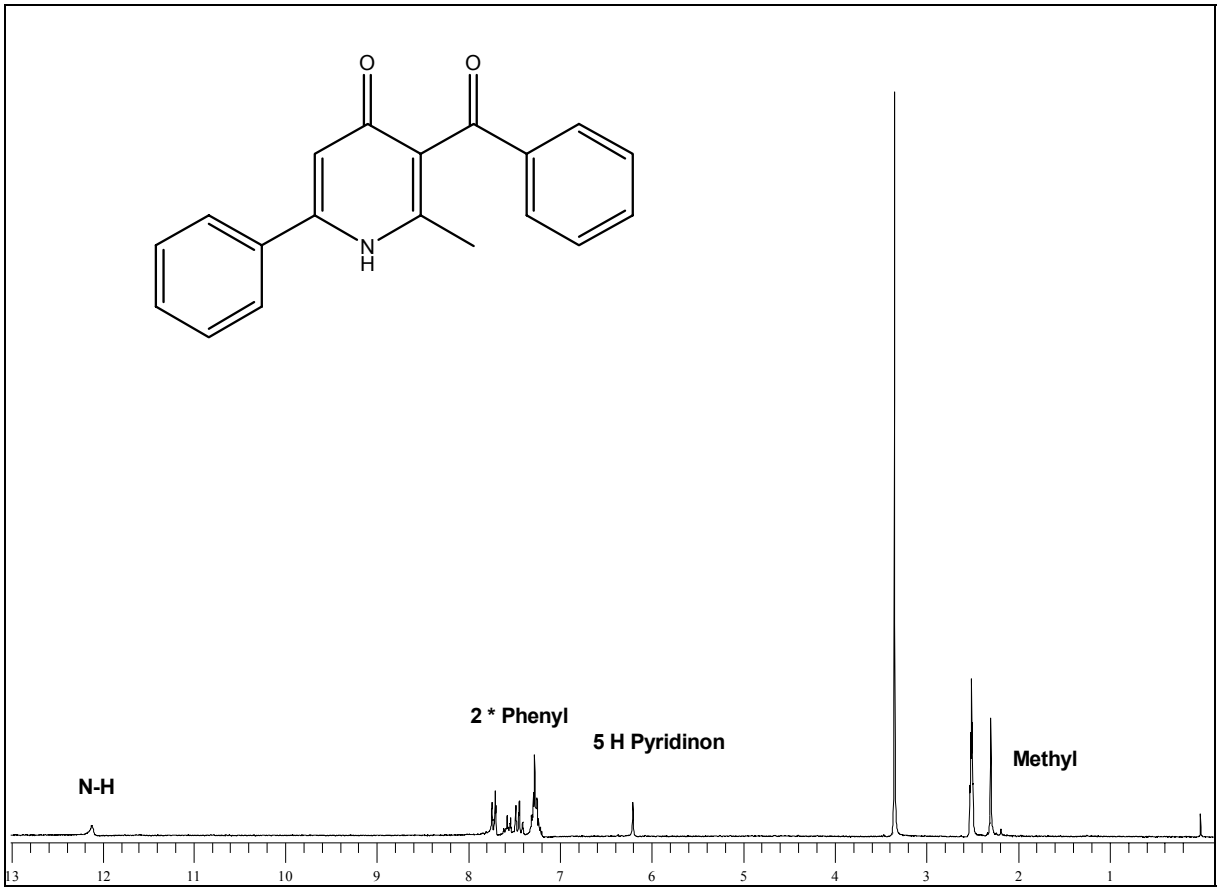
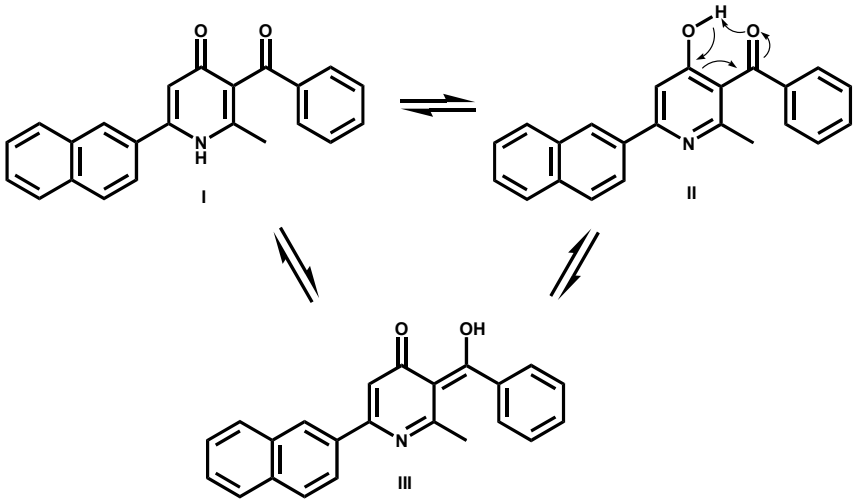


Abbildung 58: ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung 83a (gemessen in DMSO-d6)

Im Gegensatz dazu liegt das Naphthyl-Derivat **83b** in Lösung in drei Formen vor. Neben dem Proton am Stickstoff der DHP-Form bei einer chemischen Verschiebung von 12,14 ppm erscheinen zwei Signale von OH-Gruppen bei 11,73 bzw. 11,12 ppm. Alle drei Signale sind durch D_2O austauschbar. Neben der 4-Pyridon-Form **I** liegt ein Teil der Moleküle in der 4-Hydroxy-Pyridin-Form **II** vor. Das Proton der Hydroxyl-Gruppe kann über eine Wasserstoffbrücke auf die benachbarten Keto-Gruppe

übertragen werden und es bildet sich die Enol-Form **III** aus.



Die drei nebeneinander vorliegenden Formen kann man auch an den chemischen Verschiebungen des Protons in 5-Stellung des DHP-Rings erkennen: es erscheint ein Singulett bei 6,25 ppm (**I**), eins bei 6,53 ppm (**III**) und bei 7,22 ppm (**II**). Die Protonen der Methyl-Gruppen bilden ebenfalls drei Signale bei 2,33 ppm (**I**), 2,30 ppm (**III**) und bei 2,23 ppm (**II**). Das Verhältnis der Tautomere zueinander liegt im Gleichgewicht bei ca. 11 (**I**) : 2 (**II**) : 1 (**III**) (bestimmt aus den Integralen des ^{1}H-NMR-Spektrums).

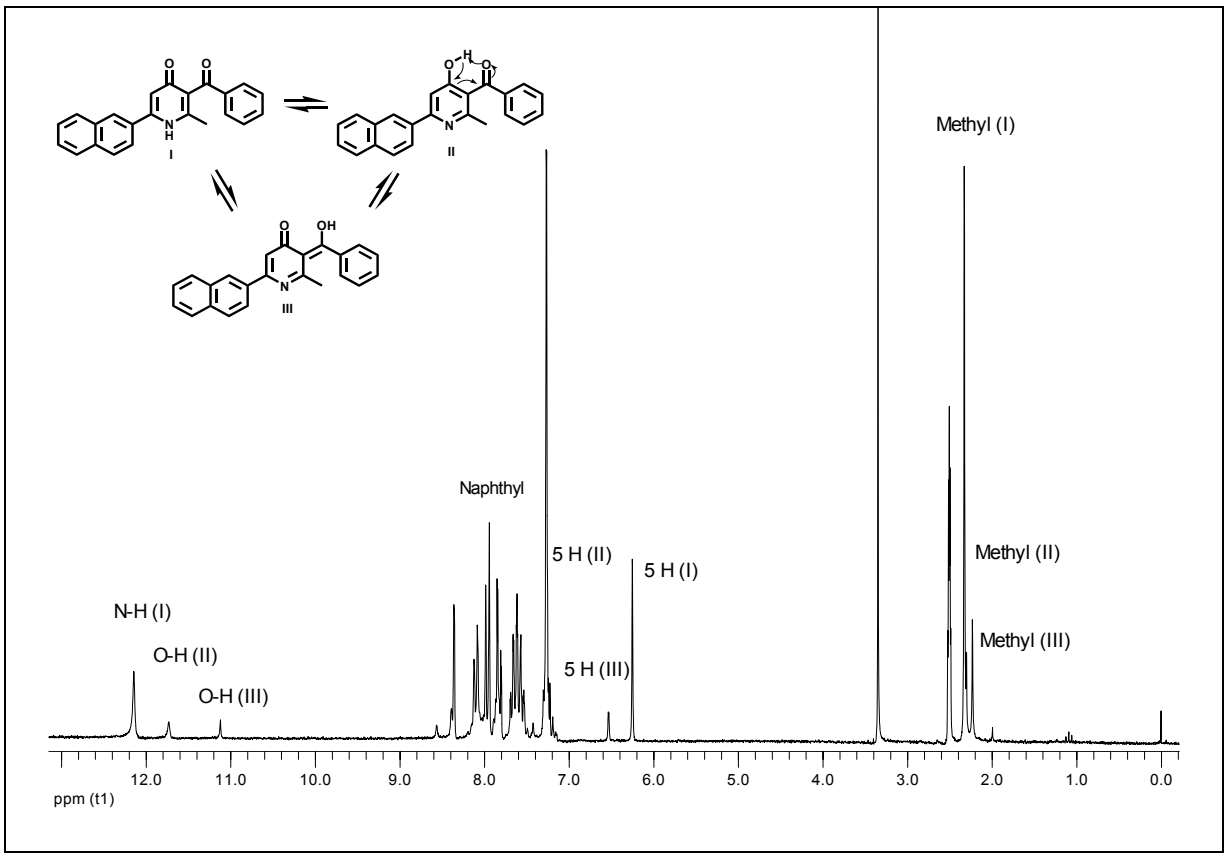
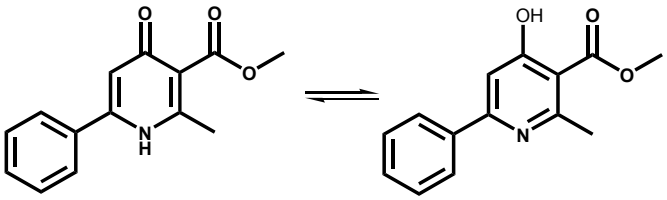


Abbildung 59: ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung 83b (gemessen in DMSO-d6)

Die nichtpeptidischen HIV-Protease-Hemmer zeichnen sich insbesondere durch ihre Fähigkeit aus, Wasserstoffbrücken mit den Aspartat- bzw. Isoleucin-Bausteinen des katalytischen Zentrums der HIV-Protease einzugehen und so besonders fest in der HIV-Protease zu binden. Das Auftreten der tautomeren Grenzformen gibt Anlass zu der Hoffnung, dass auch von den hier vorgestellten 4-Pyridon-Derivaten Wasserstoffbrücken mit den Aspartat- bzw. Isoleucin-Gruppen des aktiven Zentrums ausgebildet werden und so eine Hemmung der HIV-Protease erzielt werden könnte (siehe auch Einleitung S. 15).

4.3 UV/VIS-Spektroskopische Untersuchungen der 4-Pyridone

Um die Umlagerung zwischen der 4-Pyridon- und der 4-Hydroxypyridin-Form genauer zu untersuchen, wurde Verbindung **81a** UV/VIS-spektroskopisch genauer untersucht. Dazu wurde jeweils eine Probe in DMSO und eine Probe in Chloroform vermessen.



Pyridin-4-on-Form **4-Hydroxypyridin-Form**

In einem polaren Lösungsmittel wie DMSO sollte das Gleichgewicht auf der Seite der 4-Hydroxy-Pyridin-Form liegen. Dagegen sollte überwiegend die 4-Pyridon-Form in einem aprotischen Lösungsmittel wie Chloroform vorliegen. Die gemessenen UV-Spektren sind in folgender Abbildung dargestellt.

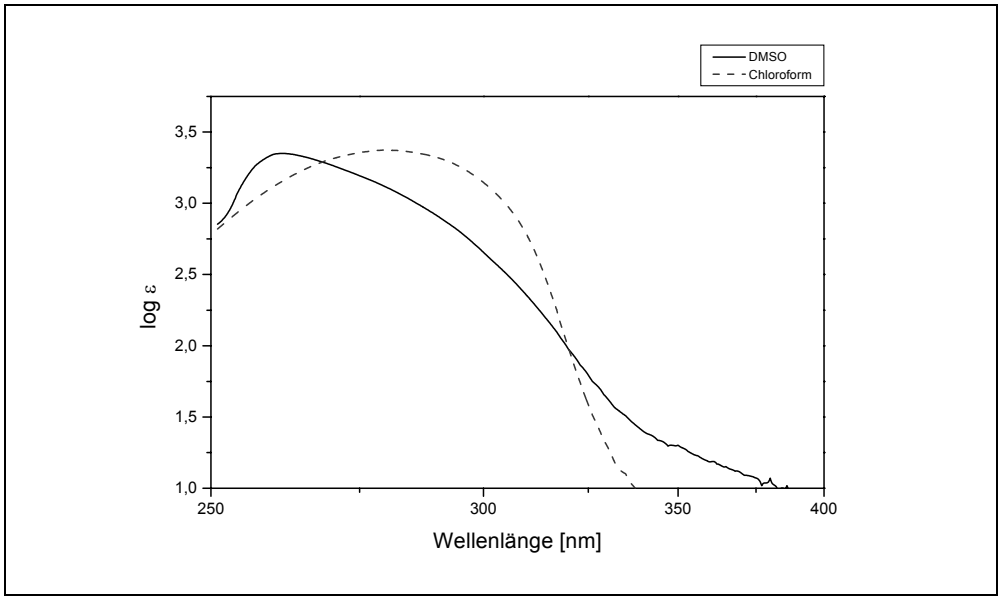
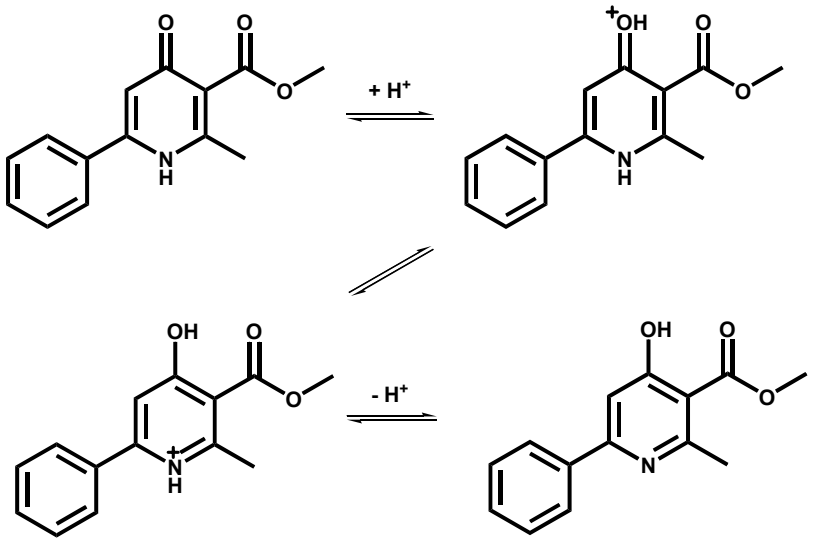


Abbildung 60: UV/VIS-Spektrum der Verbindung 81a gemessen in DMSO bzw. Chloroform

Die Messung in Chloroform zeigt ein Absorptionsmaximum bei 280 nm, in DMSO ist das Absorptionsmaximum um 20 nm hypsochrom verschoben: es liegt bei 260 nm. Man könnte also schlussfolgern, dass das Absorptionsmaximum der 4-Pyridon-Form bei 280 nm liegt Das Absorptionsmaximum der 4-Hydroxypyridin-Form würde dann folglich bei 260 nm liegen.

Zur weiteren Untersuchung des Gleichgewichts wurde die Lösung in Chloroform mit Trifluoressigsäure versetzt. Durch Zusatz von Säure sollte das Gleichgewicht auf die Seite der Hydroxypyridin-Form verschoben werden können. Dabei wird die Carbonyl-Funktion protoniert. Durch eine „Keto-Enol-Tautomerie“-ähnliche Umlagerung entsteht ein 4-Hydroxypyridinium-Ion, aus dem durch Abspaltung des Protons am Stickstoff die 4-Hydroxypyridin-Form gebildet wird.



Zu der in Chloroform gelösten Probe wird ein Tropfen Trifluoressigsäure gegeben und die Lösung erneut vermessen. Ein Vergleich der Absorptionsspektren ist in Abbildung 61 dargestellt.

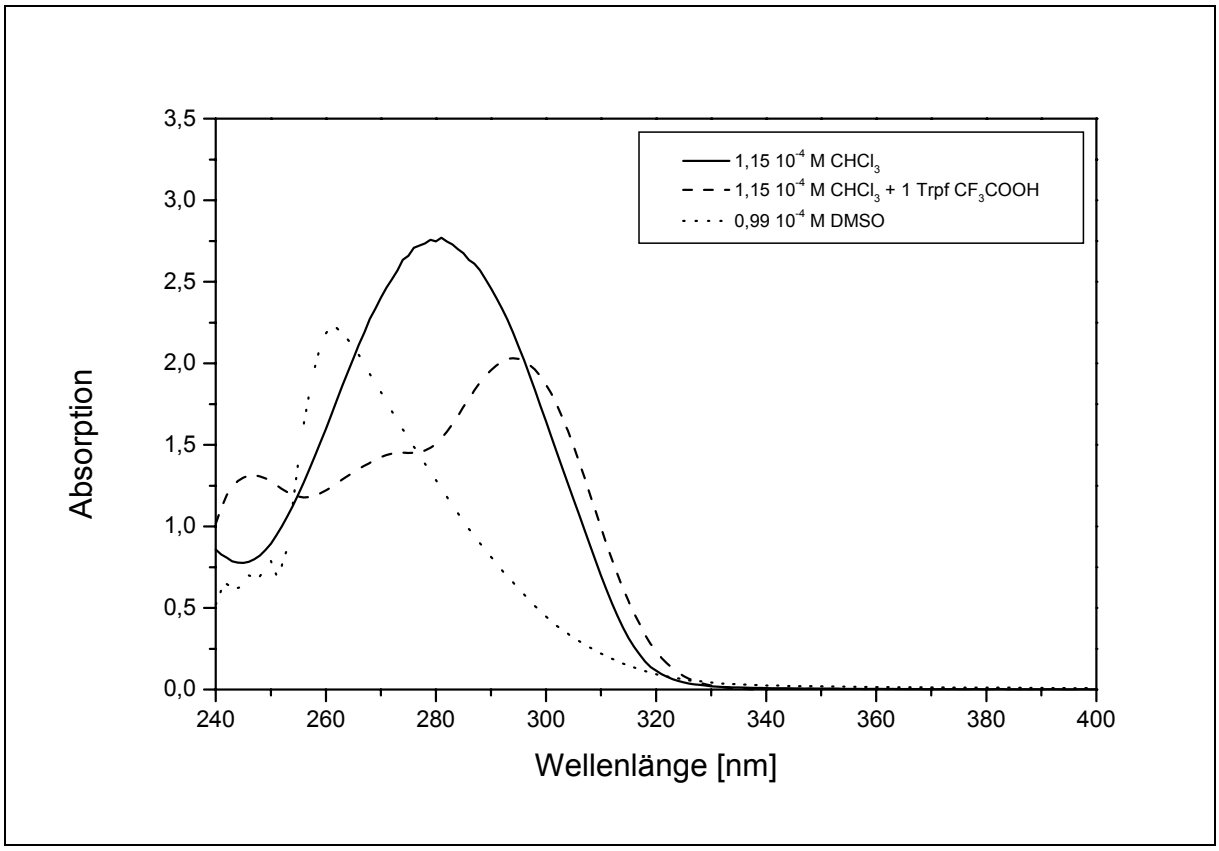


Abbildung 61: Änderung der UV-Absorption von <u>81a</u> durch Zugabe von Trifluoressigsäure

Durch Zugabe der Säure ist eine deutliche Veränderung im UV-Spektrum zu erkennen. Das Gleichgewicht zwischen der 4-Pyridon- und der 4-Hydroxypyridin-Form wird also verschoben. Das Auftreten einer neuen Bande bei 249 nm könnte auf die Bildung eines Pyridiniumsalzes hindeuten. In der Literatur[62] wird das Absorptionsmaximum des Pyridinium-Ions bei 256 nm angegeben (gemessen in H_2SO_4 bei pH 2).

[62] DMS UV-Atlas, Spektrum G5/7, Verlag Chemie Weinheim,**1967.**

5 Pharmakologische Untersuchungen der dargestellten Substanzen

5.1 Untersuchung der zytotoxischen Aktivität

Einige der hier vorgestellten Substanzen wurden am National Cancer Institute (NCI) in Bethesda (Maryland, USA) auf ihre zytotoxische Aktivität hin untersucht.

5.1.1 Allgemeines Vorgehen der Untersuchung der zytotoxischen Aktivität

Zur Untersuchung der zytostatischen Aktivität werden die Substanzen in der zu untersuchenden Konzentration mit den Krebszellen über 48 Stunden inkubiert. Zur Abstoppung des Zellwachstums werden die Zelllinien mit Trichloressigsäure versetzt und mit einem proteinbindenden Farbstoff versetzt. Das Zellwachstum kann nach Anfärben mit einem proteinbindenden Farbstoff (Sulforhodamin B) UV-photometrisch detektiert werden. Das Zellwachstum wird nun im Vergleich zu einer unbehandelten Zelllinie in Prozent angegeben. Werte im Bereich von 1 – 99 % geben eine Verringerung des Zellwachstums an. Ein Wert von 0 % zeigt eine zytostatische Wirkung (völlige Wachstumshemmung). Negative Werte zeigen eine zytotoxische Wirkung (Zelltod)[63].

Die Substanzen werden erst einem Vortest unterzogen. Es wird die zytostatische Aktivität einer 10^{-4} M Lösung der zu untersuchenden Substanz auf drei Krebszelllinien (NCI-H460 (Lungenkarzinom), MCF7 (Mamakarzinom) und SF-268 (ZNS-Karzinom)) überprüft. Aus der statistischen Auswertungen früherer Untersuchungen weiß man, dass mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % solche Substanzen auch im folgenden Aktivitätstest auf 60 Zelllinien eine Wirkung zeigen, die im Vortest mindestens eine zytostatische Aktivität von 32 % zeigen.

Solche Verbindungen werden im Haupttest auf 60 humanen Karzinomzellen, die in neun Untergruppen verschiedener Krebsarten unterteilt sind, getestet.

Leukämie	Lunge	Kolon
ZNS	Melanom	Ovar
Niere	Prostata	Brust

[63] A. Monks, D.Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, M. Pauli, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro-Wolff, M. Gray-Goodrich, H. Campbell, M. Boyd, J. Natl. Cancer Inst. **1991**, 83, 757-766.

Mit Hilfe der Unterteilung in Untergruppen können eventuelle Selektivitäten der einzelnen Substanzen auf bestimmte Krebsarten erkannt werden. Im Haupttest werden fünf verschiedene Konzentration der Substanzen ($1 \cdot 10^{-4}$ M, $1 \cdot 10^{-5}$ M, $1 \cdot 10^{-6}$ M, $1 \cdot 10^{-7}$ M und $1 \cdot 10^{-8}$ M) auf ihre zytostatische Aktivität hin überprüft. Aus den ermittelten Werten der zytostatischen Wirkung in Prozent in Abhängigkeit von der Konzentration kann nun für die einzelnen Substanzen spezifische Größen der zytostatischen Aktivität ermittelt werden:

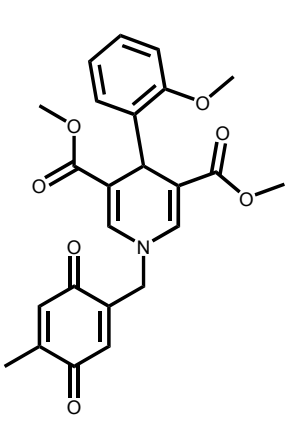
- Die GI_{50} (**G**rowth **I**nhibition **50**%) gibt die Konzentration an, bei der das Zellwachstum um 50 % reduziert ist.

- Die TGI (**T**otal **G**rowth **I**nhibition) gibt die Konzentration an, bei der das Zellwachstum völlig unterdrückt ist (Totale Zytostase).

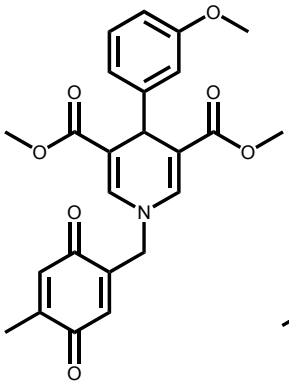
- Die LC_{50} (**L**etal **C**oncentration **50**%) gibt die Konzentration an, bei der 50 % der Zellen abgestorben sind.

5.1.2 Untersuchung der 1,4-DHP-Chinonyl-verbindungen auf ihre zytostatisch Aktivität

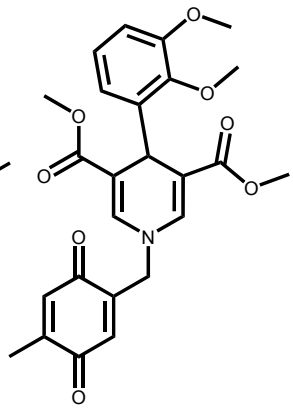
Die Verbindungen **38a-d** und **53** wurden am NCI (Maryland, USA) auf ihre zytostatische Aktivität hin untersucht.



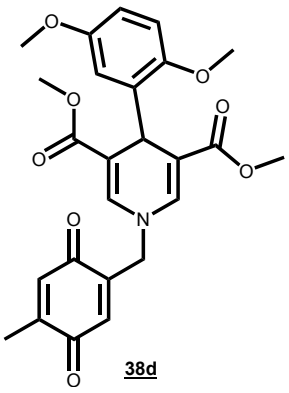
38a



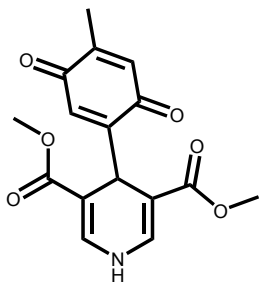
38b



38c



38d



53

Im Vortest zeigten alle Substanzen eine deutliche zytostatische Wirkung. Bei einer

Wirkstoffkonzentration von $1 \cdot 10^{-4}$ M wurde das Zellwachstum fast aller Zellen von allen Verbindungen vollständig unterdrückt. Die Testergebnisse sind in folgender Tabelle dargestellt:

Tabelle 19: Die Ergebnisse des Zytotoxititäts-Vortests

	NCI-H 460	MCF 7	SF-268	NCI-CODE
38 a	0	0	1	727928
38b	0	0	0	727927
38c	0	0	0	727929
38d	0	0	9	727926
53	0	0	0	727930

Aufgrund ihrer guten zytostatischen Aktivität wurden alle Substanzen in den Haupttest übernommen.

Im Haupttest wurden über alle 60 Zelllinien für die vorgestellten Substanzen folgende mittlere Konzentrationen für die zytotoxische Aktivität bestimmt:

Tabelle 20: Ergebnis des NCI Haupttests (Mittelwert über alle 60 Zelllinien) (p = - lg)

	pGI_{50}	pTGI	pLC_{50}
38a	4,86	4,49	4,19
38b	4,85	4,33	4,06
38c	5,11	4,63	4,26
38d	5,15	4,71	4,30
53	5,06	4,67	4,30

Dabei zeigten die Substanzen insbesondere auf die Leukämie-Zelllinien eine besonders gute Wirkung.

Tabelle 21: Die Testergebnisse der vorgestellten Substanzen auf den Leukämie-Zelllinien (Mittelwert über alle Leukämie-Zelllinien)

	pGI_{50}	pTGI	pLC_{50}
38a	5,66	5,07	4,46
38b	5,49	4,51	> 4
38c	5,99	5,39	4,89
38d	5,81	5,42	4,38
53	6,02	5,42	4,84

5.1.3 Bewertung der pharmakologischen Testergebnisse

Bei der zytotoxischen Wirkung scheinen die Substituenten des Aromaten in 4-Stellung des 1,4-DHP-Rings eine entscheidende Rolle zu spielen. So weisen die disubstituierten Verbindungen **38c** und **38d** gegenüber den monosubstituierten Verbindungen **38a** und **38b** eine deutliche Wirkungsverstärkung auf.

Die mittlere Konzentration, bei der 50 % der Zellen das Wachstum eingestellt haben (GI_{50}), beträgt für die monosubstituierte Derivate **38a** und **38b** $1,4 \cdot 10^{-5}$ M, bei den disubstituierten Derivaten reicht eine Konzentration von $7,8 \cdot 10^{-6}$ M für eine 50 prozentige Hemmung des Zellwachstums aus. Man erhält durch die Einführung eines Zweitsubstituenten also eine deutliche Wirkungsverstärkung.

Bei der mittleren Konzentration (TGI), die eine totale Zytostase bewirkt, liegen die Verhältnisse ähnlich: Von den Substanzen **38a** und **38b** benötigt man eine Konzentration von $3,2 \cdot 10^{-5}$ M bzw. $4,7 \cdot 10^{-5}$ M zur totalen Hemmung des Zellwachstums. Die disubstituierten Verbindungen **38c** und **38d** bewirken eine totale Zytostase bereits bei Konzentrationen von $2 \cdot 10^{-5}$ M bzw. $2,3 \cdot 10^{-5}$ M.

Die Werte des 4-Chinonyl-1,4-DHP-Derivats **53** entsprechen denen der disubstituierten Derivate **38c** und **38d**. Die Werte betragen $8,71 \cdot 10^{-6}$ M (GI_{50}) bzw. $2,1 \cdot 10^{-5}$ M (tGI).

Insbesondere hervorzuheben ist die Wirkung auf die Leukämie-Zelllinien. Gegenüber den mittleren Wirkkonzentrationen über alle Zelllinien ist die Wirksamkeit auf den Leukämiezelllinien um etwa eine Zehnerpotenz erhöht (p GI_{50}(alle Zelllinien) ≈ 5 gegenüber p GI_{50} (Leukämie) ≈ 6). Man kann also von einer Spezifität auf Leukämiezellen sprechen. Aufgrund dieser Spezifität wurden die Messungen am NCI nochmals wiederholt, um die Messwerte zu verifizieren. Die oben vorgestellten Ergebnisse konnten durch die zweite Messung bestätigt werden.

Solche besonders wirksamen Substanzen werden am NCI nochmals durch eine Kommission begutachtet und entschieden, ob die zytostatische Aktivität am Tiermodell (hier Mäuse) *in vivo* weiter überprüft wird. Leider wurde bei den vorgestellten Substanzen von einer weiteren Untersuchung durch das NCI abgesehen.

5.2 Untersuchung der Wirkung auf HIV-infizierte Zellen

Zur Untersuchung auf eine Wirkung gegen HI-Viren wird ebenfalls beim NCI (Bethesda, Maryland, USA) ein Test angeboten. Dieser Test wurde entwickelt um Substanzen zu finden, die die Virusreproduktion unterbinden können. Dabei kann nur untersucht werden, ob die Substanz die Virusreproduktion verringert, jedoch nicht entschieden werden, über welchen Mechanismus (z.B. Hemmung der HIV-Protease, Hemmung der reversen Transkriptase) die Virusreproduktion gehemmt wird.

5.2.1 Durchführung des antiviralen Test auf HI-Viren

Das Prinzip des antiviralen Tests[64] beruht auf der Beobachtung das T4 Helferzellen durch HI-Viren zerstört werden. Die antivirale Wirkung einer Substanz wird nun als die Fähigkeit gesehen, die Vermehrung der HI-Viren und damit die Zerstörung der T4 Helferzellen zu unterbinden.

Dazu wird eine kleine Menge HI-Virus zu den Zellen (CEM-Zelllinie) gegeben. Dann werden die Zellen für sechs Tage inkubiert. Innerhalb dieser Zeit durchlaufen die Viren zwei Reproduktionszyklen. Die Viruslast reicht nun für die völlige Zytolyse aller Zellen aus. Substanzen, die die Virusvermehrung eindämmen können, schützen die Zellen vor der Zytolyse. Man kann also indirekt durch den Vergleich der Zellenanzahl einer behandelten und einer unbehandelten Probe nach zwei Reproduktionszyklen auf die Anti-HIV-Wirkung der Substanz schliessen.

Zur Detektion der intakten Zellen werden die Tests mit dem Tetrazoliumsalz XTT versetzt, aus dem die intakten Zellen Formazan bilden. Die Menge an gebildetem Formazan kann spektrophotometrisch detektiert werden und so über die Intensität der Absorption die Anzahl der intakten Zellen bestimmt werden.

---

[64] O.W. Weislow, R. Kiser, D. Fine, J. Bader, R. H. Shoemaker, M.R. Boyd, J. Natl. Cancer Inst **1989**, 81, S. 577- 586.

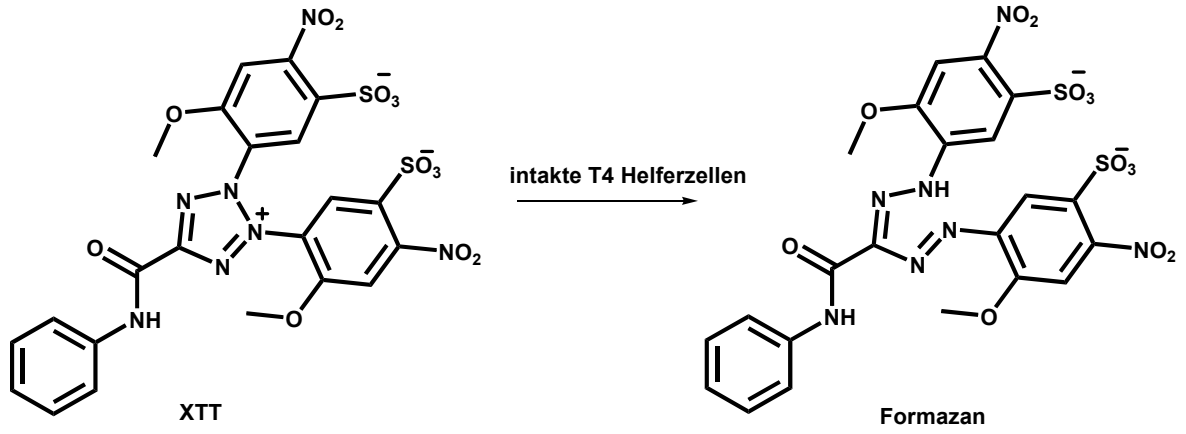


Abbildung 62: Umsetzung des Tetrazoliumsalz XTT zu Formazan in den intakten T4 Helferzellen

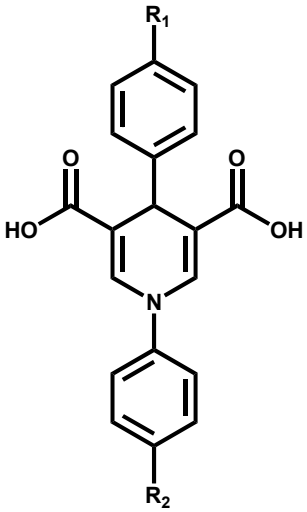
Gleichzeitig wird eine nicht mit HI-Virus behandelte Probe mit Substanz versetzt und dem oben genannten Procedere unterworfen. Diese Probe dient als Zytotoxizitätstest um eventuelle Falschbeurteilungen, die durch eine zytotoxische Wirkung der Testsubstanzen auf die T4 Helferzellen ausgelöst werden könnten, auszuschliessen.

Aus dem Zytotoxititätstest wurde ein IC_{50}-Wert bestimmt, der die Konzentration der untersuchten Substanz angibt, bei der 50 der Zellen abgestorben sind. Aus dem antiviralen Test wird ein EC_{50}-Wert ermittelt, dieser Wert gibt die Konzentration der untersuchten Substanz an, bei der 50 % der T4 Helferzellen überleben. Aus dem Quotienten IC_{50}/EC_{50} wird der therapeutische Index (TI) bestimmt. Je größer der TI ist, um so wirksamer ist die Substanz, bei geringer zytotoxischer Wirkung.

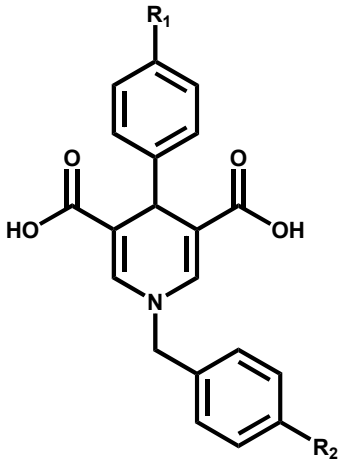
Je nach Wirkungsstärke werden die Substanzen als „inaktiv“ (inactive), „etwas aktiv“ (moderately active) oder „aktiv“ (active) eingestuft. Nur als „aktiv“ befundene Substanzen werden durch eine Kommission des NCI nochmals begutachtet und eventuell weiteren Tests unterworfen.

5.2.2 Untersuchung der antiviralen Aktivität der monomeren Carbonsäure-Derivate

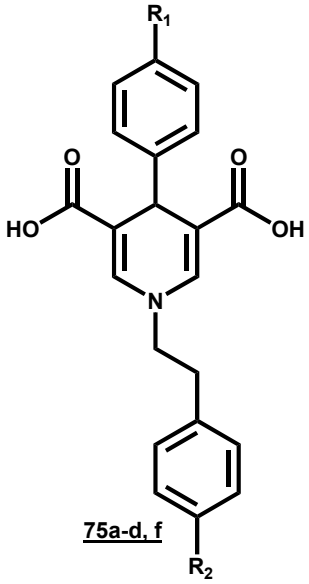
Der Vollständigkeit halber wurden die monomeren 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuren **71a-g,** **73a-g** und **75a-f** auf Ihre antivirale Wirkung hin untersucht.



71b-f



73a-d, f



75a-d, f

Tabelle 22: Die Substituenten der Verbindungen 71, 73 und 75

	R_1	R_2		R_1	R_2
a	H	H	**d**	OCH_3	H
b	H	OCH_3	**e**	OH	H
c	H	OH	**f**	OCH_3	OCH_3

Die Ergebnisse des antiviralen Tests ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Dabei wurden Konzentrationen im Bereich zwischen $6{,}36 \cdot 10^{-8}$ M und $2 \cdot 10^{-4}$ M vermessen.

Tabelle 23: Die Ergebnisse des antiviralen Tests der monomeren 1,4-DHP-Carbonsäure-Derivate

	IC 50 [M]	**EC 50 [M]**	**TI 50 (IC/EC)**	**Einschätzung**
71b	$> 2 \cdot 10^{-4}$	$1{,}30 \cdot 10^{-4}$	> 1,54	s. unten
	$> 2 \cdot 10^{-4}$	$1{,}60 \cdot 10^{-4}$	> 1,25	
71c	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Inaktiv
	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	

	IC 50 [M]	EC 50 [M]	TI 50 (IC/EC)	Einschätzung
71d	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Inaktiv
	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	
71e	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Inaktiv
	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	
71f	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Inaktiv
	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	
73a	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Inaktiv
	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	
73b	$1{,}99 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Inaktiv
	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	
73c	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Inaktiv
	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	
73d	$1{,}91 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Inaktiv
	$1{,}83 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	
73f	$1{,}79 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Inaktiv
	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	
75a	$1{,}12 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Inaktiv
	$1{,}15 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	
75b	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Inaktiv
	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	
75c	$1{,}32 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Inaktiv
	$1{,}42 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	
75d	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Inaktiv
	$> 2 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	

	IC 50 [M]	EC 50 [M]	TI 50 (IC/EC)	Einschätzung
75f	$1{,}39 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	Inaktiv
	$1{,}34 \cdot 10^{-4}$	Nicht bestimmbar	Nicht bestimmbar	

5.2.3 Einschätzung der Testergebnisse der monomeren 1,4-DHP-Carbonsäure-Derivate

Bis auf Substanz **71b** zeigt keine der Substanzen eine ausgeprägte antivirale Wirkung. In der stärksten Konzentration ($2 \cdot 10^{-4}$ M) wurde eine minimale antivirale Wirkung (< 10 %) festgestellt. Zusammenfassend kann man den monomeren 1,4-DHP-Carbonsäuren keine antivirale Wirkung zusprechen.

Anders erscheinen die Ergebnisse des antiviralen Tests von Substanz **71b**. Im ersten Test zeigte die Substanz in fast allen Testreihen keine Wirkung, lediglich bei der höchsten Konzentration ($2 \cdot 10^{-4}$ M) zeigte sich eine deutlich antivirale Wirkung von 80 % bzw. 63 %. Daraus lies sich ein EC_{50}-Wert von $1{,}6 \cdot 10^{-4}$ M für die antivirale Wirkung bestimmen

Deswegen wurden die Tests nach 14 Tagen und einem Monat nochmals wiederholt. Die zweite Messung ergab eine Hemmung bei der grössten Konzentration 23 % bzw. 9%. Die letzte Messung ergab bei der höchsten Konzentration nur noch eine Hemmung von 6 % bzw. 7 %. Im Endeffekt wurde Substanz **71b** als inaktiv eingestuft.

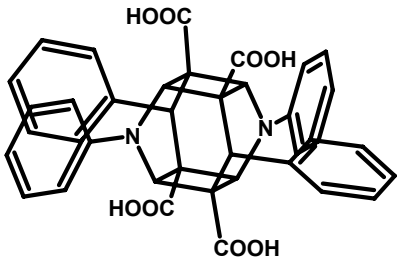
Die Ergebnisse dieser Wiederholungsmessungen können nun auf verschiedene Art und Weise interpretiert werden. Zum einen muss berücksichtigt werden, das die Messungen an Zellkulturen durchgeführt werden. Durch Unregelmäßigkeiten innerhalb des Zellwachstums kann es zu Fehlergebnissen bei den Testungen kommen. Andererseits kann das Messergebnis auch auf eine Zersetzung der Substanz **71b** innerhalb des Messzeitraums hindeuten. Da die Lösungen für die Messungen jeweils frisch angesetzt wurden und sich die monomeren 1,4-DHP-Carbonsäuren im Feststoff als stabil erwiesen haben, scheint diese Annahme relativ unwahrscheinlich. Vermutlich handelt es sich bei den anfänglich gemessenen guten antiviralen Ergebnissen um im Testsystem begründete Fehlmessungen.

Erwähnenswert ist die zytotoxische Wirkung, die bei der höchsten Konzentration ($2 \cdot 10^{-4}$ M) für die Benzyl- und Phenethyl-substituierten Substanzen **73b,d,f** und **75a,c,f** aufgetreten ist.

Zusammenfassend kann man also feststellen, dass die monomeren 1,4-DHP-Carbonsäuren als antivirale Wirkstoffe für die HIV-Therapie aufgrund ihrer ihrer fehlenden Wirksamkeit nicht geeignet sind. Die leichte zytotoxische Wirkung auf die T4-Helferzellen macht die monomeren 1,4-DHP-Carbonsäuren für die AIDS-Therapie ungeeignet.

5.2.4 Untersuchung der antiviralen Aktivität der dimeren Carbonsäuren

Die Verbindungen **78a-d,g-h** wurden zur Untersuchung der antiviralen Aktivität zum NCI geschickt. Bisher liegt nur das Ergebnis für Substanz **78a** vor.



78a

Es wurden zwei Testdurchläufe mit Substanzkonzentrationen zwischen $6{,}36 \cdot 10^{-4}$ M gemessen. Die Ergebnisse der Testungen sind in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Ergebnis des antiviralen Tests von Verbindung 78a

Konzentration [M]	**Zellprotektion [%] Messung 1**	**Zellprotektion [%] Messung 2**
$6{,}36 \cdot 10^{-8}$	1,23	-0,15
$2{,}01 \cdot 10^{-7}$	1,19	0,35
$6{,}35 \cdot 10^{-7}$	1,77	-0,45
$2{,}01 \cdot 10^{-6}$	1,45	-0,10
$6{,}34 \cdot 10^{-6}$	2,08	1,16
$2{,}00 \cdot 10^{-5}$	3,26	2,43
$6{,}33 \cdot 10^{-5}$	7,58	7,03
$2{,}00 \cdot 10^{-4}$	12,31	12,49
$IC_{50} > 2{,}00 \cdot 10^{-4}$	EC_{50} nicht bestimmbar	Einstufung: Inaktiv

Bei den nicht mit HI-Virus infizierten Vergleichsproben konnte keine zytotoxische Aktivität festgestellt werden.

5.2.5 Beurteilung der Ergebnisse der antiviralen Testung der dimeren Carbonsäuren

Der antivirale Test ergab keine ausgeprägte antivirale Wirkung der dimeren Carbonsäure **78a**.

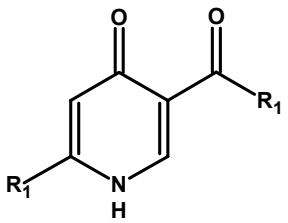
Die schwache antivirale Wirkung im Konzentrationsbereich von 10^{-4} M könnte darauf hinweisen, dass die dimere Carbonsäure **78a** im aktiven Zentrum der HIV-Protease Wasserstoffbrückenbindungen zu den Isoleucin- und Aspartat-Bausteinen ausbilden kann. Eine gute Auskleidung der Taschen (P1-P3) der HIV-Protease wird durch das geringe Volumen der Phenyl-Reste nicht gewährleistet, deswegen kommt es nur zu einer geringen antiviralen Wirkung. Um den Einfluss der Größe der Substituenten besser beurteilen zu können, müssen die Testergebnisse der Benzyl- und Phenethyl-substituierten Derivate **78d** bzw. **78g-h** abgewartet werden.

Da der Test keine Aussage auf die Art der Wirkung der Substanzen auf die Vermehrung des HI-Viruses zulässt, kann die schwache antivirale Wirkung der Substanz **78a** natürlich auch durch eine hemmende Wirkung auf andere Mechanismen der Virenvermehrung ausgelöst worden sein.

Zumindest zeigte die Verbindung **78a** keine zytotoxische Wirkung, die eine Verwendung der dimeren Carbonsäure-Derivate als HIV-Protease-Hemmer ausschliessen würde.

5.2.6 Die antivirale Wirkung der 4-Pyridon-Derivate

Die dargestellten 4-Pyridon-Derivate **78a-b** und **79a-b** wurden beim NCI zur antiviralen Testung vorgeschlagen. Leider wurden die Substanzen nicht für die Testung angenommen.



81a-b R_1 = Phenyl (a), Naphtyl (b)

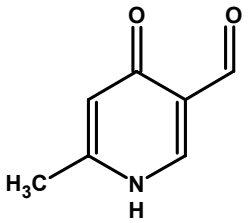
83a-b R_2 = OCH_3 (81), Phenyl (83)

Auf den Internetseiten des NCI[65] gibt es die Möglichkeit innerhalb einer Datenbank eine Recherche über 250 000 getestete Substanzen durchzuführen. Diese Datenbank ist ein Gemeinschaftsprojekt des CCC, Uni Erlangen und des NCI[66]. Zur Klärung der Frage, ob Substanzen mit einer 4-Pyridon-Grundstruktur eine antivirale Wirkung aufweisen können, wurde eine Suche innerhalb der Substanzdaten des NCI durch geführt. Als Such-Parameter wurde eine 6-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-3-carbaldehyd-Grundstruktur und die Parameter „auf AIDS getestet“ und „aktiv oder inaktiv “

[65] www.nci.gov

[66] http://129.43.27.140/ncidb2/

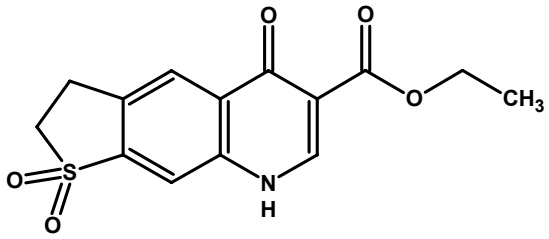
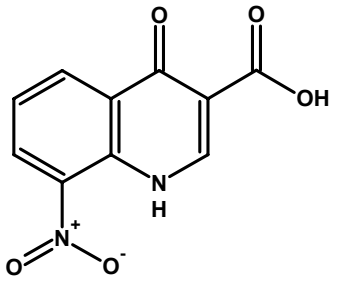
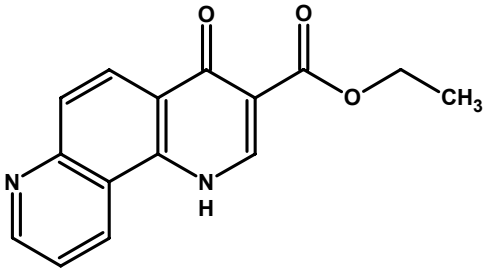
angegeben.

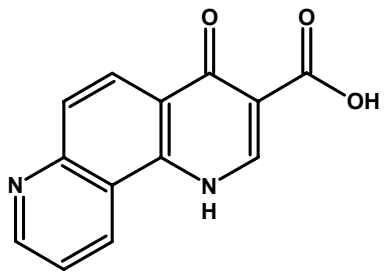
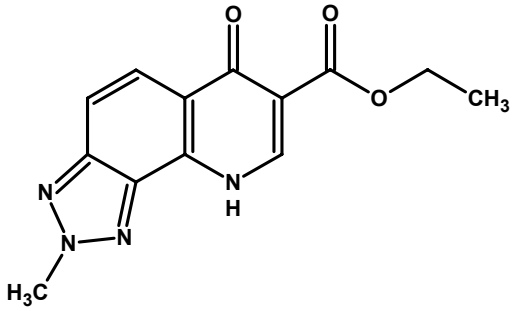
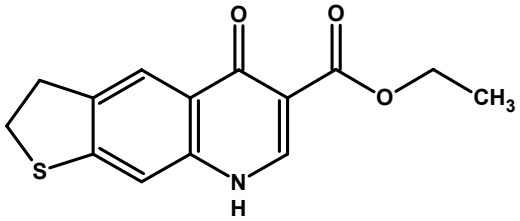
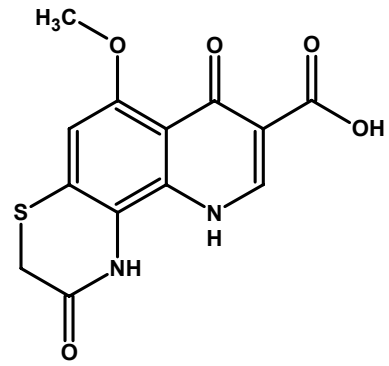
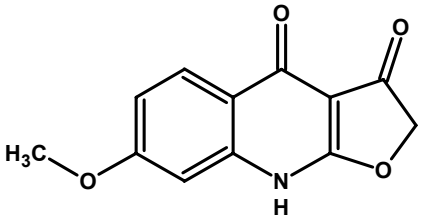


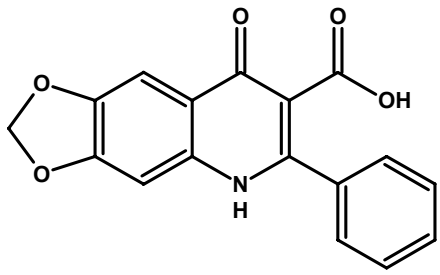
6-Methyl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridin-3-carbaldehyd-Grundstruktur

Die Recherche ergab neun Substanzen. Das Rechercheergebnis ist im Folgendem dargestellt:

Tabelle 25: Ergebnis der Datenbankrecherche "Antivirale Wirkung von 4-Pyridon-Grundstrukturen"

NCI-Code	Struktur	Antivirale Wirkung
627054		Inaktiv
628113		Inaktiv
637663		Inaktiv

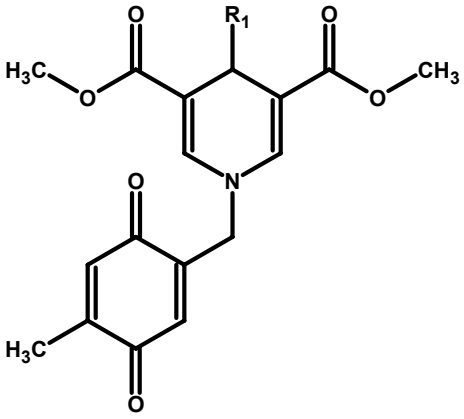
NCI-Code	Struktur	Antivirale Wirkung
637664		Inaktiv
643903		Inaktiv
658158		Inaktiv
670524		Inaktiv
696554		Inaktiv

NCI-Code	Struktur	Antivirale Wirkung
700725		Inaktiv

Die Ergebnisse der Datenbankrecherche lieferte keine im antiviralen Test wirksame Substanz mit 4-Pyridon-Grundstruktur. Durch die hier durchgeführten antiviralen Testungen kann die aufgestellte Hypothese, dass Substanzen mit 4-Pyridon-Struktur gut Wasserstoffbrücken mit dem aktiven Zentrum der HIV-Protease ausbilden können und so eine hemmende Wirkung ausüben können, nicht bestätigt werden.

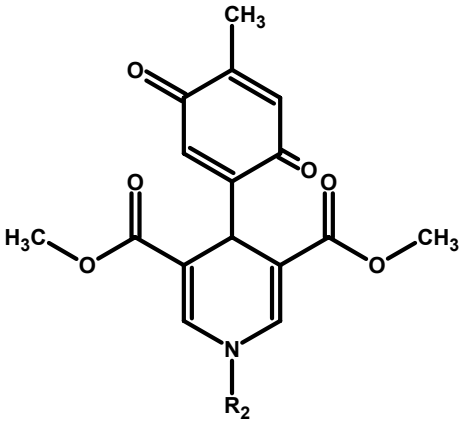
6 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden N-(Chinonyl-methyl)-1,4-dihydropyridine **I** und 4-Chinonyl-1,4-dihydropyridine **II** dargestellt und auf ihre EDA-Wechselwirkungen hin untersucht.



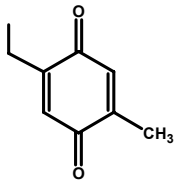
I

R_1 = 2-(OCH_3)-C_6H_4
3-(OCH_3)-C_6H_4
2,3-$(OCH_3)_2$-C_6H_3
2,5-$(OCH_3)_2$-C_6H_3
H

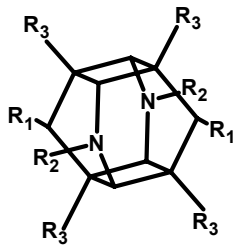


II

R_2 = **H**



Zum anderen wurde über eine [2+2]-Cycloaddition aus 1,4-Dihydropyridinen dimere Käfigverbindungen **III** dargestellt.



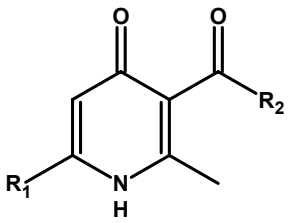
III

R_1 = C_6H_5, C_6H_4-OCH_3, C_6H_4-OH, C_6H_4-OBzl

R_2 = $(CH_2)_n$-C_6H_5, $(CH_2)_n$-C_6H_4-OCH_3, $(CH_2)_n$-C_6H_4-OH,
$(CH_2)_n$-C_6H_4-OBzl (mit n = 0,1,2)

R_3 = $COOCH_3$, COOH, COOBzl

Ferner wurden 2,5-substituierte 4-Pyridon-Derivate **IV** dargestellt.



IV

R_1 = Phenyl, Naphthyl

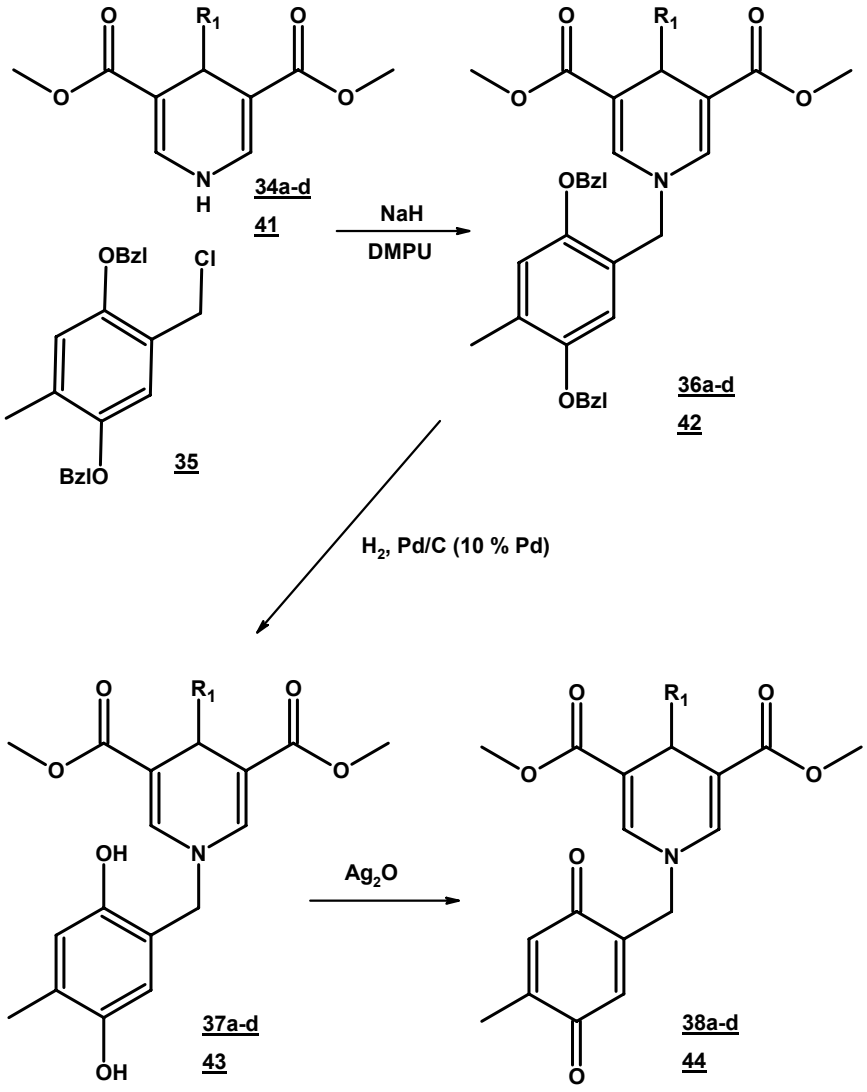
R_2 = OCH_3, Phenyl

Die Substanzen **I** und **II** wurden beim NCI auf ihre zytotoxische Aktivität hin untersucht und zeigten eine zytostatische Wirkung. Sie sind somit auch von pharmakologischen Interesse.

Die Verbindungen **III** wurden beim NCI einem Test bezüglich der antiviralen Wirkung auf HI-Viren unterzogen. Die Ergebnisse liegen bis dato nur unvollständig vor, so dass eine Aussage über ihre antivirale Wirkung noch nicht möglich ist.

Die 4-Pyridon-Derivate **IV** wurden durch das NCI nicht zur antiviralen Testung bezüglich HI-Viren angenommen. Eine Datenbankrecherche über alle getesteten Substanzen des NCI ergab, dass ähnliche Substanzen mit 4-Pyridon-Grundstruktur keine antivirale Wirkung gezeigt haben.

1)Die Alkylierung der N-unsunstituierten 1,4-Dihydropyridinen **34a-d** und **41** mit dem Benzylchlorid **35** liefert die 1,4-Dihydropyridine **36a-d** und **42**. Nach hydrogenolytischer Abspaltung der Benzylether wurden die Hydrochinon-Derivate **37a-d** und **43** mittels Silber(I)oxid zu den N-(Chinonylmethyl)-1,4-dihydropyridinen **38a-d** und **44** oxidiert.



R_1 = **34-38** **a** 2-(OCH_3)-C_6
b 3-(OCH_3)-C_6H_4
c 2,3-$(OCH_3)_2$-C_6H_4
d 2,5-$(OCH_3)_2$-C_6H_4
41-44 H

Bei der UV/VIS-spektroskopischen Untersuchungen der Substanzen **38a-d** und **44** wurden Charge-Transfer-Banden im Bereich zwischen 400 und 600 nm festgestellt, die nicht den Einzelabsorptionen der Einzelkomponenten der Substanzen zugeordnet werden konnten. Da auch das in 4-Stellung unsubstituierte N-(Chinonylmethyl)-1,4-dihydropyridin **44** die Charge-Transfer-

Bande zeigte, konnte eine EDA-Wechselwirkung zwischen dem 1,4-DHP-Ring und dem p-Chinon-Ring der Verbindungen **38a-d** und **44** belegt werden.

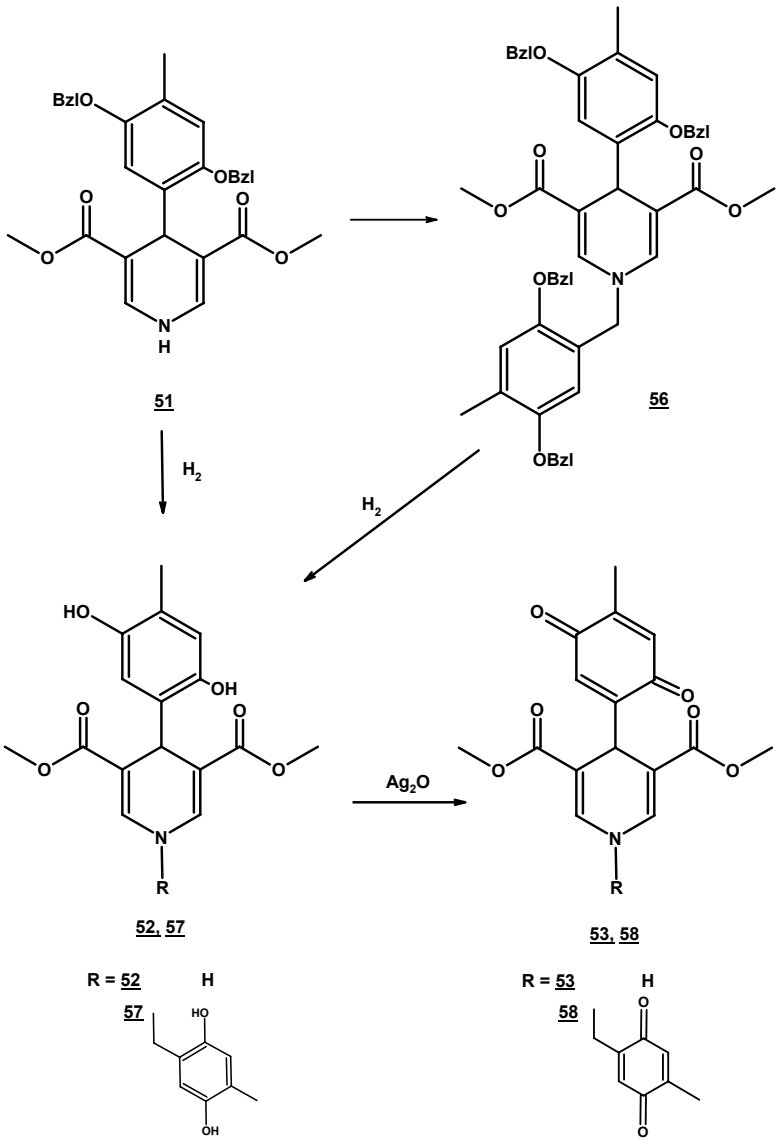
Zur Identifizierung der Charge-Transfer-Wechselwirkung als inter- oder intramolekular wurde das N-(Chinonylmethyl)-1,4-dihydropyridin **38c** im Konzentrationsbereich zwischen $1 \cdot 10^{-6}$ bis $1 \cdot 10^{-3}$ M vermessen. Da auch bei Verdünnung das Lambert-Beersche Gesetz erfüllt blieb und keine Abnahme des Extinktionskoeffizienten beobachtet werden konnte, kann von einer intramolekularen Wechselwirkung ausgegangen werden.

Mit Hilfe einer MOPAC-Berechnung mit einhergehender Geometrieoptimierung konnte das HOMO und das LUMO der N-(Chinonylmethyl)–1,4-dihydropyridinen **38a-d** und **44** berechnet werden. Das HOMO liegt auf dem 1,4-DHP-Ring. Das LUMO ist auf dem Chinon-Ring des Moleküls lokalisiert. Im Geometrie-optimierten Molekül kann es intramolekular zu einer Überlappung des HOMO mit dem LUMO kommen. Es gelang also, den experimentell belegten intramolekularen EDA-Komplex der Verbindungen **38a-d** und **44** mit Hilfe einer computergestützten Berechnung der CT-Komplexe zu bestätigen.

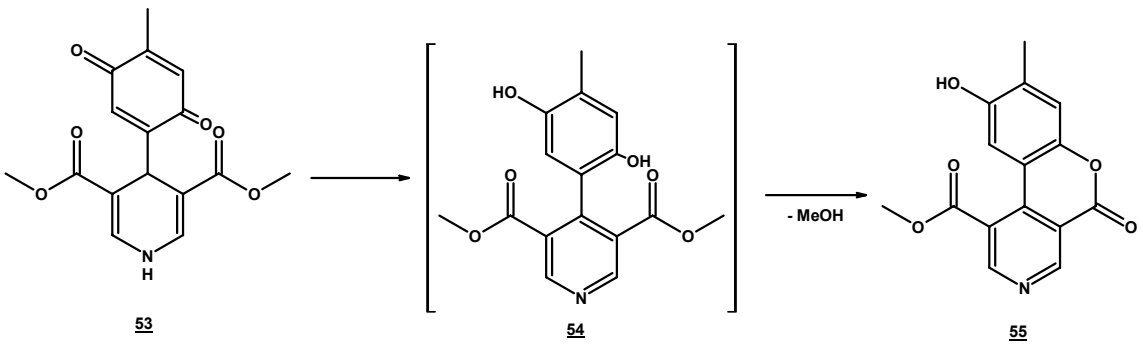
Die Berechnung der Anregungsenergien ergaben auf der Basis des λ_{max}-Wertes verschiedener Modellkomplexe und deren berechneten Ionisationspotentiale und Elektronenaffinitäten mit den gemessenen Werten gut korrelierende Werte für die Absorptionsmaxima.

2) Durch N-Alkylierung des unsubstituierten 1,4-Dihydropyridins **51** konnte das 1,4-Dihydropyridin **56** dargestellt werden. Durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylether konnten aus den 1,4-Dihydropyridinen **51** und **56** die Hydrochinon-Derivate **52** und **57** dargestellt werden. Diese wurden mit Ag_2O zu den entsprechenden Chinon-Derivaten **53** und **58** oxidiert. Die 4-Chinonyl-1,4-dihydropyridine **53** und **58** zeigten im UV/VIS-Spektrum Charge-Transfer-Übergänge zwischen 400 und 600 nm. Das Lambert-Beersche-Gesetz ist auch bei großen Verdünnungen erfüllt, es kann also auch bei den Verbindungen **53** und **58** von intramolekulare EDA-Komplexen gesprochen werden.

Sowohl die N-(Chinonylmethyl)-1,4-dihydropyridine **38a-d**, als auch das 4-Chinonyl-1,4-dihydropyridin **53** zeigten sich in der Zytotoxizitätstestung als wirksam mit pTGI-Werten zwischen 4,3 und 4,67. Insbesondere hervorzuheben ist die zytostatische Wirksamkeit auf Leukämie-Krebszelllinien. Hier wurden pTGI-Werte von 4,51 – 5,42 gemessen. Um das Zellwachstum der Leukämie-Krebszelllinien völlig zu hemmen, reicht also eine bis um eine Zehnerpotenz geringere Wirkstoffkonzentration aus.



Die Elektronenübertragung vom 1,4-DHP-Ring auf den Chinon-Ring konnte für Verbindung **53** in Lösung gezeigt werden. Durch eine intramolekulare Redoxreaktion mit anschliessender Lactonbildung unter Abspaltung eines Moleküls Methanol wurde die Chromen-Verbindung **55** gebildet.



3)Durch eine Hantzsch-artige Eintopfsynthese wurden N-Phenyl-, N-Benzyl- und N-Phenethyl-substituierte 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester **59a-j, 63a-f, 65a-b, 66a-b, 68a-h** dargestellt. Diese wurden photolytisch über eine [2+2]-Cycloaddition zu Käfigdimeren **60a-j**, **67a-j**, **69a-f,h,i** umgesetzt.

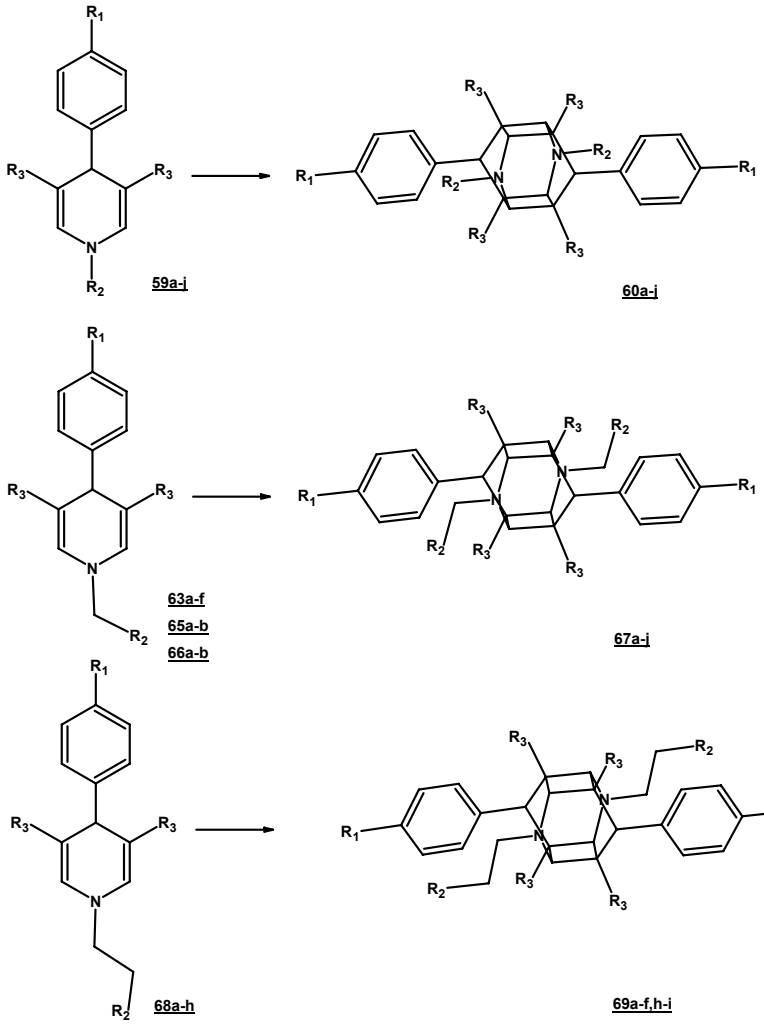
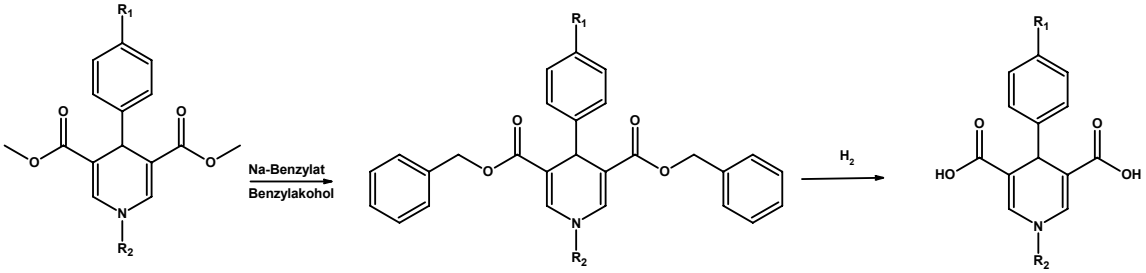


Tabelle 26: Die Substituenten der Verbindungen 60, 67 und 69 (R_3 = $COOCH_3$)

	R_1	R_2		R_1	R_2
a	H	C_6H_5	**f**	H	C_6H_4-OH
b	OCH_3	C_6H_5	**g**	H	C_6H_4-OBzl
c	OH	C_6H_5	**h**	C_6H_4-OCH_3	C_6H_4-OCH_3
d	OBzl	C_6H_5	**i**	C_6H_4-OH	C_6H_4-OH
e	H	C_6H_4-OCH_3	**j**	C_6H_4-OBzl	C_6H_4-OBzl

Da sich die dimeren Methylester nicht zu den entsprechenden Carbonsäuren verseifen ließen, wurden die monomeren 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurenmethylester **59a-b,d-e,g-h,j** **63a-b,d-f,** **65a-b** und **68a-b,d-e,g** zu den entsprechenden 1.4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurenbenzylestern **70a-g,** **72a-g** und **74a-e** umgeestert und anschliessend hydrogenolytisch zu den 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuren **71a-g,** **73a-g** und **75a-e** umgesetzt.



59a-b,d-e,g-h,j
63a-b,d-f, 65a-b
68a-b,d-e,g

70a-g
72a-g
74a-e

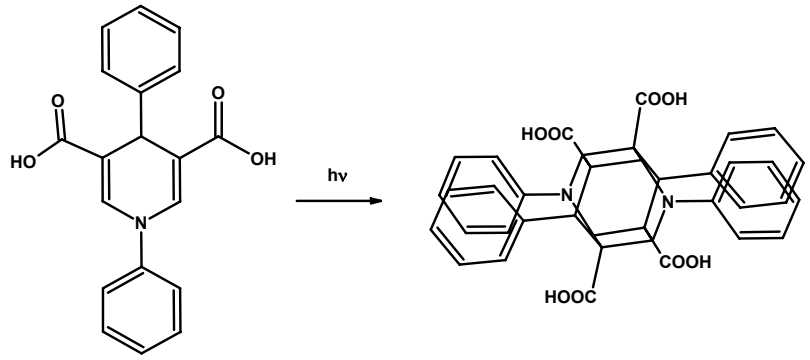
71a-g
73a-g
75a-e

Tabelle 27: Die Substituenten der Verbindungen 70 - 75

	R_1	R_2		R_1	R_2
a	H	C_6H_5	**70e, 72e**	H	C_6H_4-OBzl
b	OCH_3	C_6H_5	**73e, 75e**	H	C_6H_4-OH
70c, 72c, 74c	OBzl	C_6H_5	**74/75e // 70, 71, 72, 73f**	OCH_3	C_6H_4–OCH_3
71c, 73c, 75c	OH	C_6H_5	**70g, 72lg**	OBzl	C_6H_4-OBzl
d	H	C_6H_4-OCH_3	**71g, 73g**	OH	C_6H_4-OH

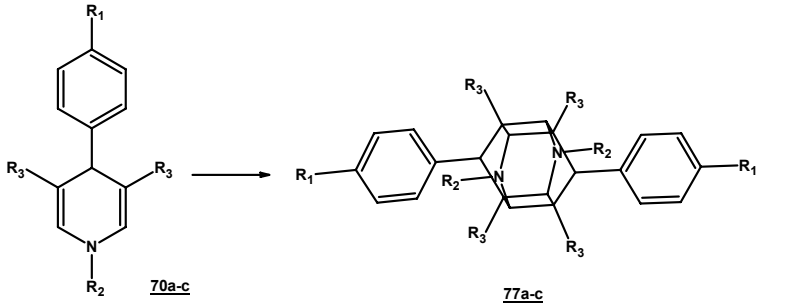
Durch Bestrahlung konnte lediglich Substanz **71a** zu der dimeren Carbonsäure **76a** umgesetzt

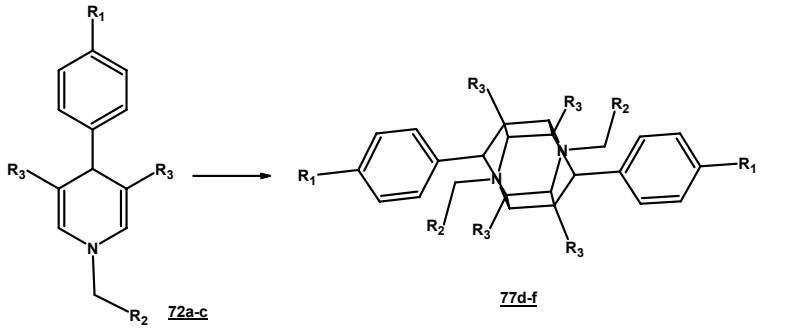
werden.



71a **76a**

4)Um die dimeren Carbonsäuren darzustellen wurden die monomeren 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester **70a-c**, **72a-c** und **74a-c** zu den entsprechenden käfigartigen dimeren Carbonsäurebenzylestern **77a-i** umgesetzt.





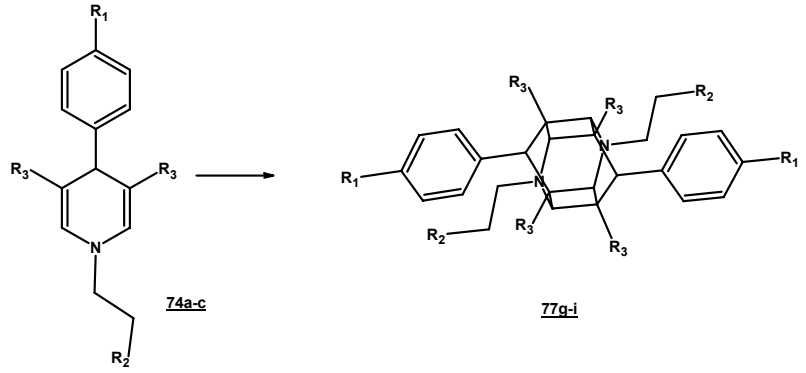
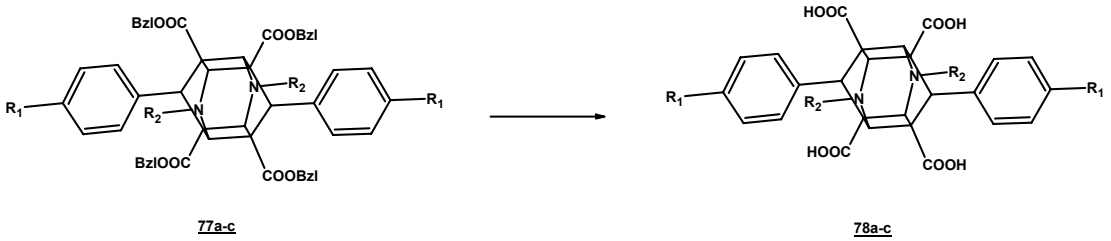


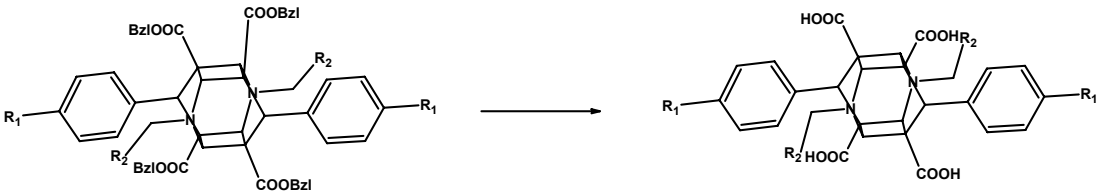
Tabelle 28: Die Substituenten der Verbindungen 77a-i

	R_1	R_2
77a,d,g	H	C_6H_5
77b,e,h	OCH_3	C_6H_5
77c,f,i	OBzl	C_6H_5

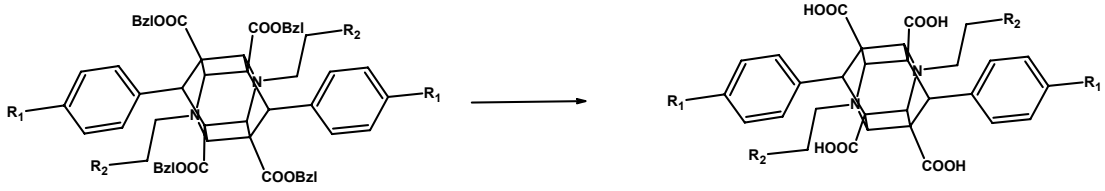
Durch hydrogenolytische Abspaltung der Benzylether-Gruppen wurden aus den dimeren Carbonsäurebenzylestern **77a-i** die dimeren Carbonsäuren **78a-d,g-h** dargestellt.



77a-c 78a-c



77d-f 78d



77g-i 78g-h

Tabelle 29: Die Substituenten der Verbindungen 78a-i

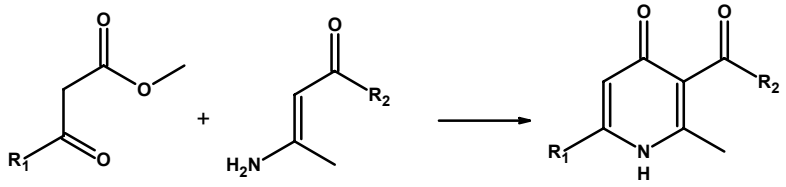
	R_1	R_2
78a,d,g	H	C_6H_5
78b,e,h	OCH_3	C_6H_5
78c,f,i	OBzl	C_6H_5

Aus den Ansätzen der Verbindungen **78d**, **78e** und **78i** konnte kein Produkt isoliert werden.

Bei der Testung der antiviralen Wirkung bezüglich HI-Viren erwies sich Substanz **78a** als inaktiv. Lediglich in der höchsten gemessenen Konzentration von $2 \cdot 10^{-4}$ M konnte eine etwa 10-prozentige Hemmung der Vermehrung des HI-Viruses festgestellt werden.

Die Ergebnisse der Messung der antiviralen Wirkung stehen für die anderen dimeren käfigartigen Carbonsäuren **78b-c**, **78d** und **78g-h** noch aus. Erst wenn diese Ergebnisse vollständig vorliegen, kann eine Bewertung der dimeren Carbonsäuren bezüglich ihrer antiviralen Wirkung auf HI-Viren erfolgen.

5) Durch Cyclisierung von Acetoacetat-Derivaten mit Enaminonen in Gegenwart von Molekularsieb 5 Å zur Bindung des Reaktionswassers bei hohen Temperaturen konnten die 4-Pyridon-Derivate **81a-b**, **83a-b** dargestellt werden.



79a-b **80** **82** **81a-b** **83a-b**

R_1 = a Phenyl, b Naphtyl

R_2 = 80 OCH_3, 82 Phenyl

81a: R_1 = Phenyl, R_2 = OCH_3

81b: R_1 = Naphthyl, R_2 = OCH_3

83a: R_1 = Phenyl, R_2 = Phenyl

83b: R_1 = Naphthyl, R_2 = Phenyl

Die Verbindungen wurden beim NCI nicht zur antiviralen Testung bezüglich HI-Viren angenommen. Durch eine Datenbankrecherche über 250 000 beim NCI getesteten Substanzen konnten 9 ähnliche Substanzen mit 4-Pyridon-Grundstruktur gefunden werden. Sie wiesen alle keine antivirale Aktivität bezüglich HI-Viren auf.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Angaben

7.1.1 Verwendete Geräte

Chromatographie: DC: DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F254 (Merck Nr. 5554)

SC: Sorbens: Kieselgel 60, Korngröße 0,04-0,063 mm (Merck Nr. 9385)

Fliessmittel: Dichlormethan/Ethylacetat 85/15 (FM 1)

Toluol/Methanol 85/15 (FM 2)

Toluol/Methanol 50/50 (FM 3)

Die R_f-Werte ohne weitere Angabe im Experimentellen Teil wurden mit FM 1 erhalten.

Elementaranalyse: Zentrale Einrichtung der Chemie/Pharmazie

„Mikroanalyse der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“

Perkin Elmer PE 2400 CHN Elemental Analyser,

Mikrowaage Perkin Elmer AD-6 Auto Balance.

IR-Spektroskopie: Perkin Elmer FT IR Spektralphotometer 1600

Angaben in Wellenzahlen $\nu(cm^{-1})$,

Festsubstanzen als KBr-Preßlinge,

Öle als Film zwischen NaCl-Platten.

Massenspektrometrie: EI: Finnigan MAT 4000

Angaben als m/z (relative Intensität in Prozent),

Ionisierungsenergie 70 eV.

Die Massenspektren ohne weitere Angabe im Experimentellen Teil wurden nach EI erhalten.

NMR-Spektroskopie: Bruker AC-200

1H-HNMR-Spektroskopie: Messfrequenz 200 MHz

Angaben der chemischen Verschiebung δ in ppm gegen TMS

als interner Standard.

Schmelzpunkt: Gallenkamp-Apparatur

Angaben in °C ohne Korrektur.

UV/VIS-Spektren Perkin Elmer Lambda 16

Angaben der Wellenlänge λ in nm (log ε)

Röntgenstrukturanalyse:

Vierkreisdiffraktometer Siemens/STOE AED2; MoK_{α}-Strahlung; Graphitmonochromator; Strukturauflösung mittels direkter Methoden (SHELXS-97); Full-Matrix-Verfeinerung gegen F^2 (SHELXS-97) mit anisotropen thermischen Parametern für alle Nicht-Wasserstoffe.

7.1.2 Abkürzungen

AAV	Allgemeine Arbeitsvorschrift
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
ber.	Berechnet
bzw.	beziehungsweise
Bn	Benzyl
ca.	circa
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
dd	Dublett vom Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
d.h.	das heißt
DMPU	**D**i**m**ethyl**p**ropylene**u**rea = 1,3-Dimethyltetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
Dt	Dublett vom Triplett
d. Th.	der Theorie
Ether	Diethylether
evtl.	eventuell
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Gl.	Gleichung
IR	Infrarot; Infrarotspektroskopie
J	Betrag der Kopplungskonstante

Kap.	Kapitel
konz.	Konzentriert
m	Multiplett
$M^{+\bullet}$	Molekülion
Met	CH_3
min.	minütiger
MS	Massenspektrometrie
NMR	Kernresonanz; Kernresonanz-Spektroskopie
o.a.	oben angegeben
Pd/C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether 60/80
Phe	Phenyl
p.o.	per oral
ppm	parts per million
proz.	prozentig
q	Quartett
quint.	Quintett
R_f	relative Wanderungsstrecke
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s.	siehe
S.	Seite
SC	präparative Säulenchromatographie
Schmp.	Schmelzpunkt

Sdp.	Siedepunkt
sept	Septett
sext	Sextett
t	Triplett
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran
ν	Wellenzahl
u.a.	unter anderem
UV	Ultraviolett
verd.	verdünnt
vgl.	vergleiche
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

7.1.3 Allgemeine Arbeitsvorschriften

AAV 1

Benzaldehyd-Derivat, Methylpropiolat und Ammoniumacetat werden in 1 ml Eisessig gelöst und auf 100°C erwärmt bis mittels DC-Kontrolle keine Edukte mehr nachweisbar sind. Das Lösungsmittel wird abgezogen und das Produkt aus Methanol auskristallisiert.

AAV 2

Dihydropyridin-Derivat wird in möglichst wenig DMPU gelöst und mit der 7-fachen Menge Natriumhydrid (60-proz. in Mineralöl) versetzt. Der Ansatz wird für eine Stunde auf 50°C erwärmt und dann über eine halbe Stunde mit drei Portionen Benzylchlorid-Derivat versetzt. Der Ansatz wird noch eine Stunde nachgerührt, vorsichtig mit Wasser versetzt und über Nacht hydrolysiert. Die Wasserphase wird von dem öligen Produkt abdekantiert, das Rohprodukt in Dichlormethan gelöst und die Lösung über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels kann das Produkt aus Diethylether auskristallisiert werden.

AAV 3

Dibenzylether bzw. Dicarbonsäurebenzylester wird in 100 ml Aceton gelöst und mit 0,15 g Pd/C (10 proz. Pd) versetzt. Der Ansatz wird unter einer Wasserstoffatmosphäre ($p(H_2)$ ca. 1 bar) geschüttelt, bis mittels DC-Kontrolle kein Edukt und keine Monobenzylether bzw. Monocarbonsäurebenzylester mehr nachweisbar sind. Pd/C wird über Kieselgur abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Das Produkt kristallisiert aus Dichlormethan aus.

AAV 4

Hydrochinonderivat wird in abs. Aceton gelöst und mit 0,5 g $MgSO_4$ versetzt. Der Ansatz wird mit der äquimolaren Menge Silber(I)oxid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt bis mittels DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachweisbar ist. Das Lösungsmittel wird abgezogen und das Produkt aus Diethylether auskristallisiert.

AAV 5

Dihydropyridin-Derivate werden in einer Mischung aus THF und Methanol (1:1) gelöst und im verschlossenem 100 ml Kolben 4 Wochen mit einer Phillips VitaLux®-Lampe, die das natürliche Spektrum des Sonnenlichts wiedergibt, bestrahlt. Es kristallisiert ein farbloser Feststoff aus, der abfiltriert wird. Das Filtrat wird einrotiert und weiteres Produkt durch Zugabe von Aceton auskristallisiert.

AAV 6

Die 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester werden in Benzylalkohol gelöst und mit 150 mg Natrium versetzt. Der Ansatz wird unter Vakuum (6 mbar) mehrere Stunden unter Rückfluss gekocht und das bei der Reaktion entstehende Methanol abdestilliert. Wenn mittels DC-Kontrolle kein Edukt mehr nachweisbar ist, wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen und die Lösung zur Abtrennung des Natriumbenzylat über Kieselgur abfiltriert. Das Lösungsmittel wird abrotiert und das Produkt aus Diethylether durch Zugabe von Petrolether 60/80 auskristallisiert.

AAV 7

Eine Lösung von β-Ketosäuremethylester und Enaminon in Xylol wird in Anwesenheit von Molekularsieb 5 Å (4 Gramm) 24 h unter Rückfluss gekocht. Die Mischung wird abfiltriert und der Rückstand mit einer Mischung aus Chloroform/Methanol (1:1) gewaschen. Die vereinigten organischen Lösungen werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Aus dem Rückstand wird das Produkt aus Diethylether auskristallisiert.

7.1.4 Darstellung der Ausgangsverbindungen

1,4-Bisbenzyloxy-2-chloromethyl-5-methyl-benzol **35** nach Lit.[34].

1,4 Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremerhylester **41** nach Lit.[30].

Ethylbenzoylacetat **79a** bezogen von der Fa. Merck.

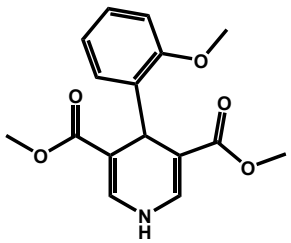
Ethylnaphtoylacetat **79b** nach Lit.[60].

Methylaminocrotonat **80** bezogen von der Fa. Merck.

3-Amino-1-phenyl-but-2-en-1-on **82** nach Lit.[61].

7.2 Darstellung und Charakterisierung der Substanzen

4-(2-Methoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (34a)



Darstellung: 1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,93 g (5,6 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd

1 g wasserfreies Ammoniumchlorid

1 ml Eisessig

Nach AAV 1.

Gelbes Pulver aus Methanol.

Ausbeute: 1,15 g (68%)

Smpkt: 220°C

R_f-Wert: 0,175

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1678, 1701 (v(CO) gespalten)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

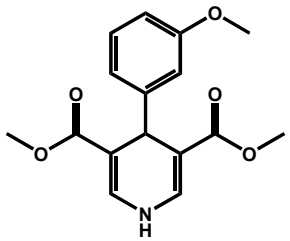
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,59	s	6 H	2 x $COOC\underline{H}_3$
3,85	s	3 H	$OC\underline{H}_3$ Aromat
5,22	s	1 H	4 H-DHP
6,16	s (t)	1 H	N-H
7,09 – 7,31	m	4 H	3, 4, 5 und 6 <u>H</u> Aromat
7,28	s	2 H	2 und 6 <u>H</u> DHP

MS [m/z]: 304 $[M + H]^+$, 303 $[M]^+$, 288 $[M – CH_3]^+$, 272 $[M\text{-}OCH_3]$, 242 $[M – COOCH_3]^+$, 196 $[DHP]^+$, 136 $[Aromat]^+$

Elementaranalyse:

$C_{16}H_{17}NO_5$ (303,31)	ber.:	C: 63,36	H: 5,65	N: 4,62
	gef.:	C: 62,57	H: 5,65	N: 4,62

4-(3-Methoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (34b)



Darstellung: 1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,93 g (5,6 mmol) 3-Methoxybenzaldehyd

1 g wasserfreies Ammoniumchlorid

1 ml Eisessig

Nach AAV 1.

Gelbes Pulver aus Methanol.

Ausbeute: 1,10 g (65 %)

Smpkt: 174 °C

R_f-Wert: 0,178

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1704 (v(CO))

^{1}H-NMR (200 MHz, CDCl3) [ppm]:

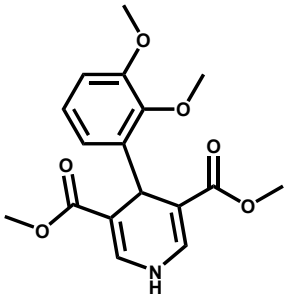
δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,64	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,77	s	3 H	OCH_3-Aromat
4,90	s	1 H	4 H DHP
6,24	s	1 H	N-H
6,72 – 7,15	m	4 H	2, 4, 5 und 6 H Aromat
7,32	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS (FAB, 70 eV) [m/z]: 303 [M^+], 196 [DHP^+]

Elementaranalyse:

$C_{16}H_{17}NO_5$ (303,31)	ber.:	C 63,21	H 5,42	N 4,53
	gef.:	C 63,36	H 5,65	N 4,62

4-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarbonsäuremethylester (34c)



Darstellung: 1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,93 g (5,6 mmol) 2,3-Dimethoxybenzaldehyd

1 g wasserfreies Ammoniumchlorid

1 ml Eisessig

Nach AAV 1.

Gelbes Pulver aus Methanol.

Ausbeute: 0,95 g (51 %)

Smpkt: Zersetzung T > 190 °C

R_f-Wert: 0,4375

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1673, 1698 (ν(CO))

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

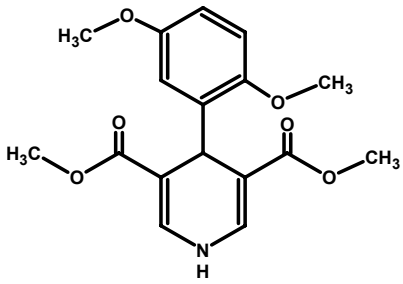
δ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,61	s	6 H	2 x COOC<u>H</u>$_3$
3,83	s	3 H	OC<u>H</u>$_3$ Aromat
3,93	s	3 H	OC<u>H</u>$_3$ Aromat
5,19	s	1 H	4 H-DHP
6,47	t	1 H (austauschbar)	N-H
6,72 – 6,95	m	3 H	4, 5 und 6 <u>H</u> Aromat
7,33	d	2 H	2 und 6 <u>H</u> DHP

MS [m/z]: 333 $[M]^+$, 318 $[M - CH_3]^+$, 302 $[M - OCH_3]^+$, 196 $[DHP]^+$

Elementaranalyse:

$C_{17}H_{19}NO_6$ (333,34)	ber.:	C: 61,25	H: 5,74	N: 4,20
	gef.:	C: 61,05	H: 5,92	N: 4,10

Dimethyl 4-(2,5-dimethoxyphenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylat (34d)



Darstellung: Nach AAV 1.

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,93 g (5,6 mmol) 2,5-Dimethoxybenzaldehyd

1 g wasserfreies Ammoniumchlorid

1 ml Eisessig

Nach AAV 1.

Gelbes Pulver aus Methanol.

Ausbeute: 1,1 g (59 %)

Smpkt: 163 ° C

R_f-Wert: 0,181

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1681, 1704((v(CO))gespalten)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,60	s	6	2 x COOC<u>H</u>$_3$
3,74	s	3	2- und 5-OC<u>H</u>$_3$ Aromat
3,84	s	3	
5,20	s	1	4 <u>H</u>-DHP
6,66	t	1	N-<u>H</u> (austauschbar)
6,69 – 6,86	m	3	3, 4 und 6 <u>H</u> Aromat
7,29	d	2	2 und 6 <u>H</u> DHP

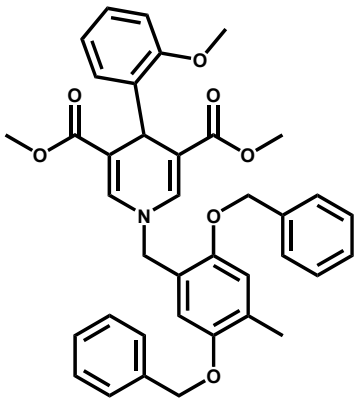
MS [m/z]: 334 ([M+H]$^+$), 333 ([M]$^+$), 318 ([M-CH_3]$^+$), 302 ([M-CH_3O]), 196 ([M-Dimethoxyphenyl]$^+$), 138 ([M-DHP]$^+$)

Elementaranalyse:

$C_{17}H_{19}NO_6$ (333,34) ber.: C: 61,25 H: 5,74 N: 4,20

gef.: C: 61,03 H: 5,66 N: 4,22

1-(2,5-Bis-benzyloxy-4-methyl-benzyl)-4-(2-methoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (36a)



Darstellung: Nach AAV 2.

1 g (3,3 mmol) 34a

1,16 g (3,3 mmol) 35

0,93 g (23,1 mmol) NaH (60%)

Hellgelbes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 1,47 g (63 %)

Smpkt: 133°C

R_f-Wert: 0,675

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1715 (v(CO))

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,28	s	3 H	C$\underline{H_3}$ Chinon
3,55	s	6 H	2 x COOC$\underline{H_3}$
3,75	s	3 H	OC$\underline{H_3}$ Aromat
4,51	s	2 H	N-C$\underline{H_2}$
5,04	s	2 H	O-C$\underline{H_2}$-Ph
5,06	s	2 H	O-C$\underline{H_2}$-Ph
5,21	s	1 H	4 H-DHP
6,82	s	1 H	2 und 5 $\underline{H}$ Chinon
6,85	s	1 H	
6,79 – 7,15	m	4 H	2, 4, 5 und 6 $\underline{H}$ Aromat
7,24	s	2 H	2 und 6 $\underline{H}$ DHP

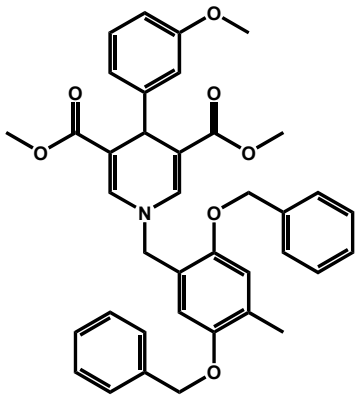
7,33 – 7,45	m	10 H	2 x OCH_2-$C_6\underline{H_5}$

MS [m/z]: 588 $[M - OCH_3]^+$, 513 $[M - C6H5\text{-}OCH3]^+$, 317 $[M - C6H5\text{-}OCH3 - DHP]^+$, 91 $[CH_2C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{38}H_{37}NO_7$ (619,70)	ber.:	C: 73,65	H: 6,02	N: 2,26
	gef.:	C: 73,44	H: 6,27	N: 2,30

1-(2,5-Bis-benzyloxy-4-methyl-benzyl)-4-(3-methoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonsäuremethylester (36b)



Darstellung: Nach AAV2

1 g (3,3 mmol) 34b

1,16 g (3,3 mmol) 35

0,93 g (23,1 mmol) NaH (60%)

Hellgelbes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 1,3 g (56 %)

Smpkt: 99 °C

R_f-Wert: 0,675

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1703 (v (CO))

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ϱ ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,27	s	3 H	$C\underline{H_3}$ Chinon
3,59	s	6 H	2 x $COOC\underline{H_3}$
3,64	s	3 H	$OC\underline{H_3}$ Aromat
4,52	s	2 H	N-$C\underline{H_2}$
4,87	s	1 H	4 H-DHP
5,01	s	2 H	O-$C\underline{H_2}$-Ph
5,04	s	2 H	O-$C\underline{H_2}$-Ph

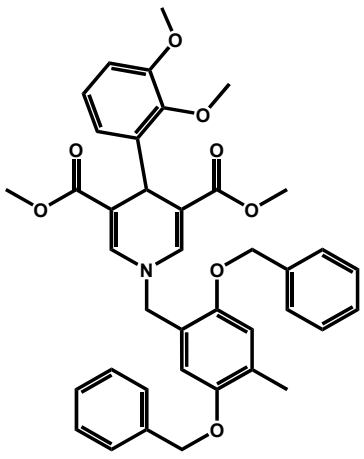
6,73	s	1 H	
			1 und 4 H Chinon
6,84	s	1 H	
6,50 – 7,20	m	4 H	2, 4, 5 und 6 H Aromat
7,30 – 7,50	m	10 H	2 x OCH_2-C_6H_5
7,38	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 588 $[M - 31]^+$, 512 $[M – OCH_3C_6H_5]^+$, 317 $[M – CH_3(C_6H_5CH_2O)_2\text{-Phenyl}]^+$, 91 $[CH_2C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{38}H_{37}NO_7$ (619,70)	ber.:	C: 73,70	H: 6,09	N: 4,48
	gef.:	C: 73,57	H: 6,02	N: 2,26

1-(2,5-Bis-benzyloxy-4-methyl-benzyl)-4-(2,3-dimethoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (36c)



Darstellung: Nach AAV 2.

0,95 g (2,85 mmol) 34c

0,8 g (20 mmol) NaH

1 g (2,85 mmol) 35

Hellgelbes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 1,25 g (67,5 %)

Smpkt: 119 °C

R_f-Wert: 0,68

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1704 (v (CO))

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,29	s	3 H	$C\underline{H_3}$ Chinon
3,57	s	6 H	2 x $COOC\underline{H_3}$
3,78	s	3 H	$OC\underline{H_3}$ Aromat
3,84	s	3 H	$OC\underline{H_3}$ Aromat
4,54	s	2 H	$N\text{-}C\underline{H_2}$
5,17	s	1 H	4 H-DHP
6,72 – 6,8	m	5 H	2 und 5 H Chinon 4, 5 und 6 H Aromat
7,24	s	2 H	2 und 6 H DHP
7,30 – 7,40	m	10 H	2 x $OCH_2\text{-}C_6\underline{H_5}$

MS [m/z]: 618 $[M - OCH_3]^+$, 317 $[(CH_3)_2\text{-}C_6H_2\text{-}(OCH_2C_6H_5)_2]$, 226 [317 - Bzl],

Elementaranalyse: ber.: C: 72,09 H: 6,05N: 2,16

$C_{39}H_{39}NO_8$ (649,73) gef.: C: 72,08 H: 6,21N: 2,29

4-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-1-(4-methyl-2,5-diphenoxy-benzyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (36d)

Darstellung: Nach AAV 2.

0,95 g (2,85 mmol) 34d

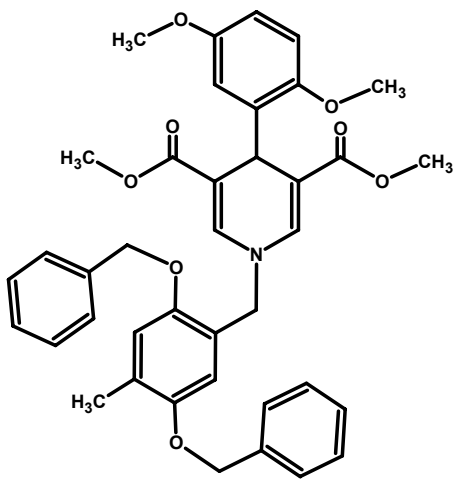
0,8 g (20 mmol) NaH

1 g (2,85 mmol) 35

Hellgelbes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 1,15 g (62,1 %)

Smpkt: 63 °C



R_f-Wert: 0,68

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1704 (v(CO))

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

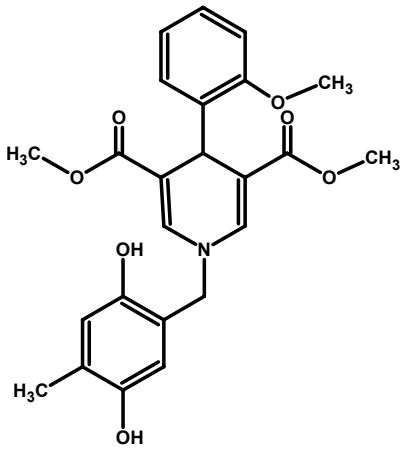
δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,27	s	3 H	$C\underline{H_3}$ Chinon
3,56	s	6 H	2 x $COOC\underline{H_3}$
		3 H	$OC\underline{H_3}$ Aromat
3,76	s	3 H	$OC\underline{H_3}$ Aromat
4,50	s	2 H	N-$C\underline{H_2}$
5,05	s	2 H	O-$C\underline{H_2}$-Ph
5,07	s	2 H	O-$C\underline{H_2}$-Ph
5,20	s	1 H	4 H-DHP
6,78	s	1 H	1 und 4 $\underline{H}$ Chinon
6,83	s	1 H	
7,25	s	2 H	2 und 6 $\underline{H}$ DHP
6,77 – 7,45	m	13 H	2 x OCH_2-$C_6\underline{H_5}$
			3, 4 und 6 $\underline{H}$ Aromat

MS (CI (NH_3)) [m/z]: 650 ($[M + H]^+$)

Elementaranalyse:

$C_{39}H_{39}NO_8$ (649,73)	ber.:	C: 72,03	H: 6,05	N: 2,16
	gef.:	C: 69,29	H: 6,27	N: 2,76

1-(2,5-Dihydroxy-4-methyl-benzyl)-4-(2,5-dimethoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonsäuremethylester (37a)



Darstellung: Nach AAV 3.

1,40 g (1,8 mmol) 36a

0,15 g Pd/C (10 % Pd)

Hellgelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,83g (80 %)

Smpkt: Zers. 170 °C

R_f-Wert: 0,130

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1702 (v(CO)), 3378 (v(OH))

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,05	s	3 H	CH_3-Hydrochinon
3,31	s	3 H	OCH_3-Aromat
3,49	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,60	s	3 H	OCH_3-Aromat
4,53	s	2 H	N-CH_2
4,96	s	1 H	4 H DHP
6,60	s	1 H	1 und 4 H Hydrochinon
6,68	s	1 H	
6,69 – 7,11	m	5 H	3, 4 und 6 H Aromat
7,36	s	2 H	2 und 6 H DHP
8,69	s	1 H	OH Hydrochinon (austauschbar)
9,06	s	1 H	OH Hydrochinon (austauschbar)

MS [m/z]: 439 $[M]^+$, 408 $[M\text{-}OCH_3]^+$, 332 [M-Methoxyphenyl]$^+$, 196 $[DHP]^+$, 137 [Dimethylhydrochinon]$^+$

Elementaranalyse:

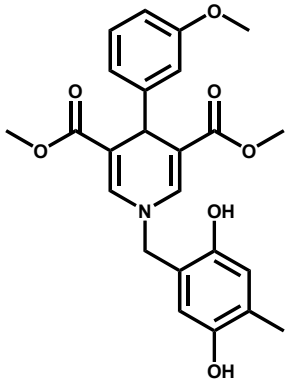
$C_{24}H_{25}NO_7$ (439,47)	ber.:	C: 65,60	H: 5,73	N: 3,19
	gef.:	C: 65,35	H: 5,66	N: 3,24

1-(2,5-Dihydroxy-4-methyl-benzyl)-4-(3-methoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (37b)

Darstellung: Nach AAV 3.

1,2 g (1,9 mmol) 36b

0,15 g Pd/C (10 % Pd)



Nach Abziehen des Lösungsmittels konnte die Substanz nicht isoliert werden, da sie durch Luftsauerstoff weiter zu 38b oxidiert wurde. Deswegen wurde der ölige gelbe Rückstand direkt weiter zu 38b oxidiert.

Ausbeute: 0,82 g (85 %)

R_f-Wert: 0,130

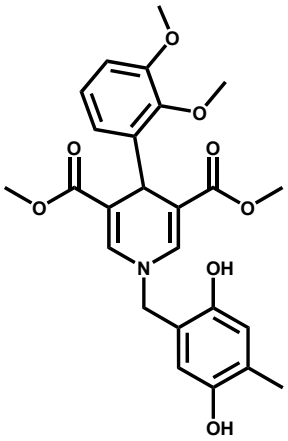
1-(2,5-Dihydroxy-4-methyl-benzyl)-4-(2,3-dimethoxy-phenyl)-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarbonsäuremethylester (37 c)

Darstellung: Nach AAV 3.

1,25 g (1,9 mmol) 36c

0,15 g Pd/C (10 % Pd)

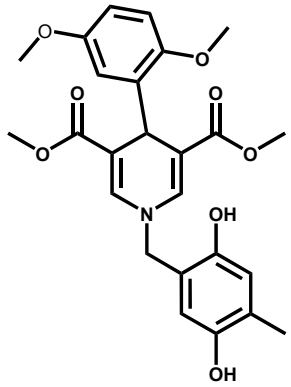
Gelbes Öl.



Ausbeute: 0,76 g (80%)

R_f-Wert: 0,075

1-(2,5-Dihydroxy-4-methyl-benzyl)-4-(2,5-dimethoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonsäuremethylester (37d)



Darstellung: Nach AAV 3.

1,1 g (1,7 mmol) 36d

0,15 g Pd/C (10 % Pd)

Hellgelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,64 g (89%)

Smpkt: Zers. 140 °C

R_f-Wert: 0,075

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1689 (v (CO)), 3379 (v (OH))

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

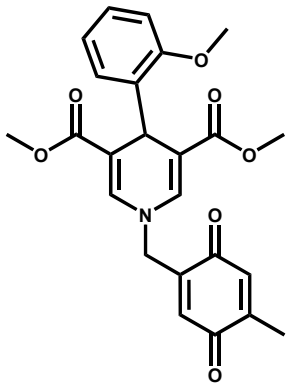
δ (ppm)	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,05	s	3 H	CH_3-Hydrochinon
3,31	s	3 H	OCH_3-Aromat
3,49	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,60	s	3 H	OCH_3-Aromat
4,53	s	2 H	N-CH_2
4,96	s	1 H	4 H DHP
6,49 – 6,80	m	5 H	3, 4 und 6 H Aromat 1 und 4 H Hydrochinon
7,39	s	2 H	2 und 6 H DHP
8,63	s	1 H	OH Hydrochinon (austauschbar)
9,02	s	1 H	OH Hydrochinon (austauschbar)

MS [m/z]: 469 ([M]$^+$), 438 ([M-OCH_3]$^+$), 332([M-Dimethoxyphenyl]$^+$),196 ([DHP]$^+$), 137 ([Dimethylhydrochinon, Dimethoxyphenyl]$^+$)

Elementaranalyse:

$C_{25}H_{27}NO_8$ (469,484)	ber.:	C: 63,96	H: 5,80	N: 2,98
	gef.:	C: 63,88	H: 6,11	N: 3,00

4-(2-Methoxy-phenyl)-1-(4-methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienylmethyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (38a)



Darstellung: Nach AAV 4.

0,75 g (1,7 mmol) 37a

0,15 g Ag_2O

Rotes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 0,79 g (90 %)

Smpkt: 144°C

R_f-Wert: 0,442

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1657 (v (CO) Chinon), 1704 (v (CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,09	d	3 H	CH_3 Chinon
3,59	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,84	s	3 H	OCH_3 Aromat
4,39	d	2 H	N-CH_2
5,19	s	1 H	4 H-DHP
6,68	q und t	1 H	2 und 5 H Chinon
6,82 – 7,25	m	4 H	2, 4, 5 und 6 H Aromat
7,12	s	2 H	2 und 6 H DHP

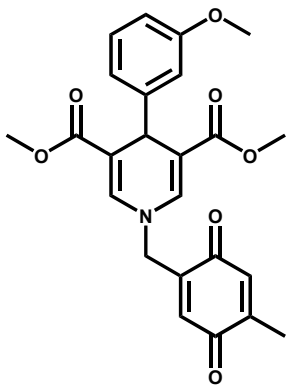
MS [m/z]: 437 $[M]^+$, 422 $[M - CH_3]^+$, 330 $[M - C_6H_4\text{-}OCH_3]^+$, 301 $[M - (CH_3)_2\text{-Chinon}]^+$, 208 $[DHP\text{-}CH_2]^+$, 196 $[DHP]^+$

UV/VIS-Spektrum ($CHCl_3$): 363 (3,8), 441 (2,4), 522 (2,4)

Elementaranalyse:

$C_{24}H_{23}NO_7$ (437,44)	ber.:	C: 65,89	H: 5,30	N: 3,20
	gef.:	C: 65,64	H: 5,37	N: 3,12

4-(3-Methoxy-phenyl)-1-(4-methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienylmethyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (38b)



Darstellung: Da Verbindung 37b bei der Isolation durch Luftsauerstoff oxidiert wird, wird das gelbe Öl direkt nach AAV 4 oxidiert.
0,76g (1,6 mmol) gelbes Öl
0,15 g Ag_2O
dunkelrotes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 0,74 g (90 %)

Smpkt: 153 °C

R_f-Wert: 0,438

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1657 (v (CO) Chinon), 1708 (v (CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

δ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,08	d	3 H	CH_3-Chinon
3.64	s	6 H	2 x COOCH_3
3,78	s	3 H	OCH_3 Aromat
4,38	d	2 H	N-CH_2
4,90	s	1 H	4 H-DHP
6,61	t	1 H	6 H Chinon
6,66	d	1 H	3 H Chinon
6,67 – 7,21	m	4 H	2, 4, 5 und 6 H Aromat
7,17	s	2 H	2 und 6 H DHP

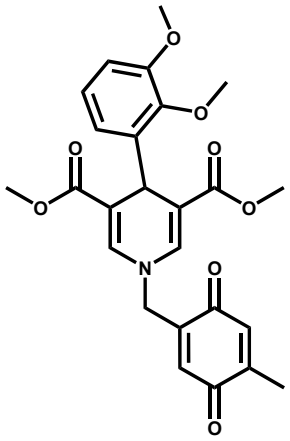
MS [m/z]: 437 $[M]^+$, 330 $[M - OCH_3C_6H_5]^+$, 196 $[DHP]^+$

UV/VIS-Spektrum ($CHCl_3$): 363 (3,8), 444 (2,4), 517 (2,4)

Elementaranalyse:

$C_{24}H_{23}NO_7$ (437,44)	ber.:	C: 65,77	H: 5,47	N: 3,09
	gef.:	C: 65,59	H: 5,73	N: 3,19

4-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-1-(4-methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienylmethyl)-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (38c)



Darstellung: Da Verbindung 37c bei der Isolation durch Luftsauerstoff oxidiert wird, wird das gelbe Öl direkt nach AAV 4 oxidiert.

0,76g (1,6 mmol) gelbes Öl

0,15 g Ag_2O

dunkelrotes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 0,68 g (90 %)

Smpkt: 163 °C

R_f-Wert: 0,275

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1658 ((CO)Chinon), 1698 ((CO)Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,99	d	3 H	CH_3 Chinon
3,60	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,83	s	3 H	OCH_3 Aromat
3,87	s	3 H	OCH_3 Aromat
4,39	d	2 H	N-CH_2
5,15	s	1 H	4 H-DHP
6,68	t + q	2 H	2 und 5 H Chinon
6,73 – 6,94	m	5 H	4, 5 und 6 H Aromat

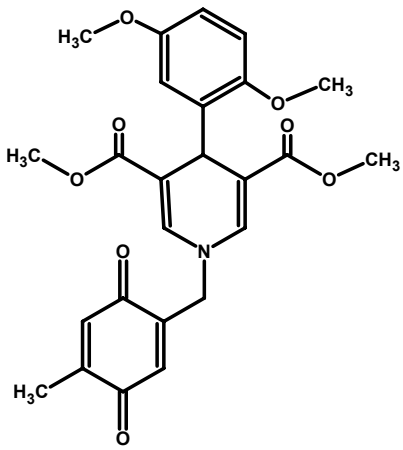
7,14	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 467 $[M]^+$, 452 $[M - CH_3]^+$, 436 $[M - OCH_3]^+$, 331[M – C_6H_3-$(OCH_3)_2$; M - $(CH_3)_2$-Chinon]$^+$, 196 $[DHP]^+$, 137 [C_6H_3-$(OCH_3)_2$; M – $(CH_3)_2$-Chinon]$^+$

UV/VIS-Spektrum ($CHCl_3$): 363 (3,8), 443 (2,3), 524 (2,4)

Elementaranalyse:	ber.: C: 64,23	H: 5,39	N: 3,00
$C_{25}H_{25}NO_8$ (467,47)	gef.: C: 64,10	H: 5,41	N: 2,92

4-(2,5-Dimethoxy-phenyl)-1-(4-methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienylmethyl)-1,4dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (38d)



Darstellung: Nach AAV 4

0,6 g (1,3 mmol) 37d

0,15 g Ag_2O

Rote Kristalle aus Diethylether.

Ausbeute: 0,54 g (90%)

Smpkt: 147°C

R_f-Wert: 0,294

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1656cm^{-1}(ν(CO),Chinon), 1706 (ν(CO),Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

δ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,99	d	3 H	CH_3 Chinon
3,60	s	6 H	2 x COOCH_3
3,83	s	3 H	OCH_3 Aromat
3,87	s	3 H	OCH_3 Aromat
4,39	d	2 H	N-CH_2

5,15	s	1 H	4 H-DHP
6,68	t + q	2 H	2 und 5 H Chinon
6,73 – 6,94	m	5 H	4, 5 und 6 H Aromat
7,14	s	2 H	2 und 6 H DHP

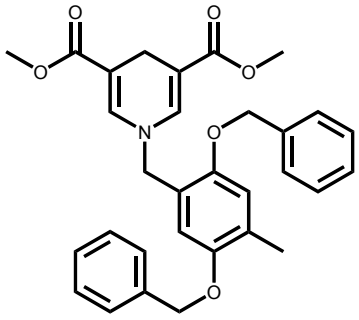
MS (FAB, 70 eV) [m/z]: 467 ($[M]^+$), 331($[M\text{-Dimethylchinon}]^+$),196 ($[DHP]^+$), 138 ($[Dimethylhydrochinon]^+$, 137($[Dimethoxyphenyl]^+$)

UV/VIS-Spektrum ($CHCl_3$): 363 (3,8), 445 (2,3), 527 (2,4)

Elementaranalyse:

$C_{25}H_{25}NO_8$ (467,47)	ber.:	C: 64,23	H: 5,39	N: 3,00
	gef.:	C: 64,13	H: 5,56	N: 2,95

1-(2,5-Bis-benzyloxy-4-methyl-benzyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (42)



Darstellung: Nach AAV 2.

1,19 g (6 mmol) 41

2,13 g (6 mmol) 35

1,7 g NaH (60 %)

Hellgelbes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 1,3 g (42 %)

Smpkt: 117 °C

R_f-Wert: 0,72

IR (KBr),[cm^{-1}]:1704 (v (CO))

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,26	s	3 H	CH_3 Chinon
3,22	s	2 H	4 H DHP
3,68	s	6 H	2 x COOCH_3

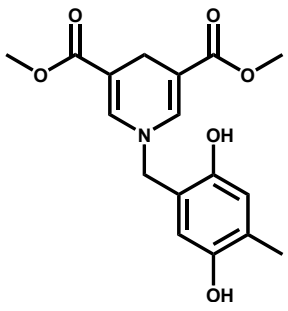
4,33	s	2 H	N-C<u>H</u>$_2$
5,04	s	4 H	2 x C<u>H</u>$_2$-C_6H_5
6,69	s	1 H	2 und 5 <u>H</u> Chinon
6,81	s	1H	
6,98	s	2 H	2 und 6 <u>H</u> DHP
7,28 – 7,44	m	10 H	2 x CH_2-C_6<u>H</u>$_5$

MS [m/z]: 513 $[M]^+$, 482 $[M - OCH_3]^+$, 421 $[M - CH_3C_6H_5]^+$, 196 $[DHP]^+$, 91 $[C_6H_5CH_2]^+$

Elementaranalyse:

$C_{31}H_{31}NO_6$ (513,58)	ber.:	C: 72,50	H: 6,08	N: 2,73
	gef.:	C: 72,28	H: 6,15	N: 2,71

1-(2,5-Dihydroxy-4-methyl-benzyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (43)



Darstellung: Nach AAV 3.

1,25 g (2,4 mmol) <u>42</u>

0,15 g Pd/C (10 % Pd)

Ausbeute: 0,65 g (80 %)

Smpkt: 207°C

R_f-Wert: 0,073

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1690 (v (CO)Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,03	s	3 H	C<u>H</u>$_3$ Chinon
3,05	s	2 H	N-CH2
3,61	s	6 H	2 x COOCH3

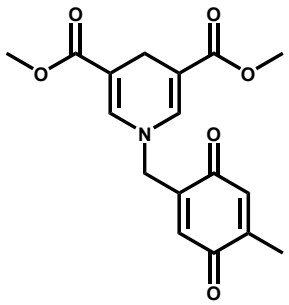
4,37	s	2 H	4 H DHP
6,55	s	1 H	2 und 5 H Chinon
6,59	s	1 H	
7,15	s	2H	2 und 6 H DHP
8,65	s	1 H	2 x OH Hydrochinon
8,99	s	1 H	(austauschbar)

MS [m/z]: 333 $[M]^+$, 318 $[M - CH_3]^+$, 302 $[M - OCH_3]^+$, 196 $[DHP]^+$, 137 $[M- DHP]^+$

Elementaranalyse:

$C_{17}H_{19}NO_6$ (333,34)	ber.:	C: 61,25	H: 5,74	N: 4,20
	gef.:	C: 61,05	H: 5,84	N: 4,15

1-(4-Methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienylmethyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (44)



Darstellung: Nach AAV 4

0,5 g (1,5 mmol) 43

Dunkelrotes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 0,45 g (90 %)

Smpkt: 122°C

R_f-Wert: 0,233

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1595 (v(CO) Chinon), 1708 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,08	d	3 H	CH_3-Chinon
3,26	s	2 H	4 H DHP
3,73	s	6 H	2 x $COOCH_3$

4,21	d	2 H	N-C<u>H</u>$_2$
6,62	t	1 H	2 <u>H</u>-Chinon
6,65	q	1 H	5 <u>H</u> Chinon
6,91	s	2 H	2 und 6 <u>H</u> DHP

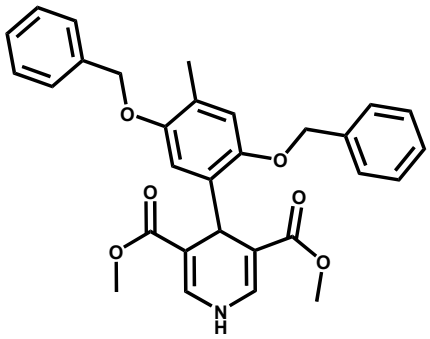
MS [m/z]: 332 $[M + H]^+$, 331 $[M]^+$, 273 $[M – COOCH_3]^+$, 196 [DHP],

UV/VIS-Spektrum ($CHCl_3$): 388 (3,6), 444 (2,4), 529 (2,4)

Elementaranalyse:

$C_{17}H_{17}NO_6$ (331,32)	ber.:	C: 61,69	H: 5,17	N: 4,23
	gef.:	C: 61,55	H: 5,25	N: 4,14

4-(2,5-Bis-benzyloxy-4-methyl-phenyl)-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarbonsäuremethylester (51)



Darstellung: Nach AAV 1.

1,73 g (5,6 mmol) 2,5-Dibenzyloxy-4-methyl-benzaldehyd

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

1 g Ammoniumacetat

5 ml Eisessig

Hellgelbe Kristalle aus Methanol.

Ausbeute: 1,79 g (64 %)

Smpkt: 149 °C

R_f-Wert: 0,780

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1704 (v (CO)Methylester)

1H-NMR (200 MHz, CDCl3) [ppm]:

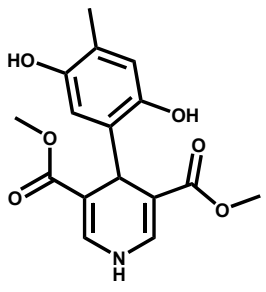
ϑ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,22	s	3 H	$C\underline{H_3}$ Aromat
3,55	s	6 H	2 x $COOC\underline{H_3}$
4,97	s	2 H	$O\text{-}C\underline{H_2}\text{-}C_6H_5$
5,03	s	2 H	$O\text{-}C\underline{H_2}\text{-}C_6H_5$
5,05	s	1 H	4 H-DHP
5,41	t	1 H	N-H
6,73	s	1 H	2 und 5 H Aromat
6,90	s	1 H	
7,01	d	2 H	2 und 6 H DHP
7,30 – 7,50	m	10 H	2 x $OCH_2\text{-}C_6\underline{H_5}$

MS [m/z]: 499 $[M]^+$, 468 $[M - OCH_3]^+$, 408 $[M - OCH_2C_6H_5]^+$, 316 $[M - 2\ OCH_2C_6H_5]^+$, 196 $[DHP]^+$

Elementaranalyse: ber.: C: 72,28 H: 5,66 N: 2,81

$C_{30}H_{29}NO_6$ (499,55) gef.: C: 72,02 H: 5,96 N: 2,76

4-(2,5-Dihydroxy-4-methyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (52)



Darstellung: Nach AAV 3

1,5 g (3 mmol) 51

0,15 g Pd/C (10 % Pd)

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,76 g (79 %)

Smpkt: 144°C

R_f-Wert: 0,081

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1694 (v (CO) Methylester), 3389 (v (OH) Hydrochinon),

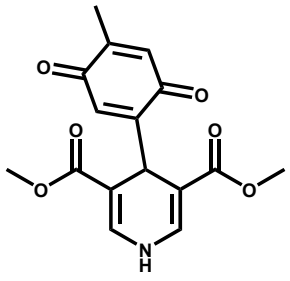
^{1}H-NMR (200 MHz, CDCl3) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,07	d	3 H	$C\underline{H_3}$ Hydrochinon
3,68	s	6 H	2 x $COOC\underline{H_3}$
4,96	s	1 H	4 H-DHP
5,50	s	1 H (austauschbar)	OH Hydrochinon
5,64	t	1 H (austauschbar)	N-H
6,50	s	1 H	2 und 5 H Hydrochinon
6,71	s	1 H	
7,32	d	2 H	2 und 6 H DHP
8,16	s	1 H(austauschbar)	OH-Hydrochinon

MS [m/z]: 319 $[M]^+$, 304 $[M - CH_3]^+$, 196 $[DHP]^+$, 123 $[Hydrochinon]^+$

$C_{16}H_{17}NO_6$ (319,31)

4-(4-Methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (53)



Darstellung: Nach AAV 4

0,6 g (1,9 mmol) 52

Rot-braunes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 0,8 g (89 %)

Smpkt: 158 °C

R_f-Wert: 0,256

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1706 (v (CO) Methylester), 1658 (v(CO) Chinon)

1H-NMR (200 MHz, CDCl3) [ppm]:

ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,01	d	3 H	$C\underline{H_3}$ Chinon
3,63	s	6 H	2 x $COOC\underline{H_3}$
5,00	s	1 H	4 H-DHP
6,42	t	1 H (austauschbar)	N-H
6,59	q	1 H	2 H Chinon
6,67	s	1 H	5 H Chinon
7,33	d	2 H	2 und 6 H DHP

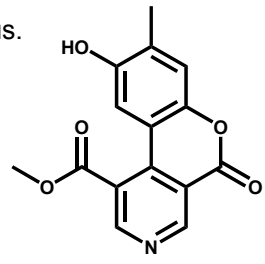
MS [m/z]: 317 $[M]^+$, 285 $[M - CH_3OH]^+$, 258$[M - CH_3OCO]^+$, 197 $[DHP]^+$, 123 $[Hydrochinon]^+$

UV/VIS-Spektrum ($CHCl_3$): 344 (3,7), 500 (1,8)

Elementaranalyse:

$C_{17}H_{15}NO_6$	ber.:	C: 60,5	H: 4,77	N: 4,41
	gef.:	C: 60,31	H: 5,01	N: 4,17

4-(4-Methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (55)



Darstellung: Beim Rühren von 100 mg 53 in Diethylether fällt das Produkt aus.

Dauer: 3 Tage

Farbloses Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 45 mg (45 %)

Smpkt: 210 °C

R_f-Wert: 0,122

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1697 (v (CO) Methylester), 1733 (v(CO) Chromen), 3241 (v (OH))

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

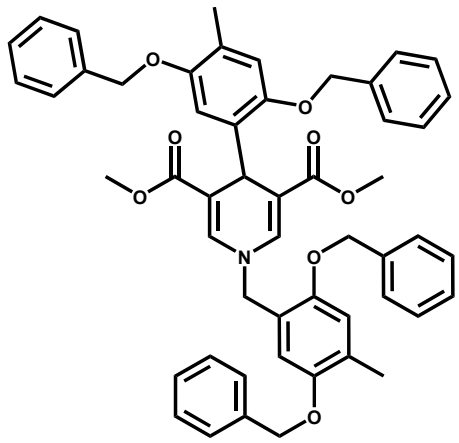
δ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,24	s	3 H	C<u>H$_3$</u> Aromat
4,06	s	3 H	COOC<u>H$_3$</u>
7,12	s	1 H	2 <u>H</u> und 5 <u>H</u> Aromat
7,30	s	1 H	
9,01	s	1 H	6 <u>H</u> Pyridin
9,42	s	1 H	2 <u>H</u> Pyridin

MS [m/z]: 285 $[M]^+$, 254 $[M - CH_3OH]^+$, 195 $[M\text{-}CH_3OCO - OH - CH_3]^+$,

Elementaranalyse:

$C_{15}H_{11}NO_5$ (285,25)	ber.:	C: 62,94	H: 3,89	N: 4,91
	gef.:	C: 63,05	H: 3,99	N: 4,78

1-(2,5-Bis-benzyloxy-4-methyl-benzyl)-4-(2,5-bis-benzyloxy-4-methyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (56)



Darstellung: Nach AAV 2.

1,79 g (3,6 mmol) <u>51</u>

1 g (25,2 mmol) NaH

1,32 g (3,6 mmol) <u>35</u>

Hellgelbes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 1,4 g (47%)

Smpkt: 130 °C

R_f-Wert: 0,812

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1704 (v(CO)Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, CDCl3) [ppm]:

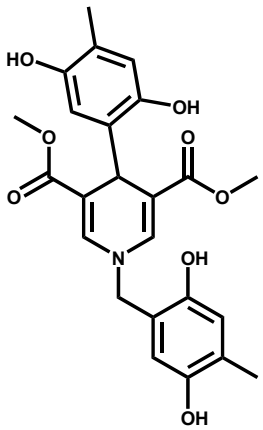
	ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
	2,17	s	3 H	2 x $C\underline{H_3}$ Aromat
	3,53	s	6 H	2 x $COOC\underline{H_3}$
	3,92	s	2 H	$N\text{-}CH_2$
	4,86	s	2 H	$O\text{-}C\underline{H_2}\text{-}C_6H_5$
	4,90	s	2 H	$O\text{-}C\underline{H_2}\text{-}C_6H_5$
	4,97	s	2 H	$O\text{-}C\underline{H_2}\text{-}C_6H_5$
	4,98	s	2 H	$O\text{-}C\underline{H_2}\text{-}C_6H_5$
	5,11	s	1 H	4 H-DHP
	5,59	s	1 H	
	6,70	s	2 H	2 x 2 und 5 $\underline{H}$ Aromat
	6,83	s	1 H	
	7,10	d	2 H	2 und 6 $\underline{H}$ DHP
	7,28 – 7,44	m	20 H	4 x $OCH_2\text{-}C_6\underline{H_5}$

MS [m/z]: 815 $[M]^+$, 724 $[M - CH_2C_6H_5]^+$, 634 $[M - 2\ CH_2C_6H_5]^+$, 497 $[M - (C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}O)_2\text{-}C_6H_2\text{-}(CH_3)_2]^+$, 406 $[497 - CH_2C_6H_5]^+$, 317 $[406 - CH_2C_6H_5]^+$, 91$[CH_2C_6H_5]^+$

Elementaranalyse: ber.: C: 76,54 H: 6,05 N: 1,72

$C_{52}H_{49}NO_8$ (815,95) gef.: C: 75,83 H: 6,45 N: 1,86

1-(2,5-Dihydroxy-4-methyl-benzyl)-4-(2,5-dihydroxy-4-methyl-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (57)



Darstellung: Nach AAV 3

1,2 g (1,5 mmol) 56

Hellgelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,55 g (82 %)

Smpkt: 128 °C

R_f-Wert: 0,091

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1686 (v (CO) Methylester), 3370 (v (OH), Hydrochinon)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

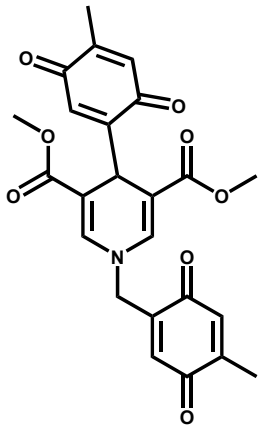
δ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
1,96	s	3 H	CH_3 Aromat
2,04	s	3 H	CH_3 Aromat
3,52	s	6 H	2 x $COOCH_3$
4,54	s	2 H	N-CH_2
4,77	s	1 H	4 H DHP
6,39	s	1 H	
6,44	s	1 H	
6,58	s	1 H	2 H und 5 H Aromat
6,63	s	1 H	
97,39	s	2 H	2 und 6 H DHP
8,10	s	1 H	
8,29	s	1 H	
8,66	s	1 H	OH Hydrochinon
9,05	s	1 H	

MS [m/z]: 454 $[M]^+$, 196 $[DHP]^+$, 135 $[Hydrochinon]^+$, 91 $[C_6H_5CH_2]^+$

Elementaranalyse:

$C_{24}H_{25}NO_8$ (455,46)	ber.:	C: 63,29	H: 5,53	N: 3,08
	gef.:	C: 63,18	H: 5,57	N: 2,94

4-(4-Methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienyl)-1-(4-methyl-3,6-dioxo-cyclohexa-1,4-dienylmethyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (58)



Darstellung: Nach AAV 4

0,5 g (1,1 mmol) 57

Rotbraunes Pulver aus Dietylether

Ausbeute: 0,40 g (80 %)

Smpkt: 175 °C

R_f-Wert: 0,268

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1708 (v (CO) Methylester), 1657 (v (CO), Chinon)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

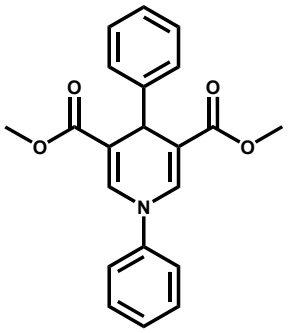
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,00	s	3 H	$C\underline{H_3}$ Chinon
2,10	s	3 H	$C\underline{H_3}$ Chinon
3,63	s	6 H	2 x $COOC\underline{H_3}$
4,35	d	2 H	N-$\underline{CH_2}$
4,90	s	1 H	4 <u>H</u> DHP
6,61	q	1 H	
6,68	t	1 H	
6,69	q	1 H	2 <u>H</u> und 5 <u>H</u> Aromat
6,85	s	1 H	
7,14	s	2 H	2 und 6 <u>H</u> DHP

MS [m/z]: 315 $[M\text{-}OH\ \text{-}CH_3\ (OH)_2C_6H_3]^+$, 256 $[315\text{-}COOCH_3]^+$, 197 $[DHP]^+$, 153 $[NH_2CH_2C_6H_2(OH)_2CH_3]^+$

UV/VIS-Spektrum ($CHCl_3$): 352 (3,8), 491 (2,6)

$C_{24}H_{21}NO_8$ (451,43)

1,4-Diphenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (59a)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,59 g (5,6 mmol) Benzaldehyd

0,52 g (5,6 mmol) Anilin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 1,42 g (74 %)

Smpkt: 178 °C

R_f-Wert: 0,714

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1703 (v (CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

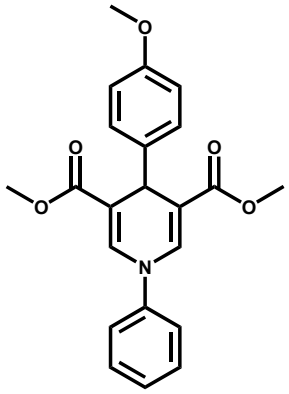
ϑ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,66	s	6 H	2 x $COOCH_3$
4,97	s	1 H	4 H DHP
7,14 – 7,50	m	10 H	4-Phenyl N-Phenyl
7,68	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 349 $[M]^+$, 318 $[M - CH_3O]^+$, 272 $[M - C_6H_5]^+$, 154 $[272 – 2 (CH_3OCO)]^+$, 77 $[C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{21}H_{19}NO_4$ (349,38)	ber.:	C: 72,19	H: 5,48	N: 4,01
	gef.:	C: 71,96	H: 5,42	N: 4,15

4-(4-Methoxy-phenyl)-1-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (59b)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,76 g (5,6 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd

0,52 g (5,6 mmol) Anilin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Dietylether

Ausbeute: 1,36 g (64 %)

Smpkt: 160 °C

R_f-Wert: 0,619

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1708 (v (CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,66	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,76	s	3 H	OCH_3 Aromat
4,91	s	1 H	4 H DHP
6,78 – 6,82	AA’	2 H	2, 3, 5 und 6 H
7,25 – 7,50	BB’	2 H	Methoxyphenyl
	m	5 H	N-Phenyl
7,66	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 379 $[M]^+$, 348 $[M - CH_3O]^+$, 272 $[M – CH_3O\text{-}C_6H_5]^+$, 154 $[272 – 2\ (CH_3OCO)]^+$, 77 $[C_6H_5]^+$

$C_{22}H_{21}NO_5$ (379,41)

4-(4-Hydroxy-phenyl)-1-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (59c)

Darstellung: Nach AAV 1

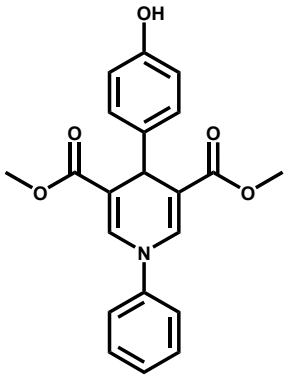
1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,68 g (5,6 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd

0,52 g (5,6 mmol) Anilin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Dietylether



Ausbeute: 1,51 g (74 %)

Smpkt: 214 °C

R_f-Wert: 0,321

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1698 (v (CO) Methylester), 3271 (v (OH) Hydroxyphenyl),

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,60	s	6 H	2 x COOC<u>H</u>$_3$
4,70	s	1 H	4 <u>H</u> DHP
6,78 – 6,82 7,03 – 7,07	AA' BB'	4 H	2, 3, 5 und 6 <u>H</u> Hydroxyphenyl
7,31 – 7,50	m	5 H	N-Phenyl
7,63	s	2 H	2 und 6 <u>H</u> DHP
9,26	s	1 H (austauschbar)	O<u>H</u>-Phenyl

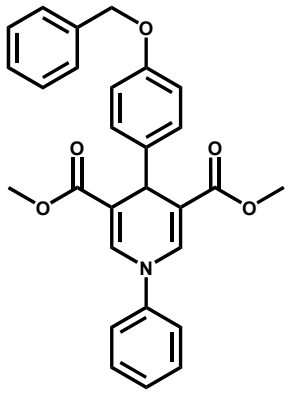
MS [m/z]: 365 $[M]^+$, 334 $[M - CH_3O]^+$, 273 $[M – HO\text{-}C_6H_5]^+$, 154 $[272 – 2\ (CH_3OCO)]^+$, 77 $[C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{21}H_{19}NO_5$ (365,38)	ber.:	C: 69,03	H: 5,24	N: 3,83
	gef.:	C: 68,77	H: 5,35	N: 3,76

4-(4-Benzyloxy-phenyl)-1-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (59d)

Darstellung: Nach AAV 1



1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

1,18 g (5,6 mmol) 4-Benzyloxybenzaldehyd

0,52 g (5,6 mmol) Anilin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Dietylether

Ausbeute: 1,73 g (64 %)

Smpkt: 169 °C

R_f-Wert: 0,786

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1712 (v (CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

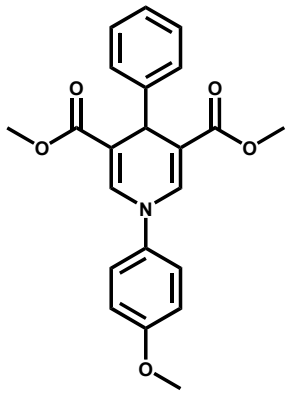
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,66	s	6 H	2 x COOC<u>H$_3$</u>
4,91	s	1 H	4 <u>H</u> DHP
5,01	s	2 H	O-C<u>H$_2$</u>-C_6H_5
6,86 – 6,90	AA’	2 H	2, 3, 5 und 6 <u>H</u>
	BB’	2 H	Hydroxyphenyl
7,25 – 7,50	m	10 H	N-Phenyl Benzyloxy
7,63	s	2 H	2 und 6 <u>H</u> DHP

MS [m/z]: 455 $[M]^+$, 440 $[M - CH_3]^+$, 397 $[440 – CO_2]^+$, 273 $[M – C_6H_5\text{-}O\text{-}C_6H_5]^+$, 154 $[272 – 2 (CH_3OCO)]^+$, 91 $[CH_2\text{-}C_6H_5]^+$, 77 $[C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{28}H_{25}NO_5$ (455,50)	ber.:	C: 73,83	H: 5,53	N: 3,08
	gef.:	C: 72,77	H: 5,50	N: 2,92

1-(4-Methoxy-phenyl)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (59e)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,59 g (5,6 mmol) Benzaldehyd

0,69 g (5,6 mmol) 4-Methoxyanilin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Dietylether

Ausbeute: 1,46 (69 %)

Smpkt: 153 °C

R_f-Wert: 0,702

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1704 (v (CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

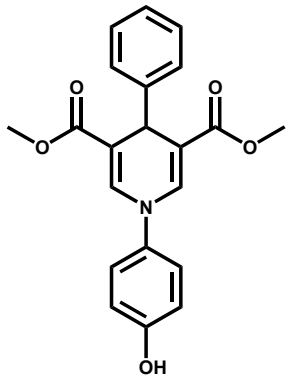
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,65	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,84	s	3 H	OCH_3-Phenyl
4,96	s	1 H	4 H DHP
6,94 – 6,98 7,20 – 7,24	AA' BB'	4 H	2, 3, 5 und 6 H Methoxyphenyl
7,25 – 7,50	m	5 H	4-Phenyl
7,63	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 379 $[M]^+$, 348 $[M - OCH_3]^+$, 302 $[M – C_6H_5]^+$, 77 $[C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{22}H_{21}NO_5$ (379,41)	ber.:	C: 69,64	H: 5,58	N: 3,69
	gef.:	C: 69,50	H: 5,35	N: 3,48

1-(4-Hydroxy-phenyl)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (59f)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,59 g (5,6 mmol) Benzaldehyd

0,52 g (5,6 mmol) 4-Hydroxyanilin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Dietylether

Ausbeute: 1,19 g (58 %)

Smpkt: 205 °C

R_f-Wert: 0,393

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1706 (v (CO) Methylester), 3396 (v (OH) Hydroxy-phenyl),

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

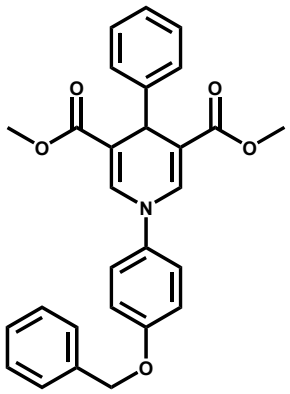
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,57	s	6 H	2 x COOC<u>H</u>$_3$
4,79	s	1 H	4 <u>H</u> DHP
6,83 – 6,84 7,30	AA' BB'	4 H	2, 3, 5 und 6 <u>H</u> Methoxyphenyl
7,15 – 7,30	m	5 H	4-Phenyl
7,51	s	2 H	2 und 6 <u>H</u> DHP
9,72	s	1 H (austauschbar)	O<u>H</u>-Phenyl

MS [m/z]: 365 $[M]^+$, 334 $[M - OCH_3]^+$, 288 $[M – C_6H_5]^+$, 77 $[C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{21}H_{19}NO_5$ (365,38)	ber.:	C: 69,03	H: 5,24	N: 3,83
	gef.:	C: 68,84	H: 5,17	N: 3,70

1-(4-Benzyloxy-phenyl)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (59g)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,59 g (5,6 mmol) Benzaldehyd

1,11 g (5,6 mmol) 4-Benzyloxyanilin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Dietylether

Ausbeute: 1,55 g (61 %)

Smpkt: 146 °C

R_f-Wert: 0,744

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1705 (v (CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

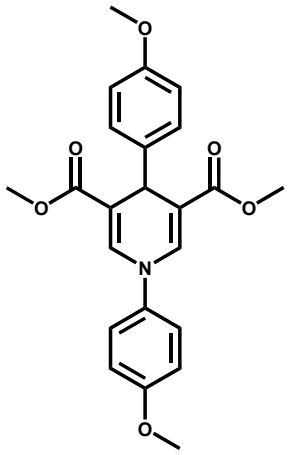
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,64	s	6 H	2 x COOC<u>H</u>$_3$
4,96	s	1 H	4 <u>H</u> DHP
5,10	s	2 H	O-C<u>H</u>$_2$-C_6H_5
7,01 – 7,05 7,20 – 7,24	AA' BB'	4 H	2, 3, 5 und 6 <u>H</u> Hydroxyphenyl
7,18 – 7,46	m	10 H	4-Phenyl Benzyloxy
7,57	s	2 H	2 und 6 <u>H</u> DHP

MS [m/z]: 455$[M]^+$, 424 $[M - OCH_3]^+$, 378 $[M – C_6H_5]^+$, 91 $[CH_2-C_6H_5]$, 77 $[C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{28}H_{25}NO_5$ (455,50)	ber.:	C: 73,83	H: 5,53	N: 3,08
	gef.:	C: 73,63	H: 5,64	N: 2,94

1,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (59h)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,76 g (5,6 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd

0,61 g (5,6 mmol) 4-Methoxyanilin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Dietylether

Ausbeute: 1,31 g (57 %)

Smpkt: 155 °C

R_f-Wert: 0,637

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1703 (v (CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

ϑ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,65	s	6 H	2 x COOC<u>H</u>$_3$
3,76	s	3 H	4-Phenyl-OC<u>H</u>$_3$
3,84	s	3 H	N-Phenyl-OC<u>H</u>$_3$
4,90	s	1 H	4 <u>H</u> DHP
6,78 – 7,30	AA' BB'	2 x 4 H	2, 3, 5 und 6 <u>H</u> Methoxyphenyl
7,54	s	2 H	2 und 6 <u>H</u> DHP

MS [m/z]: 409$[M]^+$, 350 $[M - OCOCH_3]^+$, 302 $[M – CH_2\text{-}O\text{-}C_6H_5]^+$, 91 $[CH_2\text{-}C_6H_5]$, 77 $[C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{23}H_{23}NO_6$ (409,43)	ber.:	C: 67,47	H: 5,66	N: 3,42
	gef.:	C: 67,24	H: 5,65	N: 3,38

1,4-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (59i)

Darstellung: Nach AAV 1

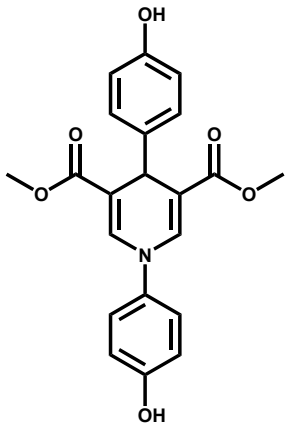
1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,68 g (5,6 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd

0,61 g (5,6 mmol) 4-Hydroxyanilin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Dietylether



Ausbeute: 1,41 g (66 %)

Smpkt: Zers. T > 150 °C

R_f-Wert: 0,137

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1704 (v (CO) Methylester),

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

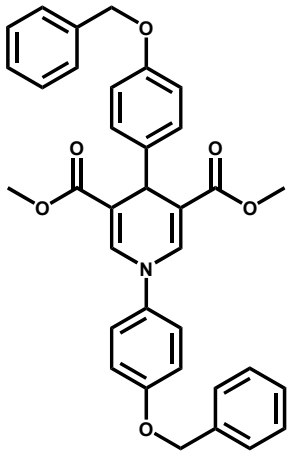
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,58	s	6 H	2 x $COOCH_3$
4,67	s	1 H	4 H DHP
6,62 – 7,30	AA' BB'	2 x 4 H	2, 3, 5 und 6 H Hydroxyphenyl
7,47	s	2 H	2 und 6 H DHP
9,24	s	1 H (austauschbar)	4-Phenyl-OH
9,71	S	1 H (austauschbar)	N-Phenyl-OH

MS [m/z]: 381 $[M]^+$, 366 $[M–CH_3]^+$, 288 $[M–HO\text{-}C_6H_5]^+$, 93 $[O\text{-}C_6H_5]$

Elementaranalyse:

$C_{21}H_{19}NO_6$ (381,38)	ber.:	C: 66,13	H: 5,02	N: 3,67
	gef.:	C: 64,72	H: 5,18	N: 3,52

1,4-Bis-(4-benzyloxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (59j)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

1,18 g (5,6 mmol) 4-Benzyoxybenzaldehyd

1,11 g (5,6 mmol) 4-Benzyloxyanilin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Dietylether

Ausbeute: 1,85 (59 %)

Smpkt: 150 °C

R_f-Wert: 0,762

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1706 (v (CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

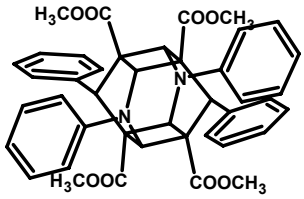
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,65	s	6 H	2 x $COOCH_3$
4,90	s	1 H	4 H DHP
5,01	s	2 H	O-CH_2-C_6H_5
5,10	S	2 H	O-CH_2-C_6H_5
6,86 – 7,34	AA' BB'	2 x 4 H	2, 3, 5 und 6 H Benzyloxyphenyl
7,35 – 7,44	M	10 H	O-CH_2-C_6H_5
7,54	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 561 $[M]^+$, 502 $[M – COOCH_3]^+$, 378 $[M – C_6H_4$-OBzl$]^+$, 92 $[C_6H_5$-$CH_3]$

Elementaranalyse:

$C_{35}H_{31}NO_6$ (561,63)	ber.:	C: 74,85	H: 5,56	N: 2,49
	gef.:	C: 74,85	H: 5,66	N: 2,44

4,9,11,12-Tetraphenyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (60 a)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,9 mmol) 59a

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 250 mg (25 %)

Smpkt: 244 °C

R_f-Wert: 0,889

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1735 (v (CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

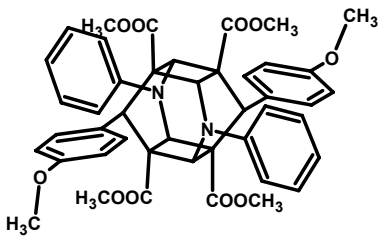
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,51	s	12 H	4 x $COOCH_3$
3,98	s	2 H	4 H Piperidin
5,22	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,93 – 7,11	m	10 H	2 x C_6H_5
7,28 – 7,42	m	10 H	2 x C_6H_5

MS [m/z]: 699 $[M + H]^+$, 667 $[M - CH_3O]^+$

Elementaranalyse:

$C_{42}H_{38}N_2O_8$ (698,76)	ber.:	C: 72,19	H: 5,48	N: 4,01
	gef.:	C: 71,91	H: 5,57	N: 3,96

4,11-Diphenyl-9,12-Di(4-methoxy-phenyl)-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (60 b)



Darstellung: Nach AAV 5

1g (2,6 mmol) 59b

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 270 mg (27 %)

Smpkt: 230 °C

R_f-Wert: 0,844

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1731 (v (CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

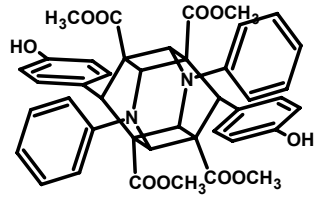
ð ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,52	s	12 H	4 x $COOCH_3$
3,68	s	6 H	2 x OCH_3
3,91	s	2 H	4 H Piperidin
5,20	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,59 – 6,99	AA'BB'	8 H	2 x C_6H_4-OCH_3
7,28 – 7,39	m	10 H	2 x C_6H_5

MS [m/z]: 781 $[M + Na]^+$, 759 $[M + H]^+$, 727 $[M – OCH_3]^+$, 359 $[M]^{2+}$

Elementaranalyse:

$C_{44}H_{42}N_2O_{10}$ (758,812)	ber.:	C: 69,84	H: 5,58	N: 3,61
	gef.:	C: 68,10	H:5,64	N: 3,60

4,11-Diphenyl-9,12-Di(4-hydroxyphenyl)-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (60c)



Darstellung: Nach AAV 5

1g (2,7 mmol) 59c

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 220 mg (22 %)

Smpkt: 244 °C

R_f-Wert: 0,400

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1727 (v (CO) Methylester), 3426 (v (OH) Phenol)

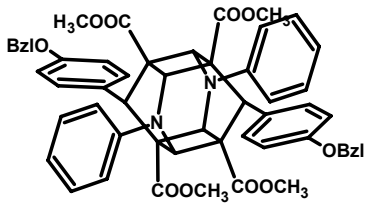
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,30	s	2 H	2 x OH (austauschbar)
3,58	s	12 H	4 x $COOCH_3$
3,70	s	2 H	4 H Piperidin
5,10	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,40 – 6,70	AA'BB'	8 H	2 x C_6H_4-OCH_3
6,90 – 7,50	m	10 H	2 x C_6H_5

MS [m/z]: 365 $[M]^{2+}$, 364 $[M - H]^{2+}$, 272 $[M - 2\ C_6H_4\text{-}OH]^{2+}$, 154 [Käfig]$^+$

$C_{42}H_{38}N_2O_{10}$ (730,76)

4,11-Diphenyl-9,12-Di(4-benzyloxyphenyl)-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (60d)



Darstellung: Nach AAV 5

1g (2,2 mmol) 59d

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 280 mg (28 %)

Smpkt: 252 °C

R_f-Wert: 0,906

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1732 (v (CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,52	s	12 H	4 x $COOCH_3$
3,92	s	2 H	4 H Piperidin
4,92	s	4 H	O-CH_2-C_6H_5
5,20	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,66 – 6,97	AA'BB'	8 H	2 x C_6H_4-OCH_3
7,28 – 7,42	m	20 H	4 x C_6H_5

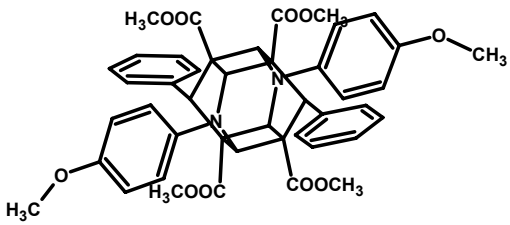
MS (MALDI) [m/z]: 933 $[M + Na]^+$, 903 $[933- CH_2O]^+$

MS (FAB) [m/z]: 933 $[M + Na]^+$, 911 $[M + H]^+$

Elementaranalyse:

$C_{56}H_{50}N_2O_{10}$ (911,02)	ber.:	C: 73,83	H: 5,53	N: 3,08
	gef.:	C: 73,11	H: 5,64	N: 2,79

4,11-Di(4-methoxyphenyl)-9,12-Diphenyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (60e)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,6 mmol) 59e

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 300 mg (30 %)

Smpkt: 252 °C

R_f-Wert: 0,878

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1732 (v (CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

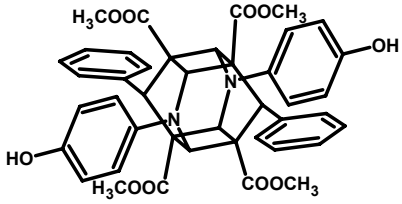
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,52	s	12 H	4 x $COOCH_3$
3,92	s	2 H	4 H Piperidin
4,92	s	4 H	O-CH_2-C_6H_5
5,20	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,66 – 6,97	AA'BB'	8 H	2 x C_6H_4-OCH_3
7,28 – 7,42	m	20 H	4 x C_6H_5

MS [FAB] [m/z]: 781 $[M + 23]^+$, 760 $[M + 2 H]^+$, 727 $[M – OCH_3]^+$, 713 [M - COOH], 699 [M - $COOCH_3]^+$

Elementaranalyse:

$C_{44}H_{42}N_2O_{10}$ (758,812)	ber.:	C: 69,64	H: 5,58	N: 3,69
	gef.:	C: 69,50	H: 5,35	N: 3,48

4,11-Di(4-hydroxyphenyl)-9,12-Diphenyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (60f)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,7 mmol) 59f

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 260 mg (26 %)

Smpkt: 250 °C

R_f-Wert: erscheint nicht auf der DC-Platte

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1728(v (CO) Methylester), 3416(v (OH) Phenol)

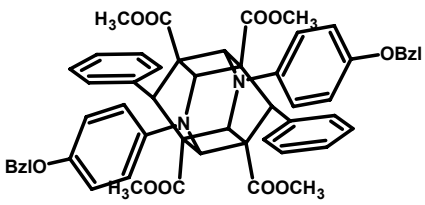
^{1}H-NMR (200 MHz, Pyridin-d5) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,47	s	12 H	4 x COOC$\underline{H}_3$
4,66	s	2 H	4 H Piperidin
5,75	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
7,12 – 7,58	m	10 H	2 x C_6H_5
7,28 – 7,83	AA'-BB'	8 H	2 x C_6H_4
11	s	2 H	2 x O$\underline{H}$

MS (FAB) [m/z]: 753 $[M + 23]^+$, 730 $[M]^+$, 729 $[M - H]^+$, 713 [M - OH]

$C_{42}H_{38}N_2O_{10}$ (730,76)

4,11-Di(4-benzyloxyphenyl)-9,12-Diphenyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (60g)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,2 mmol) 59g

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 270 mg (27 %)

Smpkt: 250 °C

R_f-Wert: erscheint nicht auf der Platte

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1710(v (CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, C_5H_5N-d5) [ppm]:

ð ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,57	s	12 H	4 x $COOCH_3$
4,70	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
4,81	s	2 H	4 H Piperidin
4,86	s	4 H	OCH_2-C_6H_5
7,14 – 7,64	m	28 H	Aromaten

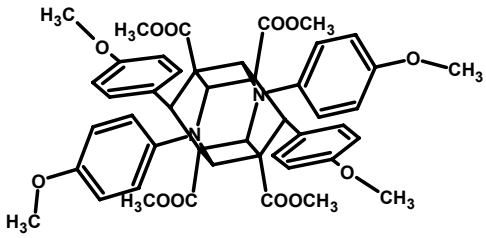
$C_{56}H_{50}N_2O_{10}$ (911,00)

4,9,11,12-Tetra(4-methoxyphenyl)-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (60h)

Darstellung: Nach AAV 5

1g (2,4 mmol) 59h

Farblose Kristalle aus Aceton



Ausbeute: 320 mg (32 %)

Smpkt: 250 °C

R_f-Wert: 0,767

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1721 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ð ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,51	s	12 H	4 x $COOCH_3$
3,70	s	6 H	2 x OCH_3
3,84	s	6 H	2 x OCH_3
3,94	s	4 H	4 H Piperidin

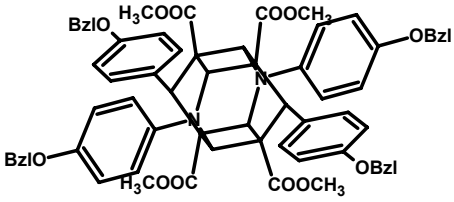
5,06	s	2 H	2 und 6 H Piperidin
6,59 – 7,29	2 x AA'BB'	16 H	4 x C_6H_4-OCH_3

MS [m/z]: 818 $[M]^+$, 787 $[M - OCH_3]^+$, 408 $[M]^{2+}$, $[Monomer]^+$

Elementaranalyse:

$C_{46}H_{46}N_2O_{12}$ (818,86)	ber.:	C: 67,74	H: 5,66	N: 3,42
	gef.:	C: 67,56	H: 5,61	N: 3,19

4,9,11,12-Tetra(4-benzyloxyphenyl)-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (60j)



Darstellung: Nach AAV 5

1g (2,4 mmol) 59j

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 290 mg (29 %)

Smpkt: 242 °C

R_f-Wert: 0,922

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1724 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,51	s	12 H	4 x $COOCH_3$
3,95	s	2 H	4 H Piperidin
4,93	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
5,06	s	4 H	OCH_2-C_6H_5
5,09	s	4 H	OCH_2-C_6H_5
6,97 – 7,38	2 x AA'BB'	16 H	4 x C_6H_4-OBzl

7,20 – 7,51	m	20 H	OCH_2-$C_6\underline{H}_5$

MS [m/z]: 1145 $[M + Na]^+$, 1055 $[M – CH_2\text{-}C_6H_5 + Na]$, 561 $[M]^{2+}$, $[Monomer]^+$,

Elementaranalyse:

$C_{70}H_{62}N_2O_{12}$ (1123,25)	ber.:	C: 74,85	H: 5,56	N: 2,49
	gef.:	C: 74,63	H: 5,58	N: 2,47

1-Benzyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (63a)

Darstellung: Nach AAV 1

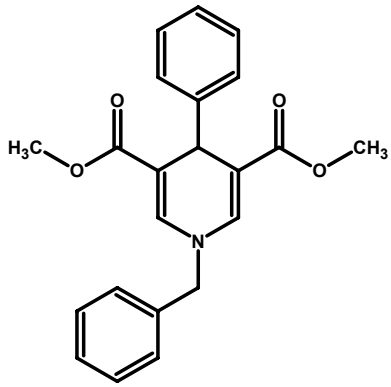
1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,59 g (5,6 mmol) Benzaldehyd

0,60 g (5,6 mmol) Benzylamin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether



Ausbeute: 1,30 g (64 %)

Smpkt: 215 °C

R_f-Wert: 0,769

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1703 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,61	s	6 H	2 x $COOC\underline{H}_3$
4,58	s	2 H	N-$C\underline{H}_2$
4,91	s	1 H	4 H DHP
7,28	s	2 H	2 und 6 H DHP
7,10 – 7,46	m	10 H	2 x $C_6\underline{H}_5$

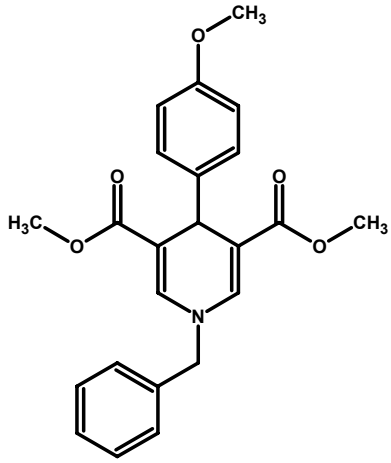
MS [m/z]: 363 $[M]^+$, 332 $[M\text{-}CH_3O]^+$, 286 $[M – C_6H_5]$, 91$[CH_2\text{-}C_6H_5]^+$,

Elementaranalyse:

$C_{22}H_{21}NO_4$ (363,41)	ber.:	C: 72,71	H: 5,82	N: 3,85
	gef.:	C: 72,72	H: 5,70	N: 3,90

1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (63b)

Darstellung: Nach AAV 1



1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,76 g (5,6 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd

0,60 g (5,6 mmol) Benzylamin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 1,47 g (67 %)

Smpkt: 162 °C

R_f-Wert: 0,731

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1704 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

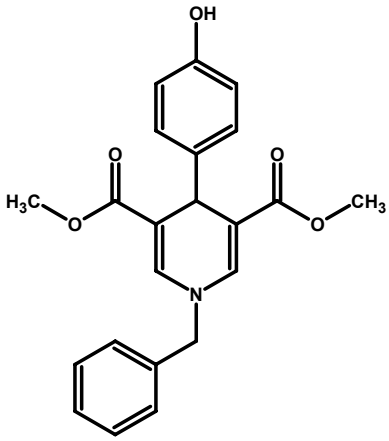
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,61	s	6 H	2 x $COOC\underline{H}_3$
3,75	s	3 H	C_6H_4-$OC\underline{H}_3$
4,58	s	2 H	N-$C\underline{H}_2$
4,85	s	1 H	4 H DHP
6,74 – 7,21	AA'BB'	4H	$C_6\underline{H}_4$-OCH_3
7,28 – 7,47	m	5 H	$C_6\underline{H}_5$
7,38	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 393 $[M]^+$, 334 $[M - COOCH_3]^+$, 286 $[M - C_6H_4\text{-}OCH_3]$, 91$[CH_2\text{-}C_6H_5]^+$,

Elementaranalyse:

$C_{23}H_{23}NO_5$ (393,43)	ber.:	C: 70,21	H: 5,89	N: 3,56
	gef.:	C: 70,04	H: 5,92	N: 3,44

1-Benzyl-4-(4-hydroxyphenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (63c)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,68 g (5,6 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd

0,60 g (5,6 mmol) Benzylamin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 1,24 g (56 %)

Smpkt: 185 °C

R_f-Wert: 0,363

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1709 (v(CO) Methylester), 3413 (v(OH) Hydroxy-Benzyl)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

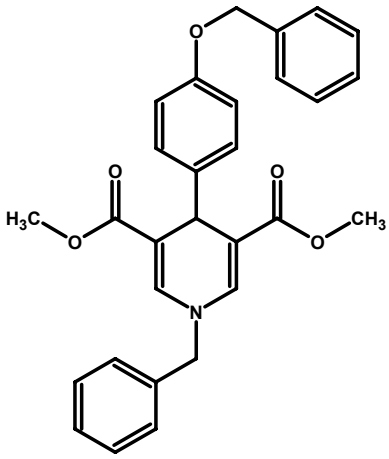
ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,54	s	6 H	2 x COOC<u>H</u>$_3$
4,58	s	2 H	N-C<u>H</u>$_2$
4,80	s	1 H	4 H DHP
6,52 – 6,88	AA'BB'	4H	C_6<u>H</u>$_4$-OH
7,32 – 7,47	m	5 H	C_6<u>H</u>$_5$
7,36	s	2 H	2 und 6 H DHP
9,18	s	1 H (austauschbar)	C_6H_4-O<u>H</u>

MS [m/z]: 379 $[M]^+$, 348 $[M - OCH_3]^+$, 287 $[M - C_6H_4\text{-}OH]$, 91$[CH_2\text{-}C_6H_5]^+$,

Elementaranalyse:

$C_{22}H_{21}NO_5$ (379,41)	ber.:	C: 69,64	H: 5,58	N: 3,69
	gef.:	C: 69,39	H: 5,60	N: 3,39

1-Benzyl-4-(4-benzyloxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (63d)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

1,18 g (5,6 mmol) 4-Benzyloxybenzaldehyd

0,60 g (5,6 mmol) Benzylamin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 1,81 g (69 %)

Smpkt: 121 °C

R_f-Wert: 0,788

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1701 (v(CO) Methylester

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

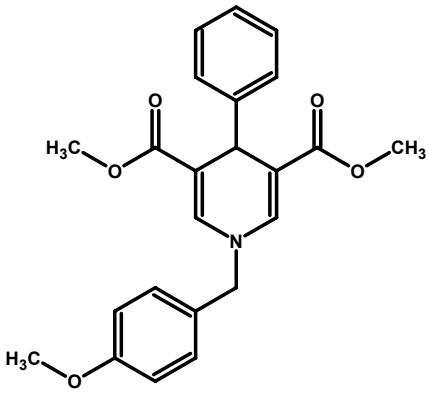
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,69	s	6 H	2 x COOC<u>H</u>$_3$
4,65	s	2 H	N-C<u>H</u>$_2$
4,93	s	1 H	4 H DHP
5,07	s	2 H	O-C<u>H</u>$_2$-C_6H_5
6,87 – 7,28	AA'BB'	4H	C_6<u>H</u>$_4$-OBzl
7,30 – 7,52	m	5 H	C_6<u>H</u>$_5$
7,47	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 469 $[M]^+$, 410 $[M - COOCH_3]^+$, 287 $[M - C_6H_4\text{-}OBzl]^+$, 91$[CH_2\text{-}C_6H_5]^+$,

Elementaranalyse:

$C_{29}H_{27}NO_5$ (469,53)	ber.:	C: 74,18	H: 5,80	N: 2,98
	gef.:	C: 74,02	H: 5,68	N: 2,82

1-(4-Methoxy-benzyl)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (63e)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,59 g (5,6 mmol) Benzaldehyd

0,69 g (5,6 mmol) 4-Methoxybenzylamin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 1,43 g (65 %)

Smpkt: 113 °C

R_f-Wert: 0,744

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1704 (v(CO) Methylester

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

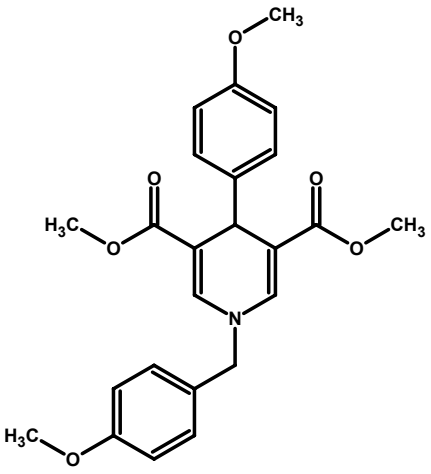
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,61	s	6 H	2 x $COOC\underline{H}_3$
3,83	s	3 H	C_6H_4-$OC\underline{H}_3$
4,51	s	2 H	N-$C\underline{H}_2$
4,90	s	1 H	4 H DHP
6,91 – 7,22	AA'BB'	4H	$C_6\underline{H}_4$-OCH_3
7,23 – 7,30	m	5 H	$C_6\underline{H}_5$
7,27	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 393 $[M]^+$, 362 $[M - OCH_3]^+$, 316 $[M - C_6H_5]^+$, 121 $[CH_2\text{-}C_6H_4\text{-}OCH_3]^+$,

Elementaranalyse:

$C_{23}H_{23}NO_5$ (393,43)	ber.:	C: 70,21	H: 5,89	N: 3,56
	gef.:	C: 69,94	H: 5,69	N: 3,38

1-(4-Methoxy-benzyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (63f)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,76 g (5,6 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd

0,77 g (5,6 mmol) 4-Methoxybenzylamin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 1,43 g (63 %)

Smpkt: 128 °C

R_f-Wert: 0,813

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1706 (v(CO) Methylester

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

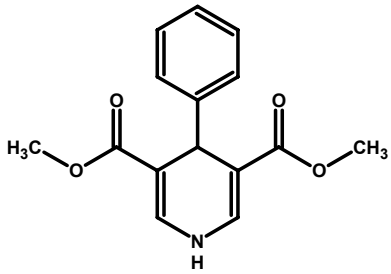
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,61	s	6 H	2 x $COOC\underline{H}_3$
3,75	s	3 H	C_6H_4-$OC\underline{H}_3$
3,83	s	3 H	CH_2-C_6H_4-$OC\underline{H}_3$
4,51	s	2 H	N-$C\underline{H}_2$
4,84	s	1 H	4 H DHP
6,73 – 7,23	2 x AA'BB'	8 H	2 x $C_6\underline{H}_4$-OCH_3
7,25	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 423 $[M]^+$, 364 $[M - COOCH_3]^+$, 316 $[M - C_6H_5\text{-}OCH_3]^+$, 121 $[CH_2\text{-}C_6H_4\text{-}OCH_3]^+$,

Elementaranalyse:

$C_{24}H_{25}NO_6$ (423,46)	ber.:	C: 68,07	H: 5,95	N: 3,31
	gef.:	C: 67,94	H: 5,98	N: 3,28

4-Phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (64a)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,59 g (5,6 mmol) Benzaldehyd

1 g wasserfreies Ammoniumacetat

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Methanol

Ausbeute: 1 g (66 %)

Smpkt: 206 °C

R_f-Wert: 0,182

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1703 (v(CO) Methylester

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,63	s	6 H	2 x COOC<u>H</u>$_3$
4,91	s	1 H	4 H DHP
6,28	t	1 H	N-<u>H</u>
7,12 – 7,37	m	5 H	C_6<u>H</u>$_5$
7,33	d	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 273 $[M]^+$, 242 $[M - OCH_3]^+$, 196 $[M - C_6H_5]^+$, 77 $[C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{15}H_{15}NO_4$ (273,28)	ber.:	C: 65,92	H: 5,53	N: 5,13
	gef.:	C: 65,93	H: 5,72	N: 5,12

4-(4-Benzyloxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (64b)

Darstellung: Nach AAV 1

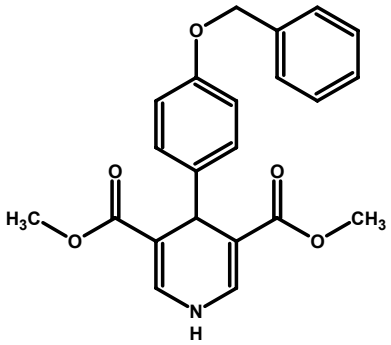
1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

1,18 g (5,6 mmol) 4-Benzyloxybenzaldehyd

1 g (5,6 mmol) wasserfreies Ammoniumacetat

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Methanol



Ausbeute: 1,36 g (64 %)

Smpkt: 176 °C

R_f-Wert: 0,45

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1703 (v(CO) Methylester

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

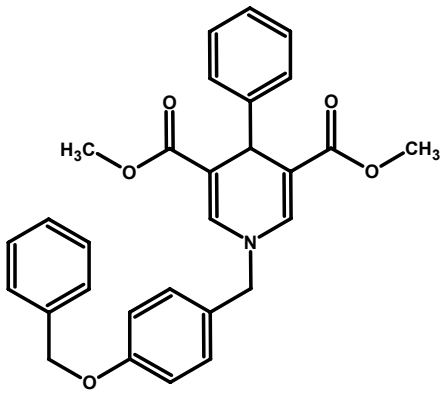
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,63	s	6 H	2 x $COOC\underline{H}_3$
4,85	s	1 H	4 H DHP
4,99	s	2 H	O-$C\underline{H}_2$
6,25	t	1 H	N-$\underline{H}$
7,23 – 7,36	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H}_4$-OBzl
7,39	d	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 379 $[M]^+$, 364 $[M - OCH_3]^+$, 320$[M\text{-}COOCH_3]^+$,196 $[M - C_6H_4\text{-}OBzl]^+$, 91 $[C_6H_5\text{-}CH_2]^+$

Elementaranalyse:

$C_{22}H_{21}NO_5$ (379,41)	ber.:	C: 69,64	H: 5,58	N: 3,69
	gef.:	C: 69,32	H: 5,62	N: 3,71

1-(4-Benzyloxy-benzyl)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (65a)



Darstellung: Nach AAV 2

1 g (3,7 mmol) 64a

0,85 g (3,7 mmol) 4-Benzyloxybenzylchlorid

1,04 g (26 mmol) NaH (60 %)

Gelbes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 0,98 g (57 %)

Smpkt: 148 °C

R_f-Wert: 0,788

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1711 (v(CO) Methylester

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

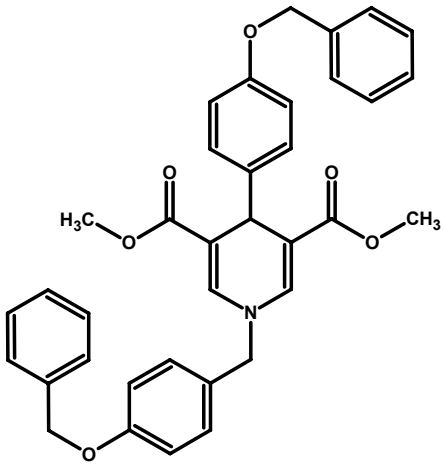
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,61	s	6 H	2 x $COOCH_3$
4,51	s	2 H	N-CH_2
4,90	s	1 H	4 H DHP
5,09	t	2 H	O-CH_2
6,98 – 7,21	AA'BB'	4 H	C_6H_4-OBzl
7,09 – 7,46	m	10 H	2 x C_6H_5
7,43	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 469 $[M]^+$, 392 $[M - C_6H_5]^+$, 301 $[392 - C_6H_5\text{-}CH_2]^+$, 196 $[392 - C_6H_4\text{-OBzl}]^+$, 91 $[C_6H_5\text{-}CH_2]^+$

Elementaranalyse:

$C_{29}H_{27}NO_5$ (469,53)	ber.:	C: 74,18	H: 5,80	N: 2,98
	gef.:	C: 73,17	H: 5,83	N: 3,13

1-(4-Benzyloxy-benzyl)-4-(4-benzyloxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-methylester (65b)



Darstellung: Nach AAV 2

1,25 g (3,3 mmol) 65a

0,77 g (3,3 mmol) 4-Benzyloxybenzylchlorid

0,93 g (23,1 mmol) NaH (60 %)

Gelbes Pulver aus Diethylether

Ausbeute: 1,28 g (63 %)

Smpkt: 167 °C

R_f-Wert: 0,806

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1707 (v(CO) Methylester

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

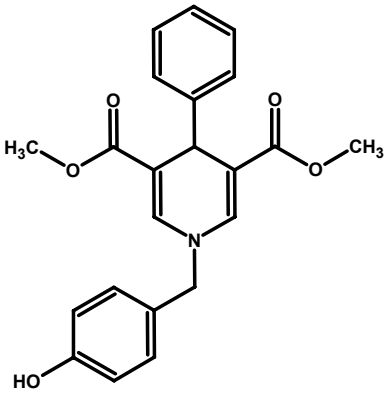
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,62	s	6 H	2 x $COOCH_3$
4,50	s	2 H	N-CH_2
4,85	s	1 H	4 H DHP
5,00	s	2 H	O-C$\underline{H_2}$-C_6H_5
5,08	s	2 H	O-C$\underline{H_2}$-C_6H_5
6,98 – 7,22	2 x AA'BB'	8 H	2 x C_6H_4
7,25 – 7,49	m	10 H	2 x O-CH_2-$C_6\underline{H_5}$

MS [m/z]: 575 $[M]^+$, 393 $[M - 2\ C_6H_5CH_2]^+$, 377 $[393 - O]^+$, 197 $[DHP]^+$, 91 $[C_6H_5\text{-}CH_2]^+$

Elementaranalyse:

$C_{36}H_{33}NO_6$ (575,65)	ber.:	C: 75,11	H: 5,78	N: 2,43
	gef.:	C: 73,82	H: 5,56	N: 2,21

1-(4-Hydroxy-benzyl)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (66a)



Darstellung: Nach AAV 3

0,9 g (1,9 mmol) 65a

0,15 g Pd/C (10 % Pd)

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,58 g (80 %)

Smpkt: 159 °C

R_f-Wert: 0,488

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1703 (v(CO) Methylester), 3310 (v(OH) Hydroxyphenyl)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

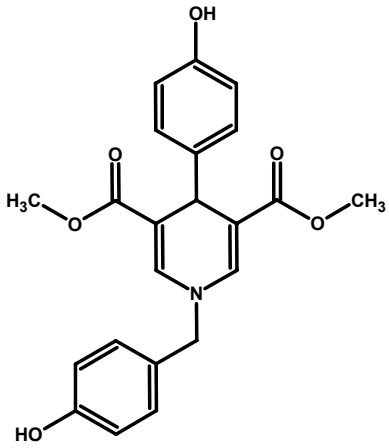
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,54	s	6 H	2 x $COOCH_3$
4,67	s	1 H	4 H DHP
4,68	s	2 H	N-CH_2
6,77 – 7,21	AA'BB'	4 H	C_6H_4-OH
7,06 – 7,20	m	5 H	C_6H_5
7,46	s	2 H	2 und 6 H DHP
9,53	s	1 H (austauschbar)	C_6H_4-OH

MS [m/z]: 379 $[M]^+$, 348 $[M - OCH_3]^+$, 302 $[M - C_6H_5]^+$, 196 $[DHP]^+$, 107 $[HO\text{-}C_6H_5\text{-}CH_2]^+$, 77 $[C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{22}H_{21}NO_5$ (379,41)	ber.:	C: 69,64	H: 5,58	N: 3,69
	gef.:	C: 69,32	H: 5,54	N: 3,69

1-(4-Hydroxy-benzyl)-4-(4-hydroxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (66b)



Darstellung: Nach AAV 3

1,1 g (1,9 mmol) 66a

0,15 g Pd/C (10 % Pd)

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,88 g (80 %)

Smpkt: 164 °C

R_f-Wert: 0,144

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1686 (v(CO) Methylester), 3431 (v(OH) Hydroxyphenyl)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

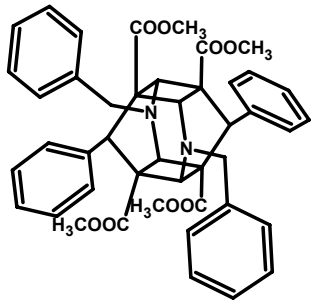
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,54	s	6 H	2 x $COOCH_3$
4,56	s	1 H	4 H DHP
4,64	s	2 H	N-CH_2
6,52 – 7,18	2 x AA'BB'	8 H	2 x C_6H_4
7,41	s	2 H	2- und 6 H DHP
9,17	s	1 H (austauschbar)	C_6H_5-O<u>H</u>
9,52	s	1 H (austauschbar)	N-CH_2- C_6H_5-O<u>H</u>

MS [m/z]: 395 $[M]^+$, 336 $[M - COOCH_3]^+$, 302 $[M - C_6H_5\text{-}OH]^+$, 196 $[DHP]^+$, 107 $[HO\text{-}C_6H_5\text{-}CH_2]^+$, 77 $[C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{22}H_{21}NO_6$ (395,405)	ber.:	C: 66,83	H: 5,35	N: 3,54
	gef.:	C: 63,66	H: 5,42	N: 3,31

4,11-Diphenyl-9,12-Dibenzyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester(67a)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,8 mmol) 63a

Farblose Kristalle aus Aceton.

Ausbeute: 310 mg (31 %)

Smpkt: 215 °C

R_f-Wert: Substanz erscheint nicht auf der DC-Platte.

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1733 (v(CO) Methylester)

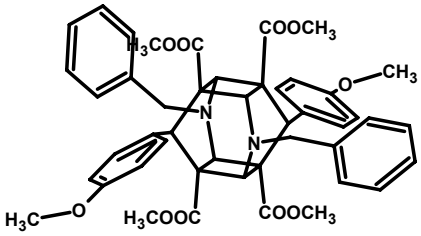
Ein ^{1}H-NMR konnte wegen mangelnder Löslichkeit der Substanz nicht vermessen werden.

MS (FAB) [m/z]: 749 $[M + Na]^+$, 363 $[M]^{2+}$

Elementaranalyse:

$C_{44}H_{42}N_2O_8$ (726,81)	ber.:	C: 72,71	H: 5,82	N: 3,85
	gef.:	C: 72,63	H: 5,87	N: 3,64

4,11-Di(4-methoxy-phenyl)-9,12-Dibenzyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (67b)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,5 mmol) 63b

Farblose Kristalle aus Aceton.

Ausbeute: 290 mg (29 %)

Smpkt: 228 °C

R_f-Wert: 0,800

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1734 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

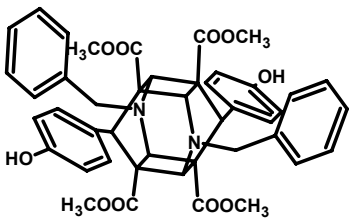
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,56	s	12 H	4 x $COOCH_3$
3,76	s	6 H	2 x OCH_3
4,24	s	2 H	4 H Piperidin
4,26	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
4,46	s	4 H	N-CH_2
6,60 – 7,10	AA'BB'	8 H	C_6H_4-OCH_3
7,12 – 7,78	m	10 H	2 x C_6H_5

MS [m/z]: 393 $[M]^{2+}$, 307 $[M - CO_2]^+$

Elementaranalyse:

$C_{46}H_{46}N_2O_{10}$ (786,865)	ber.:	C: 72,71	H: 5,82	N: 3,85
	gef.:	C: 72,63	H: 5,87	N: 3,64

4,11-Di(4-hydroxy-phenyl)-9,12-Dibenzyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (67c)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,6 mmol) 63c

Farblose Kristalle aus Aceton.

Ausbeute: 280 mg (28 %)

Smpkt: 227 °C

R_f-Wert: 0,420

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1726 (v(CO) Methylester), 3454(v(OH) Hydroxybenzyl)

^{1}H-NMR (200 MHz, Pyridin-d5) [ppm]:

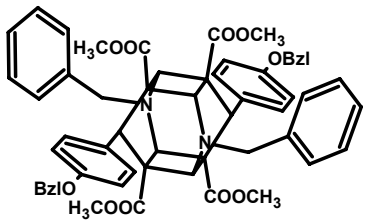
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,61	s	12 H	4 x $COOCH_3$
4,76	„s“	6 H	4 H Piperidin (2 H)
			N-CH_2 (4 H)
4,83	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
7,09 – 7,31	AA’BB’	8 H	2 x C_6H_4-OH
7,31 – 7,56	m	10 H	2 x C_6H_5

MS (FAB)[m/z]: 782 $[M + Na]^+$

Elementaranalyse:

$C_{44}H_{42}N_2O_{10}$ (758,81)	ber.:	C: 69,64	H: 5,58	N: 3,69
	gef.:	C: 69,41	H: 5,63	N: 3,66

4,11-Di(4-benzyloxy-phenyl)-9,12-Dibenzyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (67d)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,1 mmol) 63d

Farblose Kristalle aus Aceton.

Ausbeute: 310 mg (31 %)

Smpkt: 226 °C

R_f-Wert: 0,900

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1732 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

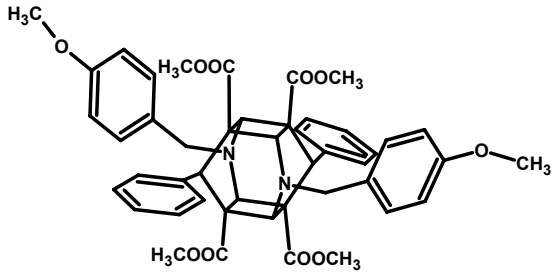
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,55	s	12 H	4 x $COOCH_3$
4,25	s	2 H	4 H Piperidin
4,26	s	4 H	N-CH_2
4,45	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
4,99	s	4 H	O-C$\underline{H_2}$-C_6H_5
6,68 – 7,10	AA'BB'	8 H	C_6H_4-OBzl
7,28 – 7,45	m	20 H	4 x C_6H_5

MS (FAB)[m/z]: 961 $[M + Na]^+$, 923 $[M – CH_3]^+$,

Elementaranalyse:

$C_{58}H_{54}N_2O_{10}$	ber.:	C: 74,18	H: 5,80	N: 2,98
	gef.:	C: 73,95	H: 5,73	N: 3,02

4,11-Diphenyl-9,12-Di(4-methoxy-benzyl)-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (67e)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,5 mmol) <u>63e</u>

Farblose Kristalle aus Aceton.

Ausbeute: 290 mg (29 %)

Smpkt: 202 °C

R_f-Wert: 0,898

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1732 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

ϑ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,59	s	12 H	4 x $COOCH_3$
3,64	s	6 H	2 x OCH_3
4,68	s	6 H	4 H Piperidin
			N-CH_2
4,81	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
7,01 – 7,53	AA'BB'	8 H	C_6H_4-OBzl
7,24 – 7,62	m	10 H	4 x C_6H_5

MS (FAB)[m/z]: 809 $[M + Na]^+$, 393 $[M]^{2+}$,

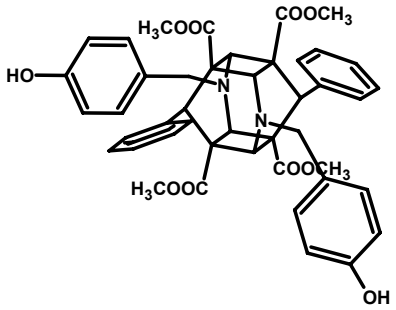
Elementaranalyse:

$C_{46}H_{46}N_2O_{10}$ (786,87)	ber.:	C: 70,21	H: 5,89	N: 3,56
	gef.:	C: 69,66	H: 5,59	N: 3,64

4,11-Diphenyl-9,12-Di(4-hydroxy-benzyl)-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (67f)

Darstellung: Nach AAV 5

0,5 g (1,3 mmol) 66a



Farblose Kristalle aus Aceton.

Ausbeute: 140 mg (28 %)

Smpkt: 208 °C

R_f-Wert: 0,408

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1732 (v(CO) Methylester), 3407 (v(OH) Hydroxyphenyl)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,57	s	12 H	4 x $COOCH_3$
4,71	s	4 H	N-CH_2
4,82	s	2 H	4 H Piperidin
4,86	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
7,18 – 7,65	m	18 H	2 x C_6H_5
			2 x $C_6\underline{H}_4$-OH
11,60	s	2 H (austauschbar)	2 x C_6H_4-O<u>H</u>

MS (FAB) [m/z]: 781 $[M + Na]^+$, 759 $[M + H]^+$, 758 $[M]^+$, 757 $[M - H]^+$, 727 $[M – OCH_3]^+$

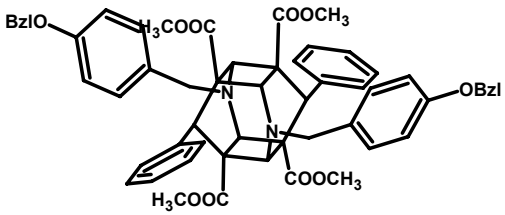
$C_{44}H_{42}N_2O_{10}$ (758,12)

4,11-Diphenyl-9,12-Di(4-benzyloxy-benzyl)-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (67g)

Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,1 mmol) <u>65a</u>

Farblose Kristalle aus Aceton.



Ausbeute: 280 mg (28 %)

Smpkt: 236 °C

R_f-Wert: 0,918

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1733(v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,61	s	12 H	4 x $COOCH_3$

4,51	s	4 H	$N\text{-}CH_2$
4,90	s	2 H	4 H Piperidin
5,09	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,96 – 7,46	m	28 H	2 x $C_6\underline{H}_4$-OBzl
			2 x $C_6\underline{H}_5$
			2 x $O\text{-}CH_2\text{-}C_6\underline{H}_5$

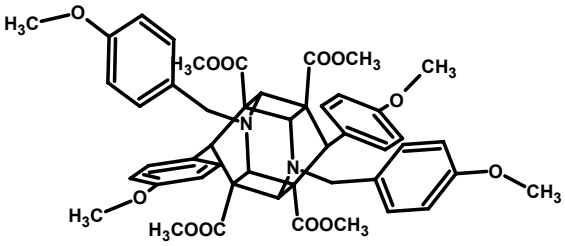
$C_{58}H_{54}N_2O_{10}$ (939,06)

4,11-Di(4-methoxy-phenyl)-9,12-Di(4-methoxy-benzyl)-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (67h)

Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,4 mmol) 63f

Farblose Kristalle aus Aceton.



Ausbeute: 270 mg (27 %)

Smpkt: 216 °C

R_f-Wert: 0,855

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1731(v(CO) Methylester)

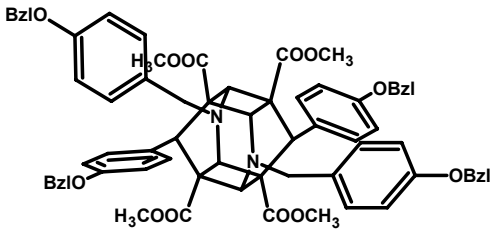
Messung des ^{1}H-NMR war wegen der Schwerlöslichkeit der Substanz nicht möglich.

MS (FAB)[m/z]: 898 $[m + Na]^+$, 847 $[M + H]^+$, 846 $[M]^+$, 845 $[m – H]^+$

Elementaranalyse:

$C_{48}H_{50}N_2O_{12}$ (846,92)	ber.:	C: 68,07	H: 5,95	N: 3,31
	gef.:	C: 66,16	H: 5,61	N: 3,17

4,11-Di(4-benzyloxyphenyl)-9,12-Di(4-benzyloxybenzyl)-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (67j)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (1,7 mmol) 66b

Farblose Kristalle aus Aceton.

Ausbeute: 280 mg (28 %)

Smpkt: 228 °C

R_f-Wert: 0,942

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1732 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

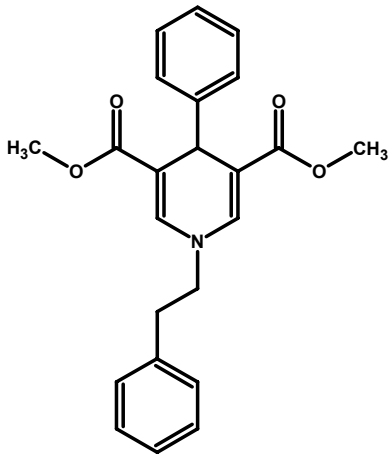
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,55	s	12 H	4 x $COOCH_3$
4,24	s	6 H	4 H Piperidin N-CH_2
4,39	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
4,99	s	4 H	O-CH_2
5,05	s	4 H	O-CH_2
6,69 – 7,07	AA'BB'	16 H	4 x C_6H_4-Obzl
7,20 – 7,46	m	20 H	4 x CH_2-C_6H_5

Elementaranalyse:

$C_{72}H_{66}N_2O_{12}$ (1151,30)	ber.:	C: 75,11	H: 5,78	N: 2,43
	gef.:	C: 73,43	H: 5,45	N: 2,35

1-Phenethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonsäuremethylester (68a)

Darstellung: Nach AAV 1



1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,59 g (5,6 mmol) Benzaldehyd

0,68 g (5,6 mmol) Phenethylamin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 1,35 g (64 %)

Smpkt: 122 °C

R_f-Wert: 0,720

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1698 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

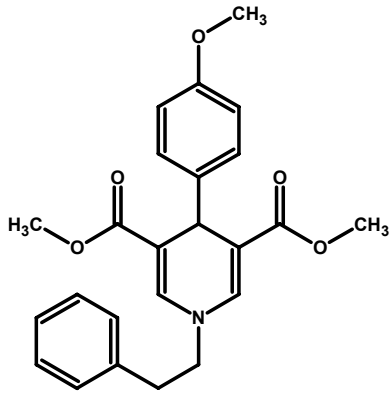
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,99	t	2 H	N-CH_2-$C\underline{H}_2$-Ph
3,61	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,66	t	2 H	N-$C\underline{H}_2$-CH_2-Ph
4,85	s	1 H	4 H DHP
7,11 – 7,40	m	10 H	2 x $C_6\underline{H}_5$
7,20	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 377 $[M]^+$, 346 $[M - OCH_3]^+$, 300 $[M - C_6H_5]^+$, 105 $[C_6H_5\text{-}(CH_2)_2]^+$

Elementaranalyse:

$C_{23}H_{23}NO_4$ (377,43)	ber.:	C: 73,19	H: 6,14	N: 3,71
	gef.:	C: 73,17	H: 6,18	N: 3,93

4-(4-Methoxy-phenyl)-1-phenethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (68b)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,76 g (5,6 mmol) Benzaldehyd

0,68 g (5,6 mmol) Phenethylamin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 1,39 g (61 %)

Smpkt: 101 °C

R_f-Wert: 0,623

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1704 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

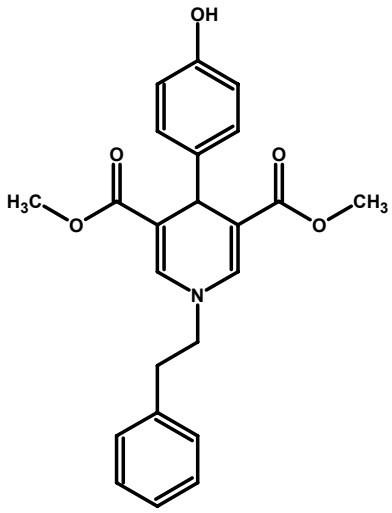
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,06	t	2 H	N-CH_2-C<u>H</u>$_2$-Ph
3,69	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,76	t	2 H	N-C<u>H</u>$_2$-CH_2-Ph
3,83	s	3 H	OCH_3
4,86	s	1 H	4 H DHP
6,84 – 7,20	AA'BB'	4 H	C_6<u>H</u>$_4$-OCH_3
7,26 – 7,47	m	5 H	C_6<u>H</u>$_5$
7,20	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 407 $[M]^+$, 392 $[M - CH_3]^+$, 376$[M\text{-}OCH_3]^+$, 300 $[M - C_6H_4\text{-}OCH_3]^+$, 196 $[DHP]^+$, 105 $[C_6H_5\text{-}(CH_2)_2]^+$

Elementaranalyse:

$C_{24}H_{25}NO_5$ (407,46)	ber.:	C: 70,74	H: 6,18	N: 3,44
	gef.:	C: 70,55	H: 6,03	N: 3,47

4-(4-Hydroxy-phenyl)-1-phenethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (68c)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,59 g (5,6 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd

0,68 g (5,6 mmol) Phenethylamin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 1,47 g (66 %)

Smpkt: Zers. T > 170 °C

R_f-Wert: 0,342

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1700 (v(CO) Methylester), 3385 (v(OH) Hydroxyphenyl)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,91	t	2 H	N-CH_2-$C\underline{H}_2$-Ph
3,53	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,83	t	2 H	N-$C\underline{H}_2$-CH_2-Ph
4,52	s	1 H	4 H DHP
6,53 – 6,81	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H}_4$-OH
7,21 – 7,33	m	5 H	$C_6\underline{H}_5$
7,31	s	2 H	2 und 6 H DHP
9,16	s	1 H (austauschbar)	C_6H_4-O$\underline{H}$

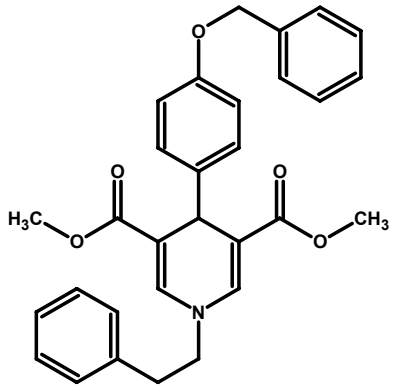
MS [m/z]: 393 $[M]^+$, 379 $[M - CH_3]^+$, 362 $[M\text{-}OCH_3]^+$, 334 $[M - COOCH_3]^+$, 301 $[M - C_6H_4\text{-}OH]^+$, 196 $[DHP]^+$, 105 $[C_6H_5\text{-}(CH_2)_2]^+$

Elementaranalyse:

$C_{23}H_{23}NO_5$ (393,43)	ber.:	C: 70,21	H: 5,89	N: 3,56
	gef.:	C: 70,15	H: 5,84	N: 3,46

4-(4-Benzyloxy-phenyl)-1-phenethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (68d)

Darstellung: Nach AAV 1



1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,59 g (5,6 mmol) 4-Benzyloxybenzaldehyd

0,68 g (5,6 mmol) Phenethylamin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 1,87 g (69 %)

Smpkt: 105 °C

R_f-Wert: 0,792

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1703 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

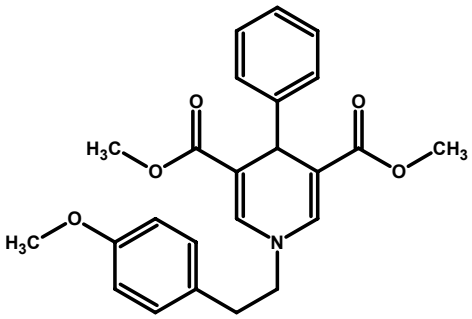
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,98	t	2 H	N-CH_2-$C\underline{H}_2$-Ph
3,61	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,65	t	2 H	N-$C\underline{H}_2$-CH_2-Ph
4,79	s	1 H	4 H DHP
5,00	s	2 H	O-CH_2
6,80 – 7,12	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H}_4$-OBzl
7,12 – 7,44	m	5 H	$C_6\underline{H}_5$
7,12	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 483 $[M]^+$, 435 $[M - COOCH_3]^+$, 300 $[M - C_6H_4\text{-}OBzl]^+$, 105 $[C_6H_5\text{-}(CH_2)_2]^+$, 91 $[C_6H_5CH_2]$

Elementaranalyse:

$C_{30}H_{29}NO_5$ (483,56)	ber.:	C: 74,51	H: 6,04	N: 2,90
	gef.:	C: 74,24	H: 6,22	N: 2,73

1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl]-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (68e)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,59 g (5,6 mmol) Benzaldehyd

0,85 g (5,6 mmol) 4-Methoxyphenethylamin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 1,44 g (63 %)

Smpkt: 205 °C

R_f-Wert: 0,718

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1706 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

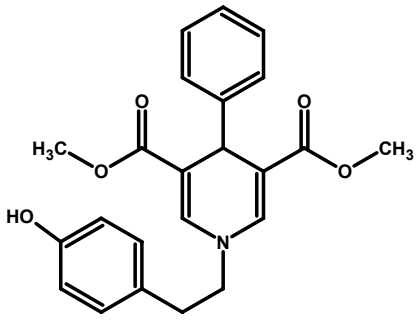
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,93	t	2 H	N-CH_2-$C\underline{H}_2$-Ph
3,61	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,61	t	2 H	N-$C\underline{H}_2$-CH_2-Ph
3,80	s	3 H	OCH_3
4,85	s	1 H	4 H DHP
6,85 – 7,14	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H}_4$-OCH_3
7,09 – 7,27	m	5 H	$C_6\underline{H}_5$
7,20	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 407 $[M]^+$, 376 $[M - OCH_3]^+$, 330 $[M - C_6H_5]^+$, 268 $[M - OCH_3\text{-}C_6H_4\text{-}CH_2]^+$,135 $[OCH_3\text{-}C_6H_4\text{-}(CH_2)_2]^+$, 91 $[C_6H_5CH_2]^+$

Elementaranalyse:

$C_{24}H_{25}NO_5$ (407,46)	ber.:	C: 70,74	H: 6,18	N: 3,44
	gef.:	C: 70,50	H: 6,10	N: 3,38

1-[2-(4-Hydroxy-phenyl)-ethyl]-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäuremethylester (68f)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,59 g (5,6 mmol) Benzaldehyd

0,77 g (5,6 mmol) Tyramin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 1,25 g (57 %)

Smpkt: Zers. T > 178 °C

R_f-Wert: 0,380

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1701 (v(CO) Methylester), 3345 (v(CO) Hydroxyphenyl)

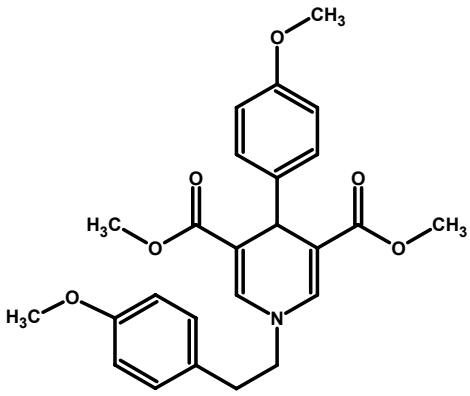
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,90	t	2 H	N-CH_2-C$\underline{H_2}$-Ph
3,60	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,60	t	2 H	N-C$\underline{H_2}$-CH_2-Ph
4,84	s	1 H	4 H DHP
5,25	s	1 H	C_6H_4-O$\underline{H}$
6,77 – 7,60	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H_4}$-OH
7,12 – 7,25	m	5 H	$C_6\underline{H_5}$
7,13	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 393 $[M]^+$, 362 $[M - OCH_3]^+$, 316 $[M - C_6H_5]^+$, 268 $[M - OH\text{-}C_6H_4\text{-}CH_2]^+$, 121 $[OH\text{-}C_6H_4\text{-}(CH_2)_2]^+$, 91 $[C_6H_5CH_2]^+$

$C_{23}H_{23}NO_5$ (393,43)

4-(4-Methoxy-phenyl)-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-methylester (68g)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,76 g (5,6 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd

0,85 g (5,6 mmol) 4-Methoxyphenethylamin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 1,64 g (67 %)

Smpkt: 153 °C

R_f-Wert: 0,647

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1704 (v(CO) Methylester)

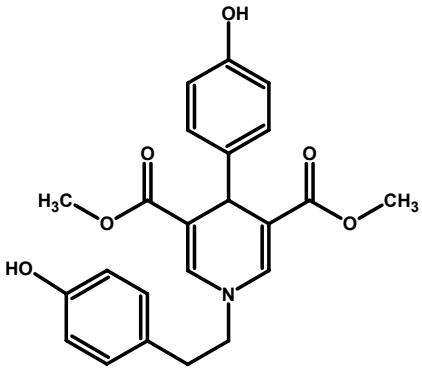
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,95	t	2 H	N-CH_2-$C\underline{H}_2$-Ph
3,57	t	2 H	N-$C\underline{H}_2$-CH_2-Ph
3,61	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,75	s	3 H	OCH_3
3,80	s	3 H	OCH_3
4,79	s	1 H	4 H DHP
6,73 – 7,14	AA'BB'	8 H	2 x $C_6\underline{H}_4$-OCH_3
7,12	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 437 $[M]^+$, 378 $[M - COOCH_3]^+$, 330 $[M - C_6H_5OCH_3]^+$, 268 $[M - OH\text{-}C_6H_4\text{-}CH_2]^+$, 135 $[OCH_3\text{-}C_6H_4\text{-}(CH_2)_2]^+$, 91 $[C_6H_5CH_2]^+$

$C_{25}H_{27}NO_6$ (437,49)

4-(4-Hydroxy-phenyl)-1-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl]-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure-methylester (68h)



Darstellung: Nach AAV 1

1 ml (11,2 mmol) Methylpropiolat

0,68 g (5,6 mmol) 4-Hydroxybenzaldehyd

0,77 g (5,6 mmol) Tyramin

1 ml Eisessig

Gelbes Pulver aus Diethylether.

Ausbeute: 1,35g (59 %)

Smpkt: Zers. T > 184 °C

R_f-Wert: 0,148

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1691 (v(CO) Methylester), 3354 (v(OH) Hydroxyphenyl)

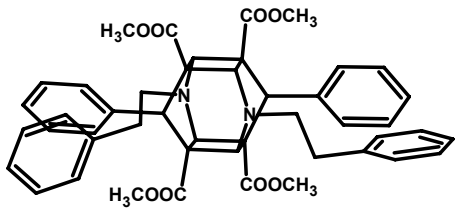
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,79	t	2 H	N-CH_2-$C\underline{H}_2$-Ph
3,33	s	6 H	2 x $COOCH_3$
3,75	t	2 H	N-$C\underline{H}_2$-CH_2-Ph
4,52	s	1 H	4 H DHP
6,54 – 7,12	AA'BB'	8 H	2 x $C_6\underline{H}_4$-OCH_3
7,29	s	2 H	2 und 6 H DHP
9,15	s	1 H (austauschbar)	C_6H_4-O$\underline{H}$
9,24	s	1 H (austauschbar)	C_6H_4-O$\underline{H}$

MS [m/z]: 409 $[M]^+$, 394 $[M - CH_3]^+$, 350 $[M - COOCH_3]^+$, 316 $[M - C_6H_4\text{-}OH]^+$, 121 $[OH\text{-}C_6H_4\text{-}(CH_2)_2]^+$, 91 $[C_6H_5CH_2]^+$

$C_{23}H_{23}NO_6$ (409,43)

4,11-Diphenyl-9,12-Diphenethyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (69a)



Darstellung: Nach AAV 5

1g (2,6 mmol) 68a

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 310 mg (31 %)

Smpkt: 215 °C

R_f-Wert: 0,880

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1741 (ν(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

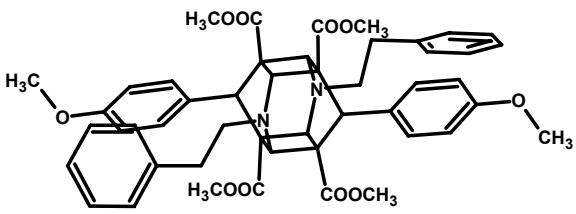
δ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,96	t	4 H	N-CH_2-$C\underline{H}_2$-Ph
3,55	s	12 H	4 x $COOCH_3$
3,55	t	4 H	N-$C\underline{H}_2$-CH_2-Ph
4,09	s	2 H	4 H Piperidin
4,33	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
7,11 – 7,38	m	20 H	4 x $C_6\underline{H}_5$

MS FAB [m/z]: 777 $[M + Na]^+$, 723 $[M - OCH_3]^+$,

Elementaranalyse:

$C_{46}H_{46}N_2O_8$ (754,87)	ber.:	C: 73,19	H: 6,14	N: 3,71
	gef.:	C: 72,85	H: 6,38	N: 3,50

4,11-Di(4-methoxyphenyl)-9,12-Diphenethyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (69b)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,4 mmol) 69b

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 260 mg (26 %)

Smpkt: 215 °C

R_f-Wert: 0,838

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1730 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

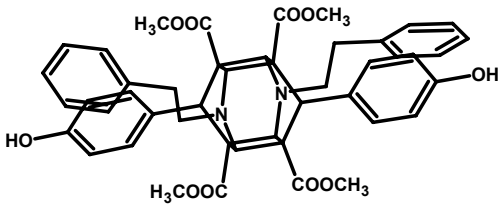
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,96	t	4 H	N-CH_2-$C\underline{H}_2$-Ph
3,55	s	12 H	4 x $COOCH_3$
3,55	t	4 H	N-$C\underline{H}_2$-CH_2-Ph
3,73	s	6 H	C_6H_5-$OC\underline{H}_3$
4,03	s	2 H	4 H Piperidin
4,30	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,62 – 7,21	AA'BB'	8 H	2 x C_6H_4-OCH_3
7,24 – 7,38	m	10 H	2 x $C_6\underline{H}_5$

MS FAB [m/z]: 837 $[M + Na]^+$, 776 $[M - OCH_3]^+$, 407 $[M]^{2+}$

Elementaranalyse:

$C_{48}H_{50}N_2O_{10}$ (814,92)	ber.:	C: 70,74	H: 6,18	N: 3,44
	gef.:	C: 70,59	H: 6,36	N: 3,43

4,11-Di(4-hydroxyphenyl)-9,12-Diphenethyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (69c)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,4 mmol) 68c

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 290 mg (29 %)

Smpkt: 215 °C

R_f-Wert: 0,398

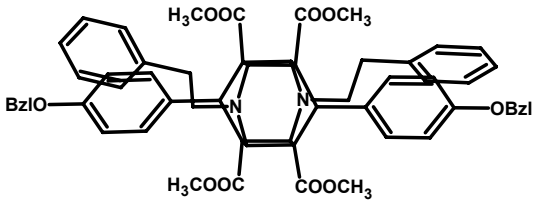
IR (KBr),[cm^{-1}]: 1725 (v(CO) Methylester), 3453 (v(OH) Hydroxyphenyl)

Ein ^{1}H-NMR konnte wegen mangelnder Löslichkeit der Substanz nicht vermessen werden.

MS FAB [m/z]: 837 $[M + Na]^+$, 776 $[M - OCH_3]^+$, 407 $[M]^{2+}$

$C_{46}H_{46}N_2O_{10}$ (786,87)

4,11-Di(4-benzyloxyphenyl)-9,12-Diphenethyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (69d)



Darstellung: Nach AAV 5

0,5 g (1 mmol) 68d

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 170 mg (34 %)

Smpkt: 218 °C

R_f-Wert: 0,912

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1726 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,96	t	4 H	N-CH_2-CH_2-Ph
3,55	t	4 H	N-CH_2-CH_2-Ph
3,55	s	12 H	4 x $COOCH_3$
4,04	s	2 H	4 H Piperidin

4,30	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
4,96	s	4 H	O-C<u>H</u>$_2$-C$_6$H$_5$
6,71 – 7,22	AA'BB'	8 H	2 x C$_6$H$_4$-OBzl
7,23 – 7,42	m	20 H	4 x C$_6$H$_5$

MS FAB [m/z]: 989 $[M + Na]^+$, 482 $[M - 2H]^{2+}$,

Elementaranalyse:

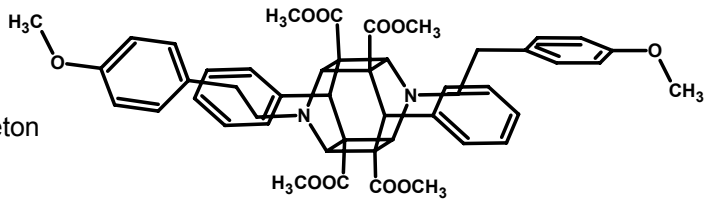
$C_{60}H_{58}N_2O_{10}$ (967,11)	ber.:	C: 74,51	H: 6,04	N: 2,90
	gef.:	C: 74,38	H: 6,01	N: 2,96

4,11-Diphenyl-9,12-Di(4-methoxy-phenethyl)-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (69e)

Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,4 mmol) <u>68e</u>

Farblose Kristalle aus Aceton



Ausbeute: 310 mg (31 %)

Smpkt: 220 °C

R_f-Wert: 0,884

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1740 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,15	t	4 H	N-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-Ph
3,59	s	12 H	4 x COOCH$_3$
3,69	s	6 H	C$_6$H$_4$-OC<u>H</u>$_3$
3,87	t	4 H	N-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$-Ph
4,59	s	2 H	4 H Piperidin

4,87	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,98 – 7,25	AA'BB'	8 H	2 x C_6H_4-OCH_3
7,22 – 7,67	m	10 H	2 x C_6H_5

MS FAB [m/z]: 837 $[M + Na]^+$, 783 $[M – OCH_3]^+$, 406 $[M – 2 H]^{2+}$

Elementaranalyse:

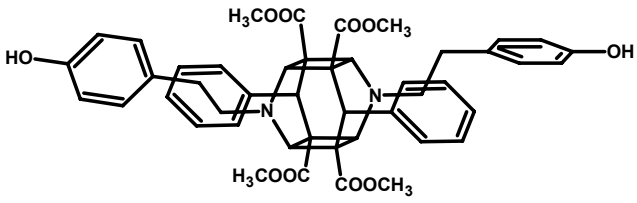
$C_{48}H_{50}N_2O_{10}$ (814,92)	ber.:	C: 70,74	H: 6,18	N: 3,44
	gef.:	C: 69,04	H: 5,41	N: 3,15

4,11-Diphenyl-9,12-Di(4-hydroxy-phenethyl)-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (69f)

Darstellung: Nach AAV 5

0,5 g (1 mmol) 68f

Farblose Kristalle aus Aceton



Ausbeute: 170 mmol (34 %)

Smpkt: 238 °C

R_f-Wert: 0,400

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1724 (v(CO) Methylester), 3397 (v(OH) Hydroxylphenyl)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ϑ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,16	t	4 H	N-CH_2-CH_2
3,58	s	12 H	4 x $COOCH_3$
3,90	t	4 H	N-CH_2-CH_2
4,61	s	2 H	4 H Piperidin
4,90	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
7,17 – 7,69	m	18 H	2 x C_6H_5

			2 x $C_6\underline{H}_4$-OH
11,42	s	2 H (austauschbar)	2 x OH

MS FAB [m/z]: 809 $[M + 23]^+$, 787 $[M + H]^+$, 755 $[M – OCH_3]^+$

Elementaranalyse:

$C_{46}H_{46}N_2O_{10}$ (786,87)	ber.:	C: 70,21	H: 5,89	N: 3,56
	gef.:	C: 67,19	H: 5,54	N: 3,27

4,11-Di(4-methoxyphenyl)-9,12-Di(4-methoxy-phenethyl)-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (69g)

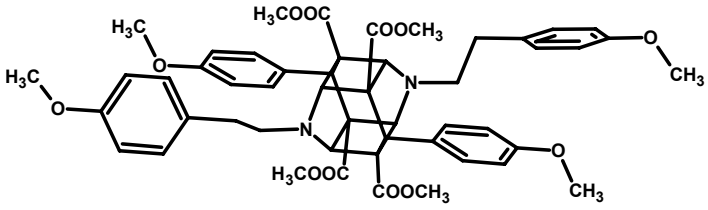
Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,3 mmol) 68g

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 260 mmol (26 %)

Smpkt: 232 °C



R_f-Wert: 0,780

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1723 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,90	t	4 H	N-CH_2-C$\underline{H}_2$-Ph
3,50	t	4 H	N-C$\underline{H}_2$-CH_2-Ph
3,55	s	12 H	4 x COOC$\underline{H}_3$
3,73	s	6 H	OCH_3
3,81	s	6 H	OCH_3
4,03	s	2 H	4 H Piperidin
4,30	s	4 H	2 und 6 H Piperidin

6,62	AA'BB'	16 H	4 x $C_6\underline{H}_4$-OCH_3

MS FAB [m/z]: 897 $[M + Na]^+$, 865 $[M - HOCH_3 + Na]^+$, 436 $[M - 2H]^{2+}$

Elementaranalyse:

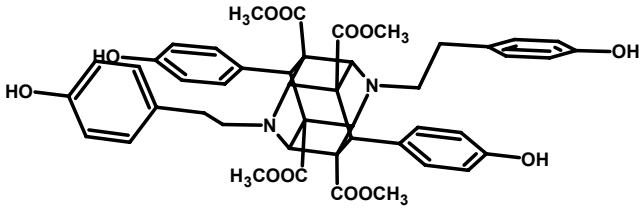
$C_{50}H_{54}N_2O_{12}$ (874,97)	ber.:	C: 68,63	H: 6,22	N: 3,20
	gef.:	C: 68,64	H: 6,09	N: 2,98

4,11-Di(4-hydroxyphenyl)-9,12-Di(4-hydroxy-phenethyl)-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäuremethylester (69h)

Darstellung: Nach AAV 5

1 g (2,4 mmol) 68h

Farblose Kristalle aus Aceton



Ausbeute: 290 mg (29 %)

Smpkt: 241 °C

R_f-Wert: 0,364

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1724 (v(CO) Methylester), 3397 (v(OH) Hydroxyphenyl)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,19	t	4 H	N-CH_2-$C\underline{H}_2$
3,62	s	12 H	4 x $COOCH_3$
3,96	s	4 H	N-$C\underline{H}_2$-CH_2
4,62	s	2 H	4 H Piperidin
4,94	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
7,10 – 7,66	m	16 H	4 x C_6H_4-OH
11,39	s	2 H	C_6H_4-OH
11,48	s	2 H	N-CH_2-CH_2- C_6H_4-OH

Elementaranalyse:

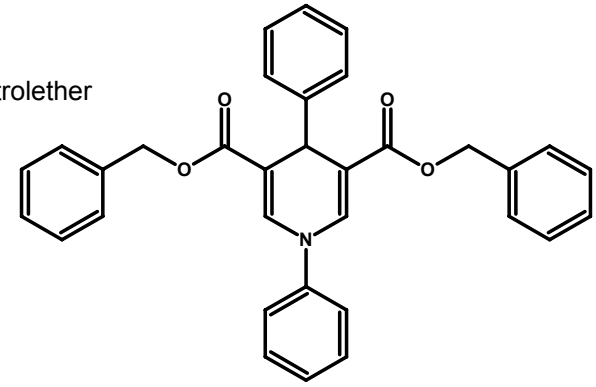
$C_{46}H_{46}N_2O_{12}$ (818,87)	ber.:	C: 67,47	H: 5,66	N: 3,47
	gef.:	C: 67,19	H: 5,54	N: 3,27

1,4-Diphenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (70a)

Darstellung: Nach AAV 6

1,2 g (3,1 mmol) 59a

Gelbes Pulver aus Diethylether / Petrolether



Ausbeute: 1,36 g (89 %)

Smpkt: 138 °C

R_f-Wert: 0,913 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1706 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

Nr.	ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
1	5,09	s	1 H	4 H DHP
2	5,07 – 5,28	AB	4 H	2 x OCH_2-Ph
3	7,26 – 7,56	m	20 H	2 x C_6H_5
4	7,56	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 501 $[M]^+$, 424 $[M - C_6H_5]^+$, 366 $[M - O\text{-}CH_2\text{-}C_6H_5]$, 91 $[C_6H_5\text{-}CH_2]$

Elementaranalyse:

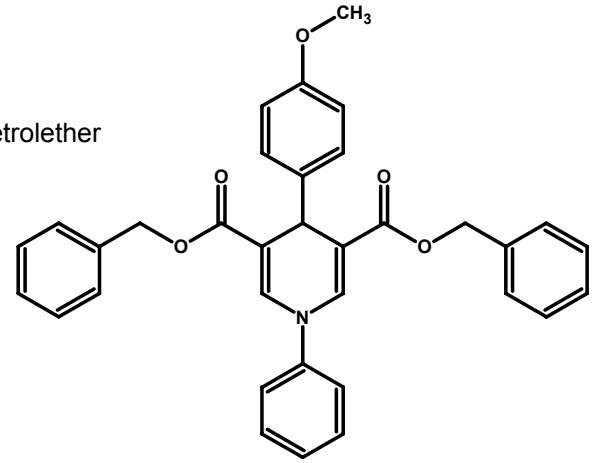
$C_{33}H_{27}NO_4$ (501,57)	ber.:	C: 79,02	H: 5,67	N: 2,72
	gef.:	C: 77,05	H: 5,73	N: 2,74

4-(4-Methoxy-phenyl)-1-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (70b)

Darstellung: Nach AAV 6

1,2 g (3,2 mmol) 59b

Gelbes Pulver aus Diethylether / Petrolether



Ausbeute: 1,53 (91 %)

Smpkt: 86 °C

R_f-Wert: 0,813 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1686 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

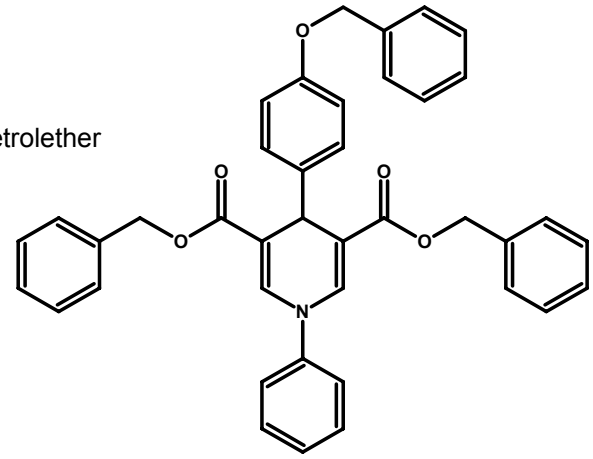
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,78	s	3 H	OCH_3
4,95	s	1 H	4 H DHP
4,99 – 5,21	AB	4 H	2 x OCH_2-Ph
6,75 – 7,25	AA'BB'	4 H	C_6H_4-OCH_3
7,18 – 7,48	m	15 H	C_6H_5
7,66	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 531 $[M]^+$, 440 $[M - CH_2\text{-}C_6H_5]^+$, 425 $[M - H_3CO\text{-}C_6H_5]$, 91 $[C_6H_5\text{-}CH_2]$

Elementaranalyse:

$C_{34}H_{29}NO_5$ (591,60)	ber.:	C: 76,82	H: 5,50	N: 2,63
	gef.:	C: 76,71	H: 5,51	N: 2,66

4-(4-Benzyloxy-phenyl)-1-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (70c)



Darstellung: Nach AAV 6

1,6 g (3,5 mmol) 59c

Gelbes Pulver aus Diethylether / Petrolether

Ausbeute: 1,86 g (87 %)

Smpkt: 107 °C

R_f-Wert: 0,788 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1706 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,95	s	1 H	4 H DHP
4,99 – 5,21	AB	4 H	2 x OCH_2-Ph
5,03	s	1 H	OCH_2-Ph
6,75 – 7,25	AA'BB'	4 H	C_6H_4-OBzl
7,18 – 7,48	m	20 H	C_6H_5
7,66	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 607 $[M]^+$, 516 $[M - CH_2\text{-}C_6H_5]^+$, 42 [M – BzlO-$C_6H_5$], 91 [$C_6H_5$-$CH_2$]

Elementaranalyse:

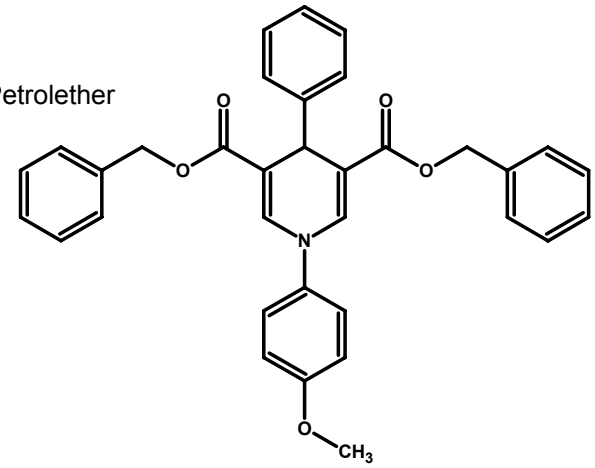
$C_{40}H_{33}NO_5$ (607,70)	ber.:	C: 79,06	H: 5,47	N: 2,30
	gef.:	C: 79,08	H: 5,45	N: 2,18

1-(4-Methoxy-phenyl)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (70d)

Darstellung: Nach AAV 6

1,3 g (3,4 mmol) 59e

Gelbes Pulver aus Diethylether / Petrolether



Ausbeute: 1,58 g (87 %)

Smpkt: 128 °C

R_f-Wert: 0,750 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1707 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

δ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,82	s	3 H	OCH_3
4,93	s	1 H	4 H DHP
4,93 – 5,15	AB	4 H	2 x OCH_2-Ph
6,89 – 7,23	AA'BB'	4 H	C_6H_4-OBzl
7,12 – 7,48	m	15 H	C_6H_5
4,49	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 531 $[M]^+$, 454 $[M - C_6H_5]^+$, 91 $[C_6H_5\text{-}CH_2]$

Elementaranalyse:

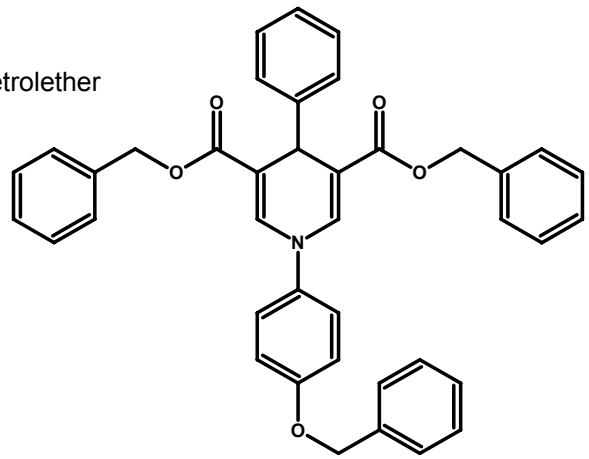
$C_{34}H_{29}NO_5$ (591,60)	ber.:	C: 76,82	H: 5,50	N: 2,63
	gef.:	C: 76,91	H: 5,42	N: 2,44

1-(4-Benzyloxy-phenyl)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (70e)

Darstellung: Nach AAV 6

1,4 g (3,1 mmol) 59g

Gelbes Pulver aus Diethylether /Petrolether



Ausbeute: 1,61 g (86 %)

Smpkt: 69 °C

R_f-Wert: 0,788 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1705 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,98	s	1 H	4 H DHP
4,99 – 5,19	AB	4 H	2 x OCH_2-Ph
5,09	s	2 H	OCH_2
6,98 – 7,23	AA'BB'	4 H	C_6H_4-OBzl
7,16 – 7,45	m	20 H	C_6H_5
7,57	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 607 $[M]^+$, 530 $[M - C_6H_5]^+$, 91 $[C_6H_5\text{-}CH_2]$

Elementaranalyse:

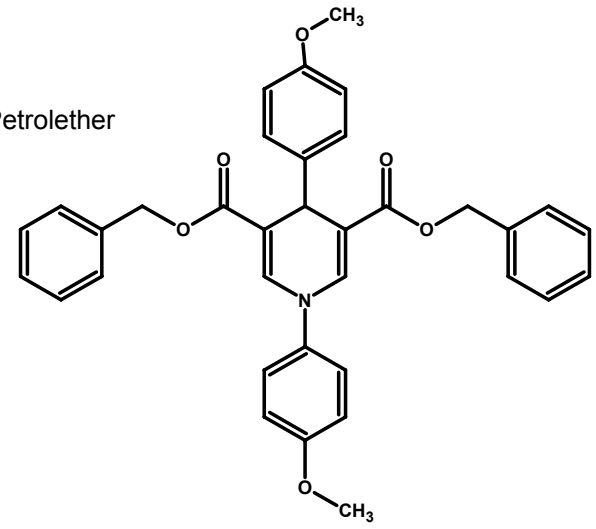
$C_{40}H_{33}NO_5$ (607,70)	ber.:	C: 79,06	H: 5,47	N: 2,30
	gef.:	C: 79,02	H: 5,77	N: 2,14

1,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (70f)

Darstellung: Nach AAV 6

1,1 g (2,7 mmol) 59h

Gelbes Pulver aus Diethylether / Petrolether



Ausbeute: 1,35 g (88 %)

Smpkt: 105 °C

R_f-Wert: 0,725 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1706 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,78	s	3 H	OCH_3
3,82	s	3 H	OCH_3
4,93	s	1 H	4 H DHP
4,97 – 5,19	AB	4 H	2 x $OC\underline{H_2}$-Ph
6,75 – 7,20	AA'BB'	8 H	$C_6\underline{H_4}$-OBzl
7,16 – 7,36	m	10 H	C_6H_5
7,55	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 561 $[M]^+$, 454 $[M - C_6H_5\text{-}CH_2\text{-}O]^+$, 91 $[C_6H_5\text{-}CH_2]$

Elementaranalyse:

$C_{35}H_{31}NO_6$ (561,63)	ber.:	C: 74,85	H: 5,56	N: 2,49
	gef.:	C: 75,15	H: 5,71	N: 2,33

1,4-Bis-(4-benzyloxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (70g)

Darstellung: Nach AAV 6

1,7 g (3 mmol) 59j

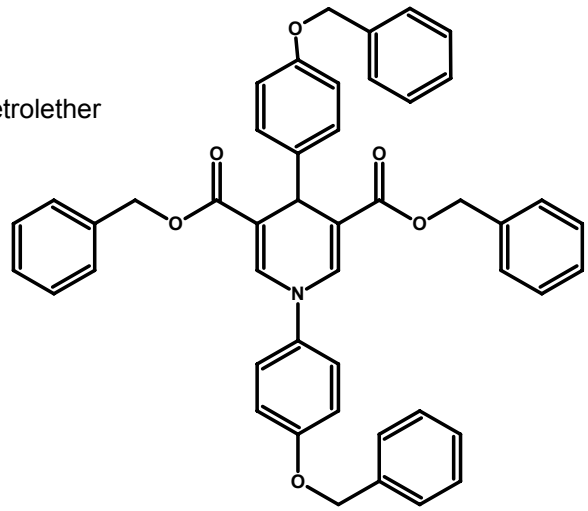
Gelbes Pulver aus Diethylether / Petrolether

Ausbeute: 1,94 g (90 %)

Smpkt: 84 °C

R_f-Wert: 0,825 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1705 (v(CO) Benzylester)



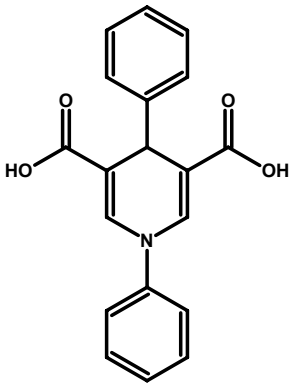
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,93	s	1 H	4 H DHP
4,98 – 5,20	AB	4 H	2 x OCH_2-Ph
5,03	s	2 H	OCH_2
5,08	s	2 H	OCH_2
6,83 – 7,20	AA'BB'	8 H	C_6H_4-OBzl
7,14 – 7,47	m	20 H	C_6H_5
7,55	s	2 H	2 und 6 H DHP

Elementaranalyse:

$C_{47}H_{39}NO_6$ (713,82)	ber.:	C: 79,08	H: 5,51	N: 1,96
	gef.:	C: 78,90	H: 5,62	N: 1,94

1,4-Diphenyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonsäure (71a)



Darstellung: Nach AAV 3

1,6 g (3,2 mmol) 70a

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,97 (90 %)

Smpkt: Zers. 198 °C

R_f-Wert: 0,200 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1686 (v(CO) Carbonsäure), 3027 (v(OH) Carbonsäure),

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

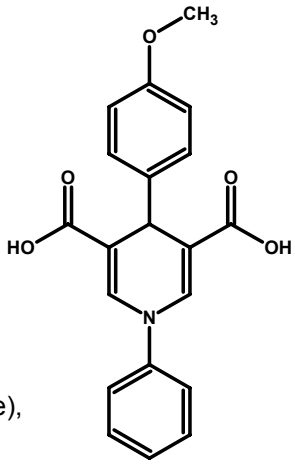
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,79	s	1 H	4 H DHP
7,12 – 7,54	m	10 H	C_6H_5
7,64	s	2 H	2 und 6 H DHP
12,12	2	2 H (austauschbar)	COOH

MS [m/z]: 312 $[M]^+$, 278 [M – CO_2], 244 [M - ??],

Elementaranalyse:

$C_{19}H_{15}NO_4$ (321,33)	ber.:	C: 71,02	H: 4,71	N: 4,36
	gef.:	C: 70,86	H: 4,90	N: 4,22

4-(4-Methoxy-phenyl)-1-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure (71b)



Darstellung: Nach AAV 3

1,4 g (2,6 mmol) 70b

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,82 g (90 %)

Smpkt: Zers. 211 °C

R_f-Wert: 0,206 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1684 (v(CO) Carbonsäure), 3063 (v(OH) Carbonsäure),

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

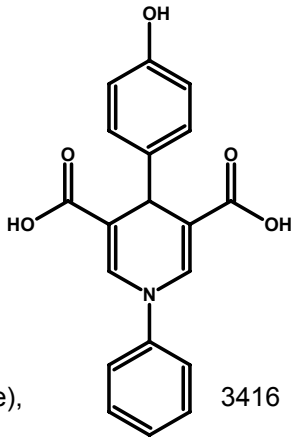
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,70	s	3 H	OCH_3
4,72	s	1 H	4 H DHP
6,80 – 7,19	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H}_4$-OCH_3
7,28 – 7,49	m	5 H	C_6H_5
7,61	s	2 H	2 und 6 H DHP
12,06	2	2 H (austauschbar)	COO<u>H</u>

MS [m/z]: 351 $[M]^+$, 306 $[M - COOH]^+$, 244 $[M – C_6H_4\text{-}OCH_3]^+$, 78 $[C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{17}NO_5$ (351,35)	ber.:	C: 68,37	H: 4,88	N: 3,99
	gef.:	C: 68,20	H: 5,06	N: 3,86

4-(4-Hydroxy-phenyl)-1-phenyl-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarbonsäure (71 c)



Darstellung: Nach AAV 3

1,7 g (2,8 mmol) 70c

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,84 (89 %)

Smpkt: Zers. 192 °C

R_f-Wert: 0,163 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1684 (v(CO) Carbonsäure), 3067 (v(OH) Carbonsäure), 3416 (v(OH) Hydroxyphenyl),

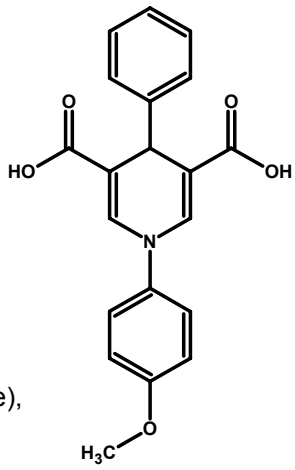
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,66	s	1 H	4 H DHP
6,61 – 7,06	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H}_4$-OH
7,27 – 7,53	m	5 H	C_6H_5
7,61	s	2 H	2 und 6 H DHP
9,21	s	1 H (austauschbar)	C_6H_4-O<u>H</u>
12,08	2	2 H (austauschbar)	COO<u>H</u>

MS [m/z]: 337 $[M]^+$, 292 $[M - COOH]^+$, 244 $[M – C_6H_4\text{-}OH]^+$

$C_{19}H_{15}NO_5$ (337,33)

1-(4-Methoxy-phenyl)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure (71d)



Darstellung: Nach AAV 3

1,4 g (2,6 mmol) 70d

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,84 g (91 %)

Smpkt: Zers. 209 °C

R_f-Wert: 0,200 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1686 (v(CO) Carbonsäure), 3026 (v(OH) Carbonsäure),

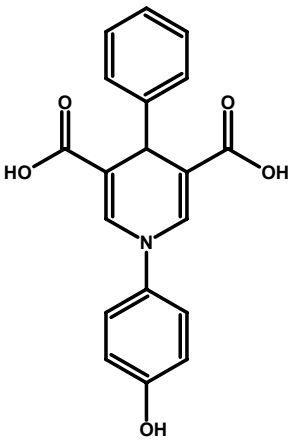
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,79	s	3 H	OCH_3
4,78	s	1 H	4 H DHP
7,00 – 7,43	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H}_4$-OCH_3
7,13 – 7,28	m	5 H	C_6H_5
7,51	s	2 H	2 und 6 H DHP
12,03	2	2 H (austauschbar)	COO<u>H</u>

MS [m/z]: 351 $[M]^+$, 274 $[M - C_6H_5]^+$, 78 $[C_6H_6]^+$

$C_{20}H_{17}NO_5$ (351,35)

1-(4-Hydroxy-phenyl)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure (71e)



Darstellung: Nach AAV 3

1,5 g (2,5 mmol) 70e

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,72 g (87 %)

Smpkt: Zers. 212 °C

R_f-Wert: 0,163 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1692 (v(CO) Carbonsäure), 3066 (v(OH) Carbonsäure), 3137 (v(OH) Hydroxyphenyl)

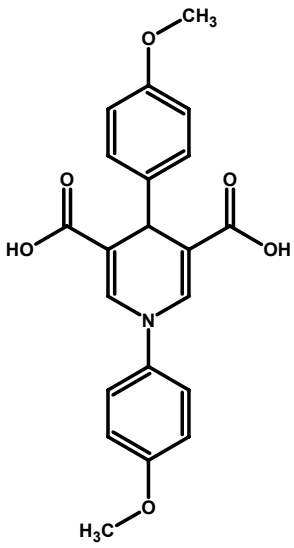
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,76	s	1 H	4 H DHP
6,82 – 7,47	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H}_4$-OH
7,11 – 7,30	m	5 H	C_6H_5
7,47	s	2 H	2 und 6 H DHP
9,70	s	1 H (austauschbar)	C_6H_4-O<u>H</u>
12,00	2	2 H (austauschbar)	COO<u>H</u>

MS [m/z]: 244 $[M - C_6H_5\text{-}OH]^+$, 200 $[M - CO_2]^+$, 157 $[244 - C_6H_5]^+$

$C_{19}H_{15}NO_5$ (337,33)

1,4-Bis-(4-methoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure (71f)



Darstellung: Nach AAV 3

1,2 g (2,1 mmol) 70f

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,71 g (87 %)

Smpkt: Zers. 211 °C

R_f-Wert: 0,200 (FM 2)

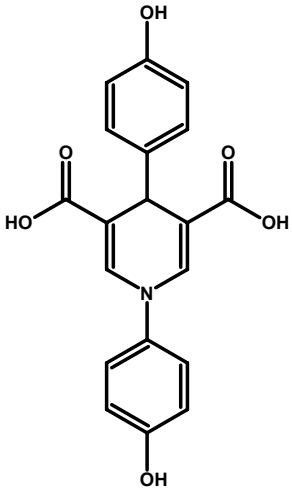
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,70	s	3 H	OCH_3
3,78	s	3 H	OCH_3
4,70	s	1 H	4 H DHP
6,80 – 7,41	2 x AA'BB'	8 H	$C_6\underline{H}_4$-OCH_3
7,48	s	2 H	2 und 6 H DHP
11,99	2	2 H (austauschbar)	COO<u>H</u>

MS [m/z]: 381 $[M]^+$, 292 $[M - 2\ COOH]^+$, 186 $[292 - C_6H_4\text{-}OCH_3]^+$

$C_{21}H_{19}NO_6$ (381,38)

1,4-Bis-(4-hydroxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure (71g)



Darstellung: Nach AAV 3

1,5 g (2,1 mmol) 70g

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,68 g (92 %)

Smpkt: Zers. 202 °C

R_f-Wert: 0,088 (FM 2)

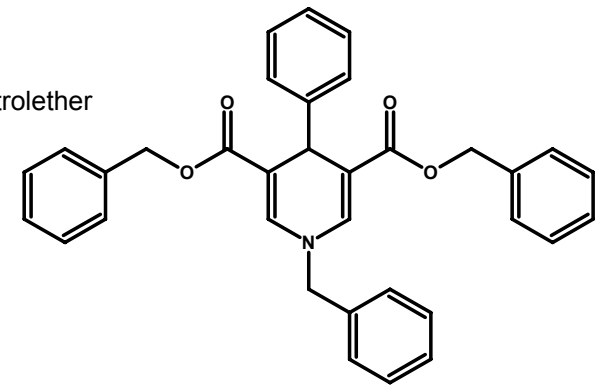
IR (KBr),[cm^{-1}]: 1690 (v(CO) Carbonsäure), 3148(v(OH) Carbonsäure), (v(OH) Hydroxyphenyl),

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,63	s	1 H	4 H DHP
6,61 – 7,42	2 x AA'BB'	8 H	$C_6\underline{H}_4$-OH
7,42	s	2 H	2 und 6 H DHP
9,19	s	1 H	C_6H_4-O<u>H</u>
9,66	s	1 H	C_6H_4-O<u>H</u>
11,92	2	2 H (austauschbar)	COO<u>H</u>

$C_{19}H_{15}NO_6$ (353,33)

1-Benzyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (72a)



Darstellung: Nach AAV 3

1,1 g (3,0 mmol) 63a

Gelbes Pulver aus Diethylether/Petrolether

Ausbeute: 1,47 g (89 %)

Smpkt: 174 °C

R_f-Wert: 0,800 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1700 (v(CO) Benzylester),

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,57	s	2 H	N-CH_2
4,94	s	1 H	4 H DHP
5,05	AB	4 H	O-C$\underline{H_2}$-Ph
7,13– 7,44	m	20 H	$C_6\underline{H_5}$
7,38	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 515 $[M]^+$, 438 $[M - C_6H_5]^+$, 424 $[M - C_6H_5\text{-}CH_2]^+$, 91 $[C_6H_5\text{-}CH_2]^+$

Elementaranalyse:

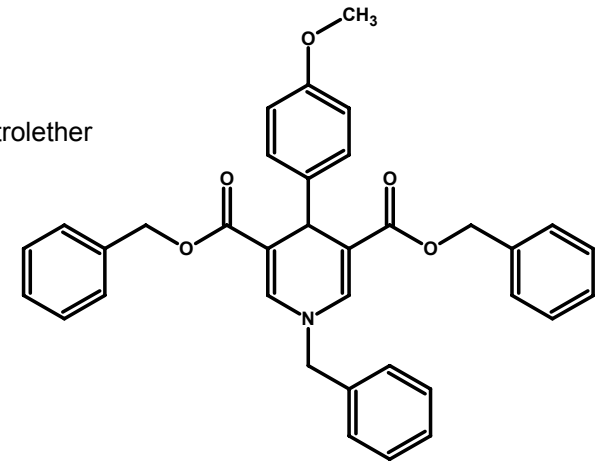
$C_{34}H_{29}NO_4$ (515,60)	ber.:	C: 79,20	H: 5,67	N: 2,72
	gef.:	C: 78,95	H: 5,59	N: 2,71

1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (72b)

Darstellung: Nach AAV 3

1,3 g (3,3 mmol) 63b

Gelbes Pulver aus Diethylether/Petrolether



Ausbeute: 1,57 g (87 %)

Smpkt: 123 °C

R_f-Wert: 0,750 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1700 (v(CO) Benzylester),

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,77	S	3 H	OCH_3
4,56	s	2 H	N-CH_2

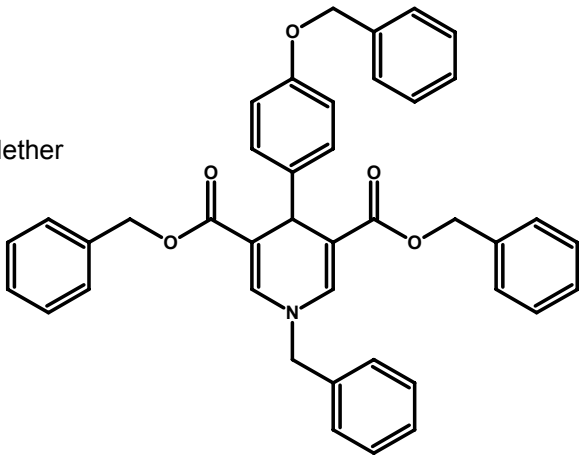
4,95	s	1 H	4 H DHP
5,14	AB	4 H	O-C<u>H</u>$_2$-Ph
6,71 – 7,18	AA'BB'	4 H	C_6<u>H</u>$_4$-OCH_3
7,12– 7,44	m	15 H	C_6<u>H</u>$_5$
7,38	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 545$[M]^+$, 455 $[M - C_6H_5\text{-}CH_2]^+$, 439 $[M - C_6H_5\text{-}OCH_3]^+$, 91 $[C_6H_5\text{-}CH_2]^+$

Elementaranalyse:

$C_{35}H_{31}NO_5$ (545,63)	ber.:	C: 77,04	H: 5,73	N: 2,57
	gef.:	C: 77,11	H: 6,02	N: 2,61

1-Benzyl-4-(4-benzyloxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (72c)



Darstellung: Nach AAV 3

1,6 g (3,4 mmol) <u>63d</u>

Gelbes Pulver aus Diethylether/Petrolether

Ausbeute: 1,93 g (91 %)

Smpkt: 91 °C

R_f-Wert: 0,725 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1700 (v(CO) Benzylester),

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

δ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,95	s	2 H	N-CH_2
4,99	s	1 H	4 H DHP
5,03	s	2 H	O-C<u>H</u>$_2$-Ph
5,14	AB	4 H	O-C<u>H</u>$_2$-Ph

6,83 – 7,21	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H}_4$-OBzl
7,18– 7,44	m	20 H	$C_6\underline{H}_5$
7,66	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 621$[M]^+$, 530 $[M - C_6H_5\text{-}CH_2]^+$, 438 $[M - C_6H_5\text{-}OBzl]^+$, 91 $[C_6H_5\text{-}CH_2]^+$

Elementaranalyse:

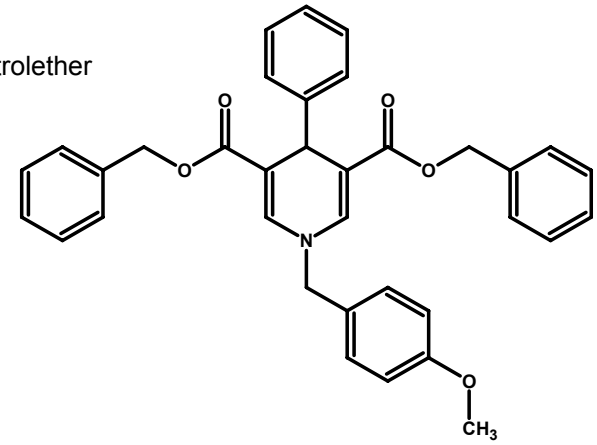
$C_{41}H_{35}NO_5$ (621,72)	ber.:	C: 79,21	H: 5,67	N: 2,25
	gef.:	C: 77,18	H: 5,35	N: 2,01

1-(4-Methoxy-benzyl)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (72d)

Darstellung: Nach AAV 3

1,4 g (3,3 mmol) 63e

Gelbes Pulver aus Diethylether / Petrolether



Ausbeute: 1,60 (90 %)

Smpkt: 121 °C

R_f-Wert: 0,775 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1700 (v(CO) Benzylester),

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ϑ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,83	s	3 H	OCH_3
4,99	s	2 H	N-CH_2
4,99	s	1 H	4 H DHP
5,16	AB	4 H	O-C$\underline{H}_2$-Ph
6,92 – 7,22	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H}_4$-OBzl
7,16– 7,37	m	15 H	$C_6\underline{H}_5$

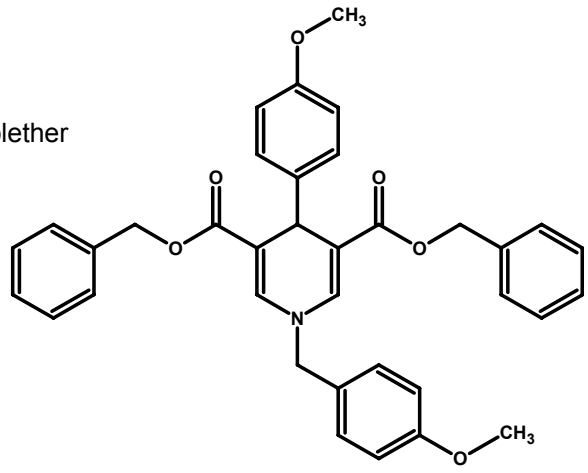
7,57	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 545[M]$^+$, 468 [M – C_6H_5]$^+$, 121 [CH_2-C_6H_5-OCH_3]$^+$, 91 [C_6H_5-CH_2]$^+$

Elementaranalyse:

$C_{35}H_{31}NO_5$ (545,63)	ber.:	C: 77,04	H: 5,73	N: 2,57
	gef.:	C: 76,30	H: 5,51	N: 2,58

1-(4-Methoxy-benzyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (72e)



Darstellung: Nach AAV 3

1,25 (3 mmol) 63f

Gelbes Pulver aus Diethylether/Petrolether

Ausbeute: 1,5 g (87 %)

Smpkt: 186 °C

R_f-Wert: 0,800 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1700 (v(CO) Benzylester),

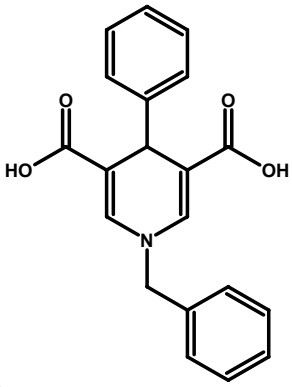
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,77	s	3 H	OCH_3
3,83	s	3 H	OCH_3
4,49	s	2 H	N-CH_2
4,94	s	1 H	4 H DHP
5,05	AB	4 H	O-CH_2-Ph
6,94 – 7,23	2 x AA'BB'	8 H	C_6H_4-OCH_3
6,93– 7,39	m	10 H	C_6H_5
7,36	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 575 $[M]^+$, 468 $[M - C_6H_5\text{-}OCH_3]^+$, 121 $[CH_2\text{-}C_6H_4\text{-}OCH_3]^+$, 91 $[C_6H_5\text{-}CH_2]^+$

$C_{35}H_{31}NO_5$ (545,63)

1-Benzyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure (73a)



Darstellung: Nach AAV 3

1,3g (2,5 mmol) 72a

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,68 g (81 %)

Smpkt: Zers. 194 °C

R_f-Wert: 0,200 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1678 (v(CO) Carbonsäure), 2935(v(OH) Carbonsäure)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

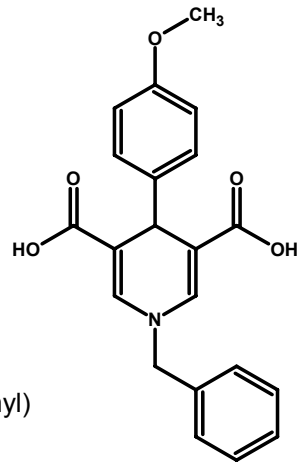
ϑ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,67	s	1 H	4 H DHP
4,77	s	2 H	N-CH_2
7,09– 7,40	m	10 H	C_6H_5
7,40	s	2 H	2 und 6 H DHP
11,80	2	2 H (austauschbar)	COOH

MS [m/z]: 335 $[M]^+$, 258 $[M - C_6H_5]^+$, 214 $[258 - CO_2]^+$, 91 $[C_6H_5\text{-}CH_2]^+$, 44$[CO_2]^+$

Elementaranalyse:

$C_{20}H_{17}NO_4$ (335,35)	ber.:	C: 71,63	H: 5,11	N: 4,18
	gef.:	C: 71,46	H: 5,07	N: 4,14

1-Benzyl-4-(4-methoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure (73b)



Darstellung: Nach AAV 3

1,5 g (2,8 mmol) 72b

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,84 g (84 %)

Smpkt: Zers. 199 °C

R_f-Wert: 0,200 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1682(v(CO) Methylester), 2933 (v(OH) Hydroxyphenyl)

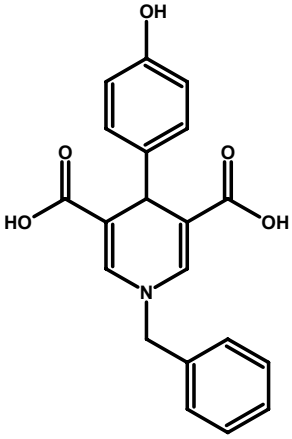
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,68	s	3 H	OCH_3
4,60	s	1 H	4 H DHP
4,76	s	2 H	N-CH_2
6,71 – 7,03	AA'BB'	4 H	C_6H_4-OCH_3
7,32 – 7,47	m	5 H	C_6H_5

MS [m/z]: 365 $[M]^+$, 321 $[M - CO_2]^+$, 276 $[M - COOH]^+$, 185 $[276 - CH_2C_6H_5]^+$, 170 $[276 - OCH_3C_6H_5]^+$, 92 $[CH_3C_6H_5]^+$, 44$[CO_2]^+$

$C_{21}H_{19}NO_5$ (365,38)

1-Benzyl-4-(4-hydroxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure(73c)



Darstellung: Nach AAV 3

1,7g (2,7 mmol) 72c

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,76 g (79 %)

Smpkt: Zers. 188 °C

R_f-Wert: 0,180 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1680(v(CO) Carbonsäure), 3086 (v(OH) Carbonsäure), 3500(v(OH) Hydroxyphenyl),

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,54	s	1 H	4 H DHP
4,75	s	2 H	N-CH_2
6,52 – 6,90	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H}_4$-OH
7,31 – 7,47	m	5 H	C_6H_5
9,13	s	1 H	C_6H_4-O$\underline{H}$
11,73	s	2 H	COO$\underline{H}$

MS [m/z]: 214 [M – CO_2 – C_6H_4-OH]$^+$, 95 [C_6H_4OH]$^+$, 92 [C_6H_5-CH_3]$^+$

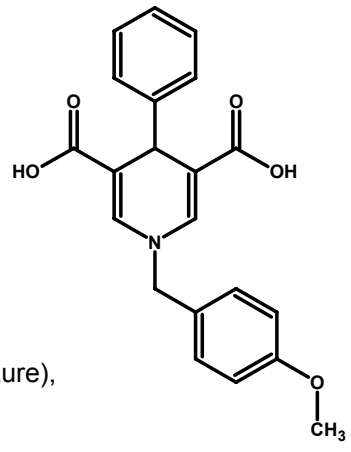
$C_{20}H_{17}NO_5$ (351,35)

1-(4-Methoxy-benzyl)-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure (73d)

Darstellung: Nach AAV 3

1,4 g (2,6 mmol) 72d

Gelbes Pulver aus Dichlormethan



Ausbeute: 0,82 g (87 %)

Smpkt: Zers. 184 °C

R_f-Wert: 0,180 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1683(v(CO) Carbonsäure), 3082 (v(OH) Carbonsäure),

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

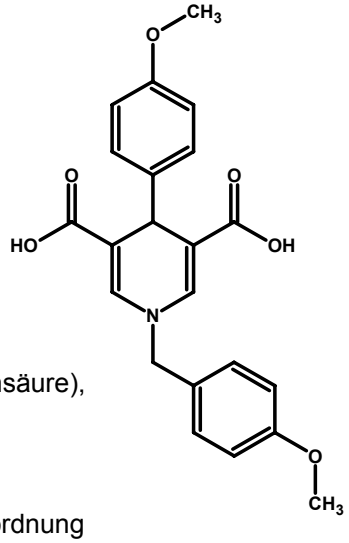
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,76	s	3 H	OCH_3

4,65	s	1 H	4 H DHP
4,68	s	2 H	N-CH_2
6,96 – 7,14	AA'BB'	4 H	C_6H_4-OCH_3
7,07 – 7,40	m	5 H	C_6H_5
11,75	s	2 H	COOH

MS [m/z]: 545 $[M]^+$, 468 $[M - C_6H_5]^+$, 123 $[H_3CO\text{-}C_6H_5\text{-}CH_3]^+$, 92 $[C_6H_5\text{-}CH_3]^+$

$C_{21}H_{19}NO_5$ (365,38)

1-(4-Methoxy-benzyl)-4-(4-methoxy-phenyl)-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure (73e)



Darstellung: Nach AAV 3

1,3 g (2,3 mmol) 72f

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,75 g (84 %)

Smpkt: Zers. 188°C

R_f-Wert: 0,180 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1682 (v(CO) Carbonsäure), 2954 (v(OH) Carbonsäure),

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,68	s	3 H	OCH_3
3,76	s	3 H	OCH_3
4,58	s	1 H	4 H DHP
4,67	s	2 H	N-CH_2
6,71 – 7,32	2 x AA'BB'	8 H	C_6H_4-OCH_3
7,37	s	2 H	2 ubd 6 H DHP

MS [m/z]: 351 $[M - CO_2]^+$, 306 $[M - 2\ CO_2]^+$, 229 $[351 - OCH_3C_6H_5]^+$, 185 $[229 - CO_2]^+$, 123 $[H_3CO\text{-}C_6H_6]^+$

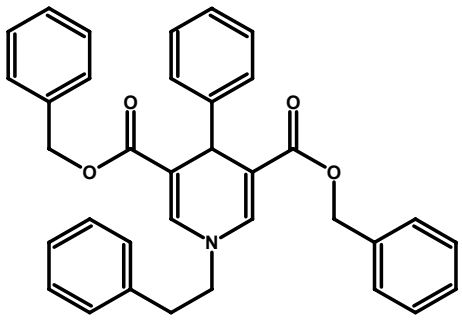
$C_{22}H_{21}NO_6$ (395,41)

1-Benzyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (74a)

Darstellung: Nach AAV 3

1,2 g (3,2 mmol) 68a

Gelbes Pulver aus Diethylether / Petrolether



Ausbeute: 1,43 g (85 %)

Smpkt: 121 °C

R_f-Wert: 0,798

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1687 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,97	t	2 H	N-CH_2-$C\underline{H_2}$-Ph
3,64	t	2 H	N-$C\underline{H_2}$-CH_2-Ph
4,89	s	1 H	4 H DHP
5,04	AB	4 H	O-$C\underline{H_2}$-Ph
7,14 – 7,37	m	20 H	C_6H_5
7,32	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 529 $[M]^+$, 452 $[M - C_6H_5]^+$, 105 $[CH_2\text{-}CH_2\text{-}C_6H_5]^+$, 91 $[CH_2\text{-}C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

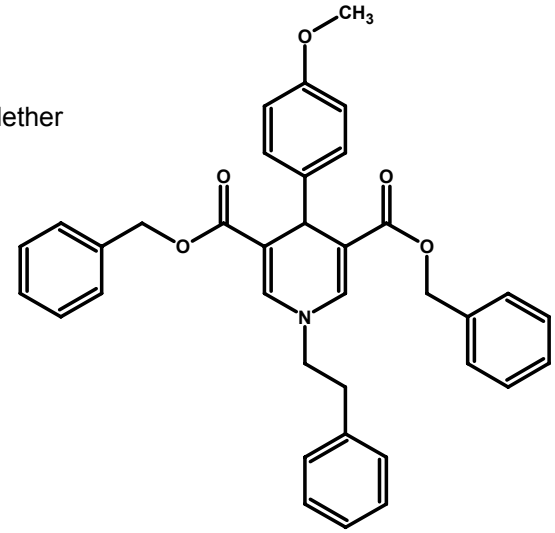
$C_{35}H_{31}NO_4$ (529,63)	ber.:	C: 79,32	H: 5,90	N: 2,64
	gef.:	C: 79,41	H: 6,00	N: 2,65

4-(4-Methoxy-phenyl)-1-phenethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (74b)

Darstellung: Nach AAV 3

1,2 g (2,9 mmol) 68b

Gelbes Pulver aus Diethylether / Petrolether



Ausbeute: 1,43 g (87 %)

Smpkt: 85 °C

R_f-Wert: 0,770

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1687 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

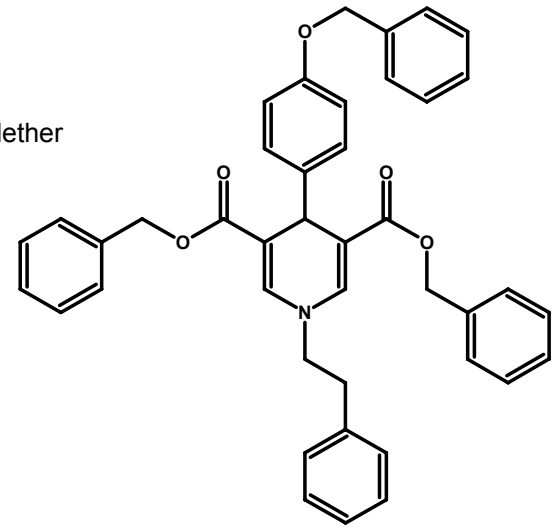
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,96	t	2 H	N-CH_2-C$\underline{H_2}$-Ph
3,63	t	2 H	N-C$\underline{H_2}$-CH_2-Ph
3,77	s	3 H	OCH_3
4,83	s	1 H	4 H DHP
5,12	AB	4 H	O-C$\underline{H_2}$-Ph
6,70 – 7,11	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H_4}$-OCH_3
7,12 – 7,39	m	20 H	C_6H_5
7,37	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 559 $[M]^+$, 545 $[M - OCH_3]^+$, 452 $[M - C_6H_5\text{-}OCH_3]^+$, 105 $[CH_2\text{-}CH_2\text{-}C_6H_5]^+$, 91 $[CH_2\text{-}C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{36}H_{33}NO_5$ (559,65)	ber.:	C: 77,26	H: 5,94	N: 2,50
	gef.:	C: 77,01	H: 6,04	N: 2,50

4-(4-Benzyloxy-phenyl)-1-phenethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (74c)



Darstellung: Nach AAV 3

1,7 g (3,5 mmol) 68d

Gelbes Pulver aus Diethylether / Petrolether

Ausbeute: 2,00 g (89 %)

Smpkt: 86 °C

R_f-Wert: 0,750

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1687 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

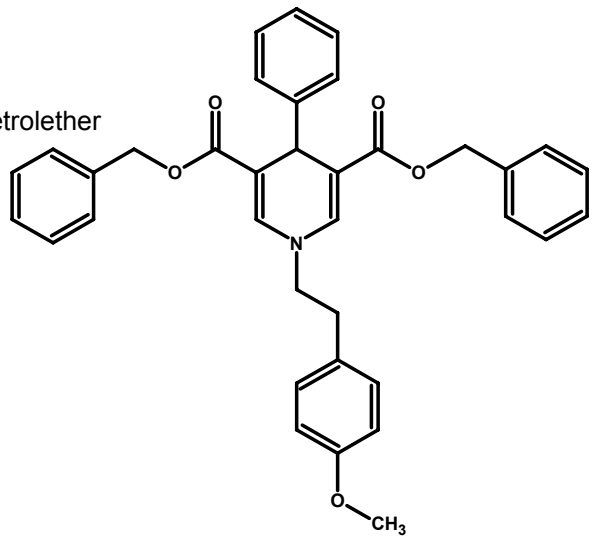
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,96	t	2 H	N-CH_2-$C\underline{H}_2$-Ph
3,63	t	2 H	N-$C\underline{H}_2$-CH_2-Ph
4,83	s	1 H	4 H DHP
5,04	AB	4 H	O-$C\underline{H}_2$-Ph
5,02	s	2 H	O-$C\underline{H}_2$-Ph
6,77 – 7,09	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H}_4$-OCH_3
7,12 – 7,47	m	20 H	C_6H_5
7,36	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 635 $[M]^+$, 544 $[M - OCH_2\text{-}C_6H_5]^+$, 452 $[M - C_6H_5\text{-}OBzl]^+$, 91 $[CH_2\text{-}C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{42}H_{37}NO_5$ (635,75)	ber.:	C: 79,35	H: 5,87	N: 2,20
	gef.:	C: 79,15	H: 5,92	N: 2,08

1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl]-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurebenzylester (74d)



Darstellung: Nach AAV 3

1,25 g (3,1 mmol) 68e

Gelbes Pulver aus Diethylether / Petrolether

Ausbeute: 1,5 g (87 %)

Smpkt: 129 °C

R_f-Wert: 0,775

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1687 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

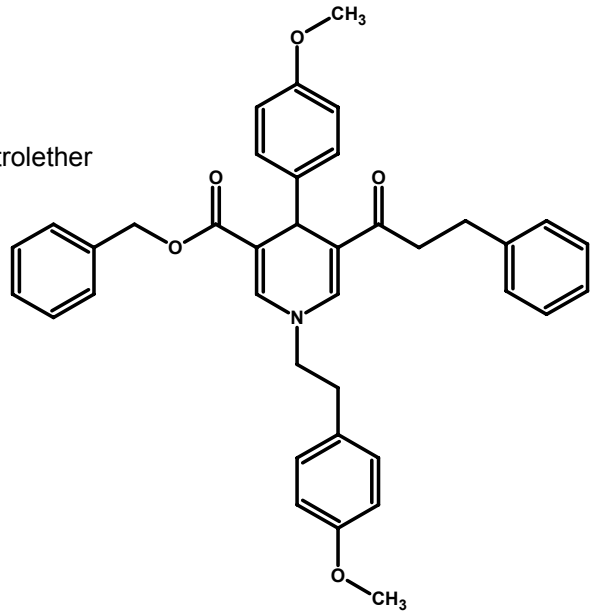
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,91	t	2 H	N-CH_2-C$\underline{H}_2$-Ph
3,60	t	2 H	N-C$\underline{H}_2$-CH_2-Ph
3,78	s	3 H	OCH_3
4,89	s	1 H	4 H DHP
5,04	AB	4 H	O-C$\underline{H}_2$-Ph
6,84 – 7,13	AA'BB'	4 H	$C_6\underline{H}_4$-OCH_3
7,12 – 7,47	m	15 H	C_6H_5
7,32	s	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 559 $[M]^+$, 482 $[M - C_6H_5]^+$, 135 $[CH_2\text{-}CH_2\text{-}C_6H_5\text{-}OCH_3]^+$, 91 $[CH_2\text{-}C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{36}H_{33}NO_5$ (559,65)	ber.:	C: 77,26	H: 5,94	N: 2,50
	gef.:	C: 77,44	H: 5,99	N: 2,37

4-(4-Methoxy-phenyl)-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarbonsäure-benzylester (74e)



Darstellung: Nach AAV 3

1,5 g (3,4 mmol) 68g

Gelbes Pulver aus Diethylether/Petrolether

Ausbeute: 1,80 g (89 %)

Smpkt: 117 °C

R_f-Wert: 0,780

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1700 (ν(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

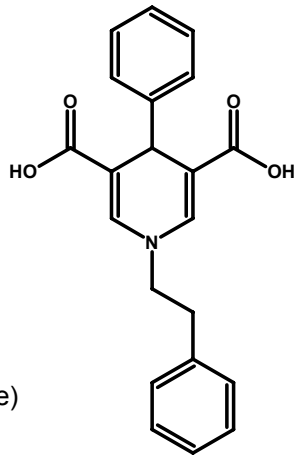
δ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,92	t	2 H	N-CH_2-CH_2-Ph
3,59	t	2 H	N-CH_2-CH_2-Ph
3,77	s	3 H	OCH_3
3,78	s	3 H	OCH_3
4,83	s	1 H	4 H DHP
5,05	AB	4 H	O-CH_2-Ph
6,70 – 7,20	2 x AA'BB'	8 H	C_6H_4-OCH_3
7,06 – 7,34	m	20 H	O-CH_2-C_6H_5
7,29	S	2 H	2 und 6 H DHP

MS [m/z]: 589 $[M]^+$, 482 $[M - OCH_3C_6H_5]^+$, 135 $[CH_3O\text{-}C6H_5\text{-}CH2\text{-}CH_2]$

Elementaranalyse:

$C_{37}H_{35}NO_5$ (589,68)	ber.:	C: 75,36	H: 5,98	N: 2,38
	gef.:	C:75,19	H: 6,04	N: 2,24

1-Phenethyl-4-phenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure (75a)



Darstellung: Nach AAV 3

1,25 g (2,4 mmol) 74a

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,75 (91 %)

Smpkt: Zers. 196 °C

R_f-Wert: 0,200 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1682 (v(CO) Carbonsäure), 3061 (v(OH) Carbonsäure)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

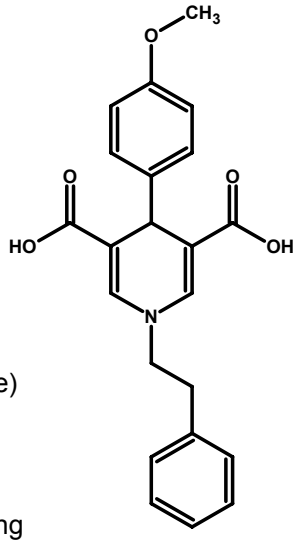
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,92	t	2 H	N-CH_2-CH_2-Ph
3,81	t	2 H	N-CH_2-CH_2-Ph
4,61	s	1 H	4 H DHP
7,00 – 7,34	m	10 H	C_6H_5
7,31	s	2 H	2 und 6 H DHP
11,68	s	2 H	COOH

MS [m/z]: 349 $[M]^+$, 304 $[M - CO_2H]^+$, 105 $[CH_2\text{-}CH_2\text{-}C_6H_5]^+$, 44 $[CO_2]^+$

Elementaranalyse:

$C_{21}H_{19}NO_4$ (349,38)	ber.:	C: 72,19	H: 5,48	N: 4,01
	gef.:	C: 72,08	H: 5,73	N: 4,00

4-(4-Methoxy-phenyl)-1-phenethyl-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarbonsäure (75b)



Darstellung: Nach AAV 3

1,25 g (2,2 mmol) 74b

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,76 g (90 %)

Smpkt: Zers. 192 °C

R_f-Wert: 0,2 (FM 2)

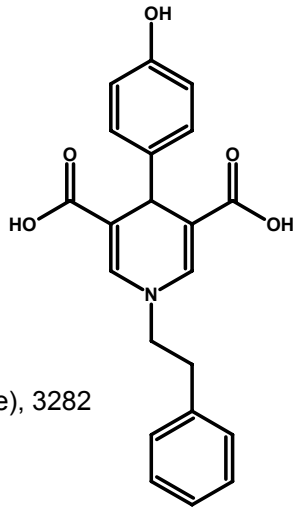
IR (KBr),[cm^{-1}]: 1682 (v(CO) Carbonsäure), 3028 (v(OH) Carbonsäure)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

δ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,91	t	2 H	N-CH_2-CH_2-Ph
3,69	s	3 H	OCH_3
3,79	t	2 H	N-CH_2-CH_2-Ph
4,54	s	1 H	4 H DHP
6,70 – 6,95	AA'BB'	4 H	C_6H_4-OCH_3
7,21 – 7,38	m	5 H	C_6H_5
7,32	s	2 H	2 und 6 H DHP
11,64	s	2 H	COOH

$C_{22}H_{21}NO_5$ (379,41)

4-(4-Hydroxy-phenyl)-1-phenethyl-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarbonsäure (75c)



Darstellung: Nach AAV 3

1,8 g (2,8 mmol) 74c

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,9 g (87 %)

Smpkt: Zers. 182 °C

R_f-Wert: 180 (FM 2)

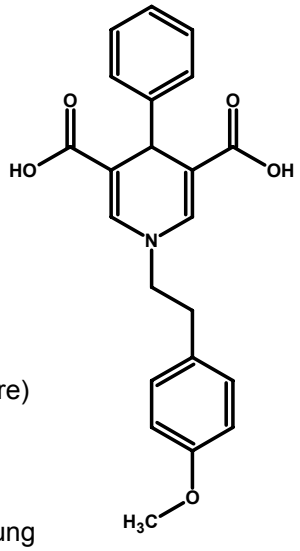
IR (KBr),[cm^{-1}]: 1683 (v(CO) Carbonsäure), 3026 (v(OH) Carbonsäure), 3282 (v(OH) Hydroxyphenyl)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,91	t	2 H	N-CH_2-$C\underline{H}_2$-Ph
3,78	t	2 H	N-$C\underline{H}_2$-CH_2-Ph
4,49	s	1 H	4 H DHP
6,53 – 6,82	AA'BB'	4 H	C_6H_4-O$\underline{H}$
7,21 – 7,33	m	5 H	C_6H_5
7,31	s	2 H	2 und 6 H DHP
9,10	s	1 H	$C_6\underline{H}_4$-OH
11,64	s	2 H	COOH

$C_{21}H_{19}NO_5$ (365,38)

1-[2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl]-4-phenyl-1,4-dihydro-pyridine-3,5-dicarbonsäure (75d)



Darstellung: Nach AAV 3

1,3 g (2,3 mmol) 74d

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,78 g (89 %)

Smpkt: Zers. 191 °C

R_f-Wert: 0,180 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1682 (v(CO) Carbonsäure), 2935 (v(OH) Carbonsäure)

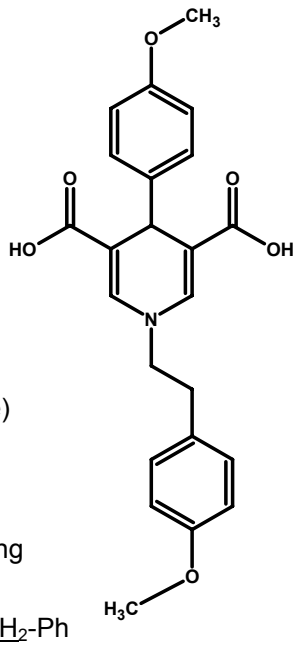
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,85	t	2 H	N-CH_2-$C\underline{H}_2$-Ph
3,76	t	2 H	N-$C\underline{H}_2$-CH_2-Ph
	s	3 H	OCH_3
4,62	s	1 H	4 H DHP
6,86 – 7,26	AA'BB'	4 H	C_6H_4-O$\underline{H}$
7,01 – 7,18	m	5 H	C_6H_5
7,30	s	2 H	2 und 6 H DHP
11,68	s	2 H	COOH

MS [m/z]: 379 $[M]^+$, 335 $[M - CO_2]^+$, 290 $[335 - COOH]^+$, 137 $[(CH_2)_2C_6H_4OCH_3]^+$

$C_{21}H_{21}NO_5$ (379,41)

4-(4-Methoxy-phenyl)-1-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäure (75e)



Darstellung: Nach AAV 3

1,6 g (2,7 mmol) 74e

Gelbes Pulver aus Dichlormethan

Ausbeute: 0,86 g (87 %)

Smpkt: Zers. 184°C

R_f-Wert: 0,180 (FM 2)

IR (KBr),[cm^{-1}]: (1690v(CO) Carbonsäure), 2998(v(OH) Carbonsäure)

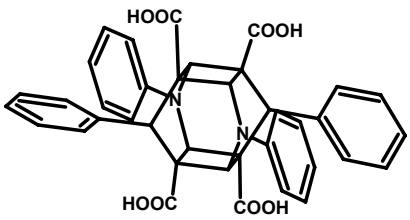
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,85	t	2 H	N-CH_2-$C\underline{H}_2$-Ph
3,69	s	3 H	OCH_3
3,73	t	2 H	N-$C\underline{H}_2$-CH_2-Ph
	s	3 H	OCH_3
4,53	s	1 H	4 H DHP
6,70 – 7,22	2 x AA'BB'	8 H	$C_6\underline{H}_4OCH_3$
7,28	s	2 H	2 und 6 H DHP
11,65	s	2 H	COOH

MS [m/z]: 350 $[M - CO_2 - CH_3]^+$, 320 $[M - C_6H_4\text{-}OCH_3]^+$, 258 $[320 - CO_2]^+$, 137 $[(CH_2)_2C_6H_4OCH_3]^+$

$C_{23}H_{23}NO_5$ (409,43)

4,9,11,12-Tetraphenyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbon-säure (76a = 78a)



Darstellung: Nach AAV 5

0,8 g (1,25 mmol) 71a

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 200 mg (25 %)

Smpkt: Zers. T > 200 °C

R_f-Wert: 0,050 (FM 3)

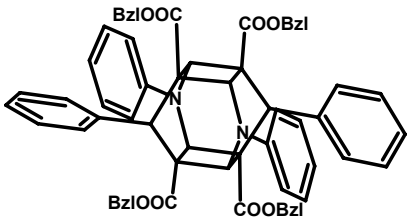
IR (KBr),[cm^{-1}]: 1694 (v(CO) Carbonsäure), 3062 (v(OH) Carbonsäure)

^{1}H-NMR (200 MHz, Pyridin-d5) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,99	s	2 H	4 H Piperidin
6,36	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,95 – 8,28	m	20 H	4 x C_6H_5

$C_{38}H_{38}N_2O_8$ (642,65)

4,9,11,12-Tetraphenyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäurebenzylester (77 a)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (1 mmol) 70a

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 350 mg (35 %)

Smpkt: 209 °C

R_f-Wert: 0,939

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1732 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,03	s	2 H	4 H Piperidin

4,76 – 5,02	AB	8 H	4 x $COOCH_2C_6H_5$
5,22	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,88 – 7,29	m	40 H	4 x C_6H_5
			4 x $COOCH_2C_6H_5$

MS (MALDI) [m/z]: 1003 $[M]^+$, 895 $[M - HO\text{-}CH_2C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

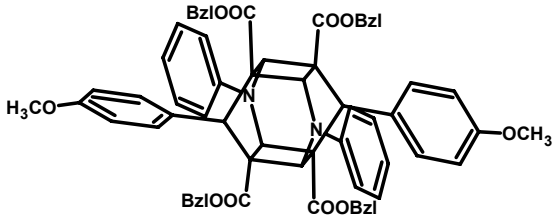
$C_{66}H_{54}N_2O_8$ (1003,18)	ber.:	C: 79,02	H: 5,43	N: 2,79
	gef.:	C: 78,82	H: 5,46	N: 2,97

4,11-Di(4-Methoxyphenyl)-9,12-Diphenyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäurebenzylester (77 b)

Darstellung: Nach AAV 5

1 g (0,94 mmol) 70b

Farblose Kristalle aus Aceton



Ausbeute: 300 mg (30 %)

Smpkt: 225 °C

R_f-Wert: 0,878

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1721 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,67	s	6 H	2 x OCH_3
3,97	s	2 H	4 H Piperidin
4,77 – 5,04	AB	8 H	4 x $COOCH_2C_6H_5$
5,20	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,47 – 6,94	AA'BB'	8 H	2 x C_6H_4-OCH_3

6,96 – 7,29	m	30 H	2 x C_6H_5
			4 x $COOCH_2C_6\underline{H}_5$

MS (MALDI) [m/z], [%]: 1063 $[M]^+$, 955 $[M- HO-CH_2-C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

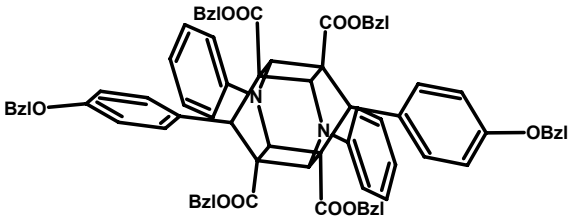
$C_{68}H_{58}N_2O_{10}$ (1063,23)	ber.:	C: 76,82	H: 5,50	N: 2,63
	gef.:	C: 76,94	H: 5,72	N: 2,90

4,11-Di(4-Benzyloxyphenyl)-9,12-Diphenyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäurebenzylester (77 c)

Darstellung: Nach AAV 5

1 g (0,82 mmol) 70c

Farblose Kristalle aus Aceton



Ausbeute: 320 mg (32 %)

Smpkt: 249 °C

R_f-Wert: 0,939

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1731 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,97	s	2 H	4 H Piperidin
4,77 – 5,03	AB	8 H	4 x $COOC\underline{H}_2C_6H_5$
4,88	s	4 H	2 x $OC\underline{H}_2C_6H_5$
5,20	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,57 – 6,94	AA'BB'	8 H	2 x $C_6\underline{H}_4$-OCH_3

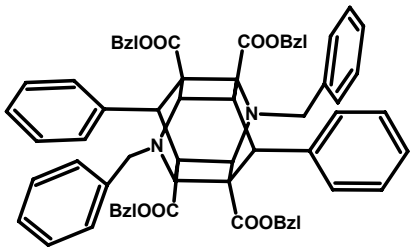
6,96 – 7,29	m	40 H	2 x C_6H_5
			4 x $COOCH_2C_6\underline{H}_5$
			2 x $OCH_2C_6\underline{H}_5$

MS (MALDI) [m/z]: 1215 $[M]^+$

Elementaranalyse:

$C_{80}H_{66}N_2O_{10}$ (1215,42)	ber.:	C: 79,06	H: 5,47	N: 2,30
	gef.:	C: 78,67	H: 5,57	N: 2,49

4,11-Diphenyl-9,12-Dibenzyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäurebenzylester (77 d)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (0,8 mmol) 72a

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 320 mg (32 %)

Smpkt: 247 °C

R_f-Wert: 0,939

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1727 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ϑ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,31	s	2 H	4 H Piperidin
4,33	s	4 H	N-CH_2
4,36	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
4,80 – 4,95	AB	8 H	4 x $COOC\underline{H}_2C_6H_5$
6,92 – 7,27	m	40 H	4 x C_6H_5
			4 x $COOCH_2C_6\underline{H}_5$

MS (MALDI) [m/z]: 1031 $[M]^+$, 923 $[M\text{-}HOCH_2C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

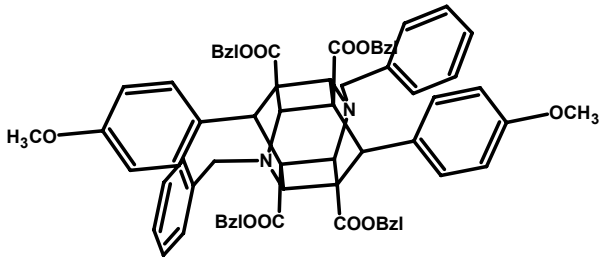
$C_{68}H_{58}N_2O_8$ (1031,23)	ber.:	C: 79,20	H: 5,67	N: 2,72
	gef.:	C: 79,10	H: 5,75	N: 2,77

4,11-Di(4-Methoxybenzyl)-9,12-Diphenyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäurebenzylester (77 e)

Darstellung: Nach AAV 5

1 g (0,91 mmol) 72b

Farblose Kristalle aus Aceton



Ausbeute: 320 mg (32 %)

Smpkt: 247 °C

R_f-Wert: 0,878

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1721 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,74	s	6 H	2 x OCH_3
4,26	s	2 H	4 H Piperidin
4,31	s	4 H	N-CH_2
4,36	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
4,81 – 4,98	AB	8 H	4 x $COOCH_2C_6H_5$
6,54 – 6,98	AA'BB'	8 H	2 x C_6H_4-OCH_3
6,92 – 7,27	m	30 H	2 x C_6H_5
			4 x $COOCH_2C_6H_5$

MS (MALDI) [m/z]: 1091 $[M]^+$, 983 $[M\text{-}HOCH_2C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

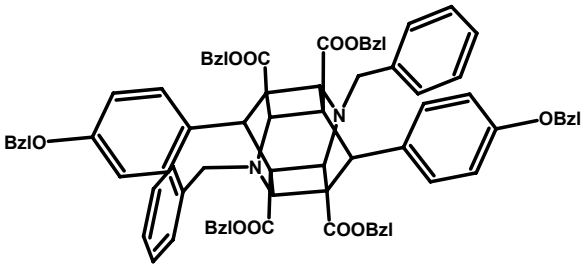
$C_{70}H_{62}N_2O_{10}$ (1091,28)	ber.:	C: 77,04	H: 5,73	N: 2,57
	gef.:	C: 76,89	H: 5,86	N: 2,59

4,11-Di(4-Benzyloxybenzyl)-9,12-Diphenyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäurebenzylester (77 f)

Darstellung: Nach AAV 5

1 g (0,8 mmol) 72c

Farblose Kristalle aus Aceton



Ausbeute: 310 mg (31 %)

Smpkt: 203 °C

R_f-Wert: 0,939

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1728 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

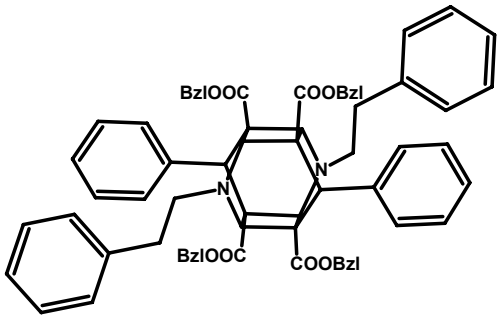
ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,33	s	2 H	4 H Piperidin
4,39	s	4 H	N-CH_2
4,43	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
4,89 – 5,05	AB	8 H	4 x COOC$\underline{H}_2C_6H_5$
5,04	s	4 H	2 x OC$\underline{H}_2C_6H_5$
6,65 – 7,13	AA'BB'	8 H	2 x $C_6\underline{H}_4$-OBzl
7,03 – 7,56	m	40 H	2 x C_6H_5
			4 x $COOCH_2C_6\underline{H}_5$
			2 x $OCH_2C_6\underline{H}_5$

MS (MALDI) [m/z]: 1241 $[M-2H]^+$, 1135 $[M-HOCH_2C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{82}H_{70}N_2O_{10}$ (1243,47)	ber.:	C: 79,21	H: 5,67	N: 2,25
	gef.:	C: 78,83	H: 5,57	N: 2,27

4,11-Diphenyl-9,12-Diphenethyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäurebenzylester (77 g)



Darstellung: Nach AAV 5

1 g (0,94 mmol) 74a

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 340 mg (34 %)

Smpkt: 195 °C

R_f-Wert: 0,939

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1729 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,83	t	4 H	$N-CH_2-C\underline{H}_2$
3,44	t	4 H	$N-C\underline{H}_2-CH_2$
4,13	s	2 H	4 H Piperidin
4,38	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
4,85 – 5,04	AB	8 H	4 x $COOC\underline{H}_2C_6H_5$
6,92 – 7,28	m	40 H	4 x C_6H_5
			4 x $COOCH_2C_6\underline{H}_5$

MS (MALDI) [m/z]: 1059 $[M]^+$, 951 $[M-HOCH_2C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{70}H_{62}N_2O_8$ (1059,28)	ber.:	C: 79,37	H: 5,90	N: 2,64
	gef.:	C: 79,19	H: 5,85	N: 2,83

4,11-Di(4-Methoxyphenyl)-9,12-Diphenethyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäurebenzylester (77 h)

Darstellung: Nach AAV 5

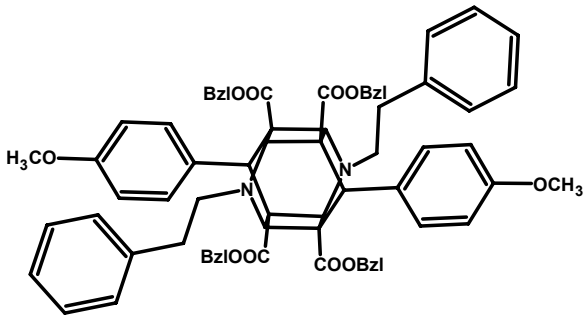
1 g (0,89 mmol) 74b

Farblose Kristalle aus Aceton

Ausbeute: 340 mg (34 %)

Smpkt: 184 °C

R_f-Wert: 0,878



IR (KBr),[cm^{-1}]: 1731 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,83	t	4 H	N-CH_2-C<u>H</u>$_2$
3,44	t	4 H	N-C<u>H</u>$_2$-CH_2
3,72	s	6 H	2 x OCH_3
4,07	s	2 H	4 H Piperidin
4,35	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
4,86 – 5,05	AB	8 H	4 x COOC<u>H</u>$_2C_6H_5$
6,51 – 7,13	AA'BB'	8 H	2 x C_6H_4-OCH_3
6,93 – 7,31	m	30 H	2 x C_6H_5
			4 x $COOCH_2C_6$<u>H</u>$_5$

MS (MALDI) [m/z]: 1119 $[M]^+$, 1011 $[M\text{-}HOCH_2C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

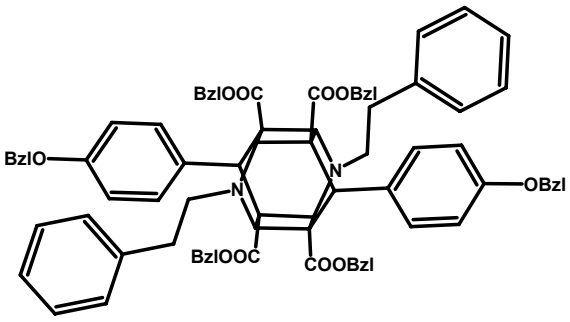
$C_{72}H_{66}N_2O_{10}$ (1119,33)	ber.:	C: 77,26	H: 5,94	N: 2,50
	gef.:	C: 77,07	H: 5,90	N: 2,64

4,11-Di(4-Benzoxyphenyl)-9,12-Diphenethyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäurebenzylester (77 i)

Darstellung: Nach AAV 5

1 g (0,78 mmol) 74c

Farblose Kristalle aus Aceton



Ausbeute: 330 mg (33 %)

Smpkt: 186 °C

R_f-Wert: 0,939

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1724 (v(CO) Benzylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,83	t	4 H	N-CH_2-C$\underline{H}_2$
3,44	t	4 H	N-C$\underline{H}_2$-CH_2
4,07	s	2 H	4 H Piperidin
4,35	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
4,94	s	4 H	2 x OC$\underline{H}_2C_6H_5$
4,87 – 5,05	AB	8 H	4 x COOC$\underline{H}_2C_6H_5$
6,60 – 7,14	AA'BB'	8 H	2 x C_6H_4-OCH_3
7,01 – 7,45	m	30 H	2 x C_6H_5
			4 x $COOCH_2C_6\underline{H}_5$

MS (MALDI) [m/z]: 1271 $[M]^+$, 1163 $[M\text{-}HOCH_2C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{84}H_{78}N_2O_{10}$ (1271,53)	ber.:	C: 79,35	H: 5,87	N: 2,20
	gef.:	C: 79,20	H: 5,81	N: 2,35

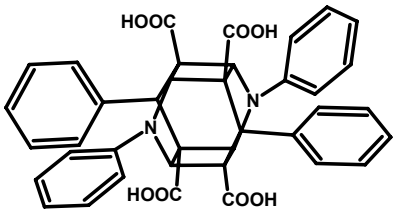
4,11-Di(4-Benzoxyphenyl)-9,12-Diphenyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäure (78a = 76a)

Darstellung: Nach AAV 3

300 mg (0,3 mmol) 77a

0,15 g Pd/C (10 % Pd)

Farbloses Pulver aus Aceton



Ausbeute: 170 mg (90 %)

Smpkt: Zers. T > 200 °C

R_f-Wert: 0,050 (FM 3)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1698 (v(CO) Carbonsäure), 3032 (v(OH) Carbonsäure)

^{1}H-NMR (200 MHz, Pyridin-d5) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
5,00	s	2 H	4 H Piperidin
6,36	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,95 – 8,29	m	20 H	4 x C_6H_5

Elementaranalyse:

$C_{38}H_{30}N_2O_8$ (642,65)	ber.:	C: 71,02	H: 4,71	N: 4,36
	gef.:	C: 69,21	H: 4,82	N: 4,26

Röntgenstrukturanalyse von 76a/78a

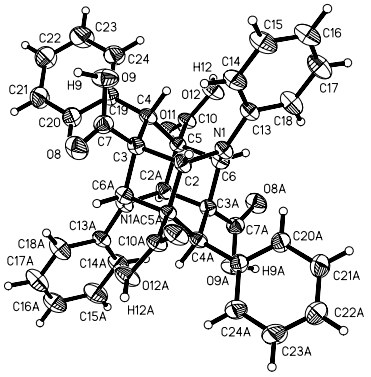


Tabelle 30: Kristalldaten und Angaben zur Strukturuntersuchung

Kristalldaten	
Empirische Formel	$C_{44}\ H_{42}\ N_2\ O_{10}$
M_r	758.80
Kristallsystem	monoklin
Raumgruppe	$P2_1/c$
Gitterkonstanten	Verfeinerung der kleinsten Fehlerquadrate nicht zentrierter Positionen von 8000 gleichmäßig im rez. Raum verteilten Reflexen
a [Å]	13.551(2)
b [Å]	10.0110(10)
c [Å]	18.864(2) Å
β [°]	129.300(19)°.
V, Z, D_x	1980.4(4) $Å^3$, 2, 1273 g/m^3
Kristallfarbe	farblos
Habitus	prismatisch
Kristallgröße	0.1 x 0.1 x 0.2 mm^3
Intensitätsdatensammlung	

Meßtemperatur	20 °C
λ (Mo-K_α)	0.71073 Å
μ	0.091 mm^{-1}
θ-Bereich	2.53 to 26.06°.
h,k,l-Bereich	-16<=h<=16, -12<=k<=12, -23<=l<=23
Gem. Reflexe	19085
Unabh. Reflexe	3891 [R(int) = 0.1847]
Verfeinerung	
Verfahren	kleinste Fehlerquadratsumme nach F^2, volle Matrix
Daten / Parameter	3891 / 272
Anpassungsgüte	S = 0.675 [a]
R-Werte	*R*1 = 0.0580
[$F_o^2 > 2\,\sigma(F_o^2)$]	wR2 = 0.0904[a]
$\Delta\rho_{max}/\Delta\rho_{min}$	0.175 / -0.158 e.Å^{-3}
$(\Delta/\sigma)_{max}$	0.000

[a] $S = [\Sigma(w(F_o^2 - F_c^2)^2)/(N_{hkl} - N_{Parameter})]^{1/2}$; $R1 = \Sigma\,||F_o| - |F_c||\,/\,\Sigma\,|F_o|$;
$wR2 = [\Sigma(w(F_o^2 - F_c^2)^2)\,/\,\Sigma\,w\,(F_c^2)^2]^{1/2}$ mit $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (0.7\,((F_o^2 + 2F_c^2)/3))^2]$.

Tabelle 31: Ausgewählte intramolekulare Abstände [Å]

N(1)-C(13)	1.408(4)	C(15)-C(16)	1.382(7)
N(1)-C(6)	1.435(4)	C(15)-H(15)	0.9300
N(1)-C(2)	1.437(5)	C(16)-C(17)	1.343(7)
C(2)-C(5)#1	1.526(5)	C(16)-H(16)	0.9300

C(2)-C(3)	1.594(5)	C(17)-C(18)	1.371(5)
C(2)-H(2)	0.9104	C(17)-H(17)	0.9300
C(3)-C(7)	1.458(5)	C(18)-H(18)	0.9300
C(3)-C(4)	1.549(5)	C(19)-C(24)	1.377(5)
C(3)-C(6)#1	1.545(5)	C(19)-C(20)	1.374(5)
C(4)-C(19)	1.495(5)	C(20)-C(21)	1.379(6)
C(4)-C(5)	1.537(5)	C(20)-H(20)	0.9300
C(4)-H(4)	0.9992	C(21)-C(22)	1.374(6)
C(5)-C(2)#1	1.526(5)	C(21)-H(21)	0.9300
C(5)-C(10)	1.527(4)	C(22)-C(23)	1.334(6)
C(5)-C(6)	1.561(5)	C(22)-H(22)	0.9300
C(6)-C(3)#1	1.545(5)	C(23)-C(24)	1.379(6)
C(6)-H(6)	0.8856	C(23)-H(23)	0.9300
C(7)-O(8)	1.243(5)	C(24)-H(24)	0.9300
C(7)-O(9)	1.313(5)	O(25)-C(26)	1.234(7)
O(9)-H(9)	0.91(2)	C(26)-C(28)	1.481(8)
C(10)-O(11)	1.211(4)	C(26)-C(27)	1.474(8)
C(10)-O(12)	1.276(4)	C(27)-H(271)	0.9600
O(12)-H(12)	1.12(6)	C(27)-H(272)	0.9600
C(13)-C(14)	1.360(5)	C(27)-H(272)	0.9600
C(13)-C(18)	1.369(6)	C(28)-H(281)	0.9600
C(14)-C(15)	1.358(5)	C(28)-H(282)	0.9600
C(14)-H(14)	0.9300	C(28)-H(283)	0.9600

Tabelle 32: Ausgesuchte Winkel [°]

C(13)-N(1)-C(6)	120.8(3)	C(14)-C(13)-N(1)	123.1(4)
C(13)-N(1)-C(2)	119.6(3)	C(18)-C(13)-N(1)	120.3(4)
C(6)-N(1)-C(2)	111.2(3)	C(13)-C(14)-C(15)	122.1(5)
N(1)-C(2)-C(5)#1	114.1(3)	C(13)-C(14)-H(14)	119.0
N(1)-C(2)-C(3)	115.7(3)	C(15)-C(14)-H(14)	119.0
C(5)#1-C(2)-C(3)	89.4(3)	C(14)-C(15)-C(16)	121.0(5)
N(1)-C(2)-H(2)	101.6	C(14)-C(15)-H(15)	119.5
C(5)#1-C(2)-H(2)	119.2	C(16)-C(15)-H(15)	119.5
C(3)-C(2)-H(2)	117.8	C(17)-C(16)-C(15)	117.0(4)
C(7)-C(3)-C(4)	114.4(3)	C(17)-C(16)-H(16)	121.5
C(7)-C(3)-C(6)#1	113.3(3)	C(15)-C(16)-H(16)	121.5
C(4)-C(3)-C(6)#1	115.4(3)	C(16)-C(17)-C(18)	121.9(5)
C(7)-C(3)-C(2)	111.7(3)	C(16)-C(17)-H(17)	119.1
C(4)-C(3)-C(2)	110.1(3)	C(18)-C(17)-H(17)	119.1
C(6)#1-C(3)-C(2)	89.3(3)	C(17)-C(18)-C(13)	121.4(5)
C(19)-C(4)-C(5)	116.8(3)	C(17)-C(18)-H(18)	119.3
C(19)-C(4)-C(3)	115.2(3)	C(13)-C(18)-H(18)	119.3
C(5)-C(4)-C(3)	105.5(3)	C(24)-C(19)-C(20)	116.9(4)
C(19)-C(4)-H(4)	104.9	C(24)-C(19)-C(4)	119.1(4)
C(5)-C(4)-H(4)	106.8	C(20)-C(19)-C(4)	123.9(4)
C(3)-C(4)-H(4)	107.0	C(21)-C(20)-C(19)	122.0(4)
C(2)#1-C(5)-C(10)	112.9(3)	C(21)-C(20)-H(20)	119.0

C(2)#1-C(5)-C(4)	117.4(3)	C(19)-C(20)-H(20)	119.0
C(10)-C(5)-C(4)	109.2(3)	C(22)-C(21)-C(20)	119.2(5)
C(2)#1-C(5)-C(6)	91.2(3)	C(22)-C(21)-H(21)	120.4
C(10)-C(5)-C(6)	113.2(3)	C(20)-C(21)-H(21)	120.4
C(4)-C(5)-C(6)	112.0(3)	C(23)-C(22)-C(21)	119.8(5)
N(1)-C(6)-C(3)#1	115.1(3)	C(23)-C(22)-H(22)	120.1
N(1)-C(6)-C(5)	115.2(3)	C(21)-C(22)-H(22)	120.1
C(3)#1-C(6)-C(5)	89.9(3)	C(22)-C(23)-C(24)	121.1(5)
N(1)-C(6)-H(6)	106.1	C(22)-C(23)-H(23)	119.4
C(3)#1-C(6)-H(6)	111.8	C(24)-C(23)-H(23)	119.4
C(5)-C(6)-H(6)	118.5	C(23)-C(24)-C(19)	121.0(5)
O(8)-C(7)-O(9)	119.2(4)	C(23)-C(24)-H(24)	119.5
O(8)-C(7)-C(3)	122.4(4)	C(19)-C(24)-H(24)	119.5
O(9)-C(7)-C(3)	117.9(4)	O(25)-C(26)-C(28)	121.6(7)
C(7)-O(9)-H(9)	100(5)	O(25)-C(26)-C(27)	118.9(7)
O(11)-C(10)-O(12)	125.5(3)	C(28)-C(26)-C(27)	119.5(7)
O(11)-C(10)-C(5)	120.6(4)	C(26)-C(27)-H(271)	109.5
O(12)-C(10)-C(5)	113.9(3)	C(26)-C(27)-H(272)	109.5
C(10)-O(12)-H(12)	103(2)	H(271)-C(27)-H(272)	109.5
C(14)-C(13)-C(18)	116.5(4)	C(26)-C(27)-H(272)	109.5

#1 -x+1,-y,-z

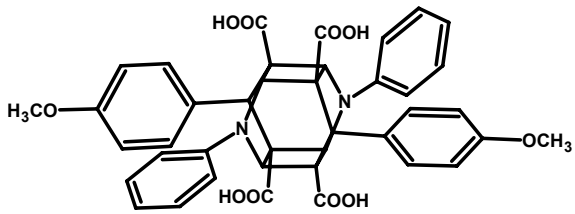
H-Brücken in GIO26DIM [Å and °]

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
O(9)-H(9)...O(25)	0.91(2)	1.80(3)	2.696(6)	166(8)
O(12)-H(12)...O(11)#2	1.12(6)	1.51(6)	2.605(3)	165(4)

#1 -x+1,-y,-z

#2 -x+1,-y+1,-z

4,11-Di(4-Benzoxyphenyl)-9,12-Diphenyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäure (78b)



Darstellung: Nach AAV 3

250 mg (0,25 mmol) 78a

0,15 g Pd/C (10 % Pd)

Farbloses Pulver aus Aceton

Ausbeute: 140 mg (90 %)

Smpkt: Zers. T > 198 °C

R_f-Wert: 0,060 (FM 3)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1699 (v(CO) Carbonsäure), 3030 (v(OH) Carbonsäure)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,62	s	6 H	2 x OCH_3
3,72	s	2 H	4 H Piperidin
5,06	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,46 – 7,42	m	18 H	2 x C_6H_5
			2 x C_6H_4-OCH_3
8,64	s	4 H (austauschbar)	4 x COOH

Elementaranalyse:

$C_{40}H_{34}N_2O_{10}$ (702,71)	ber.:	C: 68,37	H: 4,88	N: 3,99
	gef.:	C: 64,87	H: 5,19	N: 3,48

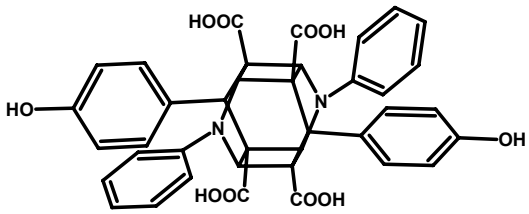
4,11-Di(4-Benzoxyphenyl)-9,12-Diphenyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäure (78c)

Darstellung: Nach AAV 3

300 mg (0,3 mmol) 77c

0,15 g Pd/C (10 % Pd)

Farbloses Pulver aus Aceton



Ausbeute: 170 mg (90 %)

Smpkt: Zers. T > 198 °C

R_f-Wert: 0,040 (FM 3)

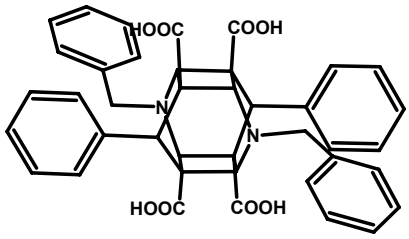
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
3,66	s	2 H	4 H Piperidin
5,02	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,36 – 6,85	AA'BB'	8 H	2 x C_6H_4-OH
6,46 – 7,42	m	10 H	2 x C_6H_5
9,15	s	2 H (austauschbar)	2 x C_6H_4-OH

MS (MALDI) [m/z]: 675 $[M+H]^+$

$C_{38}H_{30}N_2O_{10}$ (674,65)

4,11-Diphenyl-9,12-Dibenzyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäure (78d)



Darstellung: Nach AAV 3

200 mg (0,2 mmol) 77d

0,15 g Pd/C (10 % Pd)

Farbloses Pulver aus Aceton

Ausbeute: 100 mg (90 %)

Smpkt: Zers. T > 198 °C

R_f-Wert: 0,050 (FM 3)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1699(v(CO) Carbonsäure), 3380(v(OH) Carbonsäure)

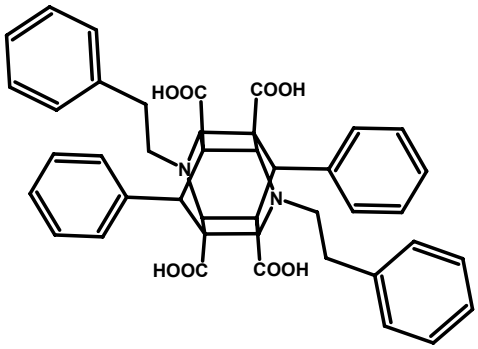
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
4,13	s	4 H	N-CH_2
4,29	s	2 H	4 H Piperidin
4,39	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
7,10 – 7,33	m	20 H	4 x C_6H_5
12,55	s	4 H (austauschbar)	4 x COOH

MS (MALDI) [m/z]: 653 $[M\text{-}OH]^+$

$C_{40}H_{34}N_2O_8$ (670,71)

4,11-Diphenyl-9,12-Diphenethyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäure (78g)



Darstellung: Nach AAV 3 (4 bar H_2)

250 mg (0,2 mmol) 77g

0,15 g Pd/C (10 % Pd)

Farbloses Pulver aus Aceton

Ausbeute: 170 mg (90 %)

Smpkt: Zers. T > 198 °C

R_f-Wert: 0,060 (FM 3)

IR (KBr),[cm^{-1}]: (v(CO) Carbonsäure), (v(OH) Carbonsäure)

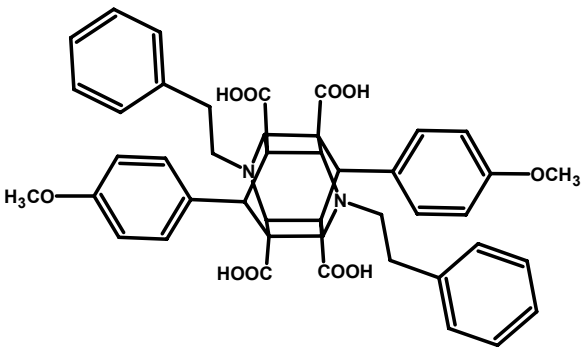
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

ẟ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,96	t	4 H	N-CH_2-C<u>H</u>$_2$
3,73	t	4 H	N-C<u>H</u>$_2$-CH_2
4,00	s	2 H	4 H Piperidin
4,20	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,87 – 7,37	m	20 H	4 x C_6H_5
12,55	s	4 H (austauschbar)	4 x COO<u>H</u>

MS (MALDI) [m/z]: 681 [M-OH]

$C_{42}H_{38}N_2O_8$ (698,76)

4,11-Di(4-Methoxyphenyl)-9,12-Diphenethyl-9,12-diaza-pentacyclo-[5.3,1,12,6,03,10,07,8]-dodecan-1,3,5,7-tetracarbonsäure (78h)



Darstellung: Nach AAV 3 (4 bar H_2)

250 mg (0,2 mmol) <u>77g</u>

0,15 g Pd/C (10 % Pd)

Farbloses Pulver aus Aceton

Ausbeute: 170 mg (90 %)

Smpkt: Zers. T > 198 °C

R_f-Wert: 0,060 (FM 3)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1700 (v(CO) Carbonsäure), 3026(v(OH) Carbonsäure)

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d6) [ppm]:

δ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,83	t	4 H	N-CH_2-$\underline{CH_2}$
3,42	t	4 H	N-$\underline{CH_2}$-CH_2
3,66	s	6 H	OCH_3
3,93	s	2 H	4 H Piperidin
4,15	s	4 H	2 und 6 H Piperidin
6,63 – 7,37	m	18 H	2 x C_6H_5
			2 x C_6H_4-OCH_3
12,45	s	4 H (austauschbar)	4 x COO$\underline{H}$

MS (MALDI) [m/z]: 781 $[M+Na]^+$, 741 $[M-OH]^+$

$C_{44}H_{42}N_2O_{10}$ (758,81)

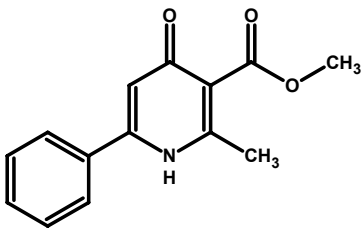
2-Methyl-6-naphthalen-2-yl-4-oxo-1,4-dihydro-pyridine-3-carbonsäuremethylester (81a)(Lit.57)

Darstellung: Nach AAV 7

1,92 g (10 mmol) 79a

1,27 g (11 mmol) 80

Beiges Pulver aus Toluol/Methanol (4:1)



Ausbeute: 0,92 g (38 %) (Lit.: 25 %)

Smpkt: 211 °C (Lit.: 207 °C)

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1632 (v(CO) Pyridin-4-on), 1736 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

δ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,29	s	3	$C\underline{H_3}$ (DHP)

2,44	s		C<u>H</u>$_3$ (Pyridin)
3,75	s		OC<u>H</u>$_3$ (DHP)
		3	
3,85	s		OC<u>H</u>$_3$ (Pyridin)
6,33	s		5 H (DHP)
		1	
7,24	s		5 H (Pyridin)
7,47 – 7,99	m	5	C_6<u>H</u>$_5$
11,47	s		N-H (DHP)
		1	
11,24	s		O-H (Pyridin)

MS [m/z]: 243 $[M]^+$, 211 [M – CH_3-OH], 183 [M – $COOCH_3$], 77 $[C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{14}H_{13}NO_3$ (243,26)	ber.:	C: 69,12	H: 5,39	N: 5,76
	gef.:	C: 69,26	H: 5,23	N: 5,46

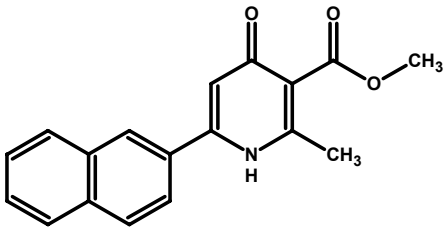
2-Methyl-6-naphthyl-2-yl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäuremethylester(81b)

Darstellung: Nach AAV 7

1,92 g (10 mmol) <u>79b</u>

2,42 g (11 mmol) <u>80</u>

Beiges Pulver aus Toluol/Methanol (4:1)



Ausbeute: 1 g (34 %)

Smpkt: 173 °C

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1628 (v(CO) Pyridin-4-on), 1724 (v(CO) Methylester)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,29	s	3	C<u>H</u>$_3$

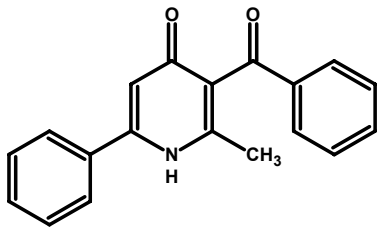
3,34	s	3	$OC\underline{H}_3$
6,20	s	1	5 H
7,20 – 7,74	m	5	$C_{10}\underline{H}_7$
12,11	s	1	N-H (austauschbar)

MS [m/z]: 293 $[M]^+$, 261 [M – CH_3-OH], 233 [M – $COOCH_3$], 127 $[C_{10}H_7]^+$

Elementaranalyse:

$C_{18}H_{15}NO_3$ (293,32)	ber.:	C: 73,71	H: 5,15	N: 4,78
	gef.:	C: 73,45	H: 5,01	N: 4,57

3-Benzoyl-2-methyl-6-phenyl-1H-4-pyridon (83a)



Darstellung: Nach AAV 7

1,92 g (10 mmol) 79a

1,77 g (11 mmol) 82

Beiges Pulver aus Toluol/Methanol (4:1)

Ausbeute: 1,13 g (39 %)

Smpkt: 228 °C

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1622 (ν(CO) Pyridin-4-on), 1667 (ν(CO)Ketofunktion)

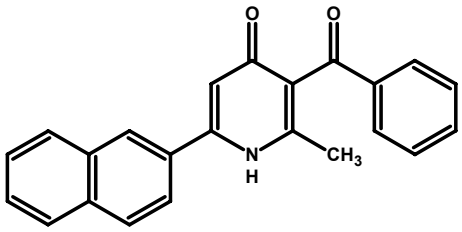
^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
2,29	s	3	$C\underline{H}_3$
6,20	s	1	5 H
7,20 – 7,74	m	5	$C_6\underline{H}_5$
12,11	s	1	N-H (austauschbar)

MS [m/z]: 289 $[M]^+$, 288 [M - H]$^+$, 260 [M – CO]$^+$, 212 [M – C_6H_5]$^+$, 77$[C_6H_5]^+$

$C_{19}H_{15}NO_2$ (289,33)

3-Benzoyl-2-methyl-6-naphthyl-2-yl-1H-pyridin-4-on (83b)



Darstellung: Nach AAV 7

2,42 g (10 mmol) 79b

1,77 g (11 mmol) 82

Beiges Pulver aus Toluol/Methanol (4:1)

Ausbeute: 0,95 g (28 %)

Smpkt: 224°C

IR (KBr),[cm^{-1}]: 1624 (v(CO) Pyridin-4-on), 1663 (v(CO)Keto-Funktion)

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$) [ppm]:

Tautomer	ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
I	2,33	s	3	CH_3
	6,25	s	1	5 H
	7,18 – 8,56	m	12	C_6H_5 $C_{10}H_7$
	12,14	s	1	N-H (austauschbar)
II	2,23	s	3	CH_3
	7,24	s	1	5 H Pyridin
	7,18 – 8,56	m	12	C_6H_5 $C_{10}H_7$
	11,73	s	1	O-H (austauschbar)
III	2,30	s	3	CH_3
	6,53	s	1	5 H
	7,18 – 8,56	m	12	C_6H_5

Tautomer	ϱ ppm	Multiplizität	Anzahl H	Zuordnung
				$C_{10}\underline{H}_7$
	11,12	s	1	O-H (austauschbar)

MS [m/z]: 339 $[M]^+$, 338 $[M - H]^+$, 310 $[M - CO]^+$, 212 $[M – C_{10}H_7]^+$, 127 $[C_{10}H_7]^+$, 77 $[C_6H_5]^+$

Elementaranalyse:

$C_{23}H_{17}NO_2$ (339,39)	ber.:	C: 81,40	H: 5,05	N: 4,13
	gef.:	C: 81,30	H: 5,22	N: 3,96

8 Literaturverzeichnis

[1] A. Hantzsch, Justus Liebig Ann. Chemie 1882, 215, 1.

[2] H. Lüllmann, K. Mohr, A. Ziegler, Taschenatlas der Pharmakologie, 3. Auflage 1996, S.122, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

[3] P. Karlson, Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, 12. Auflage 1984, S 80 – 83, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

[4] E. Buddecke, Grundriss der Biochemie, 8.Auflage 1989, S.46 – 47, Walter de Gruyter Verlag, Berlin.

[5] I. Ya. Postovskii, O. N. Chupakhin und A. I. Matern, Khim. Geterosikl. Soedin. 1984, 10, 1299-1314, engl.: 1061-1075.

[6] A. Hilgeroth, Dissertation, Universität Düsseldorf 1994.

[7] C. Tissier und M. Agoutin, J. Electronal. Chem. 1973, 47, S. 499 – 508.

[8] A.S. Lindsey, M.E. Peover und N.G. Savill, J. Electroanal. Chem. 1962, 6, S. 4558.

[9] U. Kuckländer und A. Hilgeroth, Veröffentlichung in Vorbereitung.

[10] P. Ulmer, Dissertation, Universität Düsseldorf 1988.

[11] U. Eisner, J.R. Williams, B.W. Matthews und H. Ziffer, Tetrahedron 1970, 26, 899 – 909.

[12] A. Hilgeroth und A. Billich , Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. 1999, 332, 3 – 5.

[13] K.-J. Schleifer, Pharmazie in unserer Zeit 2000, 29, 341 – 349.

[14] HIV.NET (Internet Adresse: www.hiv.net)

[15] E. Arnold, K. Das, J. Ding, P.N. Yadav, Y. Hsiou, P.L. Boyer und S.H. Hughes, Drug. Des. Discov. 1996, 13, 29 – 47.

[16] S.J. Titmus, P.A. Keller und R. Griffith, Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 1063 – 1170.

[17] E. P. Lillehoj, F.H. Salazar, R.J. Mervis, M.G. Raum, H.W. Chan, N. Ahmad und S. Venkatesan, J. Virol. 1988, 62, 3053 – 3058.

[18] N. E. Kohl, E.A. Emini, W.A. Schleif, L.J. Davis, J.C. Heimbach, R.A. Dixon, E.M. Scolnick und I.S. Sigal, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1988, 84, 4686 – 4690.

[19] J. Hansen, S. Billich, T. Schulze, S. Sukrow und K. Moelling, EMBO J. 1988, 7, 1785 –1791.

[20] P. M. Fitzgerald und J.P.Springer, Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem. 1991, 20, 299 – 320.

[21] M. Fusek und V. Vetvicka: Aspartic Proteinases, CRC Press, Boca Raton, FL, 1995.

[22] P.M.D. Fitzgerald, B.M. Mckeever, J.F. Vanmiddlesworth, J.P. Springer, J.C. Heimbach, C.-T. Leu, W.K. Herber, R.A.F. Dixon und P.L. Darke, J. Biol. Chem 1990, 265, 14209 – 14219.

[23] R.W. Shafer und D.A. Vuitton, Biomed. Pharmacother. 1999, 220, 862 – 865.

[24] A. Hilgeroth, R. Fleischer, M. Wiese und F.W. Heinemann, J. Comput.-Aided Mol. Design 1999, 13, 233 – 242.

[25] T.Chennat und U. Eisner., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1975, 10, 926 – 929.

[26] V.K. Lusis und G.Y. Dubur Khim. Geterosikl. Soedin. 1981, 8, 1067 – 1071, engl. 813 - 818.

[27] Mukhopahya und D. Seebach, Helv. Chim. Acta 1982, 65, 385 – 391.

[28] H. Musso, K. Figge und D.J. Becker, Chem. Ber. 1961, 94, 1107 – 1115.

[29] H.R. Christen, Grundlagen der allgemeinen und anorganischen Chemie, 7. Auflage, S. 696 f, Verlag Suaerländer AG, 1982.

[30] E. Booker und U. Eisner , J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1975, 10, S. 929.

[31] W.T. Pennington, A.O.Patil , D.Y. Curtin und I.C. Paul, J.Chem. Soc. Perkin Trans II 1986, 1693 – 1700.

[32] SYBYL 6.5, Tripos Inc., St. Louis, USA.

[33] J.J.P. Stewart, Quantum Chemistry Program Exchange 455 1986, 6, S. 391.

[34] U. Bastian, Dissertation, Universität Düsseldorf 1987.

[35] C.K. Prout, und E. Casrellano, J. Chem. Soc. A 1970, 2775 – 2778.

[36] H.A. Staab, Einführung in die theoretische organische Chemie, S.701 ff, Verlag Chemie Weinheim 1966.

[37] R. Foster und M.I. Foreman in „The chemistry of the quinoid compounds“ (S. Patai), S. 262 – 263, John Wiley & Sons, London 1974.

[38] H.M. McConnell, I.S. Harn und J.R. Platt, J. Chem. Phys. 1953, 21, S.66.

[39] I. Flemming, Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen, 2. Nachdruck der 1. Auflage 1979, Verlag Chemie 1990.

[40] R. Foster und M.I. Foreman in „The chemistry of the quinoid compounds“ (S. Patai), John Wiley & Sons, London 1974.

[41] S. Singh et all., Ind. J. Chem. 1987, 26 B, S. 197.

[42] P.H. Emslie, unveröffentliche Ergebnisse, zitiert in:
R. Foster, Organic Charge-Transfer Complexes, S.40, Academic Press Lodon and New York 1969.

[43] I. Fleming, Grenzorbitale und Reaktionen organischer Verbindungen, Verlag Chemie Weinheim 1979.

[44] Kao, J. L., Nadji, S., Taylor, J. S., Chem.Res.Toxicol. 1993, 6, 561-567.

[45] Setlow, R. B. und Carrier, W. L., J.Mol. Biol. 1966, 17, 237-254.

[46] E. Paterno, G. Chieffi, Gazz. Chim. Ital. 1909, 39, 341; G. Büchi et al., J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 4327.

[47] S. Hosaka und W. Wakamatsu, Tetrahedron Letters 1968, 219.

[48] G.S. Hammond, N.J. Turro und R.S.H. Liu, J.Org. Chem. 1968, 28, 3297.

[49] S. Kuwata, Y, Shigemitsu und Y. Odaira, Chem. Comm. 1972, 2.

[50] R. Hoffmann, P. Wells und H. Morrison, J. Org. Chem. 1971, 36, 102.

[51] T.S. Cantrell und H.Shechter, J. Org. Chem. 1968, 33, 114.

[52] N.D. Epiotis, J. Amer. Chem. Soc. 1973, 95, 5624.

[53] G.M.J. Schmidt, Pure Appl. Chem. 1971, 27, 647.

[54] M. G.Siegel und J.F Winkler, in „The chemistry of enamines“ (S. Patai), S. 637, J.Wiley Verlag, New York 1994.

[55] A. Hilgeroth, U.Baumeister und F.W. Heinemann, Eur. J. Org. Chem.2000, 245.

[56] A.Hilgeroth, F.W. Heinemann, J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 359.

[57] B.S. Chekavichus, A.E.Sausin und G.Y. Dubur, Khim. Geterosikl. Soedin. 1982, 8, 1072 –1077; engl. 818 – 823.

[58] Organikum, S.418,Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1990.

[59] Prof. Dr. W. Frank und Dr. A. Albert, Inst. für Anorg. Chemie und Strukturchemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

[60] O. Makabe, Y. Murai und S. Fukatsu, Heterocycles 1979, 13, 239.

[61] A.Sippel, Dissertation, Universität Düsseldorf, 2002.

[62] DMS UV-Atlas, Spektrum G5/7, Verlag Chemie Weinheim,1967.

[63] A. Monks, D.Scudiero, P. Skehan, R. Shoemaker, M. Pauli, D. Vistica, C. Hose, J. Langley, P. Cronise, A. Vaigro-Wolff, M. Gray-Goodrich, H. Campbell, M. Boyd, J. Natl. Cander Inst. 1991, 83, 757-766.

[64] O.W. Weislow, R. Kiser, D. Fine, J. Bader, R. H. Shoemaker, M.R. Boyd, J. Natl. Cancer Inst 1989, 81, S. 577- 586.

[65] www.nci.gov

[66] http://129.43.27.140/ncidb2/

9 Danksagung

Lieben Dank an meinen Mann, meine Eltern und Schwiegereltern, allen Freunden und Kollegen, die mir fachlich und persönlich bei der Fertigstellung dieser Arbeit zur Seite gestanden haben.

Allen technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern des Institutes für pharmazeutische Chemie danke ich herzlich für die Unterstützung dieser Arbeit sowie die Anfertigung von Spektren und Analysen, insbesondere

Frau K. Christoph für die Aufnahme der IR-Spektren,

Frau G. Zerta für die Anfertigung der Elementaranalysen,

Herrn H. Jansen für die Aufnahmen von Massespektren,

Herrn H. Mathew für die Aufnahme von NMR-Spektren,

Herrn Dr. H. J. Hemmerling für die Hilfe in Nomenklaturfragen,

Herrn Dr. G. Waldheim für die Bereitstellung von Chemikalien, viele interessante Gespräche und die Hilfe in Nomenklaturfragen.

Frau Krystina Kuna danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Darstellung von Ausgangsverbindungen, aber auch für die vielen wertvollen Tipps und Hilfe bei kniffligen Aufgaben.

Frau Petra Stahlke danke ich ebenfalls für die tatkräftige Unterstützung bei der Darstellung von Ausgangsverbindungen.

Frau Dr. M. Höltje danke ich herzlich für die Einweisung in die MOPAC-Berechnung mit Sybyll. Ebenso danke ich allen Mitarbeitern des Arbeitskreises Prof. Dr. Höltje, die mir immer wieder alle meine Fragen zu diesem Thema beantwortet haben. Mein besonderer Dank gilt C. Hensen, für die Überlassung der Bilder der HIV-Protease und für viele intereassante Gespräche über dieses Thema.

Herren Dr. P. Tommes und R. Bürgel Institut für Organische Chemie I der Heinrich-Heine- Universität, danke ich herzlich für die Anfertigung von Massenspektren.

Herren Prof. Dr. W. Frank und Dr. G. Reiß danke ich herzlich für die Anfertigung der Röntgenstrukturanalyse.

10 Lebenslauf

Name	Barbara Gioffreda geb. Herrlitz
Geburtsdatum	24. April 1971
Geburtsort	Balingen
Wohnort:	50767 Köln, Kleistring 8
Eltern	Wolfgang Herrlitz Heike Lepper geb. Callsen
Familienstand	verheiratet mit Francesco P. Gioffreda seit 27.Dezember 2000
Schulausbildung	1981 – 1990 Gymnasium Herkenrath, Bergisch Gladbach
Schulabschluss:	Abitur 06.1990
Studium:	WS 1990 – SS 1999 Studium Chemie (Diplom) an der Universität zu Köln 08.1998 – 05.1999 Diplomarbeit am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität zu Köln, Prof. Dr. med. W. Klaus Co-Korrektor: Prof. Dr. rer. nat. A. Griesbeck “Über die antioxidative Wirkung von Dihydropyridin-Derivaten“
Abschluss:	05.1999 Diplom
Beginn der vorliegenden Arbeit:	07.1999
Assistententätigkeit:	07.1999 – 01.2000 wissenschaftliche Hilfskraft 02.2000 – 01.2004 wissenschaftliche Angestellte am Institut für pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf.