Synthese und Pharmakologie potenter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten mit *N*-2-Methoxybenzyl-Partialstruktur

Entwicklung eines neuen Struktur-Wirkungskonzepts

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der
Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

vorgelegt am
Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

Ralf Heim

geboren in Erbach (Odw.)

Berlin 2003

Das Promotionsgesuch wurde eingereicht im Februar 2003

Dekan:	Univ. Prof. Dr. K. Seppelt
1. Gutachter:	Univ. Prof. Dr. S. Elz
2. Gutachter:	Univ. Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. W. Schunack
Tag der Disputation:	25. März 2003

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. S. Elz angefertigt.

Für die Überlassung des interessanten Themas, für die zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen und Ratschläge, die ständige Hilfs- und Diskussionsbereitschaft sowie die intensive Förderung danke ich Herrn Prof. Dr. S. Elz sehr herzlich. Insbesondere für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe an der Universität Regensburg und die damit verbundene finanzielle Unterstützung möchte ich mich ganz herzlich bedanken. An dieser Stelle sei auch die außergewöhnlich freundliche und ehrliche Art von Herrn Prof. Dr. S. Elz im Umgang mit seinen Mitarbeitern erwähnt – auch dafür mein herzliches Dankeschön Herr Prof. Dr. S. Elz.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. Dr. h.c. W. Schunack für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe an der Freien Universität Berlin, seine finanzielle Unterstützung des Projektes und für seine Bereitschaft, die vorliegende Arbeit zu begutachten. Auch für die konstruktive Kritik im Rahmen wissenschaftlicher Diskussionen und für seine motivierende, offene Art bedanke ich mich ganz herzlich.

Ohne das hohe persönliche Engagement von Herrn Prof. Dr. S. Elz und Herrn Priv.-Doz. H. H. Pertz bei der Bestimmung der pharmakologischen Parameter wäre die vorliegende Arbeit nicht in diesem Umfang möglich gewesen. Dafür meinen ganz besonderen Dank.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises Schunack sowie den Kolleginnen und Kollegen des Praktikums Organisch-chemische Arzneistoffe (2. Semester) danke ich für das ausgezeichnete Arbeitsklima und die sehr gute Zusammenarbeit.

Für die sorgfältige und kritische Durchsicht des Manuskripts, die engagierte Hilfe und die produktiven Verbesserungsvorschläge bedanke ich mich sehr herzlich bei Frau Dr. R. Grießmann sowie bei Herrn Dr. T. Kläß. Für die ebenso sorgfältige Durchsicht späterer Versionen des Manuskripts gilt mein Dank Frau S. Salmen, Herrn M. Becker sowie Herrn Dr. D. Schneider.

Herrn Dr. T. Burgemeister und seinen Mitarbeitern (Zentrale Analytik, Universität Regensburg) danke ich für die Aufnahme zahlreicher ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren sowie für die fruchtbaren Diskussionen NMR-spektroskopischer Fragestellungen.

Herrn Dr. M. Zabel (Zentrale Analytik, Universität Regensburg) danke ich für die Aufnahme der Röntgenstrukturen und die stete Hilfsbereitschaft bei deren ORTEP-Darstellung.

Dank sei an dieser Stelle auch meinem ehemaligen Chemielehrer am Gymnasium Michelstadt Herrn R. Frank geschuldet, der durch seine unnachahmliche Art Chemie zu vermitteln mein Interesse am Fach Chemie in besonderem Maße geweckt hat, und zudem durch seinen erstklassig geführten Chemie-Leistungskurs den notwendigen Grundstock für das später folgende Studium der Chemischen Technologie sowie der Chemie gelegt hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. W. Siegel, der mich als Betreuer während meiner Zeit der Diplomarbeit bei der Firma BASF AG in Ludwigshafen zu dem *großen Schritt* eines zusätzlichen Chemiestudiums – nach gerade erfolgreich abgeschlossenem Fachhochschulstudium – ermutigte, ohne das die vorliegende Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Meinen Eltern und meiner Familie danke ich für die uneingeschränkte moralische Unterstützung sowie für die vielen unvergessenen Stunden während meiner Heimatbesuche im Odenwald, die mir immer sehr wichtig waren und die sehr zu meiner Motivation beigetragen haben.

Schließlich bedanke ich mich ganz, ganz herzlich bei meiner Freundin Konny für ihre unendliche Geduld, ihre tatkräftige Unterstützung, auf die ich mich jederzeit verlassen konnte und die mir eine unschätzbare Hilfe waren, aber vor allem für ihre vielen Ermutigungen insbesondere in Zeiten in denen es nicht optimal lief – Danke Konny.

Inhalt

1 Einleitung 1

1.1 Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) 3

1.1.1 Kurzer historischer Überblick 3

1.1.2 Vorkommen, Biosynthese und Metabolismus 3

1.2 Klassifizierung der 5-HT-Rezeptoren – aktueller Stand 4

1.3 Der 5-HT_{2A}-Rezeptor und seine wichtigsten Liganden 7

1.3.1 Indolylalkylamine 8

1.3.2 Ergoline 11

1.3.3 Phenylalkylamine 14

1.3.4 Piperazine 18

1.3.5 *N*-Alkylpiperidine 20

1.3.6 Tri- und tetracyclische Verbindungen 24

1.3.7 Sonstige Verbindungen 27

1.4 Entdeckung einer neuen Leitstruktur 29

1.5 Zielsetzung 30

2 Synthetischer Teil 33

2.1 Optimierung der Leitstruktur 35

2.2 *N*-substituierte 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione 36

2.2.1 Synthesestrategie 36

2.2.2 Synthese des Tricyclus **95** – Schlüsselbaustein für Syntheseweg A 39

2.2.3 Synthese des primären Amins **93** – Schlüsselbaustein für Syntheseweg B 40

2.2.4 Sekundäre Amine mit Chinazolindion-Partialstruktur nach Syntheseweg A 42

2.2.5 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**94**) und Homologe: *Kettenverlängerung zwischen Aminfunktion und aromatischem π-System* 44

2.2.6 Substituierte 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Analoga: *Systematische Variation des aromatischen Substitutionsmusters* 45

2.2.7 3-[2-(2-Hydroxybenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**177**) 47

2.2.8 3-[2-(Heteroarylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate: *Ersatz des Phenylringes durch heteroaromatische π-Systeme* 48

2.2.9 Substitution der Benzyl-Partialstruktur durch verschiedene aromatische und alicyclische Ringsysteme 51

2.2.10 Einführung eines Chiralitätszentrums im Benzylteil und Rigidisierung der Benzyl-Partialstruktur 52

2.3 *N*-(2-Methoxybenzyl)ethylamin-Partialstruktur als neue Leitstruktur 53

2.4 2-(1*H*-Indol-3-yl)ethylamin-Derivate 55

2.4.1 *N*-Benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamine *via* reduktive Alkylierung 55

2.5 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate 62

2.5.1 Synthesestrategie 63

2.5.2 Synthese der 4-halogenierten 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane 63

2.5.3 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethane **211** und **41** *via Suzuki*-Kupplung 69

2.5.4 Substituierte *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane **229** – **238** 82

2.5.5 In 4-Position trifluormethylierte *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-amino-ethan-Derivate **239** und **240** 83

2.5.6 Übersicht der synthetisierten *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate **229** – **240** 87

2.6 1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran-4-yl)-2-aminoalkane: *Rigidisierte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Analoga* 88

2.6.1 Synthesestrategie 90

2.6.2 Schlüsselbaustein 2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran (**255**) 91

2.6.3 *N*-Benzyl-1-(tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate 94

2.7 1-(Benzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran-4-yl)-2-aminoalkane 97

2.7.1 *N*-Benzyl-1-(benzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate **283** – **286** 98

2.8 Synthese optisch aktiver 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin-Derivate: *Einführung eines Chiralitätszentrums im 2-Methoxybenzylamin-Stukturareal* 100

2.8.1 Synthesestrategie 101

2.8.2 Stereoselektive Synthese des chiralen Schlüsselbausteins 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**) 103

2.8.2.1 Enzym-katalysierte kinetische Racematspaltung von **(±)-288** 104

2.8.2.2 Bestimmung der Enantiomerenreinheit des 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamins **(*R*)-288** mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie diastereomerer *Mosher*-Amide 110

2.8.2.3 Zur absoluten Konfiguration von 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**) 113

2.8.2.4 Asymmetrische reduktive Aminierung von 2'-Methoxyacetophenon (**287**): *Hochdiastereoselektive Hydrierung der C=N-Doppelbindung* 114

2.8.2.5 Enantiomerenreinheit von **(*S*)-** und **(*R*)-288** aus der diastereoselektiven reduktiven Aminierung ermittelt durch ^{1}H- und ^{19}F-NMR-Spektroskopie 123

2.8.2.6 Zur absoluten Konfiguration des neu generierten Stereozentrums 125

2.8.2.7 Zum Mechanismus der diastereofacialen Hydrierung 126
2.8.3 Kupplung von 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**) mit dem Tricyclus **95** zu den enantiomerenreinen Chinazolindion-Derivaten **(*R*)-** und **(*S*)-298**. 127
2.8.4 Enantiomerenreine *N*-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin-Derivate **304** und **305** aus der Substanzklasse der 2,5-Dimethoxyphenylethylamine 128
2.8.4.1 Synthese der 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde (**302**, **303**) 128
2.8.4.2 Kupplung der 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde **302** und **303** mit dem chiralen Aminbaustein **(*R*)-** *resp.* **(*S*)-288** 130

2.9 *N*-Methylierung der sekundären Amine 169 und 231 131

2.10 Verlängerung der Ethylamin-Seitenkette im Chinazolindion 169 zum 3-[3-(2-Methoxybenzyl)aminopropyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (312) 132

3 Pharmakologischer Teil 135

3.1 Allgemeine Angaben und Definitionen der pharmakologischen Parameter 137

3.2 Funktionelle *in vitro*-Testmodelle 139
3.2.1 5-HT_{2A}-Rezeptor-Standardtestmodell: Isolierte Rattenschwanzarterie 139
3.2.1.1 5-HT_{2A}-Agonismus-Experiment 139
3.2.1.2 5-HT_{2A}-Antagonismus-Experiment 141
3.2.2 Weitere 5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodelle 141
3.2.3 Testmodelle weiterer Neurotransmitter-Rezeptoren 142

3.3 Pharmakologische Ergebnisse und Diskussion der Struktur-Wirkungs-beziehungen 143
3.3.1 Pharmakologische Charakterisierung der Leitstrukturen **93** und **94** 143
3.3.2 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate 144
3.3.2.1 Homologe der Leitstruktur **94**: *Kettenverlängerung zwischen Aminfunktion und aromatischem π-System* 144
3.3.2.2 Substitution des Phenylringes der Leitstruktur **94** durch aromatische, hetero-aromatische und alicyclische Ringsysteme 146
3.3.2.3 Einführung diverser Substituenten im Benzylteil von **94** und systematische Variation des aromatischen Substitutionsmusters 147
3.3.2.4 *N*-2-Methoxybenzyl-3-(2-aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**169**): 5-HT_{2A}-Partialagonist mit optimiertem Wirkprofil 151
3.3.2.5 Untersuchungen zur Rezeptorselektivität von **169** 154
3.3.2.6 3-[3-(2-Methoxybenzyl)aminopropyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**312**) 155
3.3.3 Die *N*-2-Methoxybenzyl-Partialstruktur als neues Struktur-Wirkungskonzept für 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten 156

3.3.4 *N*-Benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamin-Derivate 157
3.3.5 *N*-Benzyl-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate 159
3.3.6 *N*-Benzyl-1-(2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*']difuran-4-yl)-2-aminoalkane: Rigidisierte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Analoga 162
3.3.7 Rezeptorselektivitäten der hochpotenten 5-HT_{2A}-Partialagonisten **231** und **271** 164
3.3.8 *N*-2-Hydroxybenzyl-1-(benzo[1,2-*b*:4,5-*b*']difuran-4-yl)-2-aminoethan-Derivat **283** 166
3.3.9 Optisch aktive 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin-Derivate 167
3.3.10 *N*-methylierte, tertiäre Amin-Derivate **306** und **307** 169

4 Zusammenfassung 171

5 Experimenteller Teil 183

5.1 Allgemeine Angaben 185

5.2 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate 188
5.2.1 Synthese des Tricyclus 2,3-Dihydro-5-oxo-5*H*-oxazolo[2,3-*b*]chinazolin (**95**) 188
5.2.2 Synthese von 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**) 190
5.2.3 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**94**) und Homologe **110** – **117** 192
5.2.4 Substituierte 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione **154** – **177** 199
5.2.5 3-[2-(Heteroarylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione **178** – **184** 216
5.2.6 *N*-substituierte 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione **185** – **189** mit verschiedenen aromatischen und alicyclischen Partialstrukturen 220
5.2.7 Chirale Chinazolindion-Derivate **192**, **193**, **196** und **197** 224
5.2.8 3-[3-(2-Methoxybenzyl)aminopropyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**312**) 227

5.3 2-(1*H*-Indol-3-yl)ethylamin-Derivate 228
5.3.1 *N*-benzylierte Tryptamine **199** – **203** 228
5.3.2 *N*-benzylierte 5-Methoxytryptamine **204** – **207** 233

5.4 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate 237
5.4.1 Nitroalkene **209** und **210** *via Knoevenagel*-Kondensation (*Henry*-Reaktion) 237
5.4.2 Reduktion der Nitroalkene **209** und **210** zu den primären Aminen **211** und **34** 238
5.4.3 4-Halogenierte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane **41**, **35** und **36** 240
5.4.4 Einführen der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe in **211** 243
5.4.5 Bromierung des *N*-Tfac-geschützten Amins **212** 244
5.4.6 Iodierung des *N*-Tfac-geschützten Amins **212** 245
5.4.7 Trifluormethylierung des *N*-Tfac-geschützten Amins **214** 246
5.4.8 Abspalten der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe 246

5.4.9 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethane **211** und **41** über die Sequenz Hydroborierung / *Suzuki*-Kupplung 248
5.4.9.1 Benzylvinylcarbamat (**217**) *via Curtius*-Abbau 248
5.4.9.2 Synthese der Arylhalogenide **220** und **222** 249
5.4.9.3 Einstufen-Synthesesequenz: Hydroborierung / Suzuki-Kupplung 251
5.4.9.4 Abspalten der Benzyloxycarbonyl(Cbz)-Schutzgruppe 252
5.4.10 *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan-Derivate 253
5.4.11 *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan-Derivate 261

5.5 1-(Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuranyl)-2-aminoalkan-Derivate 265
5.5.1 Synthese des Tricyclus 2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran (**255**) 265
5.5.2 Formylierung des Tricyclus **256** 267
5.5.3 Nitroalkene **257**, **258** und **259** *via Knoevenagel*-Kondensation (*Henry*-Reaktion) 268
5.5.4 Reduktion der Nitroalkene **257** – **259** zu den primären Aminen **260** – **262** 269
5.5.5 Einführen der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe in **260**, **261** und **262** 272
5.5.6 Bromierung der *N*-Tfac-geschützten Amine **263**, **264** und **265** 275
5.5.7 Abspalten der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe 278
5.5.8 *N*-Benzyl-1-(tetrahydrobenzodifuranyl)-2-aminoalkan-Derivate **270** – **275** 280

5.6 1-(Benzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate 286
5.6.1 Aromatisierung der Tfac-geschützten Amine **266** und **267** 286
5.6.2 Abspalten der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe 288
5.6.3 *N*-Benzyl-1-(benzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]-difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate **283** – **286** 289

5.7 Optisch aktive 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin-Derivate 293
5.7.1 Enzym-katalysierte kinetische Racematspaltung zur Herstellung des enantiomerenreinen Schlüsselbausteins 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**) 293
5.7.2 Diastereoselektive reduktive Aminierung von 2'-Methoxyacetophenon zum enantiomerenreinen (*S*)- *resp*. (*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**) 296
5.7.2.1 Synthese der Imine **(*S*)-** und **(*R*)-294**: Einführung des chiralen Auxiliars 296
5.7.2.2 Diastereoselektive Reduktion der C=N-Doppelbindung 297
5.7.2.3 Regioselektive *N*-Debenzylierung der Bisbenzylamine **295** zu den enantiomerenreinen 1-(2-Methoxyphenyl)ethylaminen **(*R*)-** und **(*S*)-288** 298
5.7.3 Synthese der *Mosher*-Amide **293** zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit 299
5.7.4 Kupplung des chiralen Schlüsselbausteins **288** mit dem Tricyclus **95** zu den ..... 299 enantiomerenreinen Chinazolindion-Derivaten **(*R*)-** und **(*S*)-298** 299
5.7.5 Synthese der optisch aktiven 2,5-Dimethoxyphenylethylamine **304** und **305** 301
5.7.5.1 4-Halogenierte 2,5-Dimethoxyphenylessigsäureethylester **300** und **301** 301

5.7.5.2 DIBAH-Reduktion der Carbonsäureester **300** und **301** zu den Aldehyden **302** und **303** 302
5.7.5.3 Kupplung der Aldehyde **302** und **303** mit **(*R*)-** und **(*S*)-288** 304

5.8 *N*-Methylierung der sekundären Amine 169 und 231 306
5.8.1 3-{2-[(2-Methoxybenzyl)methylamino]ethyl}-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**306**) 306
5.8.2 [2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)methylamin (**307**) 307

5.9 Pharmakologische Testung 308
5.9.1 Versuchstiere 308
5.9.2 Funktionelles *in vitro*-5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodell (Rattenschwanzarterie) 308
5.9.2.1 Standardexperimente 308
5.9.2.2 Agonistenexperimente 309
5.9.5 Apparative Ausstattung und Dosiertechnik. 309

6 Literatur 311

Anhang

Liste der verwendeten Abkürzungen

*	austauschbar gegen D (aus D_2O)
$[\alpha]_D^{20}$	optische Drehung bei 20 °C und der Wellenlänge 589 nm (Na-D-Linie)
Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Abschn.	Abschnitt
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
Ala	Alanin
Äquiv.	Äquivalent
Ar	Aryl
Asp	Asparagin
Atm.	Atmosphäre
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1.]nonan
ber.	berechnet
Bn	Benzyl
BnOH	Benzylalkohol
br	breit, verbreitert (NMR)
Bu	Butyl
n-BuBr	*n*-Butylbromid
n-BuLi	*n*-Butyllithium
C	Reaktionsumsatz
c	Konzentration in mol · L^{-1}
cAMP	cyclisches Adenosin-3',5'-mono-phosphat
Cbz	Carbobenzoxy, Benzyloxycarbonyl
CD	Circulardichroismus
CDI	*N*,*N*'-Carbonyldiimidazol
CIP	*CAHN-INGOLD-PRELOG*
COSY	*Correlation Spectroscopy*
CTH	*Catalytic Transfer Hydrogenation*, katalytische Transferhydrogenolyse
D	Deuterium
d	Dublett (NMR)
d	Tag
d^n	mit n Elektronen besetzte *d*-Orbitale
δ	Chemische Verschiebung in ppm
DAG	1,2-Diacylclycerol
dba	Dibenzylidenaceton
DC	Dünnschichtchromatographie
dc	dünnschichtchromatographisch
DCE	1,2-Dichlorethan
dd	Dublett vom Dublett
ddd	Dublett vom Dublett vom Dublett
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
2,5-DMA	2,5-Dimethoxyamphetamin
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	*N*,*N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DMT	*N*,*N*'-Dimethyltryptamin
DPPA	Diphenylphosphorylazid, $N_3PO(OPh)_2$
dppb	1,4-Bis(diphenylphosphino)butan
dppe	1,2-Bis(diphenylphosphino)ethan
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
d.r.	*diastereomeric ratio*, Diastereomerenverhältnis
dt	Dublett vom Triplett
dtd	Dublett vom Triplett vom Dublett
d. Th.	der Theorie
e^-	Elektron
E	Enantioselektivitätsfaktor
E	Enzym
E*	konformativ aktiviertes Enzym
E_A	Aktivierungsenergie
EE	Essigsäureethylester, Ethylacetat
ee	*enantiomeric excess*, Enantiomerenüberschuß
EI	*Electron Impact*
EPS	extrapyramidal-motorische Symptome
Et	Ethyl
EtDuPHOS	1,2-Bis-(2',5'-diethylphospholan)ethan
Et_2O	Diethylether
EtOH	Ethanol
FAB	*Fast Atom Bombardment*
FC	Flashchromatographie
FGI	*functional group interconversion*, Umwandlung funktioneller Gruppen
fl.	flüssig
FM	Fließmittel
Fp	Festpunkt, Schmelzpunkt
$\Delta G^{\ddagger}$	freie Entalphie
GABA	γ-Aminobuttersäure
GC	Gaschromatographie
gef.	gefunden
ges.	gesättigt
Glyc.	Glycerol, 1,2,3-Propantriol

G-Protein	Guaninnukleotid-bindendes Protein ($G_{i/o}$, $G_{q/11}$, G_s)
h	Stunde(n)
h	human (Pharmakologie)
Hal	Halogen
Het	Heteroaromat
HETCOR	*Heteronuclear Correlation*
His	Histidin
5-HT	5-Hydroxytryptamin, Serotonin
i.A.	intrinsische Aktivität
IC_{50}	Stoffmengenkonzentration eines Antagonisten, die den maximalen Effekt eines Agonisten um 50 % erniedrigt
IP_3	Inositoltrisphosphat
i-Pr	*iso*-Propyl, 2-Propyl
i-PrOH	*iso*-Propanol, 2-Propanol
IR	Infrarot
IUPHAR	*International Union of Pharmacology*
i. Vak.	im Vakuum
^nJ	Kopplungskonstante über n Bindungen
Kap.	Kapitel
kat.	katalytisch
K_i	Dissoziationskonstante des Agonist-Rezeptor-Komplexes
KZ	Koordinationszahl
L	Ligand
Lit.	Literatur
lk	like
log	dekadischer Logarithmus
LSD	(5*R*,8*R*)-Lysergsäure-*N*,*N*-diethylamid
Lsg.	Lösung
M	Metall
m	Multiplett
m	Masse
m/z	Masse/Ladungs-Verhältnis (MS)
MAO	Monoaminooxidase
*m*CPP	*meta*-Chlorphenylpiperazin
Me	Methyl
MeOH	Methanol
min	Minute(n)
m-NBA	*meta*-Nitrobenzylalkohol
M_r	relative Molekülmasse in g · mol $^{-1}$
mRNA	*messenger*-Ribonukleinsäure
MS	Massenspektrometrie
MTPA-Cl	3,3,3-Trifluor-2-methoxy-2-phenyl-propionsäurechlorid
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl in cm^{-1}
N	Anzahl durchgeführter Experimente
NA	Noradrenalin
n.b.	nicht bestimmt
NEt_3	Triethylamin
NMR	*Nuclear Magnetic Resonance*
1-NP	1-Naphthylpiperazin
2-NP	2-Naphthylpiperazin
NPhth	Phthaloyl
$NPhth^-K^+$	Kaliumphthalimid
OAc	Acetoxy
OCF_3	Trifluormethoxy
OEt	Ethoxy
OMe	Methoxy
OTf	Trifluormethansulfonat, Triflat
P	enzymatisch umgesetztes Produkt
p.a.	*pro analysi*
Pd-C	Palladium auf Aktivkohle
PE	Petrolether (40 – 70 °C)
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PG	*protecting group*, Schutzgruppe
Ph	Phenyl
PPh_3	Triphenylphosphin
ppm	*parts per million*
prim.	primär
p-TsOH	*para*-Toluensulfonsäure
q	Quartett
quant.	quantitativ
quint	Quintett
QSAR	*Quantitative Structure-Activity-Relationships*
R	Rest
R*	chiraler Rest
r	*rat* (Ratte)
r	Korrelationsfaktor
rac	racemisch
RED-AL®	Natrium-bis(2-methoxyethoxy)aluminium-hydrid, $Na[AlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2]$
rel. Int.	relative Intensität
R_F	Retentionsfaktor (DC)
RT	Raumtemperatur
S	Substrat
s	Singulett
SAR	*Structure-Activity-Relationships*
SEM	*standard error of the mean*, Standardfehler des Mittelwertes
sek.	sekundär
sept	Septett

Ser	Serin
sext	Sextett
Sdp	Siedepunkt
Solv	Solvens, Lösemittel
t	Triplett
$T_{1/2}$	Halbwertszeit
Tab.	Tabelle
^{t}Bu	tertiärer Butylrest (*tert.*-Bu)
td	Triplett vom Dublett
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
tert.	tertiär
Tfac	Trifluoracetyl
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
TFMPP	Trifluormethylphenylpiperazin
THF	Tetrahydrofuran
TM	transmembranäre Domäne(n)
TMH	transmembranäre Helix
Tos, Ts	*para*-Toluensulfonyl
t_R	Retentionszeit (GC)
u	unlike
V	Volumen
Verb.	Verbindung
X	Halogen
Zers.	Zersetzung
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

Im Lichte bereits erlangter Erkenntnis
erscheint das glücklich Erreichte fast
wie selbstverständlich.

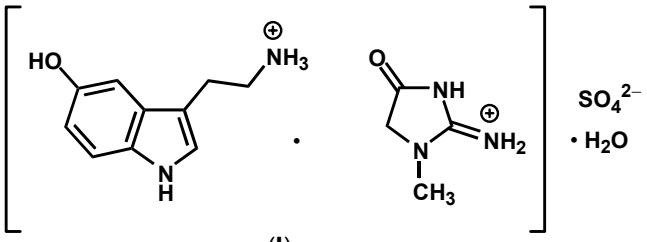
Albert Einstein

1.1 Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT)

1.1.1 Kurzer historischer Überblick

Bereits 1868 wurde die Präsenz einer vasokonstriktorischen Komponente im Blut vermutet.[1] Nachdem seit Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt war, daß beim Zerfall von Thrombozyten eine blutdrucksteigernde Substanz im Serum auftritt, gelang es der Gruppe um *RAPPORT*[2] erst im Jahre 1948 aus 210 Litern Rinderblutserum wenige Milligramm einer kristallinen Substanz zu isolieren, die aufgrund ihrer Herkunft und der „gefäßtonisierenden" Wirkung als *Serotonin* bezeichnet wurde. Die chemische Struktur wurde in wesentlichen Zügen schon damals aufgeklärt und im Jahre 1951 konnte der Kreatinin-haltigen Substanz – synthetisiert aus Kreatinin und 5-Hydroxytryptamin – die bestätigende Struktur **I** (Abb. 1-1) zugeordnet werden.[2,3]

Bereits im Jahre 1932 isolierte die Gruppe um *ERSPAMER*[4] eine unbekannte, pharmakologisch wirksame Substanz – das *Enteramin* – aus der Gastrointestinalmukosa diverser Spezies, das in höherer Konzentration in den enterochromaffinen Zellen lokalisiert war und *in vitro*-Organpräparate wie Intestinalmuskulatur und Uterus kontrahierte. Kurze Zeit nach der Strukturaufklärung durch die Synthese des Serotonin(5-HT)-Kreatininsulfatmonohydrats (**I**) identifizierten auch sie 1952 das von ihnen gefundene *Enteramin*, aufgrund seines gleichen pharmakologischen Profils, als 2-(5-Hydroxy-3-indolyl)ethanamin (Serotonin).[5] Zu den gleichen Ergebnissen kamen im selben Jahr auch *REID et al*.[6] für das ihrerseits entdeckte *Thrombocytin*. Auf Anregung von *BACQ*[7] setzte sich im europäischen Raum schließlich die Bezeichnung „**5-HT**" als Abkürzung für **5**-**H**ydroxy**t**ryptamin durch.[5c]



(**I**)

Abb. 1-1. Serotonin(5-HT)-Kreatininsulfatmonohydrat (**I**).

1.1.2 Vorkommen, Biosynthese und Metabolismus

Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) wirkt im Organismus von Mensch und Säugetier als Neurotransmitter und Mediator (Autakoid). Es ist im Tier- und Pflanzenreich weit verbreitet, besonders reichlich in Ananas und Bananen sowie als Bestandteil im Gift der Brennessel, von Insekten (*e.g*. Hornisse, Wespe), Spinnen, Hohltieren und auch im Hauptdrüsensekret von Amphibien.[8] Der weitaus größte Teil des Serotonins (*ca*. 90 %) im menschlichen Organismus wird extraneuronal in den enterochromaffinen Zellen der Gastrointestinalmukosa synthetisiert und in Vesikeln gespeichert.

Hier kann es in Reaktion auf verschiedene Reize sowohl auf der luminalen als auch auf der basolateralen Seite freigesetzt werden. Das an der basolateralen Seite der enterochromaffinen Zellen freigesetzte und in die intestinalen Blutgefäße gelangte Serotonin (5-HT) wird in Thrombozyten aufgenommen und dort in Vesikeln gespeichert. Somit stellen die Blutplättchen die bedeutendste Quelle für kardiovaskuläres Serotonin dar.[9,10] Die Aufnahme erfolgt über ein in der Zellmembran vorhandenes Transportprotein (*carrier*), das mit dem 5-HT-*carrier* in den serotoninergen Neuronen identisch ist.[9,11] Bei einer Thrombozytenaktivierung kommt es zur 5-HT-Freisetzung. Demgegenüber ist die Menge an neuronal gespeichertem Serotonin gering. Im Zentralnervensystem (ZNS) ist 5-HT in höheren Konzentrationen vor allem in bestimmten Gehirnarealen (*viz*. Hypothalamus und Raphé-Kerne) gespeichert.[11]

5-Hydroxytryptamin entsteht im Organismus durch Hydroxylierung der essentiellen Aminosäure L-Tryptophan in 5-Stellung durch das Enzym Tryptophan-Hydroxylase unter coenzymatischer Beteiligung von 5,6,7,8-Tetrahydrobiopterin und anschließender Decarboxylierung durch die Aromatische-L-Aminosäuren-Decarboxylase.[12] Der Hauptmetabolismus beginnt mit der Umwandlung von 5-HT zum 5-Hydroxyindolylacetaldehyd katalysiert durch das Enzym Monoaminoxidase-A (MAO-A). Im darauffolgenden Abbauschritt wird dieser durch Aldehyddehydrogenase zur 5-Hydroxyindolylessigsäure oxidiert und in dieser Form renal eliminiert.[13,14]

1.2 Klassifizierung der 5-HT-Rezeptoren – aktueller Stand

Nach gegenwärtigem Kenntnisstand werden die 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren (5-HT-Rezeptoren) in sieben Gruppen (Familien) eingeteilt, die mit 5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4, 5-ht_5, 5-ht_6 und 5-HT_7 bezeichnet werden (vgl. Übersicht in Tab. 1-1, S. 6). Die Verwendung kleiner Buchstaben bei den Abkürzungen im Falle von 5-ht_5 und 5-ht_6 hat ihren Grund in den derzeit noch fehlenden Informationen über die funktionelle Bedeutung dieser Rezeptoren, auch wenn ihre Aminosäuresequenz bereits bekannt ist.[15,16] Mit Ausnahme des 5-HT_3-Rezeptors, der zu den ionotropen Rezeptoren gehört, handelt es sich bei allen anderen bis heute bekannten 5-HT-Rezeptoren um G-Protein-(Guaninnukleotid-bindende Protein) gekoppelte Rezeptoren.

Innerhalb der Gruppe der **5-HT_1-Rezeptoren** sind fünf Subtypen – 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-ht_{1E} und 5-ht_{1F} – durch Klonierungstechniken[17,18] und/oder auf der Basis pharmakologischer Kriterien[19,20] identifiziert worden. Die Rezeptoren dieser Familie werden alle durch intronfreie Gene codiert. Sie bestehen aus 366 – 422 Aminosäuren mit einer Gesamthomologie von 40 %, koppeln alle an G_i-Proteine und hemmen so die Adenylylcyclase.[21]

Die Gruppe der **5-HT_2-Rezeptoren** umfaßt drei Subtypen, 5-HT_{2A} (klassischer 5-HT_2-Rezeptor), 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C} (früherer 5-HT_{1C}-Rezeptor), die aufgrund ihrer Primärstruktur, des zugehörigen Signaltransduktionsmechanismus und der sehr ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften in dieser Gruppe zusammengefaßt sind. Ihre Stimulation aktiviert – über $G_{q/11}$-Proteine vermittelt – die

Phospholipase C, welche die hydrolytische Freisetzung der beiden *second messenger* Inositoltrisphosphat (IP_3) und Diacylglycerol (DAG) und damit einen Anstieg der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration und die Kontraktion der glatten Muskulatur bewirkt.[17] Die Subtypen der 5-HT_2-Rezeptorgruppe zeichnen sich durch ein sehr ähnliches Intron-Exon-Muster der sie codierenden Gene aus, sowie durch eine hochgradig homologe Aminosäuresequenz – insbesondere in den transmembranären Domänen (70 – 80 %).[21,22,23]

Der **5-HT_3-Rezeptor** nimmt unter den zahlreichen 5-HT-Rezeptoren als einziger ligandengesteuerter Ionenkanal eine Sonderstellung ein. Er setzt sich nach derzeitigem Wissen aus fünf identischen Untereinheiten (5-HT_{3A}) mit jeweils vier transmembranären Domänen zusammen. Dies unterscheidet ihn von den anderen Mitgliedern der Superfamilie ligandengesteuerter Ionenkanäle (*e.g*. Nicotin-, $GABA_A$- und Glycin-Rezeptoren), die alle aus unterschiedlichen Untereinheiten aufgebaut sind. Es liegen jedoch erste Hinweise für die Existenz einer weiteren Untereinheit (5-HT_{3B}) vor.[24] Beim 5-HT_3-Rezeptor handelt es sich um einen Kationen-selektiven Ionenkanal, mit einer annähernd gleichen Permeabilität für Na^+- und K^+-Ionen[25] und einer geringeren für Ca^{2+}-Ionen.[26]

Der **5-HT_4-Rezeptor** ist über G_s-Proteine positiv an die Adenylylcyclase gekoppelt.[27] Er konnte bisher in verschiedenen Spleißvarianten für Ratte (r5-$HT_{4(a)}$, r5-$HT_{4(b)}$)[27] und Mensch (h5-$HT_{4(c)}$ – h5-$HT_{4(h)}$)[28] kloniert werden. Neuronal im Intestinaltrakt verschiedener Spezies[29] lokalisierte 5-HT_4-Heterorezeptoren üben eine exzitatorische Funktion aus und bewirken hauptsächlich die Freisetzung von Acetylcholin.[30,31]

In der Familie der **5-ht_5-Rezeptoren** sind bisher zwei Subtypen (5-ht_{5A} und 5-ht_{5B}) für Ratte[32] und Maus[33] kloniert worden. Die mRNA wurde im Cortex, Hippocampus und Hypothalamus nachgewiesen, jedoch ergaben Studien mit einem spezifischen 5-ht_{5A}-Antikörper eine überwiegende Expression in Gliazellen, wo der 5-ht_{5A}-Rezeptor über ein $G_{i/o}$-Protein negativ an die Adenylylcyclase gekoppelt ist. Für den 5-ht_{5B}-Rezeptorsubtyp konnte das zugehörige Transduktionssystem noch nicht identifiziert werden.

Der **5-ht_6-Rezeptor** ist über G_s-Proteine positiv an die Adenylylcyclase gekoppelt und wurde 1993 unabhängig voneinander von zwei Arbeitsgruppen (*MONSMA*[34] und *RUAT*[35]) für die Ratte und ein Jahr später für den Menschen (*KOHEN*[36]) kloniert. Die Rezeptorproteine der beiden Spezies weisen eine hohe Homologie (89 %) auf. Hohe Konzentrationen von mRNA wurden in speziellen Regionen im ZNS nachgewiesen,[37] über die Existenz von 5-ht_6-Rezeptoren in der Peripherie gibt es derzeit keine Hinweise.[35]

Der **5-HT_7-Rezeptor** ist bereits für Ratte,[38] Maus,[39] Mensch[40] und Meerschweinchen[41] kloniert worden und stimuliert ebenfalls die Adenylylcyclase *via* G_s-Protein-Kopplung. Vier Spleißvarianten (5-$HT_{7(a)}$ – 5-$HT_{7(d)}$) mit unterschiedlichen Verteilungsmustern sind derzeit bekannt. Das 5-$HT_{7(c)}$-Rezeptorprotein ist nur bei der Maus und die 5-$HT_{7(d)}$-Form nur beim Menschen vorzufinden.[42] Der 5-HT_7-Rezeptor ist sowohl in der Peripherie als auch im ZNS, besonders im Hypothalamus zu finden.[43]

Tab. 1-1. Klassifizierung der 5-HT-Rezeptoren unter Berücksichtigung pharmakologischer, biochemischer und molekularbiologischer Kriterien [Lit. 15, 16, 44, 45]

Nomenklatur	früherer Name	Effektor		Gen	Struktur [a]	
5-HT$_{1A}$	–	$G_{i/o}$	cAMP ↓	*5-ht1A*	7 TM	421 AS (h) 422 AS (r) 421 AS (m)
5-HT$_{1B}$	5-HT$_{1D\beta}$	$G_{i/o}$	cAMP ↓	*r5-ht1B* *h5-ht1Dβ*	7 TM	390 AS (h) 386 AS (r) 386 AS (m)
5-HT$_{1D}$	5-HT$_{1D\alpha}$	$G_{i/o}$	cAMP ↓	*5-ht1Dα*	7 TM	377 AS (h) 374 AS (r) 374 AS (m)
5-ht$_{1E}$	S31	$G_{i/o}$	cAMP ↓	*5-ht1E*	7 TM	365 AS (h)
5-ht$_{1F}$	5-HT$_{1E\beta}$ 5-HT$_6$	$G_{i/o}$	cAMP ↓	*5-ht1F*	7 TM	366 AS (h) 366 AS (r) 366 AS (m)
5-HT$_{2A}$	D 5-HT$_2$	$G_{q/11}$	IP_3 / DAG ↑	*5-ht2A*	7 TM	471 AS (h) 471 AS (r) 471 AS (m)
5-HT$_{2B}$	5-HT$_{2F}$	$G_{q/11}$	IP_3 / DAG ↑	*5-ht2B*	7 TM	481 AS (h) 479 AS (r) 504 AS (m)
5-HT$_{2C}$	5-HT$_{1C}$	$G_{q/11}$	IP_3 / DAG ↑	*5-ht2C*	7 TM	458 AS (h) 460 AS (r) 459 AS (m)
5-HT$_3$	M	Ligandengest. Kationenkanal		*5-ht3A*	4 TM [b]	478 AS (h) 483 AS (r) 487 AS (m)
5-HT$_4$	–	G_s	cAMP ↑	*5-ht4*	7 TM	387 AS (h) 387 AS (r)
5-ht$_{5A}$	5-HT$_{5\alpha}$	$G_{i/o}$	cAMP ↓	*5-ht5A*	7 TM	357 AS (h) 357 AS (r) 357 AS (m)
5-ht$_{5B}$	5-HT$_{5\beta}$	?		*5-ht5B*	7 TM	371 AS (r) 370 AS (m)
5-ht$_6$	–	G_s	cAMP ↑	*5-ht6*	7 TM	440 AS (h) 436 AS (r)
5-HT$_7$	5-HT$_x$	G_s	cAMP ↑	*5-ht7*	7 TM	445 AS (h) 448 AS (r)

[a] TM – transmembranäre Domänen; AS – Aminosäuren; h – Mensch (*human*); r – Ratte (*rat*); m – Maus (*mouse*)
[b] für jede der fünf Untereinheiten

1.3 Der 5-HT_{2A}-Rezeptor und seine wichtigsten Liganden

Die Klonierung des 5-HT_{2A}-Rezeptors bei Nagetieren,[46] beim Menschen[47] sowie beim Rhesusaffen[48] führt in allen Fällen zu Proteinen mit 471 Aminosäuren, die untereinander eine große Homologie aufweisen. Alle zugehörigen Gene weisen Introns auf, wodurch sich die Gruppe der 5-HT_2-Rezeptorsubtypen von den übrigen 5-HT-Rezeptoren unterscheidet. 5-HT_{2A}-Rezeptoren sind sowohl im ZNS als auch in der Peripherie lokalisiert. Zentrale 5-HT_{2A}-Rezeptoren wurden *per* Autoradiographie in Cortex, Basalganglien, Hippocampus, Thalamus, Cerebellum und Hypothalamus identifiziert. Während sich die höchste Rezeptordichte im Cerebralcortex – speziell in den tieferen Schichten – befindet und in den Basalganglien und im Thalamus 5-HT_{2A}-Rezeptoren in mittlerer bis geringer Dichte vorkommen, verfügen Cerebellum und Hypothalamus nur über eine sehr geringe 5-HT_{2A}-Rezeptordichte.[49,50] In der Peripherie sind sie auf Blutplättchen,[51] der glatten Gefäß-[52] und Uterusmuskulatur[53] lokalisiert. Serotonin wirkt im Cortex – über 5-HT_{2A}-Rezeptoren – überwiegend als exzitatorischer Transmitter und beeinflußt besonders das Bewegungsverhalten. *In vivo* kann durch Stimulation von 5-HT_{2A}-Rezeptoren bei Nagetieren das sogenannte Serotoninsyndrom, das „Kopfzucken“ (*head twitch*)[54] und unkontrollierte Schüttelbewegungen (*wet dog shake*)[55] ausgelöst und mittels 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten aufgehoben werden. Daneben sind zahlreiche konstriktorische Effekte an verschiedenen Gefäßen, weiterhin die Bronchokonstriktion[56] sowie die Kontraktion von Uterus[57] und Längsmuskel des Meerschweinchenileums,[58] als 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelt erkannt worden.[52,59] Schließlich können 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten über die Blockierung von thrombozytären 5-HT_{2A}-Rezeptoren *in vitro* die Kollagen-induzierte Blutplättchenaggregation hemmen und *in vivo* die Bildung von Thromben verhindern.[60,61,62] 5-HT_{2A}-Rezeptoren können in zahlreichen Zellinien homolog und heterolog exprimiert und funktionell nachgewiesen werden. In dieser Form stehen sie auch für Radioligand-Verdrängungsstudien potentieller Wirkstoffe zur Verfügung.[18] Als funktionelle *in vitro*-Testmodelle (isolierte Organpräparate) verbreitet sind die Rattenschwanzarterie,[63,64] die thorakale Aorta[52] sowie die Jugularvene der Ratte.[52,59,65]

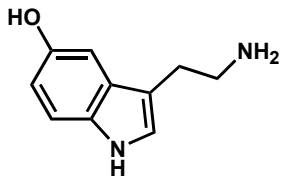
Bedingt durch die hohe strukturelle Ähnlichkeit der drei Rezeptorsubtypen innerhalb der 5-HT_2-Familie – insbesondere in den transmembranären Domänen, wo die Liganden-Bindungsstelle vermutet wird[21,22,23] – gibt es zur Zeit nur sehr wenige 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden, die eine ausreichende Selektivität gegenüber 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren aufweisen. Hinzu kommt das sehr ähnliche pharmakologische Profil der 5-HT_2-Rezeptoren, so daß es *ohne* subtypselektive Liganden nur sehr schwer möglich ist, die beobachteten *in vivo*- und *in vitro*-Effekte eindeutig einem der drei Subtypen zuzuordnen. Die Entwicklung neuer, subtypselektiver Liganden stellt daher nach wie vor eine große Herausforderung für die Wirkstoff-Forschung dar.

Die bis *dato* bekannten 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden lassen sich nach *GLENNON* und *DUKAT*[66] in folgende sechs Substanzklassen einteilen: 1) Indolylalkylamine, 2) Phenylalkylamine, 3) Piperazine, 4) *N*-Alkylpiperidine, 5) tri- und tetracyclische Verbindungen und 6) verschiedene Liganden, die nicht

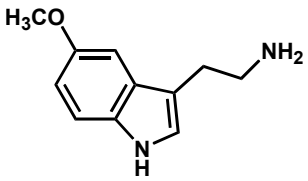
in einer der vorangegangenen Kategorien klassifiziert werden können.[67] In Anlehnung an diese Klassifizierung werden in den folgenden Abschnitten die derzeit wichtigsten 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden vorgestellt.

1.3.1 Indolylalkylamine

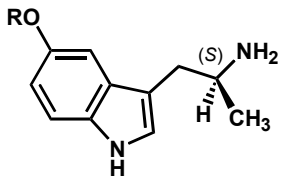
5-Hydroxytryptamin (**1**, Abb. 1-2) – der physiologische Ligand – ist ein nichtselektiver Agonist, der an alle 5-HT-Rezeptoren bindet. Innerhalb der 5-HT_2-Rezeptorfamilie zeigt **1** unterschiedliche Affinitäten zu den verschiedenen Subtypen mit relativ geringer Affinität zum 5-HT_{2A}-, moderater Affinität zum 5-HT_{2B}- und hoher Affinität zum 5-HT_{2C}-Rezeptor.[23a] Wie aus Radioligand-Bindungsstudien hervorgeht, hat die *O*-Methylierung zum 5-Methoxytryptamin (**2**) keinen signifikanten Effekt auf die Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor (pK_i = 5.99 *vs*. 6.01 für 5-HT).[68] *GLENNON et al*.[69] konnten zeigen, daß α-Methyl-5-HT (**3**)[70] – abhängig vom verwendeten Radioliganden – unterschiedliche Affinitäten an der 5-HT_{2A}-Rezeptorbindungsstelle aufweist. Mit dem Antagonisten [^{3}H]-Ketanserin als Radioligand zeigt α-Methyl-5-HT (**3**) nur eine geringe Affinität (K_i = 880 nM), wohingegen mit dem Partialagonisten [^{3}H]-DOB eine hohe Affinität (K_i = 3 nM) von **3** zu beobachten ist. Die Tatsache, daß α-Methyl-5-HT (**3**) in Radioligand-Bindungsstudien eine höhere Affinität zu 5-HT_1- als zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweist (K_i = 42 – 150 nM *vs*. 880 nM) – mit Ausnahme des 5-HT_{1E}-Rezeptors (K_i > 10 000 nM) – zeigt, daß es sich bei diesem Liganden ebenfalls um einen nichtselektiven 5-HT-Rezeptoragonisten handelt.[69]



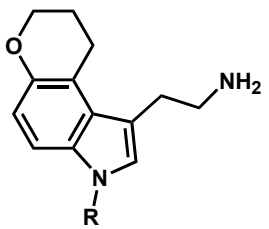
5-HT (**1**)



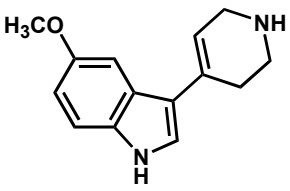
5-OMe-T (**2**)



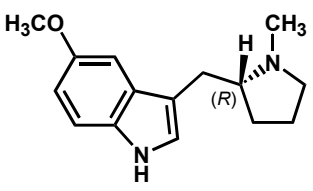
3 (R = H)
4 (R = CH_3)



5 (R = H)
6 (R = CH_3)



RU 24969 (**7**)



CP-108509 (**8**)

Abb. 1-2. 5-HT_{2A}-Rezeptor(partial)agonisten aus der Substanzklasse der Indolylalkylamine. Bei den chiralen Verbindungen **3**, **4** und **8** sind jeweils die Eutomere abgebildet.

Die beobachtete Stereoselektivität von α-Methyl-5-HT (**3**) an der 5-HT_{2A}-Rezeptorbindestelle ist relativ moderat, mit eudismischen Quotienten von (*S*)/(*R*) = 2 : 1[71] bis 23 : 1.[72] Auch hier hat die *O*-Methylierung zum α-Methyl-5-methoxytryptamin (**4** in Abb. 1-2) nur einen geringen Einfluß auf die Affinität und die Stereoselektivität am 5-HT_{2A}-Rezeptor.[68,70] *MACOR et al*.[73] fanden für das von ihnen synthetisierte 3-[(*N*-Methylpyrrolidin-2-yl)methyl]-5-methoxy-1*H*-indol (**8**) – bei einer mit 5-HT vergleichbaren Affinität – eine zu **3** inverse Stereoselektivität am 5-HT_{2A}-Rezeptor mit einem Stereoselektivitätsverhältnis von (*R*)/(*S*) = 40 : 1 in [^{3}H]-Ketanserin- und (*R*)/(*S*) = 12 : 1 in [^{125}I]-DOI-Bindungsstudien. Auch am 5-HT_{2C}-, 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1D}-Rezeptor zeigt **8** vergleichbare Affinitäten und Stereoselektivitäten.[73] Die 2-(8,9-Dihydropyrano[3,2-*e*]indol-3-yl)ethylamine[74] **5** und **6** – mit sterisch fixierten, freien Elektronenpaaren am Sauerstoffatom – sind äquipotent im Vergleich zu 5-HT (**1**) bzw. 5-Methoxytryptamin (**2**) und zeigen (partial)agonistische Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor.[75] Insbesondere das 1-*N*-Methylderivat **6** zeichnet sich in Radioligand-Bindungsstudien durch eine hohe Selektivität gegenüber 5-HT_{1A}- und 5-HT_{1D}-Rezeptoren aus (IC_{50} = 14 nM *vs*. 5300 nM *resp*. 4200 nM).[75] Auch das rigidisierte 5-Methoxytryptamin-Derivat RU 24969 (**7**) ist ein nichtselektiver 5-HT_{2A}-Rezeptorpartialagonist[76,165] mit vergleichbaren Affinitäten zum 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-[32a] sowie zum 5-HT_{1B}-Rezeptorsubtyp.[77]

Von besonderer Bedeutung sind die zur Gruppe der Halluzinogene (Psychedelika, Psychotomimetika) zählenden Tryptamin-Derivate **9** – **13** (Abb. 1-3).[78] Hierzu zählen *N,N*-Dimethyltryptamin (**9**, DMT)[79] sowie die in 5-Position substituierten Analoga 5-Methoxy-*N,N*-dimethyltryptamin (**10**, 5-OMe-DMT) und das im Hautsekret der Erdkröte (*Bufo bufo*) vorkommende Bufotenin (**11**, 5-OH-DMT).[8] Strukturell sehr ähnlich ist das im mexikanischen Giftpilz „*Teonanácatl*“ („Gottesfleisch“, *Psilocybe mexicana*) enthaltene, 4-substituierte Psilocybin (**12**) und sein durch Dephosphorylierung gebildeter aktiver Metabolit Psilocin (**13**).[8] Es konnte gezeigt werden, daß all diese Substanzen an geklonten 5-HT_{2A}-Rezeptoren agonistische Wirkung entfalten.[67,80]

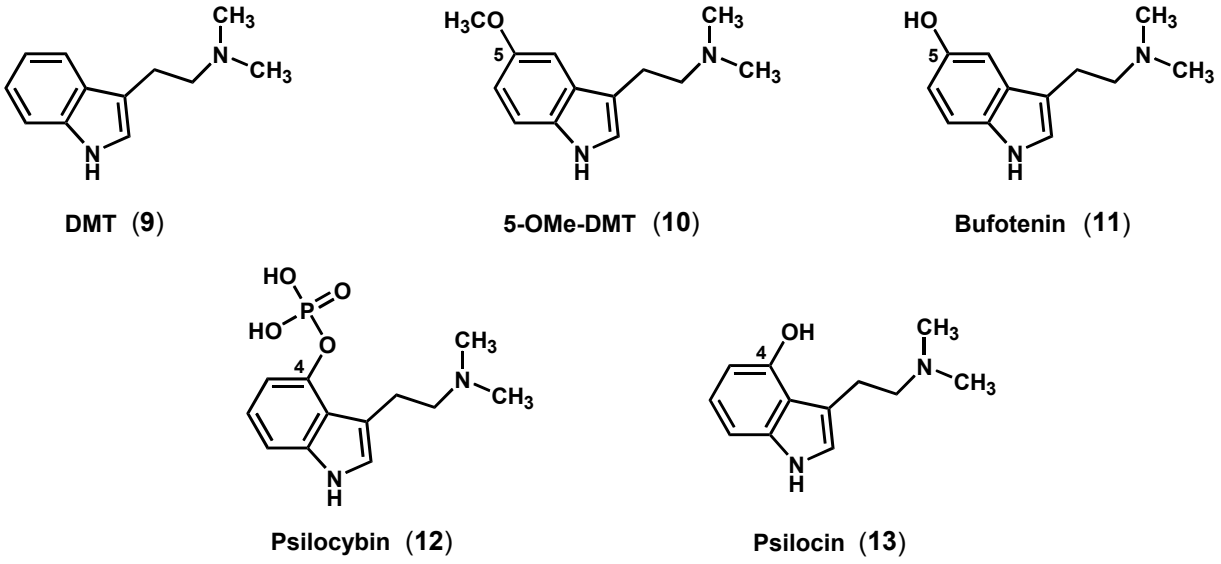
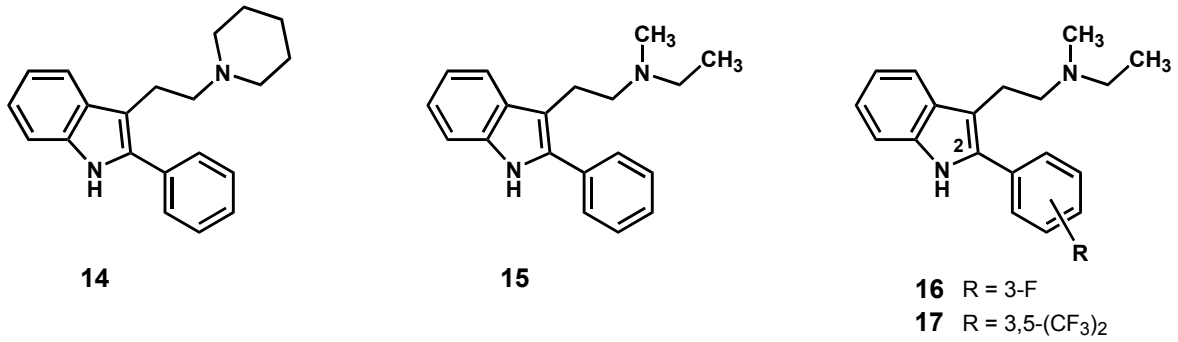


Abb. 1-3. Repräsentative 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten aus der Gruppe der Indolylalkylamine mit halluzinogener Wirkung.

Auf der Suche nach möglichen atypischen Neuroleptika identifizierten *SMITH et al*.[81] das 2-Phenyltryptamin-Derivat **14** (Abb. 1-4) als hochaffinen h5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten (K_i = 2.60 nM), der sich durch seine hohe Selektivität gegenüber h5-HT_{2C}- (100fach) und hD_2-Rezeptoren (> 300fach) auszeichnet (K_i = 268 nM *resp*. 896 nM). Optimierung der Tryptaminseitenkette führte zum 2-Phenyltryptamin-Derivat **15**, das gegenüber der Ausgangsverbindung **14** eine *ca*. 20fach höhere Affinität an h5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweist (K_i = 0.14 nM) – unter Erhalt der Selektivität gegenüber h5-HT_{2C}- und hD_2-Rezeptoren.[82,83]



14 **15**

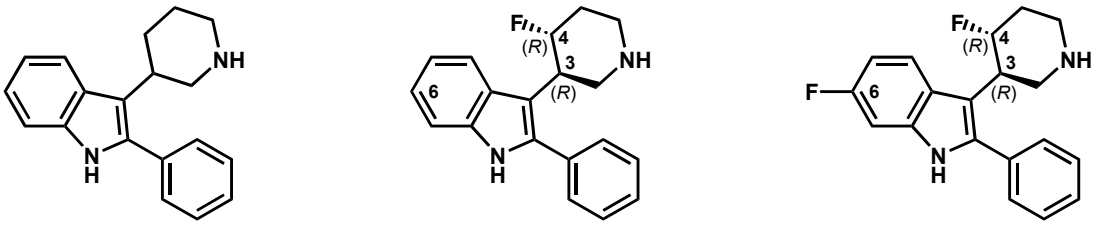
16 R = 3-F
17 R = 3,5-$(CF_3)_2$

Abb. 1-4. Kürzlich von Merck Sharp & Dohme entwickelte 2-Aryltryptamin-Derivate **14** – **17** als hochaffine Antagonisten an humanen 5-HT_{2A}-Rezeptoren mit hoher Selektivität gegenüber h5-HT_{2C}- und hD_2-Rezeptoren [Lit. 81, 82].

Weitere Struktur-Wirkungsuntersuchungen mit Derivaten von **15** haben ergeben, daß die Substitution der Arylfunktion an *C*-2 einen starken Einfluß auf die Selektivität dieser Verbindungen hat. Elektronenziehende Substituenten – insbesondere in *meta*-Position des Phenylrings – scheinen bedeutend für ein optimales Affinitäts/Selektivitäts-Profil zu sein. Das 3-Fluorphenyl-Derivat **16** (Abb. 1-4) besitzt mit K_i = 0.08 nM unter allen synthetisierten 2-Aryltryptaminen die höchste Affinität an h5-HT_{2A}-Rezeptoren und zeigt eine 105fache Selektivität gegenüber h5-HT_{2C}- und eine 850fache Selektivität gegenüber hD_2-Rezeptoren.[82] Die höchste hD_2-Rezeptor-Selektivität (*ca*. 1000fach) wird durch das Einführen einer 3,5-Bis(trifluormethyl)phenyl-Gruppe in *C*-2-Position erreicht (→ **17**).

Als entscheidender Nachteil dieser hochaffinen, selektiven 5-HT_{2A}-Antagonisten erwies sich jedoch ihre geringe orale Bioverfügbarkeit.[84] Beim Versuch diese zu verbessern ergab sich als weiteres Problem die hohe Affinität der resultierenden Verbindungen an bestimmten Kalium-Ionenkanälen. Durch den Einbau der Ethylamin-Seitenkette in eine Piperidinstruktur wurde das 3-(Piperidin-3-yl)-2-phenyl-1*H*-indol (**18**, Abb. 1-5, S. 11) erhalten, das bei nanomolarer Affinität an geklonten h5-HT_{2A}-Rezeptoren (K_i = 0.99 nM) eine hohe Selektivität gegenüber hD_2-Rezeptoren (> 1300fach), moderate Selektivität gegenüber h5-HT_{2C}-Rezeptoren (> 90fach) und eine ausgezeichnete Selektivität gegenüber Kalium-Ionenkanälen (*ca*. 5000fach) aufweist.[84] Das Einführen eines Fluoratoms in 4-Position des Piperidinringes, mit dem Ziel die Pharmakokinetik von **18** durch Verringerung der

Basizität am Piperidinstickstoff zu verbessern, führte zum chiralen 4-Fluor-Derivat **19**. Dieses zeigt im Versuch mit Ratten nur eine geringe Bioverfügbarkeit (18 %), besitzt jedoch eine erhöhte Affinität an h5-HT_{2A}-Rezeptoren (K_i = 0.43 nM) und eine vergleichbar hohe Selektivität gegenüber hD_2-Rezeptoren und bestimmten Kalium-Ionenkanälen. Um die geringe Bioverfügbarkeit verstehen und weiter verbessern zu können, wurde der Metabolismus des 4-Fluor-Derivates **19** näher untersucht – *in vitro* und *in vivo* – und es zeigte sich, daß diese Substanz überwiegend *via* Hydroxylierung des Indolsystems in 6-Position metabolisiert wird. Die Blockierung dieser Hauptmetabolisierungsstelle durch ein Fluoratom (→ **20**) führte zu einer erheblich verbesserten Bioverfügbarkeit (80 % *vs*. 18 %) und einer deutlich längeren Halbwertszeit ($T_{1/2}$ = 12 h *vs*. 1.4 h) bei Ratten.[84] Zudem bewirkt das Fluoratom in 6-Position des Indolsystems eine weitere Affinitätssteigerung an h5HT_{2A}-Rezeptoren um eine Größenordnung (K_i = 0.06 nM), so daß es sich bei (3*R*,4*R*)-6-Fluor-3-(4-fluorpiperidin-3-yl)-2-phenyl-1*H*-indol (**20**) um einen neuartigen, hochpotenten 5-HT_{2A}-Antagonisten handelt, der zu seiner exzellenten Selektivität gegenüber hD_2-Rezeptoren (> 25 000fach) und bestimmten Kalium-Ionenkanälen (> 65 000fach) auch noch über eine relativ hohe orale Bioverfügbarkeit verfügt.



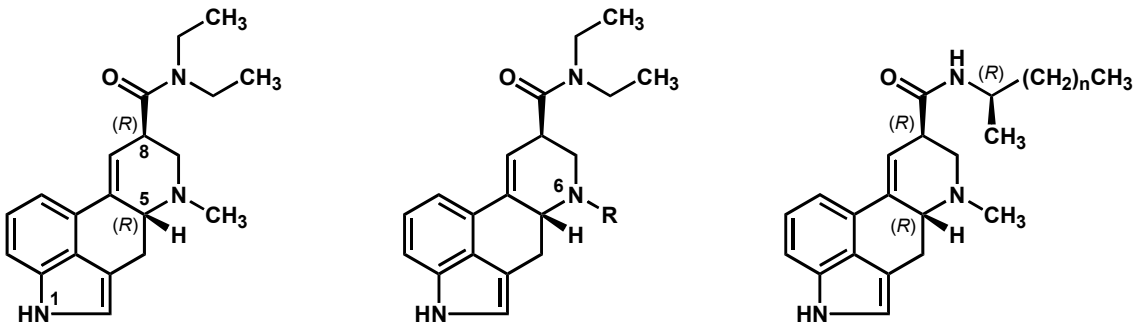
18 **19** **20**

Abb. 1-5. Hochaffine 5-HT_{2A}-Antagonisten mit hoher Selektivität gegenüber D_2-Rezeptoren und Kalium-Ionenkanälen. Der Fluor-Substituent in 6-Position des Indolsystems (→ **20**) verbessert entscheidend die metabolische Stabilität und somit die orale Bioverfügbarkeit dieser Verbindungen und erhöht zudem die Affinität an h5-HT_{2A}-Rezeptoren.

1.3.2 Ergoline

Aus Gründen der Übersichtlichkeit wird den Ergolinen hier ein eigener Abschnitt gewidmet, obgleich sie infolge ihrer Tryptamin-Partialstruktur nach *GLENNON* und *DUKAT*[66] zu den Indolylalkylaminen zu zählen sind. Der zweifelsohne prominenteste Vertreter aus dieser Substanzklasse ist das 1943 von *A. HOFMANN* synthetisierte (5*R*,8*R*)-Lysergsäure-*N*,*N*-diethylamid (**21**, LSD) – auch heute noch eines der potentesten, bekannten Halluzinogene (vgl. Abb. 1-6, S. 12). Nach kontroverser Diskussion, ob LSD (**21**) als Antagonist[85] oder Agonist[86] mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptor interagiert, konnte *GLENNON*[87] eindrucksvoll unter Beweis stellen, daß es sich bei LSD (**21**) um einen partiellen Agonisten an der 5-HT_{2A}-Rezeptorbindungsstelle handelt. Entscheidend für die halluzinogene Wirkung sind die absoluten Konfigurationen der beiden Stereozentren *C*-5 und *C*-8. Von den

vier möglichen Stereoisomeren zeigt nur das (5*R*,8*R*)-Isomer einen halluzinogenen Effekt beim Menschen.[88] LSD zählt zu den nichtselektiven Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors mit ebenfalls hoher Affinität zu 5-HT_{1A}-, 5-HT_{1D}-, 5-HT_{2C}-, 5-ht_5-, 5-ht_6-, 5-HT_7-, D_2- und α_1-Rezeptoren, wie aus einer Reihe von Studien hervorgeht.[87,89]



LSD (**21**)

22 (R = Et)
23 (R = *n*-Pr)
24 (R = Allyl)

25 (n = 1)
26 (n = 2)

Abb. 1-6. Nichtselektiver 5-HT_{2A}-Partialagonist LSD (**21**) und weitere Derivate **22** – **26** mit stark halluzinogener Wirkung.

Die *N*-6-alkylierten LSD-Derivate **22** – **24** zeigen ebenfalls starke halluzinogenähnliche Wirkung bei Ratten (*drug discrimination assay*). Das *n*-Propyl-Derivat **23** ist äquipotent zu LSD, das Ethyl- (**22**) und Allyl-Derivat (**24**) sind sogar 2 – 3fach stärker in ihrer Wirkung im Vergleich zu LSD.[90] Eine Vielzahl von *N*-Monoalkyl- und *N*,*N*-Dialkylamid-Derivaten der Lysergsäure wurden ebenfalls auf ihre halluzinogene Wirkung getestet. Dabei zeigte sich, daß LSD (**21**) unter diesen Verbindungen einzigartig ist in seiner Potenz und der Fähigkeit einen Effekt auszulösen, der heute als klassischer halluzinogener Effekt bekannt ist.[88,91] Die kürzlich von der Gruppe um *NICHOLS* entwickelten *N*-monoalkylierten Lysergsäure-Derivate **25** und **26**, mit einem zusätzlichen stereogenen Zentrum in der Alkylseitenkette, zeigen eine – mit LSD (**21**) vergleichbare – halluzinogene Wirkung im *Drug Discrimination Assay* mit Ratten und verfügen in Bindungsstudien über hohe Affinitäten an 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}- und 5-HT_{1A}-Rezeptoren.[92] Beide Liganden zeigen an den genannten Rezeptoren agonistische Wirkung, wobei insbesondere am 5-HT_{2A}-Rezeptor jeweils das (*R*)-Isomer (bezogen auf das neue Stereozentrum der Seitenkette) die höhere Affinität aufweist.[92]

Eine große Anzahl von Ergolin-Derivaten wurden bisher synthetisiert, die alle eine hohe Affinität an 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren zeigen. Die meisten dieser Verbindungen binden allerdings auch an weitere 5-HT-Rezeptorsubtypen und andere Rezeptoren aus der Superfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (*e.g.* Dopamin-Rezeptoren und α-Adrenozeptoren), so daß die Ergoline im allgemeinen nur wenig selektive 5-HT_{2A}-Liganden darstellen.[67] Eine gewisse Selektivität für die

5-HT_2-Rezeptorfamilie – jedoch mit hoher Affinität zu allen drei Rezeptorsubtypen (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C}) – weisen die in Abb. 1-7 dargestellten Ergoline Amesergid (**30**), LY 53857 (**31**) und Sergolexol (**32**) auf.[67,93,94] Mesulergin (**29**) ist ebenfalls ein 5-HT_2-selektiver Ligand, für den jedoch auch eine hohe Affinität zu 5-ht_6-Rezeptoren nachgewiesen wurde.[34,95]

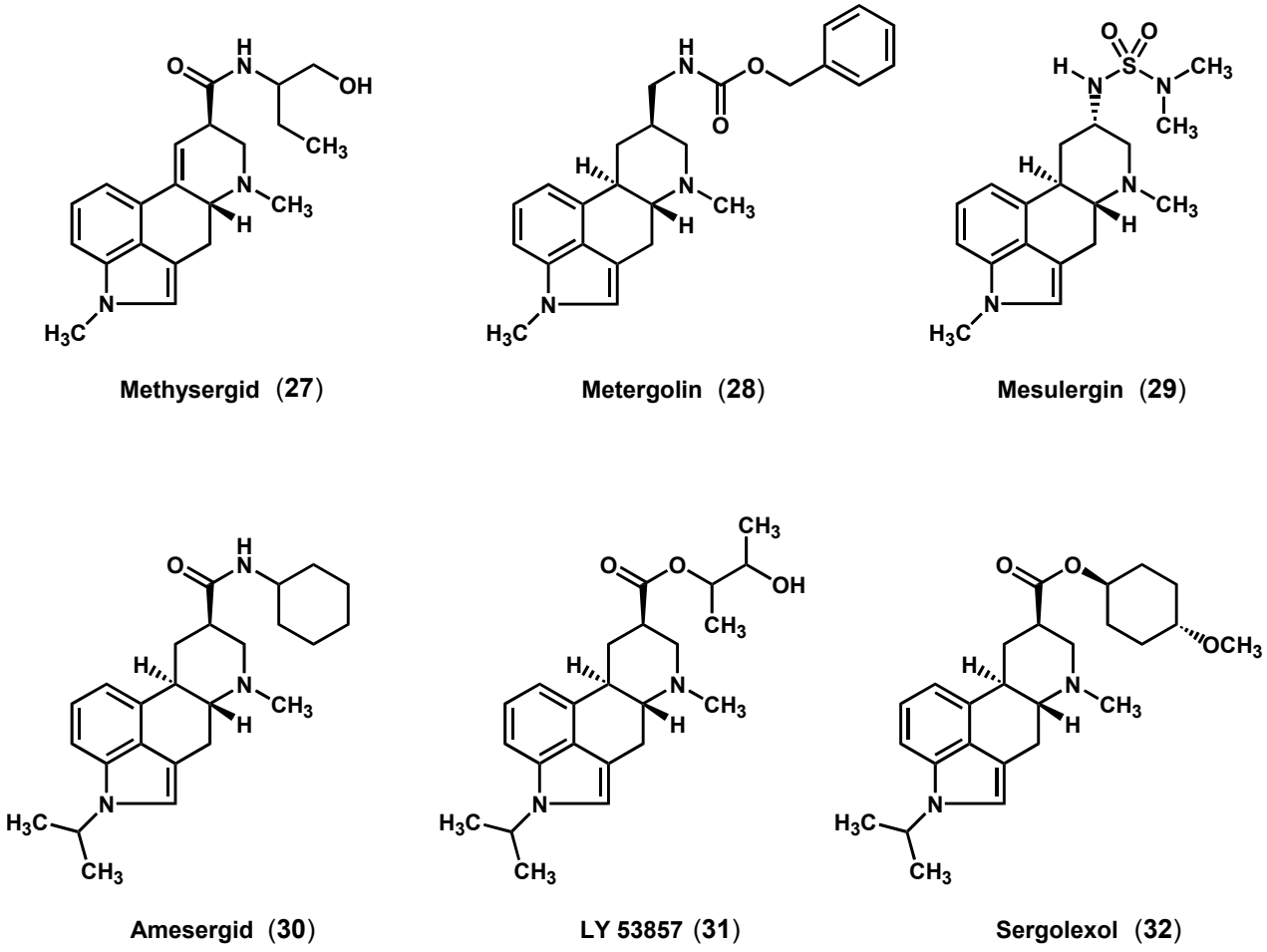
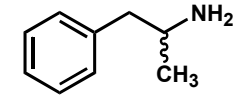


Abb. 1-7. Potente 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten mit Ergolingrundstruktur.

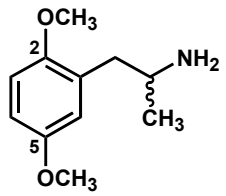
Kürzlich konnte gezeigt werden, daß die *N*-1-substituierten Ergoline Methysergid (**27**), Metergolin (**28**), Mesulergin (**29**), Amesergid (**30**) und LY 53857 (**31**) eine höhere Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor der Ratte als zum humanen 5-HT_{2A}-Rezeptor aufweisen. Genau invers verhalten sich entsprechend *N*-1-unsubstituierte Ergoline.[96] Mutationsstudien ergaben, daß einzig die Aminosäure in Position 242 der transmembranären Helix TMH-5 des 5-HT_{2A}-Rezeptorproteins für diesen Speziesunterschied verantwortlich ist. So führt der Austausch von Ser-242 gegen Ala-242 in humanen 5-HT_{2A}-Rezeptoren zu einer Umkehrung des Affinitätsprofils *N*-1-substituierter und unsubstituierter Ergoline, was – umgekehrt – durch den Austausch von Ala-242 gegen Ser-242 im Rezeptorprotein der Ratte bestätigt werden konnte.[97]

1.3.3 Phenylalkylamine

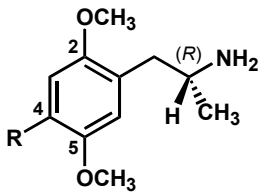
Eine Vielzahl von Phenylalkylaminen wurde synthetisiert und als 5-HT_2-Rezeptor-Liganden charakterisiert.[98] Einfache Phenylalkylamine wie das (±)-Amphetamin (**33**, Abb. 1-8) zeigen sowohl in Bindungsstudien als auch in funktionellen *in vitro*-Modellen (*e.g.* Ratte) im allgemeinen eine geringe Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren (K_i > 10 000 nM[98,99,100] bzw. pA_2 = 5.26[101]). Kürzlich von unserer Gruppe durchgeführte funktionelle Studien an der Rattenschwanzarterie haben gezeigt, daß es sich bei **33** um einen wenig potenten 5-HT_{2A}-Partialagonisten handelt (pEC_{50} = 3.88, E_{max} = 33 %).[102,103] Werden in 2- und 5-Position zwei Methoxy-Substituenten eingeführt, so geht dies mit einer deutlichen Affinitätssteigerung des resultierenden (±)-2,5-Dimethoxyamphetamins (**34**, 2,5-DMA) im Vergleich zum unsubstituierten Analogon **33** einher (K_i = 5200 nM *vs.* K_i = 43 000 nM),[99] obgleich es sich beim (±)-2,5-DMA (**34**) noch immer um einen wenig affinen 5-HT_{2A}-Rezeptor-Liganden handelt.



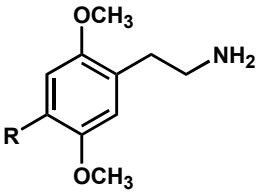
(±)-Amphetamin (**33**)



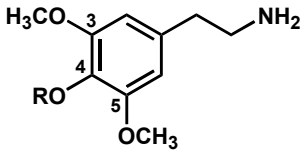
(±)-2,5-DMA (**34**)



DOB (R = Br) (**35**)
DOI (R = I) (**36**)
DOM (R = CH_3) (**37**)
DOEt (R = C_2H_5) (**38**)
DOHx (R = C_6H_{13}) (**39**)
DOBz (R = CH_2Ph) (**40**)



41 (R = Br)
42 (R = I)



Mescalin (R = CH_3) (**43**)
Escalin (R = C_2H_5) (**44**)

Abb. 1-8. Von Amphetamin (**33**) abgeleitete Phenylisopropylamine **34** – **40** und strukturverwandte Phenylethylamine **41**, **42** sowie das natürlich vorkommende Mescalin (**43**) und sein synthetisches Ethyl-Analogon Escalin (**44**). Die (partial)agonistische Wirkung der 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)isopropylamine **34** – **40** sowie der achiralen Phenylethyl-Derivate **41** – **44** an 5-HT_{2A}-Rezeptoren korreliert sehr gut mit der halluzinogenen Wirkung dieser Substanzen beim Menschen [Lit. 86e].

Die Gruppe um *GLENNON* konnte zeigen, daß ein zusätzlicher, lipophiler Substituent in 4-Position eine weitere immense Steigerung der Affinität der 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)alkylamine bewirkt.[104] Die Substitution von *H*-4 in **34** durch eine Methyl- (→ **37**, DOM) bzw. Ethylfunktion (→ **38**, DOEt) hat in [^{3}H]-Ketanserin-Bindungsstudien eine mehr als 50fache Steigerung der Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren zur Folge (K_i = 100 nM *vs.* K_i = 5200 nM). Wird ein Brom- (→ **35**, DOB) bzw. Iod-Atom (→ **36**, DOI) in die 4-Position eingeführt, so resultiert hieraus eine weitere Affinitätssteigerung unter

Erhalt der agonistischen Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor (DOB: K_i = 41 nM, DOI: K_i = 19 nM).[104,105] Sterisch anspruchsvollere, lipophile Reste in 4-Position wie ein Hexyl- (→ **39**, DOHx) oder ein Benzylrest (→ **40**, DOBz) steigern ebenfalls die 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität (DOHx: K_i = 2.5 nM, DOBz: K_i = 7.0 nM). Allerdings zeigen diese 4-substituierten 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)isopropylamine DOHx (**39**) und DOBz (**40**) im funktionellen *in vitro*-Testmodell an der thorakalen Aorta der Ratte[52,106] keine agonistische Wirkung (Gefäßkontraktion).[104] Statt dessen rufen beide Verbindungen eine Rechtsverschiebung und gleichzeitig eine Depression der Konzentrations-Wirkungs-Kurve von 5-HT hervor, so daß es sich bei **39** und **40** um potente 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten handelt – möglicherweise allosterischer Natur.[104] Im Gegensatz hierzu ist racemisches DOB (**35**) im gleichen *in vitro*-Testmodell ein potenter, voller Agonist und sein (*R*)-Enantiomer ist zweifach affiner als das Racemat.[104] Bei der Interaktion der chiralen Agonisten DOB (**35**) und DOI (**36**) an der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindestelle ist nur eine geringe stereochemische Differenzierung zu beobachten, mit jeweils dem (*R*)-Enantiomer als Eutomer.[107] Die eudismischen Quotienten liegen bei Werten von (*R*)/(*S*) = 2 : 1 bis 6 : 1.[105,108] DOB (**35**) und DOI (**36**) sind die beiden Prototyp-Agonisten aus der Substanzklasse der 4-substituierten Phenylalkylamine, wobei aus zahlreichen pharmakologischen Studien hervorgeht, daß es sich bei beiden Substanzen um partielle Agonisten an 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren handelt. Die agonistische Wirkung (intrinsische Aktivität) liegt bei DOB im Bereich von 60 – 100 % und bei DOI etwas geringer zwischen 50 % und 80 % des Maximaleffektes von 5-HT.[67,87,104,108] Die Beobachtung, daß 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten wie 5-HT, DOI oder DOB in Radioligand-Verdrängungsstudien mit [^{3}H]-DOB bzw. [^{125}I]-DOI markierter Bindestelle höhere Affinitäten aufweisen als in solchen mit [^{3}H]-Ketanserin markierten, läßt vermuten, daß 5-HT_{2A}-Rezeptoren in einem Gleichgewicht zweier unterschiedlicher Affinitätszustände (*high and low agonist affinity binding state*) vorliegen. Die Radioliganden [^{3}H]-DOB und [^{125}I]-DOI markieren demnach selektiv einen für Agonisten hochaffinen Bindungszustand der 5-HT_{2A}-Rezeptoren (*high-affinity binding state*).[109] Die in nanomolarer Konzentration an 5-HT_{2A}-Rezeptoren agonistisch wirkenden Phenylisopropylamine **35** – **38** zeigen in gleicher Konzentration auch am 5-HT_{2C}-Rezeptorsubtyp (partiell) agonistische Wirkung. Eine gewisse Selektivität dieser Substanzen sowie der antagonistisch wirkenden Analoga **39** und **40** innerhalb der 5-HT_2-Familie ist jedoch gegenüber 5-HT_{2B}-Rezeptoren zu erkennen. 1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)isopropylamin (**35**, DOB) und sein 4-Iod-Analogon **36** (DOI) zeigen an klonierten humanen 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2B}-Rezeptoren ein Selektivitätsverhältnis von 2A/2B = 50 : 1 *resp*. 29 : 1. Die Selektivitäten der antagonistisch wirkenden 4-Benzyl- und 4-Hexyl-Derivate **40** (DOBz) und **39** (DOHx) liegen signifikant höher bei Werten von 2A/2B = 88 : 1 *resp*. 300 : 1.[110]

Neben den Indolylalkylaminen (*e.g*. DMT (**9**), 5-OMe-DMT (**10**) und Psilocin (**13**), Abb. 1-3, S. 9) und den Ergolinen mit rigidisierter Indolylalkylamin-Partialstruktur (*e.g*. LSD (**21**), Abb. 1-6, S. 12) zählen auch die Phenylethyl- und Phenylisopropylamine zur Wirkstoffklasse der Halluzinogene. Das Prototyp-Halluzinogen aus der Phenylethylaminreihe ist das in der mexikanischen Kaktee Peyotl

(*Lophophora williamsii*) vorkommende 2-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)ethylamin (**43**, Mescalin, Abb. 1-8, S. 14). Eine verwandte synthetische Substanz ist das 4-Ethoxy-Analogon Escalin (**44**), das beim Menschen 6 – 8fach stärker halluzinogen wirken soll als Mescalin (**43**).[111] In [^{125}I]-DOI-Radioligand-Verdrängungsstudien wird für Escalin (**44**) eine 2.5fach höhere Affinität an geklonten h5-HT$_{2A}$-Rezeptoren beobachtet als für Mescalin (**43**) (K_i = 216 nM *vs*. 551 nM). Aus der gleichen Studie[112] geht hervor, daß **43** eine signifikant höhere Affinität an h5-HT$_{2C}$-Rezeptoren aufweist (K_i = 303 nM *vs*. 551 nM) und **44** nahezu äquipotent an beiden Rezeptorsubtypen bindet (K_i = 216 nM *vs*. 177 nM). Im funktionellen *in vitro*-Testmodell an der Rattenschwanzarterie zeigen beide Halluzinogene partiell agonistische Wirkung an 5-HT$_{2A}$-Rezeptoren mit einer intrinsischen Aktivität von 70 – 80 %, wobei auch hier das synthetische Escalin (**44**) eine höhere Affinität aufweist als sein natürlich vorkommendes Pendant Mescalin (**43**) (pEC$_{50}$ = 6.10 *vs*. 5.36).[113] Die prototypischen Halluzinogene aus der Reihe der Phenylisopropylamine – DOB (**35**) und das 4-Iod-Analogon DOI (**36**) – zeigen in [^{125}I]-DOI-Bindungsstudien an geklonten h5-HT$_{2A}$- Rezeptoren subnanomolare Affinität (K_i = 0.60 nM *resp*. 0.70 nM) und sind somit erheblich potenter als Mescalin und Escalin. Auch in funktionellen *in vitro*-Studien an der Rattenschwanzarterie liegen die Affinitäten von DOB und DOI am 5-HT$_{2A}$-Rezeptor um 2 – 3 Zehnerpotenzen höher als die von Mescalin und Escalin (pEC$_{50}$ = 7.99 *resp*. 8.13). Die kontraktilen Effekte liegen bei *ca*. 70 % des Maximaleffektes von 5-HT und sind mit denen von **43** und **44** vergleichbar (*vide* Tab. 3-11, S. 160)

Für eine Reihe von Phenylethyl- und Phenylisopropylaminen wurde eine hohe Korrelation der halluzinogenen Wirkung beim Menschen mit ihrer Affinität zu 5-HT$_{2A}$- und 5-HT$_{2C}$-Rezeptoren der Ratte festgestellt.[67,86e,87,114] Kürzlich konnte die Gruppe um *GLENNON* zeigen, daß auch die Affinität ausgewählter Phenylisopropylamine an humanen 5-HT$_{2B}$-Rezeptoren streng mit deren halluzinogenen Wirkung korreliert.[110] Obgleich diese Ergebnisse eine Beteiligung aller drei 5-HT$_2$-Rezeptorsubtypen am molekularen Mechanismus der halluzinogenen Effekte vermuten lassen, gibt es derzeit zwingende Beweise dafür, daß Verbindungen vom Phenylethyl- und Phenylisopropylamin-Typ ihre halluzinogene Wirkung hauptsächlich durch die direkte Stimulation zentraler, postsynaptischer 5-HT$_{2A}$-Rezeptoren vermitteln.[87,89b,115,116] So blockiert der von *ISMAIEL et al*.[117] entwickelte 5-HT$_2$-Rezeptorantagonist AMI-193 (**73**, *vide* Abb. 1-13, S. 24), der eine 2000fache Selektivität für 5-HT$_{2A}$- gegenüber 5-HT$_{2C}$- und eine 100fache Selektivität gegenüber 5-HT$_{2B}$-Rezeptoren[118] aufweist, in nanomolarer Konzentration (K_i = 2.0 nM) die halluzinogenähnlichen *in vivo*-Effekte von DOM (**37**) im *Drug Discrimination Assay* mit DOM-trainierten Ratten.[110] In einer ähnlichen Studie konnten *SCHREIBER et al*.[119] die halluzinogenähnlichen Effekte von DOI (**36**) bei Ratten mit Hilfe des selektiven 5-HT$_{2A}$-Rezeptorantagonisten MDL-100 907 (**71**, *vide* Abb. 1-12, S. 23) unterdrücken. MDL-100 907 bindet mehr als 200fach stärker an 5-HT$_{2A}$- als an 5-HT$_{2C}$-Rezeptoren.[110,116] Andererseits ist der selektive 5-HT$_{2C}$-Rezeptorantagonist SB-200 646 A[120] nicht in der Lage, die *in vivo*-Effekte von DOI zu blockieren, auch nicht in relativ hohen Konzentrationen, die üblicherweise 5-HT$_{2C}$-rezeptorvermittelte Effekte effektiv antagonisieren.[116] Auch das durch DOI induzierte – über 5-HT$_{2A}$-

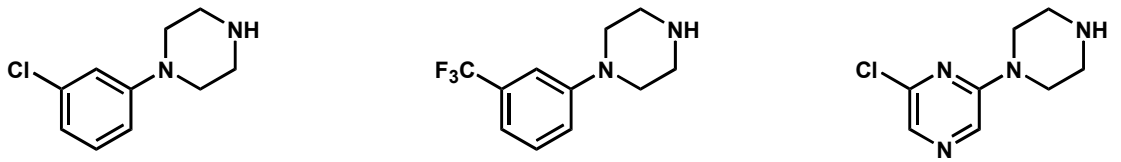
Rezeptoren vermittelte – Serotoninsyndrom (*head twitch*) bei Ratten konnte von *SCHREIBER et al.*[121] durch geringe Konzentrationen des selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten MDL-100 907 unterdrückt werden. Im Gegensatz hierzu gelingt es mit dem selektiven 5-HT_{2C}-Rezeptorantagonisten SB-200 646 A nicht, DOI-induziertes „Kopfzucken" (*head twich*) zu blockieren.[116] Der Metabolit des Antidepressivums Trazodon (**49**, *vide* Abb. 1-10, S. 19) – *meta*-Chlorphenylpiperazin (**45**, *m*CPP, *vide* Abb. 1-9, S. 18)[122] – wurde am Menschen untersucht und es gibt keinerlei Hinweise dafür, daß diese Substanz halluzinogene Effekte auslöst. *m*CPP bindet an allen drei Subtypen humaner 5-HT_2-Rezeptoren. Es zeigt eine 10fache Selektivität für 5-HT_{2C}- gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren, verhält sich jedoch als voller 5-HT_{2C}-[123], aber nur als partieller 5-HT_{2A}-Rezeptoragonist.[110,124,125] Schließlich zeigen die Standard-5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin und Pirenperon (**57** *resp*. **65**, *vide* Abb. 1-11, S. 21), die im *Drug Discrimination Assay* die halluzinogenähnlichen Effekte der Phenylisopropylamine (*e.g*. DOB, DOI) effektiv blockieren,[114] eine mehr als 1000fache Selektivität für 5-HT_{2A}- gegenüber 5-HT_{2B}-Rezeptoren.[32a,110] Unter Berücksichtigung all dieser Ergebnisse spricht nach derzeitigem Kenntnisstand sehr viel dafür, daß auf molekularer Ebene eine (partial)agonistische Interaktion an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der entscheidende – aber möglicherweise nicht ausreichende – Mechanismus ist, um halluzinogene Effekte auszulösen.

Im Unterschied zu Phenylethyl- *resp*. Phenylisopropylaminen stimulieren Tryptamin-Halluzinogene – incl. LSD (**21**) – neben 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren zusätzlich auch Rezeptoren der 5-ht_5-, 5-ht_6-, 5-HT_7- und 5-HT_1-Familie – insbesondere 5-HT_{1A}-Rezeptoren.[89b,115,116] Dies könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, daß Halluzinogene wie LSD (**21**), *N*,*N*-Dimethyltryptamin (**9**, DMT) oder Psilocybin (**12**) beim Menschen stark farbige, visuelle Halluzinationen auslösen, wohingegen Halluzinogene vom Phenylalkylamin-Typ mehr Effekte auf Stimmung und Emotion induzieren.[116]

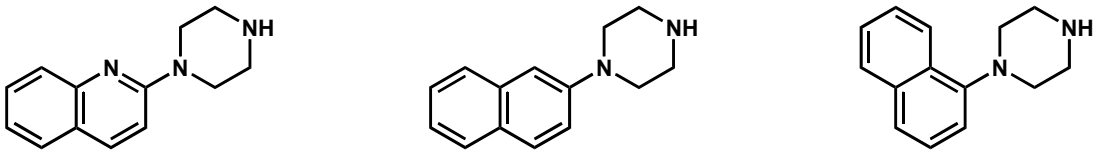
Die außergewöhnliche Wirkstärke von LSD im Vergleich zu anderen Halluzinogenen kann nicht allein durch seine hohe Affinität und Aktivität an 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}-, und 5-HT_{1A}-Rezeptoren erklärt werden.[116] Insbesondere die agonistische Aktivität an 5-HT_{1A}-Rezeptoren scheint nach derzeitigem Wissen 5-HT_{2A}-induzierte Effekte eher abzuschwächen als zu potenzieren. Dies geht aus Studien hervor, die belegen, daß 5-HT_{1A}-Agonisten in der Lage sind 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelte Effekte funktionell zu antagonisieren.[121,126] Hinzu kommt, daß Verbindungen vom Tryptamin-Typ wie z.B. *N*,*N*-Dimethyltryptamin (**9**, DMT) oder Psilocin (**13**) allgemein mit LSD vergleichbare 5-HT_2- und 5-HT_{1A}-Rezeptoraffinitäten und Wirkqualitäten besitzen, aber dennoch erheblich weniger potente Halluzinogene beim Menschen darstellen.[116] Statt dessen wird die hohe Affinität von LSD an D_2-Rezeptoren als eine mögliche potenzierende Interaktion angenommen, um seine hohe halluzinogene Potenz zu erklären. Darüber hinaus sind möglicherweise synergistische Effekte, die aus dem Zusammenspiel der zahlreichen Interaktionen von LSD an den verschiedenen Rezeptoren resultieren, ausschlaggebend für die außergewöhnlich starke und qualitativ einzigartige halluzinogene Wirkung dieser Verbindung.[116]

1.3.4 Piperazine

Die strukturell einfacheren *N*-Arylpiperazine wie *meta*-Chlorphenylpiperazin (**45**, *m*CPP), sein Trifluormethyl-Analogon **46** (TFMPP) und Quipazin (**48**) besitzen nur moderate Affinitäten an Rezeptoren der 5-HT_2-Familie. Alle drei Verbindungen zeigen in Bindungsstudien mit [^{125}I]-DOI *resp*. [^{3}H]-DOB-markierten 5-HT_{2A}-Rezeptoren höhere Affinitäten als an [^{3}H]-Ketanserin-markierten 5-HT_{2A}-Rezeptoren (pK_i = 7.68 – 7.79 *vs*. 6.02 – 6.79).[32a] *m*CPP (**45**) und TFMPP (**46**) sind partielle Agonisten an 5-HT_{2A}- und volle Agonisten an 5-HT_{2C}-Rezeptoren, wohingegen MK-212 (**47**) und Quipazin (**48**) eine vollagonistische Wirkung an beiden Rezeptorsubpopulationen zeigen.[67,127]



***m*CPP** (**45**) **TFMPP** (**46**) **MK-212** (**47**)

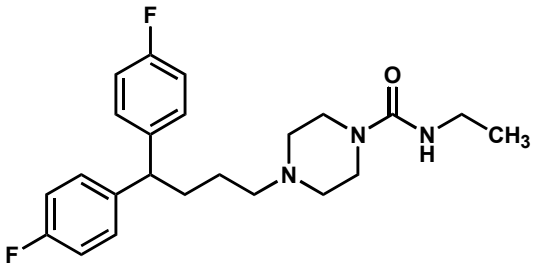


Quipazin (**48**) **2-NP** (**49**) **1-NP** (**50**)

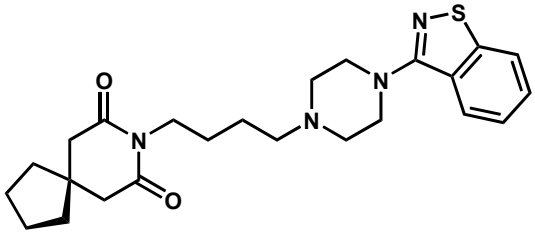
Abb. 1-9. Nichtselektive 5-HT_{2A}-Rezeptor(partial)agonisten aus der Substanzklasse der *N*-Arylpiperazine.

Neben ihrer (partial)agonistischen Wirkung an 5-HT_2-Rezeptoren besitzen die *N*-Arylpiperazine **45** – **47** ebenfalls (partial)agonistische Wirkung an Rezeptoren der 5-HT_1-Familie – mit geringfügig höheren Affinitäten.[98] In Radioligand-Verdrängungsstudien mit [^{3}H]-DOB markierten 5-HT_{2A}- und [^{3}H]-5-HT markierten 5-HT_1-Rezeptoren zeigt Quipazin (**48**) eine 14fache Selektivität gegenüber 5-HT_{2A}-Rezeptoren.[98] [^{3}H]-Ketanserin-Bindungsdaten lassen dagegen keine Selektivität von Quipazin (**48**) gegenüber 5-HT_{2A}- bzw. 5-HT_1-Rezeptoren erkennen. Die Substitution des Chinolinstickstoffatoms in **48** durch ein Kohlenstoffatom ($\rightarrow$ **49**, 2-Naphthylpiperazin, 2-NP) hat keinen nennenswerten Einfluß auf die Affinität an 5-HT_1-Rezeptoren, erhöht jedoch die Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren um das Dreifache (K_i = 70 nM *vs*. 230 nM).[98,128] Das 1-Naphtyl-Analogon 1-NP (**50**) besitzt dagegen vergleichsweise hohe Affinitäten sowohl an 5-HT_1- als auch an 5-HT_{2A}-Rezeptoren (K_i = 5.0 nM *resp*. 18 nM).[128] Aus diesen Ergebnissen ist ersichtlich, daß es sich bei den in Abb. 1-9 dargestellten *N*-Arylpiperazinen **45** – **50** um nichtselektive Serotonin-Rezeptorliganden handelt, die moderate Affinitäten zu verschiedenen Subtypen der 5-HT_1- und der 5-HT_2-Rezeptorfamilie aufweisen.

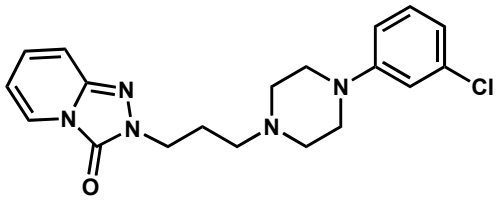
Die beiden Piperazine Amperozid (**51**) und Tiospiron (**52**) wirken an 5-HT_{2A}-Rezeptoren antagonistisch (pK_i = 7.9 *resp*. 10.2), mit einer 100 – 160fachen Selektivität gegenüber 5-HT_{2C}-Rezeptoren (pK_i = 5.9 *resp*. 8.0)[129] Zusätzlich werden für beide Substanzen moderate bis hohe Affinitäten an 5-ht_6-, 5-HT_7-, D_2- und D_4-Rezeptoren beobachtet. Im Tierversuch zeigen sowohl Amperozid (**51**) als auch Tiospiron (**52**) atypische antipsychotische Wirkung. Amperozid (**51**) besitzt nur geringe Affinität zu D_2-Rezeptoren (pK_i = 6.3) und zeigt ein – als Kriterium für den atypischen Charakter von Neuroleptika diskutiertes – 5-HT_{2A}/D_2-Affinitätsverhältnis von 40 : 1. Tiospiron (**52**) bindet außer an 5-HT_{2A}-Rezeptoren auch mit hoher Affinität an D_2-Rezeptoren (pK_i = 9.3), woraus im Vergleich zu **51** ein geringeres 5-HT_{2A}/D_2-Verhältnis von 8 : 1 resultiert. Aufgrund auftretender Nebenwirkungen und/oder fehlender Wirksamkeit sind jedoch beide Substanzen als atypische Neuroleptika klinisch nicht relevant.[129]



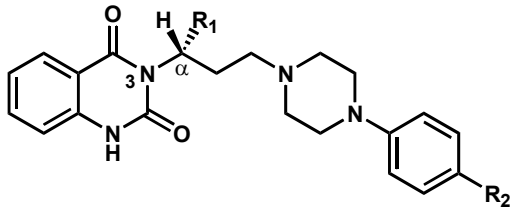
Amperozid (**51**)



Tiospiron (**52**)



Trazodon (**53**)



Pelanserin (R_1 = H, R_2 = H) (**54**)
(**TR-2515**)
F-Pelanserin (R_1 = H, R_2 = F) (**55**)
α**-Me-F-Pelanserin** (R_1 = CH_3, R_2 = F) (**56**)

Abb. 1-10. 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten mit Piperazin-Partialstruktur. Beim antidepressiv wirkenden Trazodon (**53**) wurde auch eine partialagonistische Wirkung an 5-HT_{2A}-Rezeptoren beobachtet.

Trazodon (**53**)[130] – eine Substanz mit antidepressiver Wirkung – zeigt in Bindungsstudien mit dem hochselektiven 5-HT_{2A}-Antagonisten [^{3}H]-Spiperon hohe Affinität an zentralen 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Maus.[131] Die effektive Blockade des mittels 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten induzierten Serotoninsyndroms (*head twich*) deutet auf eine antagonistische Wirkung dieser Substanz hin,[131b] allerdings gibt es auch Hinweise dafür, daß es sich bei **53** um einen potenten 5-HT_{2A}-Partialagonisten handelt.[129,132] Außer an 5-HT_{2A}-Rezeptoren (IC_{50} = 17 nM) bindet **53** an α_1-Adrenozeptoren (IC_{50} = 28 nM) und mit etwas geringerer Affinität auch an den α_2-Subtyp.[130,133] In hohen Konzentrationen inhibiert Trazodon (**53**) die Wiederaufnahme von Serotonin in die Synaptosomen des Rattenhirns

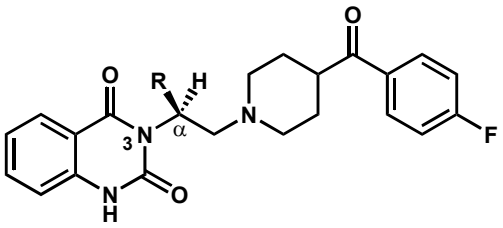
und in die Blutplättchen der Ratte.[130] Einen Zusammenhang zwischen der antidepressiven Wirkung dieser Substanz und ihrer Aktivität an zentralen 5-HT_{2A}-Rezeptoren gilt als sehr wahrscheinlich.[129] Kontrovers diskutiert wird die Frage nach der Relevanz des Metaboliten *m*CPP (**45**, Abb. 1-9, S. 18) – einem zentral wirksamen 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptor(partial)agonisten – bei der therapeutischen Wirkung von Trazodon (**53**).[134]

Ein weiterer Vertreter aus der Substanzklasse der Piperazine, mit hoher Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren, ist das schon seit 1965 bekannte Pelanserin (**54**, Abb. 1-10, S. 19).[135] Pelanserin (**54**) wurde zunächst als α_1-Blocker mit antihypertensiven Eigenschaften klassifiziert, ehe es in späteren pharmakologischen Studien als potenter 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonist identifiziert wurde.[136,137] *ELZ* konnte die Affinität von **54** (pA_2 = 9.15) durch Einführen eines *para*-Fluor-Substituenten auf pA_2 = 9.74 für F-Pelanserin (**55**) steigern. Gleichzeitig verfügt das *p*-Fluor-Analogon **55** über eine etwas geringere Affinität an α_1-Adrenozeptoren als das unsubstituierte Pelanserin, so daß das Selektivitätsverhältnis 5-HT_{2A}/α_1 um das Zehnfache auf > 90 : 1 erhöht werden konnte.[138] Eine weitere Steigerung der Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie um eine Zehnerpotenz auf pA_2 = 10.73 gelang *KLÄß* durch die Einführung einer zum 2,4(1*H*,3*H*)Chinazolindionstickstoff (*N*-3) α-ständigen Methylverzweigung in der Seitenkette $\rightarrow$ (*R*)-α-Methyl-4-fluorpelanserin (**56**).[139] Die Stereoselektion der beiden Enantiomere von **56** an der 5-HT_{2A}-Rezeptorbindungsstelle ist moderat und beträgt (*R*)/(*S*) = 47 : 1. Mit einem pA_2–Wert von 10.73 stellt **56** einen der derzeit potentesten 5-HT_{2A}-Antagonisten dar. Mit einem entsprechenden Selektivitätsprofil innerhalb der 5-HT-Rezeptorfamilie und gegenüber anderen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren – was bei einer so hohen Affinität als wahrscheinlich einzustufen ist – wäre diese Substanz ein attraktiver Kandidat für einen zukünftigen Radio- oder PET-Liganden.

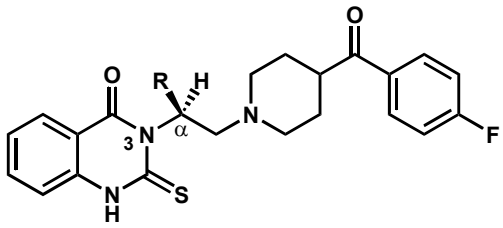
1.3.5 *N*-Alkylpiperidine

Die vielleicht wichtigste Substanzklasse der 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden besteht aus Verbindungen, die strukturell einen mehr oder weniger hohen Verwandtschaftsgrad zum klassischen 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin (**57**, Abb. 1-11, S. 21) aufweisen. Bedingt durch das Strukturmerkmal, das allen gemein ist – die Alkylpiperidin-Partialstruktur – werden diese 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden als Piperidine klassifiziert.[98] Generell handelt es sich bei den im folgenden diskutierten Verbindungen um 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten, die eine gewisse Selektivität für die 5-HT_2-Rezeptorfamilie im Vergleich zu den übrigen 5-HT-Populationen aufweisen. Der Prototyp innerhalb der Substanzklasse der *N*-Alkylpiperidine ist zweifelsohne Ketanserin (**57**),[140,141] das sowohl in Radioligand-Verdrängungsstudien (pK_i = 9.00)[32a] als auch im funktionellen *in vitro*-Testmodell an der Rattenschwanzarterie (pA_2 = 9.55)[138] hohe Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweist. Innerhalb der 5-HT_2-Rezeptorfamilie zeigt Ketanserin (**57**) moderate Selektivität gegenüber 5-HT_{2C}- (15 – 80fach) und hohe Selektivität gegenüber 5-HT_{2B}-Rezeptoren (500 – 1000fach).[32a,142] Die Affinitäten zu den

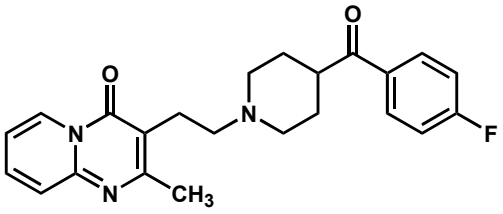
übrigen 5-HT-Rezeptoren (*e.g.* 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_7) sowie zu Rezeptoren der D_2-Familie liegen um etwa 2 – 3 Größenordnungen niedriger.[18] Vergleichsweise hoch sind dagegen die Affinitäten an Histamin-H_1- und α_1-Rezeptoren mit pA_2-Werten von 8.85 *resp*. 8.09.[138] Insbesondere die hohe antagonistische Wirkung an α_1-Adrenozeptoren in Kombination mit der Blockierung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren soll für die antihypertensive Wirkung von Ketanserin verantwortlich sein.[143] In Tritium-markierter Form findet Ketanserin weitverbreitete Anwendung als Radioligand in Bindungsstudien.



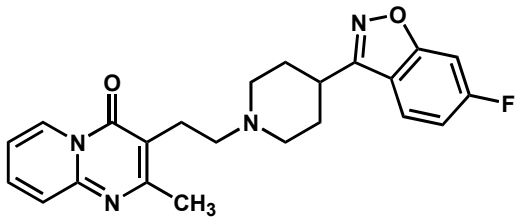
Ketanserin (R = H) (**57**)
(*S*)-α-Methyl-Ketanserin (R = Me) (**58**)
(*S*)-α-Ethyl-Ketanserin (R = Et) (**59**)
(*S*)-α-*i*-Propyl-Ketanserin (R = *i*-Pr) (**60**)



Altanserin (R = H) (**61**)
(*S*)-α-Methyl-Altanserin (R = Me) (**62**)
(*S*)-α-Ethyl-Altanserin (R = Et) (**63**)
(*S*)-α-*i*-Propyl-Altanserin (R = *i*-Pr) (**64**)



Pirenperon (**65**)



Risperidon (**66**)

Abb. 1-11. Der klassische 5-HT_{2A}-Antagonist Ketanserin (**57**) und strukturell eng verwandte Wirkstoffe.

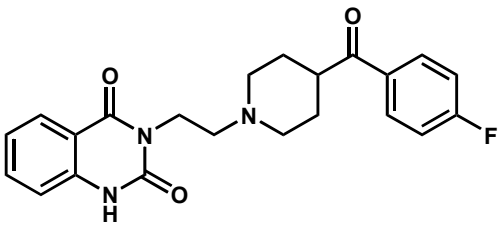
Die erstmals von *ELZ* synthetisierten – in α-Position zu *N*-3 alkylierten – chiralen Ketanserin-Derivate **58** und **59** interagieren *in vitro* mit einer beachtlichen Stereoselektivität von (*S*)/(*R*) = 437 *resp*. 339 mit vaskulären 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie. Die Eutomere **(*S*)-58** und **(*S*)-59** zeigen jeweils in subnanomolaren Konzentrationen (pA_2 = 10.29 *resp*. 10.09) eine ausgeprägte Rechtsverschiebung und gleichzeitige Depression der Konzentrations-Wirkungs-Kurve von 5-HT, was auf ein komplexes nichtkompetitives Verhalten hindeutet. Im Gegensatz dazu erweisen sich die Distomere **(*R*)-58** und **(*R*)-59** als kompetitive Antagonisten mittlerer Wirkstärke.[144] Die Affinität der Eutomere **(*S*)-58** und **(*S*)-59** zu H_1- und α_1-Rezeptoren ist deutlich geringer als die des achiralen Ketanserin (**57**), so daß eine um mehr als zwei Zehnerpotenzen verbesserte Selektivität gegenüber diesen Rezeptoren resultiert. Das von *KLÄß* synthetisierte, ebenfalls in subnanomolarer Konzentration (pA_2 = 10.16) wirkende (*S*)-α-Isopropyl-Ketanserin (**60**) zählt mit einem eudismischen Verhältnis von (*S*)/(*R*) = 1070 zu den derzeit stereoselektivsten 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden.[139]

Strukturell sehr eng verwandt mit Ketanserin (**57**) sind das Thio-Analogon Altanserin (**61**) und das antipsychotisch wirkende Pirenperon (**65**), die beide vergleichbar hohe Affinitäten zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweisen (Abb. 1-11).[140,141] Altanserin (**61**) besitzt gegenüber Ketanserin (**57**) eine im funktionellen Testmodell an der Rattenschwanzarterie leicht erhöhte Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren (pA_2 = 10.00 *vs*. 9.55)[145,63] und wird in ^{18}F-markierter Form als selektiver 5-HT_{2A}-Ligand in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt.[146] Die Einführung einer α-Alkylverzweigung führt auch im Fall der Altanserin-Derivate **62** – **64** zu einer höheren Affinität der (*S*)-konfigurierten Eutomere an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie im Vergleich zur achiralen Leitverbindung **61**.[139] Die *per se* hohe antagonistische Wirkung von Altanserin (**61**) kann durch die Einführung einer α-Methylgruppe ($\rightarrow$ **62**) nochmals um eine Zehnerpotenz gesteigert werden. Verbindung **62** stellt mit einem pA_2-Wert von 11.13 den zur Zeit potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten dar. Die extrem hohe Bindungsaffinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein geht allerdings auf Kosten einer deutlich geringeren Stereoselektivität der Enantiomere **(*S*)-** und **(*R*)-62** im Vergleich zu den Ethyl- und Propyl-verzweigten Altanserin-Derivaten **63** *resp*. **64** – (*S*)/(*R*) = 24 *vs*. 347 *resp*. 676.

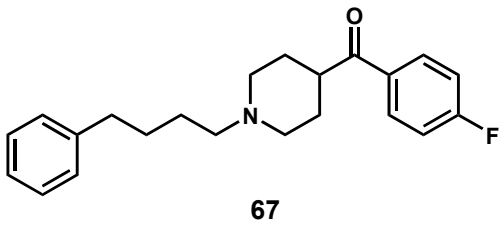
Pirenperon (**65**, Abb. 1-11, S. 21) besitzt ein mit Ketanserin (**57**) vergleichbares Affinitätsprofil an Rezeptoren der 5-HT_2- und 5-HT_1-Familie, weist jedoch eine höhere Affinität an D_2-Rezeptoren auf.[32a,67,98] Der Ersatz der *para*-Fluorbenzoyl-Partialstruktur im Pirenperon (**65**) durch eine 6-Fluorbenzo[*d*]isoxazolstruktur führt zum Risperidon (**66**), das eine im Vergleich zu **65** geringere D_2-Affinität aufweist und somit ein für atypische Neuroleptika charakteristisches 5-HT_{2A}/D_2-Affinitätsverhältnis (6 : 1) besitzt.[147]

Systematische Struktur-Wirkungsuntersuchungen der Gruppe um *GLENNON*[148] haben gezeigt, daß die Substitution der 3-Ethyl-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Partialstruktur – der linken Molekülhälfte im Ketanserin (**57**) – durch einen strukturell stark vereinfachten Phenylbutylrest ($\rightarrow$ **67**, Abb. 1-12, S. 23) keinen nennenswerten Affinitätsverlust am 5-HT_{2A}-Rezeptor zur Folge hat (K_i = 5.3 nM *vs*. 3.5 nM). Aus einer weiteren Studie der gleichen Gruppe ging hervor, daß die Bedeutung der Carbonyl-Funktion des Benzoyl-Strukturareals für die 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität entscheidend von der Länge der Arylalkylseitenkette am Piperidinstickstoff abhängt.[149] So bewirkt die Reduktion der Benzoylgruppe im Phenylethyl-Derivat **68** (K_i = 9.6 nM) zum Alkohol **70** eine vierfache Affinitätssteigerung (K_i = 2.5 nM), wohingegen vom kettenlängeren Phenylbutyl-Derivat **67** zum reduzierten Analogon **69** eine *ca*. 25fache Verringerung der Affinität zu beobachten ist (K_i = 126 nM *vs*. 5.3 nM). Die Weiterentwicklung des selektiven 5-HT_{2A}-Antagonisten **70** (MDL-11939) führte schließlich zur optimierten Struktur MDL-100 907 (**71**), einem potenten 5-HT_{2A}-Antagonisten (K_i = 0.34 – 1.5 nM) mit hoher Selektivität (100 – 300fach) gegenüber 5-HT_{2C}-, den restlichen 5-HT-Rezeptorsubtypen und gegenüber anderen G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (*e.g*. α_1, α_2, β, $D_{1\text{-}5}$, H_1, M_2, M_3).[67,147] Trotz vielversprechender präklinischer Studien[147] und einer nachgewiesenen hohen Besetzungsdichte an 5-HT_{2A}-Rezeptoren[147,150] in verschiedenen Gehirnarealen schizophreniekranker Patienten, konnten in großangelegten klinischen Studien keine signifikanten Effekte von **71** beobachtet werden.[151]

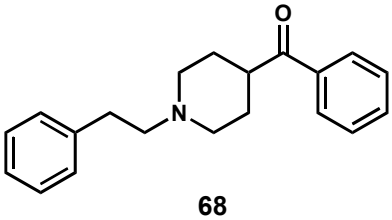
Als hochaffiner, selektiver 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonist spielt MDL-100 907 jedoch eine wichtige Rolle als [^{3}H]-markierter Radioligand[152] und als [^{11}C]-PET-Ligand.[153]



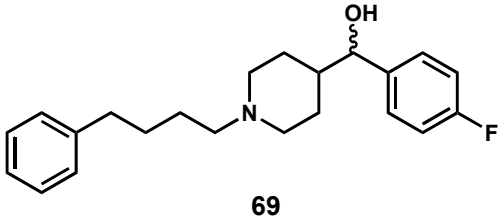
Ketanserin (**57**)



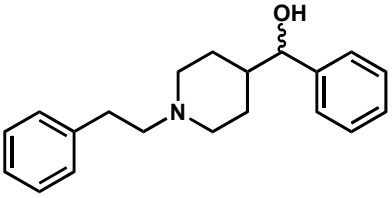
67



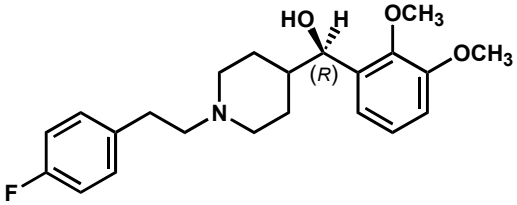
68



69



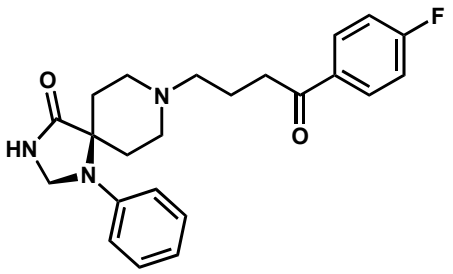
MDL-11939 (**70**)



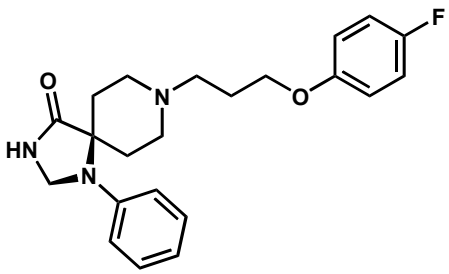
MDL-100907 (**71**)

Abb. 1-12. Vom Ketanserin (**57**) abgeleitete *N*-ω-Phenylalkylpiperidin-Derivate **67** – **70**. Die Optimierung der Struktur **70** führte zum hochaffinen, selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten MDL-100 907 (**71**).

Das Neuroleptikum Spiperon (**72**, Abb. 1-13, S. 24) bindet mit hoher Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren (K_i = 0.5 – 1.0 nM) und besitzt eine ausgeprägte Selektivität gegenüber 5-HT_{2C}- und 5-HT_{2B}-Rezeptoren.[32a,117] Im *Drug Discrimination Assay* zeigt Spiperon störende Effekte auf das Verhalten der Ratten und ist aus diesem Grund – trotz seiner hohen Selektivität – als potenter 5-HT_{2A}-Antagonist für diesen Assay nicht geeignet.[117] Auf der Suche nach einem geeigneten selektiven 5-HT_{2A}-Antagonisten entwickelten *ISMAIEL et al*. das strukturell sehr ähnliche AMI-193 (**73**).[118] Diese Verbindung zeigt in Bindungsstudien ebenfalls hohe Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren (K_i = 2.0 nM) und eine mehr als 2000fache Selektivität gegenüber 5-HT_{2C}- und 100fache Selektivität gegenüber 5-HT_{2B}-Rezeptoren.[117,118] Im *Drug Discrimination Assay* antagonisiert AMI-193 effektiv die DOM-induzierten halluzinogenähnlichen Effekte bei Ratten, was auf eine direkte Stimulation zentraler 5-HT_{2A}- und nicht 5-HT_{2C}-Rezeptoren hindeutet.[110,117]



Spiperon (**72**)

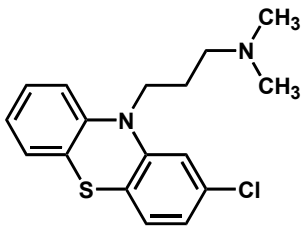


AMI-193 (**73**)

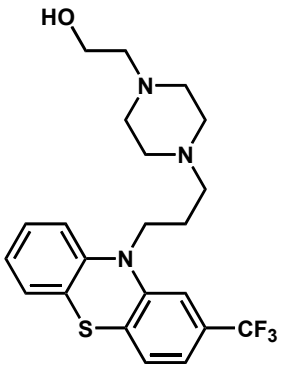
Abb. 1-13. Spiperon (**72**) und der davon abgeleitete potente, hochselektive 5-HT_{2A}-Antagonist AMI-193 (**73**).

1.3.6 Tri- und tetracyclische Verbindungen

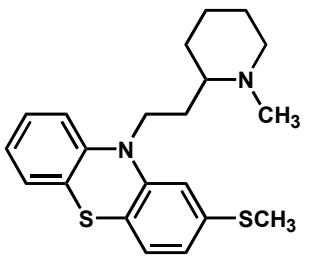
Zu den tricyclischen Verbindungen, die mit hoher Affinität an 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren binden, gehören neben vielen anderen auch die in Abb. 1-14 dargestellten klassischen Neuroleptika Chlorpromazin (**74**), Fluphenazin (**75**) und Thioridazin (**76**).[154] Das Rezeptorbindungsprofil dieser Substanzen zeichnet sich vor allem durch vergleichbar hohe Affinitäten an 5-HT_{2A}- und D_2-Rezeptoren aus. Chlorpromazin (5-HT_{2A}: pK_i = 8.7, D_2: pK_i = 8.5) und Thioridazin (5-HT_{2A}: pK_i = 8.2, D_2: pK_i = 8.1) binden mit nahezu gleicher Affinität an beiden genannten Rezeptoren; Fluphenazin besitzt eine etwas höhere Affinität an D_2- im Vergleich zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren (pK_i = 9.2 *vs*. 8.6).[155] Die klassischen Neuroleptika (*e.g*. **74** – **76**) sind hauptsächlich bei der Behandlung der *positiven* Symptome (Halluzinationen, Wahnvorstellungen, motorische Störungen) schizophreniekranker Patienten effektiv und zeigen nur einen geringen oder keinen Einfluß auf die *negativen* Symptome der Erkrankung (Apathie, emotionaler Rückzug, Affektverflachung). Ein weiterer Nachteil dieser Verbindungen bei längerer Verabreichung ist das Auftreten extrapyramidal-motorischer Symptome (EPS), ähnlich denen der Parkinson'schen-Erkrankung.



Chlorpromazin (**74**)



Fluphenazin (**75**)



Thioridazin (**76**)

Abb. 1-14. Klassische, tricyclische Neuroleptika mit vergleichbarer Affinität zu 5-$HT_{2A/C}$- und D_2-Rezeptoren.

Clozapin (**77**, Abb. 1-15) – der in den 1960er Jahren in die Therapie eingeführte Prototyp der atypischen Neuroleptika – zeichnet sich dadurch aus, daß es bei *ca*. 30 % der Patienten auch dann noch wirkt, wenn mit klassischen Neuroleptika kein ausreichender Effekt zu erzielen ist, und allenfalls nur noch sehr geringe extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen (EPS) hervorruft.[151] Als Ursache für die Verringerung der EPS wird die – in PET-Studien nachgewiesene – überwiegende Blockierung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren im Vergleich zu D_2-Rezeptoren angenommen.[129] Dem unlimitierten Einsatz von Clozapin steht seine Hauptnebenwirkung – die Agranulozytose – entgegen, die jedoch bei einer Reihe von Weiterentwicklungen, wie Olanzapin (**78**), JL-13 (**79**), Quetiapin (**80**) und Zotepin (**81**), keine Rolle zu spielen scheinen.

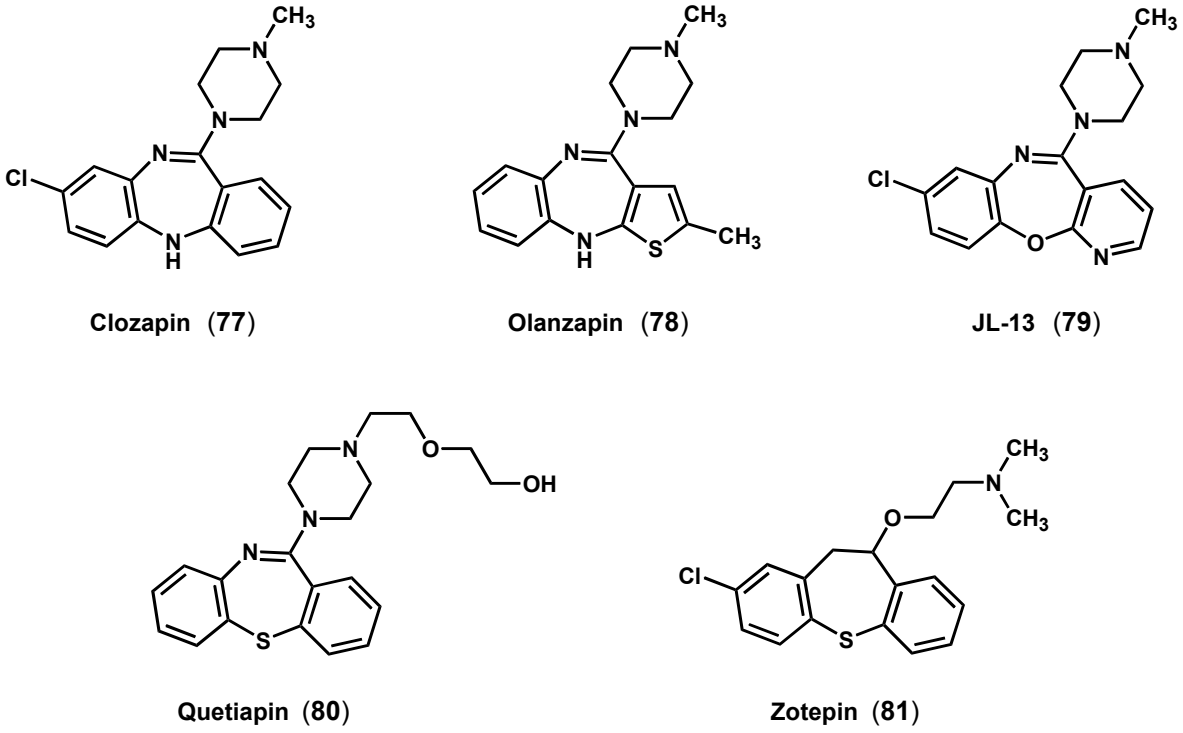


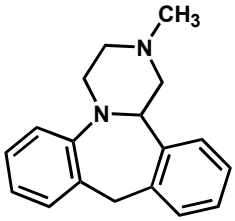
Abb. 1-15. Atypische Neuroleptika vom Clozapin-Typ, die höhere Affinität zu 5-HT_{2A}- als zu D_2-Rezeptoren aufweisen.

Als Nachteil dieser Substanzen erweist sich die infolge ihres 5-HT_{2C}-Antagonismus verursachte Gewichtszunahme, die wie im Falle von Olanzapin 3 – 4 kg in wenigen Wochen betragen kann.[156]

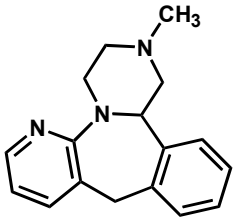
Atypische Neuroleptika besitzen alle eine hohe antagonistische Aktivität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren und weisen höhere 5-HT_{2A}/D_2-Affinitätsverhältnisse auf als klassische Neuroleptika.[155] Die Blockierung der 5-HT_{2A}-Rezeptoren bewirkt vor allem eine Minderung der *negativen* Symptome bei Schizophrenie-Patienten. Nach *MELTZER et al*. ist das 5-HT_{2A}/D_2-Affinitätsverhältnis ($\geq$ 1.12, bezogen auf pK_i-Werte) das entscheidende Kriterium für den atypischen Charakter eines Neuroleptikums.[155] Das Rezeptorbindungsprofil von Clozapin (**77**) und den anderen tricyclischen, atypischen Neuroleptika **78** – **81** ist außerordentlich komplex und in allen Einzelheiten noch nicht verstanden. Viele dieser Verbindungen zeigen neben ihrer antagonistischen Wirkung an 5-HT_{2A}- und D_2-Rezeptoren auch

moderate bis hohe *in vitro*-Affinitäten an den verschiedensten Neurotransmitter-Rezeptoren (5-HT_{2C}, 5-ht_6, 5-HT_7, D_3, D_4). Die kombinierte Blockade von 5-HT_{2A}- und D_2-Rezeptoren in einem bestimmten Verhältnis ist nach derzeitigem Stand des Wissens die Voraussetzung für die klinische Effizienz eines atypischen Neuroleptikums.[129] Inwieweit neue Ansätze wie z.B. die Blockade der bislang noch wenig erforschten 5-ht_5-, 5-ht_6- und 5-HT_7-Rezeptoren den Weg zu neuen Therapiemöglichkeiten eröffnen, wird noch eines größeren Forschungsaufwandes bedürfen.

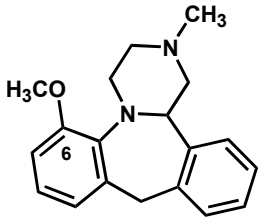
Strukturell sehr eng verwandt mit den tricyclischen Neuroleptika vom Clozapin-Typ sind die in der Therapie befindlichen Antidepressiva Mianserin (**82**) und Mirtazapin (**83**), die beide eine tetracyclische Grundstruktur besitzen, in die eine *N*-Arylpiperazin-Partialstruktur inkorporiert ist (Abb. 1-16). Der Wirkmechanismus dieser zwei Antidepressiva scheint – trotz sehr ähnlicher Struktur – unterschiedlich zu sein. Das pharmakologische Profil von Mianserin ist charakterisiert durch die antagonistischen Effekte an 5-$HT_{2A/C}$- (K_i = 1.5 nM), 5-HT_3- (K_i = 70 nM), Histamin-H_1- (K_i = 4.2 nM) und α_1-Rezeptoren (K_i = 28 nM) sowie durch inhibitorische Effekte am Transporter-Protein (*carrier*) zur Noradrenalin(NA)-Wiederaufname (K_i = 22 nM).[157] Die Blockierung der 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren und des NA-*carriers* ist hierbei dem (+)-Enantiomer zuzuschreiben, wohingegen (−)-**82** für die 5-HT_3-Rezeptorblockade verantwortlich ist.[158]



Mianserin (**82**)



Mirtazapin (**83**)



84

Abb. 1-16. Die in der Therapie befindlichen tetracyclischen Antidepressiva Mianserin (**82**) und Mirtazapin (**83**) und ein von *WIKSTRÖM et al*. [Lit.157] neu entwickeltes Derivat mit ebenfalls hoher *in vitro*-Affinität an 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren jedoch ohne antagonistische Wirkung an 5-HT_3-Rezeptoren.

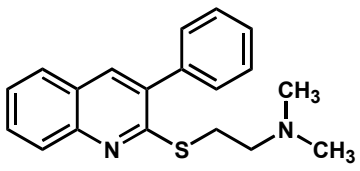
Das pharmakologische Profil von Mirtazapin (**83**) wird bestimmt durch die antagonistische Wirkung an 5-$HT_{2A/C}$- (K_i = 2.0 nM *resp*. 5.5 nM), 5-HT_3-, H_1- (K_i = 5.1 nM) und α_2-Adrenozeptoren. Es wird angenommen, daß die Erhöhung des NA- und 5-HT-Spiegels im Hippocampus (Ratte) nach der Verabreichung von **83** vor allem auf der Blockierung der α_2-Adrenozeptoren beruht.[159] Die antagonistischen Effekte an α_2-Autorezeptoren und 5-$HT_{2A/C}$-Rezeptoren werden vorwiegend durch das (+)-Enantiomer von **83** bestimmt, dagegen ist für die Blockade der 5-HT_3-Rezeptoren sowie der an den serotonergen Nervenendigungen lokalisierten α_2-Heterorezeptoren das (−)-Enantiomer verantwortlich.[160] Die Effektivität von Mianserin und Mirtazapin als Antidepressiva läßt vermuten, daß die

kombinierte Blockade von 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren eine wichtige Rolle bei der Wirkung vieler tri- und tetracyclischer Antidepressiva einnimmt.[67]

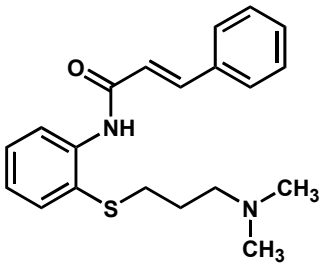
WIKSTRÖM und Mitarbeiter beschrieben jüngst das in 6-Position methoxylierte Mianserin-Derivat **84**, das in Bindungsstudien – ähnlich wie Mianserin und Mirtazapin – eine hohe Affinität sowohl an 5-HT_{2A}- als auch an 5-HT_{2C}-Rezeptoren zeigt (K_i = 0.70 nM *resp*. 0.21 nM), im Gegensatz zu diesen jedoch keine nennenswerte Affinität an 5-HT_3-Rezeptoren (K_i > 2900 nM) und an NA-*carriern* zur Wiederaufnahme von Noradrenalin (K_i = 1780 nM) aufweist. *In vivo* erhöht **84** den NA- und 5-HT-Spiegel in gleichem Maße wie das unsubstituierte Mianserin (**82**). Ob **84** jedoch tatsächlich eine antidepressive Wirkung aufweist, muß erst in weiteren *in vivo*-Studien überprüft werden.[157]

1.3.7 Sonstige Verbindungen

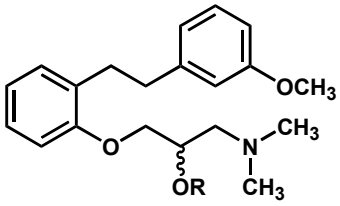
Die in Abb. 1-17 dargestellten Verbindungen sind strukturell schwer einzuordnen und keiner der oben aufgeführten Substanzklassen zuzuordnen. Beim 3-Phenylchinolin ICI-169 369 (**85**) handelt es sich um einen potenten, kompetitiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten (K_i = 17.9 nM),[161] der über eine gute Selektivität gegenüber anderen Neurotransmitter-Rezeptoren (*e.g.* α_1, α_2, β_1, β_2, D_2, H_1, H_2 und M_1) verfügt.[161] *KAUMANN* und *FRENKEN* diente **85** als pharmakologisches Werkzeug bei der Etablierung ihres allosterischen Modells für den vaskulären 5-HT_{2A}-Rezeptor, nachdem das 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein in einem Zustand hoher Affinität und einem niedriger Affinität für Serotonin vorliegen kann, die über die Modulation der allosterischen Bindungsstelle ineinander überführbar sind.[162]



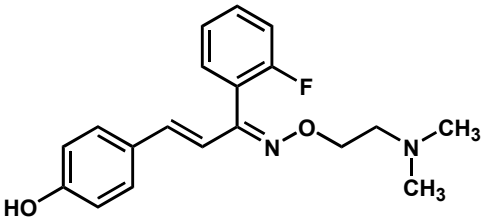
ICI-169369 (**85**)



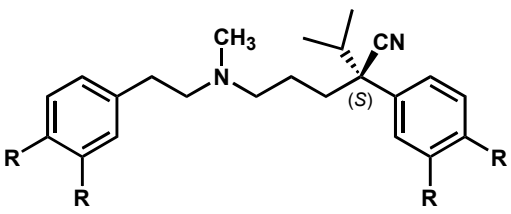
Cinanserin (**86**)



Sarpogrelat (**87**)
R = $CO(CH_2)_2COOH$
Metabolit (**88**) R = H



SR-46349 (**89**)



Emopamil (R = H) (**90**)
Verapamil (R = OCH_3) (**91**)

Abb. 1-17. 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten, die keiner der vorherigen Substanzklassen zugeordnet werden können.

Eine gewisse strukturelle Ähnlichkeit untereinander besitzen Cinanserin (**86**), Sarpogrelat (**87**) und der Oximether SR-46349 (**89**), die alle eine „trianguläre“ Anordnung zweier Phenylringe und eines dimethylierten basischen Stickstoffatoms gemeinsam haben. Cinanserin (**86**) weist in Bindungsstudien hohe Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor auf (pK_i = 8.15) – bei geringer Selektivität gegenüber dem 5-HT_{2C}- (pK_i = 7.14) und guter Selektivität gegenüber dem 5-HT_{2B}-Subtyp (pK_i = 5.78).[32a]

Sarpogrelat (**87**, MCI-9042) verfügt über eine moderate Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren (IC_{50} = 150 nM), zeichnet sich jedoch unter einer Vielzahl strukturell ähnlicher ω-[(Phenylalkyl)phenoxy]-alkylaminen durch eine hohe Selektivität gegenüber D_2-Rezeptoren aus (IC_{50} > 5000 nM). Da das 5-HT_{2A}- im Gegensatz zum D_2-Rezeptorprotein eine Variation der Kettenlänge zwischen beiden Phenylringen sowie eine Veränderung in der Stickstoff-tragenden Seitenkette toleriert, ist es innerhalb dieser Serie von Substanzen möglich, sowohl 5-HT_{2A}-selektive als auch kombinierte 5-HT_{2A}/D_2 Liganden zu erhalten.[163] Sarpogrelat wurde ursprünglich als Thrombozyten-Aggregationshemmer entwickelt, sein Metabolit **88** bindet jedoch auch mit hoher Affinität an zentrale 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Die Bindung von **87** und **88** an 5-HT_{2A}-Rezeptoren ist weder stereoselektiv noch selektiv gegenüber 5-HT_{2C}-Rezeptoren.[151]

Eine 70fache Selektivität zugunsten des 5-HT_{2A}- im Vergleich zum 5-HT_{2C}-Rezeptor zeigt dagegen SR-46349 (**89**).[164] Dieses weist zwar ebenfalls die oben genannte „trianguläre“ Anordnung auf, dessen Stickstoff-tragende Seitenkette ist jedoch über einen *Spacer* mit beiden Phenylringen verknüpft, und nicht wie bei **86** und **87** über ein Sauerstoff- oder Schwefelatom direkt an einen der beiden Phenylringe gebunden (Abb. 1-17, S. 27).[151]

Schließlich sind unter der Kategorie sonstige Verbindungen noch die Calciumkanal-Blocker Emopamil (**90**) und Verapamil (**91**) zu nennen, die beide eine Phenylethylamin-Partialstruktur im Molekül enthalten und deshalb ist es nicht überraschend, daß diese auch an 5-HT_{2A}-Rezeptoren binden. Während Verapamil eine moderate Affinität (K_i = 177 nM) zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren aufweist, bindet Emopamil in nanomolarer Konzentration an diesen Rezeptor, wobei (*S*)-Emopamil eine höhere Affinität (K_i = 4.4 nM) als sein (*R*)-Enantiomer (K_i = 58 nM) besitzt.[71]

1.4 Entdeckung einer neuen Leitstruktur

Im Rahmen von Untersuchungen über Struktur-Wirkungsbeziehungen Ketanserin-analoger 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden identifizierte *ELZ*[165] das 4-(4-Fluorbenzoyl)piperidin (**92**) – die rechte Molekülhälfte des klassischen 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin (**57**) – als kompetitiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten *ohne* intrinsische Aktivität (stiller Antagonist, *silent antagonist*) und geringer Bindungsaffinität (pA_2 = 6.28). Er konnte somit zeigen, daß die Verknüpfung der primären Aminstruktur 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**) – linke Molekülhälfte in **57** – mit der Piperidin-Partialstruktur **92** einen immensen Anstieg der 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität um drei Zehnerpotenzen verursacht (pA_2 = 6.28 → pA_2 = 9.55, Abb. 1-18).[165]

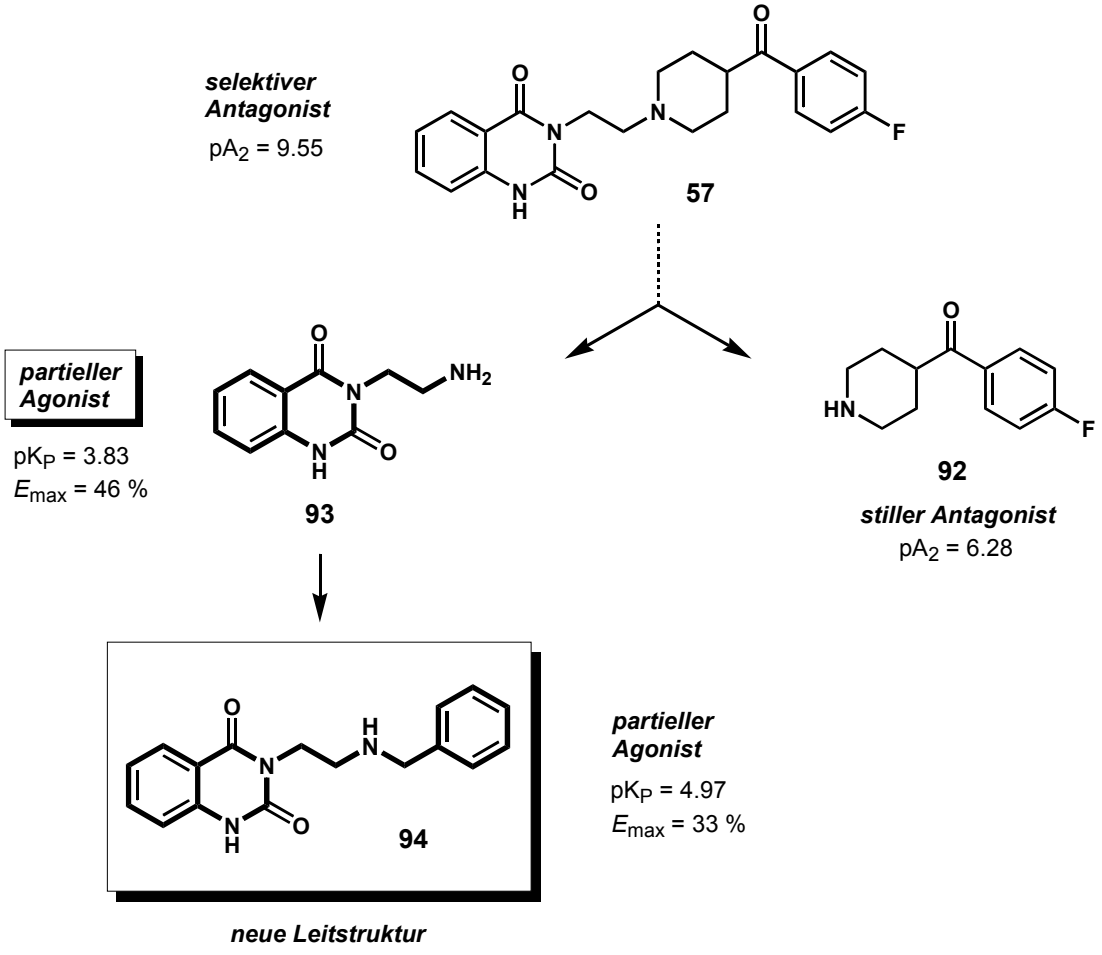


Abb. 1-18. Durch funktionelle *in vitro*-Untersuchungen an der Rattenschwanzarterie von *ELZ* [Lit. 165] entdeckte 5-HT_{2A}-partialagonistische Effekte der primären Amin-Partialstruktur **93** und des *N*-Benzyl-Analogons **94**.

Infolge dieser Ergebnisse stellte sich die Frage, ob auch die primäre Amin-Partialstruktur **93** *per se* an den 5-HT_{2A}-Rezeptor bindet. Obgleich dem primären Amin **93** von *GLENNON et al.*[148] in Radioligand-Verdrängungsstudien *keine* Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor attestiert wurde (K_i >10 000 nM), gelang es *ELZ* und *PERTZ* mittels *in vitro*-Untersuchungen am funktionellen Testmodell der Ratten-

schwanzarterie – überraschend – partiell agonistische Effekte von **93** am 5-HT_{2A}-Rezeptor im genannten Konzentrationsbereich nachzuweisen (pK_P = 3.83, E_{max} = 46 %, Abb. 1-18, S. 29).[165,166] Zudem konnten *JENDRETZKI et al*. an ihrem 5-HT_{2A}-Rezeptormodell zeigen, daß **93** genau *die* Position einnehmen kann, die auch von Serotonin besetzt wird.[167] Auch das sekundäre *N*-Benzyl-Derivat **94**, das bei der Synthese von **93** als Nebenprodukt isoliert wurde, zeigt eine deutliche partiell agonistische Wirkung an vaskulären 5-HT_{2A}-Rezeptoren (E_{max} = 33 %), bei fünffach höherer Affinität im Vergleich zu **93** (*Rel. Pot*. = 0.70 *vs*. 0.15, *Rel. Pot.*$_{(5\text{-HT})}$ = 100). Die kontraktilen Effekte beider partiellen Agonisten konnten von *ELZ et al.*[165,166] eindeutig als 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelt charakterisiert werden, wodurch insbesondere das *N*-Benzyl-Derivat **94**, bedingt durch seine höhere Rezeptoraffinität, eine geeignete Leitstruktur zur Entwicklung neuartiger 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten aus der Stoffklasse der 2,4(1*H*,3*H*)Chinazolindione darstellt.

1.5 Zielsetzung

Nach der Entdeckung des ersten potenten, selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin (**57**, Abb. 1-12, S. 23) und der Entwicklung weiterer hochselektiver und -affiner, 5-HT_{2A}-antagonistisch wirkender Verbindungen wie AMI-193 (**73**, Abb. 1-13, S. 24) und MDL-100 907 (**71**, Abb. 1-12, S. 23) konnten zahlreiche zentrale- und periphere Effekte des Neurotransmitters Serotonin diesem Subtyp zugeordnet werden.[54e,168] Insbesondere bei der Entstehung psychischer Erkrankungen wie Schizophrenie und Depressionen sowie bei der Auslösung von Halluzinationen spielt der 5-HT_{2A}-Rezeptor nach derzeitigem Stand des Wissens eine zentrale Rolle. Auch an den weitreichenden Effekten auf Wahrnehmung, Erkennung, Stimmung und Emotion scheint der 5-HT_{2A}-Rezeptorsubtyp entscheidend beteiligt zu sein.

Voll- und Partialagonisten des 5-HT_{2A}-Rezeptorsubtyps sind in der Lage, die Stimulation des Rezeptorproteins auf molekularer Ebene zu simulieren, und stellen somit attraktive pharmakologische *Werkzeuge* zur Entschlüsselung von Struktur-Wirkungsbeziehungen dar. Sie liefern damit einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der Aktivierung dieses 5-HT-Rezeptorsubtyps. Wirkstoffe mit (partial)agonistischen Eigenschaften am 5-HT_{2A}-Rezeptor dienen in erster Linie der medizinisch-pharmakologischen Grundlagenforschung als Modellsubstanzen zur Untersuchung und Aufklärung komplexer physiologischer und pathophysiologischer Prozesse, bei denen Serotonin eine Rolle spielt.

Nur wenige 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten sind bislang bekannt, die mit genügend hoher Wirkstärke und intrinsischer Aktivität mit dem Rezeptorprotein interagieren, und somit die pharmakologischen Effekte des biogenen Amins Serotonin imitieren können. Der entscheidende Nachteil all dieser 5-HT_{2A}-Agonisten ist jedoch ihre fehlende Selektivität gegenüber 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren, ohne die es nur sehr schwer möglich ist, beobachtete *in vitro*- und *in vivo*-Effekte eindeutig

einem der drei Subtypen innerhalb der 5-HT_2-Familie zuzuordnen. In der Stoffklasse der 2,4-(1*H*,3*H*)Chinazolindione sollen daher, basierend auf der von *ELZ*[165] identifizierten Leitstruktur **94** (Abb. 1-18, S. 29), neuartige sekundäre Aminderivate mit agonistischer Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor entwickelt werden. Durch gezielte Strukturveränderungen soll dabei vor allem eine Steigerung der Rezeptoraffinität – *ohne* gleichzeitigen Verlust der agonistischen Wirkung – erzielt werden, um somit zu Substanzen mit verbessertem Wirkprofil zugelangen.

In Struktur-Wirkungsuntersuchungen identifizierte essentielle Strukturelemente bzw. Funktionalitäten, sollen im weiteren Verlauf des Projekts auf geeignete Partialstrukturen bereits literaturbekannter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten übertragen werden, um die Gültigkeit der in der Stoffklasse der Chinazolindione neu gefundenen Struktur-Wirkungskonzepte auch in anderen Substanzklassen zu überprüfen.

Die synthetisierten Substanzen sollen am bereits etablierten funktionellen *in vitro*-Testmodell der isolierten Rattenschwanzarterie hinsichtlich ihrer Rezeptoraffinität und ihrer Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor pharmakologisch charakterisiert werden. Für ausgewählte Substanzen mit geeignetem Wirkprofil sollen die erhaltenen Ergebnisse durch zusätzliche Untersuchungen an weiteren Organpräparaten (thorakale Aorta und Jugularvene der Ratte) überprüft werden. Darüber hinaus sollen die potentesten Wirkstoffe auf ihre Selektivität innerhalb der Familie der 5-HT-Rezeptoren (5-HT_{1B}, 5-HT_3, 5-HT_4) sowie gegenüber anderen Neurotransmitter-Rezeptoren (α_{1D}, β_1, H_1, H_2, H_3, M_3, D_2, D_3) untersucht werden.

2 Synthetischer Teil

2.1 Optimierung der Leitstruktur

Die Entdeckung des an 5-HT_{2A}-Rezeptoren schwach partiell agonistisch wirkenden 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindions (**94**)[165,166] (Abschn. 1.4, S. 29) war der Ausgangspunkt zur Entwicklung neuer 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten mit 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Grundstruktur, die im Rahmen dieser Arbeit vorgestellt wird. Zu Beginn der synthetischen Arbeiten standen zunächst systematische Strukturveränderungen im Benzylteil der Leitstruktur **94** im Vordergrund. Durch gezielte Modifizierungen sollten die elektronischen und sterischen Eigenschaften variiert werden, um so zu Chinazolindion-Derivaten mit erhöhter Rezeptoraffinität sowie gesteigerter intrinsischer Aktivität (i. A.) zu gelangen. Die anschließenden pharmakologischen Untersuchungsergebnisse sollten einen tieferen Einblick in die Struktur-Wirkungsbeziehungen dieser neuartigen 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten vermitteln. Die Strukturmodifizierungen und Variationsareale zur Leitstrukturoptimierung sind in Abb. 2-1 dargestellt und nachstehend kurz erläutert.

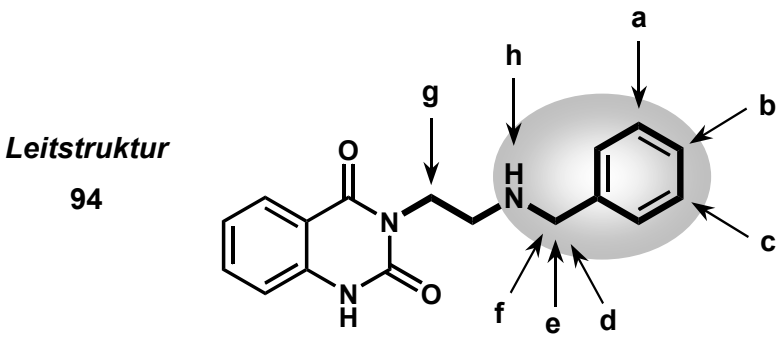


Abb. 2-1. Strukturmodifizierungen und Variationsareale zur Leitstrukturoptimierung.

***Variationsareale und Modifizierungen zur Optimierung der Leitstruktur 94* :**

a) Einführung diverser Substituenten im Benzylteil und systematische Variation des aromatischen Substitutionsmusters.
b) Substitution des benzoiden- durch heterocyclische aromatische π-Elektronensysteme.
c) Ersatz des Phenylringes durch verschiedene aromatische und alicyclische Ringsysteme.
d) Kettenverlängerung zwischen basischem Zentrum und aromatischem π-Elektronensystem.
e) Einführung eines Chiralitätszentrums – Auswirkungen auf Affinität, Wirkqualität und Selektivität.
f) Einbau einer Verzweigung und Rigidisierung des Benzylrestes – Einschränkung der Molekülflexibilität und Generierung „eingefrorener“ Konformationen.
g) Kettenverlängerung zwischen sekundärer Aminfunktion und der Chinazolindion-Partialstruktur.
h) Methylierung der sekundären Aminfunktion – Charakterisierung der Rezeptorinteraktion zwischen basischem Zentrum und Rezeptorprotein.

2.2 *N*-substituierte 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione

Bereits 1965 beschrieben *HAYAO et al.* die Synthese 3-substituierter 2,4(1*H*,3*H*)-Chinazolindione mit sedativer und antihypertensiver Wirkung.[135] Eine dieser Substanzen, Pelanserin (**54**, TR-2515), wurde später als potenter 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonist identifiziert[136,137] (Abb. 2-2). Die Synthesen des klassischen 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin (**57**) und seiner Analoga wurden in den 1980er Jahren von *JANSSEN*-Pharmaceutica intensiv bearbeitet und in zwei Hauptpatentschriften[140,169] publiziert. Aufbauend auf diesen Arbeiten beschrieben *ELZ*[170] und *KLÄß*[171] die Synthesen optisch aktiver α-alkylverzweigter Ketanserin-Derivate **58** – **60** und strukturverwandter Wirkstoffe. Im Rahmen eines Forschungsprojekts auf dem Gebiet atypische Neuroleptika entwickelte BASF den kombinierten D_4/5-HT_{2A}-Antagonisten LU-111 995 (**95**) und Analogverbindungen, die ebenfalls einen hohen Verwandtschaftsgrad zur Ketanserinstruktur aufweisen (Abb. 2-2).[172] Basierend auf den schon beschriebenen Synthesemethoden sollten *N*-substituierte 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione als neue 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten in dieser Substanzklasse synthetisiert werden.

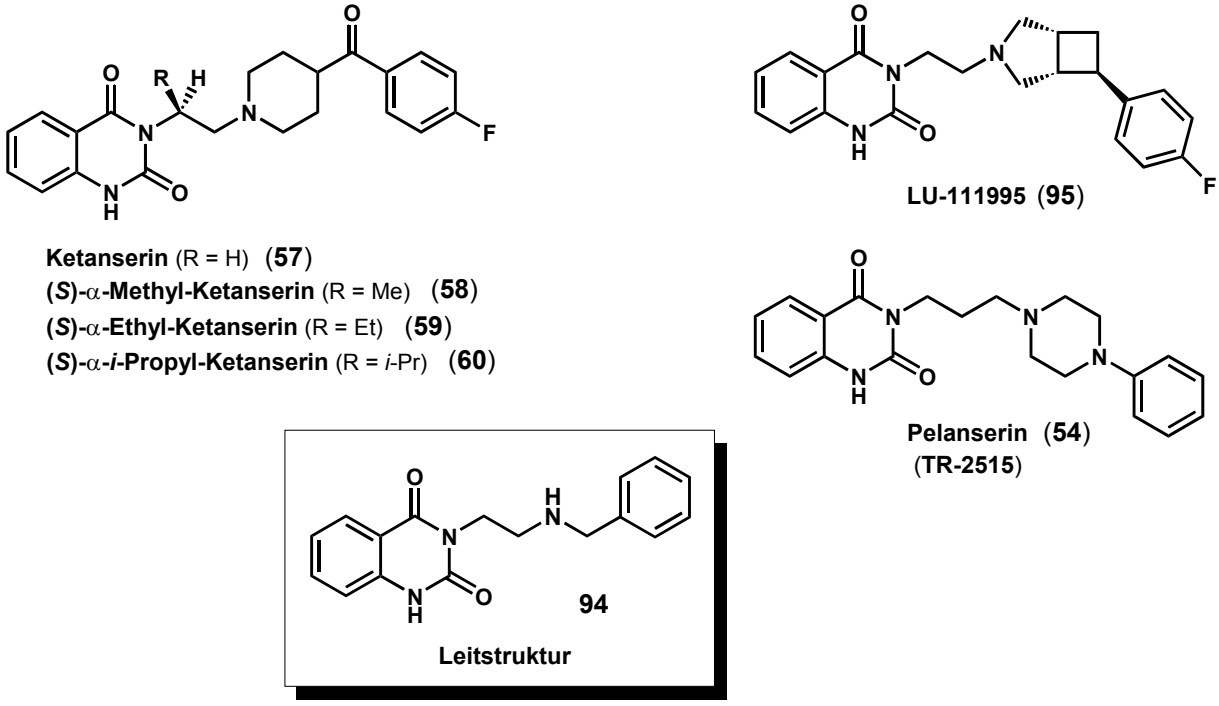


Abb. 2-2. Ketanserin (**57**) sowie chirale Analoga **58** – **60**, die Leitstruktur **94** und strukturverwandte Wirkstoffe **95** und **54** mit 2,4(1*H*,3*H*)Chinazolindion-Partialstruktur. Bei den chiralen Verbindungen sind jeweils die Eutomere abgebildet.

2.2.1 Synthesestrategie

Die von *ELZ*[165] endeckte Leitstruktur **94** (Abb. 2-2) mit schwach partialagonistischer *in vitro*-Aktivität am 5-HT_{2A}-Rezeptor (Ratte) sollte durch systematische Strukturveränderungen im Benzylteil sowohl hinsichtlich ihrer Rezeptoraffinität als auch ihrer intrinsischen Aktivität optimiert werden. Die gewählte Synthesestrategie zielt daher zum einen auf eine gute Herstellbarkeit der Verbindungen

und zum anderen auf eine größtmögliche strukturelle Vielfalt, d.h. eine Vielfalt der elektronischen Eigenschaften sowie 3D-Strukturen dieser Substanzen. Die retrosynthetische Analyse (Abb. 2-3) zeigt die entwickelte Synthesestrategie zur effizienten Leitstrukturoptimierung im „östlichen" Molekülareal. Auf der Grundlage der oben genannten literaturbekannten Synthesen von Verbindungen mit Chinazolindion-Partialstruktur erscheinen hierfür die zwei dargestellten Synthesewege **A** und **B** als besonders geeignet.

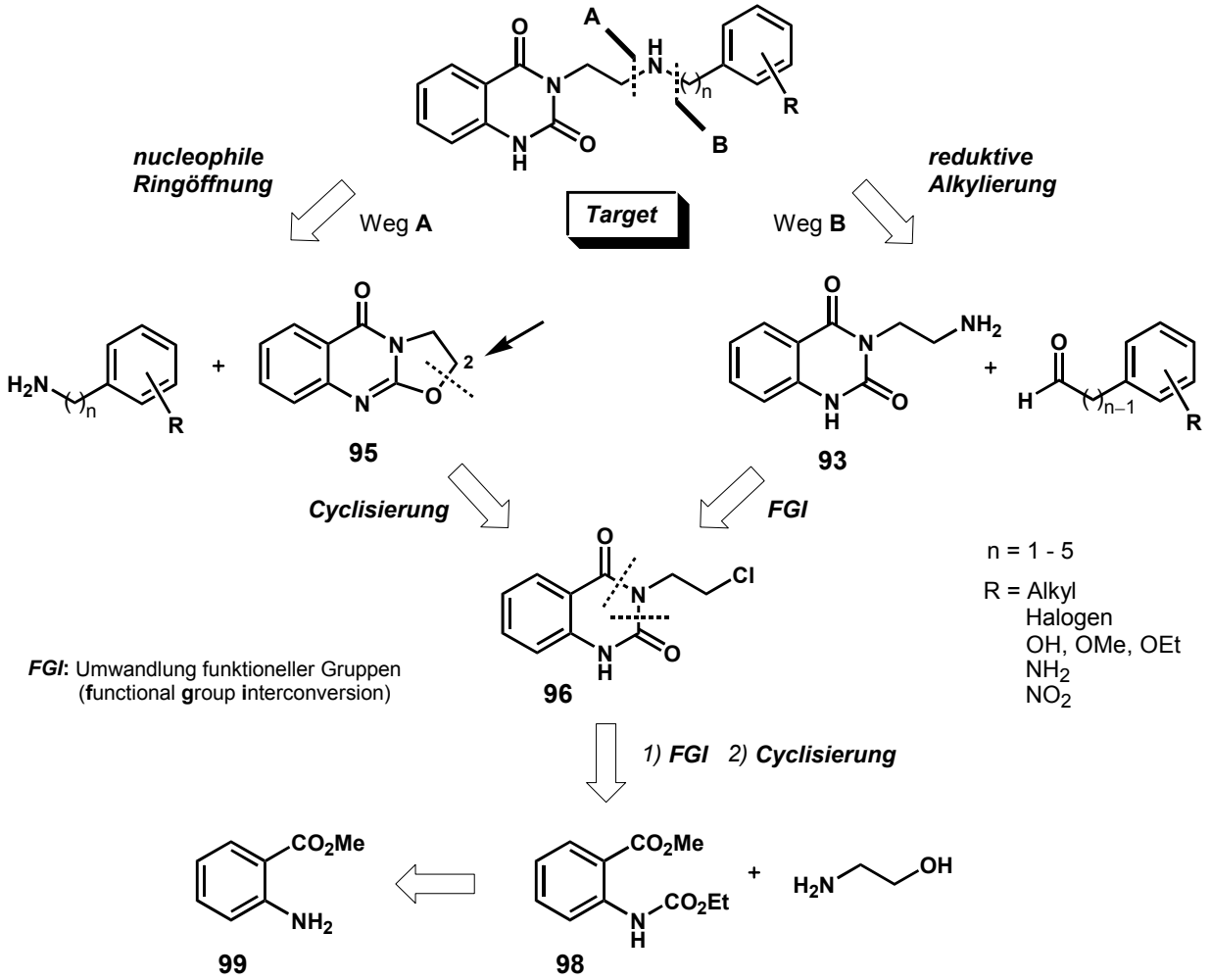


Abb. 2-3. Retrosynthetische Analyse I: Synthesestrategie zur Leitstrukturoptimierung.

Der retrosynthetische Schnitt im *Target*-Molekül an Stelle **A** liefert als finalen Schlüsselschritt eine nucleophile Ringöffnung des Tricyclus **95**[173,174] mit den entsprechend substituierten Benzyl- bzw. ω-Phenylalkylaminen an *C*-2. Bindungsbruch an Position **B** läßt als finalen Syntheseschritt eine reduktive Alkylierung des primären Amins **93**[175,176] mit verschiedenen Benz- bzw. ω-Phenylalkylaldehyden als geeignet erscheinen. Beide Schlüsselbausteine, Tricyclus **95** sowie primäres Amin **93**, sind durch einfache Transformationen über den Chinazolindion-Baustein **96**[173,177] zugänglich, der seinerseits aus kommerziell verfügbarem Anthranilsäuremethylester **99** über drei Stufen dargestellt werden kann. Da auf einen großen Pool im Handel erhältlicher Edukte sowohl für Synthese-

weg **A** (Amine), als auch für Weg **B** (Aldehyde) zurückgegriffen werden kann, und beide Schlüsselbausteine **93** und **95** aus dem zentralen Baustein **96** erhältlich sind, schien es mit oben gezeigter Synthesestrategie möglich zu sein, in kurzer Zeit eine genügend große Anzahl an Substanzen mit der erforderlichen Strukturvarianz für erste orientierende pharmakologische Untersuchungen zur Verfügung zu stellen.

Zum Aufbau des Chinazolindion-Grundgerüstes bestehen neben der in Abb. 2-3 (S. 37) dargestellten noch andere Synthesemöglichkeiten. Die retrosynthetische Zerlegung des *Targets* in Abb. 2-4 zeigt drei weitere Synthesewege (**C** – **E**), die jedoch aufgrund des deutlich höheren synthetischen Aufwandes, bedingt durch die Notwendigkeit von Schutzgruppen und damit größere Anzahl an Syntheseschritten, im Vergleich zu den Syntheserouten **A** und **B** keinen Vorteil bieten.

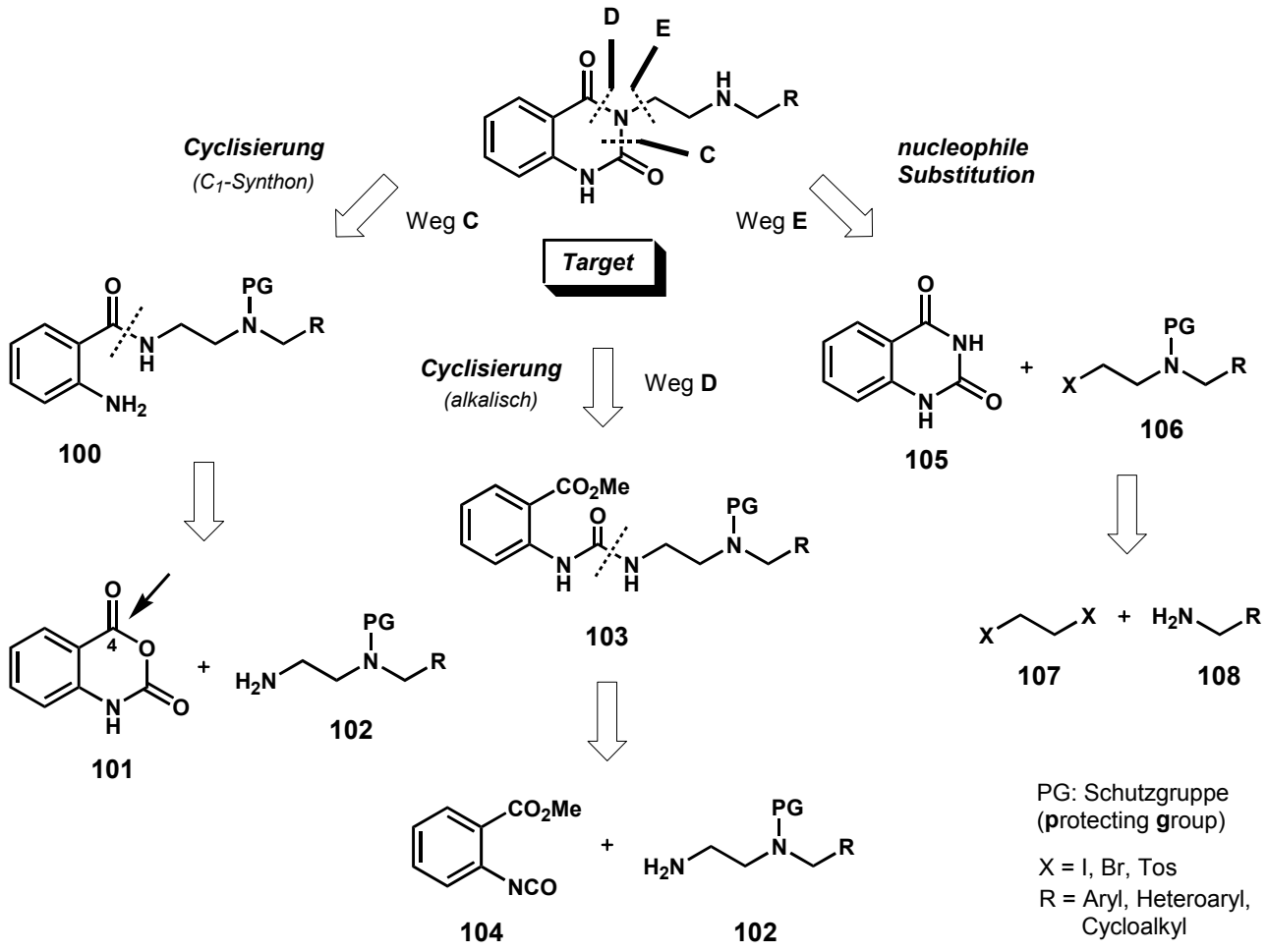


Abb. 2-4. Retrosynthetische Analyse II: Weitere Synthesewege zum Aufbau des 2,4(1*H*,3*H*)Chinazolindion-Grundgerüstes.

Weg **C** führt unter Verwendung diverser C_1-Cyclisierungsreagenzien wie Phosgen[135], Triphosgen[178] oder *N*,*N'*-Carbonyldiimidazol (CDI)[140,179] im finalen Syntheseschritt zur Cyclisierung des 2-Aminobenzamids **100**. Dieses wird seinerseits durch Ringöffnung über einen nucleophilen Angriff der primären Aminfunktion des *N*-monogeschützten Diaminbausteins **102** an *C*-4 des kommerziell

verfügbaren Isatosäureanhydrids (**101**) – 2*H*-3,1-Benzoxazin-2,4(1*H*)dion – generiert.[135,180,181] Ausgehend von 2-Isocyanatobenzoesäuremethylester **104** kann derselbe Diaminbaustein **102** über Weg **D** zum Harnstoff **103** umgesetzt werden, welcher abschließend unter der Wirkung einer Base zum Zielmolekül cyclisiert.[182] In einer weiteren Variante (Weg **E**) wird zunächst der Aminbaustein **108** mit bisfunktionellen Ethanderivaten **107** alkyliert und nach Einführung einer geeigneten Schutzgruppe (PG, ***p**rotecting **g**roup*) die resultierende *N*-monogeschützte Zwischenstufe **106** *via* nucleophile Substitution mit dem Heterocyclus 2,4(1*H*,3*H*)-Chinazolindion (**105**) zum *Target*-Molekül derivatisiert.[183]

2.2.2 Synthese des Tricyclus 95 – Schlüsselbaustein für Syntheseweg A

Der für Syntheseweg **A** (Abb. 2-3, S. 37) benötigte Tricyclus 2,3-Dihydro-5-oxo-5*H*-oxazolo-[2,3-*b*]-chinazolin (**95**) ist über eine vierstufige Synthesesequenz (Abb. 2-5) in einer sehr guten Gesamtausbeute von 66 – 75 % d. Th. auch in großen Mengen herstellbar.

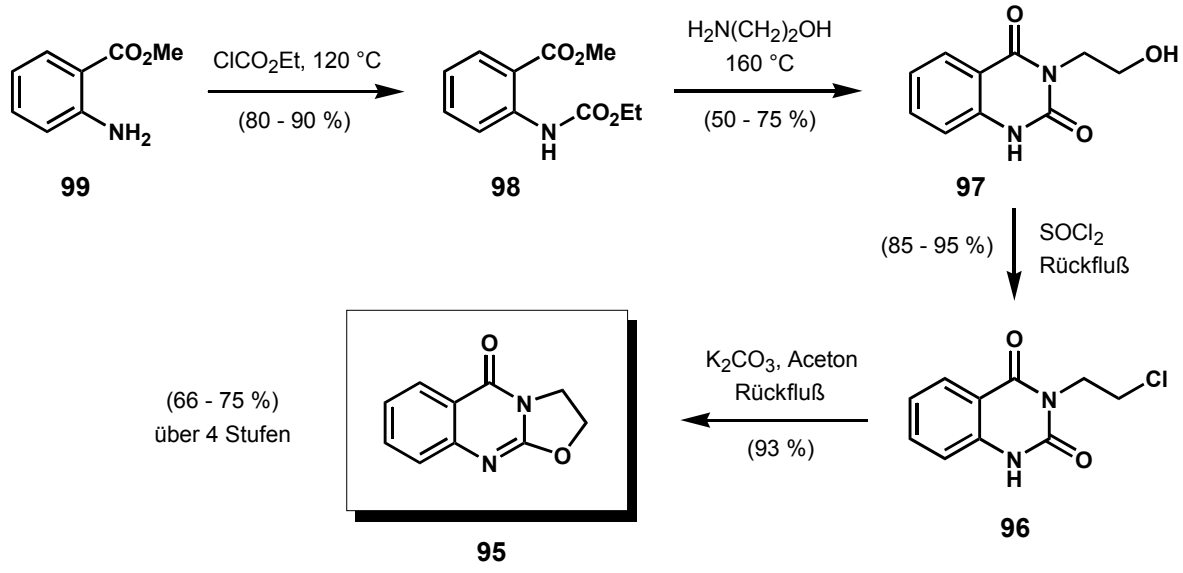
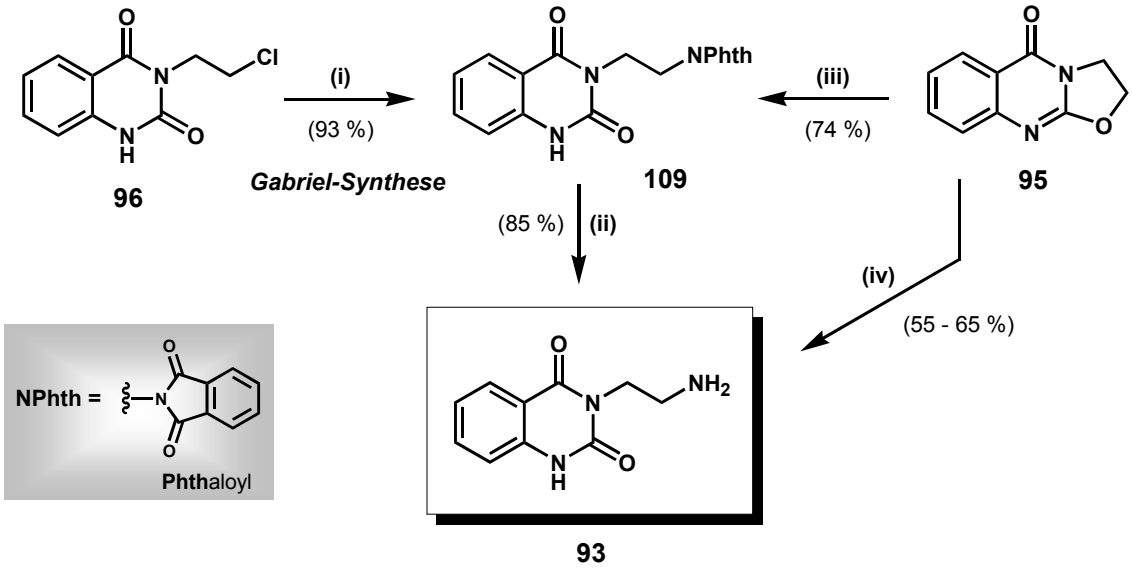


Abb. 2-5. Synthese des Tricyclus **95** – Schlüsselbaustein zur Leitstrukturoptimierung nach Syntheseweg **A**.

Die Umsetzung von Anthranilsäuremethylester (**99**) mit Chlorameisensäureethylester liefert in sehr guten Ausbeuten (80 – 90 % d. Th.) das Carbamat **98**, das nach *GROUT*[173] lösemittelfrei mit zwei Äquivalenten 2-Aminoethanol zum 3-(2-Hydroxyethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**97**) cyclisiert.[184] Nach der nahezu quantitativen Konversion des Alkohols **97** in das Chlorid **96** mittels Thionylchlorid erfolgt im abschließenden Syntheseschritt, in ebenfalls hoher Ausbeute, dessen Cyclisierung zum gewünschten Tricyclus **95** unter Einwirkung einer Base, vorzugsweise K_2CO_3.[173,174] Sowohl die Zwischenstufen **96** – **98** als auch das Endprodukt **95** werden durch einfaches Umkristallisieren in sehr hoher Reinheit erhalten.

2.2.3 Synthese des primären Amins 93 – Schlüsselbaustein für Syntheseweg B

Der Schlüsselbaustein für Syntheseweg **B**, 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**) ist zum einen über das Chlorid **96** und zum anderen über den oben beschriebenen Tricyclus **95** (Abschn. 2.2.2) zugänglich (Abb. 2-6). Ausgehend von 3-(2-Chlorethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**96**) gelangt man unter den Standardbedingungen einer *Gabriel*-Synthese[185,186] (Kalium-Phthalimid, DMF, Δ) in sehr guter Ausbeute (93 % d. Th.) zum Phthaloyl-geschützten Amin **109**.



(i) K-Phthalimid (1.1 Äquiv.), DMF, 110 °C, 1 h. **(ii)** 1. $N_2H_4 \cdot H_2O$ (Überschuß), EtOH, Rückfluß, 12 h; 2. HCl (6 mol · L^{-1}), Δ, 1 h. **(iii)** Phthalimid (1 Äquiv.), K-Phthalimid (kat.), DMF, 100 – 105 °C, 2 h. **(iv)** Überschuß NH_3 (fl.), Autoklav, 40 bar, 2 d.

Abb. 2-6. Synthese des primären Amins **93** – Schlüsselbaustein zur Leitstrukturoptimierung nach Syntheseweg **B**.

Übereinstimmend mit früheren Beobachtungen von *ELZ*[187] ist unter der basischen Wirkung des Phthalimid-Anions dünnschichtchromatographisch auch die Cyclisierung des Chlorids **96** zum Tricyclus **95** nachweisbar. Mit fortschreitender Reaktionsdauer tritt jedoch die Bildung dieses Zwischenproduktes immer mehr in den Hintergrund und ist schließlich nach *ca.* einer Stunde Reaktionszeit nicht mehr detektierbar.

Das Auftreten der tricyclischen Zwischenstufe **95** wird durch die *basischen* Eigenschaften des Phthalimid-Anions initiiert. Durch die Deprotonierung an *N*-1 des 3-(2-Chlorethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindions (**96**) bildet sich zunächst das resonanzstabilisierte Intermediat **96-Z**, welches durch sein nucleophiles Elektronenpaar am Carbonyl-Sauerstoff einen Nachbargruppeneffekt[188] auf das räumlich benachbarte Reaktionszentrum ausübt (Abb. 2-7, S. 41). Infolge dieser Nachbargruppenbeteiligung erfolgt nun ein *intra*molekularer Angriff des nucleophilen Sauerstoffatoms – unter Verdrängung der Chlorid-Abgangsgruppe – zur tricyclischen Zwischenstufe **95**. Begünstigt wird dies durch die hohe Ringschlußtendenz zu fünfgliedrigen cyclischen Zwischenstufen bei S_N-Reaktionen unter Nachbargruppenbeteiligung.[189,190] Der intermediär gebildete Tricyclus **95** unterliegt im Anschluß

sofort der *inter*molekularen S_N2-artigen Ringöffnung an *C*-2 durch das externe, *nucleophile* Phthalimid-Anion zum Phthaloyl-geschützten Amin **109**.

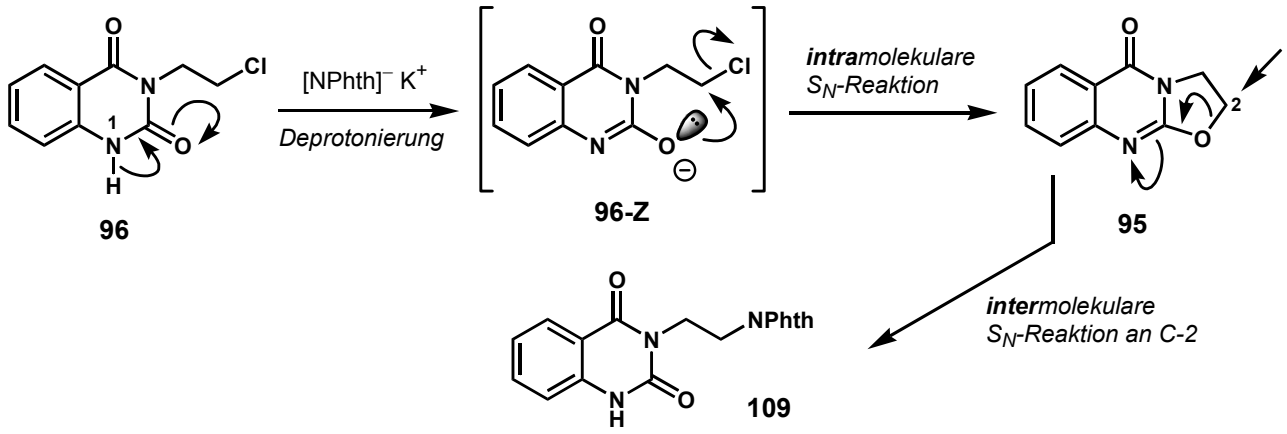


Abb. 2-7. Nachbargruppeneffekt des Carbonyl-Sauerstoffatoms bei der nucleophilen Substitution des Chlorids **96** mit Kalium-Phthalimid zum Phthaloyl-geschützten Amin **109**.

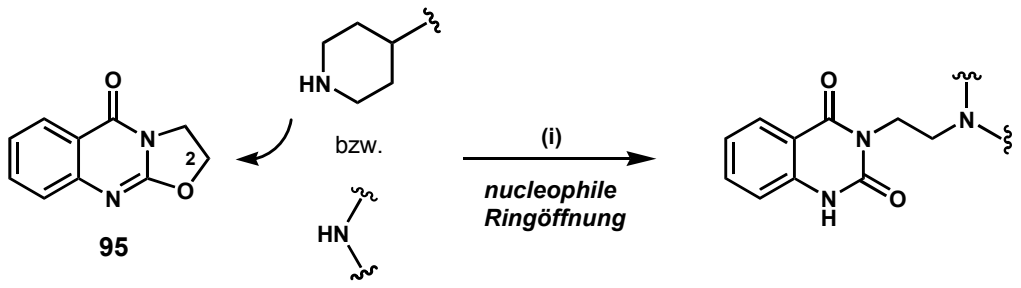
Beim Versuch, Tricyclus **95** unter identischen Reaktionsbedingungen mit Phthalimid zur Reaktion zu bringen, wurde von *ELZ*[187] keine Ringöffnung beobachtet. Erst der Zusatz einer katalytischen Menge Kalium-Phthalimid initiiert die S_N2-artige Ringöffnung zum Substitutionsprodukt **109** (siehe Abb. 2-6, S. 40).

Die milde Spaltung der Phthaloyl-Schutzgruppe gelingt *via* Hydrazinolyse nach der *Ing-Manske*-Variante[191] mit einem großen Überschuß Hydrazinhydrat in siedendem EtOH. Aufgrund der sehr schlechten Löslichkeit des geschützten Amins **109**, wird eine quantitative Umsetzung zum freien Amin **93** erst nach 12 h Reaktionszeit erreicht (DC-Kontrolle). Dieses wird nach destillativer Entfernung von überschüssigem Hydrazinhydrat und Lösemittel und anschließender saurer Hydrolyse mit wäßriger HCl (c = 6 mol · L^{-1}) in Form seines Hydrochlorid-Salzes isoliert. Die Freisetzung der für die abschließende reduktive Alkylierung (Syntheseweg **B**) benötigten Aminbase **109** bereitet jedoch größere präparative Schwierigkeiten. So stellt sich bei der Extraktion mit wäßriger Na_2CO_3-Lösung, bedingt durch die Deprotonierung der schwach sauren Amidfunktion an *N*-1 ($pK_S \approx 10$, Lit.[192]), ein Gleichgewicht zwischen der Aminbase **109** und dem resultierenden Anion ein. Infolge der Solvatisierung dieses Anions gelingt es nur sehr schwer, die freie Base **109** in die organische Phase zu überführen. Mit Essigsäureethylester als Extraktionsmittel wird das Hydrochlorid bei diskontinuierlicher Extraktion nach 40 Schüttelvorgängen in einer nur mäßigen Ausbeute von 41 % d. Th. als freie Base isoliert. Der Einsatz anderer Lösemittel (*e.g.* CH_2Cl_2, $CHCl_3$, Et_2O) bringt keine Verbesserung. Aufwendige Optimierungsversuche mittels kontinuierlicher Extraktion (Perforation) wurden nicht unternommen. Ein präparativ einfacher, direkter Zugang zum primären Amin **109** gelingt schließlich nach einer von *ELZ*[187] beschriebenen Ringöffnung des Tricyclus **95** mit flüssigem Ammoniak als Lösemittel bei einem Druck von 40 bar (Abb. 2-6, S. 40). Hierbei wird die

Bildung sekundärer und tertiärer Amine als Nebenprodukte durch einen sehr großen Ammoniaküberschuß verhindert, und das Amin **109** kann durch einfaches Abdampfen des überschüssigen Ammoniaks und anschließendes Umkristallisieren in Ausbeuten von 55 – 65 % d. Th. als analysenreiner Feststoff in Form der freien Base isoliert werden.

2.2.4 Sekundäre Amine mit Chinazolindion-Partialstruktur nach Syntheseweg A

Der zentrale Syntheseschritt zur Darstellung *N*-substituierter 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate nach Syntheseweg **A** (Abb. 2-3, S. 37) basiert auf der von *SIGNORINI* beschriebenen Patentsynthese des 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin (**57**, Abb. 1-11, S. 21).[193] Der Tricyclus **95** wird hierbei *via* nucleophile Ringöffnung an *C*-2 mit einer äquimolaren Menge eines *sekundären* alicyclischen Amins vom Piperidin-Typ in der Schmelze bzw. in einem inerten Lösemittel (z.B. Toluen), unter Verwendung katalytischer Mengen Säure, in sehr hohen Ausbeuten (80 – 90 % d. Th.) zum entsprechenden tertiären Amin umgesetzt (Abb. 2-8). Die Synthesen weiterer Ketanserin-Analoga und strukturverwandter Wirkstoffe gelangen *ELZ*[194] durch die Reaktion verschiedener alicyclischer sowie acyclischer *sekundärer* Amine, unter Anwendung einer leicht modifizierten Methode, mit moderaten bis guten Ausbeuten von 26 – 84 % d. Th. (vgl. Abb. 2-8).



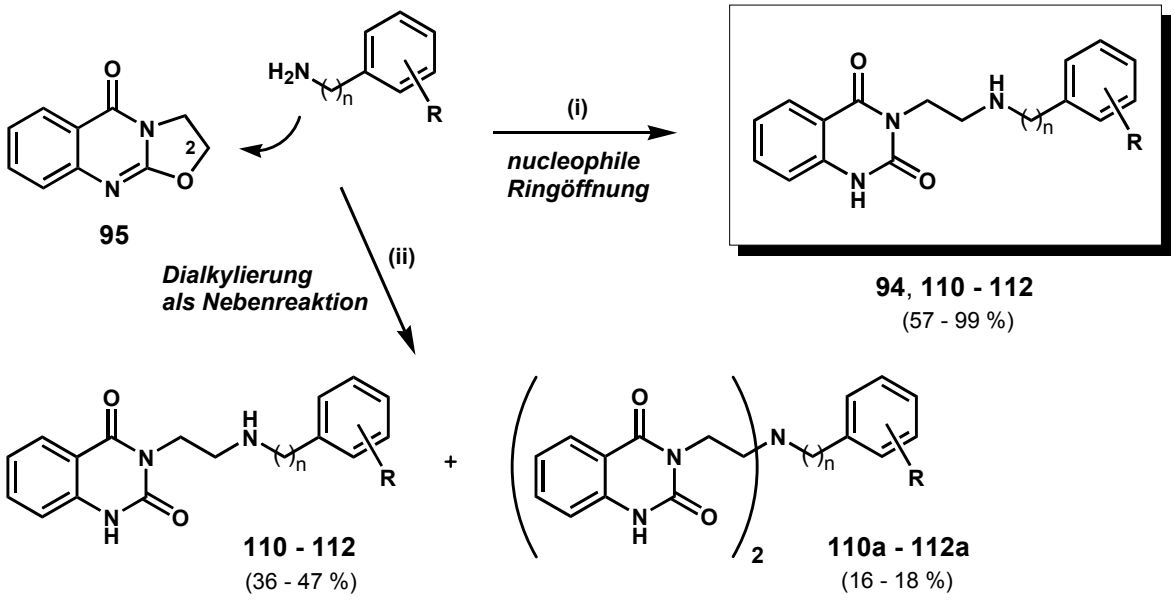
(i) a) Schmelze (100 °C), 2 h oder b) Toluen, *p*-TsOH (kat.), Rückfluß, 8 h.

Abb. 2-8. Zentraler Syntheseschritt zur Darstellung von Ketanserin, Analoga und strukturverwandten tertiären Aminen.

Unter Anwendung des oben dargestellten zentralen Syntheseschrittes werden im Rahmen dieser Arbeit sekundäre, *N*-substituierte 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate durch nucleophile Ringöffnung des Tricyclus **95** mit *primären* Benzyl- bzw. ω-Phenylalkylaminen synthetisiert (siehe Abb. 2-9, S. 43).

Der optimierten Synthesemethode sind zunächst einige Modellversuche mit Benzyl- und verschiedenen ω-Phenylethylaminen vorausgegangen. So zeigt die Reaktion unter Säurekatalyse[193,195] in einem aprotisch polaren Lösemittel wie DMF bei Temperaturen zwischen 100 – 150 °C keinen einheitlichen Reaktionsverlauf und führt zu einem komplexen Produktgemisch, unabhängig von der eingesetzten Menge des primären Amins (1/1 bzw. 20/1). Die lösemittelfreie, unkatalysierte Reaktion äquimolarer Mengen der Edukte bei Reaktionstemperaturen von 120 – 140 °C führt, infolge

einer Dialkylierung der eingesetzten primären Amine durch ein weiteres Molekül **95**, neben den gewünschten sekundären Aminen **94** sowie **110** – **112** auch zu tertiären Aminen. Die tertiären Amine **110a** – **112a** konnten bei den Umsetzungen mit 2-Phenylethyl- (n = 2), 3-Phenylpropyl- (n = 3) und 4-Phenylbutylamin (n = 4) in Ausbeuten um 20 % d. Th. als Nebenprodukte isoliert und massenspektrometrisch nachgewiesen werden (Abb. 2-9).



94 (R = H, n = 1), **110**, **110a** (R = H, n = 2); **111**, **111a** (R = H, n = 3); **112**, **112a** (R = H, n = 4)

(i) 1. Prim. Amin (4 – 5 Äquiv.), N_2-Atm., 120 – 140 °C, 2 – 5 h; 2. Entfernen des überschüss. Amins; 3. EtOH, Rühren, RT.

(ii) 1. Prim. Amin (1 Äquiv.), N_2-Atm., 120 °C, 2 – 5 h; 2. EtOH, Rühren, RT.

Abb. 2-9. Synthese sekundärer Amine mit 2,4(1*H*,3*H*)Chinazolindion-Partialstruktur *via* nucleophile Ringöffnung des Tricyclus **95** und Dialkylierung als Nebenreaktion beim Einsatz äquimolarer Mengen des primären Amins.

Wird ein genügend großer Überschuß (4 – 5 Äquiv.) der eingesetzten primären Amine verwendet, so läßt sich unter den oben genannten lösemittelfreien Reaktionsbedingungen nach 2 – 4 h Reaktionszeit eine nahezu quantitative und nebenreaktionsfreie Ringöffnung zu den entsprechenden sekundären, *N*-substituierten 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivaten **94** und **110** – **112** dünnschichtchromatographisch detektieren (vgl. Abb. 2-9).

In den meisten Fällen konnten die Reaktionsprodukte nach destillativer Entfernung bzw. einfachem Abdampfen des überschüssigen Amins durch Ausrühren in EtOH (MeOH) oder Et_2O kristallisiert und nach Umkristallisieren aus EtOH analysenrein isoliert werden. Um letzte, nicht basische Verunreinigungen zu beseitigen, wurden die freien Aminbasen zum Teil als Hydrochloride isoliert und anschließend umkristallisiert. Konnte durch mehrfaches Umkristallisieren der freien Basen bzw. der Hydrochloride keine ausreichende Reinheit erzielt werden, erfolgte eine weitere Reinigung mittels Flashchromatographie, der in Fällen isolierter Öle abermals die Kristallisation zu den Hydrochloriden folgte.

2.2.5 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (94) und Homologe: *Kettenverlängerung zwischen Aminfunktion und aromatischem π-System*

Mit den optimierten Reaktionsbedingungen des zentralen Syntheseschrittes (Abschn. 2.2.4, S. 42) stand nun eine effiziente Synthesemethode zur systematischen Strukturvariation der schwach partialagonistisch wirkenden Leitstruktur **94** (pEC_{50} = 4.84, E_{max} = 33 %) zur Verfügung. Neben der Einführung diverser Substituenten im Aromatenbereich soll auch der Einfluß einer Kettenverlängerung zwischen Aminfunktion und Phenylring auf die Wirkqualität sowie Wirkstärke untersucht werden. Hierzu werden die Leitstruktur **94** sowie die Homologen **110** – **117** *via* nucleophile Ringöffnung nach Syntheseweg **A** (Abb. 2-9, S. 43) durch Umsetzung der entsprechenden kommerziell erhältlichen ω-Phenylalkylamine mit dem Tricyclus **95** in guten bis sehr guten Ausbeuten (60 – 91 % d. Th.) synthetisiert. Das für die Synthese des C_5-Homologen **113** benötigte 5-Phenylpentanamin (**120**) ist ausgehend von 5-Phenylpentan-1-ol (**118**) in 69 % d. Th. über zwei Stufen zugänglich (Abb. 2-10).

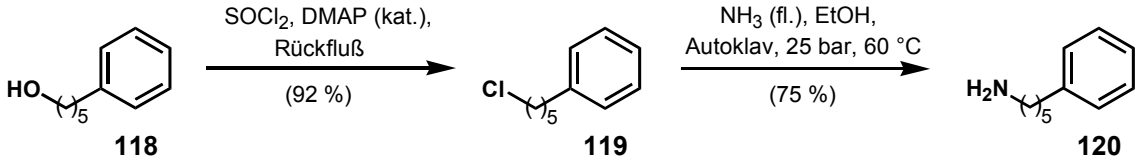
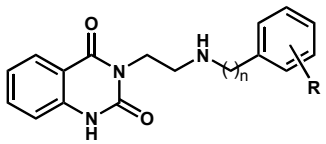


Abb. 2-10. Synthese von 5-Phenylpentanamin (**120**) ausgehend von 5-Phenylpentan-1-ol (**118**).

Erste richtungsweisende pharmakologische Untersuchungen zeigten, daß eine Kettenverlängerung zwischen basischem Zentrum und dem Phenylring mit einem kompletten Verlust der agonistischen Wirkqualität am 5-HT_{2A}-Rezeptor einhergeht (vgl. Tab. 2-1).

Tab. 2-1. Synthese der Leitstruktur **94** und deren Homologe: Struktur, Ausbeute und Wirkqualität am 5-HT_{2A}-Rezeptor



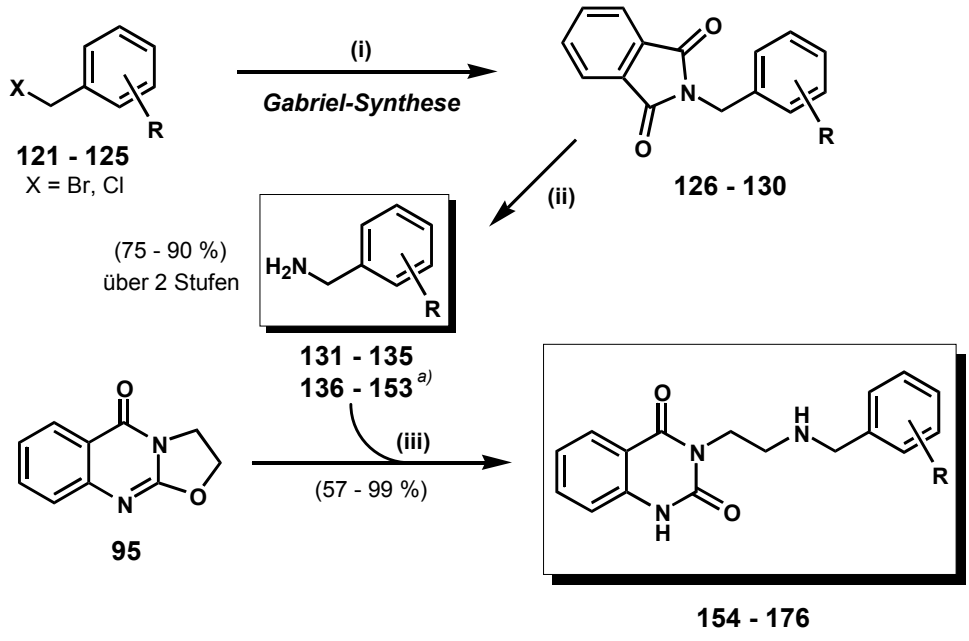
Verb.	R	n	**Ausbeute** [% d. Th.]	**Wirkqualität** [a]
94	H	1	75	Partieller Agonist
110	H	2	75	Antagonist [b]
111	H	3	60	Antagonist
112	H	4	91	Antagonist
113	H	5	80	Antagonist
114	4-F	2	69	n.b.[c]
115	4-Cl	2	76	n.b.
116	4-Br	2	60	n.b.
117	2-OMe	2	79	Antagonist

[a] Bestimmt durch *in vitro*-Untersuchungen am funktionellen Testmodell der isolierten Schwanzarterie der Ratte. Detaillierte Daten siehe *vide* Kapitel 3.3.2.1, Tab. 3-4, S. 145. [b] Es ist nur noch ein sehr geringer partiell agonistischer Effekt meßbar (E_{max} < 3 %). [c] n.b. = nicht bestimmt.

2.2.6 Substituierte 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Analoga: *Systematische Variation des aromatischen Substitutionsmusters*

Unter Erhalt der für die agonistische Wirkung als essentiell identifizierten Benzylstruktur soll durch die Einführung unterschiedlicher Substituenten und die systematische Variation des aromatischen Substitutionsmusters in diesem Areal eine größtmögliche Diversität der elektronischen sowie sterischen Eigenschaften der neu synthetisierten Substanzen gewährleistet werden, um mit deren Hilfe einen tieferen Einblick in die Struktur-Wirkungsbeziehungen der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Interaktionen auf molekularer Ebene zu gewinnen.

Die Einführung diverser Substituenten in unterschiedlichen Ringpositionen erfolgt analog der oben beschriebenen nucleophilen Ringöffnung des Tricyclus **95** durch die entsprechenden ringsubstituierten Benzylamine **131** – **153**. Die zu einem großen Teil kommerziell verfügbaren Benzylamine **136** – **153** werden hierbei in handelsüblicher Qualität (GC: ≥ 98 %) eingesetzt. Nur in Fällen zu starker Verunreinigungen (Detektion *per* DC, GC) erfolgte deren vorherige destillative Reinigung. Die nicht im Handel erhältlichen Benzylamine **131** – **135** werden, ausgehend von den entsprechend substituierten Benzylhalogeniden **121** – **125**, über die klassische *Gabriel*-Synthese[185,186] mit anschließender Hydrazinolyse[191] der Phthaloyl-geschützten Amine **126** – **130** in guten Ausbeuten erhalten (siehe Abb. 2-11).



R = Alkyl, Hal, OH, O-Alkyl, NH_2, NO_2

121, **126**, **131** (R = 2-I); **122**, **127**, **132** (R = 3-I); **123**, **128**, **133** (R = 4-I);

124, **129**, **134** (R = 2-NO_2); **125**, **130**, **135** (R = 4-^{t}Bu)

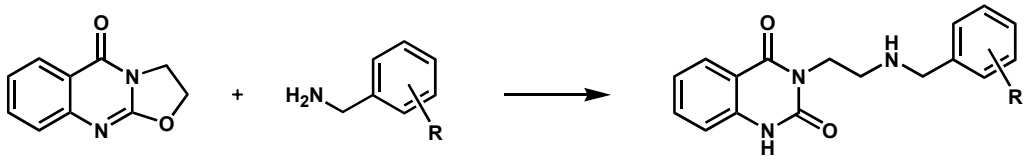
(i) K-Phthalimid (1.1 Äquiv.), DMF, 60 – 100 °C, 3 h. **(ii)** $N_2H_4 \cdot H_2O$ (1.2 Äquiv.), MeOH / CH_2Cl_2, 60 °C, 12 h. **(iii)** 1. Ohne Lösemittel, substituierte Benzylamine (4 – 5 Äquiv.), N_2-Atm., 120 – 140 °C, 3 – 6 h; 2. Abdest. oder Abdampfen des überschüssigen Amins; 3. EtOH, Rühren, RT; [a)] kommerziell erhältlich.

Abb. 2-11. Synthese substituierter 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Analoga nach Syntheseweg **A**.

Bei der Umsetzung des 2-Nitrobenzylamins (**134**) wird unter den Standardbedingungen (5 Äquiv. Amin, 140 °C) kein einheitlicher Reaktionsverlauf beobachtet, statt dessen sind *per* DC eine Vielzahl nicht näher identifizierter Nebenprodukte detektierbar.

Eine Übersicht der ringsubstituierten 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate **154** – **176** mit Angaben der isolierten Ausbeuten und der aromatischen Substitutionsmuster gibt die Tab. 2-2.

Tab. 2-2. Übersicht der 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate: Numerierung, Struktur, Ausbeute



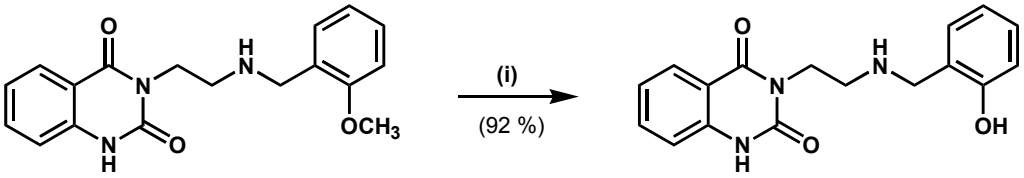
95 **131 - 135** **136 - 153** [a] **154 - 176**

Edukt	Produkt	R	Ausbeute [% d. Th.]	Edukt	Produkt	R	Ausbeute [% d. Th.]
136	**154**	2-F	65	**145**	**166**	2-Me	96
137	**155**	3-F	88	**146**	**167**	3-Me	61
138	**156**	4-F	69	**147**	**168**	4-Me	65
139	**157**	2-Cl	99	**148**	**169**	2-OMe	78
140	**158**	3-Cl	86	**149**	**170**	3-OMe	73
141	**159**	4-Cl	78	**150**	**171**	4-OMe	83
142	**160**	2-Br	81	**151**	**172**	2-OEt	83
143	**161**	3-Br	71	**152**	**173**	2-NH_2	82
144	**162**	4-Br	64	**134**	**174**	2-NO_2	keine Reakt.
131	**163**	2-I	77	**153**	**175**	2,6-$(OMe)_2$	61
132	**164**	3-I	77	**135**	**176**	4-^{t}Bu	57
133	**165**	4-I	83				

[a] kommerziell verfügbar

2.2.7 3-[2-(2-Hydroxybenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (177)

Eine elegante Synthesemöglichkeit zum *N*-(2-Hydroxybenzyl)chinazolindion-Derivat **177** – ohne die zusätzliche Blockierung der Hydroxyfunktion durch eine geeignete Schutzgruppe – ermöglicht die Methyletherspaltung des nach Syntheseweg **A** hergestellten 2-Methoxy-Analogons **169** (Abb. 2-12). Da die Bedingungen der klassischen Etherspaltung[196,197] mit konzentrierten Halogenwasserstoffsäuren für die meisten polyfunktionellen Moleküle zu drastisch sind, wurden eine Reihe milder Reagenzien wie Bortribromid,[198,199] Dimethylborbromid,[200] Trimethylsilyliodid[201] und Bortrifluorid in Gegenwart von Thiolen[202,203] entwickelt. Zur Spaltung von Arylmethylethern eignet sich besonders Bortribromid[199,204] oder nach *WILLIARD*[205] die Kombination aus Bortribromid und Dimethylsulfid. Unter Verwendung einer leicht modifizierten Variante nach *MCOMIE* gelingt die Methyletherspaltung des 2-Methoxy-Derivates **169** zum 2-Hydroxy-Analogon **177** mit einem Überschuß an Bortribromid in abs. CH_2Cl_2, in Abwandlung zur Originalliteratur, bei −10 °C (Lit.[199] −78 °C) in nahezu quantitativer Ausbeute (92 % d. Th.). Beim Quenchen mit MeOH fällt dabei das Reaktionsprodukt, bedingt durch die Freisetzung von HBr, in Form des Hydrobromid-Salzes an und kann nach Abtrennen der Reaktionslösung durch einmaliges Umkristallisieren aus *i*-PrOH als farbloser, analysenreiner Feststoff isoliert werden.



169 **177**

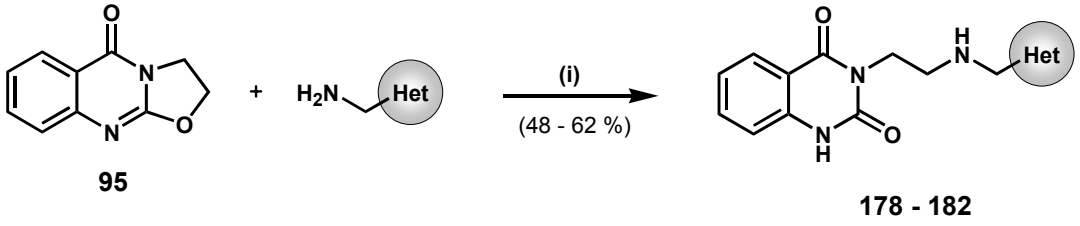
(i) 1. 10 Äquiv. $BBr_3 \cdot CH_2Cl_2$ (c = 1.0 mol · L^{-1}), CH_2Cl_2, −10 °C → RT; 2. MeOH, 0 °C → RT.

Abb. 2-12. Synthese des *N*-(2-Hydroxybenzyl)chinazolindion-Derivates **177** durch Etherspaltung mit Bortribromid (BBr_3).

2.2.8 3-[2-(Heteroarylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate: *Ersatz des Phenylringes durch heteroaromatische π-Systeme*

Neben elektronischen und sterischen Einflüssen diverser Substituenten im Benzylteil der Leitstruktur **94** erschienen auch die Auswirkungen eines Austausches des benzoiden aromatischen Systems gegen isoelektronische, heteroaromatische π-Elektronensysteme auf die pharmakologische Wirkung dieser Substanzklasse interessant. Die Substitution durch π-elektronenreiche *resp.* -arme Heteroaromaten verändert dabei zum einen die elektronische Konstellation des aromatischen π-Systems und zum anderen ist auch eine direkte Beteiligung der Heteroatome an Wechselwirkungen zum Rezeptorprotein denkbar.

Zur Synthese der 3-[2-(Heteroarylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione (**178** – **184**) kann in den Fällen der Furyl- (**182**), Thienyl- (**181**) und Pyridyl-Derivate (**178** – **180**) ebenfalls auf den zur Darstellung der Benzyl-Derivate schon erfolgreich angewandten Syntheseweg **A** (Abschn. 2.2.4, S. 42) zurückgegriffen werden. Die kommerziell verfügbaren Heteroarylmethylamine werden dabei in gleicher Weise – nach vorangegangener destillativer Reinigung – unter leicht modifizierten Reaktionsbedingungen mit dem tricyclischen Schlüsselbaustein **95** zu den heteroarylsubstituierten Chinazolindion-Derivaten **178** – **182** gekuppelt (Abb. 2-13).



95 **178 - 182**

Het = Heteroaromat: 4-Pyridyl (**178**), 3-Pyridyl (**179**), 2-Pyridyl (**180**), 2-Thienyl (**181**), 2-Furyl (**182**).

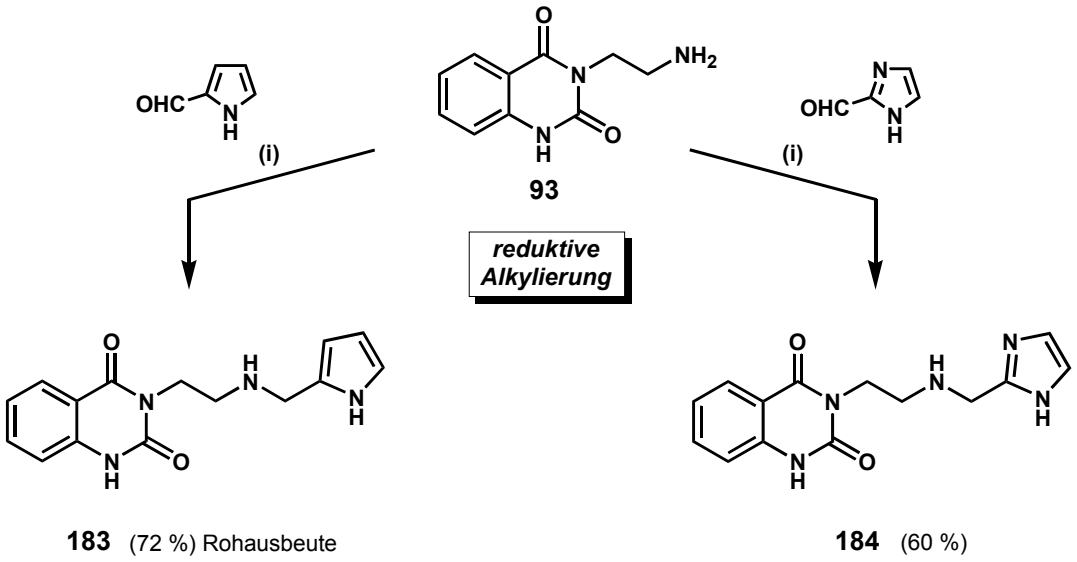
(i) 1. Heteroarylmethylamin (5 Äquiv.), N_2-Atm., 70 – 90 °C, 7 – 9 h; 2. Abdest. des überschüss. Amins im Vakuum; 3. EtOH, Rühren, RT.

Abb. 2-13. Synthese der 3-[2-(Heteroarylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione **178** – **182** nach Syntheseweg **A**.

Trotz tieferer Reaktionstemperaturen als bei der Darstellung der substituierten Benzyl-Chinazolindionderivate (70 – 90 °C *vs.* 120 – 140 °C) werden bei diesen Synthesen dünnschichtchromatographisch eine Reihe nicht näher identifizierter Nebenprodukte registriert, wodurch sich auch die anschließende Reinigung der Reaktionsprodukte erheblich schwieriger gestaltet. Dem Rechnung tragend sind die isolierten Ausbeuten dieser heterocyclisch substituierten Verbindungen signifikant geringer und liegen bei Werten zwischen 48 – 62 % d. Th. Im Fall des 3-Pyridyl-Derivates **179** konnte auch durch mehrfaches Umkristallisieren aus verschiedenen Lösemitteln und anschließender flashchromatographische Reinigung mit unterschiedlichen Fließmitteln keine zufriedenstellende

Reinheit erzielt werden, so daß auf eine pharmakologische Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet werden mußte.

Die Synthesen der 2-Pyrrolyl- und 2-Imidazolyl-Derivate **183** und **184** erfolgen nach Syntheseweg **B** (Abb. 2-14) *via* reduktive Alkylierung des primären Amins **93** mit Pyrrol-2-carbaldehyd *resp.* Imidazol-2-carbaldehyd, da nur diese als Edukte kommerziell verfügbar sind und nicht die für Syntheseweg **A** benötigten Heteroarylmethylamine.



(i) 1. MeOH, Rückfluß, 4 – 5 h; 2. $NaBH_4$, RT, 1 h; 3. ges. Na_2CO_3-Lsg., RT.

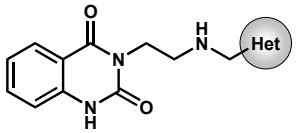
Abb. 2-14. Synthese der 2-Pyrrolyl- und 2-Imidazolyl-Chinazolindion-Derivate **183** und **184** nach Syntheseweg **B**.

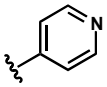
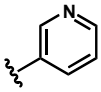
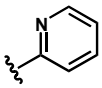
Für die reduktive Alkylierung des primären Amins **93** wird, basierend auf während dieser Arbeit gewonnenen Erfahrungen, die *indirekte* (stufenweise) Methode von *ABDEL-MAGID*[214] eingesetzt (*vide* Abschn. 2.4.1, S. 55). Dieses für die Synthese sekundärer Amine besonders geeignete Eintopfverfahren beinhaltet die initiale Bildung eines Imins in abs. MeOH und dessen anschließende *in situ*-Reduktion mit $NaBH_4$ bei Raumtemperatur in einem separaten Reaktionsschritt. Der Reaktionsverlauf bis zur quantitativen *in situ*-Iminbildung kann *per* DC-Kontrolle verfolgt werden.

Das 2-Imidazol-Derivat **184** wird nach dieser Synthesevariante in einer Ausbeute von 60 % d. Th. erhalten. Das 2-Pyrrolyl-Analogon **183** kann nach identischer Aufarbeitung mit 72%iger Ausbeute als Rohprodukt isoliert werden. Dessen Reinigung erweist sich allerdings ähnlich schwierig wie die des 3-Pyridin-Derivates **179**. Nach zweimaliger rotationsschichtchromatographischer Reinigung trat beim Versuch, die freie Base in Form des Hydrochlorids zu isolieren, die Zersetzung der Substanz ein. Bedingt durch die geringe Wirksamkeit der bis dahin in ersten pharmakologischen *in vitro*-

Untersuchungen am 5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodell (Rattenschwanzarterie) untersuchten heterocyclischen Chinazolindion-Derivate, erschienen weitere Syntheseversuche zum 2-Pyrrol-Derivat **183** wenig attraktiv. Eine Übersicht der synthetisierten 3-[2-(Heteroarylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)-chinazolindione **178** – **184** mit den zugehörigen Strukturen und Ausbeuten gibt Tab. 2-3.

Tab. 2-3. 3-[2-(Heteroarylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione: Struktur, Synthesemethode und Ausbeute



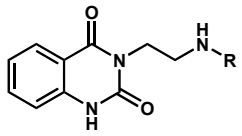
Verb.	Het [a]		Synthese [b]	Ausbeute [% d. Th.]	isolierte Form
178		4-Pyridyl-	**A**	48	$C_{16}H_{16}N_4O_2 \cdot 2HCl$
179		3-Pyridyl-	**A**	56 [c]	Rohprodukt (vorgereinigt)
180		2-Pyridyl-	**A**	68	$C_{16}H_{16}N_4O_2 \cdot 2HCl$
181		2-Thienyl-	**A**	49	$C_{15}H_{15}N_3O_2S \cdot HCl$
182		2-Furyl-	**A**	62	$C_{15}H_{15}N_3O_3 \cdot HCl$
183		2-Pyrrolyl-	**B**	72 [c]	Zers. bei der Fällung als **183**·HCl
184		2-Imidazolyl-	**B**	60	$C_{14}H_{15}N_5O_2 \cdot 2HCl$

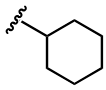
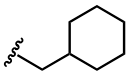
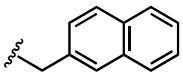
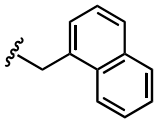
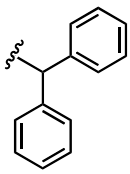
[a] **Het** = Heteroaromat. [b] Syntheseweg **A** *via* nucleophile Ringöffnung von **95**: Heteroarylmethylamin (5 Äquiv.), N_2-Atm., 70 – 90 °C, 7 – 9 h (vgl. Abb. 2-13, S. 48); Syntheseweg **B** *via* reduktive Alkylierung von **93**: 1. Aldehyd (1 Äquiv.), MeOH, Rückfluß, 4 – 5 h; 2. $NaBH_4$, RT, 1 h (vgl. Abb. 2-14, S. 49). [c] Rohausbeute nach Aufarbeitung.

2.2.9 Substitution der Benzyl-Partialstruktur durch verschiedene aromatische und alicyclische Ringsysteme

Neben der Substitution des Phenylrestes durch heterocyclische aromatische π-Systeme werden auch verschiedene aromatische und alicyclische Ringsysteme in die Leitstruktur **94** eingeführt. Mit Ausnahme des 2-Naphthyl-Derivates **187**, das durch reduktive Alkylierung nach Syntheseweg **B** dargestellt wird, erfolgen die Synthesen der Verbindungen **185** – **189** *via* nucleophile Ringöffnung nach Syntheseweg **A**. Eine Übersicht der eingeführten Ringsysteme zeigt Tab. 2-4.

Tab. 2-4. Modifizierung der Leitstruktur **94** (R = Benzyl) *via* Substitution des Benzylrestes durch alicyclische und aromatische Ringsysteme: Numerierung, Struktur, Synthesemethode und Ausbeute



Verb.	R	Synthese [a]	Ausbeute [% d. Th.]	isolierte Form
185		**A** [b]	35	$C_{16}H_{21}N_3O_2 \cdot HCl$
186		**A**	60	$C_{17}H_{23}N_3O_2$ (freie Base)
187		**B**	71	$C_{21}H_{19}N_3O_2$ (freie Base)
188		**A**	77	$C_{21}H_{19}N_3O_2 \cdot HCl$
189		**A**	78	$C_{23}H_{21}N_3O_2$ (freie Base)

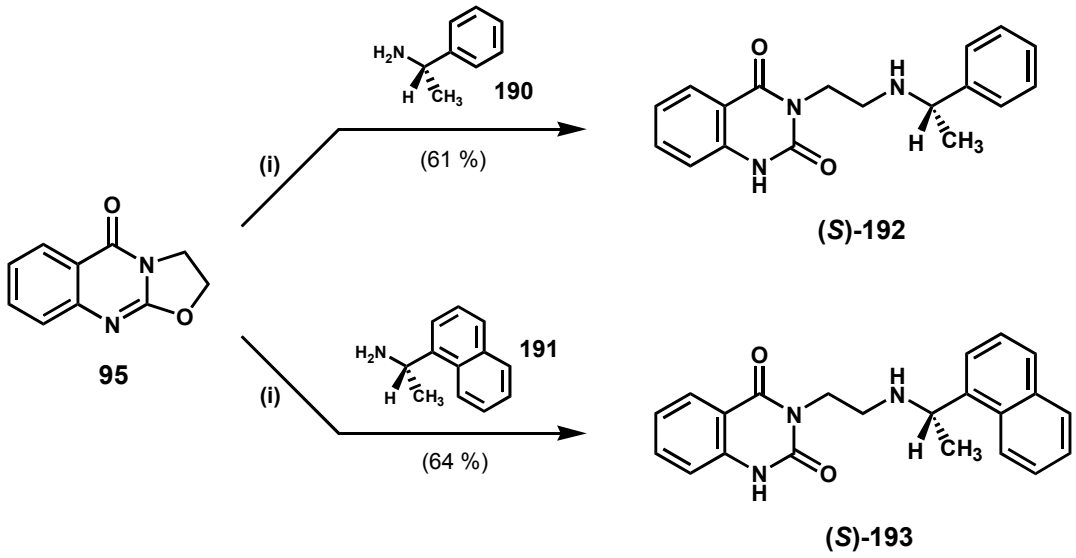
[a] Syntheseweg **A** *via* nucleophile Ringöffnung von **95**: primäres Amin (5 Äquiv.), N_2-Atm., 120 – 140 °C, 4 – 6 h; Syntheseweg **B** *via* reduktive Alkylierung von **93**: 1. 2-Naphthaldehyd (1 Äquiv.), MeOH, Rückfluß, 4 h; 2. $NaBH_4$, RT, 1 h.
[b] nach Syntheseweg **A** unter Säurekatalyse (*p*-TsOH) in DMF, Rückfluß (6 h).

Das Benzhydryl-substituierte 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion **189** zeichnet sich durch ein extrem schlechtes Löseverhalten aus. Es wurden keine geeigneten Lösemittel bzw. Lösemittelgemische mit ausreichenden Solvatisierungseigenschaften gefunden, so daß eine Aufreinigung dieser Verbindung weder durch Flashchromatographie noch durch Umkristallisation möglich war. Ein Reinigungseffekt (→ dc-rein) wurde durch mehrfaches Ausrühren des farblosen Feststoffes in siedendem EtOH erreicht. Infolge der sehr geringen Löslichkeit von **189** in protischen Lösemitteln mußte auf eine pharmakologische Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet werden.

2.2.10 Einführung eines Chiralitätszentrums im Benzylteil und Rigidisierung der Benzyl-Partialstruktur

Bei physiologischem pH-Wert (allg. wird als Mittelwert pH = 7.4 angesetzt)[206,207] liegt die sekundäre Aminfunktion der Leitstruktur **94** nahezu vollständig in protonierter Form vor und stellt somit ein kationisches Zentrum für eine Ion-Ion- bzw. Ion-Dipol-Wechselwirkung mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein dar. Durch Generierung eines Chiralitätszentrums in α-Position zu diesem Wechselwirkungsareal sollen die stereochemischen Einflüsse auf die Wirkqualität und -stärke sowie auf die Rezeptor-Selektivität chiraler Chinazolindion-Derivate analysiert werden.

Die Synthese *N*-substituierter enantiomerenreiner 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione erfolgt prinzipiell nach Syntheseweg **A** (vgl. Abschn. 2.2.4, S. 42) und folgt somit wieder dem von *SIGNORINI et al.*[193] entwickelten Patentverfahren. Für erste orientierende Untersuchungen werden zunächst die beiden Enantiomerenpaare **(*R*)-** und **(*S*)-192** sowie **(*R*)-** und **(*S*)-193** synthetisiert. Die stereochemisch festgelegte Methylverzweigung in Benzylstellung wird hierbei durch die nucleophile Ringöffnung von **95** mit kommerziell verfügbarem, enantiomerenreinem 1-Phenylethylamin (**190**) *resp.* 1-(1-Naphthyl)ethylamin (**191**) in die Zielmoleküle eingeführt (siehe Abb. 2-15).

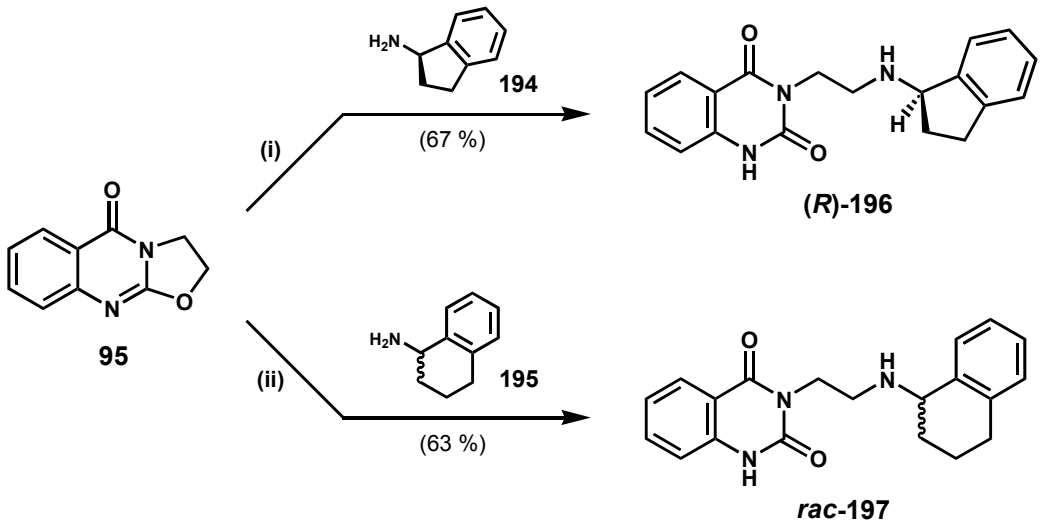


(i) 1. Lösemittelfrei, 5 Äquiv. **190** bzw. **191**, 150 °C, 5 h; 2. Überschuß an Amin abdampfen; 3. EtOH, RT, Rühren, 12 h.

Abb. 2-15. Synthese chiraler Chinazolindion-Derivate **192** und **193**, exemplarisch dargestellt für die (*S*)-Enantiomere.

Da der nucleophile Angriff an *C*-2 ohne Bruch kovalenter Bindungen am stereogenen Zentrum der enantiomerenreinen Amine erfolgt, dürfte unter den gewählten Reaktionsbedingungen (150 °C, 5 h) nicht mit einer Racemisierung zu rechnen sein, womit die Reaktionsprodukte **(*R*)-** und **(*S*)-192** *resp.* **193** mit einer zu den eingesetzten chiralen Aminen identischen Enantiomerenreinheit (*ee* $\geq$ 98 %) anfallen sollten.

Weitere Beiträge zur stereochemischen Charakterisierung der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindestelle sollen die chiralen Derivate **(*R*)-** und **(*S*)-196** neben ***rac*-197** liefern, die zusätzlich zum Stereozentrum eine Rigidisierung der Benzyl-Partialstruktur aufweisen. Bei der Synthese der beiden Enantiomere **(*R*)-** und **(*S*)-194** liefert das kommerziell verfügbare, enantiomerenreine 1-Aminoindan (**194**) unter den Standard-Reaktionsbedingungen der nucleophilen Ringöffnung wiederum das eindeutig definierte stereogene Zentrum in α-Position zur sekundären Aminfunktion (Abb. 2-16). Die Synthese des racemischen Tetrahydro-1-naphthyl-Derivates **197** erfolgt analog durch Umsetzung des Schlüsselbausteins **95** mit (±)-1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthylamin (**195**).



(i) 1. Lösemittelfrei, 5 Äquiv. **194**, 90 °C, 7 h; 2. Überschüssiges Amin im Vakuum abdest.; 3. EtOH, RT.
(ii) 1. Lösemittelfrei, 9 Äquiv. **195**, 120 °C, 6 h; 2. Überschüssiges Amin im Vakuum abdest.; 3. MeOH, RT.

Abb. 2-16. Synthese der chiralen, rigidisierten 3-(2-Benzylaminoethyl)chinazolindion-Derivate **196** und **197**. Im Fall von **196** ist exemplarisch die Synthese des (*R*)-Enantiomers dargestellt.

2.3 *N*-(2-Methoxybenzyl)ethylamin-Partialstruktur als neue Leitstruktur

Struktur-Wirkungsuntersuchungen der in Abschnitt 2.2 beschriebenen *N*-substituierten Chinazolindion-Derivate am funktionellen *in vitro*-5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodell (*vide* Abschn. 3.3.2, S. 144) zeigten, daß die Einführung von Elektronendonor-Substituenten in eine der beiden *ortho*-Positionen im Benzylteil der Leitverbindung **94** sowohl eine Affinitätssteigerung (pK_P-Wert ↑) als auch eine Steigerung der intrinsischen Aktivität (E_{max}-Wert ↑) am 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein zur Folge hat. Von allen getesteten Verbindungen wurden das *N*-2-Methoxybenzyl-Derivat **169** und sein 2-Hydroxy-Analogon **177** als die beiden Strukturen mit deutlich optimiertem Wirkprofil identifiziert. Insbesondere das 2-Methoxy-substituierte Derivat **169** zeigt eine 50fach höhere Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor der Ratte und eine Steigerung der intrinsischen Aktivität um *ca*. 20 % im Vergleich zur unsubstituierten Leitstruktur **94** (siehe Abb. 2-17, S. 54). Wie aus diesen Struktur-Wirkungsuntersuchungen

deutlich wird, kommt dabei dem 2-Methoxybenzylamin-Strukturareal eine entscheidende Rolle bei der Interaktion mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein zu.

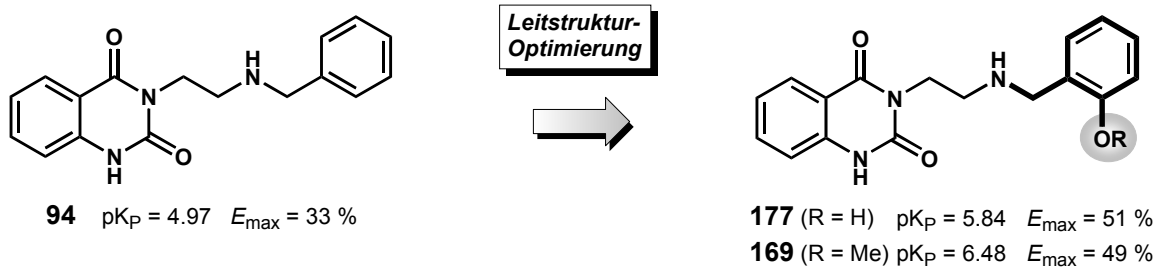


Abb. 2-17. 5-HT_{2A}-Partialagonisten **177** und **169** mit optimiertem Wirkprofil nach erfolgter Modifizierung der Leitstruktur **94**.

Der Kerngedanke zur Entwicklung neuer, potenter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten liegt nun darin, dieses in der Stoffklasse der Chinazolindione *neu* gefundene Struktur-Wirkungskonzept auf bekannte 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten zu transferieren. Hierzu sollen die charakteristischen Strukturelemente der Indol-3-ylethylamine (Tryptamin, 5-Hydroxytryptamin (5-HT) und 5-Methoxytryptamin) sowie der halluzinogen wirkenden Phenylisopropylamine (DOB und DOI) und verwandter achiraler Phenylethylamine (**41** und **42**) mit der *N*-(2-Methoxybenzyl)- *resp*. *N*-(2-Hydroxybenzyl)ethylamin-Partialstruktur der optimierten Leitsubstanzen **177** und **169** zu einem *Hybrid*-Molekül kombiniert werden (Abb. 2-18). Formal erfolgt damit die Substitution der Chinazolindion-Teilstruktur in **169** *resp.* **177** durch eine Indolyl, 5-Methoxyindolyl- bzw. 4-substituierte 2,5-Dimethoxyphenyl-Struktur.

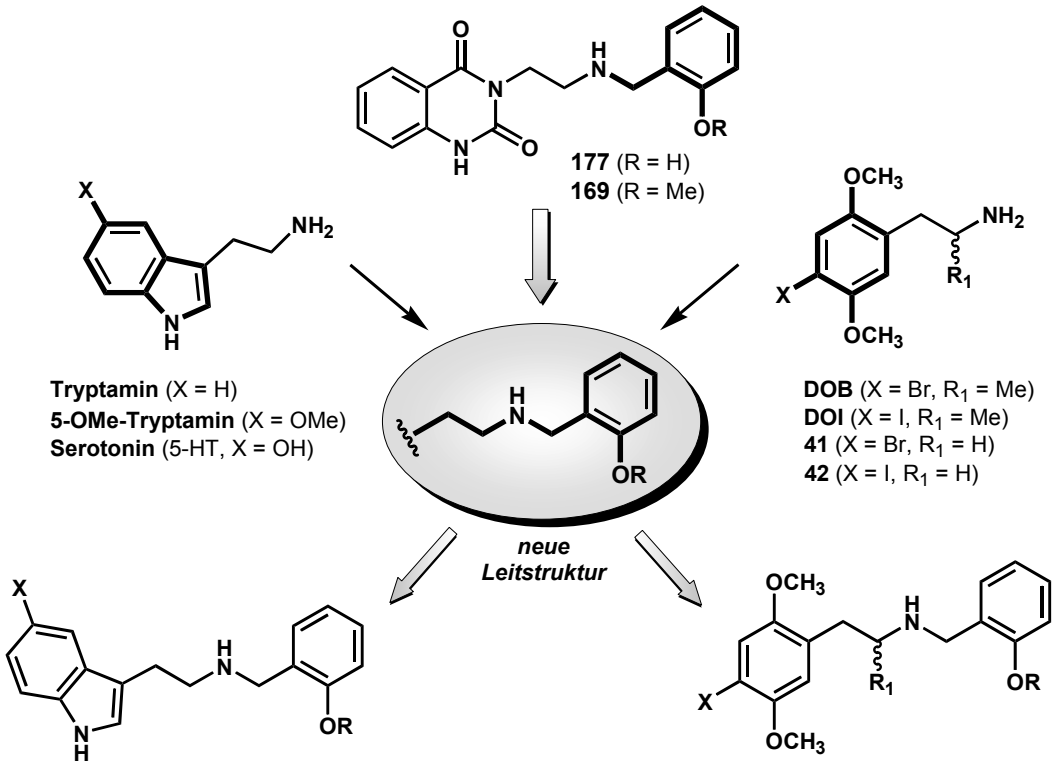
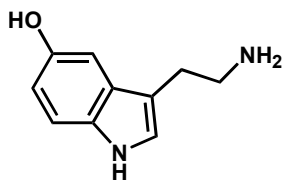


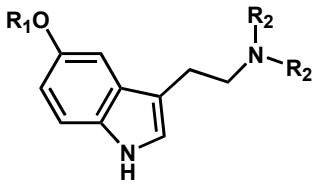
Abb. 2-18. Kombination charakteristischer Strukturelemente bekannter 5-HT_{2A}-Agonisten mit der neu entdeckten *N*-(2-Methoxybenzyl)ethylamin-Leitstruktur als Strategie zur Entwicklung neuer 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten.

2.4 2-(1*H*-Indol-3-yl)ethylamin-Derivate

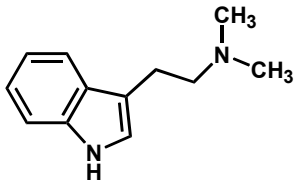
Neben dem endogenen, nicht selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten Serotonin (**1**, 5-HT) und seinem 5-Methoxy-Analogon **2** wurden eine Reihe weiterer Tryptamin-Derivate als 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten charakterisiert, die sich jedoch alle durch eine geringe Selektivität gegenüber 5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Rezeptoren auszeichnen.[67] Hierzu zählen auch die halluzinogen wirkenden *N*,*N*-Dimethyltryptamin (**9**, DMT), 5-Methoxy-*N*,*N*-dimethyltryptamin (**10**, 5-OMe-DMT) und Bufotenin (**11**) (Abb. 2-19).



5-Hydroxytryptamin (5-HT) (**1**)
(Serotonin)



Bufotenin (R_1 = H, R_2 = Me) (**11**)
5-OMe-DMT (R_1 = Me, R_2 = Me) (**10**)
5-Methoxytryptamin (R_1 = Me, R_2 = H) (**2**)



***N*,*N*-Dimethyltryptamin** (**9**)
(DMT)

Abb. 2-19. Der Neurotransmitter Serotonin (**1**, 5-HT) und verwandte 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten aus der Substanzklasse der Indolylalkylamine (vgl. auch Abschn. 1.3.1, S. 8).

Es erschien nun erfolgversprechend, zu verifizieren, ob das neu identifizierte Struktur-Wirkungskonzept auch auf die Familie der Indolylethylamine übertragbar ist und wie sich derartige Modifizierungen auf die Rezeptoraffinität und die Wirkqualität der oben gezeigten 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten auswirken.

GLENNON et al.[208] berichteten, daß die *N*-Benzylierung von 5-Methoxytryptamin (**2**) mit dem Erhalt der 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität einhergeht. Im Gegensatz dazu zeigen *para*-substituierte Benzylderivate in Radioligand-Verdrängungsstudien eine bis zu 30fach geringere 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität. Dabei ist unverständlich, daß in der gleichen Studie einzig für das 4-Brombenzylderivat eine fast 50fach höhere Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor gefunden wurde.

Diese offensichtlich nicht schlüssigen Ergebnisse bringen sehr deutlich zum Ausdruck, daß mit der Synthese weiterer *N*-Benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamine ein wichtiger Beitrag zum detaillierten Verständnis von Struktur-Wirkungsbeziehungen der Indolylalkylamine geleistet werden kann.

2.4.1 *N*-Benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamine *via* reduktive Alkylierung

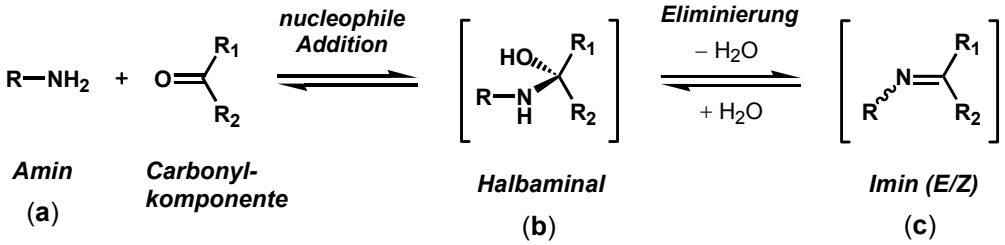
Als Startverbindungen zur Synthese der *N*-Benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamine **199** – **207** kann auf kommerziell erhältliches Tryptamin sowie 5-Methoxytryptamin zurückgegriffen werden. Ausgehend davon bietet sich die reduktive Alkylierung[a)] dieser primären Amine mit den entsprechend substituierten Benzaldehyden als besonders geeignete Synthesemethode für die oben genannten Zielver-

[a)] Reduktive Alkylierung bezüglich des Amins bzw. reduktive Aminierung bezüglich der Carbonylkomponente.

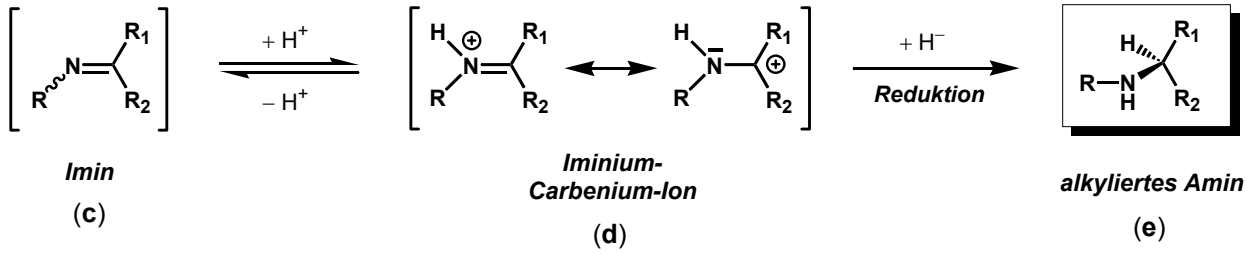
bindungen an. Diese Reaktion wird gewöhnlich als *direkte* (einstufige) Variante durchgeführt, in der das Amin und die Carbonylkomponente (Aldehyd oder Keton) zusammen mit dem Reduktionsmittel in einem geeigneten Lösemittel vorgelegt werden. Eine vorgelagerte Gleichgewichtsreaktion generiert hierbei *in situ* in einem komplexen Mehrstufenprozeß die Imin-Zwischenstufe,[209] die anschließend durch das reduzierende Reagenz zum alkylierten Aminprodukt reduziert und dem Gleichgewicht entzogen wird.

Die Bildung von Iminen – auch Azomethine genannt – und verwandten Iminderivaten (*e.g.* Oxime, Hydrazone) durch nucleophile Additions-Eliminierungs-Reaktionen von Aminderivaten mit Carbonylverbindungen ist sowohl säure- als auch basekatalysiert.[210] Unter Basenkatalyse erfolgt der Zerfall des primär gebildeten tetraedrischen Zwischenprodukts (**b**) – Deprotonierung des Aminstickstoffs und Eliminierung des Hydroxid-Ions – konzertiert.[211] Der säurekatalysierte Zerfall des α-Aminoalkohol-Zwischenprodukts (**b**) wird nach Protonierung der Hydroxyfunktion durch den Austritt von Wasser begünstigt[210] (siehe Abb. 2-20).

Schritt 1: Iminbildung (langsam)



Schritt 2: Reduktion (schnell)



R, R_1, R_2 = H, Alkyl, Aryl

Abb. 2-20. Postulierter Mechanismus der reduktiven Alkylierung nach *ABDEL-MAGID* [Lit. 214a] und *BORCH* [Lit. 212a].

Der geschwindigkeitsbestimmende Teilschritt der Iminbildung (Schritt 1) ändert sich mit dem pH-Wert der Reaktionslösung. Die Additionsgeschwindigkeit auf das elektrophile Carbonylzentrum nimmt mit dem pH-Wert ab, weil sich durch zunehmende Protonierung des Amins (**a**) die Konzentration der nucleophilen, freien Form stark verringert. Somit wird die Addition von (**a**) nach (**b**) in saurer Lösung geschwindigkeitsbestimmend, während in neutralem oder alkalischem Milieu die Dehydratisierung von (**b**) nach (**c**) die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmt. Die Bildungsgeschwin-

digkeit der Imine durchläuft aus diesem Grund bei einem bestimmten pH-Wert ein Maximum, dessen Lage von der jeweiligen Carbonylverbindung und dem verwendeten Amin abhängt. Bei diesem optimalen pH-Wert erfolgt der Wechsel im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt, wobei einerseits die Dehydratisierung schon hinreichend beschleunigt ist, andererseits aber noch eine genügend hohe Konzentration an nicht protoniertem Nucleophil vorliegt. Nach *BORCH*[212a] liegt das Optimum des initialen Gleichgewichts (Schritt 1: Iminbildung) bei pH ≈ 6. Unter diesen schwach sauren Reaktionsbedingungen folgt im 2. Schritt in einer vorgeschalteten Gleichgewichtsreaktion die Protonierung des Imins (**c**) zum resonanzstabilisierten Iminium-Carbenium-Ion (**d**).[212a,213,214a] Dessen anschließende, rasche Reduktion liefert schließlich das alkylierte Aminprodukt (**e**). Eine direkte Reduktion des *in situ* gebildeten Halbaminals (**b**, Schritt 1) zum alkylierten Amin (**e**) – ohne Ausbildung einer Imin-Zwischenstufe – wird ebenfalls als möglicher Mechanismus der *direkten* reduktiven Alkylierung in der Literatur[215] diskutiert.

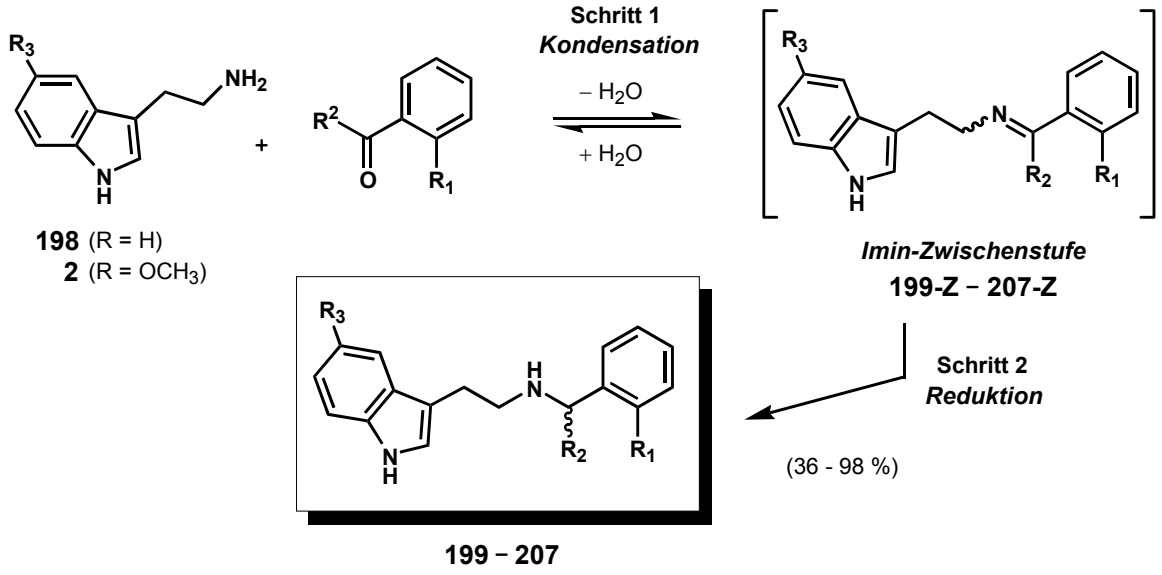
Der Erfolg der *direkten* reduktiven Alkylierung hängt entscheidend von der Wahl des Reduktionsmittels ab, da dieses in der Lage sein muß, die *in situ* gebildeten Imine (oder Iminium-Ionen) selektiv in Gegenwart der Carbonylverbindungen zu reduzieren. Eine Vielzahl erfolgreich eingesetzter reduktiver Alkylierungs-Reagenzien sind in der Literatur beschrieben. Hier sind zum einen die Übergangsmetall-katalysierten Hydrierungen mit Palladium-, Platin- oder Nickel-Katalysatoren[213a,216] zu nennen, und zum anderen der Einsatz Hydrid-übertragender Reagenzien[217] wie $NaBH_4$,[212c,218] $NaBH_3CN$,[212] $NaBH(OAc)_3$,[212c,214] Boran-Pyridin,[219] $Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4/NaBH_3CN$,[220] $Zn(BH_4)_2/ZnCl_2$[221] und Borhydrid-Austauschharze.[222]

Neben der Selektivität des Reduktionsmittels ist auch die Bildungsgeschwindigkeit des Imins im initialen Gleichgewichtsschritt maßgeblich für einen erfolgreichen Reaktionsverlauf verantwortlich. Da die Iminbildung gewöhnlich den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der *direkten* reduktiven Alkylierung darstellt (siehe Abb. 2-20, S. 56), sind oft zusätzliche Lewis-Säure-Katalysatoren (*e.g.* $BF_3{\cdot}Et_2O$,[223] $ZnCl_2$,[224] $TiCl_4$[225]) oder Dehydratisierungs-Reagenzien (*e.g.* Molekularsieb,[212a,219b] $Si(OEt)_4$,[226] $TiCl_4$[225]) zur Generierung der Imine in ausreichend hohen Konzentrationen notwendig.

Insbesondere Natriumcyanoborhydrid ($NaBH_3CN$) mit seiner Selektivität gegenüber Iminium-Ionen in Gegenwart von Aldehyden *resp.* Ketonen im pH-Bereich von 6 – 8, und seiner außergewöhnlichen Stabilität in protisch saurem Medium (pH ≈ 2 – 3) ist eines der am meisten eingesetzten Reagenzien zur reduktiven Alkylierung von Aminen.[212] Die Selektivität dieses Reduktionsmittels resultiert aus seiner verminderten Tendenz, das Hydrid-Nucleophil auf die zu reduzierende Gruppe zu transferieren – hervorgerufen durch den elektronenziehenden Einfluß der Cyanogruppe[227] – wodurch Aldehyde und Ketone deutlich langsamer hydriert werden als die bei pH = 6 – 8 vorliegenden Iminium-Ionen. Entscheidende Nachteile beim Einsatz von $NaBH_3CN$ sind jedoch der notwendige fünffache Überschuß des eingesetzten Amins,[212a] die geringe Reaktivität aromatischer Ketone und schwach basischer Amine,[212a] vor allem aber seine hohe Toxizität und die Freisetzung hoch toxischer Nebenprodukte wie NaCN und HCN während der Aufarbeitung.

Aus diesen Gründen wird in der vorliegenden Arbeit die *direkte* reduktive Alkylierung nach der Methode von *ABDEL-MAGID*[214a] bevorzugt, bei der das nicht toxische Natriumtriacetoxyborhydrid, $NaBH(OAc)_3$, als mildes, selektiv reduzierendes Reagenz eingesetzt wird. Dieses ist kommerziell erhältlich, kann aber auch bequem *in situ* aus $NaBH_4$ und der entsprechenden Menge Essigsäure generiert werden.[214b] Bedingt durch die sterischen und elektronenziehenden Effekte der drei Acetoxygruppen wird – ähnlich wie bei $NaBH_3CN$ – die Bor-Wasserstoff-Bindung stabilisiert, was diesem Reagenz ebenfalls milde und dadurch selektiv reduzierende Eigenschaften verleiht.[228] So ist die Reduktionskraft gegenüber Aldehyden im Vergleich zu $NaBH_4$ stark abgeschwächt und Ketone werden praktisch nicht mehr reduziert.[214b,229]

Obwohl Aldehyde mit $NaBH(OAc)_3$ reduzierbar sind und somit die Carbonyl-Reduktion mit der reduktiven Alkylierung konkurriert, wird in der vorliegenden Arbeit unter den Reaktionsbedingungen der *direkten* reduktiven Alkylierung nach *ABDEL-MAGID* – in Einklang mit der Literatur[214a] – keine Aldehyd-Reduktion beobachtet. Unter Anwendung dieses Verfahrens (Methode **A**) sind die *N*-Benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamine **199** – **202** durch Umsetzung von Tryptamin (**198**) mit den entsprechend substituierten Benzaldehyden in 1,2-Dichlorethan (DCE) als Lösemittel, unter Zugabe von 1.5 Äquivalenten $NaBH(OAc)_3$ (bezogen auf den Aldehyd), in moderaten bis guten Ausbeuten zugänglich (siehe Abb. 2-21 und Tab. 2-5, S. 59).



199 (R_3, R_2, R_1 = H), **200** (R_3, R_2 = H, R_1 = OH), **201** (R_3, R_2 = H, R_1 = OMe), **202** (R_3, R_2 = H, R_1 = OEt), **203** (R_3 = H , R_2 = Me, R_1 = OMe), **204** (R_3 = OMe, R_2, R_1 = H), **205** (R_3 = OMe, R_2 = H, R_1 = OH), **206** (R_3, R_1 = OMe, R_2 = H), **207** (R_3 = OMe, R_2 = H, R_1 = OCF_3)

Reaktionsbedingungen:

1) *direkte* Methode (**A**): Schritt 1 + 2 zusammen: $NaBH(OAc)_3$ (1.5 Äquiv.), DCE, RT, 12 h.

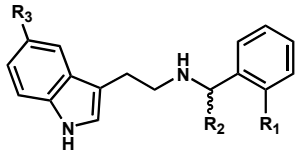
2) *indirekte* Methode (**B**): Schritt 1: MeOH, RT, 2 – 4 h; Schritt 2: $NaBH_4$ (3 – 4 Äquiv.), RT, 1 h.

3) *indirekte* Methode (**C**): Schritt 1: Toluen, *p*-TsOH (kat.), azeotr. Dest.; Schritt 2: MeOH, $NaBH_4$ (3 Äquiv.), RT, 1 h.

Abb. 2-21. Synthese substituierter *N*-Benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamine *via* reduktive Alkylierung.

Eine bekannte Nebenreaktion der *direkten* reduktiven Alkylierung *primärer* Amine ist die Bildung dialkylierter, tertiärer Amine.[230,214a] Diese entstehen durch einen zweiten reduktiven Alkylierungscyklus der im ersten Synthesedurchlauf generierten monoalkylierten, sekundären Amine. Die Dialkylierung kann zwar durch einen großen Aminüberschuß unterdrückt werden, dies kompliziert allerdings die anschließende Reinigung der Produkte (Trennung primärer, sekundärer und tertiärer Amine). So berichten *ABDEL-MAGID et al*., daß in vielen Fällen das Auftreten dieser Nebenreaktionen durch die Zugabe eines nur geringen Aminüberschusses von 5 % (mol/mol) unterdrückt werden kann.[214a] In der vorliegenden Arbeit werden bei der Synthese der *N*-Benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamin-Derivate **199**, **201** und **202** die entsprechenden dialkylierten Nebenprodukte trotz eines eingesetzten Aminüberschusses von 10 % (mol/mol) *per* DC und MS detektiert. In diesen Fällen liegen auch die erzielten Ausbeuten der erwünschten monoalkylierten Produkte deutlich unter den in der Literatur[214a] beschriebenen Werten (52 – 74 % *vs.* 74 – 98 %).

Tab. 2-5. Synthese der *N*-Benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamine: Substitutionsmuster, Synthesemethode und Ausbeute



Verb.	R_3	R_2	R_1	Methode [a)]	Ausbeute [% d. Th.]
199	H	H	H	**A / B**	74 / 93 [b)]
200	H	H	OH	**A**	98
201	H	H	OMe	**A**	54
202	H	H	OEt	**A**	52
203	H	Me	OMe	**C / B**	36 / n.b.[c)]
204	OMe	H	H	**B**	89
205	OMe	H	OH	**B**	86
206	OMe	H	OMe	**B**	89
207	OMe	H	OCF_3	**B**	87

[a)] **A**: direkte Methode; **B**: indirekte Methode; **C**: indirekte Methode mit azeotroper Destillation. Nähere Einzelheiten zu den Reaktionsbedingungen finden sich in Abb. 2-21, S. 58. [b)] Durchführung nach **A** (74 % d. Th), nach **B** (93 % d. Th.). [c)] Durchführung nach **C** (36 % d. Th.), nach **B** (sehr geringer Reaktionsumsatz, Ausbeute wurde nicht bestimmt).

Eine effiziente Methode zur Vermeidung der Dialkylierung als Nebenreaktion ist die stufenweise (*indirekte*) reduktive Alkylierung. Diese umfaßt die Bildung der Imin-Zwischenstufe im primären Reaktionsschritt (Schritt 1, Abb. 2-20, S. 56) und die anschließende *in situ*-Reduktion in einem separaten Folgeschritt (Schritt 2, Abb. 2-20) als *Eintopf*-Reaktion. Entscheidend für den Erfolg dieser *indirekten* Variante der reduktiven Alkylierung ist die Bildung des Imins im geschwindigkeitsbestimmenden, initialen Gleichgewichtsschritt. Eine vollständige Reaktion wird häufig dadurch

gewährleistet, daß das Reaktionswasser dem Reaktionsgemisch durch azeotrope Destillation oder den Zusatz von Dehydratisierungs-Reagenzien[a)] entzogen wird. Bei Untersuchungen zur relativen Bildungsgeschwindigkeit von Iminen zeigte sich, daß insbesondere in Methanol als Lösemittel eine nahezu quantitative Umsetzung zum gewünschten Imin auch *ohne* den Zusatz von Katalysatoren oder Dehydratisierungsmitteln erfolgt. Die anschließende Reduktion der Imine durch die direkte Zugabe von $NaBH_4$ zum Reaktionsgemisch generiert die sekundären Amine in sehr kurzen Reaktionszeiten und sehr hohen Ausbeuten.[214a]

Um das Potential und die Eignung dieser *indirekten* Variante (Methode **B**) für die Synthese weiterer Indolylethyl- und späterer Phenylethyl-Derivate zu überprüfen, wurde die schon nach der *direkten* Methode durchgeführte Umsetzung von Tryptamin (**198**) mit Benzaldehyd zum *N*-Benzyl-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]amin (**199**) als Modellreaktion genutzt. Unter Verwendung von frisch absolutiertem Methanol – in Abwandlung der Orginalliteratur[214a] – und äquivalenten Mengen der Edukte wurde nach einer Reaktionszeit von 1.5 h bei Raumtemperatur dünnschichtchromatographisch eine quantitative Iminbildung (→ **199-Z**, Abb. 2-21, S. 58) nachgewiesen. Nach anschließender *in situ*-Reduktion mit $NaBH_4$ und flashchromatographischer Reinigung wurde das Indol-Derivat **199** in exzellenter Ausbeute erhalten (93 % *vs*. 74 % d. Th. nach *direkter* Methode **A**, vgl. Tab. 2-5, S. 59).

Die anschließenden Synthesen der 2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethylamin-Analoga **204** – **207** nach der *indirekten* Variante (Methode **B**) verliefen ebenso erfolgreich und lieferten die monobenzylierten Amine durchweg in sehr hohen Ausbeuten (86 – 89 % d. Th., vgl. Tab. 2-5, S. 59). Die Reaktionskontrolle der initialen Iminbildung erfolgt dabei – infolge der Hydrolyseempfindlichkeit der Imine – durch Entnahme geringer Mengen der Reaktionslösung, sofortiger Reduktion mit $NaBH_4$ zum Amin und anschließender dünnschichtchromatographischer Detektion. Zeigt die DC-Analyse nach 2 – 4 h noch nicht umgesetztes primäres Amin, so kann in den meisten Fällen durch Zugabe kleiner Mengen des Aldehyds ein quantitativer Reaktionsumsatz erreicht werden.

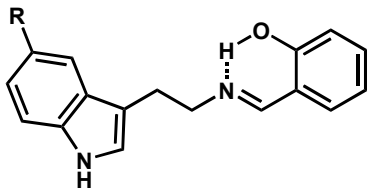
In diesem Zusammenhang soll hier der nicht zu unterschätzende Einfluß der Qualität aller eingesetzten Reagenzien, einschließlich der Benutzung völlig trockener Glasgeräte sowie der Arbeit unter Schutzgasatmosphäre betont werden. So verläuft die Iminbildung bei Verwendung von nicht wasserfreiem Methanol nur sehr schleppend bzw. bleibt ganz aus. Auch die kritische Qualitätskontrolle der eingesetzten Amine und Aldehyde trägt entscheidend zum Erfolg dieser Reaktion bei.

An die Grenze dieser leistungsfähigen reduktiven Alkylierung gelangt man beim Einsatz von aromatischen Ketonen (*e.g.* Acetophenon, Benzophenon) als Carbonylkomponente, die bekanntermaßen eine deutlich geringere Reaktivität als Benzaldehyde gegenüber Aminen zeigen. Bei der Reaktion von Tryptamin (**198**) mit 2-Methoxyacetophenon wird auch nach 9 Tagen Reaktionszeit und erhöhter Reaktionstemperatur nur eine sehr geringe Iminbildung (→ **203-Z**, Abb. 2-21, S. 58)

[a)] Vergleiche Seite 57 und die dort angegebene Literatur.

per DC detektiert. Als Grund hierfür sind wohl vor allem die sterischen und elektronischen Effekte der zusätzlichen Methylgruppe im 2-Methoxyacetophenon im Vergleich zum 2-Methoxybenzaldehyd zu nennen. Die Umsetzung zur Imin-Zwischenstufe **203-Z** wird in diesem Fall durch Entfernung des Reaktionswassers mittels azeotroper Destillation mit Toluen als *Schlepper* erreicht. Die anschließende Reduktion zum 2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl[1-(2-methoxyphenyl)ethyl]amin (**203**) erfolgt nach Entfernen des Lösemittels in abs. MeOH mit $NaBH_4$ (Methode **C**). Die erzielte Gesamtausbeute (36 % d. Th., vgl. Tab. 2-5, S. 59) liegt bei dieser Reaktion – aus schon genannten Gründen – deutlich unter den mit Benzaldehyden erzielten.

Abschließend soll noch die herausragende Reaktivität des 2-Hydroxybenzaldehyds (Salicylaldehyd) sowohl bei der *direkten*, als auch bei der *indirekten* reduktiven Alkylierung erwähnt werden. Bei den Umsetzungen des 2-Hydroxybenzaldehyds mit Tryptamin (→ **200-Z**) *resp.* 2-Methoxytryptamin (→ **205-Z**) werden besonders hohe Reaktionsgeschwindigkeiten bei der initialen Bildung der Imin-Zwischenstufen beobachtet. Nach Zugabe des Aldehyds zur Aminlösung tritt in beiden Fällen spontan eine intensive Gelbfärbung der Reaktionslösung ein und *per* DC wird eine nahezu quantitative Iminbildung angezeigt. Ebenfalls auffällig ist die deutlich erhöhte Stabilität der gebildeten Imine **200-Z** und **205-Z** (Abb. 2-22), die im Gegensatz zu den übrigen Imin-Zwischenstufen direkt – ohne zu hydrolysieren – dünnschichtchromatographisch an Kieselgel analysiert werden können. Diese beobachteten Phänomene geben Anlaß zur Annahme einer intramolekularen Wasserstoffbrücken-Bindung zwischen dem positiv polarisierten Wasserstoffatom der *ortho*-Hydroxygruppe und dem freien Elektronenpaar des Imin-Stickstoffs (siehe Abb. 2-22). Die Existenz solcher intramolekularen Wasserstoffbrücken zwischen phenolischen *o*-Hydroxyfunktionen und Imin-Stickstoffatomen konnten kürzlich von *KRAUSE et al.*[231] mit Hilfe von ^{1}H-NMR- und IR-spektroskopischen Daten, sowie durch Röntgenstruktur-Untersuchungen im Rahmen der Entwicklung neuer Azomethin-Prodrugs des Histamin-H_3-Rezeptoragonisten (*R*)-α-Methylhistamin bewiesen werden. Da diese Imine in der vorliegenden Arbeit nur als *in situ*-Zwischenstufen auftreten, wurde der Nachweis solcher möglicherweise existierenden intramolekularen Wasserstoffbrücken-Bindungen im Falle der hier vorliegenden Strukturen **200-Z** und **205-Z** nicht geführt.

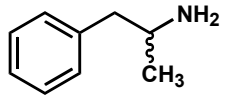


200-Z (R = H)
205-Z (R = OMe)

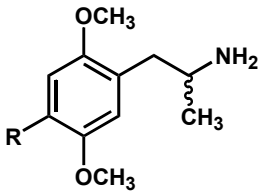
Abb. 2-22. Mögliche intramolekulare Wasserstoffbrükken-Bindung zwischen der phenolischen *o*-Hydroxygruppe und dem Imin-Stickstoff in **200-Z** und **205-Z**.

2.5 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate

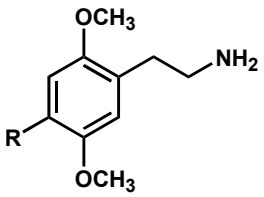
Vertreter der Phenylisopropyl- *resp.* -ethylamine repräsentieren die zur Zeit potentesten (partiellen) 5-HT_2-Rezeptoragonisten, mit nanomolarer Affinität zum 5-HT_{2A}- und 5-HT_{2C}-Rezeptorsubtyp.[67,99] Die beiden Prototypen dieser Substanzklasse sind die Amphetamin-Derivate 1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**35**, DOB) und das 4-Iod-Analogon (**36**, DOI). Ihre isotopenmarkierten Formen [^{3}H]-DOB[232] und [^{125}I]-DOI[233] stellen wichtige Radioliganden dar, die selektiv eine hochaffine Zustandsform der 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten-Bindestelle (*high-affinity agonist binding site*)[67,109] markieren. Die eng verwandten, achiralen in 4-Position halogenierten 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethane **41**[208] und **42**[234] verfügen über eine ähnlich hohe Affinität zu 5-HT_{2A}-Rezeptoren. So zählt auch das 4-[^{125}I]-Phenylethylamin-Derivat von **42** zum engeren Kreis der Liganden, die zur Bestimmung von 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelten Effekten herangezogen werden (Abb. 2-23).[235]



(±)-**Amphetamin** (**33**)



(±)-**DOB** (R = Br) (**35**)
(±)-**DOI** (R = I) (**36**)
(±)-**DOM** (R = CH_3) (**37**)



41 (R = Br)
42 (R = I)

Abb. 2-23. Von Amphetamin (**33**) abgeleitete potente 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten aus der Substanzklasse der Phenylisopropylamine **35** – **37** (DOB, DOI, DOM) und strukturverwandte achirale Phenylethylamine **41** und **42**.

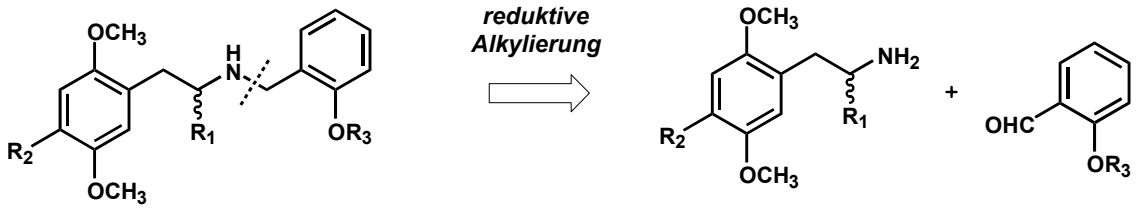
Aufgrund ihrer herausragenden Stellung innerhalb der Familie der 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten und ihres hohen halluzinogenen Potentials stellen die 2,5-Dimethoxyphenylalkylamine besonders interessante Strukturen dar, um die darin enthaltenen pharmakophoren Elemente mit der neu entdeckten *N*-(2-Methoxybenzyl)ethylamin-Struktur in einem *Hybrid*-Molekül – analog der Strategie in Abschnitt 2.3 (Abb. 2-18, S. 54) – zu vereinen.

Ähnlich wie beim 5-Methoxytryptamin (**2**) (Abschn. 2.4, S. 55) lassen die Radioligand-Bindungsstudien von *GLENNON et al.*[208] auch für die *N*-Benzyl-Derivate des (4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-ethylamins (**41**) keine eindeutigen Struktur-Wirkungsbeziehungen erkennen. So zeigt das *N*-Benzylderivat von **41** in [^{125}I]-DOI-Verdrängungsstudien eine geringfügige Affinitätssteigerung gegenüber seinem unsubstituierten Analogon (K_i = 0.3 nM *vs.* 1.0 nM), jedoch eine 300fache 5-HT_{2A}-Selektivität gegenüber 5-HT_{2C}-Rezeptoren. Das 4-Iod- sowie das 4-Brombenzyl-Derivat zeigen eine ähnliche, und bezüglich des unsubstituierten Benzyl-Derivates von **41** vergleichbare 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität (K_i = 0.4 nM *vs.* 0.3 nM), hingegen weist das 4-Chlor-Analogon – erstaunlicherweise – eine 50fach geringere Affinität (K_i = 15 nM) auf. Eine signifikante Korrelation der 5-HT_{2A}-Rezeptorbindungsdaten der Indolylethyl- mit denen der Phenylethylamine ist in dieser Bindungsstudie eben-

falls nicht erkennbar (r = 0.536, n = 16).[208] Die Autoren konnten auch nicht klären, ob es sich bei den *N*-Benzyl-Derivaten – beider Substanzklassen – um (partielle) Agonisten oder Antagonisten am 5-HT_{2A}-Rezeptor handelt. Diese Befunde ließen detaillierte pharmakologische Untersuchungen *N*-Benzyl-substituierter Phenylalkylamine (und Indolylalkylamine) – speziell auch unter Verwendung funktioneller *in vitro* Testmodelle – als durchaus sinnvoll erscheinen. Die im folgenden vorgestellten *N*-2-Methoxy- *resp*. *N*-2-Hydroxybenzyl-substituierten (2,5-Dimethoxyphenyl)alkylamine sollten hierbei, ebenso wie die in Abschnitt 2.4.1 (S. 55) beschriebenen Indolylalkylamin-Analoga, hilfreich sein.

2.5.1 Synthesestrategie

Als finaler Syntheseschritt soll auf die bereits zur Darstellung der *N*-Benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamin-Derivate **199** sowie **204** – **207** (Abschn. 2.4.1, S. 55) sehr erfolgreich eingesetzte *indirekte* reduktive Alkylierung nach *ABDEL-MAGID*[214a] (Methode **B**) zurückgegriffen werden. Die hierfür notwendigen 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylethyl- (**41**, **42**) *resp.* -isopropylamine (**35**, **36**) können durch bereits literaturbekannte Synthesen bereitgestellt werden. Die benötigten *ortho*-substituierten Benzaldehyde sind kommerziell erhältlich (Abb. 2-24).



229 - 240 **35**, **36**, **41**, **42**, **211**

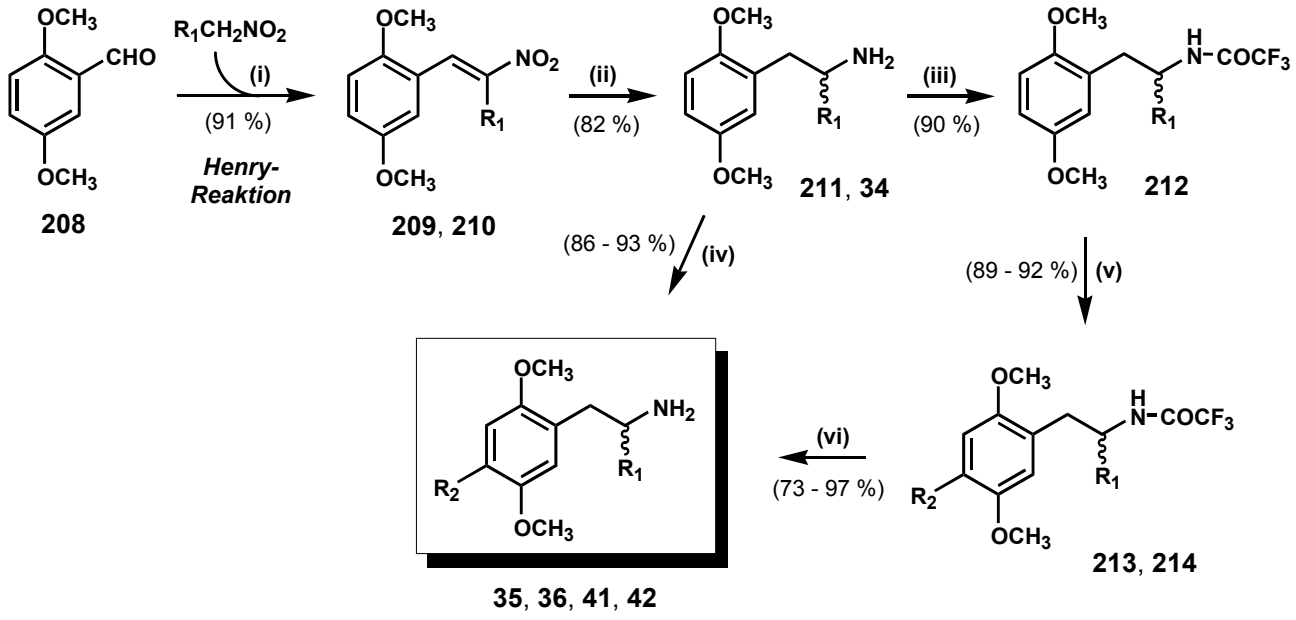
R_1 = H, CH_3; R_2 = H, Br, I, CF_3; R_3 = H, CH_3, CF_3

Abb. 2-24. Reduktive Alkylierung der primären Amin-Vorstufen (**35**, **36**, **41**, **42**, **211**) als finaler Schritt bei der Synthese der *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate **229** – **240**.

2.5.2 Synthese der 4-halogenierten 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane

Die Synthese der 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane **211** und **34** (Abb. 2-25, S. 64) erfolgt über die klassische Synthesesequenz: *Knoevenagel*-Kondensation[236,237] des 2,5-Dimethoxybenzaldehyds (**208**) mit Nitromethan *resp*. Nitroethan (*Henry*-Reaktion)[238,239] und anschließende Reduktion der erhaltenen Nitrostyrene **209** und **210**.[240] Als geeignete Kondensations-Katalysatoren haben sich primäre Amine, ihre Acetate und speziell Ammoniumacetat (NH_4OAc) bewährt.[237,241,242] Die Effektivität dieser Katalysatoren beruht zum einen auf der Aktivierung der Carbonyl-Komponente durch die intermediäre Bildung von Iminium-Zwischenstufen in Puffersystemen wie NH_4OAc/Eisessig, zum anderen reicht die Basizität des Acetat-Ions aus, um einen hinreichend großen Gleichgewichtsanteil an Nitronat-Ionen – für den nucleophilen Angriff auf das Iminium-Ion – freizusetzen.[237,243]

Unter Verwendung von NH_4OAc in Eisessig nach einer modifizierten Variante von *GAIRAUD* und *LAPPIN*[241,244] werden die Nitrostyrene **209** und **210** – nach Optimierung – in exzellenten Ausbeuten von jeweils 91 % d. Th. erhalten. Für einen quantitativen Reaktionsumsatz ist der Einsatz von wasserfreiem NH_4OAc und absolutierten Nitroalkan-Komponenten von grundlegender Bedeutung. Die anschließende Reduktion der Nitroalkene **209** und **210**, nach der Standardmethode mit $LiAlH_4$ in THF unter Rückfluß,[245,246] verläuft unbefriedigend und liefert lediglich moderate Ausbeuten (40 – 50 % d. Th.). *GIANNIS* und *SANDHOFF*[247] berichteten in diesem Zusammenhang von einer leistungsstarken Reduktion mit dem System $LiBH_4(NaBH_4)/Me_3SiCl$ im 100 mmol-Maßstab. Die dort erzielte sehr hohe Ausbeute kann in der vorliegenden Arbeit – trotz sehr ähnlicher Strukturen der verwendeten Nitrostyrene – nicht annähernd erreicht werden (47 % *vs*. 91 % d. Th.). Als effiziente Variante zur Darstellung der 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane **34** und **211** erwies sich schließlich die Reduktion mit $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$ (RED-AL®)[248,249] in Toluen. In Abwandlung zur Orginalliteratur[250] wird auf die Verwendung des karzinogenen Benzens verzichtet und die Reduktion bei einer schonenden Temperatur von 10 °C durchgeführt (80 °C, Lit.[250]), ohne dabei Ausbeuteverluste in Kauf nehmen zu müssen. Die erzielten Ausbeuten liegen im Durchschnitt bei 82 % d. Th. (vgl. Abb. 2-25).



209, **211**, **212** (R_1 = H); **210**, **34** (R_1 = Me); **41**, **213** (R_1 = H, R_2 = Br); **42**, **214** (R_1 = H, R_2 = I); **35** (R_1 = Me, R_2 = Br); **36** (R_1 = Me, R_2 = I).

(i) NH_4OAc, Eisessig, 100 °C, 4 h. **(ii)** RED-AL®, Toluen, 10 °C (30 min) → RT (30 min). **(iii)** TFAA, Toluen, RT (30 min), Rückfluß (30 min). **(iv)** a) Br_2, Eisessig, 15 °C, 2 h; oder b) ICl, $AgCF_3CO_2$, Eisessig, RT, 15 min, (46 % d. Th.). **(v)** a) Br_2, Eisessig, 15 °C, 2 h; oder b) ICl, Eisessig, 60 °C (90 min) → RT. **(vi)** K_2CO_3, $MeOH/H_2O$ (V/V = 2/1), RT, 18 h.

Abb. 2-25. Synthese der 4-halogenierten 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Vorstufen **35**, **36**, **41** und **42**.

KABALKA et al. erzielten hohe Ausbeuten bei der Reduktion konjugierter Nitroalkene mit Diboran in Gegenwart von $NaBH_4$[251] oder $BF_3{\cdot}Et_2O$.[252] Aufgrund der guten Ergebnisse, die mit RED-AL® erzielt wurden, kamen diese zwei – ebenfalls attraktiven – Varianten jedoch nicht zum Einsatz.

Die anschließende Bromierung zum 1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (**41**) erfolgt entweder über das *N*-Trifluoracetyl(Tfac)-geschützte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethan **212**[233] oder, in Anlehnung an eine Variante nach *GLENNON et al.*,[208] direkt über das ungeschützte Analogon **211**, durch Umsetzung mit Br_2 in Eisessig bei 15 °C. In beiden Fällen werden sehr gute Ausbeuten erzielt (89 % *resp*. 93 % d. Th.), so daß hier ein Schutz der primären Aminfunktion nicht dringend erforderlich erscheint. Dies bestätigt auch die nebenreaktionsfreie Bromierung des ungeschützten 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**34**) zum 4-Brom-Analogon **35** in ähnlich guter Ausbeute (86 % d. Th., vgl. Abb. 2-25, S. 64). Bedingt durch die ausgeprägten stabilisierenden Effekte sowohl der beiden Methoxy-Substituenten (+M-Effekt) als auch des verwendeten polaren Lösemittels auf den intermediär gebildeten σ-Komplex gelingt die Bromierung schon bei milden Temperaturen und ohne Lewis-Säure-Katalyse (*e.g*. $AlCl_3$, $FeBr_3$).[253]

Infolge der sehr geringen Elektrophilie von elementarem Iod und der Tatsache, daß die aromatische Iodierung – im Gegensatz zur Chlorierung bzw. Bromierung – nur schwach Lewis-säurekatalysiert verläuft, sind für ihren Erfolg im allgemeinen zusätzliche Oxidantien erforderlich.[254] Die Oxidationsmittel (*e.g.* HIO_4/I_2,[255] $HNO_3/H_2SO_4/I_2$,[256] CH_3CO_3H/I_2[257]) generieren *in situ* Iodonium-Ionen („$I^{\oplus}$“) oder Iod-Komplexe mit positiviertem Iod, mit deren Hilfe auch schwach- und nicht aktivierte Aromaten iodiert werden können. Statt dessen kann auch die Interhalogenverbindung Iodmonochlorid ($^{\delta+}I–Cl^{\delta-}$) als etwas stärkeres Iodierungsmittel eingesetzt werden. Die Iodierung mit Iodmonochlorid wird zudem durch Lewis-Säuren wie $ZnCl_2$ katalysiert.[258] Darüber hinaus können Iodierungen auch mit Acetyl- und Trifluoracetylhypoiodit durchgeführt werden. Diese Reagenzien werden vorzugsweise durch stöchiometrische Reaktion von Iod mit Silberacetat *resp.* -trifluoracetat *in situ* generiert und stellen eine geeignete Quelle für „positiviertes“ Iod dar (Abb. 2-26).[259]

Abb. 2-26. *In situ*-Generierung von Trifluoracetylhypoiodit aus Silbertrifluoracetat und elementarem Iod.

So gelingt die Iodierung aktivierter und mäßig deaktivierter Aromaten mit dem System $I_2/AgCF_3CO_2$ schon bei Raumtemperatur in hohen Ausbeuten und ohne Oxidations-Nebenprodukte.[254,260] Diese milde Variante der Iodierung hat den Vorteil, daß sie im Gegensatz zu den oben genannten Methoden in Abwesenheit starker Mineralsäuren stattfindet. Zusätzlich kann das Iod auch durch Iodmonochlorid ersetzt werden.[261] *BARNETT et al.* haben mit Hilfe von Kinetik-Untersuchungen die

relativen Reaktivitäten von ICl und CF_3CO_2I auf 1 : 2000 geschätzt.[262] Die hohe Reaktivität der Trifluoracetylhypoiodite läßt darauf schließen, daß sie auch in Lösungen, in denen sie nur in einer relativ geringen Gleichgewichtskonzentration vorliegen, als aktive halogenierende Spezies wirken.

Durch diese Ergebnisse und den geringen präparativen Aufwand ermutigt, sollte in der vorliegenden Arbeit die Iodierung *via* Trifluoracetylhypoiodit genutzt werden. Die Umsetzung des Phenylisopropylamin-Derivates **34** – eingesetzt als Hydrochlorid – mit Silbertrifluoracetat und Iodmonochlorid[261] in Eisessig zeigte bei Raumtemperatur nach 15 min zwar einen quantitativen Reaktionsverlauf, nach flashchromatographischer Reinigung konnte jedoch das 4-Iod Analogon **36** nur in einer moderaten Ausbeute von 46 % d. Th. isoliert werden (Abb. 2-25, S. 64). Ähnlich schlechte Ausbeuten erzielten auch *GLENNON et al*.[263] unter Verwendung von *N*-Acetyl-geschütztem **34** und dem System $I_2/AgCF_3CO_2$ in Chloroform, so daß das Fehlen einer Amin-Schutzgruppe nicht der Grund für die unbefriedigende Ausbeute sein kann. Diesen Erfahrungen folgend, wurde bei der Synthese von 1-(2,5-Dimethoxy-4-iodphenyl)-2-aminoethan (**42**) auf das deutlich reaktionsträgere Iodmonochlorid als Iodierungs-Reagenz zurückgegriffen. Mit Blick auf später noch an **214** geplante Transformationen (*vide* Abb. 2-47, S. 86) wurde das *N*-Trifluoracetyl-geschützte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethan **212** als Edukt eingesetzt. In Eisessig als Reaktionsmedium wird *per* DC und GC nach einer Reaktionszeit von 1.5 h bei 60 °C eine quantitative, nebenreaktionsfreie Umsetzung zum iodierten Produkt **214** beobachtet.[233] Beim langsamen Abkühlen des Reaktionsansatzes kristallisiert **214** als farbloser Feststoff aus. Nach chromatographischer Vorreinigung und anschließendem Umkristallisieren aus Essigsäureethylester wird eine Ausbeute von 92 % d. Th. erzielt (siehe Abb. 2-25, S. 64).

Die hochregioselektive aromatische Halogenierung in 4-Position kann für alle synthetisierten Substanzen anhand ^{1}H-NMR-spektroskopischer Daten belegt werden. Im folgenden wird dies für das 1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan **41** (Abb. 2-27, S. 67) sowie für die Trifluoracetyl-geschützten Analoga **213** und **214** (Abb. 2-28, S. 68) näher erläutert. Die drei H-Kerne im interessierenden Aromatenbereich des nicht halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylethylamins **211** bilden ein AMX-Dreispinsystem. Das Signal für H-3 spaltet infolge der vicinalen Kopplung mit H-4 ($^3J_{AM}$ = 8.7 Hz) in ein Dublett auf, H-4 erscheint aufgrund der vicinalen Kopplung mit H-3 ($^3J_{MA}$ = 8.7 Hz) und der $^4J_{MX}$-Kopplung (3.3 Hz) mit H-6 als Dublett vom Dublett, und das Signal für H-6 ergibt schließlich ein „schmales“ Dublett aufgrund der $^4J_{XM}$-Kopplung (3.0 Hz) mit H-4. Eine $^5J_{AX}$-Fernkopplung (*long range coupling*) zwischen H-3 und H-6 wird im vorliegenden 400-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum nicht beobachtet. Ein ähnliches Aufspaltungsmuster zeigt das Spektrum des Tfac-geschützten Analogons **212** mit dem Unterschied, daß das H-4-Signal (Dublett vom Dublett) durch den Einfluß der Trifluoracetyl-Schutzgruppe einen Tieffeldshift (δ = 6.68 $\rightarrow$ 6.77) erfährt und sich somit die Reihenfolge der Signale von H-4 und H-6 (δ = 6.72) umkehrt (Abb. 2-28). Nach erfolgter Halogenierung erscheinen im Aromatenbereich von **41** sowie **213** und **214** – infolge der nicht registrierten ^5J-Fernkopplung – jeweils zwei scharfe Singuletts für H-3 und H-6. Die großen Verschiebungs-

differenzen der beiden Signale ($|\Delta\nu|$ = 112 – 252 Hz) beweisen eindeutig, daß es sich hier um zwei separate Singuletts handelt. Ein derartiges Aufspaltungsmuster zweier aromatischer Ringprotonen läßt sich nur mit der Halogenierung in 4-Position erklären. Eine Halogenierung in 3-Position würde statt dessen zwei „schmale“ Dubletts infolge einer ^4J-Kopplung ($\approx$ 3 Hz) zwischen H-4 und H-6 eines AX-Zweispinsystems ergeben. Eine Halogenierung in 6-Position, die aufgrund sterischer Effekte ohnehin sehr unwahrscheinlich erscheint, hätte als Aufspaltungsmuster eines AX-Zweispinsystems ebenfalls zwei Dubletts mit ^3J-Kopplungskonstanten von $\approx$ 9 Hz zur Folge, die aus der Kopplung der beiden Kerne H-3 und H-4 resultierten.

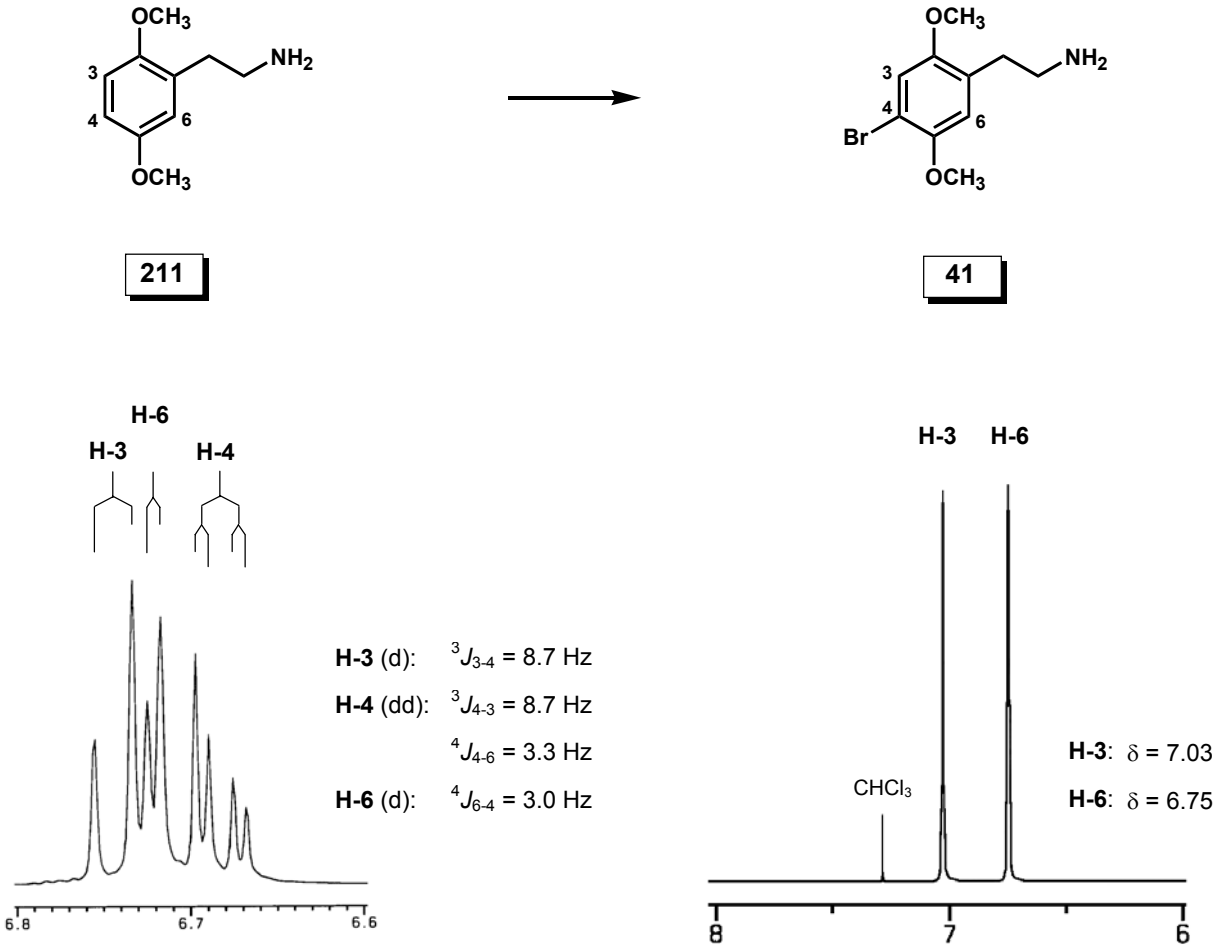


Abb. 2-27. Aromatenbereiche der 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) von 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (**211**) und seinem in 4-Position bromierten Analogon **41**. Die drei Ringprotonen **H-3**, **H-4** und **H-6** in **211** ergeben ein Spektrum vom AMX-Typ, das sich nach 1. Ordnung auswerten läßt. **H-3** und **H-6** erscheinen jeweils als Dublett, **H-4** wird als Dublett vom Dublett registriert. Die Abweichungen der Signalintensitäten innerhalb der Dubletts und des Dubletts vom Dublett vom Idealwert 1:1 *resp*. 1:1:1:1 weisen allerdings auf einen Übergang vom Spektrum 1. Ordnung nach höherer Ordnung hin, der dabei gemachte Fehler ist jedoch vernachlässigbar. Nach erfolgter Bromierung zeigt die Signalaufspaltung für **41** zwei getrennte Singuletts für **H-3** (δ = 7.03) und **H-6** (δ = 6.75). Dieses Aufspaltungsmuster steht nur in Einklang mit einer aromatischen Bromierung in der 4-Position.

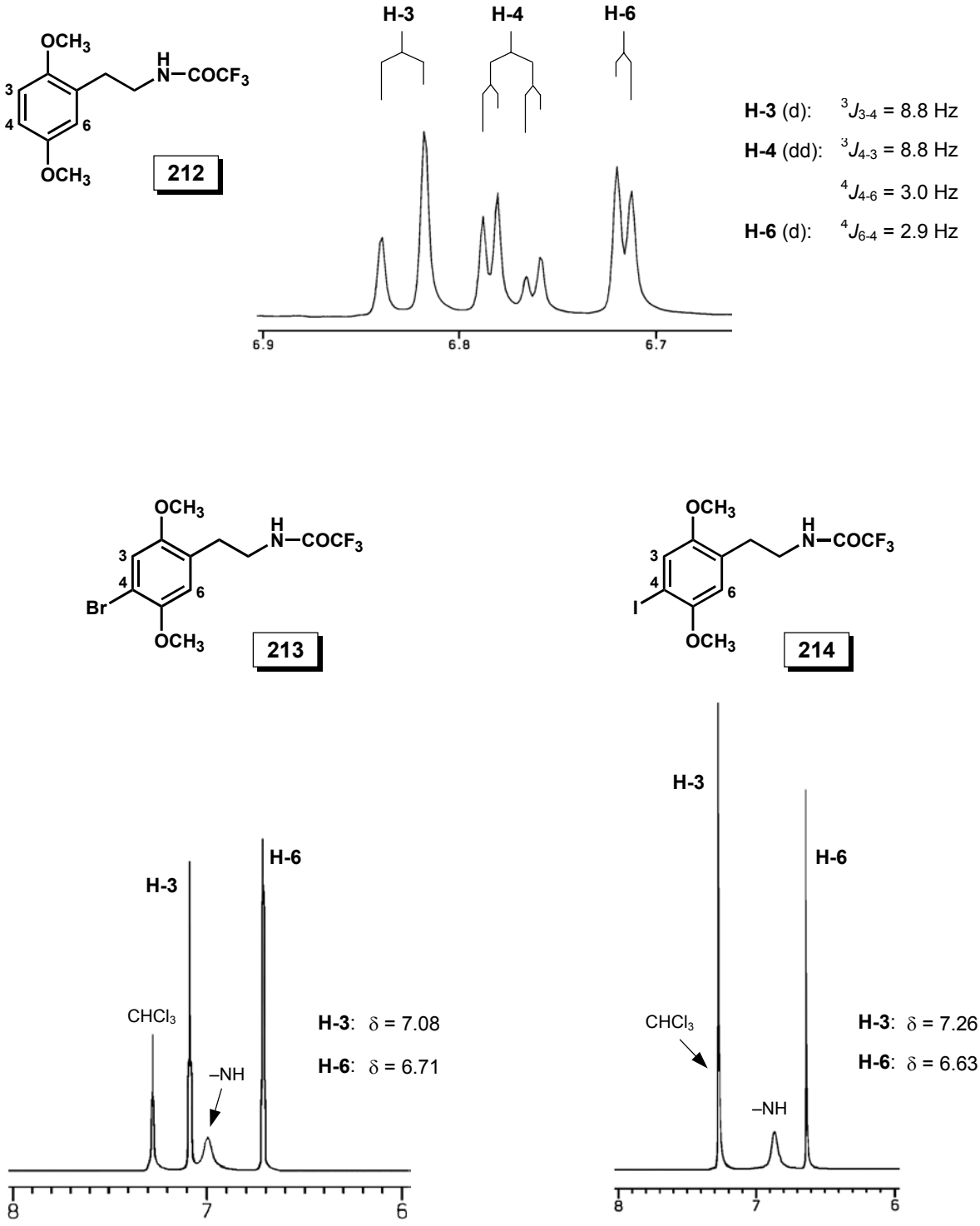


Abb. 2-28. Aromatenbereiche der 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) des Trifluoracetyl-geschützten 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethans **212** und seinen halogenierten Analoga **213** und **214**. Wie beim unhalogenierten Phenylethylamin **211** (Abb. 2-27, S. 67) bilden die drei Ringprotonen in **212** ein AMX-Dreispinsystem mit einem „breiten" Dublett für **H-3**, einem Dublett vom Dublett für **H-4** und einem „schmalen" Dublett für **H-6**. Die halogenierten Derivate **213** und **214** zeigen jeweils die für eine Halogenierung in 4-Position typische Signalaufspaltung in zwei separate Singuletts für **H-3** und **H-6**. Zwischen diesen sind in beiden Fällen die verbreiterten Signale der NH-Resonanzen der Trifluoracetamidgruppe zu sehen.

2.5.3 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethane 211 und 41 *via Suzuki*-Kupplung

Üblicherweise wird die β-Aminoethylgruppe unter Anwendung mehrstufiger Synthesesequenzen in Aromaten oder Heteroaromaten eingeführt. Neben der in Abschn. 2.5.2 (S. 63) beschriebenen klassischen Methode *via* Formylierung eines Aromaten, anschließender *Knoevenagel*-Kondensation mit Nitroethan und Reduktion der Nitrostyrene stellt auch die *Friedel-Crafts*-Acylierung[264] aktivierter Aromaten mit *N*-geschützten α-Aminosäurechloriden und anschließender Reduktion der Ketogruppe eine häufig angewandte Synthesesequenz dar.[265,266] Eine attraktive und effiziente Variante der *Suzuki*-Kupplung zur direkten Einführung einer Benzyloxycarbonyl(Cbz)-geschützten β-Aminoethylgruppe in Arene und Alkene beschrieb kürzlich die Gruppe um *OVERMAN*[267]. Da der Einsatz *ortho*-substituierter Arylhalogenide in dieser Veröffentlichung nicht beschrieben wird, sollte im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Anwendung dieser Kupplungsreaktion mit sterisch anspruchsvolleren – ortho-substituierten – 2,5-Dimethoxyarylhalogeniden für die Synthese von 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethanen näher untersucht werden.

Das als *Precursor* der Organoborverbindung für die Übergangsmetall-katalysierte Kreuzkupplungsreaktion benötigte Benzyl-*N*-vinylcarbamat (**217**) ist ausgehend von kommerziell verfügbarem Acrylsäurechlorid (**215**) *via Curtius*-Abbau[268] in einer Ausbeute von 73 % d. Th. zugänglich. Das im ersten Schritt durch Substitution mittels Azid-Ionen gebildete Acrylsäureazid (**216**) wird dabei nicht isoliert, sondern in Form der erhaltenen Toluenlösung direkt weiter umgesetzt, wobei das unter Zufuhr thermischer Energie *in situ* generierte Isocyanat (**216-Z**) durch das zugesetzte Nucleophil – Benzylalkohol (BnOH) – zum Benzylcarbamat **217** abgefangen wird (Abb. 2-29).[269]

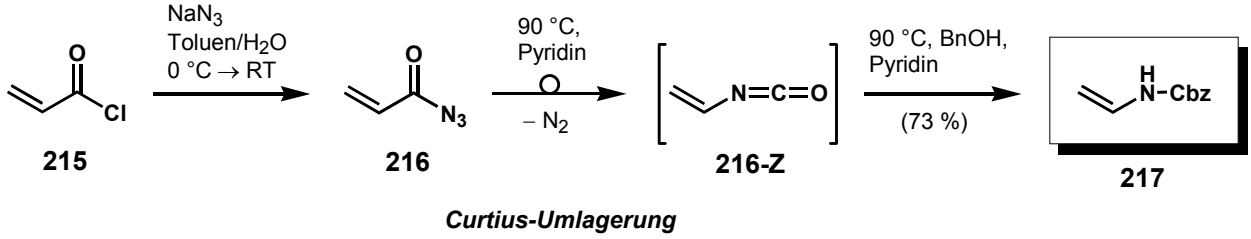
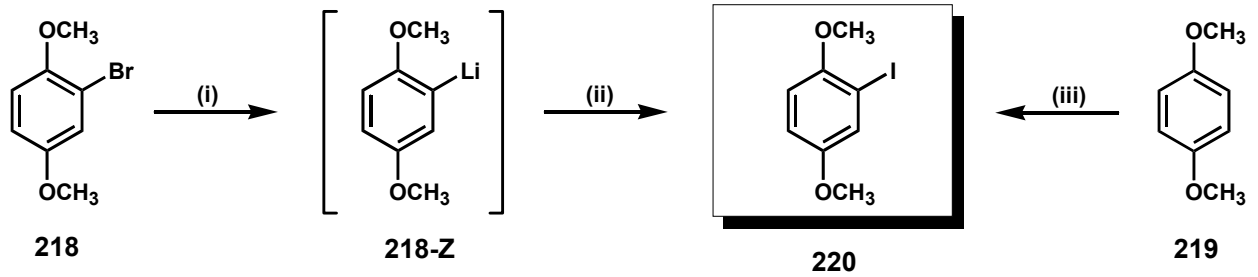


Abb. 2-29. Synthese des Cbz-geschützten Vinylamins **217** *via Curtius*-Abbau.

Entscheidend für eine erfolgreiche Umsetzung ist das sorgfältige Entfernen letzter Spuren acider Kontaminationen aus der Acrylsäureazid-Lösung vor dem Umlagerungsschritt, um die säurekatalysierte Zersetzung des *in situ* generierten Isocyanates **216-Z** zu verhindern. Durch Zugabe von Pyridin zum Reaktionsgemisch werden säurefreie Reaktionsbedingungen während der thermischen Zersetzung des Azids gewährleistet.[269a] Die direkte Konversion von Acrylsäure zum Säureazid-Intermediat **216** mit Diphenylphosphorylazid [DPPA, $N_3PO(OPh)_2$] unter thermischer *in situ*-Zersetzung in benzylalkoholischer Lösung zu **217** nach der von *YAMADA et al*.[270] modifizierten *Curtius*-Umlagerung verlief dagegen nur schleppend und führte zu keiner quantitativen Umsetzung.[271]

Prinzipiell kommen als Substrate für die geplante *Suzuki*-Kupplungsreaktion sowohl Arylbromide als auch -iodide in Frage.[267] Daneben stellen aber auch die aus Phenolen leicht zugänglichen Aryltrifluormethansulfonate (-triflate, OTf)[272] geeignete Kupplungspartner dar.[273,279] Obgleich die Darstellung von Arylbromiden mit einem deutlich geringeren synthetischen Aufwand verbunden ist, werden in dieser Arbeit aufgrund ihrer höheren Reaktivität und mit Blick auf die noch geplante regioselektive *Suzuki*-Kupplung (siehe unten) die entsprechenden Aryliodide eingesetzt.

Die Synthese des benötigten 2-Iod-1,4-dimethoxybenzens (**220**), ausgehend von 1,4-Dimethoxybenzen (**219**) und Iodmonochlorid (ICl) in Eisessig, zeigte *per* GC-Analyse nach einigen Optimierungsversuchen einen Umsatz von 90 % und eine Ausbeute von 75 % (GC). Jedoch konnte **220** infolge mehrerer flashchromatographischer Reinigungsschritte nur in einer Ausbeute von 50 % d. Th. isoliert werden (Abb. 2-30). Die Anwendung der schon im vorherigen Abschnitt (2.5.2, S. 63) beschriebenen Iodierungs-Methode *via* Trifluoracetylhypoiodit/ICl[259,261] führte auch hier zum Erfolg, und die erzielte Ausbeute an Aryliodid **220** konnte auf 81 % d. Th. gesteigert werden. Die Separation der als Nebenprodukt anfallenden 2,5-Diiodverbindung (GC: 8.5 %) mittels Flashchromatographie bereitet hierbei keinerlei Schwierigkeiten. In einer weiteren Synthesevariante gelang die Darstellung von **220** ausgehend von kommerziell verfügbarem 2-Brom-1,4-dimethoxybenzen (**218**) *via* Halogen-Lithium-Austausch mit *n*-Butyllithium (*n*-BuLi) und anschließender Reaktion des Aryllithium-Intermediats (**218-Z**) mit elementarem Iod in ebenfalls hoher Ausbeute (83 % d. Th.).[274,275]

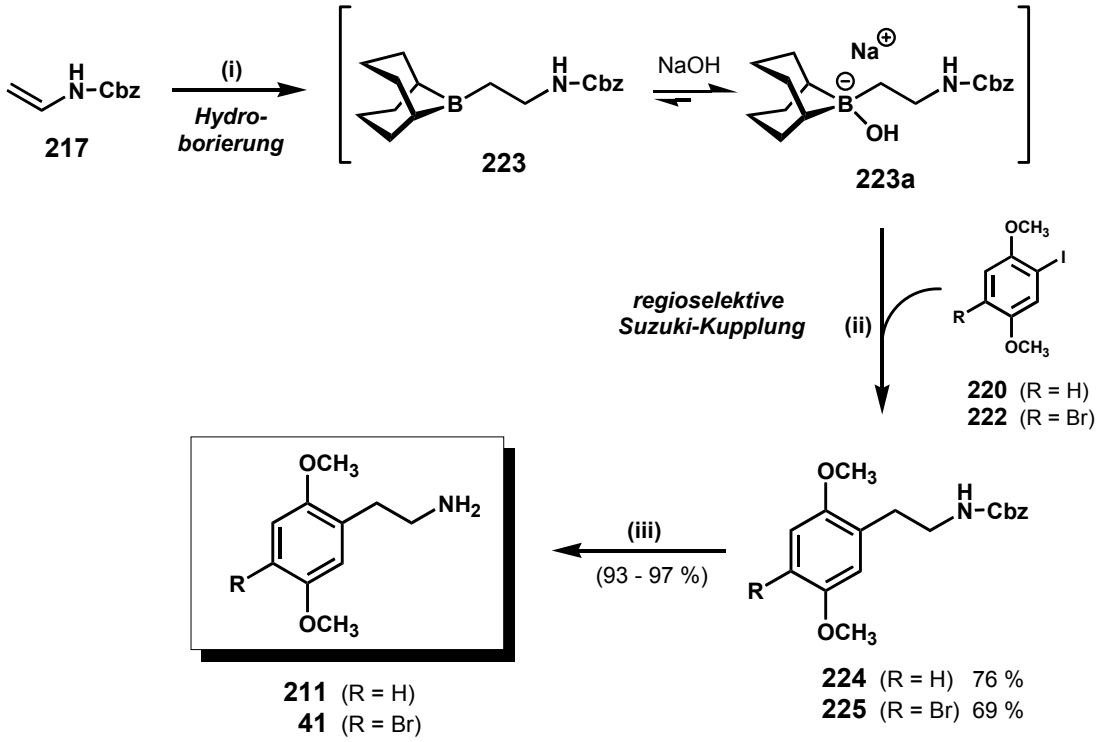


(i) *n*-BuLi, Et_2O, −100 °C, 5 min. **(ii)** 1. I_2, Et_2O, −100 °C (10 min) → −70 °C; 2. $Na_2S_2O_3$-Lsg. (83 % d. Th. über beide Schritte) **(iii)** a) ICl, Eisessig, 40 °C, 48 h, (50 % d. Th.) oder b) ICl, $AgCF_3CO_2$, Eisessig, RT, 10 min, (81 % d. Th.).

Abb. 2-30. Synthesevarianten zur Darstellung von 2-Iod-1,4-dimethoxybenzen (**220**).

Der angewandte Halogen-Lithium-Austausch[276,277] ist eine sehr schnelle Reaktion, die nur eine geringe Aktivierungsenergie benötigt und somit schon bei einer Temperatur von −100 °C abläuft. Zudem ermöglicht sie die regiospezifische Einführung eines einzelnen Halogenatoms ohne die Bildung von Isomerengemischen und das Auftreten von Mehrfachhalogenierungen, wie sie oft bei der elektrophilen Substitution auftreten.

Mit dem Cbz-geschützten Vinylamin **217** als *Precursor*-Molekül für die bororganische Verbindung und dem Aryliodid **220** standen nun die beiden Edukte für die Palladium-katalysierte *C*-*C*-Kreuzkupplung bereit. Die „Eintopf"-Reaktionssequenz beginnt mit der hochregioselektiven Hydroborierung[278] des Cbz-geschützten Vinylamins **217** mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan (9-BBN) bei −10 °C in wasserfreiem THF. Nach Zugabe eines Überschusses wäßriger NaOH bildet sich in einer Gleichgewichtsreaktion aus dem Hydroborierungsprodukt **223** der Hydroxoborat-Komplex **223a**, der anschließend *in situ*, unter Zusatz des Übergangsmetall-Katalysators Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II) – $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (9 % mol/mol) – bei Raumtemperatur mit 2-Iod-1,4-dimethoxybenzen (**220**) erfolgreich zum Cbz-geschützten 2,5-Dimethoxyphenylethylamin **224** gekuppelt wird (Abb. 2-31). Die Erfahrungen aus vier Reaktionsdurchläufen zeigten, daß für eine quantitative Umsetzung mindestens 1.5 Äquivalente des Borat-Komplexes **223a** erforderlich sind.



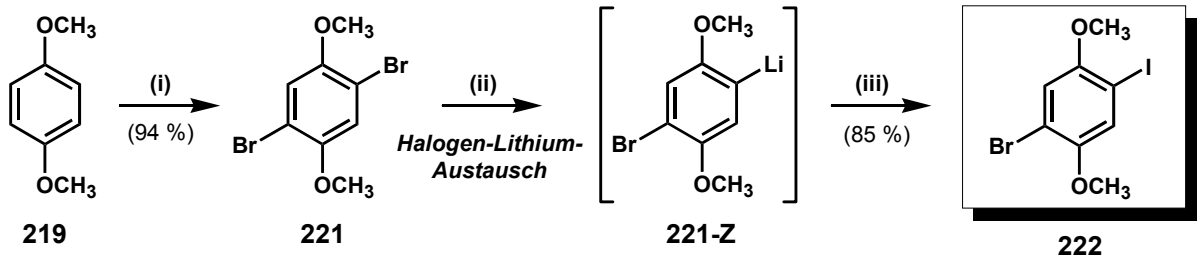
(i) 1. 9-BBN·THF, THF, −10 °C → RT, 4 h; 2. Überschuß NaOH (c = 3 mol · L^{-1}). **(ii)** $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (9 % mol/mol), THF, RT, 1.5 h. **(iii)** HBr/AcOH (33 %), RT, 1h.

Abb. 2-31. Einstufen-Synthesesequenz Hydroborierung/*Suzuki*-Kupplung zur Darstellung der Cbz-geschützten 2,5-Dimethoxyphenylethylamine **224** und **225** mit anschließender Schutzgruppenabspaltung zu den freien Aminen **211** und **41**.

Nach diesen ersten, erfolgreichen Versuchen wurde als weitere Synthese eine regioselektive *Suzuki*-Kupplung geplant, deren Endprodukt **225** den für die biologische Wirkung essentiellen 4-Brom-Substituenten im Molekül tragen sollte. Damit diese Reaktion regioselektiv abläuft, muß in der *para*-Position der Ausgangsverbindung eine von Brom verschiedene Funktionalität eingeführt werden, die sich in ihrer relativen Reaktivität im initialen oxidativen Additionsschritt genügend von

der des Broms unterscheidet. Unter Berücksichtigung der von *SUZUKI et al.*[279] publizierten relativen Reaktivitäten, I > Br > OTf >> Cl,[280,281] wird 1-Brom-4-iod-2,5-dimethoxybenzen (**222**) als geeignetes Substrat für diese Transformation ausgewählt. Die Aussicht auf Erfolg wurde zusätzlich bestärkt, als zur gleichen Zeit *KAWADA et al.*[282] von einer Tandem-*Suzuki*-Reaktion im Rahmen der Totalsynthese des Immunglobulin-E-Suppressivums Terprenin berichteten. Der Schlüsselschritt dieser Synthese basiert – ähnlich dem in dieser Arbeit geplanten – auf zwei nacheinander ablaufenden *Suzuki*-Kupplungen an den unterschiedlich reaktiven Halogenfunktionalitäten Iod *resp*. Brom in einer „Eintopf-Reaktion". Allerdings handelt es sich dort jeweils um gut untersuchte, begünstigte $C(sp^2)$-$C(sp^2)$-Kupplungen zweier Arylreste[283,309] unter Verwendung von $Pd_2(dba)_3$ und $Pd(PPh_3)_4$ als Kupplungskatalysatoren, im Unterschied zur angestrebten ungünstigeren Kupplung eines sp^3-hybridisierten Alkylrestes mit $PdCl_2(dppf)$ als Präkatalysator.[290]

Als sehr effektiver und präparativ bequemer Syntheseweg zum benötigten 1-Brom-4-iod-2,5-dimethoxybenzen (**222**) wurde, unter Berücksichtigung der im Vorfeld gewonnenen Erfahrungen bei der Iodierung, die in Abb. 2-32 dargestellte Zweistufenreaktion entwickelt.



(i) Br_2 (2 Äquiv.), Eisessig, RT, 24 h. **(ii)** *n*-BuLi (1.2 Äquiv.), Et_2O, −100 °C, 5 min. **(iii)** 1. I_2 (1 Äquiv.), Et_2O, −100 °C (10 min) → −70 °C; 2. $Na_2S_2O_3$-Lsg., −70 °C → RT.

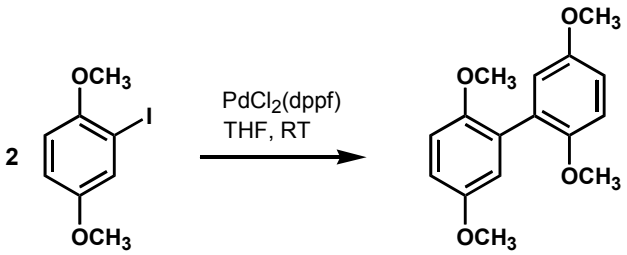
Abb. 2-32. Synthese von 1-Brom-4-iod-2,5-dimethoxybenzen (**222**).

Als Startmaterial wird – wie schon bei der Synthese des Aryliodids **220** (vgl. Abb. 2-30, S. 70) – auf 1,4-Dimethoxybenzen (**219**) zurückgegriffen. Die Bromierung mit zwei Äquivalenten Br_2 in Eisessig bei Raumtemperatur liefert in sehr hoher Ausbeute (94 % d. Th.) ohne weitere Reinigungsschritte 1,4-Dibrom-2,5-dimethoxybenzen (**221**) als farblosen, analysenreinen Feststoff (GC: > 98 %). Die Umsetzung mit 1.2 Äquivalenten *n*-BuLi bei −100 °C führt *via* Halogen-Lithium-Austausch[276,277] zum Aryllithium-Intermediat **221-Z**. Die Zugabe von *n*-BuLi wird dabei *per* GC detektiert und erfolgt so lange, bis das Edukt **219** gerade vollständig umgesetzt ist. Das Li-Intermediat **221-Z** wird anschließend bei −100 °C mit I_2 zum Endprodukt 1-Brom-4-iod-2,5-dimethoxybenzen (**222**) abgefangen. Die flashchromatographische Abtrennung der nur in geringem Maße anfallenden Nebenprodukte (GC: < 12 %) gelingt problemlos, so daß über beide Schritte eine Gesamtausbeute von 80 % d. Th. erzielt wird.

In der folgenden *Suzuki*-Kupplungsreaktion reagiert der Hydroxoborat-Komplex **223a** – unter identischen Reaktionsbedingungen und Katalyse durch $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ – hochregioselektiv an der Iod-substituierten Position zum Cbz-geschützten 1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan **225** (vgl. Abb. 2-31, S. 71). Der regioselektive Angriff auf die Iod-Funktionalität kann im ^{13}C-NMR-Spektrum von **225** durch das Signal des C-4-Atoms bei $\delta \approx 110$ ppm (typischer Wert für ein aromatisches *C*-Atom mit Bromsubstituent)[a)] bestätigt werden. Für die entsprechende Iod-substituierte Verbindung würde man infolge eines Schweratomeffektes[284] des elektronenreichen Iod-Atoms eine Hochfeldverschiebung dieses Signals ($\delta \approx 84$ ppm)[b] erwarten. Auch der im EI-Massenspektrum gefundene Molekül-Ionenpeak $[M]^{+\bullet}$ = 393/395 mit einem Isotopenverhältnis $[M]^{+\bullet}/[M+2]^{+\bullet} \approx 0.97$ (rel. Isotopen-Häufigkeit $^{79}Br/^{81}Br$ = 0.97, Lit.[285]) bestätigt die Existenz eines Bromsubstituenten in **225**.

Die finale Schutzgruppenabspaltung zur Freisetzung der 2,5-Dimethoxyphenylethylamine **211** und **41** aus den Kupplungsprodukten **224** und **225** gelingt unter den Standardbedingungen der HBr-induzierten Acidolyse in nahezu quantitativer Ausbeute (siehe Abb. 2-31, S. 71).[286]

Bei der Synthese von **224** wurde bei der flashchromatographischen Reinigung ein 15%iger Anteil eines Nebenproduktes isoliert, das nach massenspektrometrischer sowie ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopischer Analyse als Biaryl **226** charakterisiert werden konnte (Abb. 2-33). Die Bildung von **226** ist auf eine – als Nebenreaktion Übergangsmetall-katalysierter Kupplungsreaktionen bekannte[294] – *C*(sp^2)-*C*(sp^2)-Homokupplung zweier Moleküle 2-Iod-1,4-dimethoxybenzen (**220**) zurückzuführen. Eine analoge Homokupplung wurde bei der Synthese von **225** nicht beobachtet, obgleich dünnschichtchromatographisch eine Reihe nicht näher identifizierter Nebenprodukte detektiert wurden.



220 **226**

Abb. 2-33. Biaryl **226** als Nebenprodukt bei der *Suzuki*-Kupplung infolge einer *C*(sp^2)-*C*(sp^2)-Homokupplung.

Der Erfolg der beiden hier beschriebenen *Suzuki*-Kupplungsreaktionen basiert auf der Verwendung des zweizähnigen Übergangsmetall-Katalysator-Komplexes $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$,[c)] der erstmals von *KUMADA et al.*[287] zur effizienten *C*(sp^3)-*C*(sp^2)-Kupplung primärer und sekundärer Alkyl-*Grignard*-

[a)] Die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Werte für das C-4-Signal von 1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivaten liegen zwischen $\delta \approx 109 – 110$ ppm.

[b)] Für die Verschiebung des C-4-Signals verwandter 1-(2,5-Dimethoxy-4-iodphenyl)-2-aminoalkane werden in dieser Arbeit Werte von $\delta \approx 84 – 85$ ppm gefunden.

[c)] Dieser luftstabile, orange-rote Palladium(II)-Katalysator ist kommerziell erhältlich, kann jedoch – falls größere Mengen benötigt werden – auch einfach aus $PdCl_2$ und 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen synthetisiert werden [Lit. 287].

und Alkyl-Zink-Reagenzien – ohne die als Nebenreaktionen auftretende Isomerisierung (*sek*. → *prim*.) und β-Hydrid-Eliminierung[288,287b] – mit Aryl- und Alkenylhalogeniden eingesetzt wurde. Ein weiterer Erfolg dieses Katalysatorsystems war die von *CASTLE* und *WIDDOWSON*[289] kurze Zeit später entdeckte Anwendung auch auf Alkyliodide im umgekehrten Sinne zu *KUMADAS* Publikation (Alkyliodid / Aryl-Metallorganyl). *SUZUKI et al*.[290] entwickelten hieraus eine analoge Kupplungsreaktion sp^3-hybridisierter Alkyl-Bororganyle, bei der sich im besonderen die *B*-Alkyl-9-BBN-Derivate als effektive Kupplungspartner erwiesen. Die Ineffizienz einzähniger Triphenylphosphan-Palladium-*resp.* Nickel-Komplexe bei Kupplungsreaktionen mit Alkyl-Metallorganylen wird begründet mit der möglichen Dissoziation eines Triphenylphosphanliganden vom Übergangsmetall unter Ausbildung koordinativ ungesättigter 14-Elektronen Pd(Ni)-Komplexe (**b**, Abb. 2-34), die eine Zersetzung der σ-Alkyl-Metallkomplexe durch β-Hydrid-Eliminierung initiieren (Schritte **b** → **c** und **d** → **c**).[291]

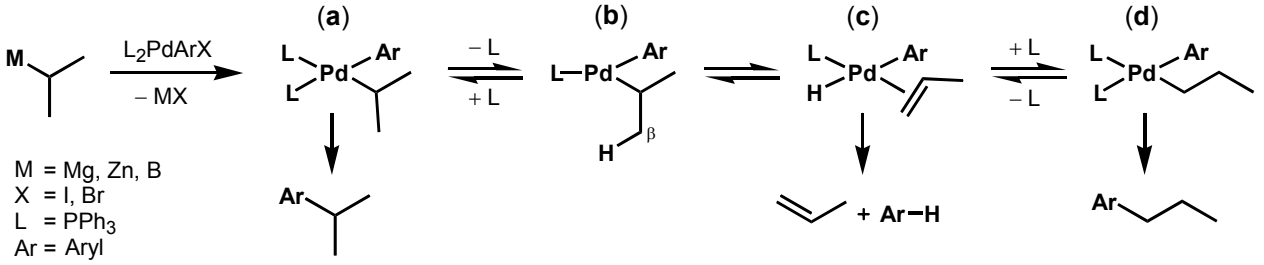
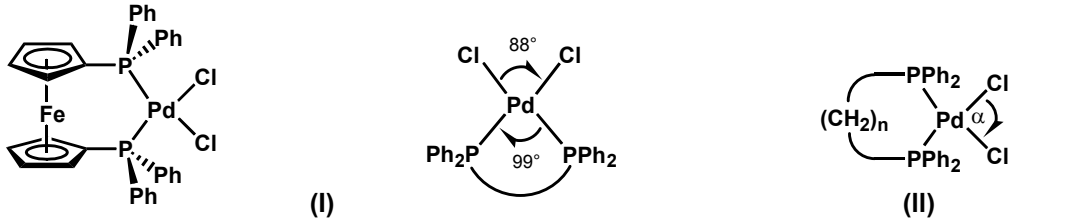


Abb. 2-34. Isomerisierung, Reduktion und β-Hydrid-Eliminierung als häufig auftretende Nebenreaktionen bei Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungen mit Alkyl-Metallorganylen [Lit. 291, 107, 106b].

Die β-Hydrid-Eliminierung ist auch verantwortlich für die Isomerisierung tertiärer und sekundärer Alkylgruppen zu sekundären *resp*. primären Alkylgruppen und für die Reduktion der Arylhalogenide mit *n*-Alkyl-Metallorganylen. Als Mechanismus hierfür wird eine σ-π-Umwandlung der σ-Alkyl-Pd(Ni)-Komplexe (**a**) in einen Hydrido-η^2-Alken-Pd(Ni)-Komplex (**c**) und die anschließende Readdition der isomerisierten Alkylreste postuliert (Abb. 2-34).[288]

KUMADA et al.[287] konnten zeigen, daß $PdCl_2$(dppf) ein sehr effizienter Katalysator ist, der eine nebenreaktionsfreie Kreuzkupplung von Alkyl-Metallorganylen mit Arylhalogeniden ermöglicht. Zudem liegen die mit $PdCl_2$(dppf) erzielten Reaktionsgeschwindigkeiten deutlich über denen mit anderen Katalysatoren erreichten. Die Effizienz dieser Kupplungskatalysatoren fällt in der Reihenfolge: $PdCl_2$(dppf) >> $PdCl_2$(dppb) > $PdCl_2$(dppp) > $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$ > Pd(dppe). Die herausragenden Eigenschaften des $PdCl_2$(dppf)-Katalysators erklären die Autoren mit dem auffallend großen P–Pd–P Bindungswinkel von 99.1° und dem daraus resultierenden kleinen Cl–Pd–Cl Bindungswinkel von 87.8° des quadratisch-planaren d^8-Pd^{II}-Chelatkomplexes (**I**, Abb. 2-35, S. 75). Es wird angenommen, daß ein ähnlich kleiner Ar–Pd–R Bindungswinkel auch im Diorganobis(phosphanyl)Pd-Schlüsselintermediat $L_2Pd(Ar)R$ (L_2 = dppf) vorliegt und somit eine räumliche Annäherung der beiden Kupplungspartner bedingt, so daß die finale – zum Kupplungsprodukt führende –

reduktive Eliminierung schneller verläuft als die konkurrierende β-Hydrid-Eliminierung.[287b] Die beobachteten katalytischen Aktivitäten der verschiedenen Phosphan-Chelatkomplexe korrelieren hierbei sehr gut mit den Werten der Cl–Pd–Cl Bindungswinkel. Die besseren Ergebnisse der zweizähnigen Phosphanliganden (dppf, dppb, dppp) im Vergleich zu einzähnigen Phosphanliganden (*e.g*. PPh_3) ist in der dort zwangsläufig vorliegenden – für die reduktive Eliminierung essentiellen – *cis*-Stellung der Kupplungspartner begründet.[292] Eine geschwindigkeitsverzögernde *trans*-Isomerisierung der *cis*-Diorganobis(phosphanyl)-Chelatkomplexe ist nicht möglich.



$PdCl_2$(dppf)
Dichlor[1,1'-bis(**dip**henyl**p**hosphino)**f**errocen]palladium(II)

quadratisch-planarer
16 e^--Chelatkomplex
Pd^{II}, KZ = 4

n = 2 : dppe α = 94.2°
n = 3 : dppp α = 90.8°
n = 4 : dppb

Abb. 2-35. Struktur und Bindungswinkel des Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-Katalysators (**I**) und anderer zweizähniger Phosphan-Palladium-Komplexe (**II**) [Lit. 287b].

Des weiteren wird bei Reaktionen mit chelatisierenden Phosphanliganden die Selektivität für die reduktive Eliminierung gegenüber der β-Hydrid-Eliminierung dadurch bewirkt, daß die Chelatisierung eine Phosphanabspaltung und die damit verbundenen β-Hydrid-Eliminierung aus einer dreifach koordinierten 14-Elektronen-Spezies (**b**, Abb. 2-34, S. 74) blockiert. Es sei jedoch an dieser Stelle erwähnt, daß das Ausmaß an auftretenden Nebenreaktionen schon durch geringfügige Strukturvariationen der Organometallreagenzien sowie der Arylhalogenide beeinflußt werden kann.

Die *Suzuki*-Reaktion verläuft nach dem in der Literatur weitgehend akzeptierten Reaktionsmechanismus[293,294] für Übergangsmetall-katalysierte *C*-*C*-Kreuzkupplungen von Hauptgruppen-Metallorganylen mit ungesättigten Elektrophilen (*e.g*. organische Halogenide und Pseudohalogenide). Der Katalysecyclus dieser Kupplungsreaktionen beinhaltet im allgemeinen die drei in Abb. 2-36 (S. 76) dargestellten Reaktionsschritte: (1) oxidative Addition, (2) Transmetallierung und (3) reduktive Eliminierung. Der aktive Katalysator dieses Cyclus ist der elektronendefizite, koordinativ ungesättigte Pd^0-Phosphankomplex [L_2Pd^0] (d^{10}, 14 e^-). Aufgrund der Instabilität von Pd^0-Komplexen werden jedoch oft die stabileren Pd^{II}-Komplexe [$L_2Pd^{II}X_2$] als Katalysatorvorstufen eingesetzt. Diese werden unter den gegebenen Reaktionsbedingungen unter Bildung des Homokupplungsproduktes R–R durch das anwesende Bororganyl (**C**, R-9-BBN,) *in situ* zum aktiven Pd^0-Katalysator [L_2Pd^0] reduziert[295] (Abb. 2-36, S. 76). Weitere Methoden zur Generierung der katalytisch aktiven Spezies sind die *in situ*-Reduktion des Pd^{II}-*Precursors* mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH)[296] in Anwesenheit von mindestens zwei Äquivalenten eines Phosphanliganden

oder mit Methyl-*Grignard*-Reagenz.[297] In vielen Fällen wird auch Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) [$Pd(PPh_3)_4$] als Präkatalysator verwendet, der durch Dissoziation eines oder zweier PPh_3-Liganden in Lösung in die elektronendefiziten Pd^0-Komplexe [$Pd(PPh_3)_3$] (d^{10}, 16 e^-) oder [$Pd(PPh_3)_2$] (d^{10}, 14 e^-) übergeht und in dieser Form in den Katalyseprozeß eingebunden wird. In jüngster Zeit werden in zunehmendem Maße auch bei der *Suzuki*-Kupplung einfache Palladium(II)-salze wie $Pd(OAc)_2$ in *Abwesenheit* von stabilisierenden Phosphanliganden als Präkatalysatoren eingesetzt.[294b,298,299] Mechanistische Studien, unter Einbeziehung der Transmissionselektronenmikroskopie (TEM), legen bei diesen Systemen eine Beteiligung intermediär generierter kolloidaler Pd-Nanoteilchen am Katalyseprozeß nahe.[300]

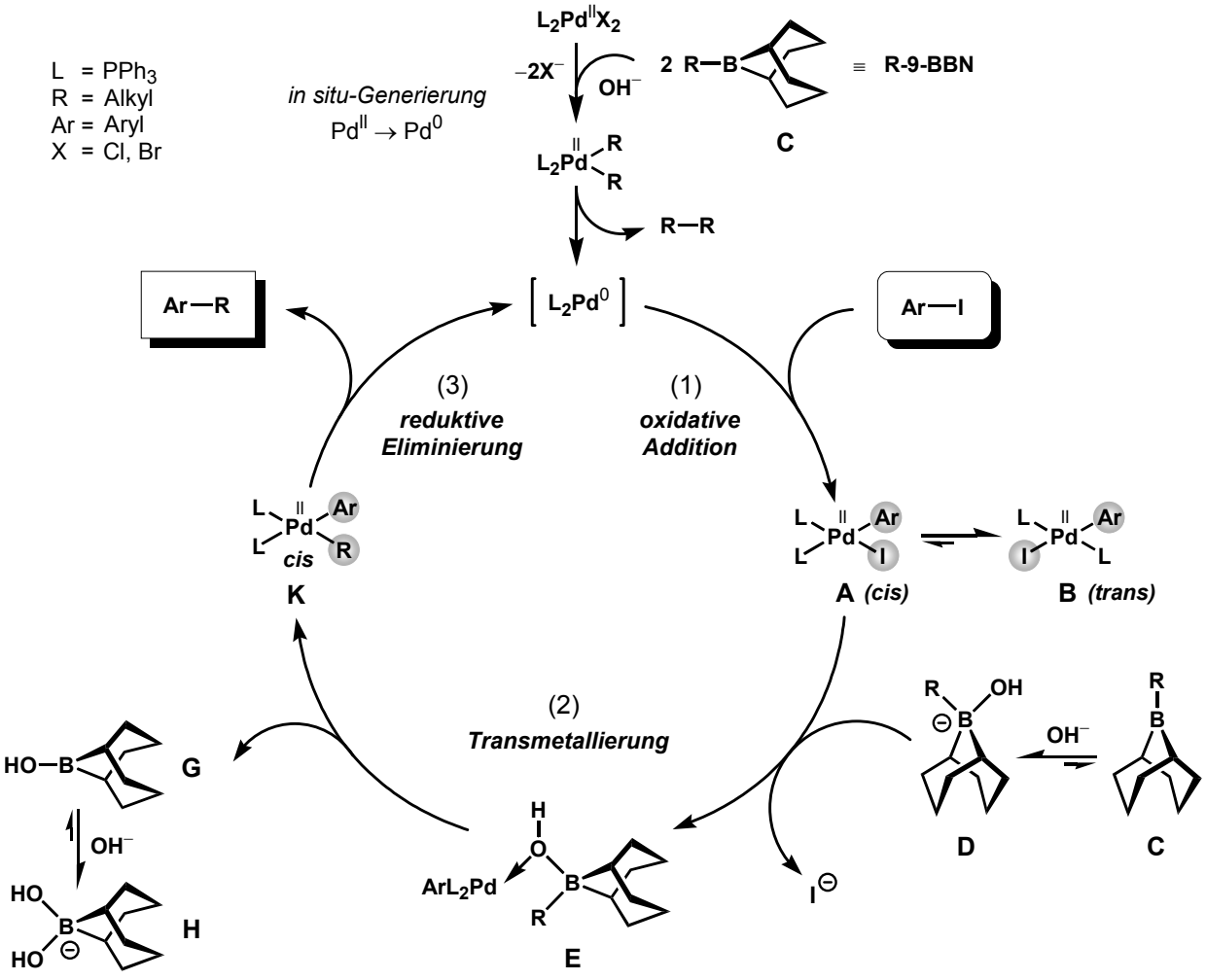


Abb. 2-36. Nach jüngsten mechanistischen Studien von *MATOS* und *SONDERQUIST* modifizierter Katalysecyclus der *Suzuki*-Kupplung mit *B*-Alkyl-9-BBN-Derivaten – die entscheidende Rolle der zugesetzten Base [Lit. 298a, 306].

Der in Abb. 2-36 illustrierte aktuelle Katalysecyclus beschreibt stark vereinfacht einen in Wirklichkeit hoch komplexen Prozeß sequentiell ablaufender Elementarreaktionen. Der erste Schritt dieses Prozesses ist die **oxidative Addition** (1) des Aryliodids (Ar–I) an den *in situ* generierten Pd^0-Komplex. Als Mechanismus wird eine konzertierte Insertion der hochreaktiven, koordinativ ungesättigten

Pd^0-Spezies [L_2Pd^0] in die $C(sp^2)$–I σ-Bindung, unter Erhöhung der formalen Oxidationsstufe des Palladiums auf +II, angenommen. Als Konsequenz bildet sich zunächst ein *cis*-Komplex [$ArL_2Pd^{II}I$] (**A**), der zum thermodynamisch stabileren *trans*-Komplex **B** [a)] umlagert (Abb. 2-36, S. 76).[301,302,303] Gestützt durch die Tatsache, daß unter Zugabe des Phosphanliganden PPh_3 die Isomerisierung verzögert wird, wurde ein *dissoziativer* Mechanismus über ein dreifach koordiniertes Pd-Intermediat [$ArLPd^{II}I$] postuliert (nicht abgebildet).[304,305]

Jüngste Untersuchungen von *CASADO* und *ESPINET* bestätigen die initiale Bildung von *cis*-[$ArL_2Pd^{II}I$] (**A**) in THF bei Raumtemperatur und dessen langsame Isomerisierung zum *trans*-Komplex (**B**). Die detaillierten Kinetik-Studien zur *cis*/*trans*-Isomerisierung beweisen, daß es sich hierbei um eine komplexe Reaktionsfolge handelt, die entgegen früherer Annahmen auf einen *assoziativen* Mechanismus hindeutet (Abb. 2-37).[302] Die assoziative Substitution eines PPh_3-Liganden des *cis*-Komplexes **A** durch einen Iodid-Liganden – koordiniert an **A** oder **B** (beide repräsentiert durch [Pd]–I) – führt zum einfach überbrückten Dimer (**b**). Die Substitution verläuft entweder direkt oder unter Beteiligung eines THF-Moleküls als Donor-Ligand über das Intermediat (**a**). Dimer (**b**) lagert anschließend zum Intermediat (**c**) um, das im letzten Schritt durch PPh_3 zum *trans*-[$ArL_2Pd^{II}I$] (**B**) gespalten wird.[302]

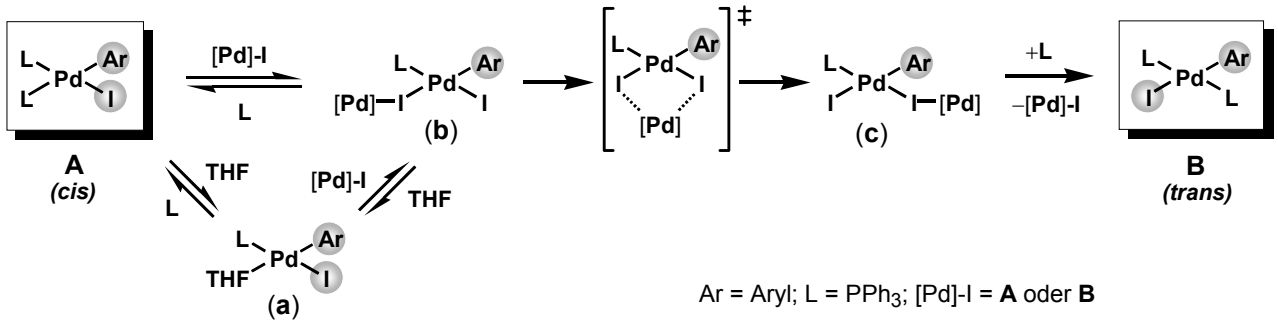


Abb. 2-37. Isomerisierung des bei der oxidativen Addition primär gebildeten *cis*- (**A**) zum *trans*-Pd-Komplex **B** [Lit. 302].

Der zweite Schritt des in Abb. 2-36 (S. 76) dargestellten katalytischen Prozesses der *Suzuki*-Kupplung ist die **Transmetallierung** (2), d.h. der Transfer des Alkylrestes (R) vom Hauptgruppen-Halbmetall Bor zum Übergangsmetall Palladium. Eine entscheidende Rolle – im Unterschied zu anderen Übergangsmetall-katalysierten Kupplungsreaktionen – spielt dabei die zugesetzte Base. Mit Hilfe der ^{11}B-NMR-Spektroskopie konnten jüngst *MATOS* und *SONDERQUIST* den Beweis dafür erbringen, daß sich bei Raumtemperatur unter dem Zusatz von NaOH ein Gleichgewicht zwischen dem Alkyl-Boran **C** und seinem Hydroxoborat-Komplex **D** einstellt, das überwiegend auf der Seite von **D** liegt.[306] Durch den verstärkten anionischen Charakter des Alkylrestes im Hydroxoborat-Komplex **D** erhöht sich dessen Nucleophilie, wodurch im Folgeschritt das Iodid-Ion besonders rasch aus dem Pd^{II}-Komplex **B** verdrängt wird. Unabhängig voneinander konnten *MATOS* und

[a)] Es besteht kein Zweifel an der Existenz dieser Intermediate, die sowohl spektroskopisch als auch durch Isolation nachgewiesen und charakterisiert werden konnten [Lit. 293c, 298, 303].

SONDERQUIST[306] sowie *RIDGWAY* und *WOERPEL*[307] durch ^{1}H-NMR-Analyse partiell deuterierter primärer Alkylborane mit definierter Stereochemie bestätigen, daß die Transmetallierung unter vollständiger Retention der Konfiguration am beteiligten *C*(*sp*^{3})-Atom verläuft. Mit diesen Ergebnissen in Einklang steht ein vierzentren-hydroxo-μ_2-verbrücktes Übergangszustandsmodell (**F**, Abb. 2-38). Wie aus kinetischen Studien hervorgeht, erfolgt die Bildung des Übergangszustandes **F** hauptsächlich durch die rasche Reaktion des Hydroxoborat-Komplexes **D** mit dem aus der oxidativen Addition stammenden Pd-Komplex [$ArL_2Pd^{II}I$] (**B**) über das Hydroxo-μ_2-verbrückte Intermediat **E** (Abb. 2-38). In einem bei Raumtemperatur langsameren Prozeß bildet sich unter den basischen Reaktionsbedingungen in einem vorgelagerten Gleichgewicht aus **B** kontinuierlich der Hydroxo-Pd-Komplex [$ArL_2Pd^{II}OH$] (**B'**), der durch die Reaktion mit dem Alkylboran **C** über die Zwischenstufe **E'** zu einem geringeren Anteil zur Ausbildung des Übergangszustandes **F** beiträgt.[298a,306]

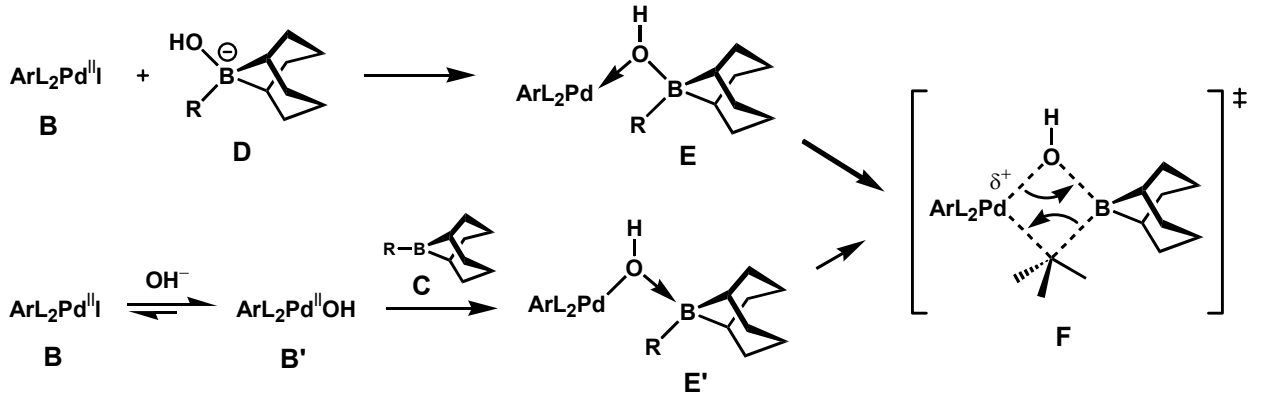


Abb. 2-38. Postulierter Übergangszustand **F** bei der Transmetallierung primärer Bororganyle auf Pd^{II}-Komplexe nach einem koordinativen S_E2-Mechanismus [Lit. 298a, 306].

Der Kollaps des Übergangszustandes **F** initiiert dann abschließend unter Retention den Alkylgruppentransfer vom Bororganyl zum Palladium nach einem koordinativen S_E2-Mechanismus, mit dem Pd^{II}-Komplex als Elektrophil.[298,306,308] Der postulierte Mechanismus bestätigt frühere Beobachtungen, daß *ohne* den Zusatz einer Base oder unter Verwendung einer nur schwachen Base wie Natriumacetat keine detektierbare Reaktion zwischen Iodbenzen und *B*-Octyl-9-BBN stattfindet.[290] Er erklärt ebenso das Scheitern früherer Kupplungsversuche organischer Boronsäure-Derivate[309] in *Abwesenheit* einer Base. Im Rahmen ihrer mechanistischen Untersuchungen konnten *MATOS* und *SONDERQUIST* zeigen, daß das im Transmetallierungsschritt freigesetzte HO-9-BBN (**G**) effektiv mit dem *B*-Alkyl-9-BBN **C** um die Hydroxid-Ionen im Katalysecyclus konkurriert. Gleichzeitig ging aus ^{11}B-NMR-Analy-

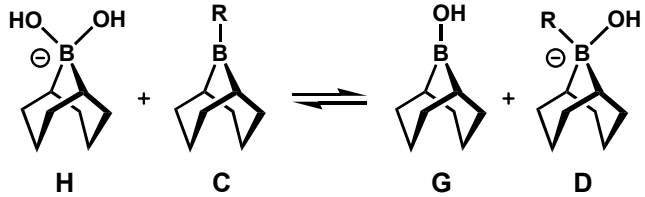


Abb. 2-39. Boran-Borat-Gleichgewicht zwischen **C** und **G**.

sen hervor, daß das Nebenprodukt **G** und das Alkylboran **C** gemeinsam mit ihren Hydroxoborat-Komplexen **H** und **D** in einem Gleichgewicht stehen (Abb. 2-39, S. 78). Hieraus ergibt sich für die *Suzuki*-Kupplung eine optimale **C**/OH^- Stöchiometrie von 1 : 2, die eine Präsenz des reaktiven Hydroxoborat-Komplexes **D** in ausreichender Konzentration sicherstellt, um den Katalysecyclus in Gang zu halten.[306]

Der finale Schritt des Katalysekreisprozesses (Abb. 2-36, S. 76) ist die **reduktive Eliminierung** (3) des Kupplungsproduktes (Ar–R) aus dem Diorgano-Pd^{II}-Komplex [$ArL_2Pd^{II}R$] (**K**) unter Knüpfung der neuen $C(sp^2)$–$C(sp^3)$-Bindung und gleichzeitiger Regenerierung der katalytisch aktiven Pd^0-Spezies [L_2Pd^0]. Bei dieser 1,1-Eliminierung erniedrigt sich die formale Oxidationsstufe des Palladiums von +II zurück auf ±0, und die Koordinationszahl (KZ) am Metall verringert sich von KZ = 4 nach KZ = 2. Intensive Studien über den Mechanismus konnten eindeutig belegen, daß eine *cis*-Position der beiden Kupplungspartner eine notwendige, jedoch keinesfalls ausreichende Voraussetzung für die 1,1-Eliminierung darstellt.[310] Erst die Anwesenheit eines polaren, koordinierenden Lösemittels (*e.g.* THF, DMF, DMSO) stabilisiert den intermediär generierten Diorgano-*cis*-Komplex ausreichend und beschleunigt somit die reduktive Eliminierung. Zudem ist dieses auch für die Isomerisierung eines *trans*- in einen *cis*-Komplex notwendig.[a)] So konnten *STILLE* und *GILLIE* zeigen, daß *trans*-Dimethyl-Pd^{II}-Komplexe [$L_2Pd^{II}Me_2$] (**a**, Abb. 2-40) in relativ unpolaren Lösemitteln wie [D_6]-Benzen bei 50 °C oder selbst in Tetrachlorethan (100 °C, 6 h) nicht zum entsprechenden *cis*-Komplex isomerisieren und keine reduktive Eliminierung von Ethan zu beobachten ist.

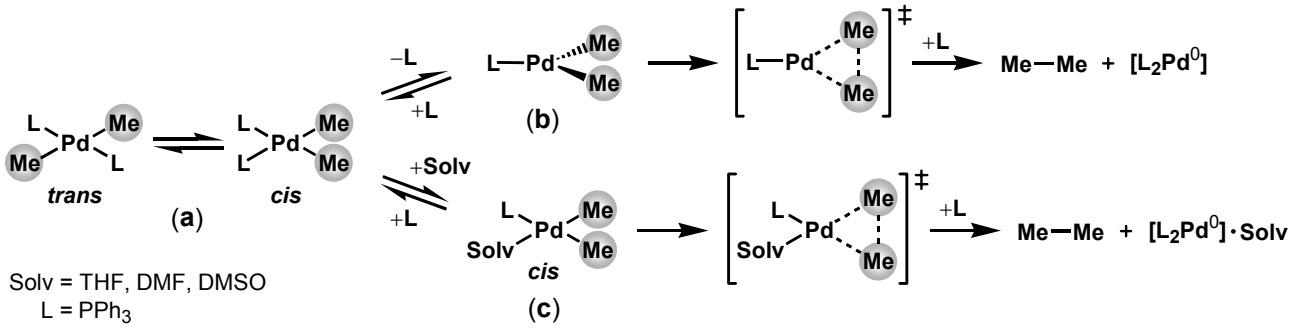


Abb. 2-40. In der Literatur diskutierte Pd-Intermediate bei der reduktiven Eliminierung [Lit. 305b, 310, 311].

Umgekehrt unterliegt auch das *cis*-Isomer in [D_6]-Benzen bei 50 °C keiner Isomerisierung zum *trans*-Komplex und dennoch fand auch hier – trotz vorliegender *cis*-Stellung – keine reduktive Eliminierung von Ethan statt.[310] Die gleichen Studien belegen auch, daß eine rasche trans → cis Isomerisierung abläuft, bevor die reduktive Eliminierung einsetzt. Unklarheit herrscht derzeit noch über die genaue Struktur und die formale Oxidationsstufe des bei der reduktiven Eliminierung entscheidenden Pd-Intermediats, aus dem die beiden organischen Reste unter *C*-*C*-Bindungsknüpfung austreten. Kinetik-Studien haben gezeigt, daß die reduktive Eliminierung oben genannter

[a)] Zur detaillierten Betrachtung des Mechanismus vergleiche die Diskussion zur *cis*/*trans*-Isomerisierung bei der Umkehrreaktion – der oxidativen Addition (Abb. 2-37, S. 77) – und die dort zitierte Literatur.

Dimethyl-Pd^{II}-Komplexe [$L_2Pd^{II}Me_2$] (**a**) erster Ordnung bezüglich der Pd-Komplex-Konzentrationen sind.[310] Gleichzeitig wird die reduktive Eliminierung dieser Komplexe durch überschüssiges PPh_3 (L) inhibiert, was auf einen dissoziativen Mechanismus – ähnlich dem der cis/trans-Isomerisierung bei der oxidativen Addition[a)] – unter Beteiligung eines dreifach koordinierten 14-Elektronen Pd^{II}-Intermediats [$LPd^{II}Me_2$] (**b**) schließen läßt.[305b,310,311] Ebenfalls denkbar wäre eine reduktive Eliminierung aus einem *cis*-konfigurierten quadratisch-planaren Pd^{II}-Komplex (**c**, Abb. 2-40), der ein koordiniertes Solvens-Molekül (Solv = THF, DMF, DMSO) trägt.[310] Andererseits berichten *YAMAMOTO* und *OZAWA* von der direkten Eliminierung der Kupplungspartner aus einem vierfach koordinierten 16-Elektronen Pd^{II}-Komplex [$RL_2Pd^{II}R'$] (**d**, Abb. 2-41) bei *cis*-Alkenyl- (R, R' = Alkenyl) und *cis*-Aryl-Pd^{II}-Komplexen (R, R' = Aryl).[298b,312] Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen konnten *STILLE* und *GILLIE* [310] *via* ^{1}H- und ^{31}P-NMR-Spektroskopie die direkte reduktive Eliminierung von Ethan – ohne Ligand-Dissoziation – aus dem *cis*-Dimethyl-Pd^{II}-Komplex [(dppe)$Pd^{II}Me_2$] (**e**) mit dem chelatisierenden Phosphanliganden (dppe) belegen, die eine 50–100fach langsamere Kinetik im Vergleich zu einem äquivalenten einzähnigen Komplex aufweist.

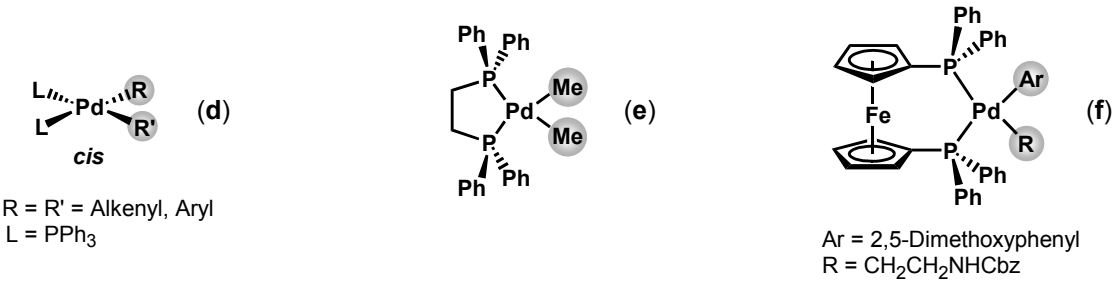


Abb. 2-41. Vierfach koordinierte *cis*-Diorgano-Pd^{II}-Komplexe als mögliche Intermediate bei der reduktiven Eliminierung.

Diese Befunde, daß die reduktive Eliminierung direkt über vierfach koordinierte, *cis*-konfigurierte Diorgano-Pd^{II}-Komplexe verläuft, stehen in Einklang mit den von *OVERMAN et al.*[267] und im Rahmen dieser Arbeit erzielten Erfolgen bei der *Suzuki*-Kupplung unter Verwendung des chelatisierenden Liganden 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen (dppf) (→ Chelatkomplex **f**).

Von *HARTWIG et al.* kürzlich veröffentlichte kinetische Studien zur reduktiven Eliminierung an Amidoaryl-Pd^{II}-Komplexen sowohl mit nicht chelatisierenden PPh_3- als auch mit chelatisierenden dppf-Liganden deuten ebenfalls nachdrücklich auf vierfach koordinierte *cis*-Pd^{II}-Komplexe als entscheidende Spezies bei der *C-N*-Bindungsknüpfung hin.[313] Dem stehen die von *STILLE et al.* erzielten Ergebnisse entgegen, die zeigen, daß bei der Reaktion des vierfach koordinierten *cis*-Dimethyl-Pd^{II}-Komplexes [$L_2Pd^{II}Me_2$] (**a**) mit Benzylbromid nicht Ethan, sondern Ethylbenzen als einziges Kupplungsprodukt entsteht, was die Beteiligung eines sechsfach koordinierten d^6-Pd^{IV}-Übergangszustandes[314] (**g**) bei der reduktiven Eliminierung vermuten läßt (Abb. 2-42, S. 81).[310,315]

[a)] Dort werden vergleichbare Pd^{II}-Komplexe der Art [$ArLPd^{II}I$] als Intermediate postuliert (siehe Diskussion S. 76 – 77).

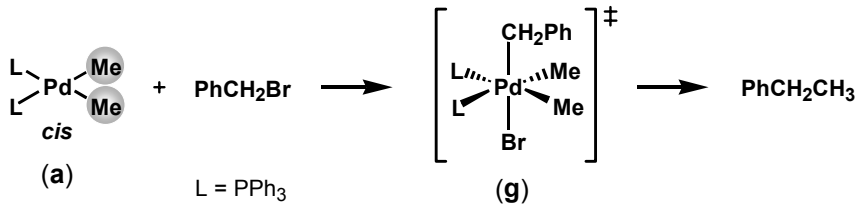


Abb. 2-42. Von *STILLE et al.* postulierter sechsfach koordinierter Pd^{IV}-Komplex (**g**) als entscheidendes Intermediat der reduktiven Eliminierung, untersucht an der Reaktion des *cis*-Dimethyl-Pd^{II}-Komplexes (**a**) mit Benzylbromid [Lit. 310, 315].

Die Existenz solcher Pd^{IV}-Intermediate im finalen Eliminierungsschritt würde auch das Auftreten von Homo-Kupplungsprodukten – wie z.B. das Biaryl **226** in der vorliegenden Arbeit – neben Kreuz-Kupplungsprodukten bei vielen Kupplungsreaktionen erklären (Abb. 2-43).

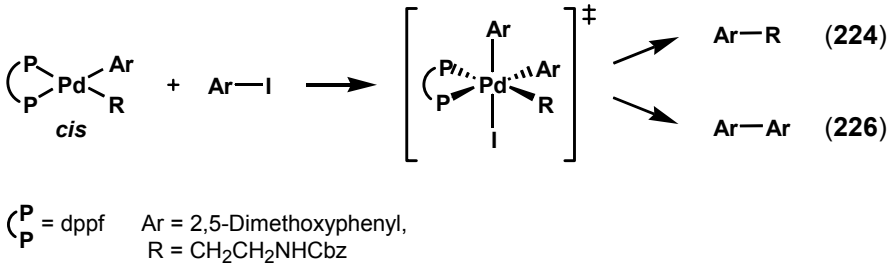
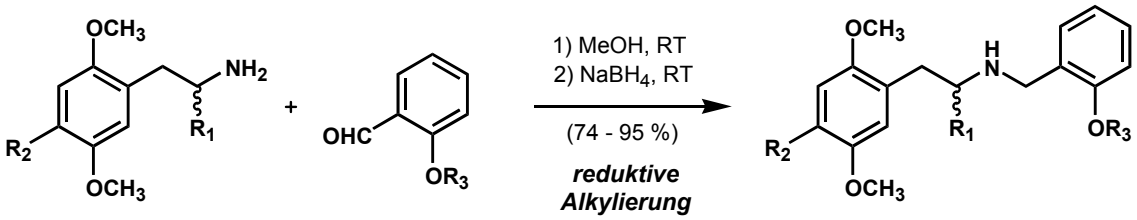


Abb. 2-43. Eine mögliche Erklärung zur Bildung von Homo-Kupplungsprodukten bei Übergangsmetall-katalysierten *C-C*-Kupplungsreaktionen nach *STILLE et al.*, dargestellt am Beispiel des in dieser Arbeit isolierten Biaryls **226** [Lit. 310, 315].

Der Befund, daß die reduktive Eliminierung unter vollständiger Retention der Konfiguration am Kohlenstoffatom zum Palladium verläuft,[310,315a] steht sowohl in Einklang mit dem von *STILLE* postulierten sechsfach koordinierten Pd^{IV}-Komplex (**g** in Abb. 2-42), als auch mit den oben genannten dreifach (**b** in Abb. 2-40) sowie vierfach koordinierten Pd^{II}-Komplexen (**c** – **f** in Abb. 2-41). Ein konzertierter Mechanismus für die reduktive Eliminierung ist damit – unabhängig vom beteiligten Pd-Intermediat – als sehr wahrscheinlich anzunehmen.

2.5.4 Substituierte *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane 229 – 238

Die abschließende Kupplung der in den Abschnitten 2.5.2 und 2.5.3 beschriebenen 4-halogenierten 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane **35**, **36**, **41** und **42** sowie des unsubstituierten Analogons **211** mit kommerziell verfügbaren *ortho*-substituierten Benzaldehyden *via* stufenweise reduktive *N*-Alkylierung[214a] verläuft in Analogie zur *N*-Benzylierung der 2-(1*H*-Indol-3-yl)ethylamine (Abschn. 2.4.1, S. 55) ebenfalls mit sehr hohen Ausbeuten und ohne Detektion dibenzylierter Nebenprodukte (vgl. Abb. 2-44, Substitution und Numerierung der Substanzen sind in Tab. 2-6, S. 87 zusammengefaßt). Die bei der flashchromatographischen Reinigung anfallenden farblosen bzw. champagnerfarbenen Öle **229** – **238** werden abschließend in Form ihrer Hydrochlorid-Salze kristallisiert.



35, **36**, **41**, **42**, **211** **229 - 238**

R_1 = H, CH_3; R_2 = H, Br, I; R_3 = H, CH_3, CF_3

Abb. 2-44. Synthese der *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane **229** – **238** *via* stufenweise reduktive Alkylierung.

Zur detaillierten Charakterisierung der neu gefundenen Struktur-Wirkungsbeziehungen – mit der 2-Methoxy- *resp.* 2-Hydroxybenzyl-Partialstruktur als entscheidendem Strukturmerkmal – soll exemplarisch für das Phenylethylamin-Derivat **231** (R_1 = H, R_2 = Br, R_3 = CH_3) die *ortho*-Methoxyfunktion im Benzylteil gegen eine Trifluormethoxygruppe substituiert werden. Der formale Austausch der Methyl- gegen eine Trifluormethylgruppe innerhalb des *ortho*-Methoxy-Substituenten bewirkt hierbei eine drastische Änderung der elektrostatischen Eigenschaften bei geringstmöglicher Veränderung der sterischen Verhältnisse. Die pharmakologischen Auswirkungen dieser Transformation sollen die Rolle der benzylischen *ortho*-Methoxygruppe als mögliches Wasserstoffbrücken-Akzeptor-Areal bei der Stimulation des 5-HT_{2A}-Rezeptorproteins untermauern.

Zur Einführung des Trifluormethoxy-Substituenten wird, ausgehend von 1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (**41**), ebenfalls der in Abb. 2-44 aufgezeigte Reaktionsweg der reduktiven Alkylierung beschritten. Die Umsetzung mit 2-Trifluormethoxybenzaldehyd liefert das entsprechende 2-Trifluormethoxybenzyl-Analogon **232** (R_1 = H, R_2 = Br, R_3 = CF_3) nach erfolgter flashchromatographischer Reinigung und anschließender Kristallisation als Hydrochlorid in 81%iger Ausbeute.

2.5.5 In 4-Position trifluormethylierte *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan-Derivate 239 und 240

Intensive Struktur-Affinitäts-Untersuchungen von 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)isopropylaminen in den letzten Jahren haben gezeigt, daß die Substitution des *H*-Atoms in der 4-Position durch eine Methyl- (→ **37**, DOM) bzw. Ethylgruppe (→ **38**, DOEt) eine 50fache Affinitätssteigerung an der [^{3}H]-Ketanserin-markierten 5-HT$_{2A}$-Rezeptor-Bindungsstelle zur Folge hat.[104] Die Einführung eines Brom- (→ **35**, DOB) oder Iod-Substituenten (→ **36**, DOI) resultiert in einer weiteren, immensen Steigerung der Affinität (130 *resp*. 270fach), unter Erhalt der (partial)agonistischen Wirkqualität dieser Substanzen.[104,105] *GLENNON et al.*[86e] berichten von ähnlichen Affinitätssteigerungen auch in Bindungsstudien an der [^{3}H]-DOB-markierten 5-HT$_{2A}$-Rezeptor-Bindungsstelle. Die QSAR-Analyse einer Serie von 5-HT$_{2A}$-Rezeptor-Bindungsdaten (K_i-Werte) 4-substituierter 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropane zeigt eine signifikante Korrelation (r = 0.903, n = 23) zwischen der 5-HT$_{2A}$-Rezeptoraffinität und der Lipophilie der Substituenten in 4-Position.[104,316] Aufgrund dieser und zahlreicher weiterer quantitativer Struktur-Wirkungsuntersuchungen[101,263] wird an der 5-HT$_{2A}$-Rezeptoragonisten-Bindungsstelle ein entscheidendes Wechselwirkungsareal für eine Ligand-Rezeptor-Interaktion lipophiler Natur mit den *para*-Substituenten postuliert.[263,317] Trotz dieser Befunde gibt es allerdings Hinweise darauf, daß die Steigerung der 5-HT$_{2A}$-Rezeptoraffinität nicht allein durch eine hydrophobe Wechselwirkung der *para*-Substituenten zu erkären ist.[318,334b]

NICHOLS et al.[234] konnten erstmals zeigen, daß neben den hochpotenten 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyamphetaminen DOB (**35**) und DOI (**36**) auch das 4-trifluormethylierte Analogon DOTFM und das verwandte trifluormethylierte Phenylethylamin **228** (*vide* Abb. 2-47, S. 86) hochpotente 5-HT$_{2A/2C}$-Rezeptor(partial)agonisten darstellen. Diese zeichnen sich durch eine vergleichbar hohe *in vitro*-Affinität (K_i-Werte, Bindungsstudien), aber ein deutlich verbessertes *in vivo*-Affinitätsprofil (ED$_{50}$-Werte, *drug discrimination assay*) aus. Mit der Trifluormethylgruppe wird ein *para*-Substituent in das Molekül inkorporiert, der hinsichtlich der Lipophilie und des effektiven *van der Waals*-Radius mit den Halogen-Substituenten Iod und Brom vergleichbar ist, sich allerdings durch eine deutlich höhere Elektronegativität[a)] von diesen unterscheidet (3.5 [319] *vs*. 2.5 [320] *resp*. 2.8 [320]).[234] Die Ursache für die Steigerung der *in vivo*-Aktivität könnte in einer erhöhten metabolischen Stabilität und einer Veränderung der Pharmakokinetik dieser Verbindungen infolge der Einführung der Trifluormethylgruppe begründet sein.[234,321,322]

Diesen Ergebnissen folgend sollen im Rahmen dieser Arbeit in einem funktionellen *in vitro*-Assay (Rattenschwanzarterie) die Auswirkungen eines Trifluormethyl-Substituenten in 4-Position, sowohl auf die Affinität, als auch auf die agonistische Aktivität am 5-HT$_{2A}$-Rezeptor innerhalb der Substanzklasse *N*-benzylierter 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethane näher untersucht werden.

[a)] Elektronegativität nach Linus Pauling [Lit. 319].

Das Fehlen 4-trifluormethylierter Phenylethylamin-Derivate in früheren pharmakologischen Studien (bis 1994) ist mit dem bis *dato* herrschenden Mangel effizienter Synthesemethoden zur Einführung der Trifluormethylgruppe begründet. Erst mit zunehmender Bedeutung fluorierter, perfluoralkylierter und speziell trifluormethylierter Substanzen als Agrochemikalien und Pharmaka und mit wachsendem Verständnis über das chemische Verhalten von Organofluor-Verbindungen wurden auch erhebliche Fortschritte in der Entwicklung neuer, effizienterer Methoden zu deren Darstellung gemacht.[323,322]

Eine bedeutende Entwicklung zur direkten Einführung der Trifluormethylgruppe ist die *in situ*-Generierung und Kupplung von Trifluororganokupfer [CF_3Cu] mit Arylhalogeniden.[324,322] Die hier nach *CHEN et al*.[325] durchgeführte und verwandte Trifluormethylierung basiert auf der *in situ*-Bildung des Trifluormethyl-Anions [$:CF_3]^-$ durch Addition von Fluorid-Ionen (KF) an ebenfalls *in situ* generiertes Difluorcarben [$:CF_2$] unter Kupfersalz-Katalyse (Abb. 2-45).

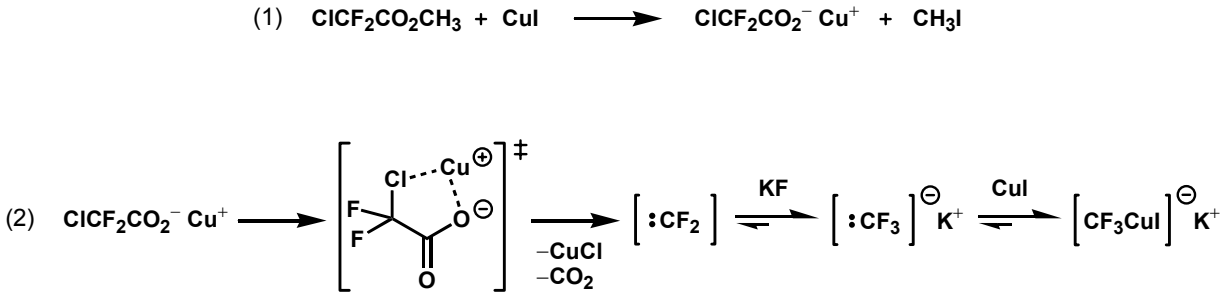


Abb. 2-45. *In situ*-Generierung des aktiven Cu(I)-Intermediats bei der Trifluormethylierung nach *CHEN et al*. [Lit. 325].

Als Difluorcarben-*Precursor* dient kommerziell erhältliches Chlordifluormethylacetat ($ClCF_2CO_2CH_3$), das unter dem Einfluß von Kupfer(I)-iodid (CuI) im ersten Schritt (Abb. 2-45, Gl. 1) zu Kupferchlordifluoracetat ($ClCF_2CO_2^-Cu^+$) und Methyliodid (CH_3I) zerfällt. Unter den vorliegenden Reaktionsbedingungen (DMF, 120 °C) bildet sich im Anschluß *via* 1,1-Eliminierung unter Freisetzung von CO_2 und CuCl *in situ* das Difluorcarben [$:CF_2$]. Dieses befindet sich, in Anwesenheit zugesetzter Fluorid-Ionen (KF), im Gleichgewicht mit dem Trifluormethyl-Anion [$:CF_3]^-$. In Gegenwart von Kupfer(I)-iodid (CuI) verschiebt sich das Gleichgewicht schnell auf die Seite der Organokupfer(I)-Verbindung [$CF_3Cu^{I}I]^-$, dem aktiven Cu(I)-Intermediat bei der Einführung der Trifluormethylgruppe (Gl. 2, Abb. 2-45).[325] Den finalen Schritt bildet die *C*-*C*-Kupplung der Trifluormethylgruppe (CF_3) des Kupfer(I)-Intermediats [$CF_3Cu^{I}I]^-$ mit dem halogentragenden sp^2-*C*-Atom des Arylhalogenids (Ar–X) zum trifluormethylierten Reaktionsprodukt (Ar–CF_3). Mechanistisch verläuft die „Cuprat-Reaktion“ unter Koordinierung der Trifluormethylgruppe und des Arylrestes an das Kupfer, das bei der Bindungsbildung als Templat agiert (Abb. 2-46, S. 85).

Ein möglicher Mechanismus zum Erreichen dieser Transformation ist die initiale oxidative Addition des Arylhalogenids (Ar–X) an den d^{10}-Kupfer(I)-Komplex $[CF_3Cu^{I}I]^-$. Letzterer insertiert dabei in die $C(sp^2)$–X-Bindung unter Ausbildung einer quadratisch-planaren d^8-Kupfer(III)-Zwischenstufe[326] $[IXCu^{III}ArCF_3]^-$, die abschließend durch reduktive Eliminierung zum C-C-Kupplungsprodukt (Ar–CF_3) reagiert.

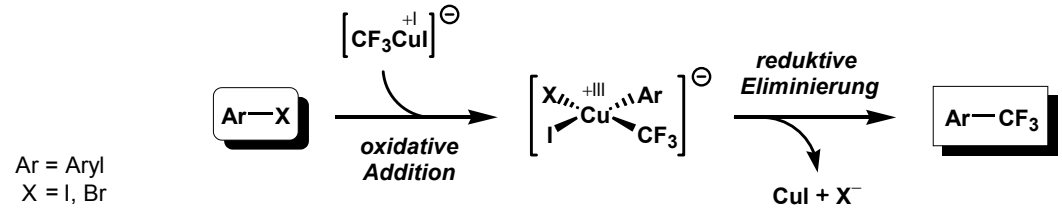
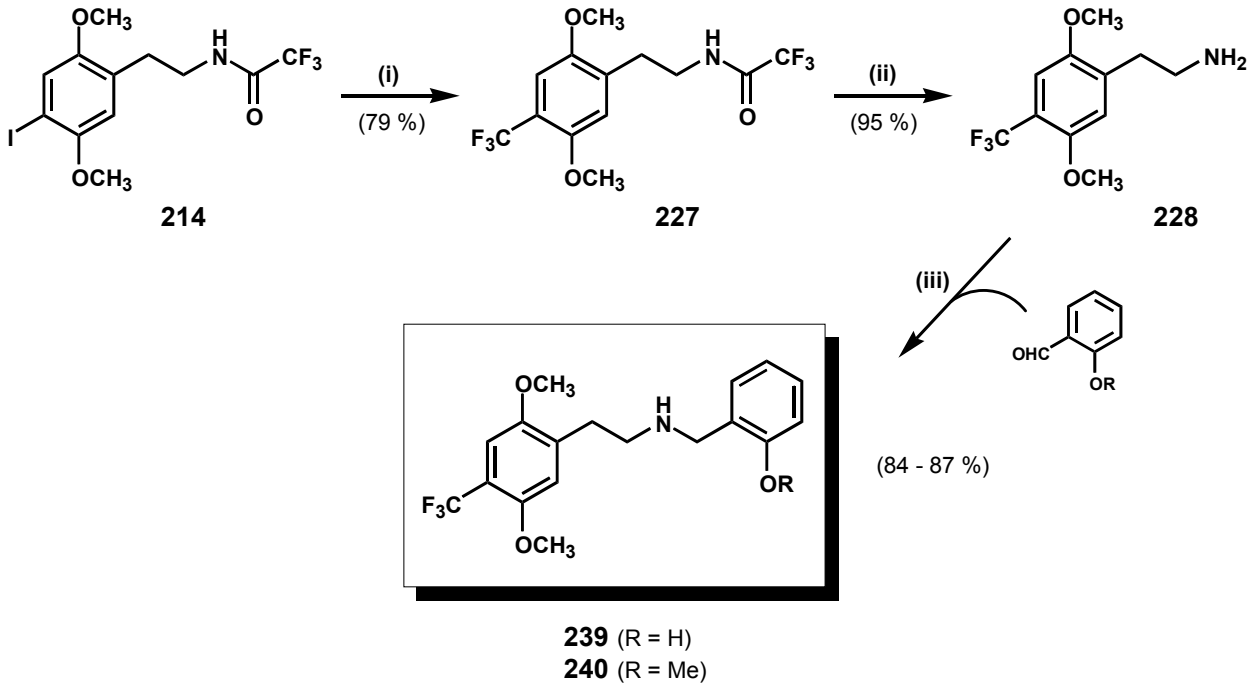


Abb. 2-46. Möglicher Mechanismus der finalen Kupplungsreaktion des Trifluormethyl-Cu(I)-Intermediats $[CF_3CuI]^-$ mit einem Arylhalogenid (Ar–X) zum trifluormethylierten Reaktionsprodukt (Ar–CF_3).

Wie aus mechanistischen Untersuchungen hervorgeht, ist die Präsenz von Kupfer(I)-iodid bei dieser direkten Trifluormethylierung essentiell. So wird zwischen Iodbenzen und dem Difluorcarben-*Precursor* ($ClCF_2CO_2CH_3$) bei 120 °C in DMF in Abwesenheit von CuI keine Reaktion beobachtet, und auch der Einsatz von Kupfer(I)-chlorid anstelle des -iodids führt zu keiner initialen Zersetzung des Chlordifluormethylacetats ($ClCF_2CO_2CH_3$), vgl. Gl. 1 in Abb. 2-45 (S. 84).[325] Bei Zugabe des Carben-Abfangreagenzes 2,3-Dimethylbut-2-en zur Reaktionslösung von Iodbenzen und $ClCF_2CO_2CH_3$ in Anwesenheit von CuI und KF wurde kein Cyclopropan-Derivat, sondern ausschließlich das trifluormethylierte Kupplungsprodukt gebildet, was auf eine sehr geringe Gleichgewichtskonzentration des Difluorcarben-Intermediats [:CF_2] in der Reaktionslösung hinweist.[325] Für den Zerfall des Kupferchlordifluoracetats – unter Decarboxylierung und Freisetzung von CuCl – zur *in situ*-Generierung der Difluorcarben-Zwischenstufe wird ein konzertierter Reaktionsmechanismus postuliert (Gl. 2, Abb. 2-45, S. 84). Dies geht aus GC-MS-Untersuchungen hervor, bei denen weder Chlordifluormethan (HCF_2Cl) noch $ClCF_2$-tragende Reaktionsprodukte während der Reaktion nachgewiesen wurden. Die Existenz eines intermediären Chlordifluormethyl-Anions $[:CF_2Cl]^-$, wie es bei einem Mehrstufenprozeß auftreten würde, ist somit auszuschließen.[325,327]

Konträr zur Orginalpublikation von *CHEN et al.*,[325] in der von einer erfolgreichen Trifluormethylierung sowohl mit Aryliodiden als auch mit -bromiden berichtet wird, erreichten *NICHOLS et al.*[234] keine Umsetzung zum gewünschten trifluormethylierten Reaktionsprodukt beim Einsatz von *N*-Tfac-1-(4-brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (**213**, vgl. Abb. 2-25, S. 64). Weiterhin fanden die Autoren, daß ein Austausch der Trifluoracetyl(Tfac)- gegen eine Acetyl-Schutzgruppe mit drastischen Ausbeuteverlusten einhergeht. In Anlehnung an diese Ergebnisse wird in der vorliegenden Arbeit – trotz größeren synthetischen Aufwandes – auf das *N*-Tfac-geschützte 1-(2,5-Dimethoxy-4-

iodphenyl)-2-aminoethan (**214**) zurückgegriffen (zur Herstellung vgl. Abschn. 2.5.2, S. 63). Ausgehend von **214** gelingt die Einführung der Trifluormethylgruppe in die 4-Position zum *N*-Trifluoracetyl-1-[2,5-dimethoxy-4-(trifluormethyl)phenyl]-2-aminoethan (**227**) nach erfolgter Aufreinigung in einer Ausbeute von 79 % d. Th. (Schritt **i**, Abb. 2-47).



(i) $ClCF_2CO_2CH_3$, CuI, KF, DMF, 120 °C, 12 h. **(ii)** K_2CO_3, MeOH/H_2O (V/V = 5/1), RT, 18 h. **(iii)** 1. MeOH, RT, 2 – 4 h; 2. $NaBH_4$, MeOH, RT, 1 h.

Abb. 2-47. Synthese der *N*-Benzyl-1-[2,5-dimethoxy-4-(trifluormethyl)phenyl]-2-aminoethan-Derivate **239** und **240**.

Entscheidend für den Erfolg der Reaktion ist die *langsame* Zugabe des Chlordifluormethylacetats ($ClCF_2CO_2CH_3$) zur Reaktionslösung aus Aryliodid **214**, CuI und KF in abs. DMF, so daß die Konzentration des Reagenzes im Reaktionsmedium möglichst gering gehalten wird. Die Reaktionskontrolle *per* GC zeigt einen sauberen, nebenreaktionsarmen Reaktionsverlauf, allerdings mit einem unvollständigen Umsatz nach 12 h (GC: **227** 84 %, **214** 12 %, Nebenprodukte 4 %), der auch durch längere Reaktionszeiten nicht weiter gesteigert werden konnte. Die anschließende flashchromatographische Trennung des trifluormethylierten Reaktionsproduktes **227** vom Edukt **214** erweist sich, aufgrund des sehr ähnlichen Adsorptionsverhalten beider Substanzen gegenüber Kieselgel, als sehr aufwendig und erfordert mehrere flashchromatographische Reinigungsschritte.

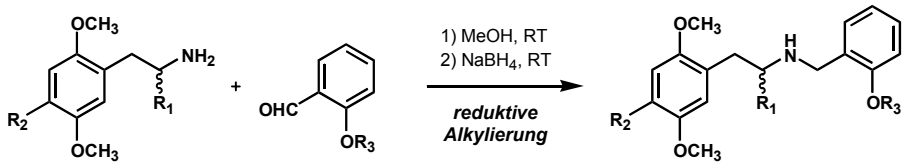
Nach der baseninduzierten Trifluoracetyl-Schutzgruppenabspaltung zum 1-[2,5-Dimethoxy-4-(trifluormethyl)phenyl]-2-aminoethan (**228**) mittels K_2CO_3 in wäßrigem Methanol[328] (Schritt **ii**, Abb. 2-47), erfolgt im letzten Syntheseschritt – analog der *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-amino-

alkane **229** – **238** (vgl. Abschn. 2.5.4, S. 82) – die Kupplung mit 2-Methoxy- *resp.* 2-Hydroxybenzaldehyd *via* stufenweise reduktive Alkylierung nach *ABDEL-MAGID*[214a] zu den entsprechenden *ortho*-substituierten *N*-Benzyl-1-[2,5-dimethoxy-4-(trifluormethyl)phenyl]-2-aminoethan-Derivaten **239** und **240** (Schritt **iii**, Abb. 2-47, S. 86).

2.5.6 Übersicht der synthetisierten *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate 229 – 240.

Eine abschließende Übersicht über die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durch reduktive *N*-Alkylierung im finalen Syntheseschritt dargestellten *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane **229** – **240** zeigt Tab. 2-6.

Tab. 2-6. Übersicht der *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate **229** – **240**.



35, **36**, **41**, **42**, **211**, **228** **229 - 240**

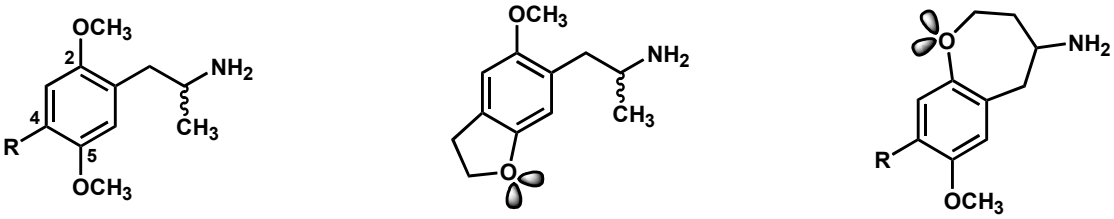
Verb.	Edukt	R_1	R_2	R_3	Ausbeute [% d. Th.] [a)]
229	**211**	H	H	CH_3	73
230	**41**	H	Br	H	76
231	**41**	H	Br	CH_3	82
232	**41**	H	Br	CF_3	81
233	**35**	CH_3	Br	H	95
234	**35**	CH_3	Br	CH_3	85
235	**42**	H	I	H	84
236	**42**	H	I	CH_3	79
237	**36**	CH_3	I	H	74
238	**36**	CH_3	I	CH_3	80
239	**228**	H	CF_3	H	84
240	**228**	H	CF_3	CH_3	87

[a)] Isolierte Ausbeuten der finalen reduktiven *N*-Benzylierung nach *ABDEL-MAGID* [Lit. 214a].

2.6 1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminoalkane:

Rigidisierte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Analoga

Intensive Untersuchungen über Struktur-Wirkungsbeziehungen der Halluzinogene vom Amphetamin-Typ (*e.g*. DOB, DOI, DOM, DOTFM, vgl. Abb. 2-48) – insbesondere von der Gruppe um *NICHOLS* – belegen, daß die beiden aromatischen Methoxygruppen in der 2- und 5-Position entscheidende Strukturareale sowohl für die halluzinogene Wirkung *in vivo* als auch für die Aktivierung der 5-HT_{2A}-Rezeptoren *in vitro* darstellen.[329,330] Innerhalb der 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten-Bindungsstelle wird eine Interaktion dieser Methoxygruppen mit den Hydroxygruppen von zwei Serin-Resten der Transmembranhelices TMH-4 und TMH-5 unter Ausbildung von Wasserstoffbrücken-Bindungen angenommen.[331] Um detaillierte Erkenntnisse über die genaue Lokalisierung möglicher *H*-Donor-Areale zu gewinnen, starteten *NICHOLS et al.*[329,332] eine Serie von Untersuchungen unter Verwendung rigidisierter Amphetamin-Analoga mit definierter Konformation der freien Elektronenpaare am Ring-Sauerstoffatom (Abb. 2-48).[329,333,334]



DMA (R = H) (**34**)
DOB (R = Br) (**35**)
DOI (R = I) (**36**)
DOM (R = CH_3) (**37**)
DOTFM (R = CF_3) (**241**)

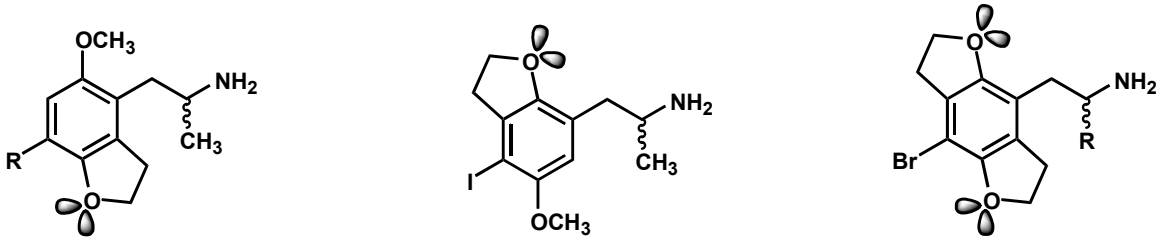
242

243 (R = Br)
244 (R = I)
245 (R = CF_3)

Abb. 2-48. 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan-Derivate (DMA, DOB, DOI, DOM, DOTFM) und rigidisierte Analoga **242** – **245** mit einer konformativ „eingefrorenen" Methoxygruppe.

In einer *in vivo*-Studie (*Drug Discrimination Assay*) zeigte das rigidisierte DOM-Analogon **242** – mit den freien Elektronenpaaren am *meta*-ständigen Sauerstoffatom in *syn*-Stellung zur Alkylamin-Seitenkette – eine 17fach geringere halluzinogene Wirkung bei Ratten im Vergleich zum konformativ flexiblen DOM (**37**).[334] Auch die Tetrahydrobenzoxepine **243** – **245** mit den freien Elektronenpaaren am rigidisierten *ortho*-Sauerstoffatom in *anti*-Stellung zur Seitenkette zeigen nur geringe Affinitäten an der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindungsstelle.[329,333] In den Verbindungen **246** und **247** (Abb. 2-49, S. 89) sind die freien Elektronenpaare der rigidisierten *meta*-Methoxygruppe jeweils in *anti*-Stellung zur Alkylamin-Seitenkette ausgerichtet. Das unsubstituierte, rigidisierte **246** (R = H) besitzt aufgrund des fehlenden *para*-Substituenten (*e.g*. CH_3, Br, I, CF_3) erwartungsgemäß nur eine geringe *in vivo*-Aktivität, im Vergleich zum flexiblen Analogon **34** (vgl. Abb. 2-48) löst es jedoch einen signifikant höheren Effekt aus.[334b] Das rigidisierte DOB-Analogon **247** (R = Br) zeigt, in Übereinstimmung mit den SAR-Studien der 4-substituierten 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)isopropylamine **35**

– **37**, wie erwartet eine hohe Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor und ist äquipotent zu seinem konformativ flexiblen Pendant **35** (DOB), sowohl *in vivo* als auch *in vitro*.[329,334b] Diese Befunde legen nahe, daß die Dihydrofuran-Partialstruktur in **246** und **247** – mit den freien Elektronenpaaren in *anti*-Stellung zur Alkylamin-Seitenkette – die *aktive* Konformation der 5-Methoxygruppe für mögliche *H*-Brücken-Interaktionen mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein simuliert (Abb. 2-49).



246 (R = H)
247 (R = Br)

248

249 (R = Me)
250 (R = H)

Abb. 2-49. Rigidisierte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan-Analoga mit der „aktiven Konformation" der 5-Methoxy- (**246**, **247**) und der 2-Methoxygruppe (**248**) sowie die hieraus abgeleiteten hochrigidisierten Tetrahydrobenzodifuranyl-Derivate **249** und **250** mit beiden Methoxygruppen in der „aktiven Konformation" für mögliche *H*-Brücken-Interaktionen.

In Ergänzung hierzu wurde in einem ersten pharmakologischen Screening das rigidisierte Analogon **248** (Abb. 2-49) – mit *syn*-Orientierung der freien Elektronenpaare am Sauerstoffatom in der *ortho*-Position (entgegengesetzt der Konformation der Benzoxepine **243** – **245** in Abb. 2-48) – als potenter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonist identifiziert.[329] Als logische Konsequenz hieraus folgte die Synthese der hochrigidisierten 1-(Tetrahydrobenzodifuranyl)-2-aminoalkane **249** und **250** (Abb. 2-49). Mit ihren pharmakologischen Studien konnte die Gruppe um *NICHOLS* eindeutig zeigen, daß es sich bei diesen Substanzen *in vivo* und *in vitro* um sehr potente, in nanomolarer Konzentration wirkende 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten handelt. Bei vergleichbaren *in vitro*-Affinitäten beider Substanzen zeigt das Isopropylamin-Derivat **249** im *Drug Discrimination Assay* (Ratte) eine fünffach höhere Aktivität als das Phenylethylamin-Analogon **250** und ist somit nahezu äquipotent zu LSD, dem bis *dato* potentesten Halluzinogen in diesem Assay.[329] Diese Ergebnisse lassen stark vermuten, daß die hochrigidisierte Tetrahydrobenzodifuran-Partialstruktur in **249** und **250** die *aktive* Bindungskonformation der beiden aromatischen 2- und 5-Methoxygruppen zur 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivierung widerspiegelt.

Aufbauend auf diesen jüngsten Erkenntnissen über die Struktur-Wirkungsbeziehungen der potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten aus der Familie der Phenylalkylamine und animiert durch erste vielversprechende pharmakologische Ergebnisse der in Abschn. 2.5 (S. 62) beschriebenen *N*-Benzyl-(2,5-dimethoxyphenyl)alkylamine **230** – **240** stand nun die konsequente Weiterentwicklung dieser Verbindungen zu den hochrigidisierten *N*-Benzyl-1-(tetrahydrobenzodifuranyl)alkylaminen **270** – **275** im Vordergrund (siehe Abb. 2-50, S. 90). Zusammen mit dem in der Substanzklasse der Chinazolindione neu entwickelten Struktur-Wirkungskonzept sollten diese Substanzen –

eine (partial)agonistische Wirkung voraussetzend – einen tieferen Einblick in die Topographie und die relative Orientierung spezifischer Bindungsareale innerhalb der 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten-Bindungsstelle gewähren.

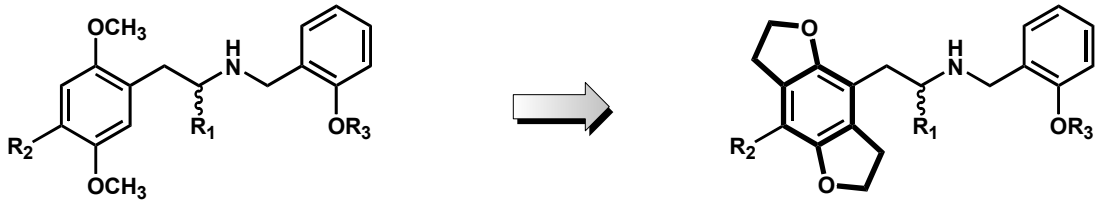
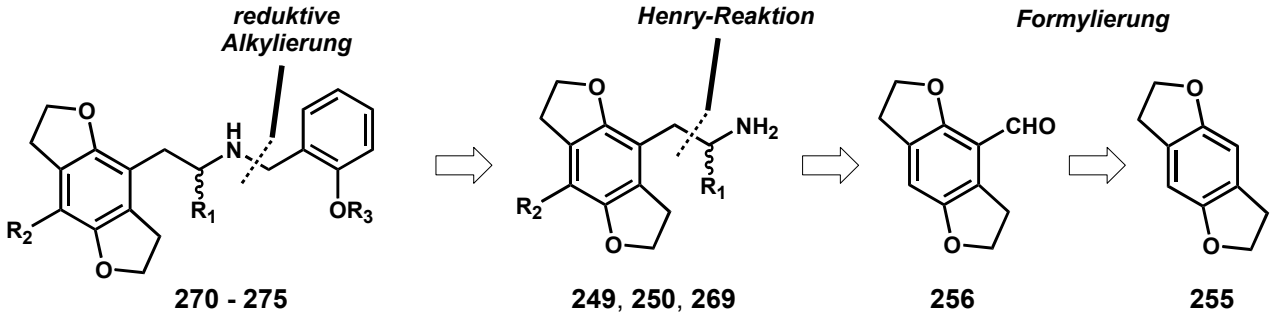


Abb. 2-50. Weiterentwicklung der konformativ „flexiblen" *N*-Benzyl-2,5-dimethoxyphenylalkylamine **230** – **240** zu den hochrigidisierten Tetrahydrobenzodifuran-Analoga **270** – **275**, mit beiden „Methoxygruppen" in der für die agonistische Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor „aktiven Konformation".

2.6.1 Synthesestrategie

Die in Abb. 2-51 gezeigte Synthesestrategie basiert, wie schon bei der Darstellung der *N*-benzylierten Indolylethyl- und Phenylalkylamine, auf der reduktiven *N*-Benzylierung der primären Aminvorstufen **249**, **250** und **269** im finalen Syntheseschritt. Bindungsbruch der Alkylamin-Seitenkette zwischen *C*-1 und *C*-2 liefert den Aldehyd **256**, der nach *Knoevenagel*-Kondensation[236,237] mit den entsprechenden Nitroalkanen (*Henry*-Reaktion)[238,239] und anschließender Reduktion der resultierenden Nitroalkene zu den Aminvorstufen **249**, **250** und **269** führt.



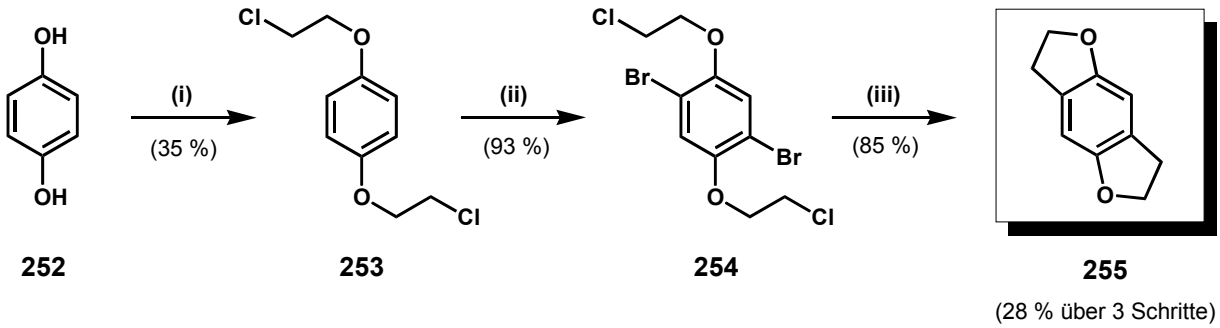
R_1 = H, CH_3, C_2H_5; R_2 = Br, I; R_3 = H, CH_3

Abb. 2-51. Retrosynthetische Analyse der *N*-Benzyl-1-(tetrahydrobenzodifuranyl)-2-aminoalkane **270** – **275**.

Bei der geplanten klassischen Zweistufen-Synthesesequenz zur Einführung der Alkylamin-Seitenkette soll auf die bereits zur Darstellung der 2,5-Dimethoxyphenylalkylamin-Analoga optimierte Synthese zurückgegriffen werden (vgl. Abschn. 2.5.2, Abb. 2-25, S. 64). Der für diese Transformation benötigte Aldehyd **256** ist durch Formylierung des zentralen Schlüsselbausteine Tetrahydrobenzodifuran **255** zugänglich.

2.6.2 Schlüsselbaustein 2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran (255)

Wie aus der retrosynthetischen Analyse in Abb. 2-51 (Seite 90) deutlich wird, ist der Heterocyclus 2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran (**255**) der zentrale Synthesebaustein bei der Herstellung der rigidisierten 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethane *resp*. -propane. Um größere Mengen des Heterocyclus **255** bereitstellen zu können war eine effiziente Synthesemethode auch im präparativen Maßstab (≥ 100 mmol) Voraussetzung. In der Literatur[335] wird von einer wenig lukrativen Synthese, unter Verwendung einer phenolischen *Mannich*-Base,[336] mit einer nur sehr geringen Gesamtausbeute von 14 % d. Th. über drei Schritte berichtet. Im Rahmen ihrer SAR-Studien über rigidisierte Amphetamin-Analoga entwickelten *NICHOLS et al.*[329] die in Abb. 2-52 dargestellte dreistufige Synthese ausgehend von Hydrochinon (**252**).



(i) $Br(CH_2)_2Cl$, K_2CO_3, N_2-Atm., Aceton, Rückfluß, 24 h. **(ii)** Br_2 (2.4 Äquiv.), Fe-Pulver (kat.), CCl_4, RT, 12 h. **(iii)** 1. *n*-BuLi (2.1 Äquiv.), THF, −90 °C, 2 min; 2. Et_2O (H_2O-ges.), −90 °C → RT.

Abb. 2-52. Synthese von 2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran (**255**) ausgehend von Hydrochinon (**252**).

Eine leicht modifizierte Variante dieser Dreistufensynthese bildet auch in der vorliegenden Arbeit die Grundlage bei der Herstellung des Heterocyclus **255** im präparativen Maßstab (200 mmol). Der limitierende Schritt dieser Synthese ist die *O*-Alkylierung des oxidationsempfindlichen Hydrochinons **252** mit 1-Brom-2-chlorethan ($BrCH_2CH_2Cl$) und Kaliumcarbonat in rückfließendem Aceton zum 1,4-Bis(2-chlorethoxy)benzen (**253**). Obgleich die Reaktion unter striktem Sauerstoffausschluß (permanente N_2-Begasung), der Verwendung von frisch getrocknetem Kaliumcarbonat sowie speziell gereinigtem Aceton (*p.a*.-Qualität, frisch absolutiert, i. Vak. entgast, N_2-begast) durchgeführt wurde, kann das 1,4-Bis(2-chlorethoxy)benzen (**253**) – übereinstimmend mit der Originalliteratur[329] – nur in moderater Ausbeute von 35 % d. Th. isoliert werden. Grund hierfür ist die besonders leichte Oxidierbarkeit des Hydrochinons (**252**) und die Einstellung des Redox-Gleichgewichts Hydrochinon/*p*-Benzochinon unter den basischen Reaktionsbedingungen,[337] das durch eine spontane Gelbfärbung der Reaktionslösung (Bildung von Semichinon-Radikal-Anionen und *para*-Benzochinon) leicht zu erkennen ist. Versuche, die Synthese unter reduktiven Reaktionsbedingungen – H_2-Atmosphäre in Anwesenheit katalytischer Mengen Pd/C (10%) – durchzuführen,

blieben erfolglos. *LEE et al*.[338] berichten von einer effizienten Dialkylierung der Regioisomere Brenzcatechin und Resorcin (es finden sich dort keine Angaben zur Reaktion mit Hydrochinon) mit dem System Cs_2CO_3/Acetonitril. Ihre Erfolge führen sie zum einen auf die hohe Löslichkeit von Cs_2CO_3 in Acetonitril und zum anderen auf die verminderte Ionenpaar-Bildung zwischen den Phenolat-Anionen und den Cäsium-Kationen zurück. Im hier vorliegenden Fall der Dialkylierung des Hydrochinons **252** führt diese Variante der Arylalkylether-Synthese zu keiner Ausbeute-erhöhung. Auch die Darstellung von **253** *via* Phasentransfer-Katalyse mit Aliquat-336® [339] bringt infolge erheblicher Schwierigkeiten bei der Isolierung des Reaktionsproduktes, durch die Anwesenheit großer Mengen des Phasentransfer-Katalysators, keine Verbesserung der Reaktion. Die hohen Ausbeuteverluste bei der Synthese von **253** können leicht durch einen entsprechend großen Ansatz (550 mmol) – ohne größeren präparativen Aufwand – kompensiert werden, so daß auf weitere Optimierungsversuche dieser Reaktion verzichtet wurde.

Die anschließende Bromierung von 1,4-Bis(2-chlorethoxy)benzen (**253**) in Tetrachlorkohlenstoff (CCl_4) unter Fe-Katalyse (2.5 % Fe-Pulver, mol/mol)[a)] zum Dibromprodukt **254** gelingt in sehr hoher Ausbeute (93 % d. Th.) im 120 mmol Maßstab (vgl. Abb. 2-52, S. 91). Die abschließende Cyclisierung zum Tetrahydrobenzodifuran **255** basiert auf der von *PARHAM et al*.[340] entwickelten Synthese von Indan aus 1-Brom-2-(γ-chlorpropyl)benzen *via* Halogen-Lithium-Austausch bei −100 °C in THF (vgl. Abb. 2-52, S. 91). Durch einen initialen, hoch chemoselektiven Brom-Lithium-Austausch bildet sich *in situ* zunächst die lithiumorganische Zwischenstufe **254-Z**, die im Anschluß durch eine *intra*molekulare nucleophile Substitution zum Tetrahydrobenzodifuran **255** cyclisiert (Abb. 2-53).

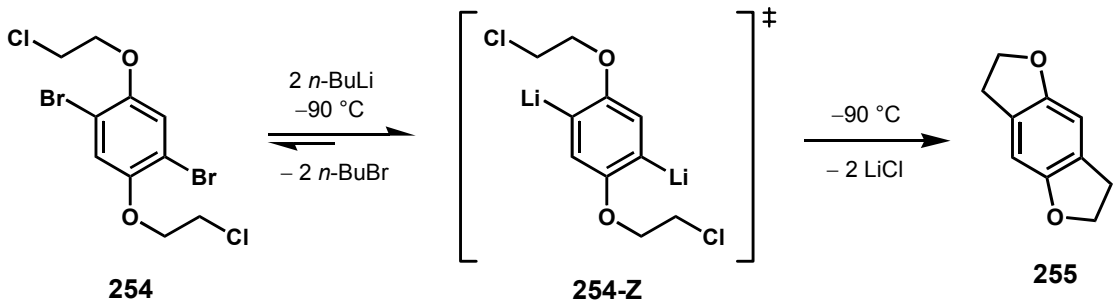


Abb. 2-53. Postuliertes Dilithium-Intermediat **254-Z** bei der Cyclisierung von **254** zum Tetrahydrobenzodifuran **255**.

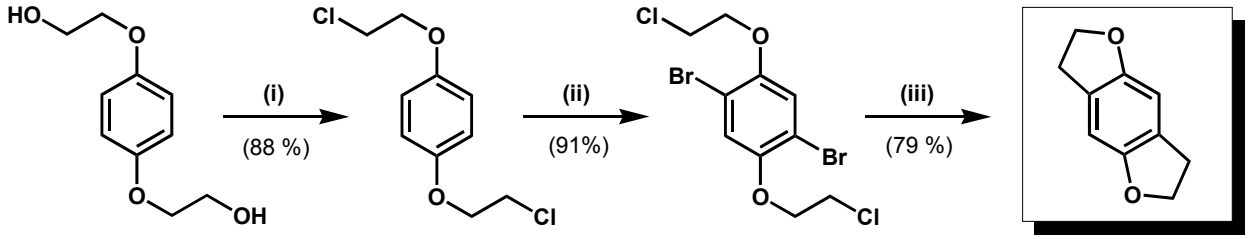
Die Annahme der Aryl-Lithium-Spezies **254-Z** als intermediär auftretende Zwischenstufe (und nicht einer Alkyl-Lithium-Spezies) wird gestützt durch die von *PARHAM et al*. gefundene Reihenfolge relativer Reaktivitäten[b)] für den Halogen-Lithium-Austausch und durch den Nachweis charakteristischer Reaktionsprodukte aus Abfangexperimenten.[340] Die Reaktionskontrolle der abschließenden

[a)] Bezogen auf die eingesetzte Menge an Br_2.

[b)] *PARHAM et al*. fanden für den Halogen-Lithium-Austausch bei –100 °C in THF/*n*-Hexan die relativen Reaktivitäten: $ArCH_2Br > ArBr > ArCH_2CH_2Br > Ar(CH_2)_nCl$ [Lit. 340].

Cyclisierung mittels GC und DC zeigt schon 2 min nach Zugabe der *n*-BuLi-Lösung einen quantitativen Reaktionsumsatz. Aus der Erfahrung nach insgesamt acht Reaktionsdurchläufen ist bei dieser Reaktion die *schnelle* Zugabe von *n*-BuLi (2 – 3 s) entscheidend für einen sauberen Reaktionsverlauf. Bei langsamer Zugabe ($\geq$ 40 s) werden unter sonst identischen Reaktionsbedingungen eine Vielzahl nicht näher identifizierter Nebenprodukte detektiert. Dies bedeutet einen Ausbeuteverlust von *ca*. 25 – 30 %. Infolge der oben genannten Probleme bei der *O*-Alkylierung im ersten Teilschritt (**252** $\rightarrow$ **253**, Abb. 2-52, S. 91), beträgt die erzielte Gesamtausbeute des zentralen Synthesebausteines 2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran (**255**) über drei Schritte 28 % d. Th. (vgl. Abb. 2-52, S. 91).

Eine deutliche Verbesserung der hier angewandten Synthesemethode bringt die kürzlich von *NICHOLS et al*.[341] publizierte Variante, die in Abb. 2-54 dargestellt ist. Ausgehend von kommerziell erhältlichem 1,4-Bis(2-hydroxyethoxy)benzen (**251**) ist dabei das 1,4-Bis(2-chlorethoxy)benzen (**253**) im ersten Schritt durch einfache Chlorierung mittels Thionylchlorid in sehr hoher Ausbeute zugänglich. Aufgrund der dadurch deutlich erhöhten Effizienz bei der Generierung von **253** gelingt die dreistufige Synthese von Tetrahydrobenzodifuran **255** mit einer Gesamtausbeute von 63 % d. Th. (*vs*. 28 % d. Th. nach der in Abb. 2-52, S. 91 dargestellten Synthese). Da die Synthesearbeiten zum Zeitpunkt des Erscheinens oben genannter Publikation bereits abgeschlossen waren, konnte diese optimierte Variante zur Synthese von **255** in der vorliegenden Arbeit nicht mehr angewandt werden, sie soll aber an dieser Stelle dennoch aus Gründen der Vollständigkeit erwähnt werden.



251 **253** **254** **255**

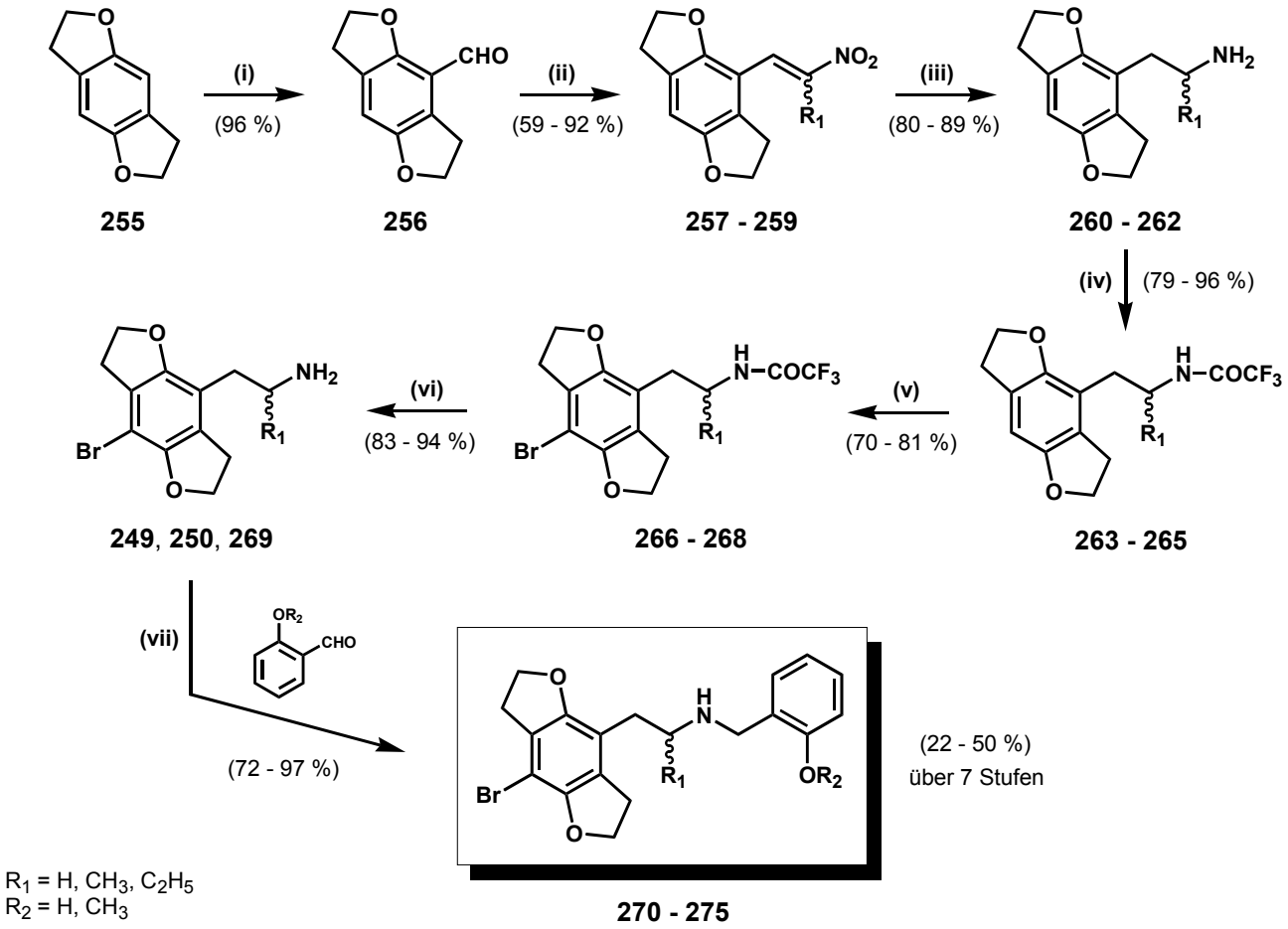
(63 % über 3 Schritte)

(i) $SOCl_2$, CH_2Cl_2, Pyridin, 0 °C $\rightarrow$ RT. **(ii)** Br_2, $ZnCl_2$, AcOH, RT. **(iii)** Mg, EtMgBr, THF, Rückfluß.

Abb. 2-54. Optimierte Synthese von 2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran (**255**) nach *NICHOLS et al*. [Lit. 341].

2.6.3 *N*-Benzyl-1-(tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate

Die Herstellung der rigidisierten *N*-Benzyl-1-(tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuranyl)-2-aminoalkane **270** – **275** erfolgt nach der in Abb. 2-55 dargestellten Synthesesequenz. Dabei wird auf die bereits während der Darstellung der offenkettigen Analoga **229** – **240** (Abschn. 2.5.2, S. 63) optimierten Synthesemethoden zurückgegriffen. Die Synthese beginnt mit der Formylierung des Tetrahydrobenzodifurans **255** nach einer Variante von *RIECHE et al*.[342] Bei dieser, der *Gattermann-Koch*-Reaktion[343] verwandten Formylierungsreaktion dient das Orthoameisensäureesterdichlorid – Dichlormethylmethylether (Cl_2CHOCH_3) – als Reagenz zur Einführung der Aldehydfunktion. Die Reaktion wird in Gegenwart des Lewis-Säure-Katalysators Zinn(IV)-chlorid ($SnCl_4$) durchgeführt und verläuft vermutlich über das instabile Methoxybenzylchlorid als Intermediat, das durch Zugabe von Wasser leicht zum Aldehyd **256**, zu Methanol und Salzsäure hydrolysiert. Die Synthese von 4-Formyl-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran (**256**) gelingt nach Optimierung der Literaturvorschriften[329,332,344] in exzellenter Ausbeute von 96 % d. Th. (25 mmol-Maßstab).



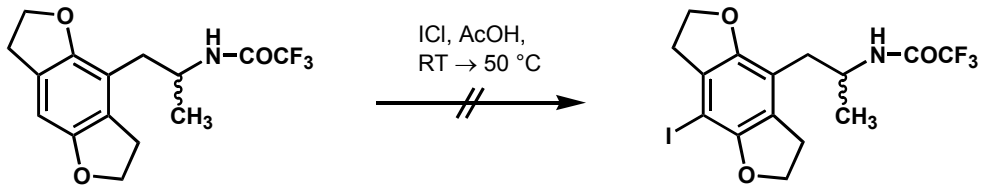
(i) Cl_2CHOCH_3, $SnCl_4$, CH_2Cl_2, N_2-Atm., 0 °C. **(ii)** $R_1CH_2NO_2$, NH_4OAc, Eisessig, 100 °C, 4 h. **(iii)** RED-AL®, Toluen, 10 °C (30 min) → RT (30 min). **(iv)** a) TFAA, Toluen, RT (30 min), Rückfluß (30 min) oder b) TFAA, NEt_3, CH_2Cl_2, –10 °C → RT, 1 h. **(v)** Br_2, Eisessig, 15 °C, 2 – 3 h. **(vi)** K_2CO_3, MeOH/H_2O (V/V = 2/1), RT, 18 h. **(vii)** 1. MeOH, RT, 2. $NaBH_4$, RT.

Abb. 2-55. Synthese der *N*-Benzyl-1-(tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate **270** – **275**.

Nach Kondensation des Aldehyds **256** mit den Nitroalkanen ($R_1CH_2NO_2$, R_1 = H, Me, Et)[241,244] und anschließender Reduktion der resultierenden Nitroalkene **257** – **259** mit RED-AL® [250] werden die entsprechenden α-substituierten 1-(Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuranyl)-2-aminoethane **260** – **262** in hohen Ausbeuten erhalten. Lediglich die Umsetzung von **256** mit 1-Nitropropan (R_1 = Et) liefert im initialen Kondensationsschritt – bedingt durch die höhere sterische Belastung – eine deutlich geringere Ausbeute (59 % *vs*. 88% *resp*. 92 % d. Th.) im Vergleich zu den niederen Homologen Nitromethan (R_1 = H) und Nitroethan (R_1 = Me).

Wie aus ersten Vorversuchen abgeleitet werden konnte, wirkt sich bei der anschließenden Bromierung der primären Amine **260** – **262**, im Gegensatz zu den Beobachtungen bei den offenkettigen Analoga **34** und **211** (vgl. Abb. 2-25, S. 64), die Einführung der Tfac-Schutzgruppe ($COCF_3$) positiv auf den Reaktionsverlauf und die erzielten Ausbeuten aus. Deshalb werden im weiteren Verlauf der Synthese die primären Amine **260** – **262** zunächst *N*-Tfac-geschützt. Am Beispiel der Amine **263** (R_1 = H) und **264** (R_1 = Me) zeigte sich, daß die Einführung der Tfac-Schutzgruppe mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) in Methylenchlorid bei tiefer Temperatur (–10 °C) unter Zusatz einer Base (*e.g*. NEt_3)[328e,345,346] höhere Ausbeuten liefert als die gleiche Reaktion in Toluen bei Raumtemperatur ohne den Zusatz einer Base (93 % und 96 % *vs*. 76 % und 79 % d. Th.).[233] Die nachfolgende Bromierung der letzten noch freien aromatischen Position des Tetrahydrobenzodifuran-Heterocyclus mit dem System Br_2/AcOH[208] gelingt ohne Schwierigkeiten; nach Abspalten der Tfac-Schutzgruppe mit K_2CO_3 in wäßrigem Methanol[328] erhält man die bromierten Amin-Vorläufer **266** – **268** für die abschließende *N*-Benzylierung mit 2-Methoxy- *resp*. 2-Hydroxybenzaldehyd *via* reduktive Alkylierung (vgl. Abb. 2-55, S. 94).

Im Gegensatz zur erfolgreichen Bromierung führt die Iodierung von **264** mit Blick auf die bei den nichtrigidisierten 2,5-Dimethoxyphenylalkylaminen gemachten Erfahrungen (Abschn. 2.5.2, S. 63) nicht zum *para*-iodierten, *N*-Tfac-geschützten 1-(Tetrahydrobenzodifuranyl)-2-aminopropan **276** (Abb. 2-56).



264 **276**

Abb. 2-56. Versuch der Iodierung von **264** zum *N*-Tfac-geschützten 1-(8-Iod-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminopropan (**276**) unter Verwendung von Iodmonochlorid (ICl) in Eisessig.

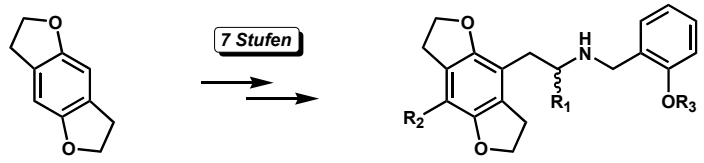
Mit Iodmonochlorid (ICl) in Eisessig[233] wurde nach einer Reaktionszeit von 5 h bei Raumtemperatur nur ein schleppender Reaktionsverlauf beobachtet. Nach einer Temperaturerhöhung auf 60 °C und einer Gesamtreaktionszeit von 8 h wurde zwar *per* DC der komplette Umsatz des Eduktes **264**

detektiert, allerdings zeigte die DC-Analyse keinen einheitlichen Reaktionsverlauf und die Bildung einer Vielzahl von Nebenprodukten. Nach flashchromatographischer Trennung des Produktgemisches und anschließender massenspektrometrischer Untersuchung konnte keines der isolierten Reaktionsprodukte als **276** identifiziert werden.

Die abschließende reduktive *N*-2-Methoxy- *resp*. *N*-2-Hydroxybenzylierung[214a] der primären Amine **249**, **250** und **269** zu den entsprechenden *N*-Benzyl-1-(tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuranyl)-2-aminoalkan-Derivaten **270** – **275** gelingt – wie schon bei der Serie der Indolyl- und Phenylalkylamine – auch in dieser Substanzklasse ohne die Bildung *N*-dibenzylierter Nebenprodukte in ausgezeichneten Ausbeuten von 72 – 97 % d. Th. (vgl. Abb. 2-55, S. 94).

Durch die im Rahmen dieser Arbeit optimierte Synthese (vgl. Abb. 2-55, S. 94) konnten die konformativ rigidisierten *N*-Benzyl-2,5-dimethoxyphenylalkylamin-Analoga **270** – **275**, ausgehend vom Heterocyclus 2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran (**255**), über sieben Syntheseschritte in guten bis sehr guten Gesamtausbeuten dargestellt werden. Eine Übersicht aller synthetisierten Verbindungen mit den zugehörigen Strukturen, Substitutionsmustern und erzielten Gesamtausbeuten gibt Tab. 2-7.

Tab. 2-7. *N*-Benzyl-1-(tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuranyl)-2-aminoalkane **270** – **275** ausgehend vom zentralen Synthesebaustein **255**: Struktur, Numerierung und Gesamtausbeute



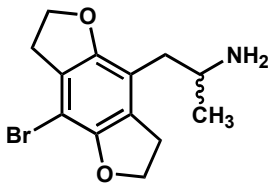
255 **270 - 275**

Verb.	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**Ausbeute** [% d. Th.] [a)]
270	H	Br	H	37
271	H	Br	CH_3	41
272	CH_3	Br	H	52
273	CH_3	Br	CH_3	39
274	C_2H_5	Br	H	23
275	C_2H_5	Br	CH_3	24

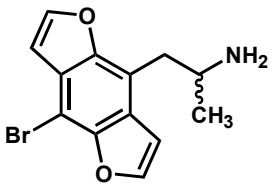
[a)] Isolierte Gesamtausbeute der in Abb. 2-55 (S. 94) dargestellten Synthese über 7 Stufen.

2.7 1-(Benzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminoalkane

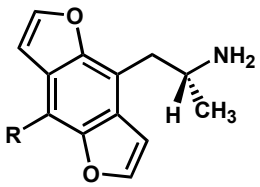
Erste pharmakologische Ergebnisse aus funktionellen *in vitro*-Untersuchungen an der Rattenschwanzarterie zeigten, daß es sich bei den neu entwickelten *N*-benzylierten 2,5-Dimethoxyphenylethylaminen wie z.B. **230** und **231** (vgl. Tab. 2-6, S. 87) und ihren rigidisierten Tetrahydrobenzodifuran-Analoga **270** und **271** (vgl. Tab. 2-7, S. 96) um hochpotente 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten handelt. Zeitgleich berichteten *NICHOLS et al.*[346] von der Weiterentwicklung des rigidisierten DOB-Derivates **249** zum vollaromatisierten Benzodifuran-Analogon **281** (Abb. 2-57), das in Radioligand-Verdrängungsstudien mit dem selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten [^{3}H]-MDL 100 907 (**71** in Abb. 1-12, S. 23) eine mehr als 60fach höhere Affinität als das ohnehin schon hochaffine Tetrahydrobenzodifuran-Derivat **249** aufweist (K_i = 0.23 nM *vs*. 14.8 nM).



249



281



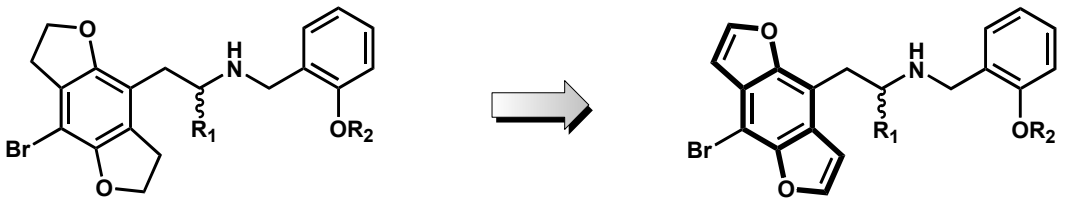
(*R*)-277 (R = H)
(*R*)-278 (R = CF_3)
(*R*)-281 (R = Br)

Abb. 2-57. Vom rigidisierten DOB-Analogon **249** abgeleitete hochpotente 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten mit vollaromatisierter Benzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-Partialstruktur (**277**, **278**, **281**). Im Fall der optisch aktiven Vertreter sind jeweils die Eutomere abgebildet.

Die hohe Aktivität des Benzodifuran-Analogons **281** beschränkt sich dabei nicht nur auf *in vitro*-Studien, sondern wird auch *in vivo* bestätigt; im *Drug Discrimination Assay* (Ratte) ist **281** dreifach stärker wirksam als das Tetrahydrobenzodifuran **249** und ist damit als erstes Amphetamin-Derivat geringfügig potenter als das Prototyp-Halluzinogen LSD (ED_{50} = 22 nmol/kg *vs*. 40 nmol/kg). Auch an [^{125}I]-DOI-markierten humanen 5-HT_{2A}-Rezeptoren besitzt das Benzodifuranisopropylamin **281** eine *ca*. 12fach höhere Affinität im Vergleich zu **249** oder (*R*)-DOI (K_i = 0.04 nM *vs*. 0.48 nM *resp.* 0.46 nM).[346] Wie aus diesen Radioligand-Verdrängungsexperimenten mit humanen 5-HT_2-Rezeptoren hervorgeht, fehlt jedoch auch dem aromatisierten Benzodifuran-Analogon **281** – ähnlich wie DOB und seinem rigidisierten Pendant **249** – die Selektivität innerhalb der 5-HT_2-Rezeptorsubtypen (5-HT_{2C}: K_i = 0.02 nM, 5-HT_{2B}: K_i = 0.19 nM).[346] In einer weiteren, erst kürzlich erschienenen Publikation von *NICHOLS et al.*[341] wurden auch die Enantiomere **(*R*)-281** und **(*R*)-278** (Abb. 2-57) als hochpotente 5-$HT_{2A/2C}$-Partialagonisten charakterisiert ($K_i \approx$ 0.30 nM, E_{max} = 60 – 80 %). Die beobachtete Stereoselektivität ist dabei für **281** nur sehr gering [(*R*)/(*S*) = 2/1] und im Fall von **278** wird von der 5-HT_{2A}-Rezeptorbindestelle nicht mehr zwischen den Enantiomeren unterschieden. Bemerkenswert ist die hohe – mit den potentesten Amphetamin-Derivaten (DOB, DOTFM) vergleichbare – *in vitro*-Affinität des Benzodifuran-Derivates **(*R*)-277**, auch *ohne* Substituenten (*e.g.* Br, I, CF_3)

in *para*-Position zur Isopropylamin-Seitenkette (K_i = 1.5 nM *vs*. 2.2 nM für DOB *resp*. DOTFM), obgleich seine Potenz in funktionellen *in vitro*-Studien (5-HT_{2A}-rezeptorvermittelte Stimulation der Phosphatidylinositol-4,5-diphosphat-Hydrolyse) deutlich geringer ist (EC_{50} ≈ 600 nM *vs*. ≈ 70 nM für DOB *resp*. DOTFM).[341]

Angesichts dieser aktuellen Neuentwicklung hochpotenter 5-$HT_{2A/2C}$-Partialagonisten durch die Gruppe um *NICHOLS* und der Identifizierung der rigidisierten Verbindungen **270** – **273** als ebenfalls potente 5-HT_{2A}-Partialagonisten im Rahmen dieses Projekts sollte untersucht werden, ob eine derartige Affinitätssteigerung von den Tetrahydrobenzodifuran-Derivaten **270** – **273** zu den voll aromatisierten Benzodifuran-Analoga **283** – **286** auch in der Serie dieser neuen 5-HT_{2A}-Partialagonisten beobachtet werden kann (Abb. 2-58). Weiterhin könnten diese Untersuchungen verdeutlichen, inwieweit die damit einhergehende immense Veränderung der elektronischen Konstellation – bei nur geringer sterischer Änderung – von der 5-HT_{2A}-Agonistenbindestelle toleriert wird. Dies würde wertvolle Informationen über die notwendigen elektrostatischen Voraussetzungen für einen Agonismus am 5-HT_{2A}-Rezeptorsubtyp liefern.



270 - 273
5-HT$_{2A}$-Partialagonisten

283 - 286

R_1, R_2 = H, CH_3

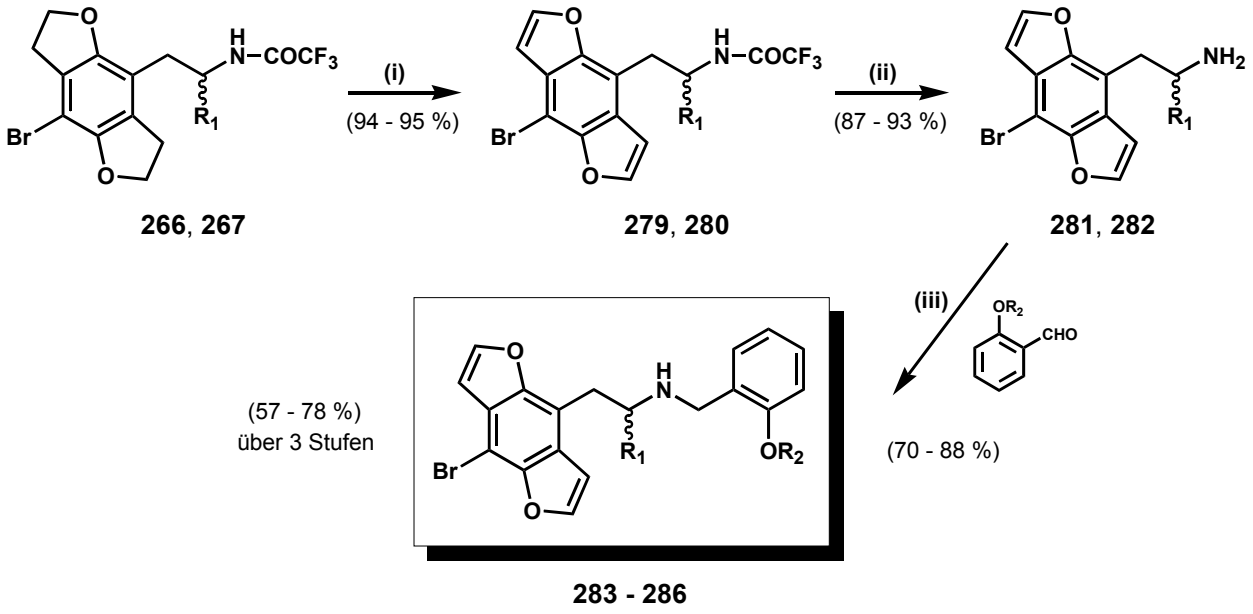
Abb. 2-58. Weiterentwicklung der als 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten identifizierten *N*-Benzyl-1-(tetrahydrobenzodifuranyl)-2-aminoalkane **270** – **273** zu den vollaromatisierten Benzodifuran-Analoga **283** – **286**.

2.7.1 *N*-Benzyl-1-(benzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate 283 – 286

Geeignete Startsubstanzen für die Synthese der *N*-Benzyl-1-(benzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Zielverbindungen **283** – **286** sind die Trifluoracetyl-geschützten 1-(Tetrahydrobenzodifuranyl)-2-aminoalkane **266** und **267** (Abb. 2-59, S. 99), deren Synthese bereits bei der Darstellung der *N*-benzylierten Tetrahydrobenzodifuranyl-Derivate **270 – 275** in Abschn. 2.6.3 (Schritt **i** – **v** in Abb. 2-55, S. 94) beschrieben wurde. Die Aromatisierung der Tetrahydrobenzodifuran-Partialstruktur zum vollständig konjugierten 14π-Benzodifuran-System (→ **279**, **280**) erfolgt durch das Dehydrierungsmittel 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) in Toluen unter Rückfluß in nahezu quantitativer Ausbeute (Abb. 2-59, S. 99).[341,346,347] Als Mechanismus der Dehydrierung kann ein initialer, geschwindigkeitsbestimmender Hydrid-Transfer von den Positionen *C*-3 und *C*-7 der 2,3,6,7-Tetra-

hydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran-Partialstruktur auf eines der Sauerstoffatome des Chinon-Systems, gefolgt von einer schnellen Deprotonierung – unter Reduktion des Chinons zum Hydrochinon – angenommen werden.[348] Entscheidend ist hierbei die Stabilisierung des intermediär auftretenden Carbeniumions durch die Anwesenheit geeigneter funktioneller Gruppen. Hieraus ergibt sich eine besonders begünstigte Dehydrierung in Konjugation zu aromatischen und ungesättigten Molekülarealen, wobei die Leichtigkeit der Dehydrierung mit der Anzahl schon vorhandener Doppelbindungen steigt.

Reaktionen mit DDQ können generell in inerten Lösemitteln wie Toluen, Dioxan, THF oder auch in Essigsäure durchgeführt werden. Dioxan und Toluen werden jedoch wegen der geringen Löslichkeit des anfallenden 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-hydrochinons bevorzugt eingesetzt. Zu beachten ist, daß unter wasserfreien Reaktionsbedingungen gearbeitet wird, da sich DDQ in Anwesenheit von Wasser unter Freisetzung von Cyanwasserstoff (HCN) zersetzt.[348]



266 (R_1 = H), **267** (R_1 = Me), **279** (R_1 = H), **280** (R_1 = Me), **281** (R_1 = H), **282** (R_1 = Me), **283** (R_1 = R_2 = H), **284** (R_1 = H, R_2 = Me), **285** (R_1 = Me, R_2 = H), **286** (R_1 = R_2 = Me)

(i) DDQ, Toluen, Rückfluß, 24 h. **(ii)** a) K_2CO_3, MeOH/H_2O (V/V = 2/1), RT, 20 h oder b) NaOH, MeOH/H_2O (V/V = 5/1), RT, 16 h. **(iii)** 1. MeOH, RT, 2 – 4 h; 2. $NaBH_4$, MeOH, RT, 1 h.

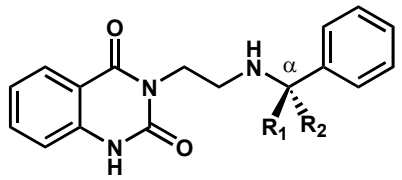
Abb. 2-59. Synthese der *N*-Benzyl-1-(8-brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran-4-yl)-2-aminoalkane **283** – **286**.

Nach Schutzgruppenabspaltung mittels alkalischer Hydrolyse mit K_2CO_3[328] *resp*. NaOH[341,346] (Schritt **ii**, Abb. 2-59) und nachfolgender reduktiver Alkylierung der freigesetzten primären Amine **281** und **282** mit 2-Methoxy- *resp*. 2-Hydroxybenzaldehyd[214a] werden die *N*-Benzyl-1-(8-brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate **283** – **286** wiederum in guten Gesamtausbeuten von 57 – 78 % d. Th über drei Syntheseschritte erhalten (Abb. 2-59).

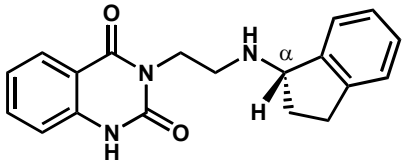
2.8 Synthese optisch aktiver 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin-Derivate:

Einführung eines Chiralitätszentrums im 2-Methoxybenzylamin-Stukturareal

Im Zuge der Leitstrukturoptimierung zu Beginn dieses Projekts sollten durch die Generierung eines Chiralitätszentrums im Benzylteil der Leitstruktur **94** – in α-Position zur sekundären Aminfunktion – erste Informationen über die stereochemischen Einflüsse auf die Wirkqualität und -stärke sowie auf die Rezeptor-Selektivität *N*-benzylierter 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate erhalten werden (siehe Abschn. 2.2.10, S. 52). Die pharmakologischen *in vitro*-Untersuchungen der Enantiomere **(*S*)-** und **(*R*)-192** am funktionellen 5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodell (Ratte) zeigten, daß die Einführung einer α-Methylgruppe sowohl für das (*S*)- als auch für das (*R*)-Enantiomer eine geringe Affinitätssteigerung (pK_P-Wert ↑) zur Folge hat (siehe Abb. 2-60).



94, **192**



(*S*)-196

Verb.	R_1	R_2	pK_P	E_{max} [a)]
94	H	H	4.97	33 %
(*S*)-192	H	CH_3	5.57	19 %
(*R*)-192	CH_3	H	5.31	4 %
(*S*)-196	H	CH_3	6.16	5 %
(*R*)-196	CH_3	H	5.31	< 2 %

[a)] Prozent des Maximaleffektes von 5-HT

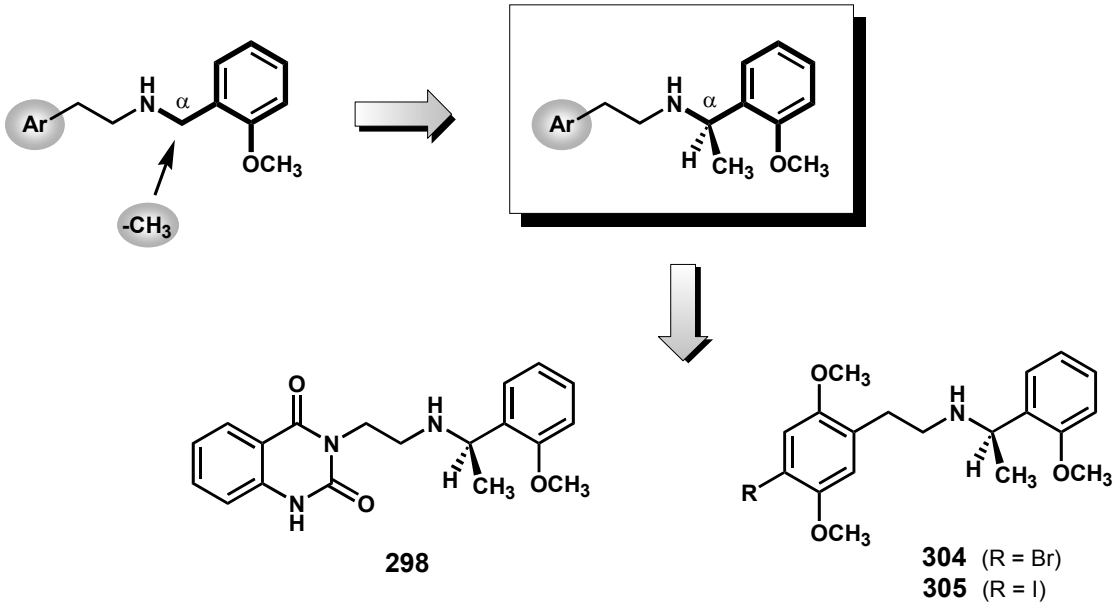
Abb. 2-60. Erste Ergebnisse aus Struktur-Wirkungsuntersuchungen über die Auswirkungen eines Chiralitätszentrums im Benzylteil der Leitstruktur **94** auf die Wirkqualität und -stärke am 5-HT_{2A}-Rezeptor.

Unterscheiden sich die Affinitäten der Enantiomere **(*S*)-** und **(*R*)-192** nur geringfügig, so ist doch ein deutlicher Einfluß der Konfiguration des α-Kohlenstoffatoms auf die *Wirkqualität* zu beobachten. Das (*S*)-Enantiomer von **192** zeigt mit einer intrinsischen Aktivität (i. A.) von E_{max} = 19 % einen deutlichen Partialagonismus, wohingegen für **(*R*)-192** kaum noch eine agonistische Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor zu beobachten ist (E_{max} < 5 %, Abb. 2-60). Etwas anders liegen die Verhältnisse beim rigidisierten Analogon **196**. Bei Affinitäten vergleichbar mit denen der konformativ flexiblen Derivate **(*S*)-** und **(*R*)-192** besitzt das (*S*)-Enantiomer **(*S*)-196** diesmal nur eine geringfügig stärkere partialagonistische Wirkung als das (*R*)-Enantiomer (Abb. 2-60, $E_{max} = 5$ % vs. < 2 %).[a)]

Diese ersten richtungsweisenden Befunde, daß eine α-Methylverzweigung im Benzylteil des *N*-Benzyl-3-(2-aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindions (**94** → **192**) von der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindungsstelle prinzipiell toleriert wird, und daß diese hinsichtlich der Wirkqualität sogar zwischen der (*S*)-

[a)] Für **(*S*)-** und **(*R*)-196** liegen derzeit nicht genügend pharmakologische Daten vor, so daß es sich bei den Angaben um erste Tendenzen und nicht um gesicherte Ergebnisse handelt.

und (*R*)-Konfiguration am Chiralitätszentrum differenziert, gaben Anlaß zu weiteren Struktur-Wirkungsuntersuchungen für eine detailliertere stereochemische Charakterisierung der Agonisten-Bindungsstelle am 5-HT_{2A}-Rezeptor. Hierzu sollte auch in α-Stellung des optimierten 2-Methoxybenzylamin-Strukturareals – unter Generierung eines Stereozentrums – eine Methylverzweigung eingeführt werden. Die Struktur-Wirkungsbeziehungen sollten zunächst am 3-{2-[1-(2-Methoxyphenyl)ethylamino]ethyl}-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**298**) – als Vertreter der Chinazolindion-Serie – und später auch an den beiden typischen Vertretern der erheblich potenteren Partialagonisten aus der Phenylethylamin-Serie (**304** und **305**) untersucht werden (Abb. 2-61).



298 **304** (R = Br) **305** (R = I)

Ar = 2,4(1*H*,3*H*)Chinazolindionyl (**298**); 2,5-Dimethoxyphenyl (**304**, **305**)

Abb. 2-61. Einführung eines Chiralitätszentrums in die optimierte *N*-(2-Methoxybenzyl)phenylethylamin-Leitstruktur, beispielhaft dargestellt für die (*R*)-Konfiguration.

2.8.1 Synthesestrategie

Nach einer ersten retrosynthetischen Analyse der *Target*-Moleküle **298** sowie **304** und **305** wird klar, daß dem 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**) eine Schlüsselrolle beim Aufbau der definierten Stereozentren zukommt (Abb. 2-62, S. 102). Zum einen wird die Einführung des Stereozentrums in beiden Substanzklassen – Chinazolindione und 2,5-Dimethoxyphenylethylamine – mit Hilfe des gleichen chiralen Synthesebausteins gewährleistet, und zum anderen ist dieser in beiden absoluten Konfigurationen über die gleiche Synthesesequenz in hoher optischer Reinheit zugänglich (Abschn. 2.8.2.4, S. 114). Wie der Bindungsbruch der *C*-*N*-Bindung in **288** zeigt, besteht ein weiterer Vorteil dieser Synthesestrategie darin, daß zur Darstellung des optisch aktiven **298** auf die im Vorfeld bereits sehr erfolgreich eingesetzte nucleophile Ringöffnung des Tricyclus 2,3-Dihydro-5-oxo-5*H*-oxazolo[2,3-*b*]chinazolin (**95**) zurückgegriffen werden kann (vgl. Abschn. 2.2.4, S. 42).

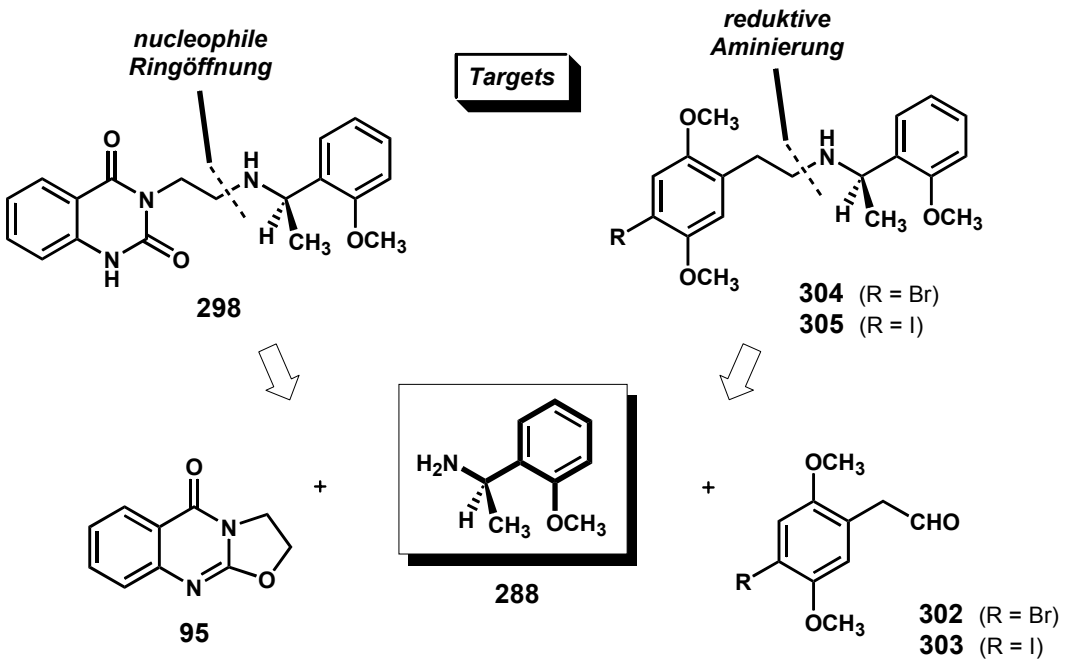


Abb. 2-62. Retrosynthetische Analyse: 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin **288** als chiraler Schlüsselbaustein bei der Synthese der enantiomerenreinen Chinazolindione **298** sowie der 2,5-Dimethoxyphenylethylamine **304** und **305**, illustriert am Beispiel der (*R*)-Enantiomere.

Im Gegensatz hierzu kann bei die Synthese der α-methylierten *N*-2-Methoxybenzyl-2,5-dimethoxyphenylethylamine **304** und **305** *nicht* auf die zur Darstellung der achiralen Analoga **231** und **236** erfolgreich angewandte reduktive Alkylierung zurückgegriffen werden (vgl. Abb. 2-24, S. 63). Anders als dort, muß hier der retrosynthetische Schnitt an der *C*-*N*-Bindung in der linken Molekülhälfte – im Phenylethylamin-Teil – erfolgen, um im finalen Schritt den chiralen Aminbaustein **288** einzuführen. Um Mehrfachalkylierungen, wie sie bei S_N-Reaktionen zu erwarten wären, auszuschließen und aufgrund der im Verlauf dieser Arbeit schon sehr erfolgreich eingesetzten Aminsynthese *via* reduktive Alkylierung wird in diesem Fall die reduktive *Aminierung* zur finalen *C*-*N*-Bindungsknüpfung gewählt (vgl. Abb. 2-62).

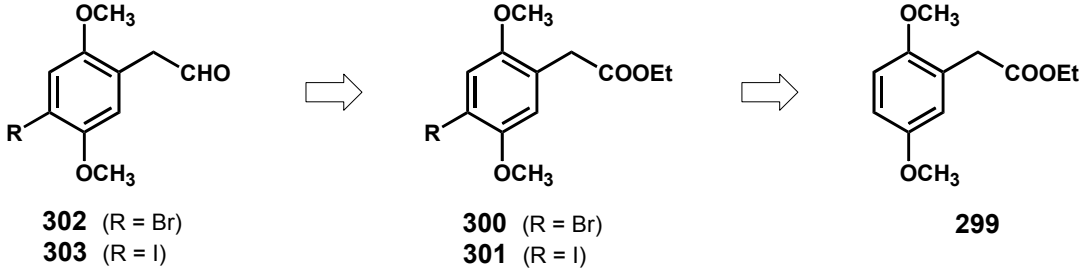


Abb. 2-63. Retrosynthese der benötigten 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde **302** und **303**.

Die benötigten Aldehyde **302** und **303** sind ausgehend vom kommerziell verfügbaren 2,5-Dimethoxyphenylessigsäureethylester (**299**) über die halogenierten Zwischenstufen **300** und **301** durch chemoselektive Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in zwei Schritten zugänglich (Abb. 2-63).

2.8.2 Stereoselektive Synthese des chiralen Schlüsselbausteins 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (288)

Im Gegensatz zu seinen *meta*- und *para*-Regioisomeren ist das *ortho*-Methoxy-α-methylbenzylamin (**288**) weder als Racemat noch in Form der reinen Enantiomere kommerziell verfügbar. Auch geeignete enantiomerenreine Vorstufen (*e.g*. *ortho*-Methoxy-α-methylbenzylalkohol bzw. -halogenid), die racemisierungsfrei in das optisch aktive 1-Phenylethylamin-Derivat **288** überführt werden könnten, stehen nicht zur Verfügung. Aus diesem Grund war im Rahmen dieser Arbeit zur Darstellung der Enantiomere **(*R*)-** und **(*S*)-288** entweder die Synthese des Racemats mit anschließender Enantiomerentrennung oder eine stereoselektive Synthese erforderlich.

Da für die Struktur-Wirkungsstudien zur stereochemischen Untersuchung der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindungsstelle jeweils beide Enantiomere der Zielverbindungen **298**, **304** und **305** benötigt werden, schien die klassische Racematspaltung mit einem enantiomerenreinen, sauren Trennreagenz mittels fraktionierter Kristallisation diastereomerer Salze eine attraktive Methode zur Darstellung von **(*R*)-** und **(*S*)-288** zu sein. In der Literatur sind hierzu zwei Methoden mit unterschiedlichen Trennreagenzien beschrieben. *GIARDINÀ et al*. verwenden zur Enantiomerentrennung von **(±)-288** D-(+)- bzw. L-(−)-*O*,*O'*-Di-*p*-toluoylweinsäure in Ethanol.[349] Die Autoren berichten von einem Enantiomerenüberschuß von *ee* ≥ 96 % nach mindestens fünf Kristallisationscyclen – ohne Angaben zur Diastereoselektivität der einzelnen Kristallisationsschritte – und von nur mäßigen Ausbeuten (28 % d. Th.) der getrennten reinen Enantiomere. Mit (*R*)-(−)-Mandelsäure als Trennreagenz erreichten *KINBARA et al*.[350] nach einmaliger Kristallisation in Wasser eine moderate Enantiomerenreinheit (81% *ee*, Ausbeute 69 % d. Th.) des freigesetzten Amins **(*R*)-288**. Wichtige Angaben zur weiteren Enantiomerenanreicherung und detaillierte Versuchsbeschreibungen fehlen jedoch. Im Vergleich zur Effizienz der gegenwärtig in der Industrie in großem Maßstab eingesetzten Racematspaltungen, die das gewünschte Diastereomer in hohen Ausbeuten (> 40 % bei 50 % Maximalausbeute) und ausgezeichneten Diastereomerenverhältnissen (*d.r.* > 95 : 5) zugänglich machen,[351] erschienen die oben genannten Racematspaltungen wenig effizient und wurden für die vorliegende Arbeit als ungeeignet befunden.

Eine andere Trennmethode beruht auf den unterschiedlich schnellen Reaktionen der beiden Enantiomere mit einem enantiomerenreinen Reagenz. Die Geschwindigkeitsdifferenz ergibt sich aus den unterschiedlichen Aktivierungsenergien (E_A) der konkurrierenden diastereomorphen Übergangszustände. Diese Art der Enantiomerentrennung wird als kinetische Racematspaltung[352,353] bezeichnet. Das zugesetzte chirale Reagenz muß dabei nicht in stöchiometrischen Verhältnissen eingesetzt werden, sondern es kann auch wie ein chiraler Katalysator agieren. Besonders effektive Verfahren der kinetischen Racematspaltung stellen die Enzym-katalysierten Varianten dar, die eine Vielzahl von Umsetzungen ermöglichen und verbreitet Anwendung bei der industriellen Herstellung optisch aktiver Aminosäuren und Amine fanden.[354] Im folgenden wird die Enzym-katalysierte Racematspaltung am Beispiel der in dieser Arbeit angewandten Methode näher beschrieben.

2.8.2.1 Enzym-katalysierte kinetische Racematspaltung von (±)-288

Hydrolytisch wirkende Enzyme – Hydrolasen genannt – sind die meist genutzten Biokatalysatoren in der Organischen Synthese. Besonderes Interesse gilt den Amidasen, Proteasen, Esterasen und Lipasen – Enzyme, die die Hydrolyse und den Aufbau von Carbonsäurestern und -amiden katalysieren.[354] Neben der erfolgreichen Differenzierung enantiotoper Alkoxycarbonyl-, Acyloxy- und Hydroxy-Gruppen werden diese auch zur kinetischen Racematspaltung von Carbonsäureestern (mit der chiralen Information im Carbonsäure- oder Alkoholteil) sowie von Aminosäuren, Alkoholen und Aminen eingesetzt.[355] Sehr effiziente – fast optimale – Hydrolasen sind Lipasen, die aus unterschiedlichsten biologischen Quellen kommerziell verfügbar sind.[354b,356] Sie entfalten ihre höchste Aktivität an der Phasengrenzfläche flüssig/flüssig, d.h. in Wasser wenig lösliche, flüssige Substrate sind am besten geeignet (→ wäßrige Emulsionen). Diese erhöhte Lipase-Aktivität läßt eine Konformationsänderung des Proteins an der Phasengrenzfläche vor dem Eintritt der Substratbindung zum Substrat-Enzym-Komplex vermuten (Abb. 2-64).[357] Gestützt wird diese Annahme durch die Röntgenstrukturen von humanen,[358] *Mucor miehei*-[359] Lipasen sowie Phospholipase A_2[360] und ihren Inhibitor-Komplexen.

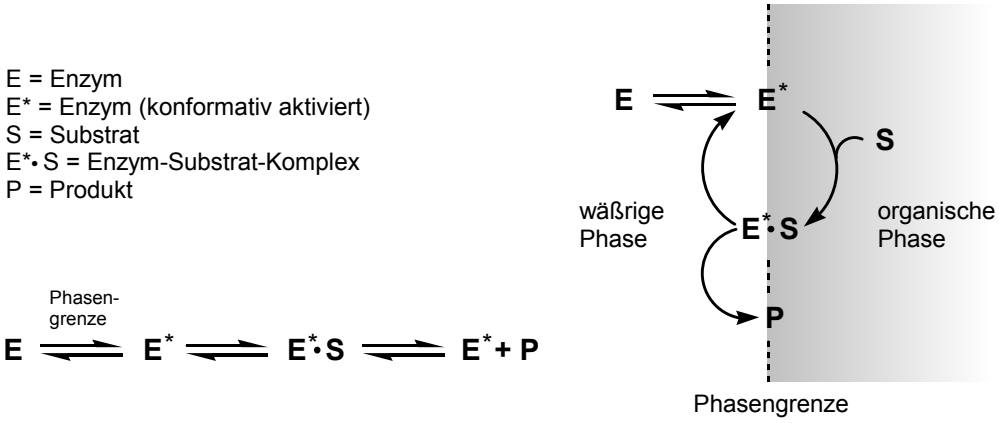


Abb. 2-64. Katalytische Aktivität von Lipasen an der Phasengrenzfläche flüssig/flüssig.

Die Lipasen gehören zur Gruppe der Serin-Typ-Esterasen, die in ihrem aktiven Zentrum die katalytisch wirksame Triade Aspartat (Asp) – Histidin (His) – Serin (Ser) enthalten. Bei ihrem katalytischen Mechanismus spielt die Seitenkette des Serins eine entscheidende Rolle, daher auch der Name der Enzymklasse. Die Einheit aus drei Aminosäuren befindet sich in einer charakteristischen räumlichen Anordnung. Sie ist durch die in engen Grenzen festgelegte Reaktionsgeometrie einer nucleophilen Addition definiert. Der katalytische Ablauf der Esterhydrolyse durch Serinesterasen ist in Abb. 2-65 (S. 105) schematisch dargestellt. Der eigentliche Angriff auf die zu spaltende Esterfunktion des Substrats erfolgt durch die Hydroxygruppe der Serinseitenkette (a). Dabei wird die Nucleophilie des Sauerstoffatoms durch die direkt benachbarte Histidinseitenkette stark erhöht. Unterstützt durch die Carboxylatgruppe des Aspartats erfolgt die Deprotonierung der Hydroxygruppe des

Serins und ermöglicht somit einen nucleophilen Angriff des nunmehr negativ geladenen Serin-Sauerstoffatoms. Das Asparat kann dabei kurzzeitig ein Proton des Histidin-Imidazolrings aufnehmen und später wieder abgeben. Es bildet sich zunächst ein tetraedrischer Übergangszustand (nicht abgebildet), der unter Freisetzung der Alkoholkomponente des Carbonsäureesters (R_2–OH) in das kovalente Ser-*O*-acylierte Enzym-Intermediat zerfällt (b). In einem zweiten Katalyseschritt wird die Acyl-Enzym-Zwischenstufe durch den nucleophilen Angriff eines Wassermoleküls – unter Freisetzung der Carbonsäure ($*R_1$–CO_2H) – hydrolysiert und das Enzym für einen erneuten Durchlauf regeneriert.

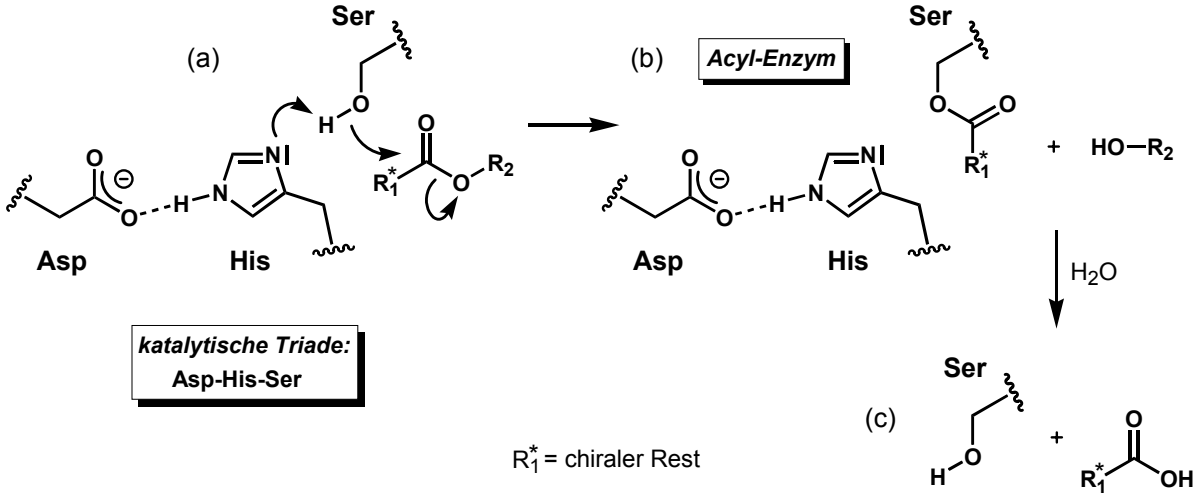


Abb. 2-65. Katalyse-Mechanismus der Serinesterasen, gezeigt am Beispiel einer Carbonsäureester-Hydrolyse.

Beim Verdauungsenzym Trypsin – einer analog wirkenden Serinprotease – konnte ein solcher Acyl-Enzym-Komplex kristallisiert und mit Hilfe der Technik zeitaufgelöster Röntgenstrukturanalyse (Laue-Technik) der Reaktionsmechanismus im Detail untersucht werden.[361]

Der größte synthetische Wert der Enzyme als Katalysatoren liegt in ihrer hohen Selektivität (*e.g.* Chemo-, Regio-, Diastereo- und Enantioselektivität) gegenüber verschiedenen Substraten. Von herausragender Bedeutung sind dabei die enantioselektiven Transformationen eines Enantiomers eines Racemats oder einer enantiotopen Seite eines prochiralen Substrats. Die Enantioselektivität beruht auf der Bildung diastereomerer Enzym-Übergangszustands-Komplexe,[a)] die sich in ihrer freien Enthalpie ($\Delta G^{\ddagger}$) unterscheiden.[354b,362,363]

Stellen **R** und **S** jeweils das schnell und langsam reagierende Enantiomer ($k_{kat} > k'_{kat}$) eines Substrats und **E–R** *resp*. **E–S** die zugehörigen Enzym-Substrat-Komplexe einer Enzym-katalysierten Reaktion dar, so läßt sich diese anhand des vereinfachten Mechanismus der zwei konkurrierenden Reaktionen (Gl. 1 und Gl. 2, S. 106) beschreiben. Die Gesamtreaktion besteht jeweils

[a)] Die Theorie des Übergangszustandes von *EYRING* erwies sich als exzellentes Modell, um die Prinzipien von Enzym-Reaktionen zu analysieren [Lit. 362, 363].

aus zwei Elementarreaktionen, bei denen die Substrate (**R** bzw. **S**) nach Bildung der Substrat-Enzym-Komplexe in die Reaktionsprodukte **P** und **Q** übergehen. Gleichzeitig wird das Enzym **E** wieder freigesetzt.

$k_{kat} > k'_{kat}$

$$\mathbf{E + R} \underset{k_{-1}}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} \mathbf{E{-}R} \xrightarrow{k_{kat}} \mathbf{E + P} \qquad \text{(Gl. 1)}$$

$$\mathbf{E + S} \underset{k'_{-1}}{\overset{k'_1}{\rightleftharpoons}} \mathbf{E{-}S} \xrightarrow{k'_{kat}} \mathbf{E + Q} \qquad \text{(Gl. 2)}$$

Unter der Annahme eines Fließgleichgewichts (*steady-state-kinetics*, Gl. 3) nach einer initialen Phase – sie ist gewöhnlich innerhalb von Millisekunden nach dem Mischen von Enzym und Substrat vorüber – und der Annahme, daß die zu den Produkten führenden Schlüsselschritte im wesentlichen irreversibel sind und die Produkte **P** und **Q** die Reaktion nicht inhibieren, ergeben sich für die konkurrierenden Reaktionen die folgenden Reaktionsgeschwindigkeiten (v_R, v_S): [354b,364]

steady-state:

$$\frac{d\,[\text{Enz} \cdot \text{Substrat}]}{dt} = 0 \qquad \text{(Gl. 3)}$$

$$v_R = \left(\frac{k_{kat}}{K_M}\right)_R [E] \cdot [R] \qquad \text{(Gl. 4)}$$

$$v_S = \left(\frac{k'_{kat}}{K_M}\right)_S [E] \cdot [S] \qquad \text{(Gl. 5)}$$

Hieraus ergibt sich für das Verhältnis der beiden Reaktionsgeschwindigkeiten v_R/v_S:

$$\frac{v_R}{v_S} = \frac{\left(\frac{k_{kat}}{K_M}\right)_R [R]}{\left(\frac{k'_{kat}}{K_M}\right)_S [S]} \qquad \text{(Gl. 6)}$$

Wie diese Analyse zeigt, bestimmt das Verhältnis der *spezifischen* Konstanten $[(k_{kat}/K_M)_R/(k'_{kat}/K_M)_S]$ die Enantioselektivität der Enzymreaktion, wobei k_{kat} *resp*. k'_{kat} die *katalytische* Konstante und K_M die *Michaelis*-Konstante eines Substrat-Enantiomers (**R** *resp*. **S**) darstellen.[364,365a] Die Größe k_{kat} ist auch als Wechselzahl (*turnover number*) oder katalytische Umwandlungsrate des Enzyms bekannt und gibt die Anzahl der Reaktionscyclen an, die jedes aktive Zentrum des Enzyms pro Zeiteinheit katalysiert. Die Größe k_{kat}/K_M (*spezifische* Konstante) ist die scheinbare Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung der enzymatischen Reaktion und ein Maß für die katalytische Wirksamkeit eines Enzyms. Über die Verknüpfung der kinetischen Konstante k_{kat}/K_M mit der thermodynamischen Größe, der freien Enthalpie ($\Delta G^{\ddagger}$), ergibt sich für die Enantioselektivität ***E*** – auch biochemischer

Selektivitätsfaktor genannt – die Abhängigkeit von der Energiedifferenz der beiden diastereomeren Übergangszustände ($\Delta\Delta G^{\ddagger} = \Delta G_R^{\ddagger} - \Delta G_S^{\ddagger}$):[365]

R: allg. Gaskonstante
T: absolute Temperatur

$$\boldsymbol{E} = \frac{\left(\frac{k_{kat}}{K_M}\right)_R}{\left(\frac{k'_{kat}}{K_M}\right)_S} = e^{\frac{-\Delta\Delta G^{\ddagger}}{RT}} \qquad \text{(Gl. 7)}$$

Das Verhältnis der *spezifischen* Konstanten k_{kat}/K_M (oder die Enantioselektivität ***E***) einer Enzym-katalysierten, kinetischen Racematspaltung steht weiterhin in Beziehung zu dem Umsatz (*C*) der Reaktion und der optischen Reinheit (ausgedrückt als *enantiomeric excess*, *ee*) des chiralen Produkts **P** (ee_P) oder des nicht abreagierten Substrats **S** (ee_S). *CHEN et al.*[364] entwickelten hieraus – unter der Annahme, daß die Enzymreaktion irreversibel verläuft – den folgenden quantitativen Ausdruck:

$$\boldsymbol{E} = \frac{\ln[(1 - C)(1 - ee_S)]}{\ln[(1 - C)(1 + ee_S)]} = \frac{\ln[1 - C(1 + ee_P)]}{\ln[1 - C(1 - ee_P)]} \qquad \text{(Gl. 8)}$$

mit $$C = 1 - \frac{R + S}{R_0 + S_0}; \quad ee_S = \frac{S - R}{R + S}; \quad ee_P = \frac{P - Q}{P + Q}$$

Diese Gleichung ist dann gültig, wenn die zu **P** und nicht umgesetztem **S** (Gl. 1 und Gl. 2) führenden konkurrierenden Reaktionen erster (oder pseudo-erster) Ordnung bezüglich **R** und **S** sind. Mit ihrer Hilfe gelingt es in der Praxis, für einen bekannten Enantioselektivitätsfaktor (***E***) einer enzymatischen Umsetzung die Enantiomerenanreicherung des Produkts (ee_P) bei einem bestimmten Reaktionsfortschritt (*C*) vorauszusagen. Besonders bequem gelingt die Abschätzung der Enantiomerenreinheiten (ee_P und ee_S) anhand graphischer Darstellungen, der mit Hilfe von Gl. 8 erstellten Daten (Abb. 2-66, S. 108).[364] Werden die beiden Ausdrücke für den Enantioselektivitätsfaktor ***E*** (für nicht umgesetztes Substrat **S** und umgesetztes Produkt **P**) aus Gl. 8 kombiniert, so spiegelt die resultierende Gl. 9 die Tatsache wider, daß die Enantiomerenreinheiten des nicht umgesetzten Substrats (ee_S) und des chiralen Produkts (ee_P) der enzymatischen Racematspaltung direkt voneinander abhängen und keinen Bezug zum Stereoselektivitätsfaktor ***E*** haben:[365b,366]

$$\frac{ee_S}{ee_P} = \frac{C}{1 - C} \qquad \text{(Gl. 9)}$$

Erhöht sich die Enantiomerenreinheit des Ausgangsmaterials, muß sich zwangsläufig die des Produkts entsprechend verringern, und umgekehrt. Aus Gl. 9 folgt außerdem, daß es unmöglich ist, gleichzeitig die Enantiomerenreinheit des chiralen Produkts *und* dessen Ausbeute zu optimieren. Gleiches gilt auch für das nicht umgesetzte chirale Substrat.

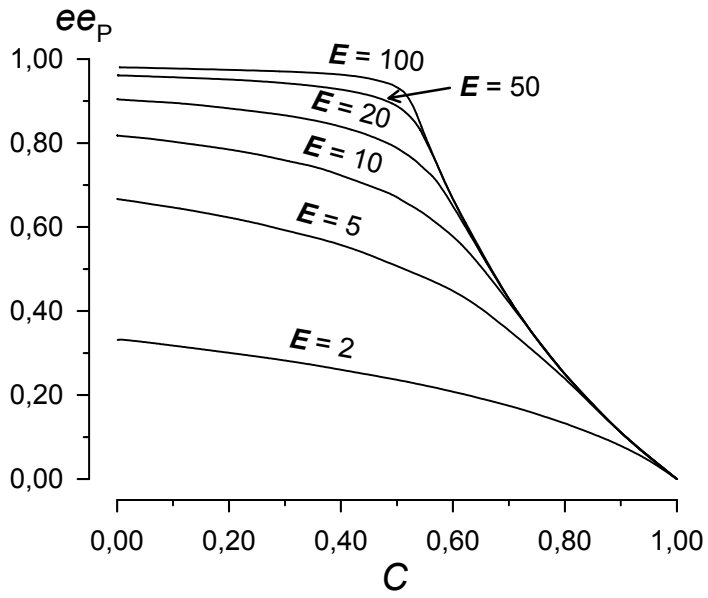


Abb. 2-66. Enantiomerenreinheit des umgesetzten Produkts (ee_P) einer enzymatischen Racematspaltung als Funktion des Reaktionsumsatzes (*C*) bei verschiedenen Enantioselektivitätsfaktoren (***E***), modifiziert nach [Lit. 364].

Als Substrat für die Enzym-katalysierte Racematspaltung zur Synthese der Enantiomere **(*R*)-** und **(*S*)-288** wird (±)-*N*-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyl]oxalsäureoctylester (**291**) eingesetzt. Die Esterfunktion bildet hierbei das entscheidende Angriffszentrum für Hydrolasen. In einem Screening einer Vielzahl verschiedener Enzyme zeigte die Lipase B der Spezies *Candida antarctica* gegenüber diversen (±)-*N*-(1-Phenylethyl)oxalsäureestern die höchste Enantioselektivität. Weitere Optimierungsversuche ergaben, daß die Selektivität mit dem sterischen Anspruch der Alkoxyseitenkette weiter ansteigt (Ethyl $\rightarrow$ Octyl; ***E*** > 100).[367] Ein Enantioselektivitätsfaktor dieser Größenordnung läßt es möglich erscheinen, sowohl das Hydrolyseprodukt als auch das unumgesetzte Substrat in hoher optischer Reinheit und gleichzeitig guter Ausbeute zu erhalten (vgl. Abb. 2-66).

Die Synthese des benötigten Substrats **(±)-291** ist in Abb. 2-67 (S. 109) dargestellt. Im ersten Schritt wird 2-Methoxyacetophenon (**287**) mit Ammoniumacetat und Natriumcyanoborhydrid *via* reduktive Aminierung nach *BORCH et al.*[212a] in hoher Ausbeute (86 % d. Th.) in das racemische α-Methyl-2-methoxybenzylamin **(±)-288** überführt. Dieses wird mit Oxalsäureoctylesterchlorid (**290**) unter Ausbildung einer Amidfunktion zum Zielmolekül (±)-*N*-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyl]oxalsäureoctylester (**291**) umgesetzt. Um einer Störung der folgenden Enzymreaktion durch vorhandene Verunreinigungen vorzubeugen, wurde auf eine sehr gründliche Reinigung dieser Substanz besonders geachtet. Nach zweimaliger flashchromatographischer Reinigung konnten mittels GC-Analyse keine Verunreinigungen mehr nachgewiesen werden. Das Oxalsäureoctylesterchlorid (**290**)[368] wurde zuvor durch Umsetzung von Oxalylchlorid (**289**) mit Octanol und anschließender fraktionierter Destillation dargestellt (Ausbeute: 66 % d. Th.). Durch die langsame Zugabe des Octanols zu einem dreifachen Überschuß an Oxalylchlorid (**289**), wodurch eine geringe Octanol-Konzen-

tration in der Reaktionslösung gewährleistet wurde, konnte der Anteil an Oxalsäuredioctylester sehr gering gehalten werden. Die eindeutige Charakterisierung des Reaktionsproduktes **290** und dessen Unterscheidung vom Oxalsäuredioctylester gelingt mit Hilfe der ^{13}C-NMR-Spektroskopie. Die nicht äquivalenten Carbonyl-Kohlenstoffatome der Säurechlorid- und der Esterfunktion zeigen hierbei zwei getrennte ^{13}C-Signale bei $\delta_{\underline{C}OCl}$ = 155 ppm und $\delta_{\underline{C}OOR}$ = 161 ppm.

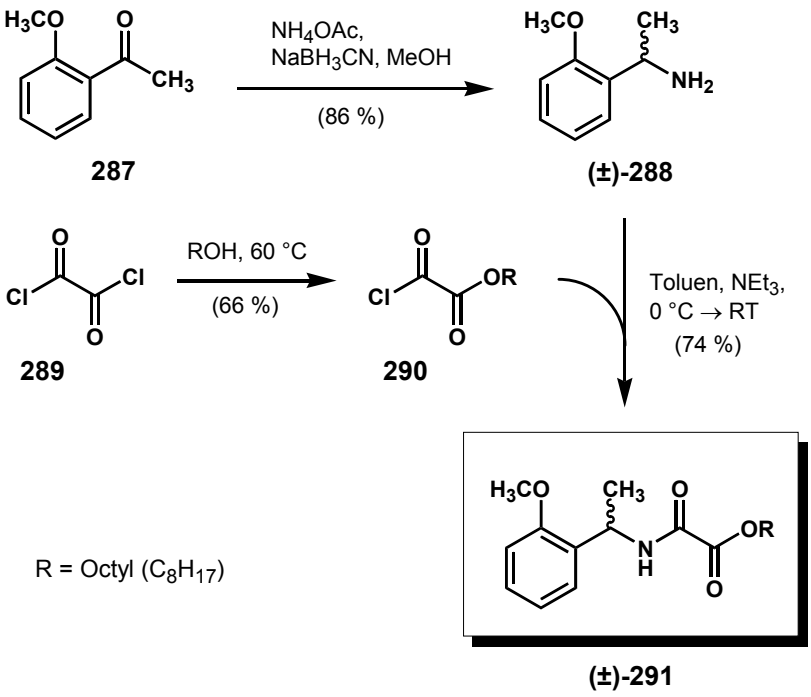
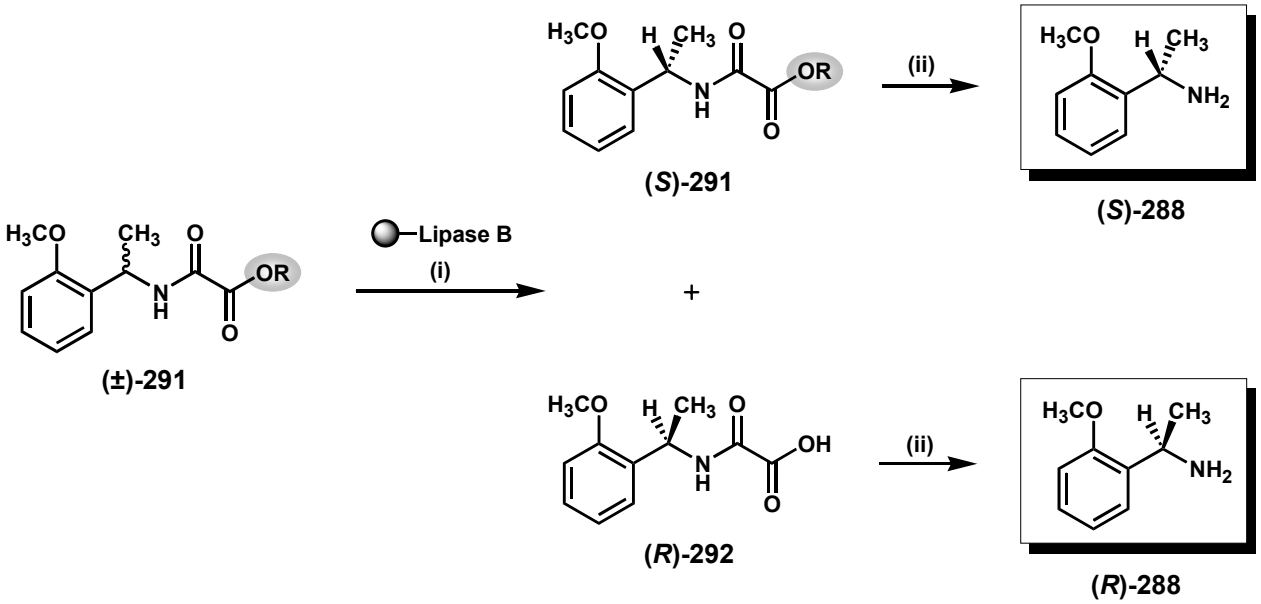


Abb. 2-67. Synthese des für die enzymatische Racematspaltung benötigten Substrats **(±)-291**.

Die Enzym-katalysierte Racematspaltung des (±)-*N*-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyl]oxalsäureoctylesters (**291**) erfolgt gemäß der Methode von *CHAPMAN et al.*[367] in einem wäßrigen Phosphat-Puffer-System (pH = 7) unter Zugabe geringer Mengen Aceton. Das Enzym – Lipase B aus *Candida antarctica* – wird in immobilisierter Form auf einem Acrylharz-Träger (Novozym® 435)[a)] eingesetzt. Dies hat neben einer erhöhten Thermostabilität des Enzyms den Vorteil, daß es durch einfache Filtration von den Reaktionsprodukten zu trennen ist, womit seine Rückgewinnung und Reinigung stark erleichtert wird. Die wäßrige Emulsion des Oxalsäureesters **(±)-291** wird 68 h bei Raumtemperatur mit Novozym® 435 (10 %, *m*/*m*) inkubiert und nach einem Reaktionsumsatz von $C \approx 0.35$ wird das biotransformierte Produkt **(*R*)-292** mittels Extraktion mit einer Ausbeute von 27 % d. Th. (50 % Maximalausbeute) isoliert (Abb. 2-68, S. 110). Für die anschließende alkalische Hydrolyse zum enantiomerenangereicherten (*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin **(*R*)-288** sind – konträr zu den Beschreibungen von *CHAPMAN et al.*[367] – drastische Reaktionsbedingungen erforderlich und Aus-

[a)] Zur Gewinnung des Enzyms Novozym® 435 (Novo Nordisk Biotechnologie GmbH) wird der Gen-Code für die Lipase vom Pilzstamm *Candida antarctica* in einen Wirt-Organismus – *Aspergillus oryzae* – transferiert und die vom Wirt-Organismus produzierte Lipase auf einen Acrylharz-Träger immobilisiert.



(i) Phosphat-Puffer (*c* = 0,1 mol · L^{-1}, pH = 7) / Aceton (20 : 1, V / V), RT, 68 h (35 % Umsatz).

(ii) NaOH (*c* = 3 mol · L^{-1}) / MeOH (2 : 1, V / V), Rückfluß, 12 h, danach weitere Zugabe von NaOH (s), Rückfluß, 48 h.

Abb. 2-68. Enzym-katalysierte Racematspaltung von **(±)-291** und anschließende alkalische Hydrolyse zu den enantiomerenangereicherten 1-(2-Methoxyphenyl)ethylaminen **(*S*)-** und **(*R*)-288**.

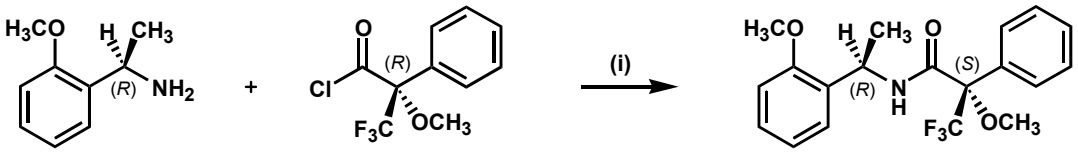
beuteverluste in einer Größenordnung von 50 % in Kauf zu nehmen. Zwar kann das Einsetzen der Hydrolyse von **(*R*)-288** mit wäßriger Natronlauge (*c* = 3 mol · L^{-1}) unter Rückfluß *per* DC detektiert werden, nach *ca*. 12 h ist jedoch kein weiterer Reaktionsfortschritt mehr zu beobachten. Erst durch Erhöhen der Natronlauge-Konzentration ist nach weiteren 48 h Reaktionszeit unter Rückfluß die Reaktion beendet. Die erzielte Ausbeute des isolierten Amins **(*R*)-288** beträgt 44 % d. Th.

2.8.2.2 Bestimmung der Enantiomerenreinheit des 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamins (*R*)-288 mittels ^{1}H-NMR-Spektroskopie diastereomerer *Mosher*-Amide

Das primäre Amin **(*R*)-288** wird als freie Base mit enantiomerenreinem (*R*)-(–)-1-Methoxy-1-(trifluormethyl)phenylessigsäurechlorid (MTPA-Cl, *Mosher's* Reagenz)[369] zu den diastereomeren *Mosher*-Amiden **(*R*,*S*)-** und **(*S*,*S*)-293** derivatisiert (Abb. 2-69, S. 111).[a)] Der Vorteil dieser Methode ist darin zu sehen, daß eine Epimerisierung im Acylteil der *Mosher*-Amide im Gegensatz zu den häufig benutzten Mandelsäureamiden – aufgrund eines fehlenden α-Carbonylprotons – nicht auftreten kann. Um aus der Analyse des erhaltenen Diastereomerengemisches die genaue Enantiomerenzusammensetzung ableiten zu können, muß die Derivatisierung vollständig verlaufen. Keiner der beiden Reaktionspartner darf unter den gewählten Reaktionsbedingungen zur Racemisierung

[a)] Durch das Überführen des *Mosher*-Säurechlorids (MTPA-Cl) in das Amid bleibt zwar die absolute Konfiguration des Chiralitätszentrums erhalten, allerdings ändert sich die Nomenklatur nach *CAHN-INGOLD-PRELOG* von *R* nach *S*.

neigen, genauso wie keine Änderung des Diastereomerenverhältnisses nach der Reaktion stattfinden darf. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien konnte die Enantiomerenreinheit des Amins **288** über das Verhältnis der gebildeten (*R*,*S*)- und (*S*,*S*)-konfigurierten diastereomeren *Mosher*-Amide **293** mit Hilfe der ^{1}H-NMR-Spektroskopie bestimmt werden.



(*R*)-288 + (*S*)-288 | (*R*)-(−)-MTPA-Cl | **(*R*,*S*)-293** + (*S*,*S*)-293

(i) CH_2Cl_2, NEt_3, RT, 20 h.

Abb. 2-69. Derivatisierung des enantiomerenangereicherten 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamins **(*R*)-288** zu einem Gemisch diastereomerer *Mosher*-Amide **(*R*,*S*)-** und **(*S*,*S*)-293**.

Das 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **293** zeigt sowohl für die α-Methoxyprotonen aus dem diastereotopen Kernbereich des *Mosher*-Reagenzes als auch für die α-Methyl- sowie für die Methoxyprotonen, die aus dem diastereotopen Kernbereich des zu analysierenden Amins **288** stammen, jeweils einen doppelten Signalsatz der beiden Diastereomere. Als charakteristisches Signal zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit eignet sich ganz besonders die ^{1}H-NMR-Resonanz der aromatischen *ortho*-Methoxyprotonen aus dem Aminteil. Eine gute Trennung von den übrigen Signalen im Spektrum und die genügend große Differenz der chemischen Verschiebungen beider Diastereomere ($|\Delta\nu|$ = 42 Hz bzw. $|\Delta\delta|$ = 0.11 ppm) läßt hier eine sehr genaue Integration zu. Wie aus dem Ausschnitt des ^{1}H-NMR-Spektrums von **293** (Abb. 2-70, S. 112) ersichtlich, fallen die *Mosher*-Amide **(*R*,*S*)-** und **(*S*,*S*)-293** in einem Diastereomerenverhältnis (***d**iastereomeric **r**atio*) von *d.r.* = 87 : 13 an. Hieraus ergibt sich für das 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin **(*R*)-288** – nach einmaliger enzymatischer Resolution des Oxalsäureesters **(±)-291** und anschließender alkalischer Hydrolyse des Biotransformationsprodukts **(*R*)-292** – ein Enantiomerenüberschuß von ee_P = 74 %. Unter Berücksichtigung des Reaktionsumsatzes (*C* = 0.35) erhält man mit Gl. 8 (S. 107) für die vorliegende Enzymreaktion einen Enantioselektivitätsfaktor von ***E*** = 10. Der von *CHAPMAN et al.*[367] erreichte Wert von ***E*** ≥ 100 (bei *C* = 0.47) und die daraus resultierende hohe Enantiomerenanreicherung des biotransformierten Produktes ($ee_P \geq$ 95 %) kann somit nicht bestätigt werden.

Eine Optimierung der verschiedenen Reaktionsparameter (*e.g.* pH-Wert, Temperatur und Lösemittel) – auf die im Rahmen der vorliegenden Arbeit aus Zeitgründen verzichtet werden mußte – könnte hier zu einer Verbesserung des Enantioselektivitätsfaktors (***E***) und somit zu einer höheren Enantiomerenreinheit führen. Eine weitere Möglichkeit die optische Reinheit zu erhöhen besteht darin, das aus der ersten Resolution erhaltene enantiomerenangereicherte Biotransformations-

produkt **(*R*)-292** (ee_P = 74 %) wieder in den entsprechenden Oxalsäureester **291** zu überführen und erneut mit dem gleichen Enzym (Novozym® 435) zu inkubieren. Auch für diesen Fall der kinetischen Resolution eines bereits angereicherten Enantiomerengemischs entwickelten *CHEN et al.*[364] einen quantitativen Zusammenhang des Enantioselektivitätsfaktors (***E***), des Reaktionsumsatzes (*C*) und des initialen (ee_0) sowie finalen Enantiomerenüberschusses (*ee*'). Mit diesem gelingt es für einen gegebenen Enantioselektivitätsfaktor (hier ***E*** = 10) und einem initialen Enantiomerenüberschuß (hier ee_0 = 74 %) die Enantiomerenanreicherung des Produkts (ee_P') bei einem bestimmten Reaktionsumsatz (*C*) vorherzusagen. Prinzipiell ist es also möglich, durch wiederholtes „Recyclen" und Inkubieren – trotz moderater ***E***-Werte – hoch enantiomerenreine Produkte (*ee* ≥ 99 %) zu erhalten – jedoch auf Kosten der Effektivität. Bedingt durch die Schwierigkeiten bei der abschließenden Hydrolyse von **(*R*)-292** und die damit einhergehenden hohen Ausbeuteverluste (≥ 50 % d. Th.), erschien diese Variante im vorliegenden Fall unökonomisch und stellte somit keine Alternative dar.

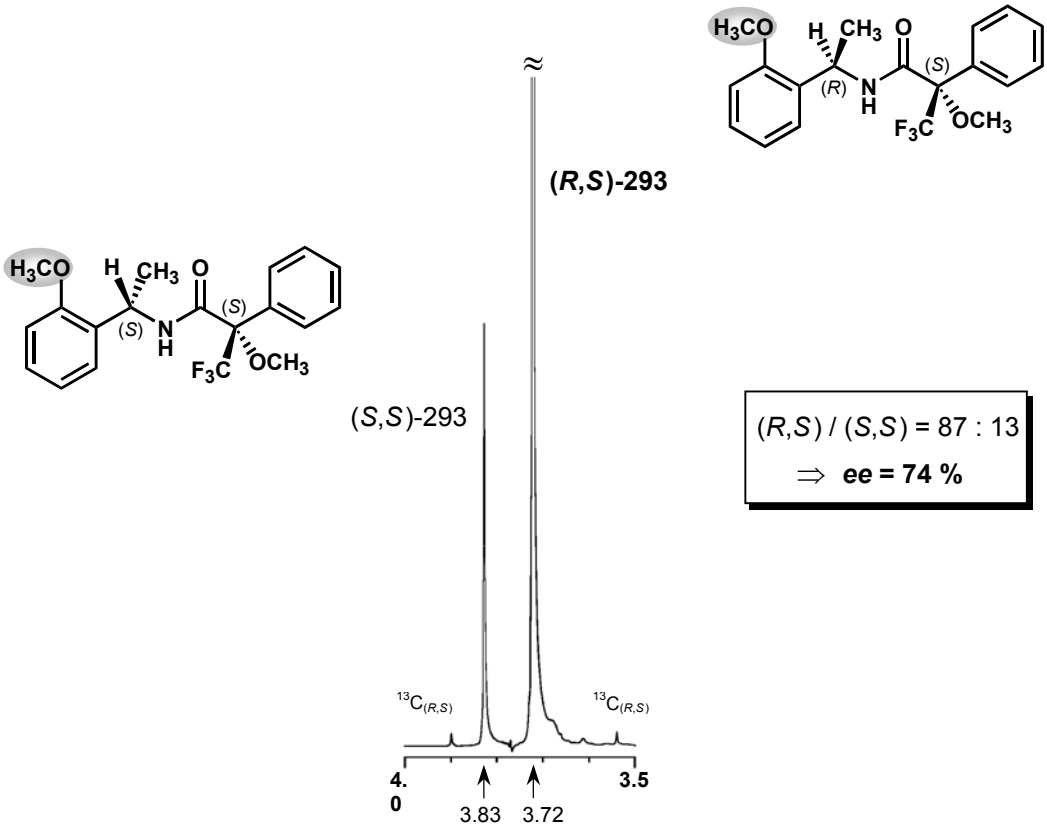


Abb. 2-70. Ausschnitt aus dem 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) des *Mosher*-Amids **(*R*,*S*)-293**. Abgebildet sind die zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses herangezogenen ^{1}H-Resonanzen der aromatischen Methoxyprotonen des Hauptdiastereomers **(*R*,*S*)-293** (δ = 3.72) und des Minordiastereomers **(*S*,*S*)-293** (δ = 3.83). Vom Hauptdiastereomer **(*R*,*S*)-293** sind zusätzlich die ^{13}C-Satelliten-Signale (Dublett, $^1J_{H\text{-}C}$ = 144.2 Hz) zu erkennen. Aus der Integration der beiden Hauptsignale wurde ein Diastereomerenverhältnis von *d.r.* = 87 : 13 ermittelt. Hieraus ergibt sich für das chirale 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin **(*R*)-288** eine Enantiomerenreinheit von *ee* = 74 %.

2.8.2.3 Zur absoluten Konfiguration von 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (288)

Die von *CHAPMAN et al*. nach erfolgter enzymatischer Resolution isolierten nicht umgesetzten Oxalsäureester (*e.g*. **291**) zeigen alle ähnliche CD-Spektren (CD = **C**irculard**i**chroismus), mit einem negativen Peak im Absorptionsbereich von *ca*. 225 nm.[367] Durch den Vergleich mit dem CD-Spektrum eines entsprechenden Oxalsäureesters der Referenzsubstanz (*S*)-(–)-1-Phenylethylamin, das ebenfalls einen negativen Peak bei *ca*. 225 nm aufweist, wurde für die immobilisierte Lipase B (Novozym® 435) in der vorliegenden kinetischen Racematspaltung eine Enantioselektivität für die (*R*)-konfigurierten Oxalsäureester deduziert.[367] In Anlehnung an diese Ergebnisse sollte auch das hier isolierte Überschußenantiomer von 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**) die (*R*)-Konfiguration aufweisen. Aufgrund der moderaten, für pharmakologische Untersuchungen unzureichenden Enantiomerenreinheit von *ee* = 74 % wurden zur Überprüfung der absoluten Konfiguration selbst keine Experimente (*e.g*. chiroptische Methoden, Röntgenstrukturanalyse) durchgeführt.

2.8.2.4 Asymmetrische reduktive Aminierung von 2'-Methoxyacetophenon (287): *Hochdiastereoselektive Hydrierung der C=N-Doppelbindung*

Nachdem es mit Hilfe der enzymatischen Racematspaltung nicht gelungen war das 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**) in ausreichender optischer Reinheit bereitzustellen, wurde nach einer alternativen Synthesemethode gesucht. Die stereoselektive Sättigung von Alkenen, Ketonen und Iminen mit molekularem Wasserstoff oder organischen Hydrid-Donoren schafft einen idealen Zugang zu chiralen, nicht racemischen Alkanen, Alkoholen und Aminen. Katalysierte enantioselektive Reduktionen funktionalisierter Alkene[370,371] und Ketone[370,372] gelingen seit langem sehr effizient, Reduktionen von C=N-Doppelbindungen sind dagegen bislang nur von limitiertem Erfolg gekrönt und führten meist zu mäßigen Enantioselektivitäten.[373] In jüngster Zeit wurden jedoch zahlreiche – auf Phosphan- und/oder Stickstoffliganden basierende – Übergangsmetall-Katalysatoren zur enantioselektiven Hydrierung von Ketonen und Iminen entwickelt.[374,375,376]

FRYZUK und Mitarbeiter erreichten eine Enantioselektivität von *ee* = 91 % bei der Hydrierung des *N*-Benzylimins von 4-Methoxyacetophenon mit einem Rhodium-Katalysator basierend auf einem chiralen Diphosphan-Liganden; alle anderen Imine wurden jedoch mit deutlich geringeren *ee*-Werten reduziert.[373a-c]

BURK und *FEASTER*[377] entwickelten eine asymmetrische reduktive Aminierung basierend auf der enantioselektiven Hydrierung von *N*-Acylhydrazonen zu den entsprechenden Hydrazinen mit [Rh^{I}-Et-DuPHOS]-Komplexen und anschließender Spaltung der *N*-*N*-Bindung mit Samarium(II)iodid (SmI_2) zu den nicht racemischen, primären Aminen. Für *para*-substituierte Benzophenone mit elektronenziehenden Substituenten (*e.g.* Br, NO_2) wurden Enantioselektivitäten von bis zu 97 % *ee* erzielt, allerdings fällt der *ee*-Wert auf 88 % beim Einsatz des entsprechenden Substrats mit Elektronendonor-Substituent (*e.g.* OCH_3); *ortho*- und *meta*-substituierte Benzophenone werden nicht beschrieben.[377,378]

Die Hydrierung cyclischer Imine mit molekularem Wasserstoff unter Verwendung chiraler *ansa*-Titanocen-Katalysatoren gelang *WILLOUGHBY* und *BUCHWALD* [378,379] mit ausgezeichneten Enantioselektivitäten (bis zu 98 % *ee*), die Umsetzungen acyclischer *N*-Benzylimine verlaufen dagegen deutlich weniger selektiv mit *ee*-Werten zwischen 58 und 87 %.

Obwohl mittlerweile eine Vielzahl der entwickelten chiralen Katalysatoren hochenantioselektive Hydrierungen der C=N-Doppelbindung ermöglichen, ist deren Effizienz – wie oben gezeigt – meist auf wenige, spezielle Substrate beschränkt. Der Nachteil dieser enantiofacial differenzierenden Reaktionen[380,381] (engl.: *enantioface differentiating reaction*)[a)] liegt also in ihrer stark limitierten Anwendungsbreite. Hinzu kommt die mit erheblichem Aufwand verbundene Enantiomerentrennung bei unzureichender Selektivität.

[a)] Um die Stereoselektivität einer Reaktion exakt zu formulieren, hat sich die von *IZUMI* und *TAI* eingeführte – eine auf das Edukt bezogene – Klassifizierung bewährt. Man analysiert dazu die Art der Stereodifferenzierung stereoheterotoper Liganden bzw. Seiten [Lit. 380, 381].

Eine der zuverlässigsten und effizientesten Strategien zur Generierung eines neuen stereogenen Zentrums ist die vorübergehende Anbindung eines *chiralen Auxiliars*[a)], das nach einem oder mehreren diastereoselektiven Schritten wieder abgespalten wird.[381,382,383] Ein stereochemisches Problem – wie die stereoselektive Hydrierung der C=N-Doppelbindung – dessen Lösung eigentlich eine enantiofaciale Differenzierung stereoheterotoper Seiten eines Substrats erfordert, vereinfacht sich somit zur diastereofacialen Differenzierung dieser Seiten. Der entscheidende Vorteil dieser Strategie liegt darin, daß das nicht gewünschte Stereoisomer auf der Stufe der diastereomeren Zwischenprodukte relativ leicht – z.B. durch Chromatographie oder Kristallisation – vom Überschußisomer abzutrennen ist. Nach anschließender Abspaltung des chiralen Auxiliars erhält man die gewünschten Enantiomere in hoher optischer Reinheit (*ee* ≥ 90 %). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß der erzielte Enantiomerenüberschuß (*ee*) der Endprodukte nicht notwendigerweise das initiale Diastereomerenverhältnis (*d.r.*) der Zwischenprodukte widerspiegelt. Die folgenden Gründe können hierfür verantwortlich sein: a) ein vorliegendes Gleichgewicht zwischen den Diastereomeren, b) die Anreicherung eines der Diastereomere während der Aufarbeitung – z.B. durch Chromatographie oder Kristallisation – und c) die (Teil)Racemisierung bei der Abspaltung des chiralen Auxiliars.[384] Ein Nachteil der auxiliarinduzierten asymmetrischen Synthese ist die benötigte *stöchiometrische* Menge an chiraler Information im Vergleich zu den katalytischen enantioselektiven Verfahren und die zusätzlich notwendigen synthetischen Manipulationen an Edukt und Produkt – ähnlich der Verwendung von Schutzgruppen.

Um in der Praxis zur Anwendung zu gelangen, sollte ein chirales Auxiliar idealerweise die nachfolgend aufgeführten Anforderungen erfüllen:[383,384,385]

- hohe Enantiomerenreinheit (*ee* ≥ 99 %)
- vorhersagbare und hohe Diastereoselektivität (*d.r.* ≥ 95 : 5)
- Anbindung an das prochirale Substrat in hoher Ausbeute
- einfache und effiziente Reinigung des Hauptdiastereoisomers
- einfache Abspaltung vom Reaktionsprodukt unter milden Bedingungen, ohne Racemisierung des neu generierten Stereozentrums
- einfache Wiedergewinnung, ohne Verlust der Enantiomerenreinheit
- leichte Zugänglichkeit beider Enantiomere auch in größeren Mengen
- geringer Preis

[a)] Ein *chirales Auxiliar* ist ein chirales, enantiomerenreines Hilfsreagenz, das *kovalent* an ein achirales Substrat gebunden wird und nach erfolgter diastereoselektiver Generierung eines oder mehrerer neuer Stereozentren wieder abgespalten wird, im Gegensatz zu chiralen Additiven (Reagenzien, Katalysatoren, Lösemittel), die *keine* kovalente Bindung zum Substrat eingehen [Lit. 381, 382, 383].

Am häufigsten eingesetzt werden Alkohole und Amine, da sie leicht kovalent an Carbonsäuren, Ketone oder Aldehyde – in Form von Estern, Amiden, Ketalen oder Imino-Derivaten – gebunden werden können. Unter den nicht funktionalisierten primären Aminen finden insbesondere Derivate des 1-Phenylethylamins (**190**) zahlreiche Anwendungen in der auxiliargesteuerten stereoselektiven Synthese.[386]

Eine sehr erfolgreiche Methode zur Synthese enantiomerenreiner substituierter 1-Phenylethylamine ist die auxiliargesteuerte, diastereoselektive reduktive Aminierung ausgehend von prostereogenen Acetophenonen.[387,388] Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Synthese zur Darstellung des chiralen Schlüsselbausteins – 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**) – basiert auf der von *BRINGMANN* und *GEISLER*[388] entwickelten dreistufigen Synthesesequenz, die folgende Reaktionsschritte beinhaltet:

1. Kondensation des prostereogenen Acetophenons mit dem chiralen Auxiliar
2. Diastereoselektive Hydrierung des gebildeten chiralen Imins
3. Hydrogenolytische Debenzylierung zum chiralen 1-Phenylethylamin

Als chirales Auxiliar wird das in beiden enantiomeren Formen kommerziell leicht verfügbare und preisgünstige 1-Phenylethylamin (**190**, *ee* ≥ 99%) eingesetzt. Die Kondensation mit 2'-Methoxyacetophenon (**287**) zum chiralen Imin **294** im ersten Reaktionsschritt erfolgt unter säurekatalysierter azeotroper Destillation des Reaktionswassers in rückfließendem Toluen (Abb. 2-72, S. 118). Nach 48 h Reaktionszeit hat sich annähernd die theoretische Menge an Reaktionswasser abgeschieden, und *per* DC wurde ein quantitativer Reaktionsumsatz detektiert. Um die Hydrolyse des Imins zurück zu den Edukten zu verhindern wurde auf seine Reinigung verzichtet und lediglich überschüssiges Toluen am Rotationsverdampfer entfernt, das Rohprodukt (gelbes Öl) bei Raumtemperatur im Hochvakuum (10^{-2} Torr) getrocknet und bis zur weiteren Umsetzung unter Argon-Atmosphäre im Gefrierschrank gelagert.

Das Auftreten doppelter Signalsätze für verschiedene Molekülgruppen (**a** – **c**) im 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 2-71, S. 117) läßt erkennen, daß das Imin **(*S*)-294** als (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch vorliegt. Aus dem Verhältnis der beiden Integrale eines Signalsatzes läßt sich das (*E*)/(*Z*)-Isomerenverhältnis ermitteln.[a)] Als geeignete Signale, die eine genaue Integration ermöglichen, wurden die Methylgruppe (**a**) der C=N-Doppelbindung sowie die α-Methylgruppe (**b**) und das Proton (**c**) im Benzylteil ausgewählt. Unter den gewählten NMR-Bedingungen ($CDCl_3$, 25 °C) wird für das Imin **(*S*)-294** ein Isomerenverhältnis von (*E*)/(*Z*) = 1 : 2 ermittelt. Die Identifizierung der (*E*)- und (*Z*)-Signale basiert hierbei auf den von *VÖGTLE et al*. durchgeführten ^{1}H-NMR-Untersuchungen zur (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung von Iminen.[389] Für die Methylgruppe (**a**) der C=N-Doppelbindung werden zwei Signale – im Verhältnis 2 : 1 – bei $\delta_{(Z)}$ = 2.28 und $\delta_{(E)}$ = 2.19 beobachtet, von denen

[a)] Da die (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung von Iminen bezüglich der ^{1}H-NMR-Zeitskala recht langsam verläuft, eignet sich die ^{1}H-NMR-Spektroskopie sehr gut für derartige Untersuchungen [Lit. 389].

dasjenige bei höherer Feldstärke (kleinerer δ-Wert) – nach *VÖGTLE et al*. – der Methylgruppe des (*E*)-Isomers zuzuordnen ist. Diese Hochfeldverschiebung wird damit erklärt, daß sich die Methylgruppe des (*E*)-Isomers in *syn*-Stellung zum Phenylring befindet und infolgedessen eine, durch den aromatischen Ringstrom induzierte, höhere Abschirmung erfährt als die *anti*-ständige Methylgruppe des (*Z*)-Isomers. Zu der Verschiebung der Resonanz der *syn*-Methyl-Protonen nach höherem Feld trägt der aromatische Ringstrom bei, wenn für den Phenylring eine zur Ebene der C=N-Doppelbindung senkrechte Anordnung angenommen wird (Abb. 2-71).[389]

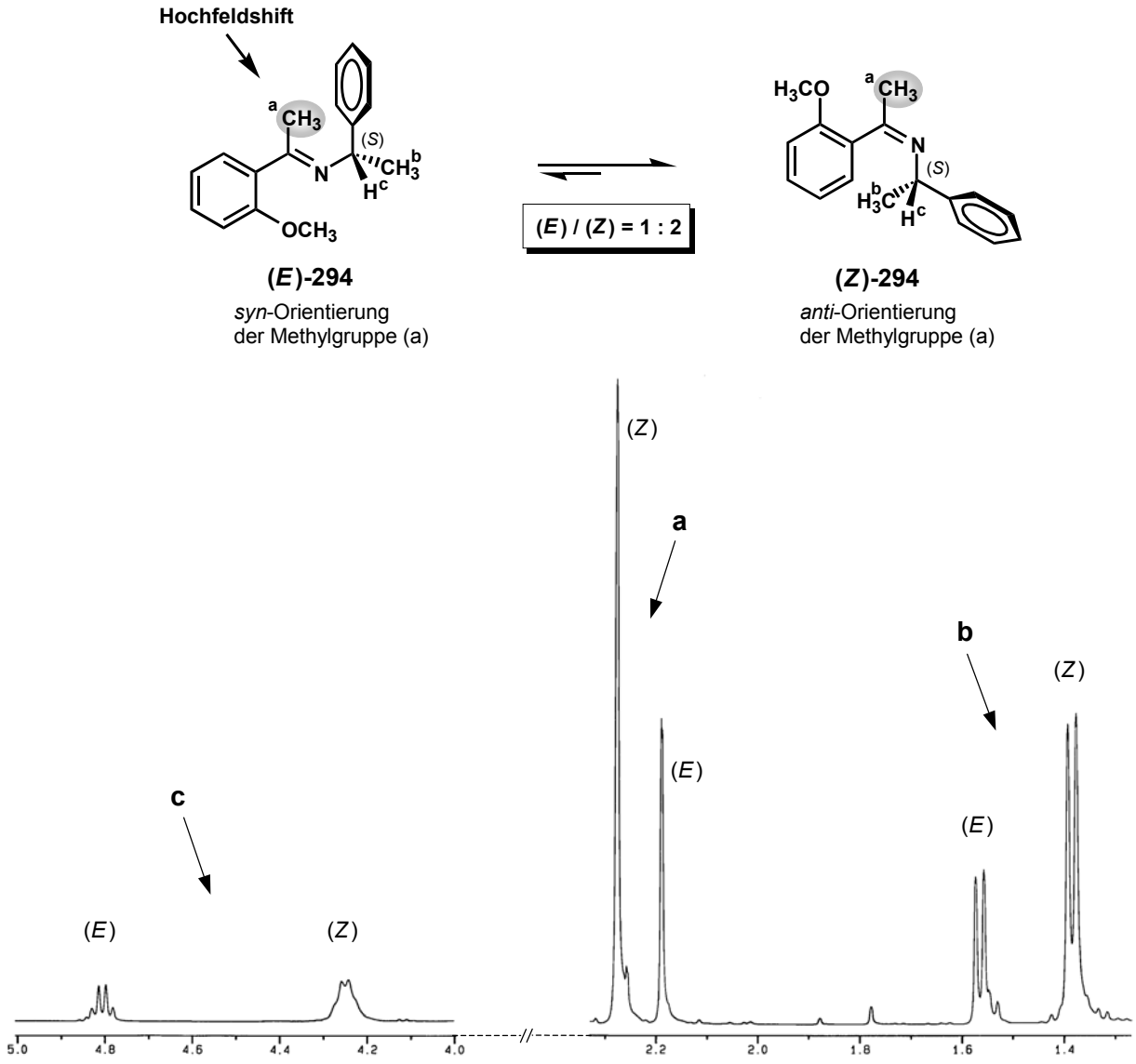
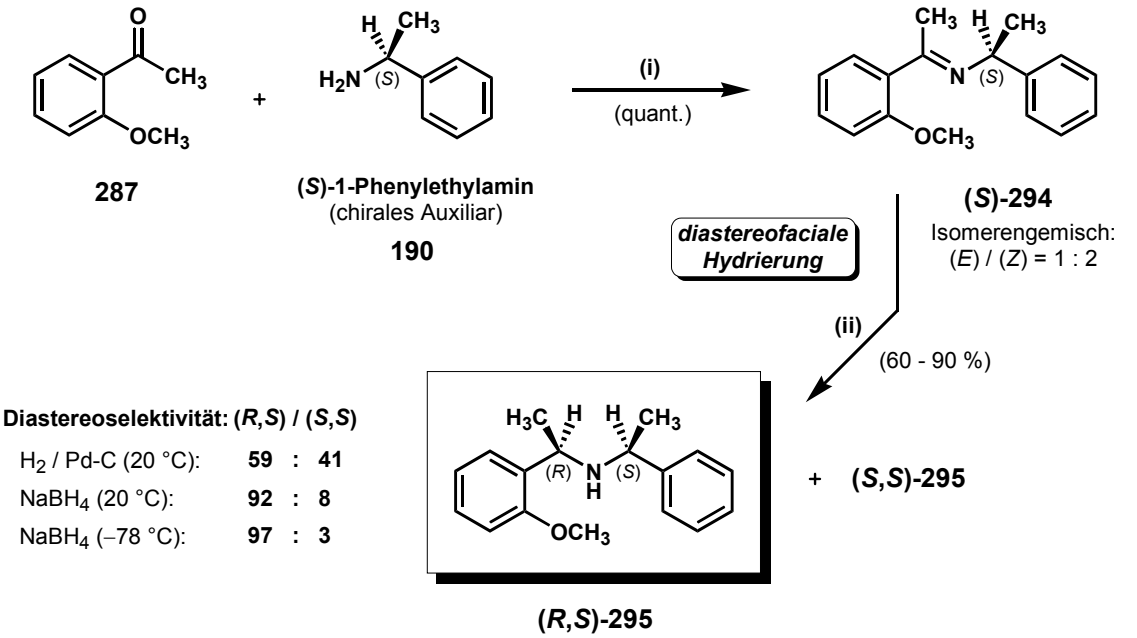


Abb. 2-71. Ausschnitt aus dem 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$, 25 °C) des (*S*)-konfigurierten Imins **294**. Gezeigt sind die doppelten Signalsätze ausgewählter Molekülgruppen (**a** – **c**), die zur Ermittlung des (*E*)/(*Z*)-Isomerenverhältnisses herangezogen wurden. Aus dem Verhältnis der Integrale der drei Signalsätze ergibt sich ein Isomerenzusammensetzung von (*E*)/(*Z*) = 1 : 2. Die Grundlage für die Zuordnung der (*E*)- bzw. (*Z*)-Signale bildet der Signalsatz der Methylgruppe (**a**), die im (*E*)-Isomer eine *syn*-Orientierung zum Phenylring einnimmt und deren Resonanz infolge des Ringstroms eine Hochfeldverschiebung relativ zu derjenigen des (*Z*)-Isomers erfährt [Lit. 389]. Die Zuordnung der Signale für die α-Methylgruppe (**b**) und das Proton (**c**) ergibt sich zwangsläufig aus deren Intensitäten. Das (*R*)-konfigurierte Imin **(*R*)-294** liefert ein identisches Spektrum.

Hohe Diastereoselektivitäten bei der Hydrierung prostereogener Imine vom Typ **(*R*)-** *resp*. **(*S*)-294** werden mit *Raney*-Nickel / H_2 erzielt.[387,388,390,391] Obgleich dieses System als die Methode der Wahl erscheint, berichteten *ELEVELD et al*.[392] von einer hohen Diastereoselektivität (*S*,*S*) / (*R*,*S*) > 95 : 5 bei der heterogenen katalytischen Hydrierung von **(*S*)-294** mit Palladium (10 %) auf Aktivkohle bei einem Wasserstoffdruck von 3 bar. Als Vorteil dieser Methode – neben der hohen Stereoselektion – sind vor allem der Verzicht auf das hochpyrophore *Raney*-Nickel und dessen aufwendige Handhabung zu nennen. In der vorliegenden Arbeit wurden bei der Hydrierung von **(*S*)-294** unter den von *ELEVELD et al*.[392] genannten Reaktionsbedingungen in mehreren Reaktionsdurchläufen eine nur geringe und zudem inverse Diastereoselektivität von (*R*,*S*) / (*S*,*S*) = 59 : 41 erreicht (Abb. 2-72).



(i) Toluen, *p*-TsOH (kat.), Azeotropdestillation, 48 h. **(ii)** a) Pd-C (10 %), H_2 (3, 5 oder 10 bar), THF, 20 °C, 24 h; oder b) EtOH, $NaBH_4$, N_2-Atm., 20 °C, 1 h; oder c) EtOH, $NaBH_4$ (0.5 Äquiv.), N_2-Atm., −78 °C → −25 °C, 52 h.

Abb. 2-72. Diastereoselektive reduktive Aminierung: Kondensation von 2'-Methoxyacetophenon (**287**) mit enantomerenreinem (*S*)-1-Phenylethylamin (**190**) zum chiralen Imin **(*S*)-294** (*E*/*Z*-Isomerengemisch) und anschließende diastereofaciale Hydrierung der C=N-Doppelbindung zum sekundären Amin **(*R*,*S*)-295** (Diastereomerengemisch) unter Verwendung von a) Pd-C / H_2 *resp*. b) $NaBH_4$ als Wasserstoffquelle. Die Reaktion ist beispielhaft für die Umsetzung mit dem (*S*)-konfigurierten chiralen Auxiliar dargestellt. Die erzielten Ergebnisse mit dem (*R*)-Enantiomer zu **(*S*,*R*)-295** sind identisch.

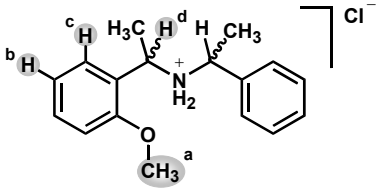
In Übereinstimmung mit früheren Beobachtungen von *HARADA et al*.[393] zeigte die Erhöhung des Wasserstoffdrucks (3 bar → 10 bar) keinen signifikanten Effekt auf die Diastereoselektivität der Hydrierung. Beim Versuch der Hydrierung bei −30 °C – mit der Absicht, die Diastereoselektivität durch das Absenken der Reaktionstemperatur zu erhöhen – konnte auch nach 48 h Reaktionszeit keine Umsetzung zum sekundären Amin **295** beobachtet werden. Mit dem Zweck, ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopische Daten beider Diastereomere – **(*R*,*S*)-** und **(*S*,*S*)-295** – zu erhalten, wurde zeitgleich eine geringe Menge des Imins **(*S*)-294** bei Raumtemperatur mit Natriumborhydrid

($NaBH_4$) reduziert. Dabei zeigte sich im ^{1}H-NMR-Spektrum eine unerwartet hohe Diastereoselektivität von (*R*,*S*) / (*S*,*S*) = 92 : 8. Das Ergebnis animierte zur näheren Untersuchung dieser Reaktion, und in den darauffolgenden Optimierungsversuchen konnte die Diastereoselektivität durch das Arbeiten bei tiefer Temperatur (-78 °C $\rightarrow -25$ °C) auf 97 : 3 gesteigert werden (Abb. 2-72, S. 118).

Die in den Reduktionsgemischen vorliegenden Anteile der (*R*,*S*)- und (*S*,*S*)-Diastereomere werden über die Integrale signifikanter ^{1}H-Resonanzen des sekundären Amins **295** ^{1}H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Dabei zeigt das Hydrochlorid-Salz eine deutlich bessere Signalaufspaltung als das nicht protonierte Amin. Als signifikante – von Überlappungen ungestörte und gut getrennte Signale – zeigen sich die Resonanzen der aromatischen Protonen H^b und H^c sowie die der Methoxyprotonen (H^a) und des benzylischen Methinprotons H^d, welche aufgrund der Unterschiede der chemischen Verschiebung beider Diastereomere eine Determinierung des Diastereomeren-Verhältnisses zulassen (Tab. 2-8). Zudem kann die Bildung des Diastereomerengemisches auch durch das Auftreten eines doppelten Signalsatzes im ^{1}H-Breitband-entkoppelten 100 MHz-^{13}C-NMR-Spektrum beobachtet werden. Eine quantitative Auswertung ist jedoch – bedingt durch unterschiedliche Relaxationszeiten und unterschiedliche Kern-Overhauser-Effekte an den zu vergleichenden ^{13}C-Kernen – mit größeren Fehlern behaftet. Handelt es sich – wie bei den hier vorliegenden Diastereomeren – um Verbindungen mit sehr ähnlicher Struktur, ist der Fehler relativ gering, so daß die diastereomere Zusammensetzung aus den Intensitäten charakteristischer ^{13}C-Resonanzen grob abgeschätzt werden kann. Um aussagekräftige Ergebnisse über die im Hydrierungsschritt erzielte Diastereoselektivität zu erhalten, wurde bei der Produktisolierung für die ^{1}H-NMR-Analyse auf Reinigungsschritte, wie Kristallisation oder Säulenchromatographie, die zu einer Diastereomeren-Anreicherung führen, verzichtet.

Tab. 2-8. Chemische Verschiebungen (δ, ppm) und Differenzbeträge ($\Delta\delta$, ppm) signifikanter Protonensignale (H^a – H^d) der Diastereomere von **295** im 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$)

295



Proton	Aufspaltung (Anzahl der H-Atome)	δ (ppm) (*S*,*R*) bzw. (*R*,*S*)	δ (ppm) (*S*,*S*) bzw. (*R*,*R*)	$\Delta\delta$ (ppm)
H^a	s, (3H)	3.81	3.55	− 0.26
H^b	dt, (1H)	6.92	7.02	+ 0.10
H^c	dd, (1H)	7.61	7.72	+ 0.11
H^d	sext, (1H)[a)]	4.45	4.30	− 0.15

[a)] Aufgrund der nahezu gleichgroßen ^3J-Kopplungskonstanten zu den Methyl- und NH_2^+-Protonen erscheint das Signal des H^d-Kerns in **(*S*,*R*)-** *resp.* **(*R*,*S*)-295** als Sextett. In den Diastereomeren **(*S*,*S*)-** und **(*R*,*R*)-295** wird für H^d ein verbreitertes Multiplett registriert.

Unter optimierten Reaktionsbedingungen (EtOH, 0.5 Äquiv. $NaBH_4$, -78 °C $\rightarrow -25$ °C) werden beide Amine – **(*R*,*S*)-** und **(*S*,*R*)-295** – auch im 100 mmol-Maßstab in hoher Ausbeute ($\geq$ 90 % d. Th.) und mit ausgezeichneter Diastereoselektivität (*d.r.* = 97 : 3) erhalten. Die anschließende Separation des Major- vom Minordiastereomer gelingt sehr effizient durch einmaliges Umkristallisieren der Hydrochlorid-Salze in Ethanol. Die so gewonnenen „reinen" Diastereomere zeigen sowohl im ^{1}H- als auch im ^{13}C-NMR-Spektrum jeweils nur den einfachen Signalsatz des Hauptisomers. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Majordiastereomers **(*S*,*R*)-295** – nach einmaligem Umkristallisieren aus Ethanol – ist in Abb. 2-73 dargestellt. Sehr gut zu erkennen ist das Fehlen des Dubletts von Triplett des aromatischen Protons (**b**) bei $\delta \approx 7.02$ und des Singuletts der Methoxyprotonen (**a**) bei $\delta \approx 3.55$ für das Minordiastereomer **(*R*,*R*)-295**. Insbesondere das Singulett der Methoxyprotonen (**a**) läßt dabei einen sehr genauen Rückschluß auf die Diastereomerenreinheit von **(*S*,*R*)-295** zu. Neben dem Hauptsignal (δ = 3.81) erscheinen rechts (δ = 3.62) und links (δ = 3.98) die ^{13}C-Satelliten-Signale (Dublett, $^1J_{C\text{-}H}$ = 144.7 Hz) mit einer Intensität von jeweils 0.55 % des Hauptsignals. Wie aus dem Spektrum ersichtlich, liegt der Gehalt des Minordiastereomers **(*R*,*R*)-295** unterhalb dieser 0.55 %, so daß der Anteil an „reinem" **(*S*,*R*)-295** mit $\geq$ 99.5 % angegeben werden kann.

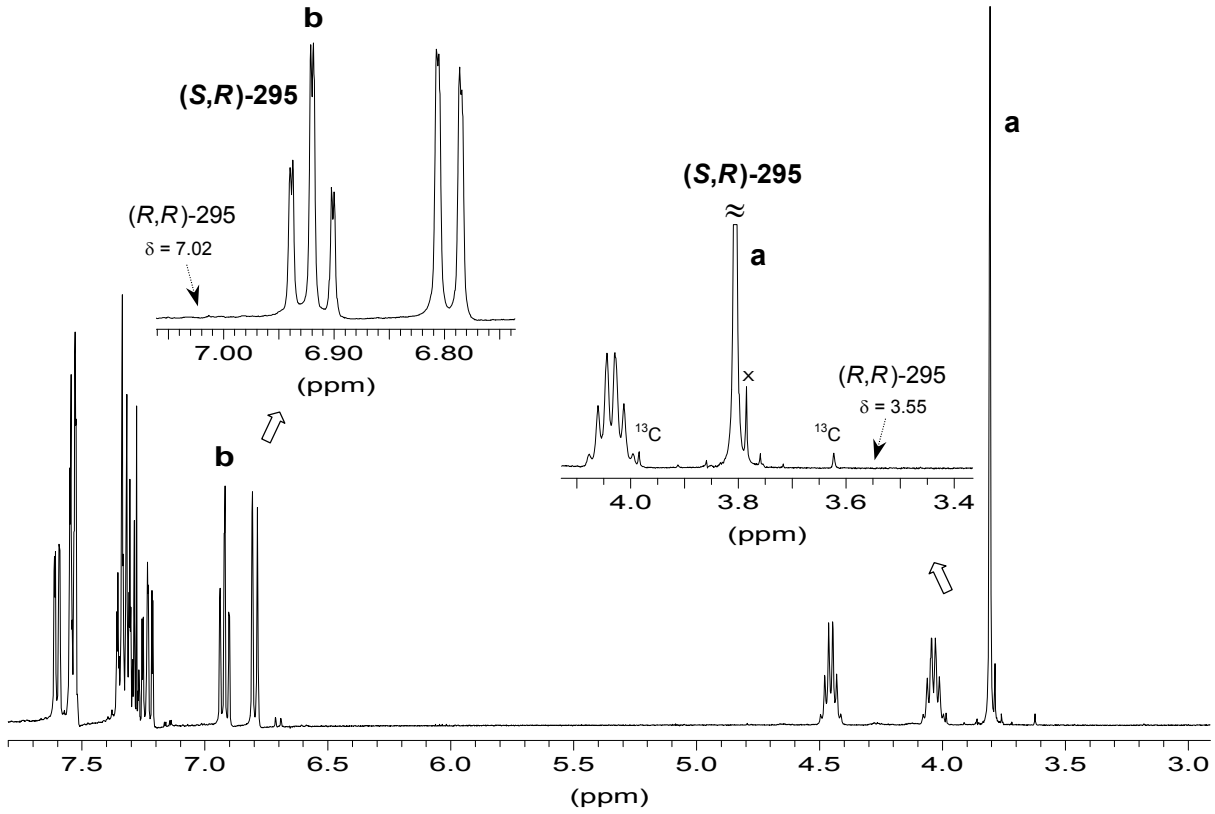
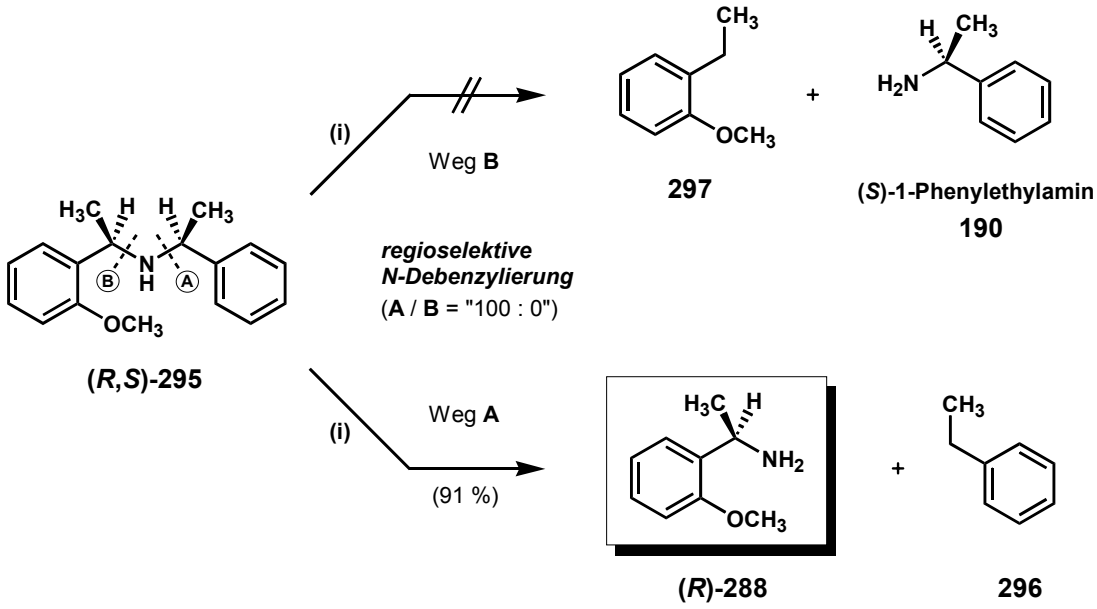


Abb. 2-73. Ausschnitt aus dem 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum (25 mg / 0.8 mL $CDCl_3$) von **(*S*,*R*)-295** nach einmaligem Umkristallisieren aus EtOH. Das für das Minordiastereomer **(*R*,*R*)-295** zu erwartende Singulett der Methoxyprotonen (**a**) bei δ = 3.55 ist im Spektrum nicht zu erkennen. Aufgrund der auftretenden ^{13}C-Satelliten-Signale der Methoxyprotonen (**a**) bei δ = 3.98 und 3.62 ($^1J_{C\text{-}H}$ = 144.7 Hz) kann der Anteil des Minordiastereomers mit < 0.55 % (Intensität eines Satellitenpeaks) angegeben werden. Das mit x gekennzeichnete Signal ist mit Sicherheit *nicht* dem Minordiastereomer zuzuordnen und wurde aufgrund seines geringen Anteils (< 2 %) nicht näher charakterisiert.

Nach gelungener hochdiastereofacialer Hydrierung der C=N-Doppelbindung zu den diastereomerenreinen sekundären Aminen **(*S*,*R*)-** und **(*R*,*S*)-295** stellt deren regioselektive *N*-Debenzylierung einen weiteren Schlüsselschritt in der Synthese der chiralen Target-Moleküle **(*S*)-** und **(*R*)-288** dar. Wie aus Abb. 2-74 ersichtlich, ist dabei die Hydrogenolyse der zweifach *N*-benzylischen Struktur **295** theoretisch auf zwei Wegen möglich. Weg **A** führt zum gewünschten „enantiomerenreinen" (*R*)- *resp*. (*S*)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**), wohingegen Weg **B** die Zerstörung des neu generierten Stereozentrums im α-Methyl-2-methoxybenzylareal zur Folge hat und zurück zum eingesetzten chiralen Auxiliar (**190**) führt.



(i) HCO_2NH_4 (5 Äquiv.), kat. Menge Pd-C (10 %), MeOH, Rückfluß, N_2-Atm., 1 h.

Abb. 2-74. Hochregioselektive *N*-Debenzylierung des sekundären Amins **(*R*,*S*)-295** zum enantiomerenangereicherten chiralen Target-Molekül (*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**) *via* katalytische Transferhydrogenolyse mit Ammoniumformiat / Pd-C (10 %). Die Reaktion des Enantiomers **(*S*,*R*)-295** zu **(*S*)-288** erfolgt analog (Ausbeute: 90 % d. Th.).

Um eine möglichst hohe Regioselektivität in diesem abschließenden Reaktionsschritt zu erreichen, wurde nach milden Debenzylierungsmethoden, wie der Hydrogenolyse über Palladium / Aktivkohle, gesucht. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von *DAHN et al*.[394] berichten *BRINGMANN* und Mitarbeiter[388] vom Ausbleiben einer Reaktion hochsubstituierter Bisbenzylamine vom Typ **295** bei der Hydrogenolyse mit Pd-C (10 %) unter geringem Wasserstoffdruck (1 – 5 bar). Bei Erhöhung des Wasserstoffdrucks auf 180 bar verläuft die hydrogenolytische Spaltung zwar mit hoher Regioselektivität zugunsten Weg **A**, jedoch liegen die Reaktionszeiten bei 3 Wochen.[388a] In der vorliegenden Arbeit wurde aus diesem Grund die – ebenfalls von *BRINGMANN et al*.[388] erfolgreich angewandte – katalytische Transferhydrogenolyse (engl.: *catalytic transfer hydrogenation*, CTH)[395] zur Debenzylierung von **295** bevorzugt. Nach Optimierung der Reaktionsbedingungen, unter Ver-

wendung eines fünffachen Überschusses Ammoniumformiat (HCO_2NH_4) als Hydrid-Donor und katalytischer Mengen Pd-C (10 %) in rückfließendem Methanol, gelingt die Transferhydrogenolyse von **(*R*,*S*)-** *resp*. **(*S*,*R*)-295** in sehr hoher Ausbeute (91 % d. Th.) und hochregioselektiv (“100 : 0“) zugunsten der gewünschten „enantiomerenreinen“ 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamine **(*R*)-** und **(*S*)-288** (Weg **A**, Abb. 2-74, S. 121). Im 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) der Reaktionsprodukte sind die bei der Hydrogenolyse nach Weg **B** zu erwartenden Nebenprodukte – (*S*)- *resp*. (*R*)-1-Phenylethylamin (**190**) sowie 1-Ethyl-2-methoxybenzen (**297**) – nicht detektierbar. Ähnlich wie bei der Ermittlung der Diastereomerenreinheit von **(*R*,*S*)-** und **(*S*,*R*)-295** (vgl. Abb. 2-73, S.120) kann hier anhand der auftretenden ^{13}C-Satelliten-Peaks des Methoxy-Signals (Dublett, δ = 4.00 und 3.64, $^1J_{C\text{-}H}$ = 144.8 Hz) der Anteil der nach Weg **B** gebildeten Verunreinigungen als $\leq$ 0.55 % und somit die Regioselektivität der transferhydrogenolytischen *N*-Debenzylierung mit **288**/**190** $\geq$ 99.5 : 0.5 angegeben werden. Neben der hohen Selektivität besticht diese Reaktion besonders durch die kurze Reaktionszeit (1 h) und einen sehr sauberen Reaktionsverlauf – die Reaktionsprodukte **(*S*)-** und **(*R*)-288** fallen analysenrein an und können ohne weitere Reinigung im finalen Kupplungsschritt umgesetzt werden. Für alle Reaktionsdurchläufe wurde nach einer Reaktionszeit von einer Stunde dünnschichtchromatographisch eine quantitative, nebenproduktfreie Umsetzung detektiert. Die Bisbenzylamine **(*R*,*S*)-** und **(*S*,*R*)-295** können sowohl in Form ihrer Hydrochlorid-Salze als auch als freie Base eingesetzt werden.

2.8.2.5 Enantiomerenreinheit von (*S*)- und (*R*)-288 aus der diastereoselektiven reduktiven Aminierung ermittelt durch ^{1}H- und ^{19}F-NMR-Spektroskopie

Die Enantiomerenreinheit der freigesetzten 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamine **(*S*)-** und **(*R*)-288** wurde, wie schon nach der Enzym-katalysierten kinetischen Racematspaltung (vgl. Abschn. 2.8.2.2, S. 110), über die Derivatisierung mit (*S*)-(+)-MTPA-Cl zu den korrespondierenden *Mosher*-Amiden **(*S*,*R*)-** und **(*R*,*R*)-293** und anschließender ^{1}H-NMR-spektroskopischer Determinierung des Diastereomerenverhältnisses bestimmt. Aus den in Abb. 2-75 exemplarisch dargestellten ^{1}H-NMR-Spektren von **(*R*,*R*)-** und **(*S*,*R*)-293** wurde für beide Enantiomere des aus der diastereoselektiven reduktiven Aminierung stammenden chiralen Schlüsselbausteins **288** eine Enantiomerenreinheit von *ee* > 99 % ermittelt. In einem Kreuzexperiment mit (*R*)-(−)-MTPA-Cl zu den *Mosher*-Amiden **(*R*,*S*)-** und **(*S*,*S*)-293** konnten diese Ergebnisse bestätigt werden.

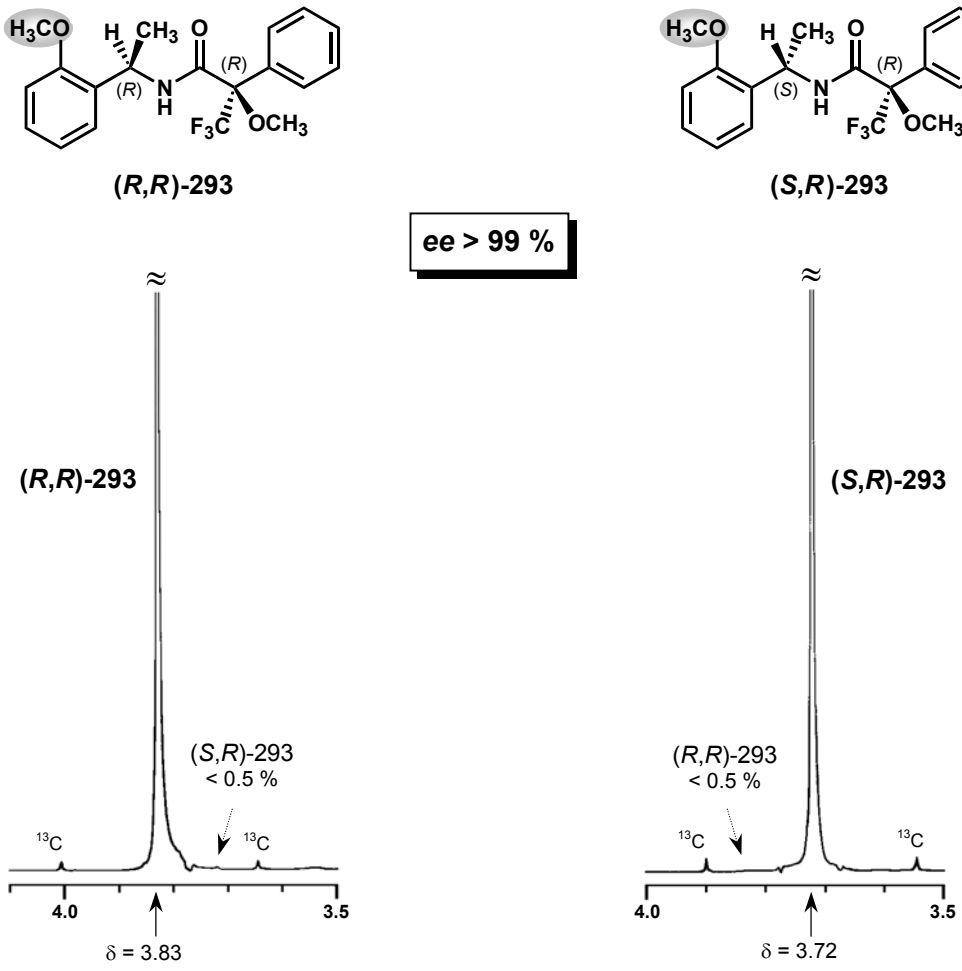


Abb. 2-75. Ausschnitte aus den 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektren der *Mosher*-Amide **(*R*,*R*)-** und **(*S*,*R*)-293**. Abgebildet sind jeweils die zur Ermittlung des Diastereomerenverhältnisses herangezogenen Resonanzen der aromatischen Methoxyprotonen (grau unterlegt). Wie aus beiden Spektren ersichtlich, liegt der Anteil des jeweiligen Minordiastereomers deutlich unterhalb der Intensitäten der auftretenden ^{13}C-Satelliten-Signale des Majordiastereomers (< 0.5 %), so daß für beide Enantiomere des 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamins **288** eine Enantiomerenreinheit von *ee* > 99 % deduziert werden kann.

Die hohe Enantiomerenreinheit der zentralen chiralen Aminbausteine **(*S*)-** und **(*R*)-288** kann zudem durch die ^{19}F-NMR-spektroskopische Analyse aller vier synthetisierter *Mosher*-Amide **(*R*,*R*)-**, **(*S*,*R*)-** sowie **(*R*,*S*)-**, **(*S*,*S*)-293** untermauert werden. Exemplarisch sind in Abb. 2-76 die ^{19}F-Resonanzen der Trifluormethylgruppe von **(*R*,*R*)-** und **(*S*,*R*)-293** dargestellt. Auch hier ist aus beiden Spektren ersichtlich, daß die Signalintensitäten des jeweiligen Minordiastereomers deutlich unterhalb der registrierten ^{13}C-Satelliten-Intensitäten des Majordiastereomers liegen.

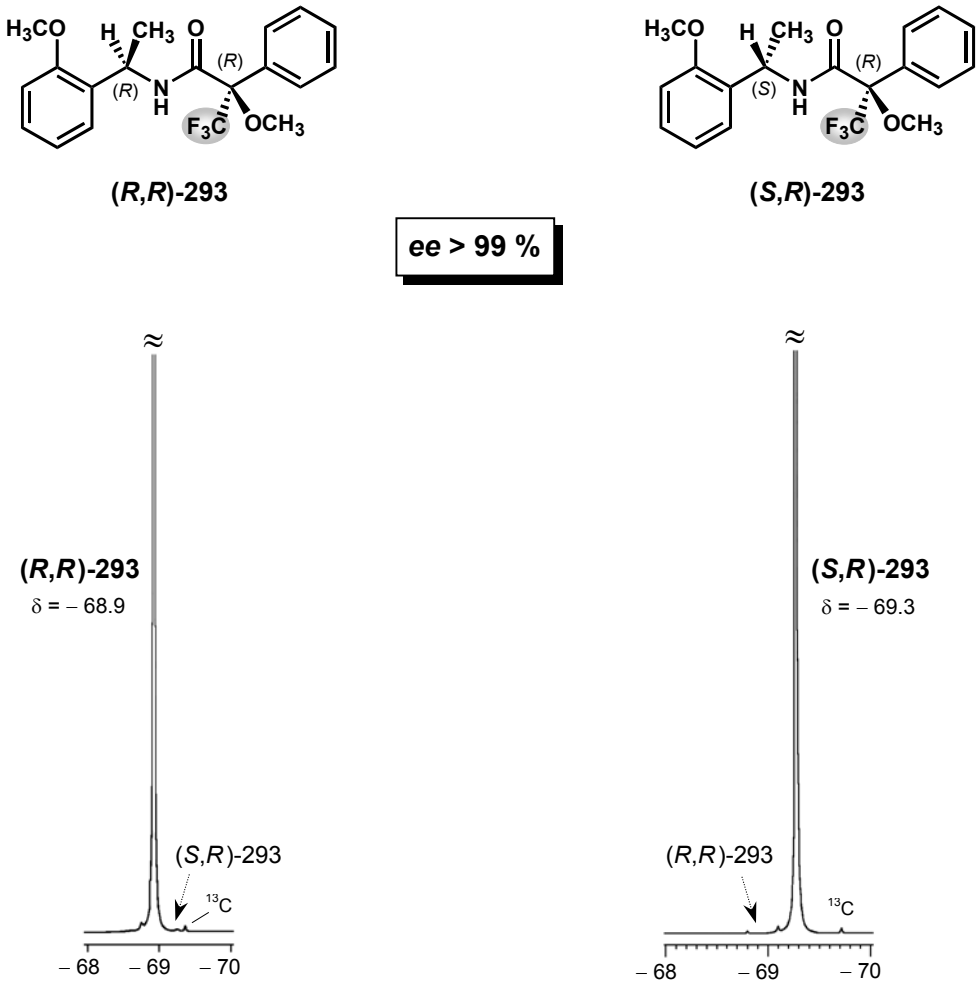
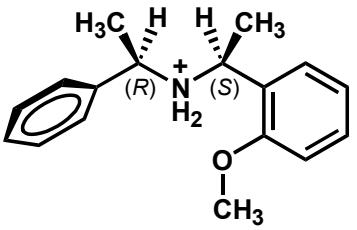


Abb. 2-76. Ausschnitte aus den 470 MHz-^{19}F-NMR-Spektren der *Mosher*-Amide **(*R*,*R*)-** und **(*S*,*R*)-293**. Abgebildet sind jeweils die zur Ermittlung des Diastereomerenverhältnisses herangezogenen ^{19}F-Resonanzen der Trifluormethylgruppe (grau unterlegt).

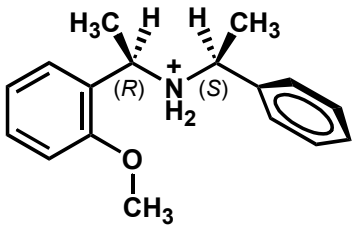
2.8.2.6 Zur absoluten Konfiguration des neu generierten Stereozentrums

Die absolute Konfiguration der durch asymmetrische reduktive Aminierung synthetisierten sekundären Bisbenzylamine **295** konnte durch Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei bestimmt werden. Aus der ORTEP-Darstellung (Abb. 2-77) der einzelnen Moleküle läßt sich dabei jeweils eindeutig die absolute Konfiguration der neu generierten Stereozentren an *C*-1 ermitteln. Unter Anwendung der *Cahn-Ingold-Prelog*-Regeln (CIP-Regeln)[396] ergibt sich hieraus für **(1*S*,1'*R*)-295** am neu generierten Stereozentrum *C*-1 die (*S*)-Konfiguration – neben der durch das chirale Auxiliar vorgegebenen (*R*)-Konfiguration an *C*-1'. Genau umgekehrt verhält es sich im Fall von **(1*R*,1'*S*)-295**. Hier ergibt sich bei der diastereofacialen Hydrierung ausgehend vom (*S*)-konfigurierten Imin **294** am neu generierten Stereozentrum *C*-1 die (*R*)-Konfiguration.

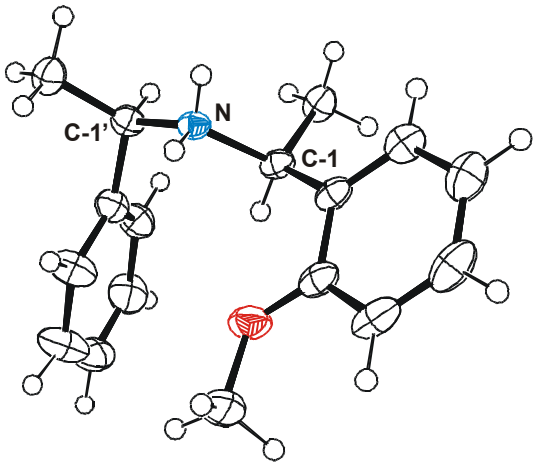
Konträr zu den bisher beschriebenen asymmetrischen reduktiven Aminierungen mit *Raney*-Nickel/H_2[388] und Pd-C (10 %)/H_2[392] besitzt das neu entstandene Chiralitätszentrum bei der hier durchgeführten Reduktion mit $NaBH_4$ eine dem eingesetzten chiralen Auxiliar entgegengesetzte absolute Konfiguration.



(1*S*,1'*R*)-295



(1*R*,1'*S*)-295



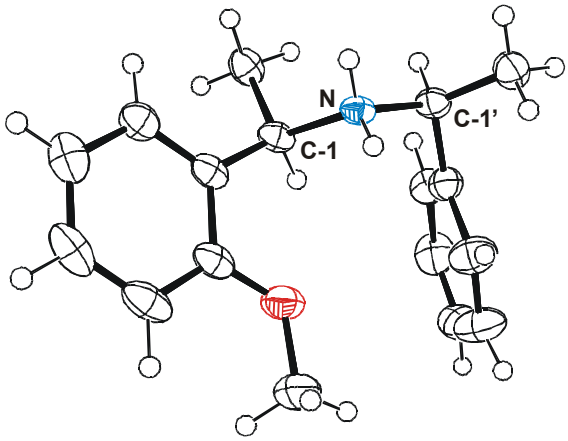


Abb. 2-77. Röntgenstrukturen der beiden enantiomeren Bisbenzylamine **(1*S*,1'*R*)-** und **(1*R*,1'*S*)-295**. Abgebildet sind die ORTEP-Darstellungen der einzelnen Moleküle (Hydrochlorid-Salze). Aus Gründen der Übersicht wurden die zugehöhrigen Chlorid-Anionen nicht mit abgebildet. Unter Anwendung der *Cahn-Ingold-Prelog*-Regeln ergibt sich für **(1*S*,1'*R*)-295** (linke Struktur) die (*S*)-Konfiguration am neu generierten Stereozentrum *C*-1, für das Spiegelbild **(1*R*,1'*S*)-295** (rechte Struktur) entsprechend die (*R*)-Konfiguration.

Nach Abspaltung des chiralen Auxiliars durch *N*-Debenzylierung (vgl. Abb. 2-74, S. 121) konnten die absoluten Konfigurationen der resultierenden 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamine **(*R*)-** und **(*S*)-288** durch die Übereinstimmung der Vorzeichen der spezifischen Drehwerte [α] mit entsprechenden Literaturwerten bestätigt werden (siehe Tab. 2-9).[349,397]

Tab. 2-9. Spezifische Drehwerte der 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamine **(*R*)-** und **(*S*)-288**

	$[\alpha]_D^{20}$ (gef.)	$[\alpha]_D^{20}$ [Lit.]
(*R*)-288 [a)]	+ 21.3 (*c* = 10.3, MeOH)	+ 18.2 (MeOH), [Lit. 349]
(*S*)-288 [a)]	− 21.2 (*c* = 10.2, MeOH)	− 18.3 (MeOH), [Lit. 349]

[a)] freie Base

2.8.2.7 Zum Mechanismus der diastereofacialen Hydrierung

Aus den in Abschnitt 2.8.2.4 (S. 114) beschriebenen Ergebnissen wird deutlich, daß die bei der diastereofacialen Hydrierung erhaltene Diastereoselektivität von *d.r.* = 97 : 3 *nicht* mit dem (*E*)/(*Z*)-Isomerenverhältnis (*E*/*Z* = 1:2) der initialen Iminbildung korreliert. Gleiche Ergebnisse erzielten auch *HARADA et al*.[393] bei der asymmetrischen katalytischen Hydrierung mit Wasserstoff über Pd-C. Es liegt somit die Vermutung nahe, daß unter den Reaktionsbedingungen der Hydrierung eine vorgelagerte (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung des Imins **294** stattfindet. Obgleich das Gleichgewicht unter den gewählten NMR-Bedingungen (25 °C, $CDCl_3$) auf der Seite des (*Z*)-Isomers liegt, läßt dies jedoch keinen Rückschluß darauf zu, welches der beiden Isomere im Hydrierungsschritt tatsächlich vom $[BH_4]^-$-Nucleophil angegriffen wird. Die Zuordnung der absoluten Konfigurationen mit Hilfe der Röntgenstrukturanalyse belegen allerdings eindeutig, daß im Fall von **(*S*)-294** der Angriff des Boranat-Anions $[BH_4]^-$ zur Übertragung des Hydrid-Ions von der *Si*-Seite der C=N-Doppelbindung favorisiert ist und bevorzugt zu **(*R*,*S*)-295** reagiert. In gleicher Weise führt der Angriff von der *Re*-Seite bei **(*R*)-294** bevorzugt zum (*S*,*R*)-Diastereomer. Nach den Regeln von *SEEBACH* und *PRELOG*[398,381] handelt es sich bei der hier vorliegenden Reduktion der C=N-Doppelbindung um eine diastereofaciale Reaktion (*diastereoface-differentiating reaction*) mit einer chiralen 1,3-Induktion, bei der *ein* neues Stereozentrum generiert wird. Die relative Topizität der bevorzugt angegriffenen Seite der C=N-Doppelbindung ist dabei festgelegt durch *S,Si resp*. *R,Re* (*like*, ***lk***), woraus die (*R,S*)- *resp*. (*S,R*)-Konfiguration (*unlike*, ***u***) als relative Konfiguration der beiden Stereozentren im Hauptdiastereomer resultiert (Abb. 2-78, S. 127). Eine Komplexierung des Boranat-Anions $[BH_4]^-$ über das Natrium-Kation zum Sauerstoffatom der Methoxygruppe und/oder zum freien Elektronenpaar des Iminstickstoffs könnten hierbei für die hohe diastereofaciale Selektivität im Hydrierungsschritt in oben genannter Weise verantwortlich sein.

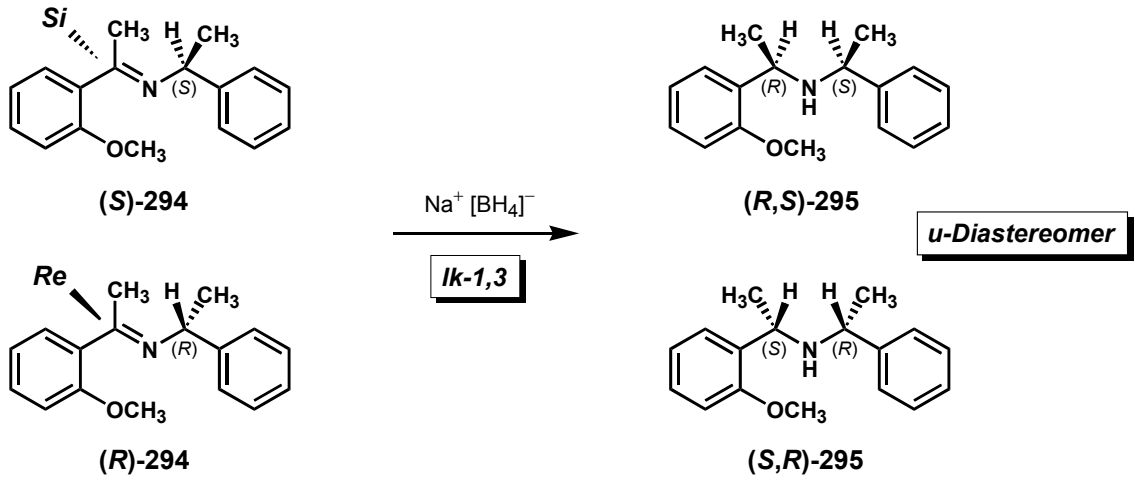
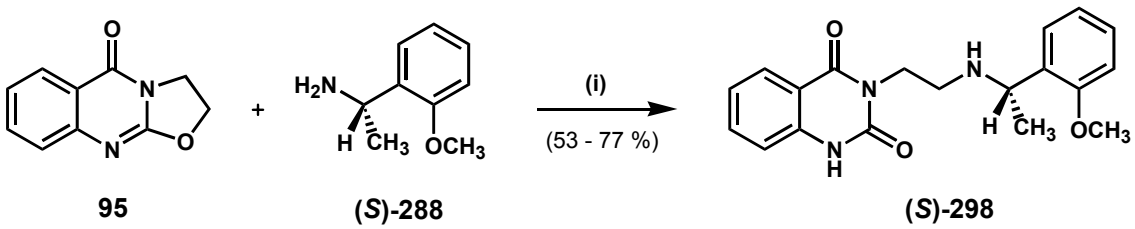


Abb. 2-78. Durch Röntgenstrukturanalyse gesicherter stereochemischer Verlauf der diastereofacialen Hydrierung der C=N-Doppelbindung mit dem System $NaBH_4$ / EtOH.

2.8.3 Kupplung von 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (288) mit dem Tricyclus 95 zu den enantiomerenreinen Chinazolindion-Derivaten (*R*)- und (*S*)-298.

Unter Anwendung des zur Darstellung *N*-benzylierter 2,4(1*H*,3*H*)Chinazolindion-Derivate bereits erfolgreich eingesetzten Syntheseschrittes (vgl. Abschn. 2.2.4, S. 42) erfolgt nun die nucleophile Ringöffnung des Tricyclus **95** mit dem chiralen Synthesebaustein **(*R*)-** *resp.* **(*S*)-288** zu den Enantiomeren (*R*)- und (*S*)-3-{2-[1-(2-Methoxyphenyl)ethylamino]ethyl}-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**298**).[193,194]



95 **(*S*)-288** **(*S*)-298**

(i) 1. **(*S*)-288** (2 – 3 Äquiv.), ohne Lösemittel, N_2-Atm., 120 °C, 1 – 2 h; 2. EtOH, RT, 12 h.

Abb. 2-79. Finale Kupplung des chiralen Aminbausteines **(*S*)-288** mit dem Tricyclus **95** zum optisch aktiven Chinazolindion-Derivat **(*S*)-298**, exemplarisch dargestellt für das (*S*)-Enantiomer. Die Reaktion für **(*R*)-298** verläuft analog.

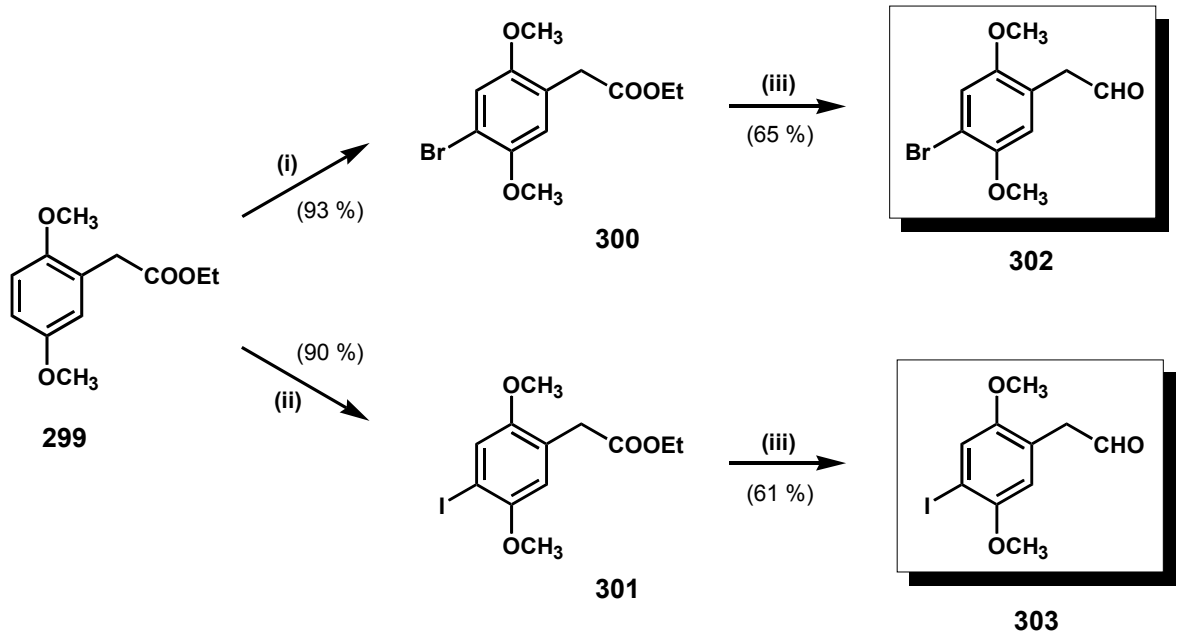
Bedingt durch die im Vergleich zum α-unsubstituierten 2-Methoxybenzylamin höhere sterische Belastung des angreifenden Nucleophils **288**, konnte auch bei dieser Reaktion, trotz eines geringeren Überschusses von **288**, keine Dialkylierung zum tertiären Amin beobachtet werden. Da der nucleophile Angriff des enantiomerenreinen Amins **(*R*)-** *resp.* **(*S*)-288** ohne Bindungsbruch am Stereozentrum verläuft, und auch keine Tautomerie zum benzylischen Proton vorliegt, ist unter den gewählten Reaktionsbedingungen (120 °C, 1 – 2 h) nicht mit einer (Teil)Racemisierung zu rechnen. Die absolute Konfiguration der Enantiomere von **298** kann direkt aus der bekannten absoluten Konfiguration des eingesetzten enantiomerenreinen Amins **(*R*)-** *resp.* **(*S*)-298** abgeleitet werden.

2.8.4 Enantiomerenreine *N*-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin-Derivate 304 und 305 aus der Substanzklasse der 2,5-Dimethoxyphenylethylamine

Neben den optisch aktiven Derivaten **(*R*)-** und **(*S*)-298** aus der Substanzklasse der 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione stand nun die Synthese entsprechender enantiomerenreiner Wirkstoffe aus der Serie der Phenylethylamin-Derivate im Vordergrund. Das Hauptaugenmerk richtete sich dabei auf die optisch aktiven 4-Brom- und 4-Iod-Analoga (**304** *resp*. **305**) der beiden pharmakologisch am stärksten wirkenden Vertreter aus dieser Serie (**231** und **236**, Tab. 2-6, S. 87). Wie die Retrosynthese (vgl. Abb. 2-62 und Abb. 2-63, S. 102) zeigt, stellt die reduktive Aminierung der 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde **302** (R = Br) und **303** (R = I) den abschließenden Kupplungsschritt zur Einführung des chiralen Aminbausteines **(*R*)-** *resp.* **(*S*)-288** dar.

2.8.4.1 Synthese der 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde (302, 303)

Die Synthese der benötigten Aldehyde **302** und **303** startet mit der Halogenierung des kommerziell verfügbaren 2,5-Dimethoxyphenylessigsäureethylesters (**299**). Hierbei kann auf die bereits bei der Synthese der Phenylethylamine ausgearbeiteten Synthesevorschriften zurückgegriffen werden (vgl. Abschn. 2.5.2, S. 63). Die regioselektive Bromierung von **299** in der 4-Position gelingt – wie schon bei der Reaktion von 2,5-Dimethoxyphenylethylamin (**211**) bzw. der Tfac-geschützten Form **212** – in Anlehnung an eine Variante von *GLENNON et al.*[208] durch Umsetzung mit Br_2 in Eisessig bei 15 °C in 93%iger Ausbeute (Abb. 2-80).



(i) 1. Br_2 (1.5 Äquiv.), Eisessig, 15 °C, 120 min. **(ii)** ICl/$AgCF_3CO_2$, Eisessig, RT, 10 min. **(iii)** 1. DIBAH (1.2 Äquiv.), Toluen, –80 °C, 2 h; 2. *i*-PrOH, –80 °C → RT.

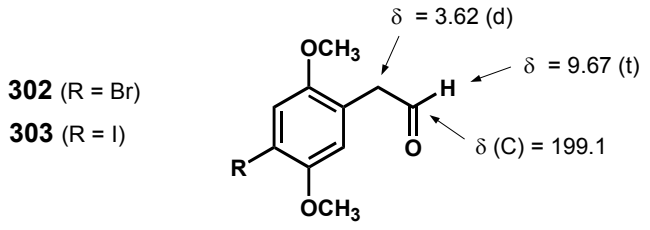
Abb. 2-80. Synthese der in 4-Position halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde **302** und **303**.

Nach Beendigung der Reaktion (GC-Kontrolle) kristallisiert der 4-Brom-2,5-dimethoxyphenylessigsäureethylester (**300**) durch Wasserzugabe bis zur ersten Trübung als perlmutt-glänzender Feststoff in hoher Reinheit (GC: > 99 %) aus und kann ohne weitere Reinigung in der anschließenden Reduktion eingesetzt werden.

Im Gegensatz zur Iodierung von 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (**34** in Abb. 2-25, S. 64) gelingt die Iodierung der 4-Position im 2,5-Dimethoxyphenylessigsäureethylester (**299**) mit dem System ICl/$AgCF_3CO_2$ *via* Trifluoracetylhypoiodit in sehr guter Ausbeute (→ **301**, 90 % d. Th.). Die Reaktionskontrolle mittels Gaschromatographie zeigt nach 10 min einen nahezu nebenreaktionsfreien und quantitativen Reaktionsumsatz (vgl. Abb. 2-80, S. 128).[261]

Im abschließenden Reaktionsschritt folgt die chemoselektive Reduktion der Carbonsäureester bis zur Stufe des Aldehyds (COOEt → CHO). Das Reagenz der Wahl für diese Transformation ist Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH). Werden äquimolare Mengen DIBAH bei −80 °C in einem unpolaren Lösemittel wie Toluen eingesetzt, so bleibt die Reduktion in vielen Fällen auf der Stufe des Aldehyds stehen.[399,400] Die Chemoselektivität beruht dabei auf der relativen Stabilität des primär gebildeten tetraedrischen Intermediats – speziell in unpolaren Lösemitteln und bei tiefer Temperatur – das erst bei der wäßrigen Aufarbeitung protolytisch über das Halbacetal in den Aldehyd überführt wird. In polaren Lösemitteln (*e.g.* THF, Et_2O) oder bei höheren Temperaturen tritt in Folge der Koordination eines Lösemittelmoleküls an das Aluminiumatom im tetraedrischen Intermediat Eliminierung ein. Der dabei freigesetzte Aldehyd ist ein stärkeres Elektrophil als der noch unverbrauchte Carbonsäurester und wird nun bevorzugt von nicht umgesetztem DIBAH zum Alkohol weiter reduziert (CHO → CH_2OH). Unter den in Abb. 2-80 (S. 128) aufgeführten Reaktionsbedingungen gelingt die partielle DIBAH-Reduktion der Carbonsäureester **300** und **301** zu den 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyden **302** und **303** in akzeptablen Ausbeuten (61 – 65 % d. Th.).[401,402] Die entsprechenden Phenylethylalkohole – als Nebenprodukte einer Folgereduktion der Aldehyde – wurden während der Reaktion nicht beobachtet.

Die 400 MHz-^{1}H-NMR-Spektren von **302** und **303** zeigen jeweils die für Aldehyde typische Formylprotonen-Resonanzen bei δ = 9.67 ppm (Abb. 2-81). Die Signale sind infolge der Kopplung mit den α-Methylen-Protonen in Tripletts aufgespalten mit Kopplungskonstanten von ^3J = 1.83 Hz für **302** und ^3J = 1.96 Hz für **303**. Die charakteristische ^{13}C-Resonanz des Carbonyl-Kohlenstoffs beider Aldehyde im Breitband-entkoppelten 100 MHz-^{13}C-Spektrum liegt jeweils bei δ = 199.1 ppm.

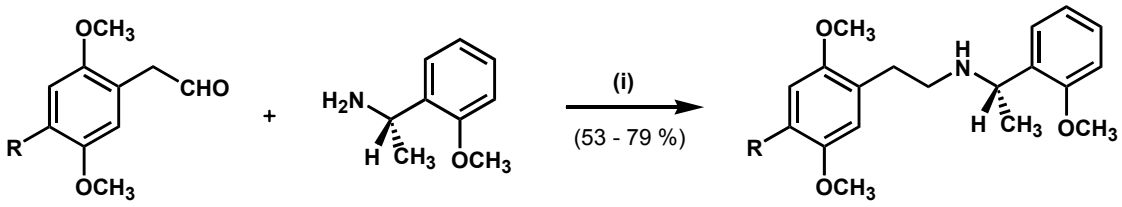


302 (R = Br)
303 (R = I)

Abb. 2-81. Charakteristische ^{1}H-Resonanzen (400 MHz, $CDCl_3$) und ^{13}C-Resonanzen (100 MHz, $CDCl_3$) der 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde **302** und **303**.

2.8.4.2 Kupplung der 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde 302 und 303 mit dem chiralen Aminbaustein (*R*)- *resp.* (*S*)-288

Die abschließende Kupplung des enantiomerenreinen Aminbausteins **(*R*)-** *resp.* **(*S*)-288** zu den entsprechenden chiralen [2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]-[1-(2-methoxyphenyl)ethyl]amin-Derivaten **304** und **305** erfolgt – in Anlehnung an die *reduktive Alkylierung* der achiralen Analoga (Abschn. 2.5.4, S. 82) – durch *reduktive Aminierung* der 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde **302** und **303** (Abb. 2-82).[214a] Die Reaktion des 4-Brom-Aldehyds **302** liefert mit der reduktiven Alkylierung vergleichbar gute Ausbeuten von 76 – 79 % d. Th. Die reduktive Aminierung des 4-Iod-Aldehyds **303** liefert dagegen die chiralen Phenylethylamin-Derivate **(*R*)-** und **(*S*)-305** in geringeren Ausbeuten (53 % *resp*. 56 % d. Th.).



302 (R = Br)
303 (R = I)

(*S*)-288

(*S*)-304 (R = Br)
(*S*)-305 (R = I)

(i) 1. MeOH, RT, 2 h; 2. $NaBH_4$ (4 Äquiv.), MeOH, RT, 30 min.

Abb. 2-82. Kupplung des chiralen Aminbausteins **(*S*)-288** mit den Aldehyden **302** und **303** zu den optisch aktiven 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylethylamin-Derivaten **(*S*)-304** und **(*S*)-305**, exemplarisch dargestellt für die (*S*)-Enantiomere.

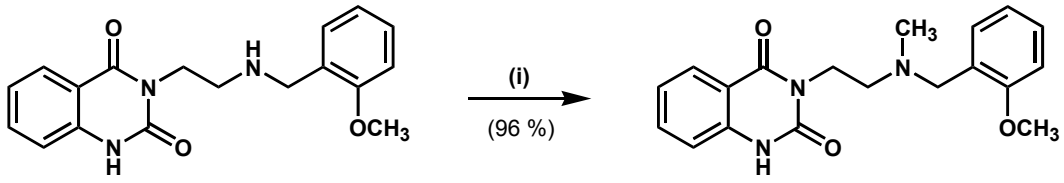
Im Gegensatz zu ihren achiralen Analoga **231** (R = Br) und **236** (R = I) lassen sich die vorliegenden chiralen Verbindungen **304** und **305** nicht als Hydrochlorid-Salze zur Kristallisation bringen. Durch Zugabe von wenig Et_2O und schnelles Anlegen eines Ölpumpen-Vakuums wurden die erhaltenen Öle in Trockenschäume überführt und unter Argon-Atmosphäre im Gefrierschrank gelagert. Bei Raumtemperatur zerfließen diese wieder zu den ursprünglichen Ölen.

Unter den milden Reaktionsbedingungen und mit Blick auf den Reaktionsmechanismus der reduktiven Aminierung, ist ähnlich der Synthese der chiralen Chinazolindion-Derivate **(*R*)-** *resp.* **(*S*)-298** (Abschn. 2.8.3, S. 127) ebenfalls nicht mit einer (Teil)Racemisierung zu rechnen, wodurch auch für die Reaktionsprodukte **304** und **305** hohe Enantiomerenreinheiten (*ee* > 99 %) angenommen werden dürfen. Die absolute Konfiguration der Enantiomere von **304** und **305** ist wiederum aus der bekannten absoluten Konfiguration des eingesetzten enantiomerenreinen Amins **(*R*)-** *resp.* **(*S*)-288** abzuleiten.

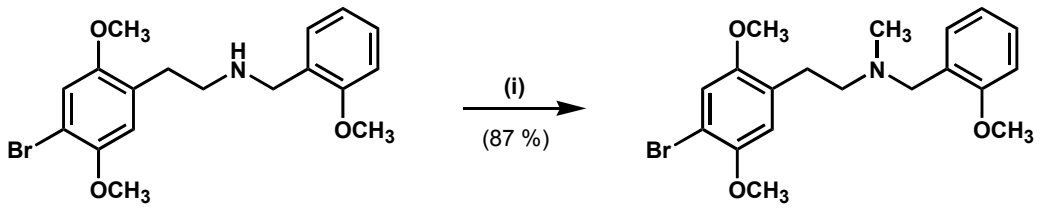
2.9 *N*-Methylierung der sekundären Amine 169 und 231

Durch die Einführung einer Methylgruppe in die sekundäre Aminfunktion der beiden als partielle 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten identifizierten Verbindungen aus der Substanzklasse der Chinazolindione (**169**) und Phenylethylamine (**231**), sollte die Art der Interaktion dieses potentiellen, unter physiologischen Bedingungen kationischen Wechselwirkungsareals näher untersucht werden. Insbesondere die Frage, ob das Wasserstoffatom am basischen Zentrum dieser neu entwickelten Substanzen ein notwendiges Kriterium für einen 5-HT_{2A}-Rezeptoragonismus ist, oder ob auch Verbindungen vom tertiären Amintyp – ähnlich LSD (**21**, vgl. Abb. 1-6, S. 12) und den *N*,*N*-dimethylierten Tryptamin-Derivaten (**9** – **13**, Abb. 1-3, S. 9) – in der Lage sind, einen agonistischen Effekt auszulösen, sollte aufgeklärt werden.

Die Einführung der *N*-Methylgruppe in **169** und **231** zu den tertiären Aminen **306** und **307** erfolgte nach der von *BORCH et al.*[403] entwickelten reduktiven Methylierung mit einem Überschuß wäßriger Formaldehyd-Lösung unter Zugabe von Natriumcyanoborhydrid ($NaBH_3CN$) als Hydridquelle (Abb. 2-83). Im Gegensatz zu der in der vorliegenden Arbeit erfolgreich eingesetzten reduktiven *N*-Benzylierung wird hier Acetonitril anstelle von Methanol als Lösemittel verwendet, um eine Halbacetalbildung des Formaldehyds, die zur Störung der initialen Iminbildung führen würde, zu vermeiden.[403] Bei der Zugabe von $NaBH_3CN$ zur Lösung aus sekundärem Amin und wäßriger Formaldehyd-Lösung (37 %, *m*/*m*) in Acetonitril setzt eine exotherme Reaktion ein, bei der bereits nach 15 min Reaktionszeit eine vollständige, nahezu nebenreaktionsfreie Umsetzung zu beobachten ist.



169 **306**



231 **307**

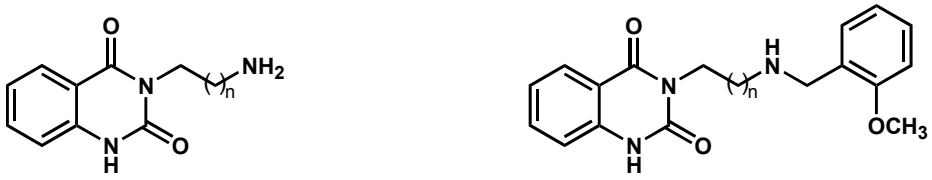
(i) Überschuß (12.5 Äquiv.) Formaldehyd-Lsg. (37 %, *m*/*m*), $NaBH_3CN$ (0.6 Äquiv.), Acetonitril, RT, 15 min.

Abb. 2-83. Reduktive *N*-Methylierung der sekundären Amine **169** und **231** zu den tertiären Aminen **306** und **307**.

Nach Aufarbeitung und flashchromatographischer Reinigung konnten die tertiären Amine **306** und **307** in 96 % *resp*. 87 % d. Th. isoliert werden. Ein großer Vorteil dieser reduktiven Methylierungsvariante ist neben den milden Reaktionsbedingungen, kurzen Reaktionszeiten und hohen Ausbeuten die Tatsache, daß eine Mehrfachmethylierung zu den entsprechenden quartären Ammonium-Verbindungen auszuschließen ist.

2.10 Verlängerung der Ethylamin-Seitenkette im Chinazolindion 169 zum 3-[3-(2-Methoxybenzyl)aminopropyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (312)

ELZ konnte zeigen, daß das höhere Homologe (**308**) des schwachen, partiellen Rezeptoragonisten **93** trotz höherer Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein nicht mehr in der Lage ist, einen nennenswerten agonistischen Effekt auszulösen (E_{max} = 4 % *vs*. 46 %, Abb. 2-84).[165] Am Beispiel des optimierten 5-HT_{2A}-Rezeptorpartialagonisten **169** und des um ein Kohlenstoffatom verlängerten Analogons **312** sollte untersucht werden, ob ein ähnliches Verhalten auch bei den neu entwickelten Partialagonisten vom sekundären Amintyp zu beobachten ist.

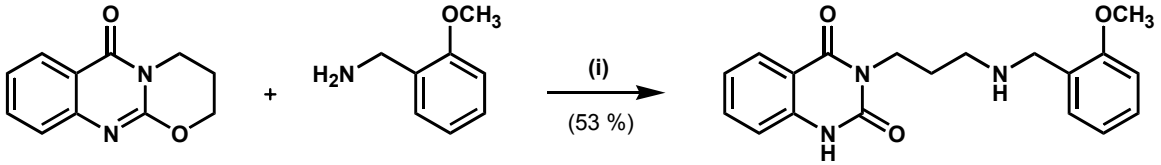


93 (n = 1) pK_P = 3.83 E_{max} = 46 %
308 (n = 2) pA_2 = 4.82 E_{max} = 4 %

169 (n = 1)
312 (n = 2)

Abb. 2-84. Der 5-HT_{2A}-Partialagonist **93**, die optimierte Struktur **169** sowie deren höheren Homologe **308** *resp*. **312**.

Die Synthese von 3-[3-(2-Methoxybenzyl)aminopropyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**312**) erfolgt analog der Darstellung des niederen Homologen **169** (vgl. Abb. 2-11, S. 45) durch nucleophile Ringöffnung des Tricyclus **311** mit einem Überschuß 2-Methoxybenzylamin (**148**) bei einer Reaktionstemperatur von 140 °C.



311 **148** **312**

(i) 1. Lösemittelfrei, 2-Methoxybenzylamin (10 Äquiv.), 140 °C, 4 h; 2. MeOH / Et_2O, RT.

Abb. 2-85. Synthese von **312** durch nucleophile Ringöffnung des Tricyclus **311** mit 2-Methoxybenzylamin (**148**).

Nach Abdampfen des überschüssigen 2-Methoxybenzylamins konnte das ölige Reaktionsprodukt **312** durch Ausrühren in wenig Methanol unter vorsichtiger Zugabe von Et_2O auskristallisiert werden. Die anschließende Reinigung des Rohproduktes gelingt durch einmaliges Umkristallisieren aus wasserfreiem Ethanol. Die Ausbeute an **312** liegt mit 53 % d. Th. deutlich unter der des niederen Homologen **169** (78 % d. Th).

Der als Edukt für die nucleophile Ringöffnung benötigte Tricyclus **311**[a)] ist analog zur Synthese des Schlüsselbausteins **95** (vgl. Abb. 2-5, S. 39) in 30 – 61%iger Ausbeute über vier Stufen zugänglich (Abb. 2-86).[173,174]

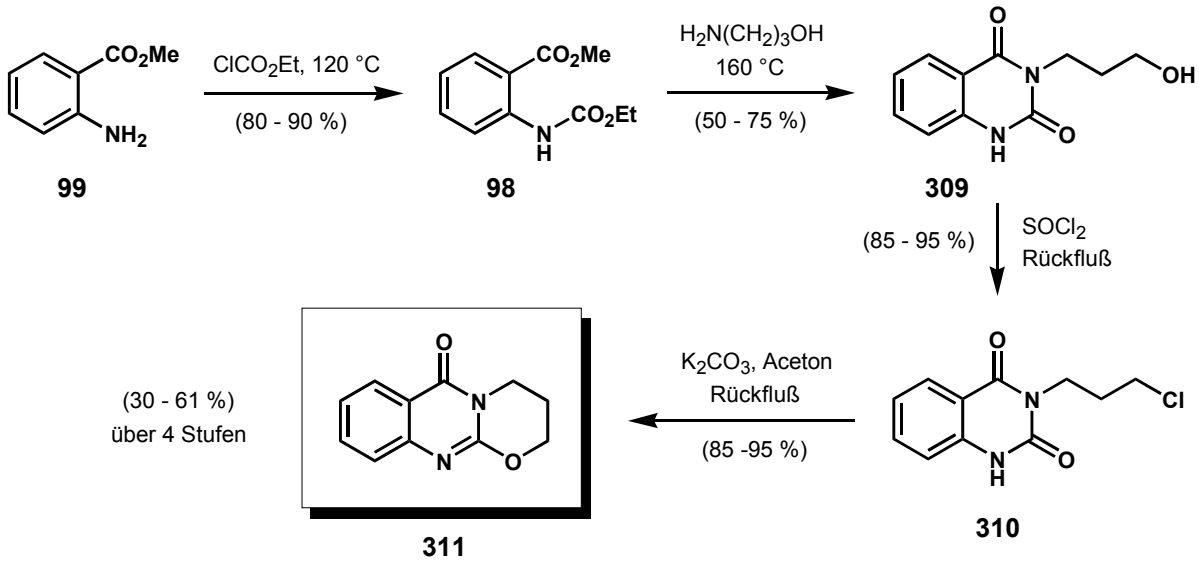


Abb. 2-86. Synthese des Tricyclus 3,4-Dihydro-6-oxo-2*H*,6*H*-[1,3]oxazino[2,3-*b*]chinazolin (**311**).

[a)] Verbindung **311** wurde freundlicherweise von Prof. Dr. S. Elz zur Verfügung gestellt.

3 Pharmakologischer Teil

3.1 Allgemeine Angaben und Definitionen der pharmakologischen Parameter

HABERMANN[404] hat *Pharmakologie* als eine „trickreiche Anwendung des Massenwirkungsgesetzes" charakterisiert. Insofern kann die Bestimmung der Bindungs- oder Affinitätskonstanten neuer Wirkstoffe für Neurotransmitter-Rezeptoren auch als physikalisch-chemisches Experiment angesehen werden, ähnlich der Ermittlung einer Säurekonstanten. Augenfälliger Unterschied zu derartigen Experimenten ist die Verwendung *in vitro* überlebender Organe oder Zellverbände als wesentlicher Bestandteil der Messapparatur. Dies erfordert hinsichtlich der Interpretation der Versuchsergebnisse eine besonders sorgfältige Berücksichtigung der biologischen Variabilität von Individuen und individuellen Organpräparationen und damit eine intensive Betrachtung statistischer Aspekte.

Konzentrationsangaben für Wirkstoffe sind auf Stoffmengen bezogen (mol · L^{-1}). Die Angabe von Gleichgewichtskonstanten (Wirkstoff-Rezeptor-Dissoziationskonstanten) und Stoffmengenkonzentrationen erfolgt zum Teil in logarithmischer Form (*e.g.* pK = $-\log_{10} K$ oder $-\log_{10} c$(5-HT) = 7 für c(5-HT) = 100 nmol · L^{-1}). In Anlehnung an Empfehlungen der IUPHAR[405] werden Referenzsubstanzen und neu dargestellte Wirkstoffe mit den in Tab. 3-1 erläuterten pharmakologischen Parametern charakterisiert.

Tab. 3-1. Definitionen der pharmakologischen Parameter nach Empfehlungen der IUPHAR [Lit. 405]

Agonisten, Partielle Agonisten	
$\boldsymbol{EC_{50}}$ $\mathbf{pEC_{50} = -\log_{10} EC_{50}}$	Stoffmengenkonzentration des Agonisten, die 50 % des maximal möglichen Effektes (Kraftzunahme, -abnahme, Längenänderung, Frequenzänderung o.ä.) verursacht. EC_{50} ist nur für partielle Agonisten ein ungefähres Maß für die Agonist-Rezeptor-Dissoziationskonstante K_A. Durch das Phänomen der Rezeptorreserve[406] unterscheidet sich bei vollen Agonisten K_A und EC_{50} häufig beträchtlich ($K_A > EC_{50}$).
$\boldsymbol{E_{max}}$	Maximal beobachteter Effekt eines (partiellen) Agonisten A, ausgedrückt in Prozent des maximal beobachteten Effektes eines vollen Referenzagonisten A_{Ref} am selben (oder gleichen) Präparat.
α **intrinsische Aktivität**	Maximal beobachteter Effekt eines (partiellen) Agonisten A, ausgedrückt in Relation zum maximal beobachteten Effekt eines vollen Referenzagonisten A_{Ref} am selben (oder gleichen) Präparat. Wird auch als *intrinsische Aktivität* bezeichnet. $\alpha = E_{max}(A) / E_{max}(A_{Ref})$

Tab. 3-1. Definitionen der pharmakologischen Parameter (Fortsetzung)

Rel. Pot. ***Relative Potenz***	Verhältnis der Konzentrationen von (partiellem) Agonist A und Referenzagonist A_{Ref}, die jeweils 50 % des für beide Wirkstoffe maximal möglichen Effektes erzeugen ($10^{\Delta pEC_{50}}$). $Rel.\ Pot.\ (A) = EC_{50}(A_{Ref}) / EC_{50}(A)$
Partielle Agonisten	
K_P $pK_P = -\log_{10} K_P$	Scheinbare Dissoziationskonstante des Komplexes aus partiellem Agonist P und Rezeptor.
Antagonisten (kompetitive und nichtkompetitive)	
r (früher *CR*) ***concentration ratio***	Verhältnis der Agonist-Konzentrationen $c(A)^*$ in *Anwesenheit* und $c(A)$ in *Abwesenheit* des Antagonisten B, die zur Erzielung des jeweiligen halbmaximalen Effektes notwendig sind [$EC_{50}(A)^*$ *resp.* $EC_{50}(A)$]. $r = EC_{50}(A)^* / EC_{50}(A)$
„Apparent" pA_2	Scheinbare Dissoziationskonstante des Antagonist-Rezeptor-Komplexes, ermittelt bei *einer* Konzentration des Antagonisten B, gemäß der Gleichung: $pA_2 = -\log_{10} c(B) + \log_{10}(r - 1) \quad \text{mit} \quad r = 10^{\Delta pEC_{50}}$
„Full" pA_2	Liegen für einen Antagonisten B experimentelle Daten über einen größeren Konzentrationsbereich vor (idealerweise ≥ 2 Zehnerpotenzen), so kann aus der graphischen Darstellung $\log(r - 1)$ gegen $-\log c(B)$ der pA_2-Wert (Nullstelle der Ausgleichsgeraden des *Schild*-Plots) als Maß für die Rezeptoraffinität entnommen werden.[407] Ist die Steigung *m* der Ausgleichgeraden nur zufällig von Eins verschieden, so wird *m* = 1 als Steigung festgelegt (kompetitiver Antagonismus).
pD'_2	Dient zur Charakterisierung von Antagonisten, die eine konzentrationsabhängige Depression der Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Referenzagonisten A verursachen (nichtkompetitiver Antagonismus, *insurmountable antagonism*). Die Berechnung erfolgt anhand der Maximaleffekte in *Abwesenheit* ($E_{max}(A) = 100$ %) und in *Anwesenheit* ($E_{max}(A)^*$) des Antagonisten B.[408] $pD'_2 = -\log_{10} c(B) + \log_{10}[E_{max}(A) / E_{max}(A)^* - 1]$

3.2 Funktionelle *in vitro*-Testmodelle

3.2.1 5-HT_{2A}-Rezeptor-Standardtestmodell: Isolierte Rattenschwanzarterie

Als Standardtestsystem zur pharmakologischen Charakterisierung der in dieser Arbeit entwickelten Liganden des 5-HT_{2A}-Rezeptors (vgl. Kap. 2, S. 33 – 133) diente das funktionelle *in vitro*-Testmodell der isolierten Rattenschwanzarterie. Das Organsegment, das 5-HT_{2A}-Rezeptoren in hoher Dichte aufweist, reagiert dabei auf Serotonin (5-HT) bzw. einen 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten mit einer optisch nicht wahrnehmbaren Kontraktion. Diese Kraft steigt abhängig von der zugegebenen Agonisten-Konzentration und erreicht schließlich einen Maximalwert, der auch bei weiterer Zugabe des Agonisten nicht weiter ansteigt ($\rightarrow \alpha$, E_{max}). Der Maximaleffekt des endogenen Rezeptoragonisten Serotonin wird willkürlich gleich 100 % gesetzt.

3.2.1.1 5-HT_{2A}-Agonismus-Experiment

Zur Bestimmung der **5-HT_{2A}-agonistischen** Aktivität der neu synthetisierten Verbindungen werden zylindrische Organsegmente von 3 – 4 mm Länge in Organbäder von 20 mL Fassungsvermögen eingehängt, die mit einer modifizierten *Krebs-Henseleit*-Lösung gefüllt sind. Die Lösung wird kontinuierlich mit O_2/CO_2 (95/5, V/V) begast und auf eine konstante Temperatur von 37 °C erwärmt. Nach Vorspannung und Vorstimulation der Präparate werden die Organbäder zunächst mit steigenden Konzentrationen von Serotonin versetzt. Bei dieser kumulativen Technik[408a] wird die isometrische Kraftentwicklung (Kontraktion) in Abhängigkeit von der Zeit gemessen, bis der Maximaleffekt erreicht ist (siehe Abb. 3-1).

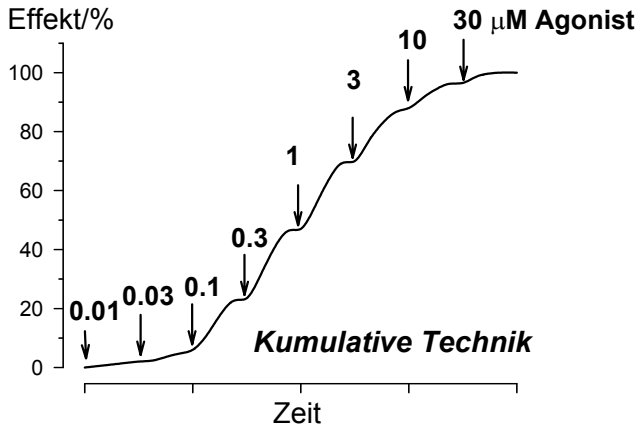


Abb. 3-1. Aufnahme der Zeit-Effekt-Kurve von Serotonin an der isolierten Rattenschwanzarterie in kumulativer Technik: Gemessen wird die Kraftentwicklung (isometrisch, d.h., ohne merkliche Längenänderung des Organs) in Abhängigkeit von der Zeit. Der Agonist (hier 5-HT) wird in steigenden Konzentrationen in das Organbad gegeben (0.01 – 30 $\mu mol \cdot L^{-1}$, Markierung durch Pfeile). Es wird stets abgewartet bis das jeweilige Plateau erreicht ist, erst dann erfolgt die Zugabe der nächst höheren Konzentration. Bei 5-HT als Agonist wird das Plateau nach *ca*. 2 – 5 min erreicht (schnelle Kinetik), bei einigen der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten partiellen Agonisten wurde erheblich mehr Zeit benötigt (langsame Kinetik).

Die in Abb. 3-1 dargestellte Originalregistrierung wird in eine semilogarithmische Konzentrations-Effekt-Kurve überführt (ohne Abbildung). Die Kraft, mit der sich ein Organsegment bei Agonistenzugabe kontrahiert, wird in Prozent der an diesem Organ beobachteten maximalen Kraftzunahme angegeben. Jeder Punkt entspricht der nach Agonistenzugabe beobachteten Kraftzunahme (Plateau) gegenüber der basalen Kraft, die vor Erstellen der Konzentrations-Effekt-Kurve an dem selben Segment gemessen wurde. Nach der Aufnahme der ersten Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Referenzagonisten Serotonin („interner Standard", Referenz-Kurve) folgt eine Spülung des Organbades (10 – 15 min) und eine kurze Ruhephase (10 min). Nach einer weiteren kurzen Spülung (2 – 3 min) werden eine zweite und eine dritte kumulative Kurve des (partiellen) Prüfagonisten erstellt. Die Aufnahme der dritten Kurve erfolgt in Gegenwart geeigneter Konzentrationen des selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin. Über das Verhältnis der Agonist-Konzentration c(A)* in Anwesenheit und c(A) in Abwesenheit von Ketanserin, die zur Erzielung des jeweiligen halbmaximalen Effektes notwendig sind, und der Auftragung der Ergebnisse im *Schild*-Plot[407] ergibt sich eine Regressionsgerade der Steigung Eins, deren Nullstelle den Wert des Affinitätsparameters pA_2 für Ketanserin angibt. Eine aus diesem Experiment ermittelte Rezeptor-Ligand-Dissoziationskonstante für Ketanserin im nanomolaren Konzentrationsbereich (0,3 – 1.0 nmol $\cdot$ L^{-1}) liefert schließlich den Beweis für einen 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelten Effekt des untersuchten (partiellen) Prüfagonisten.

Wenigstens ein Organ wurde über die gesamte Versuchsdauer nur mit 5-HT behandelt (erste Kurve als Referenzkurve, zweite Kurve als Kontrollkurve), um zeitabhängige Änderungen hinsichtlich der Sensitivität der Organe im Laufe des Experiments zu registrieren, insbesondere bei langsam äquilibrierenden Substanzen (*e.g.* Phenylethylamin-Derivate), bei denen die Aufnahme der Konzentrations-Wirkungs-Kurve mehr als 60 min beträgt. Die gemittelte Linksverschiebung (Sensibilisierung des Organsegments) bzw. Rechtsverschiebung (Desensibilisierung) der 5-HT-Kontrollkurve wird anschließend bei der Bestimmung der pEC_{50}-Werte der Prüfagonisten berücksichtigt. Im Mittel wurde während der Agonisten-Experimente der Verbindungen vom Phenylalkylamin-Typ eine zeitabhängige Sensibilisierung der Organsegmente gegenüber Agonisten beobachtet (Linksverschiebung der 5-HT-Kontroll-Kurve um *ca*. 0.2 logarithmische Einheiten). Bei Experimenten mit Chinazolindion- und Indolylethylamin-Derivaten, die nur eine kurze Äquilibrierungsphase benötigen (schnelle Kinetik), spielten die oben erwähnten Phänomene keine Rolle.

Alle Experimente werden in ständiger Gegenwart des Uptakeblockers Cocain (6 μmol $\cdot$ L^{-1}) und des α_1-Adrenozeptorantagonisten Prazosin (30 nmol $\cdot$ L^{-1}) durchgeführt. Dabei verhindert Cocain die Aufnahme von Aminen in das Neuronalgewebe der Arterie (relativer Agonistenmangel am Rezeptor), und Prazosin blockiert kontraktile Effekte am Gefäß, die bei der Freisetzung von Katecholaminen aus dem Neuronalgewebe auftreten würden.

Zur Charakterisierung der untersuchten Agonisten wird aus mehreren Konzentrations-Wirkungs-Kurven (zweite Kurven) die für den halbmaximalen Effekt verantwortliche Konzentration EC_{50} bzw. deren negativer dekadischer Logarithmus pEC_{50} bestimmt (vgl. Tab. 3-1, S. 137). Die pEC_{50}-Werte werden angegeben als Mittelwerte ± Standardfehler des Mittelwertes (*SEM*, *standard error of the mean*) und sind bezüglich der registrierten Sensitivitätsveränderung der Organsegmente korrigiert. Die relative agonistische Aktivität (relative Potenz, *Rel. Pot.*) ergibt sich aus dem Quotienten der EC_{50}-Werte des Prüfagonisten (zweite Kurve) und des Referenzagonisten Serotonin (erste Kurve), bzw. aus der Rechts- oder Linksverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve des Prüfagonisten gegenüber der Referenzkurve für 5-HT (ΔpEC_{50}):

$$\textit{Rel. Pot.}\ (\mathrm{A}) = EC_{50}(\text{5-HT}) / EC_{50}(\mathrm{A}) \ \equiv\ 10^{\Delta pEC_{50}}$$

3.2.1.2 5-HT_{2A}-Antagonismus-Experiment

Zur Bestimmung der **5-HT_{2A}-antagonistischen** Aktivität von Verbindungen *ohne* intrinsische Aktivität (stiller Antagonist, $E_{max} = 0$) wird analog zum Agonisten-Experiment (Abschn. 3.2.1.1) zunächst eine kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurve für Serotonin (0.01 – 30 $\mu mol \cdot L^{-1}$) aufgenommen. Nach Spülung des Organbades werden weitere kumulative Kurven für 5-HT in Gegenwart verschiedener Konzentrationen des Prüfantagonisten im Abstand von *ca*. 60 min erstellt. Die Inkubationszeit der Antagonisten liegt in der Regel bei 30 min, sie kann jedoch in Einzelfällen – bei lang äquilibrierenden Verbindungen – auch mehr als 120 min betragen. Die Spülzeit zwischen den Aufnahmen der einzelnen Kurven beträgt mindesten 15 min. Alle Antagonisten-Experimente werden ebenfalls in Gegenwart des Uptakeblockers Cocain (6 $\mu mol \cdot L^{-1}$) und des α_1-Antagonisten Prazosin (300 $nmol \cdot L^{-1}$) durchgeführt. Als Maß für die Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor wird die scheinbare Antagonist-Dissoziations-Konstante ausgedrückt als pA_2-Wert angegeben. Die pA_2-Werte werden nach folgender Gleichung berechnet (vgl. Tab. 3-1, S. 137):

$$pA_2 = -\log_{10} c(\mathrm{B}) + \log_{10}(r - 1) \quad \text{mit} \ \ r = 10^{\Delta pEC_{50}}$$

3.2.2 Weitere 5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodelle

Für das Chinazolindion-Derivat **169** und das Phenylethylamin **231** wurden die an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie erhaltenen pharmakologischen Ergebnisse zusätzlich durch *in vitro*-Untersuchungen an der Rattenaorta und Rattenjugularvene überprüft. Ähnlich wie beim Standardmodell der isolierten Rattenschwanzarterie wird auch beim Rattenaorta- sowie beim Jugularvenen-Testmodell eine isometrische Kraftzunahme (Kontraktion) in Abhängigkeit der zugegebenen Konzentration eines Agonisten in kumulativer Technik gemessen. Experimentelle Details sind der in Tab. 3-2 (S. 142) angegebenen Literatur zu entnehmen.

3.2.3 Testmodelle weiterer Neurotransmitter-Rezeptoren

Einige ausgewählte Wirkstoffe, die innerhalb ihrer Substanzklasse eine hohe 5-HT_{2A}-agonistische Aktivität aufweisen, wie das Chinazolindion **169**, das 2,5-Dimethoxyphenylethylamin **231** sowie das (Tetrahydrobenzodifuranyl)ethylamin **271**, wurden zudem an funktionellen *in vitro*-Testmodellen weiterer 5-HT-Rezeptoren und anderer Neurotransmitter-Rezeptoren hinsichtlich ihrer Rezeptorselektivität untersucht. Innerhalb der 5-HT-Rezeptorfamilie standen dabei Testmodelle für 5-HT_{1B}- (Meerschweinchen, Arteria iliaca), 5-HT_3- (Meerschweinchenileum) und 5-HT_4-Rezeptoren (Rattenösophagus) zur Verfügung. Desweiteren wurden Untersuchungen an Muskarin-M_3-Rezeptoren (Meerschweinchenileum), Histamin-H_1- (Meerschweinchenileum), Histamin-H_2- (Meerschweinchen, rechter Vorhof) und Histamin-H_3- (Meerschweinchenileum) sowie an α_{1D}- (Rattenaorta) und β_1-Adrenozeptoren (Meerschweinchen, rechter Vorhof) durchgeführt. Eine Übersicht aller verwendeten funktionellen *in vitro*-Testmodelle gibt Tab. 3-2.

Tab. 3-2. Übersicht der verwendeten funktionellen *in vitro*-Testmodelle

Rezeptor	***Spezies***	***Organ***	***gemessener Effekt***	***Lit.***
5-HT_{2A}	Ratte	Schwanzarterie	Kontraktion (Kraft, isometrisch)	[410]
	Ratte	Jugularvene	Kontraktion (Kraft, isometrisch)	[59]
	Ratte	Thorakale Aorta	Kontraktion (Kraft, isometrisch)	[a)]
5-HT_{1B}	Meerschweinchen	Arteria iliaca	Kontraktion (Kraft, isometrisch)	[410]
5-HT_3	Meerschweinchen	Ileum	Kontraktion (Kraft, isometrisch)	[409]
5-HT_4	Ratte	Ösophagus	Relaxation (Kraft, isometrisch)	[409]
M_3	Meerschweinchen	Ileum	Kontraktion (Weg, isotonisch)	[410]
H_1	Meerschweinchen	Ileum	Kontraktion (Weg, isotonisch)	[410]
H_2	Meerschweinchen	Rechter Vorhof	Frequenzzunahme (isometrisch)	[410]
H_3	Meerschweinchen	Ileum	Relaxation (Kraft, isometrisch)	[410]
α_{1D}	Ratte	Thorakale Aorta	Kontraktion (Kraft, isometrisch)	[410]
β_1	Meerschweinchen	Rechter Vorhof	Frequenzzunahme (isometrisch)	[410]

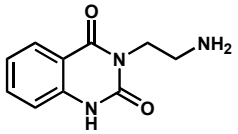
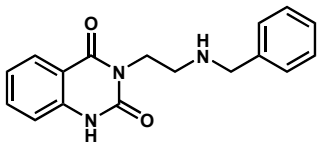
[a)] adaptiert an das *in vitro*-Testmodell der Rattenschwanzarterie

3.3 Pharmakologische Ergebnisse und Diskussion der Struktur-Wirkungsbeziehungen

3.3.1 Pharmakologische Charakterisierung der Leitstrukturen 93 und 94

Das vom selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin abgeleitete 3-(2-Aminoethyl)-2,4-(1*H*,3*H*)chinazolindion **93** und sein *N*-Benzyl-Analogon **94** dienten in der vorliegenden Arbeit als Leitstrukturen für die Entwicklung neuartiger 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten in der Substanzklasse der Chinazolindione. Im funktionellen *in vitro*-Testmodell der Rattenschwanzarterie (vgl. Abschn. 3.2.1, S. 139) zeichnen sich beide Verbindungen durch einen deutlichen Partialagonismus an vaskulären 5-HT_{2A}-Rezeptoren aus (E_{max} = 46 % *resp*. 33 %). Die Bindungsaffinität für das *N*-benzylierte Derivat **94** liegt dabei eine log-Einheit höher als für das unsubstituierte primäre Amin **93** (pK_P = 4.97 *resp*. 3.83).[165,166] Bei den Chinazolindionen **93** und **94** handelt es sich um schwach wirksame 5-HT_{2A}-Rezeptorpartialagonisten, die im Vergleich zum Referenzagonisten Serotonin (pEC_{50} = 7.00) eine mehr als 650fach *resp*. 140fach geringere agonistische Aktivität aufweisen (*Rel. Pot*. = 0.15 *resp*. 0.7 bezogen auf *Rel. Pot*.$_{(5\text{-HT})}$ = 100). Eine Übersicht der pharmakologischen Parameter von **93** und **94** gibt Tab. 3-3.

Tab. 3-3. Partieller 5-HT_{2A}-Rezeptoragonismus der Leitverbindungen **93** und **94** gemessen an Rezeptoren der Rattenschwanzarterie [Lit. 165, 166]

Verb.		***pEC_{50}*** ± *SEM*	***Rel. Pot.***	***E_{max}*** ± *SEM*	***pK_P*** ± *SEM*	***N***
93		4.18 ± 0.09	0.15	46 ± 4	3.83 ± 0.11	10
94		4.84 ± 0.06	0.70	33 ± 3	4.97 ± 0.04	12
5-HT	(Referenzagonist)	**7.00**	**100**	**100**	–	> 100

Die kontraktilen Effekte der Partialagonisten **93** und **94** konnten von *ELZ* und *PERTZ*[165,166] durch die folgenden drei Kriterien eindeutig als 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelt charakterisiert werden: 1) Die kontraktilen Effekte an der Rattenschwanzarterie wurden in Gegenwart des α_1-Adrenozeptorblockers Prazosin (30 nmol $\cdot$ L^{-1}) untersucht, wodurch ein Effekt infolge der Freisetzung von Katecholaminen aus dem Organsegment durch derart hohe Wirkstoff-Konzentration auszuschließen ist. 2) Die Konzentrations-Effekt-Kurven lassen sich durch *niedrige* Konzentrationen des selektiven 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin, die noch keine α_1-Adrenozeptorblockade verursachen, nach rechts ver-

schieben. 3) Aus der gemessenen Rechtsverschiebung der Konzentrations-Effekt-Kurven von **93** und **94** in Gegenwart von Ketanserin ergibt sich eine subnanomolare Rezeptoraffinität von Ketanserin (pA_2 = 9.53 *resp*. 9.42). Die Konzentrations-Effekt-Kurven der Leitstrukturen **93** und **94**, jeweils in Abwesenheit (▼) und in Anwesenheit (▽) des 5-HT_{2A}-Antagonisten Ketanserin (3 nmol · L^{-1}), sind in Abb. 3-2 und Abb. 3-3 dargestellt.

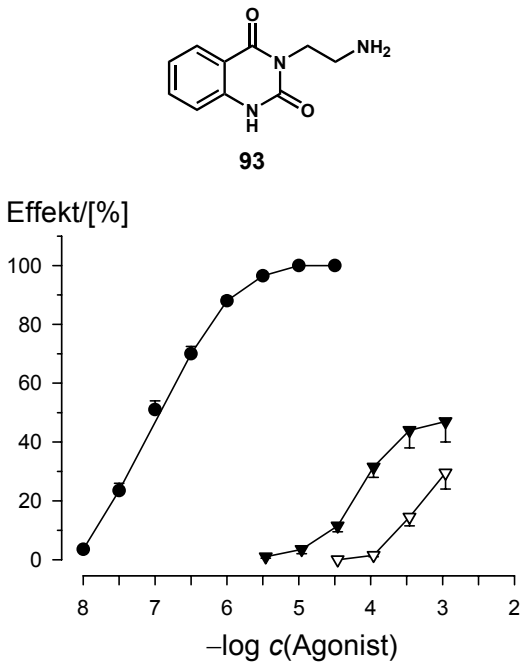


Abb. 3-2. Konzentrations-Effekt-Kurve von 5-HT (●) sowie von **93** an Segmenten der Rattenschwanzarterie in Abwesenheit (▼) und in Anwesenheit von 3 nmol/L Ketanserin (▽).

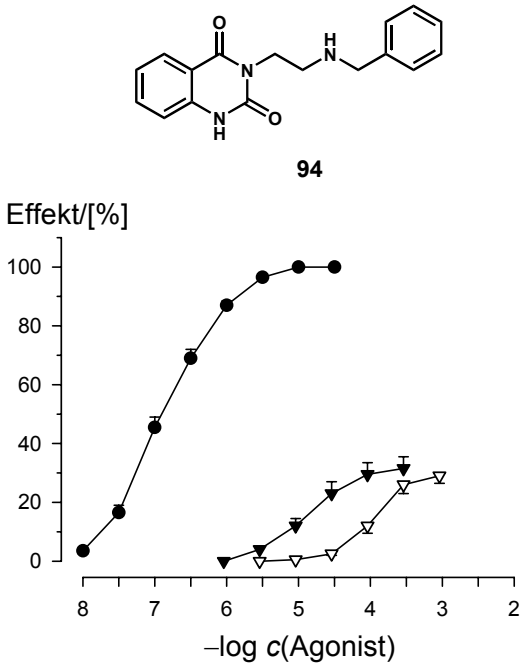


Abb. 3-3. Konzentrations-Effekt-Kurve von 5-HT (●) sowie von **94** an Segmenten der Rattenschwanzarterie in Abwesenheit (▼) und in Anwesenheit von 3 nmol/L Ketanserin (▽).

3.3.2 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate

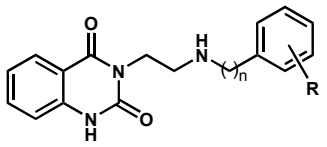
3.3.2.1 Homologe der Leitstruktur 94:

Kettenverlängerung zwischen Aminfunktion und aromatischem π-System

Aufgrund der höheren 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindungsaffinität von **94** im Vergleich zum unsubstituierten primären Amin **93** schien die *N*-Benzyl-Partialstruktur ein vielversprechendes Variationsareal für die Optimierung dieser Leitstrukturen darzustellen. Grundlegende Erkenntnisse über die Struktur-Wirkungsbeziehungen dieser neuartigen Partialagonisten aus der Substanzklasse der Chinazolindione sollten zunächst durch die Verlängerung der Alkylkette zwischen der sekundären Aminfunktion und dem aromatischen π-Elektronensystem gewonnen werden. Die Ergebnisse in Tab. 3-4 (S. 145) zeigen, daß eine derartige Kettenverlängerung zwar eine Affinitätssteigerung zur Folge hat, allerdings mit einem kompletten Verlust der partiell agonistischen Wirkung dieser Verbindungen einher-

geht. Schon das nächst höhere Homologe **110** zeigt im funktionellen Standardtestmodell der isolierten Rattenschwanzarterie nur noch einen Maximaleffekt von < 3 % im Vergleich zum Referenzagonisten 5-HT (vgl. Tab. 3-4). Bei den höheren Homologen **111** – **113** handelt es sich um reine Antagonisten *ohne* intrinsische Aktivität (E_{max} = 0, stiller Antagonist, *silent antagonist*) an vaskulären 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Ratte. Das *N*-Phenylbutyl-Derivat **112**, besitzt mit pA_2 = 6.88 die höchste Affinität an der 5-HT_{2A}-Rezeptorbindungsstelle. Das Einführen einer weiteren Methyleneinheit in den Alkylspacer (→ **113**) bewirkt dagegen einen Affinitätsverlust um eine halbe logaritmische Einheit (pA_2 = 6.31).

Tab. 3-4. Auswirkung einer Alkylkettenverlängerung im Benzylteil der Leitstruktur **94** auf die pharmakologische Wirkung an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie



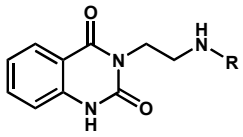
Verb.	*n*	*R*	E_{max} ± *SEM*	pK_P ± *SEM*	pA_2 ± *SEM*	*N*
94	1	H	33 ± 3	4.97 ± 0.04	–	12
110	2	H	< 3	–	5.32 ± 0.06	4
115	2	4-Cl	0	–	5.99 ± 0.07	5
117	2	2-OCH_3	0	–	5.52 ± 0.05	5
111	3	H	0	–	6.30 ± 0.04	8
112	4	H	0	–	6.88 ± 0.09	11
113	5	H	0	–	6.31 ± 0.06	6

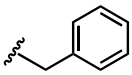
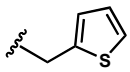
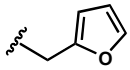
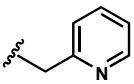
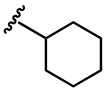
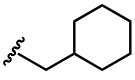
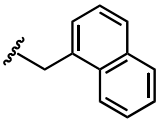
Diese ersten Ergebnisse lassen die Schlußfolgerung zu, daß neben der primären Aminstruktur **93** nur das *N*-Benzyl-Analogon **94** in der Lage ist, einen deutlichen Partialagonismus an 5-HT_{2A}-Rezeptoren auszulösen. Desweiteren bewirkt eine Verlängerung der Alkylkette zwischen Aminfunktion und aromatischem π-Elektronensystem eine Affinitätszunahme bis zu zwei Zehnerpotenzen (**112**, pA_2 = 6.88) bei gleichzeitigem Übergang des beobachteten partiellen Agonismus in einen stillen Antagonismus. Demnach ist ein C_1-Alkylspacer zwischen Phenylring und basischem Zentrum der Leitstruktur **94** von entscheidender Bedeutung für die partiell agonistische Aktivität dieser Verbindung.

3.3.2.2 Substitution des Phenylringes der Leitstruktur 94 durch aromatische, heteroaromatische und alicyclische Ringsysteme

Nachdem der Abstand von einer Methylengruppe (C_1-Spacer) zwischen Phenylring und basischem Zentrum als essentiell für eine 5-HT_{2A}-agonistische Wirkung erkannt wurde, erschien es interessant, wie sich ein Austausch des benzoiden aromatischen Systems gegen andere aromatische, heteroaromatische sowie alicyclische Ringsysteme auf die Affinität und insbesondere auf die Wirkqualität dieser Verbindungen an 5-HT_{2A}-Rezeptoren auswirkt. Die erzielten Ergebnisse sind in Tab. 3-5 zusammengefaßt.

Tab. 3-5. Austausch des Phenylringes in **94** durch aromatische, heteroaromatische sowie alicyclische Ringsysteme: Auswirkung auf die Affinität und Wirkqualität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie



Verb.	*R*	E_{max} ± *SEM*	pK_P ± *SEM*	pA_2 ± *SEM*	*N*
94		33 ± 3	4.97 ± 0.04	–	12
181		22 ± 2	5.47 ± 0.03	–	8
182		4 ± 1	4.40 ± 0.06	–	9
180		0	–	3.79 ± 0.02	7
185		0	–	4.50 ± 0.06	6
186		0	–	4.51 ± 0.08	4
188		0	–	6.67 ± 0.06	17

Wie aus Tab. 3-5 ersichtlich, zeigt lediglich das 2-Thienyl-Derivat **181** eine mit der Leitstruktur **94** vergleichbare, partiell agonistische Wirkung an 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Der gemessene kontraktile Effekt von **181** liegt mit einem Wert von E_{max} = 22 % des Maximaleffektes von 5-HT nur ca. 10 % unter dem beobachteten Wert für **94**. Die Rezeptoraffinität ist dabei leicht erhöht und liegt bei einem pK_P-Wert von 5.47 *vs*. 4.97 für **94**. Beim Ersatz des Schwefelatoms in **181** gegen ein elektro-

negativeres Sauerstoffatom (→ **182**) wird ein deutlicher Abfall sowohl des partiell agonistischen Effektes (E_{max} = 4 % *vs*. 22 %) als auch der 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität (pK_P = 4.40 *vs*. 5.47) beobachtet. Beim 2-Pyridinyl-Derivat **180** wird *kein* partiell agonistischer Effekt mehr beobachtet (E_{max} = 0) und auch die gemessene Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor geht stark zurück (pA_2 = 3.79), so daß hier ein wenig affiner, stiller Antagonist vorliegt. Auch bei den Verbindungen **185** – **188** handelt es sich um stille 5-HT_{2A}-Antagonisten *ohne* intrinsische Aktivität. Das 1-Naphthyl-Derivat **188** zeigt unter den in Tab. 3-5 aufgeführten, antagonistisch wirkenden Verbindungen mit pA_2 = 6.67 die höchste Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein.

Mit Hilfe der pharmakologischen Ergebnisse aus Tab. 3-5 (S. 146) lassen sich bis zu diesem Zeitpunkt die folgenden Struktur-Wirkungsbeziehungen für *N*-substituierte 3-(2-Aminoethyl)-2,4-(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate erkennen:

1. Die Substitution des Phenylringes der Leitstruktur **94** durch elektronenreiche Heterocyclen wie Thiophen (→ **181**) oder Furan (→ **182**) geht mit einer Abnahme der partiell agonistischen Wirkung dieser Verbindungen einher. Die beobachtete Abnahme des kontraktilen Effektes ist beim 2-Furanyl-Derivat **182** erheblich stärker ausgeprägt als beim 2-Thienyl-Analogon **181**.

2. Der Ersatz des Phenylringes durch einen π-Elektronen-defizienten Heteroaromaten wie Pyridin (→ **180**) hat zum einen den kompletten Verlust der agonistischen Wirkung und zum anderen einen deutlichen Affinitätsverlust von *ca*. einer log-Einheit zur Folge.

3. Beim Austausch des 6-π-Elektronensystems gegen das sterisch anspruchsvollere 10-π-Elektronensystem Naphthalin (→ **188**) wird ein Anstieg der 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität um 1.5 log-Einheiten bei gleichzeitigem Wechsel des partiellen Agonismus zum stillen Antagonismus beobachtet.

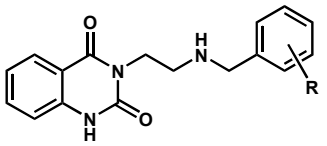
4. Der Verlust der Aromatizität im Benzylteil von **94** bewirkt ebenfalls einen Wechsel vom Partialagonismus zum stillen Antagonismus (→ **186**).

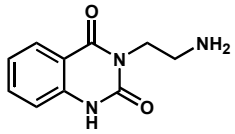
3.3.2.3 Einführung diverser Substituenten im Benzylteil von 94 und systematische Variation des aromatischen Substitutionsmusters

Nach den bis dahin vorliegenden pharmakologischen Ergebnissen erschien die *N*-Benzyl-Partialstruktur der Leitverbindung **94** das bevorzugte Strukturelement zu sein, daß einerseits in der Lage ist, die 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität des primären Amins **93** maßgeblich zu erhöhen und andererseits die partiell agonistische Wirkung in ähnlicher Größenordnung beizubehalten. Mit dem Ziel, zu affineren Derivaten mit höherer intrinsischer Aktivität zu gelangen, erfolgte nun die Einführung diverser Substituenten im Benzylteil der Leitstruktur **94** und die systematische Variation des aromatischen

Substitutionsmusters. Die pharmakologischen Ergebnisse sind in Tab. 3-6 zusammengefaßt. Die Einführung elektronenziehender Substituenten wie Fluor (→ **156**) oder Chlor (→ **159**) in *para*-Position bewirkt einen kompletten Verlust der agonistischen Wirkung dieser Verbindungen und zudem einen Affinitätsverlust von *ca*. 0.5 log-Einheiten im Vergleich zum unsubstituierten *N*-Benzyl-Derivat **94**. Einen ähnlich drastischen Rückgang der kontraktilen Effekte wird auch für das *para*-Brom-Analogon **162** beobachtet. Hier beträgt die Kontraktion der Rattenschwanzarterie nur noch weniger als 2 % des für den Referenzagonisten 5-HT beobachteten Maximaleffektes.

Tab. 3-6. Rezeptoraffinität und Wirkqualität substituierter *N*-Benzyl-3-(2-aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie. Zum Vergleich sind die Leitstrukturen **93** und **94** mit aufgeführt.





93

Verb.	*R*	*pEC_{50} ± SEM*	*Rel. Pot.*	*E_{max} ± SEM*	*pK_P ± SEM*	*N*
93	–	4.18 ± 0.09	0.15	46 ± 4	3.83 ± 0.11	10
94	H	4.84 ± 0.06	0.70	33 ± 3	4.97 ± 0.04	12
156	4-F	–	–	0	4.48 ± 0.10 [a)]	9
157	2-Cl	5.08 ± 0.05	1.20	15 ± 2	4.95 ± 0.12	8
159	4-Cl	–	–	0	4.52 ± 0.09 [a)]	9
160	2-Br	5.05 ± 0.03	1.10	16 ± 1	5.10 ± 0.08	16
161	3-Br	–	–	3 ± 1	5.57 ± 0.09	11
162	4-Br	–	–	< 2	5.25 ± 0.09	10
163	2-I	–	–	9 ± 1	4.53 ± 0.13	8
166	2-CH_3	5.52 ± 0.13	3.30	22 ± 3	5.57 ± 0.10	8
167	3-CH_3	–	–	< 5	6.27 ± 0.07	6
168	4-CH_3	–	–	< 2	4.82 ± 0.07	7
169	**2-OCH_3**	**6.58 ± 0.06**	**38**	**49 ± 4**	**6.48 ± 0.04**	12
170	3-OCH_3	–	–	10 ± 2	5.75 ± 0.09	6
171	4-OCH_3	–	–	4 ± 1	4.40 ± 0.13	6
172	2-OC_2H_5	6.05 ± 0.05	11	34 ± 1	6.23 ± 0.03	10
173	2-NH_2	5.05 ± 0.05	1.10	54 ± 2	4.99 ± 0.05	8
177	**2-OH**	**6.38 ± 0.09**	**24**	**51 ± 3**	**5.84 ± 0.04**	9
175	2,6-$(OCH_3)_2$	–	–	0	4.55 ± 0.05 [a)]	6
5-HT	–	**7.00**	**100**	**100**	–	> 100

[a)] pA_2-Wert als Affinitätsmaß für einen Antagonisten

Die Rezeptoraffinität von **162** liegt in einem zu **94** vergleichbaren Konzentrationsbereich (pK_P = 5.25 *vs*. 4.97). Wie den Ergebnissen aus Tab. 3-6 weiterhin zu entnehmen ist, wird ein ähnlich drastischer Rückgang der agonistischen Wirkung auch durch elektronenschiebende Substituenten wie eine Methyl- (→ **168**) oder Methoxygruppe (→ **171**) in *para*-Position verursacht (E_{max} < 2 % *resp*. 4 %). Diese Befunde deuten darauf hin, daß neben einem elektronischen Einfluß, wie er für das 4-Fluorbenzyl-Derivat **156** beobachtet wird, hauptsächlich sterische Effekte für den starken Rückgang der agonistischen Wirkung durch *para*-Substituenten verantwortlich sind.

Ähnlich der *para*-Substitution wird auch für die Substitution in *meta*-Stellung sowohl durch Elektronenakzeptor- als auch durch Elektronendonor-Substituenten ein dramatischer Rückgang der agonistischen Wirkung dieser Verbindungen verursacht. Die beobachteten partiell agonistischen Effekte des 3-Brombenzyl- (**161**) *resp*. 3-Methylbenzyl-Derivates **167** liegen bei Werten ≤ 3 % des Maximaleffektes von 5-HT. Im Unterschied zum Substituenteneinfluß in *para*-Position bewirkt jedoch die Methylgruppe – ein Elektronendonor-Substituent – in der *meta*-Position (→ **167**) einen Affinitätsanstieg um mehr als eine log-Einheit im Vergleich zum unsubstituierten **94** (pK_P = 6.27 *vs*. 4.97).

Im Gegensatz zu den *para*- und *meta*-substituierten *N*-Benzyl-3-(2-aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivaten zeigen alle *ortho*-substituierten Analoga einen deutlich ausgeprägten partiellen 5-HT_{2A}-Agonismus. Für das 2-Chlorbenzyl- (**157**) und das 2-Brombenzyl-Derivat **160** liegen die beobachteten Maximaleffekte bei Werten von E_{max} ≈ 15 %. Die Rezeptoraffinitäten finden sich im mikromolaren Konzentrationsbereich und sind mit der der unsubstituierten Leitverbindung **94** vergleichbar (pK_P = 4.95 *resp*. 5.10 *vs*. 4.97). Das 2-Iodbenzyl-Analogon **163** besitzt eine etwas geringere intrinsische Aktivität (E_{max} = 9 %) und eine gegenüber **157** und **160** leicht verminderte Affinität (pK_P = 4.53), wofür vor allem sterische Gründe verantwortlich sein sollten. Eine leichte Steigerung sowohl der intrinsischen Aktivität (E_{max} = 22 %) als auch der Rezeptoraffinität (pK_P = 5.57) ist für Verbindung **166** zu verzeichnen, die eine elektronenschiebende Methylgruppe als *ortho*-Substituenten trägt. Einen sprunghaften Anstieg der intrinsischen Aktivität *und* der Rezeptoraffinität wird durch die Einführung einer *ortho*-Methoxyfunktion im Benzylteil von **94** erreicht. Das resultierende 2-Methoxybenzyl-Derivat **169** zeigt im funktionellen *in vitro*-Testmodell der Rattenschwanzarterie einen im Vergleich zur Leitstruktur **94** um 16 % erhöhten Maximaleffekt von E_{max} = 49 %. Auch die Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein ist gegenüber **94** um 1.5 log-Einheiten erhöht und liegt bei einem Wert von pK_P = 6.48 (*vs*. 4.97 für **94**). Dies entspricht einer Rezeptor-Ligand-Dissoziationskonstanten von K_P = 0.33 μmol · L^{-1}. Aus der Linksverschiebung der Konzentrations-Wirkungs-Kurve von **169** im Vergleich zu der von **94** *resp*. **93** (ΔpEC_{50} = +1.74 *resp*. +2.40) ergibt sich eine 55fache Steigerung der partiell agonistischen Aktivität des 2-Methoxybenzyl-Derivates **169** gegenüber der Leitstruktur **94** und eine mehr als 250fache Steigerung gegenüber der Leitverbindung **93** mit primärer Aminfunktion (siehe Abb. 3-4, S. 150). Bei Substitution der *ortho*-Methoxy- durch eine sterisch anspruchsvollere Ethoxygruppe (→ **172**) wird eine Abnahme des partiell agonistischen

Effektes um 15 % auf E_{max} = 34 % beobachtet. Die Stoffmengenkonzentration von **172**, die den halbmaximalen, kontraktilen Effekt auslöst, liegt bei 0.89 $\mu mol \cdot L^{-1}$ (pEC_{50} = 6.05), woraus sich für das 2-Ethoxy-Derivat **172** nur noch etwa ein Drittel der Wirkstärke des 2-Methoxy-Analogons **169** ergibt (Rechtsverschiebung der Konzentrations-Effekt-Kurve von **172** in Abb. 3-4 um 0.53 log-Einheiten gegenüber der Kurve von **169**). Der Austausch der *ortho*-Methoxygruppe gegen eine Hydroxyfunktion im Benzylteil hat nur einen relativ geringen Einfluß auf die pharmakologische Wirkung an der 5-HT_{2A}-Rezeptorbindungsstelle. Das 2-Hydroxybenzyl-Derivat **177** zeigt im verwendeten 5-HT_{2A}-Standardtestmodell einen zu **169** gleich starken kontraktilen Effekt, der bei 51 % des Maximaleffektes von 5-HT liegt. Der gemessene pEC_{50}-Wert für **177** beträgt 6.38 und rangiert damit nur geringfügig unter dem des 2-Methoxy-Derivates **169** (pEC_{50} = 6.58). Im Vergleich zur *o*-Methoxy- und *o*-Hydroxy-Substitution geht der Einbau einer primären Aminfunktion in *ortho*-Position (→ **173**) mit einem starken Affinitätsverlust (pK_P = 4.99 *vs*. 6.48 *resp*. 6.23) einher. Trotz der zu beobachtenden Abnahme der Affinität ist das 2-Aminobenzyl-Derivat **173** dennoch in der Lage, einen Maximaleffekt von E_{max} = 54 % auszulösen. Aus der in Abb. 3-4 gezeigten Rechtsverschiebung der Konzentrations-Effekt-Kurve von **173** (ΔpEC_{50} = −1.53) ergibt sich für diese Verbindung eine mehr als 30fach geringere relative Wirkstärke (*Rel. Pot*. = 1.10) im Vergleich zum *o*-Methoxybenzyl-Analogon **169** (*Rel. Pot*. = 38).

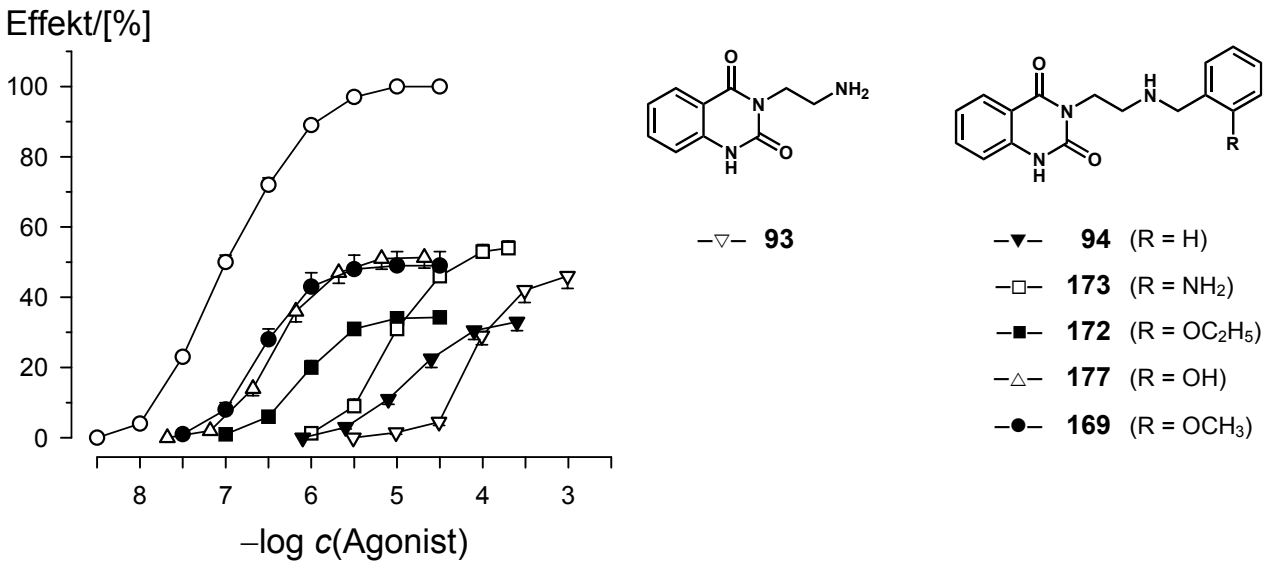


Abb. 3-4. Partieller 5-HT_{2A}-Rezeptoragonismus ausgewählter *ortho*-substituierter *N*-Benzyl-3-(2-aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)-chinazolindion-Derivate. Die erste Konzentrations-Effekt-Kurve zeigt die isometrische Kontraktion von Segmenten der Rattenschwanzarterie durch den Referenzagonisten 5-HT (–○– , pEC_{50} normiert auf 7.00, E_{max} = 100 %). Das 2-Methoxy- (**169**, –●–) und das 2-Hydroxy-Derivat **177** (–△–) stellen mit pEC_{50}-Werten von 6.58 *resp*. 6.38 und mit einer kontraktilen Effektivität von $E_{max} \approx 50$ % die beiden potentesten 5-HT_{2A}-Partialagonisten aus dieser Serie dar. Aus der Linksverschiebung der Kurve für **169** (–●–, ΔpEC_{50} = +1.74 *resp*. +2.40) ergibt sich eine mehr als 50fach stärkere partiell agonistische Wirkung dieser Substanz im Vergleich zum unsubstituierten *N*-Benzyl-Derivat **94** (–▼–) und eine mehr als 250fache Wirkstärke gegenüber dem primären Amin **93** (–▽–).

Zu einem kompletten Verlust der 5-HT_{2A}-agonistischen Wirkung (E_{max} = 0) und einem starken Rückgang der Affinität von *ca*. zwei log-Einheiten kommt es, wenn *beide ortho*-Positionen im Benzylteil durch Methoxygruppen substituiert sind (→ **175**). Beim 2,6-Dimethoxybenzyl-Derivat **175** handelt es sich demnach um einen wenig affinen, stillen 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten *ohne* intrinsische Aktivität (pA_2 = 4.55, vgl. Tab. 3-6, S. 148).

Die sprunghaft ansteigende, partiell agonistische Wirkung sowie die stark verbesserte Affinität des 2-Methoxybenzyl-Derivates **169** im Vergleich zur unsubstituierten Leitverbindung **94** lassen sich mit der zusätzlichen Möglichkeit zur Ausbildung einer Wasserstoffbrücke zum 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein – über das Methoxy-Sauerstoffatom als Wasserstoff-Akzeptor – erklären. Ebenso kann auch die vergleichbar hohe Potenz des 2-Hydroxybenzyl-Derivates **177** über eine solche Wasserstoffbrücken-Wechselwirkung zum Rezeptor erklärt werden. Aus den pharmakologischen Ergebnissen in Tab. 3-6 (S. 148) kann ebenfalls geschlossen werden, daß das Wasserstoffatom der *ortho*-Hydroxygruppe *nicht* an der Ausbildung einer Wasserstoffbrücken-Bindung zum Rezeptorprotein beteiligt ist. Der schwächer ausgeprägte Partialagonismus und die geringfügig niedrigere Affinität des 2-Ethoxybenzyl-Derivates **172** hätten demnach ihre Ursache in einer nicht optimalen Geometrie der zwischen dem Ethoxy-Sauerstoff und dem Wasserstoffdonorareal der Rezeptorbindungsstelle ausgebildeten Wasserstoffbrücken-Bindung infolge der höheren sterischen Belastung durch die Ethoxy- im Vergleich zur Methoxygruppe. Auch der komplette Verlust der agonistischen Wirkung des 2,6-Dimethoxybenzyl-Derivates **175** sowie dessen geringe Affinität stehen mit der Annahme, daß es sich bei der *o*-Methoxygruppe um ein mögliches Wasserstoffbrücken-Donorareal handelt, in Einklang. Infolge der zusätzlichen sterischen Belastung durch die zweite *o*-Methoxygruppe wäre eine Konformationsänderung des *N*-2,6-Dimethoxybenzylrestes während der Bindung zum Rezeptor denkbar, so daß die zur Ausbildung der Wasserstoffbrücken-Bindung notwendige Geometrie innerhalb der Rezeptor-Bindungsstelle nicht mehr gewährleistet wäre.

3.3.2.4 *N*-2-Methoxybenzyl-3-(2-aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (169): 5-HT_{2A}-Partialagonist mit optimiertem Wirkprofil

Wie die Ergebnisse der Struktur-Wirkungsuntersuchungen im vorangegangenen Abschnitt zeigen, hat die Einführung einer Methoxygruppe in *eine* der beiden *ortho*-Positionen im Benzylteil der Leitverbindung **94** sowohl eine Steigerung der intrinsischen Aktivität (E_{max} = 49 % *vs*. 33 %) als auch eine Affinitätssteigerung (pK_P = 6.48 *vs*. 4.97) an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie zur Folge. Somit stellt das *N*-2-Methoxybenzyl-Derivat **169** innerhalb der Substanzklasse der 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione den 5-HT_{2A}-Partialagonisten mit optimiertem Wirkprofil dar. Um die an der Rattenschwanzarterie gefundene 5-HT_{2A}-Aktivität zu untermauern, wurde **169** zusätzlich an zwei weiteren funktionellen *in vitro*-5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodellen – der Rattenjugularvene und der Rattenaorta – untersucht. Die aus den verschiedenen Testmodellen erhaltenen Konzentrations-Effekt-Kurven und die davon abgeleiteten pharmakologischen Parameter für **169** zeigt Abb. 3-5.

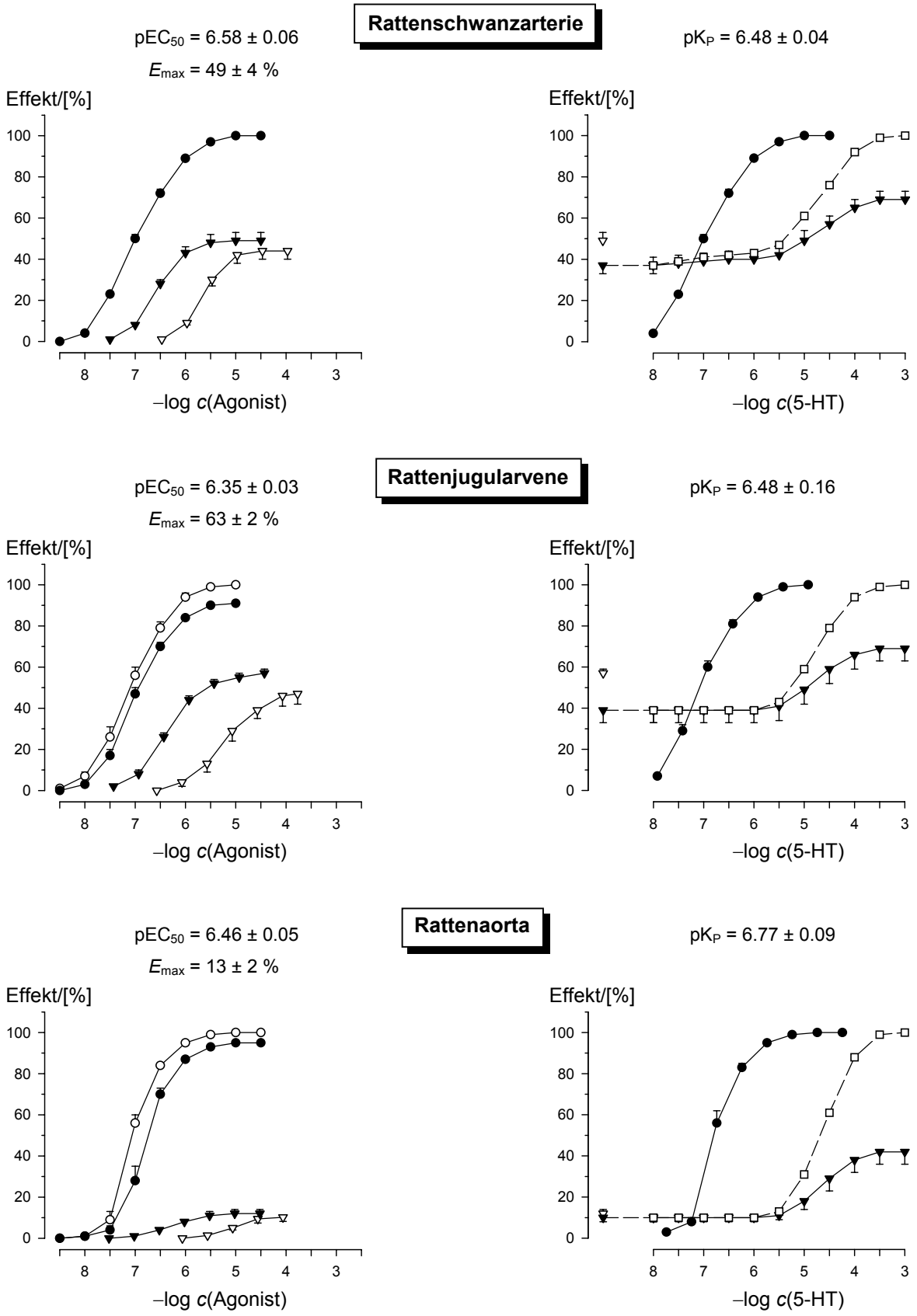


Abb. 3-5. Links: Konzentrations-Effekt-Kurven von 5-HT (○, erste Kurve; ●, zweite Kurve bei Kontrollorganen) sowie von **169** in Abwesenheit (▼) und Anwesenheit von 3, 5 und 5 nmol/L Ketanserin (▽). Im Testmodell der Rattenschwanzarterie sind beide 5-HT-Kurven deckungsgleich.

Rechts: Konzentrations-Effekt-Kurven von 5-HT in Abwesenheit (●) und Anwesenheit von 30 μmol/L des 5-HT_{2A}-Partialagonisten **169** (▼). Zur Bestimmung der pK_P-Werte wurden die 5-HT-Kurven in Gegenwart des partiellen Agonisten auf E_{max} = 100 % normiert (□).

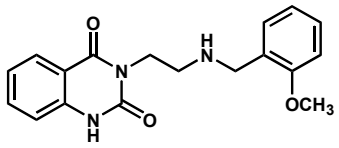
Auf der linken Seite in Abb. 3-5 (S. 152) ist für die einzelnen Testmodelle jeweils als erste Kurve die Konzentrations-Effekt-Kurve des Referenzagonisten Serotonin (5-HT) dargestellt. An Organsegmenten der Rattenjugularvene sowie an der Rattenaorta beobachtet man eine zeitabhängige Rechtsverschiebung und eine gleichzeitige Depression der 5-HT-Kontrollkurve (●) gegenüber einer ersten – zu Beginn des Experiments aufgenommenen – 5-HT-Kurve (○) infolge einer Desensibilisierung der Organsegmente mit fortschreitender Versuchsdauer. Im 5-HT_{2A}-Standard-Testmodell der Rattenschwanzarterie sind dagegen die beiden 5-HT-Kurven – erste Kurve (○) und Kontrollkurve (●) – deckungsgleich. Die zweite Kurve zeigt jeweils die Konzentrations-Effekt-Kurve des untersuchten Partialagonisten **169** (▼). Aufgrund der oben genannten experimentellen Befunde sind die an der Rattenjugularvene und -aorta ermittelten pEC_{50}-Werte für **169** um den Wert der beobachteten Rechtsverschiebung korrigiert. Ebenso sind die an diesen Organsegmenten beobachteten kontraktilen Maximaleffekte um den Wert der Depression der 5-HT-Kontrollkurve korrigiert. Die für **169** erhaltenen Konzentrations-Effekt-Kurven (▼) lassen sich, wie für einen 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelten Effekt erwartet, durch niedrige Konzentrationen des selektiven Referenzantagonisten Ketanserin (3 bzw. 5 nmol · L^{-1}) nach rechts verschieben (▽, dritte Kurve).

Die scheinbare Dissoziationskonstante K_P des Komplexes aus partiellem Agonist **169** und Rezeptor wird bestimmt, indem die Konzentrations-Effekt-Kurve von 5-HT in Abwesenheit (●) und in Anwesenheit von **169** (▼, 30 μmol · L^{-1}) ermittelt wird. Der partielle 5-HT_{2A}-Rezeptoragonist fungiert in diesem Experiment als Antagonist der 5-HT-induzierten Kontraktion und bewirkt somit eine Rechtsverschiebung der Konzentrations-Effekt-Kurve von 5-HT (Abb. 3-5, rechte Hälfte). Die in Gegenwart des partiellen Agonisten **169** ermittelten 5-HT-Kurven erreichen dabei nicht mehr den für Serotonin erwarteten Maximaleffekt von 100 %. Um die Ermittlung der pK_P-Werte zu ermöglichen, werden die 5-HT-Kurven in Gegenwart des partiellen Agonisten (▼) auf E_{max} = 100 % normiert (□). Aus der 5-HT-Referenzkurve (●) und der in Anwesenheit von **169** ermittelten, normierten zweiten 5-HT-Kurve (□) werden anschließend äquieffektive Konzentrationspaare bestimmt. Aus diesen Wertepaaren ergibt sich mittels gewichteter linearer Regression nach *MARANO* und *KAUMANN* [411] der pK_P-Wert als Affinitätsmaß für den 5-HT_{2A}-Partialagonisten **169**. Die Symbolpaare links der Konzentrations-Effekt-Kurven markieren den durch Zugabe des partiellen Agonisten **169** beobachteten Maximaleffekt (▽) und den nach 10 min Inkubationszeit beobachteten Wert (▼, „Fading“), von dem ausgehend die abschließende 5-HT-Kurve erstellt wurde.

Wie aus Abb. 3-5 (S. 152) hervorgeht, konnten die an der Rattenschwanzarterie gefundenen pharmakologischen Parameter für den partiellen 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten **169** auch an Rezeptoren der Rattenjugularvene und Rattenaorta bestätigt werden. In allen drei verwendeten Testmodellen korrelieren zudem die pK_P-Werte sehr gut mit den pEC_{50}-Werten. Auffällig ist die deutlich geringere intrinsische Aktivität von **169** an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenaorta (E_{max} = 13 % *vs*. 49 *resp*. 63 %). Dies hat seinen Grund in der niedrigeren Ca^{2+}-Ionen-Konzentration der Organbad-Lösung in diesem Testmodell. Bei Verwendung höherer Ca^{2+}-Ionen-Konzentrationen, analog der beiden anderen

Testmodelle, werden während der kumulativen Aufnahme der Zeit-Effekt-Kurve störende, rhythmische Kontraktionen der Organsegmente beobachtet, die das genaue Erkennen der jeweiligen maximalen Kraftzunahme (Plateau) erschweren. Durch eine geringere Ca^{2+}-Ionen-Konzentration können diese rhythmischen Kontraktionen unterdrückt werden, jedoch auf Kosten eines abgeschwächten kontraktilen Maximaleffektes. Die aus den verschiedenen funktionellen *in vitro*-Testmodellen erhaltenen pharmakologischen Parameter des 5-HT_{2A}-Partialagonisten **169** sind abschließend nochmals in Tab. 3-7 zusammengefaßt.

Tab. 3-7. Pharmakologische Charakterisierung des partiellen 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten **169** an drei verschiedenen funktionellen *in vitro*-Testsmodellen



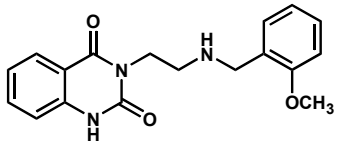
169

5-HT$_{2A}$-Testmodell	***pEC$_{50}$*** *± SEM*	***Rel. Pot.***	***E$_{max}$*** *± SEM*	***pK$_P$*** *± SEM*	***N***
Rattenschwanzarterie	6.58 ± 0.06	38	49 ± 4	6.48 ± 0.04	12
Rattenjugularvene	6.35 ± 0.03	22	63 ± 2	6.48 ± 0.16	5
Rattenaorta	6.46 ± 0.05	29	13 ± 2	6.77 ± 0.09	6

3.3.2.5 Untersuchungen zur Rezeptorselektivität von 169

Aufgrund der herausragenden 5-HT_{2A}-Aktivität in der Stoffklasse der 3-(2-Aminoethyl)-2,4-(1*H*,3*H*)-chinazolindione wurde für Verbindung **169** ein funktionelles Rezeptorselektivitätsprofil erstellt. Innerhalb der Serotonin-Rezeptorfamilie wurden hierzu *in vitro*-Untersuchungen an 5-HT_{1B}-, 5-HT_3 und 5-HT_4-Rezeptoren durchgeführt. Zudem wurde die Aktivität von **169** an weiteren, ausgewählten Neurotransmitter-Rezeptoren (α_{1D}, β_1, H_1, H_2, und M_3) untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 3-8 zusammengefaßt.

Tab. 3-8. Funktionelles Rezeptorselektivitätsprofil des partiellen 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten **169** [a)]



169

5-HT$_{1B}$	**5-HT$_3$**	**5-HT$_4$**	**α_{1D}**	**β_1**	**H$_1$**	**H$_2$**	**M$_3$**
4.73 ± 0.09	< 4.3	5.20 ± 0.05	5.44 ± 0.06	< 4.5	4.99 ± 0.07	< 4.3	4.23 ± 0.06

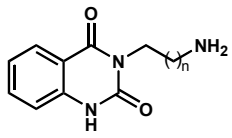
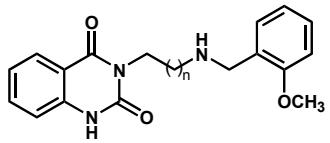
[a)] **169** zeigt an allen getesteten Rezeptoren antagonistische Wirkung. Die Rezeptoraffinitäten sind als pA_2-Werte angegeben.

Im Gegensatz zu seiner partiell agonistischen Wirkung an 5-HT_{2A}-Rezeptoren zeigt **169** an allen weiteren getesteten Neurotransmitter-Rezeptoren eine rein antagonistische Wirkung *ohne* intrinsische Aktivität. Vergleicht man die gefundenen pA_2-Werte (Affinitätsmaß für Antagonisten) mit dem an 5-HT_{2A}-Rezeptoren ermittelten pK_P-Wert für **169** (pK_P = 6.48, Affinitätsmaß für partielle Agonisten), so ergeben sich innerhalb der 5-HT-Rezeptorfamilie Selektivitäten von 5-HT_{2A}/5-HT_3 > 150 : 1 sowie 5-HT_{2A}/5-HT_{1B} > 50 : 1 und 5-HT_{2A}/5-HT_4 ≈ 20 : 1. Auch die an Histamin-H_1-/H_2-, Muskarin-M_3- und β_1-Rezeptoren gemessenen Rezeptor-Bindungsaffinitäten liegen eineinhalb bis zwei Zehnerpotenzen niedriger als die 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität von **169** (pA_2 = 4.23 – 4.99 *vs*. pK_P = 6.48). Die höchste, im Screening mit anderen Neurotransmitter-Rezeptoren gefundene Rezeptoraffinität zeigt der 5-HT_{2A}-Partialagonist **169** an α_{1D}-Adrenozeptoren der Rattenaorta. So bindet **169** an diesem isolierten Organpräparat *ca*. 20fach stärker an 5-HT_{2A}- als an α_{1D}-Rezeptoren (pA_2 = 6.77 *vs*. pK_P = 5.44). In Radioligand-Verdrängungsstudien zeigt **169** ebenfalls nur sehr geringe Rezeptoraffinitäten zu humanen D_2- und D_3-Rezeptoren (pK_i = 4.73 *resp*. 5.03).

3.3.2.6 3-[3-(2-Methoxybenzyl)aminopropyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (312)

Aus der Arbeit von *ELZ*[165] war bekannt, daß die Verlängerung der Ethylamin-Seitenkette der Leitverbindung 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**) um eine Methylengruppe, trotz erhöhter Affinität, einen nahezu kompletten Verlust der intrinsischen Aktivität dieser Verbindung zur Folge hat. So zeigte das Homologe **308** im funktionellen 5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodell der Rattenschwanzarterie nur noch einen kontraktilen Maximaleffekt von E_{max} = 4 %. Im Vergleich hierzu lag der beobachtete Maximaleffekt von **93** bei E_{max} = 46 % (siehe Tab. 3-9).

Tab. 3-9. Pharmakologische Parameter der 5-HT_{2A}-Partialagonisten **93** und **169** sowie der Homologen **308** und **312**, untersucht am Testmodell der Rattenschwanzarterie. Die Daten für die Verbindungen **93** und **308** wurden von *ELZ et al*. übernommen [Lit. 165, 166].

Struktur	*Verb.*	*n*	E_{max} ± *SEM*	pEC_{50} ± *SEM*	pA_2 ± *SEM*	*N*
	**93**	1	46 ± 4	4.18 ± 0.09	–	10
	308	2	4 ± 1	–	4.82 ± 0.15	6
	**169**	1	49 ± 4	6.58 ± 0.06	–	12
	312	2	4 ± 1	–	4.93 ± 0.07	6

Die von *ELZ* für die primären Amine gemachten Beobachtungen konnten für die hier untersuchten sekundären Amine bestätigt werden. Auch das höhere Homologe des optimierten Partialagonisten **169** (→ **312**) ist nicht mehr in der Lage, einen nennenswerten agonistischen Effekt am 5-HT_{2A}-

Rezeptor auszulösen. Der für **312** gemessene Maximaleffekt liegt ebenfalls nur noch bei 4 % des für 5-HT beobachteten Effektes. Zudem zeigt Verbindung **312**, im Unterschied zu **308**, zusätzlich einen drastischen Rückgang der Rezeptoraffinität am genannten Rezeptor im Vergleich zu **169** (pA_2 = 4.93 *vs*. pEC_{50} = 6.58).

Die pharmakologischen Resultate aus Tab. 3-9 belegen sehr deutlich, daß für Verbindungen vom 3-(2-Aminoalkyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Typ eine Ethylamin-Seitenkette das Optimum darstellt, um einen nennenswerten agonistischen Effekt an 5-HT_{2A}-Rezeptoren auszulösen. Bei einer weiteren Verlängerung der Alkylamin-Seitenkette sollte der Partialagonismus weiter zurückgehen, bis er schließlich in einen stillen Antagonismus *ohne* intrinsische Aktivität übergeht (*silent antagonism*). Da das vorrangige Ziel dieses Projektes die Entwicklung neuer, potenter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten war, wurde der Beweis hierfür nicht geführt.

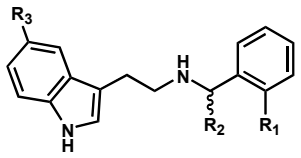
3.3.3 Die *N*-2-Methoxybenzyl-Partialstruktur als neues Struktur-Wirkungskonzept für 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten

Nach der Identifizierung der im millimolaren Konzentrationsbereich partiell 5-HT_{2A}-agonistisch wirkenden Leitverbindung 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**) durch *ELZ*[165,166] kann nun mit dem 2-Methoxybenzyl-Derivat **169** erstmals ein potenter 5-HT_{2A}-Partialagonist aus dieser – auf dem Gebiet der 5-HT_{2A}-Agonisten neuen – Substanzklasse bereitgestellt werden. Die pharmakologischen Ergebnisse und Diskussion der Struktur-Wirkungsbeziehungen aus den beiden vorangegangenen Abschnitten machen deutlich, daß dabei die *N*-2-Methoxybenzyl-Partialstruktur ein entscheidendes Wechselwirkungsareal für die Interaktion mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein darstellt. Die mehr als 250fache Steigerung der partiell agonistischen Aktivität des *N*-2-Methoxybenzyl-Derivates **169** gegenüber der primären Aminstruktur **93**, unter gleichzeitigem Erhalt der intrinsischen Aktivität in der Größenordnung um 50 % des Maximaleffektes von 5-HT, wirft nun die Frage auf, ob dieses Struktur-Wirkungskonzept auch bei primären Indolylethyl- und Phenylethylaminen – den derzeit potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten – zum Tragen kommt. Bei einem ähnlichen Einfluß der *N*-2-Methoxybenzyl-Partialstruktur auf die pharmakologische Wirkung auch in diesen beiden Substanzklassen sollte es möglich sein, mit dieser Strategie neue potente 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten zu entwickeln (vgl. auch Abschn. 2.3, S. 53). Die notwendigen biologischen Untersuchungen wurden zunächst an Indolyl- und 5-Methoxyindolylethylaminen durchgeführt. Im weiteren Verlauf dieses Projektes sollte dann das in der Stoffklasse der Chinazolindione neu gefundene Struktur-Wirkungskonzept auch auf Phenylethylamine vom DOB- und DOI-Typ ausgeweitet werden.

3.3.4 *N*-Benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamin-Derivate

Aufgrund der 5-Hydroxytryptamin-Struktur des endogenen Rezeptorliganden Serotonin (**1**) und der wohl bekannten (partiell) agonistischen 5-HT_{2A}-Aktivität einer Vielzahl von Tryptamin- und 5-Methoxytryptamin-Derivaten (vgl. Abb. 1-2, S. 8 und Abb. 1-3, S. 9) schien es naheliegend, die bei den Chinazolindionen gefundenen Struktur-Wirkungsbeziehungen zunächst an Tryptamin-Derivaten zu überprüfen. Die 5-HT_{2A}-Aktivität der hierzu synthetisierten *N*-benzylierten Tryptamin- (**199** – **203**) sowie 5-Methoxytryptamin-Derivate **204** – **207** wurde am Standard-Testmodell der Rattenschwanzarterie untersucht. Die pharmakologischen Daten sind in Tab. 3-10 zusammengefaßt.

Tab. 3-10. 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität der *N*-Benzyl-2-(1*H*-indol-3-yl)ethylamin-Derivate **199** – **207**, untersucht an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der isolierten Rattenschwanzarterie



Verb.	R_3	R_2	R_1	pEC_{50} ± *SEM*	*Rel. Pot.*	E_{max} ± *SEM*	pK_P ± *SEM*	*N*
199	H	H	H	6.39 ± 0.07	24	26 ± 3	–	8
200	H	H	OH	6.87 ± 0.08	100	47 ± 3	6.63 ± 0.09	8
201	H	H	OCH_3	6.81 ± 0.06	65	44 ± 2	6.77 ± 0.05	9
202	H	H	OC_2H_5	6.06 ± 0.08	11	19 ± 1	–	8
203	H	CH_3	OCH_3	6.20 ± 0.10	16	27 ± 4	6.58 ± 0.06	4
204	OCH_3	H	H	7.00 ± 0.07	100	30 ± 3	7.29 ± 0.06	8
205	**OCH_3**	**H**	**OH**	**7.50 ± 0.07**	**318**	**38 ± 2**	**7.51 ± 0.06**	11
206	OCH_3	H	OCH_3	7.08 ± 0.03	121	54 ± 2	7.56 ± 0.06	10
207	OCH_3	H	OCF_3	–	–	4 ± 1	6.65 ± 0.05	7
5-HT	–	–	–	**7.00**	**100**	**100**	–	> 100

Das unsubstituierte *N*-Benzyltryptamin (**199**) zeigt mit einem pEC_{50}-Wert von 6.39 eine 35fach höhere partialagonistische 5-HT_{2A}-Aktivität als das *N*-Benzyl-Analogon **94** aus der Chinazolindionreihe (*Rel. Pot*. = 24 % *vs*. 0.7 %). Bei Substitution der 2,4(1*H*,3*H*)Chinazolindion-Partialstruktur in **94** durch eine 5-Methoxyindolyl-Struktur (→ **204**) wird eine weitere Steigerung der partiell agonistischen Wirkung auf mehr als das 140fache beobachtet (pEC_{50} = 7.00, *Rel. Pot*. = 100 %). Die für **199** und **204** gemessenen Maximaleffekte (E_{max} = 26 % *resp*. 30 %) liegen in der selben Größenordnung wie der für **94** beobachtete (E_{max} = 33 %, vgl. Tab. 3-3, S. 143). Das *N*-Benzyl-5-methoxyindolylethylamin-Derivat **204** ist somit äquipotent zum endogenen Liganden Serotonin, ist diesem jedoch hinsichtlich der kontraktilen Effektivität deutlich unterlegen. In der Indolylethylamin-Serie

wird bei der Einführung einer *ortho*-Hydroxy- (→ **200**) bzw. Methoxygruppe (→ **201**) im Benzylteil eine Steigerung der partiell agonistischen 5-HT_{2A}-Aktivität um *ca*. 0.5 log-Einheiten beobachtet (pEC_{50} = 6.87 *resp*. 6.81 *vs*. 6.39 für **199**). Die intrinsische Aktivität liegt mit 47 % *resp*. 44 % *ca*. 20 % über der des unsubstituierten *N*-Benzyl-Analogons **199** (E_{max} = 26 %). Im Vergleich zu den entsprechenden Chinazolindionen **177** (R = OH) und **169** (R = OCH_3) liegen die pEC_{50}-Werte der Indolyl-Derivate **200** und **201** 0.2 – 0.5 log-Einheiten höher (*Rel. Pot*. = 100 % *resp*. 68 % *vs*. 24 % *resp*. 38 %). Wie aus diesen Ergebnissen hervorgeht, ist die Steigerung der relativen 5-HT_{2A}-Aktivitäten der *ortho*-Methoxy- und Hydroxybenzyl-Derivate im Vergleich zu den unsubstituierten *N*-Benzyl-Derivaten innerhalb der Chinazolindion-Serie größer als bei den Indolylethylaminen (35 – 55fach *vs*. 3 – 4fach). Die Zunahme der kontraktilen Maximaleffekte um *ca*. 20 % ist in beiden Substanzklassen vergleichbar. Die gleichzeitige Abnahme der relativen Potenz *und* des beobachteten Maximaleffektes beim Übergang von einer *ortho*-Methoxy- zu einer sterisch anspruchsvolleren Ethoxygruppe (→ **202**) kann, wie schon bei den Chinazolindion-Derivaten beobachtet, auch in der Stoffklasse der Indolylethylamine bestätigt werden (pEC_{50} = 6.06, E_{max} = 19 %, vgl. Tab. 3-10). Die Einführung einer Methylverzweigung in der Benzylposition des *ortho*-Methoxy-Derivates **201** (→ **203**) geht ebenfalls mit dem Verlust der 5-HT_{2A}-Aktivität, bei gleichzeitiger Abnahme der Organkontraktion, einher (pEC_{50} = 6.20, E_{max} = 27 %, vgl. Tab. 3-10).

In der Reihe der 5-Methoxyindolylethylamine zeigt das *ortho*-Hydroxybenzyl-Derivat **205** mit einem pEC_{50}-Wert von 7.50 die höchste Aktivität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie. Aus der Linksverschiebung der Konzentrations-Effekt Kurve von **205** im Vergleich zur 5-HT-Referenzkurve (ΔpEC_{50} = +0.50) ergibt sich für diesen 5-HT_{2A}-Partialagonisten eine Potenz von 318 % relativ zu Serotonin (*Rel. Pot*. = 100 %). Die intrinsische Aktivität von **205** liegt bei E_{max} = 38 % des für 5-HT beobachteten Maximaleffektes und ist damit 5 – 10 % niedriger als bei den *ortho*-hydroxy-*resp*. methoxysubstituierten Indol- und Chinazolindion-Analoga. Anders als bei den Chinazolindionen besitzt das *ortho*-Methoxy-Derivat **206** einen um 0.42 log-Einheiten geringeren pEC_{50}-Wert als das *ortho*-Hydroxy-Analogon **205** (pEC_{50} = 7.08 *vs*. 7.50, *Rel. Pot*. = 121 %), jedoch eine um 15 % höhere partiell agonistische Effektivität (E_{max} = 54 % vs. 38 %). Werden die für **205** und **206** ermittelten pK_P-Werte verglichen, ergeben sich für beide Partialagonisten etwa die gleichen 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindungsaffinitäten (pK_P = 7.51 *vs*. 7.56). Die daraus abgeleiteten Rezeptor-Ligand-Dissoziationskonstanten liegen im nanomolaren Konzentrationsbereich ($K_P \approx 30\ nmol \cdot L^{-1}$).

Der Austausch der *ortho*-Methoxy- durch eine Trifluormethoxygruppe in **206** (→ **207**) hat einen drastischen Rückgang der agonistischen Wirkung dieser Verbindung (E_{max} = 4 % *vs*. 54 %) und zudem einen Verlust der 5-HT_{2A}-Bindungsaffinität von *ca*. einer Zehnerpotenz zur Folge (pK_P = 6.65 *vs*. 7.56). Dieses Ergebnis unterstreicht sehr deutlich die in Abschnitt 3.3.2.3 (S. 147) postulierte Funktion des *ortho*-Methoxy- *resp*. Hydroxy-Sauerstoffatoms als Wasserstoff-Akzeptorareal für die Ausbildung einer Wasserstoffbrücken-Bindung zum 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein. Durch den starken elektronenziehenden, induktiven Effekt der Trifluormethylgruppe wird die Elektronendichte am Trifluor-

methoxy-Sauerstoffatom erheblich verringert, wodurch dessen – für die Ausbildung einer Wasserstoffbrücke unerläßliche – Eigenschaft als Elektronendonor (bzw. Wasserstoffakzeptor), entscheidend abgeschwächt wird. Aufgrund der sehr ähnlichen räumlichen Ausdehnung der Methoxy- und Trifluormethoxygruppe können sterische Effekte als Grund für die beobachteten Auswirkungen der *ortho*-Trifluormethoxygruppe auf die 5-HT_{2A}-Aktivität ausgeschlossen werden.

Die in Tab. 3-10 (S. 157) zusammengefaßten pharmakologischen Daten der *N*-benzylierten Indolyl- und 5-Methoxyindolylethylamine zeigen, daß die in der Stoffklasse der 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione gefundenen Struktur-Wirkungsbeziehungen auch bei den Indolylethylaminen bestätigt werden können. Durch die erfolgreiche Übertragung dieses neuen Struktur-Wirkungskonzepts ist es darüber hinaus gelungen, weitere neuartige, potente 5-HT_{2A}-Partialagonisten bereitzustellen. Die potenteste Verbindung aus der Reihe der 5-Methoxindolylethylamine – das *ortho*-Hydroxybenzyl-Derivat **205** – zeigt im verwendeten Rattenschwanzarterien-Testmodell eine *ca*. 10fach höhere 5-HT_{2A}-Aktivität als das potenteste Chinazolindion-Derivat **169** (pEC_{50} = 7.50 *vs*. 6.58) und ist sogar um den Faktor drei stärker wirksam als der endogene Rezeptorligand Serotonin (pEC_{50} = 7.00).

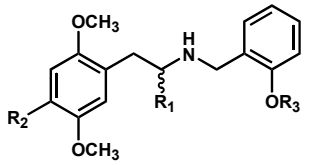
3.3.5 *N*-Benzyl-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate

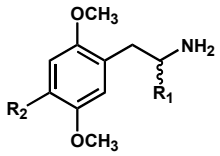
4-Halogensubstituierte 2,5-Dimethoxyphenylisopropylamine wie DOB (**35**) und DOI (**36**) stellen die bislang stärksten 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten mit primärer Aminfunktion dar. Beide Verbindungen zeigen in [^{3}H]-Ketanserin-Bindungsstudien an 5-HT_{2A}-Rezeptoren des Rattenhirns (*frontal cortex*) Rezeptorbindungsaffinitäten im nanomolaren Konzentrationsbereich (K_i = 41 nM *resp*. 19 nM, Werte für Racemate).[104] Die in der vorliegenden Arbeit am funktionellen *in vitro*-Testmodell der Rattenschwanzarterie ermittelten EC_{50}-Werte für (±)-DOB und (±)-DOI liegen bei Stoffmengenkonzentrationen von 10.2 nM *resp*. 7.41 nM (pEC_{50} = 7.99 *resp*. 8.13, Tab. 3-11, S. 160). Die ausgelösten kontraktilen Effekte erreichen dabei etwa 70 % des für 5-HT beobachteten Maximaleffektes. Das mit DOB (**35**) eng verwandte, achirale 4-Brom-2,5-dimethoxyphenylethylamin (**41**) – ohne α-Methylverzweigung – weist mit einem pEC_{50}-Wert von 7.20 und einem Maximaleffekt von 58 % eine signifikant geringere 5-HT_{2A}-Aktivität auf (*Rel. Pot*. = 1.59 *vs*. 9.77), ist jedoch immer noch etwas potenter als der Referenzagonist Serotonin (*Rel. Pot*. = 1.00). Dagegen zeigt das in 4-Position unsubstituierte Analogon **211** eine mehr als 600fach geringere 5-HT_{2A}-Aktivität (pEC_{50} = 4.41; *Rel. Pot*. = 0.0026), was die – schon früher durch *GLENNON et al*.[104,105] gezeigte – besondere Funktion eines 4-Halogensubstituenten eindrucksvoll bestätigt.

Die Anwendung des im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelten Struktur-Wirkungskonzepts auf das primäre 2,5-Dimethoxyphenylethylamin (**211**) – durch Einführung der *N*-2-Methoxybenzyl-Struktur – hat einen bemerkenswerten Anstieg der 5-HT_{2A}-Aktivität des resultierenden sekundären Amins **229** um den Faktor 2046 zur Folge (pEC_{50} = 7.73 *vs*. 4.41; *Rel. Pot*. = 5.32 *vs*. 0.0026). Ein weiterer Wirkanstieg (72fach) – jedoch geringer als bei den entsprechenden primären Amin-

derivaten (**211** → **41**) beobachtet – ergibt sich, wenn im Phenylethylamin-Teil des sekundären *N*-2-Methoxybenzyl-Derivates **229** ein Bromsubstituent in 4-Position eingeführt wird (→ **231**, pEC_{50} = 9.58; *Rel. Pot*. = 384). Damit besitzt der neuartige, im subnanomolaren Konzentrationsbereich wirkende Partialagonist **231** eine 384fach stärkere Wirkung an vaskulären 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie als Serotonin. Die mehr als 240fache Steigerung der partiell agonistischen Aktivität des *o*-methoxybenzylierten **231** relativ zum primären Phenylethylamin **41** (*Rel. Pot*. = 384 *vs*. 1.59) liegt etwa in der gleichen Größenordnung wie der für das Chinazolindion **169** relativ zu **93** beobachtete (253fach, vgl. Tab. 3-6, S. 148). Die intrinsische Aktivität beträgt ca. 40 % des Maximaleffektes von Serotonin. Dies bedeutet eine Abnahme der agonistischen Effektivität um 20 % im Vergleich zu **41** (E_{max} = 38 % *vs*. 58 %).

Tab. 3-11. 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität *N*-benzylierter 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate, untersucht an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der isolierten Rattenschwanzarterie. Zum Vergleich sind die ermittelten pharmakologischen Parameter der primären Amine **211**, **41**, **35** und **36** mit aufgeführt.





211
41
35 (DOB)
36 (DOI)

Verb.	R_2	R_1	R_3	pEC_{50} ± *SEM*	*Rel. Pot.*[a)]	E_{max} ± *SEM*	pK_P ± *SEM*	*N*
211	H	H	–	4.41 ± 0.22	0.0026	47 ± 2	–	3
41	Br	H	–	7.20 ± 0.03	1.59	58 ± 3	–	5
35	Br	CH_3	–	7.99 ± 0.06	9.77	71 ± 3	–	3
36	I	CH_3	–	8.13 ± 0.05	13.5	68 ± 1	–	3
229	H	H	CH_3	7.73 ± 0.03	5.32	40 ± 2	8.35 ± 0.04	8
230	**Br**	**H**	**H**	**9.66 ± 0.09**	**459**	**35 ± 3**	**9.37 ± 0.18**	6
231	**Br**	**H**	**CH_3**	**9.58 ± 0.05**	**384**	**38 ± 2**	**9.69 ± 0.07**	17
232	Br	H	CF_3	–	–	6 ± 1	7.93 ± 0.14	6
234	Br	CH_3	CH_3	8.10 ± 0.06	12.6	20 ± 3	–	8
235	**I**	**H**	**H**	**10.13 ± 0.07**	**1350**	**29 ± 4**	–	9
236	**I**	**H**	**CH_3**	**10.09 ± 0.08**	**1240**	**30 ± 5**	–	8
239	CF_3	H	H	9.13 ± 0.08	136	28 ± 4	–	9
240	CF_3	H	CH_3	9.02 ± 0.09	107	36 ± 3	–	8
5-HT	–	–	–	**7.00**	**1.00**	**100**	–	> 100

[a)] Um sehr hohe Zahlenwerte bei der Angabe der relativen Potenzen zu vermeiden wird hier, im Gegensatz zu den Übersichtstabellen der Chinazolindion- (Tab. 3-6, S. 148) und Indol-Derivate (Tab. 3-10, S. 157), die relative Potenz (*Rel. Pot.*) des Referenzagonisten 5-HT gleich Eins gesetzt.

Wird das Bromatom in der 4-Position in **231** durch ein Iodatom ersetzt, geht dies mit einer weiteren Steigerung der 5-HT_{2A}-Aktivität des resultierenden 4-Iod-Analogons **236** einher. Mit einem pEC_{50}-Wert von 10.09 (EC_{50} = 81.3 pM) ist dieser partielle 5-HT_{2A}-Rezeptoragonist 1240mal potenter als der volle Referenzagonist Serotonin (*Rel. Pot*. = 1240), bei einer intrinsischen Aktivität von 30 %. Übereinstimmend mit den pharmakologischen Ergebnissen aus der Serie der 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione und der Indolylethylamine zeigen auch die *ortho*-hydroxybenzylierten Phenylethylamine **230** (R_2 = Br) und **235** (R_2 = I) eine mit ihren Methoxy-Analoga vergleichbar hohe Wirkstärke und partiell agonistische Effektivität (pEC_{50} = 9.66 *resp*. 10.13; E_{max} = 30 – 35 %, siehe Tab. 3-11). Die entscheidende Rolle der *ortho*-Methoxy- bzw. *ortho*-Hydroxygruppe als Wasserstoffakzeptorareal bei der Interaktion mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein kann – wie schon beim 5-Methoxyindol-Derivat **207** – auch am Beispiel von **232** durch den fast vollständigen Verlust des Agonismus und den drastischen Rückgang der 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität infolge der Einführung einer *ortho*-Trifluormethoxygruppe unter Beweis gestellt werden (E_{max} = 6 %; pK_P = 7.93).

Radioligand-Bindungsstudien der Gruppe um *NICHOLS*[234] zeigen, daß das in 4-Position trifluormethylierte 2,5-Dimethoxyphenylethylamin **228** eine zu seinem 4-Iod-Analogon **42** vergleichbar hohe Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren des Rattenhirns (*frontal cortex*) aufweist (K_i = 74.5 nM *vs*. 80.9 nM). Im Falle der hier untersuchten *N*-2-methoxy- bzw. hydroxybenzylsubstituierten Phenylethylamine geht dagegen der Austausch des 4-Iod- und 4-Brom-Substituenten gegen eine Trifluormethylgruppe mit einem signifikanten Rückgang der 5-HT_{2A}-Aktivität an vaskulären Rezeptoren der Rattenschwanzarterie einher. So zeigt das 4-trifluormethylierte *N*-2-Methoxybenzyl-Derivat **240** eine um eine Zehnerpotenz geringere Wirkstärke als das 4-Iod-Analogon **236** und eine um eine halbe log-Einheit geringere als das 4-Brom-Analogon **231** (pEC_{50} = 9.02 *vs*. 10.09 *resp*. 9.58). Für das *N*-2-Hydroxybenzyl-Derivat **239** liegen die Verhältnisse ähnlich (vgl. Tab. 3-11, S. 160). Trotz ihrer etwas geringeren 5-HT_{2A}-Aktivität zählen die beiden trifluormethylierten Derivate **239** und **240** mit EC_{50}-Werten von 0.7 *resp*. 0.9 nmol $\cdot$ L^{-1} – neben den 4-Iod- und 4-Brom-Analoga **235**, **236** *resp*. **230**, **231** – zu den derzeit potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten und sind immer noch 136fach *resp*. 107fach potenter als der Referenzagonist Serotonin.

Im Unterschied zum primären 4-Brom-2,5-Dimethoxyphenylethylamin (**41**) bewirkt eine α-Methylverzweigung im (*N*-2-Methoxybenzyl)phenylethylamin-Derivat **231** eine Verringerung der 5-HT_{2A}-Aktivität des resultierenden Phenylisopropyl-Analogons **234** um 1.5 log-Einheiten auf pEC_{50} = 8.10 (*vs*. 9.58 für **231**). Auch die beobachtete agonistische Wirkung an 5-HT_{2A}-Rezeptoren geht beim Übergang von **231** nach **234** von E_{max} = 40 % auf E_{max} = 20 % zurück. Im Vergleich hierzu wird bei der Einführung einer α-Methylgruppe innerhalb der primären Amine (**41** $\rightarrow$ **35**) eine sechsfache Steigerung der 5-HT_{2A}-Aktivität und ein *ca*. 10%iger Anstieg der intrinsischen Aktivität registriert. Offensichtlich übt die Methylgruppe in α-Position zur sekundären Aminfunktion im *N*-2-Methoxybenzyl-Derivat **234** einen erheblich größeren sterischen Einfluß auf dieses potentielle kationische Wechselwirkungsareal aus, als dies bei der primären Aminfunktion in **35** der Fall ist. Eine mögliche

Erklärung für diese experimentellen Befunde könnte die stark eingeschränkte konformative Flexibilität der Phenylisopropyl-Seitenkette innerhalb der Rezeptorbindungsstelle infolge der zusätzlichen Wechselwirkung des 2-Methoxybenzylrestes liefern.

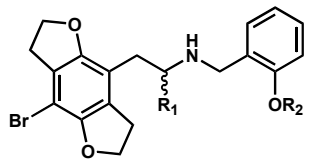
Diese Ergebnisse bestätigen besonders eindrucksvoll das neu entwickelte Struktur-Wirkungskonzept für partielle 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten, denen eine *N*-2-Methoxybenzyl-Funktionalität als zusätzliche pharmakophore Gruppe eine im Vergleich zu den entsprechenden primären Aminen besonders hohe Wirkstärke verleiht. Die erfolgreiche Anwendung dieses Konzeptes auf die *per se* sehr potenten Phenylalkylamine vom DOB- bzw. DOI-Typ führt zu hochpotenten 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten, die bereits im nano- bis picomolaren Konzentrationsbereich ihre Wirkung entfalten. Die beiden potentesten Wirkstoffe in dieser Serie sind die in 4-Position iodierten Phenylethylamin-Derivate **235** und **236**, die mit pEC_{50}-Werten von 10.13 (74 pmol · L^{-1}) *resp*. 10.09 (81 pmol· L^{-1}) die derzeit potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten darstellen. Die Wirkstärke dieser beiden Verbindungen liegt damit 1240 – 1350fach höher als die des Referenzagonisten Serotonin und sogar mehr als 3000fach höher als die von **169**, der potentesten Verbindung aus der Reihe der 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione (*Rel. Pot.* = 1350 *resp*. 1240 *vs*. 0.38). Eine ähnlich hohe 5-HT_{2A}-Aktivität zeigen die 4-Brom-Analoga **230** und **231** mit pEC_{50}-Werten von 9.66 (0.22 nmol · L^{-1}) *resp*. 9.58 (0.26 nmol · L^{-1}). Hieraus ergibt sich für diese Partialagonisten immer noch eine 384 – 459fach höhere Wirkstärke gegenüber Serotonin und eine mehr als 1000fach höhere gegenüber dem Chinazolindion-Derivat **169**.

3.3.6 *N*-Benzyl-1-(2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoalkane: Rigidisierte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Analoga

Aus zahlreichen pharmakologischen Untersuchungen geht hervor, daß die beiden aromatischen Methoxygruppen in 2- und 5-Position der Phenylalkylamine vom DOB-/DOI-Typ sowohl bei der Aktivierung von 5-HT_{2A}-Rezeptoren *in vitro*, als auch beim Auslösen von Halluzinationen über den gleichen Rezeptorsubtyp *in vivo*, eine dominierende Rolle spielen.[329,330] Als entscheidende Wechselwirkungen mit der 5-HT_{2A}-Rezeptorbindungsstelle werden Wasserstoffbrücken-Bindungen der beiden Methoxy-Sauerstoffatome zu den Hydroxy-Protonen zweier Serin-Reste der Transmembranhelices TMH-4 und TMH-5 angenommen.[331] Weitere Untersuchungen ergaben, daß die 1-(Tetrahydrobenzodifuranyl)-2-aminoalkane **249** und **250** – rigidisierte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Analoga (vgl. Abb. 2-49, S. 89) – ebenfalls sehr potente, in nanomolarer Konzentration wirkende 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten darstellen. Hieraus läßt sich ableiten, daß die Tetrahydrobenzodifuran-Struktur – mit den beiden freien Elektronenpaaren des *ortho*-Sauerstoffatoms in *syn*- und denen des *meta*-Sauerstoffatoms in *anti*-Stellung zur Alkylamin-Seitenkette – die „aktive Bindungskonformation“ der beiden 2- und 5-Methoxygruppen widerspiegelt (vgl. Abschn. 2.6, S. 88).[329]

Mit Blick auf die Entwicklung neuer effektiver „pharmakologischer Werkzeuge“ zur Untersuchung und zum besseren Verständnis der 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivierung auf molekularer Ebene erschien es besonders interessant, wie sich eine derartige Rigidisierung der 2- und 5-Methoxygruppen auf die biologische Wirkung der im vorherigen Abschnitt vorgestellten, sekundären, *N*-2-Methoxybenzyl-substituierten 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)alkylamine auswirkt. Die 5-HT_{2A}-Aktivität der hierzu synthetisierten 1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Analoga **270**, **271** und **273** wurde wiederum am Standard-Testmodell der Rattenschwanzarterie untersucht. Die pharmakologischen Ergebnisse sind in Tab. 3-12 zusammengefaßt.

Tab. 3-12. 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität *N*-benzylierter 1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoalkane, untersucht an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der isolierten Rattenschwanzarterie



Verb.	***R_1***	***R_2***	***pEC_{50} ± SEM***	***Rel. Pot.***	***E_{max} ± SEM***	***N***
270	H	H	9.87 ± 0.09	738	34 ± 2	6
271	H	CH_3	10.15 ± 0.07	1410	27 ± 3	11
273	CH_3	CH_3	8.33 ± 0.05	21	17 ± 3	8
5-HT	–	–	**7.00**	**1.00**	**100**	> 100

Die Auswirkungen einer Rigidisierung wurden exemplarisch an den 4-Brom-substituierten Derivaten untersucht. Das rigidisierte *N*-2-Hydroxybenzyl-Derivat **270** zeigt gegenüber der konformativ flexiblen 2,5-Dimethoxy-Verbindung **230** eine leicht erhöhte 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität (pEC_{50} = 9.87 *vs*. 9.66) bei gleichem Maximaleffekt beider Wirkstoffe (E_{max} = 34 % *vs*. 35 %). Im Falle der *N*-2-Methoxybenzyl-Derivate ist das rigidisierte Tetrahydrobenzodifuran **271** etwa vierfach stärker wirksam als sein nichtrigidisiertes Pendant **231** (*Rel. Pot*. = 1410 *vs*. 384), besitzt jedoch einen um 10 % verringerten Maximaleffekt (E_{max} = 27 % *vs*. 38 %). Somit stellen auch die 1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*']difuran-4-yl)-2-aminoalkane **270** und **271** hochpotente partielle 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten dar, deren *in vitro*-Aktivität im subnano- bis picomolaren Konzentrationsbereich liegt. Mit einem pEC_{50}-Wert von 10.15 (EC_{50} = 71 pmol · L^{-1}) ist das *N*-2-Methoxybenzyl-Derivat **271** – zusammen mit den beiden nichtrigidisierten 4-Iod-Derivaten **235** und **236** – der derzeit potenteste 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonist, der eine 1410fach höhere Wirkstärke im Vergleich zum endogenen Rezeptor-Liganden Serotonin aufweist. Diese Ergebnisse zeigen sehr eindrucksvoll, daß die in die Tetrahydrobenzodifuran-Partialstruktur eingebundenen Sauerstoffatome auch bei

den neu entwickelten, sekundären *N*-2-Methoxy- bzw. Hydroxybenzyl-substituierten Phenylethylaminen die „aktive Bindungskonformation“ der beiden 2- und 5-Methoxygruppen modellieren.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen in der Reihe der nichtrigidisierten 2,5-Dimethoxyphenylethylamine (**231** → **234**, vgl. Tab. 3-11, S. 160), führt die Einführung einer α-Methylverzweigung auch im Fall der Tetrahydrobenzodifuran-Analoga (**271** → **273**, Tab. 3-12) zu einem drastischen Rückgang der 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität um 1.82 log-Einheiten von pEC_{50} = 10.15 nach 8.33. Der Abfall des beobachteten Maximaleffektes liegt in der Größenordnung von 10 % und ist somit etwas geringer als bei den nichtrigidisierten Analoga.

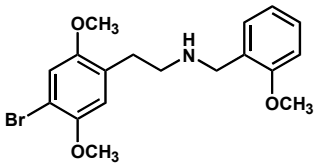
3.3.7 Rezeptorselektivitäten der hochpotenten 5-HT_{2A}-Partialagonisten 231 und 271

Zu den potentesten, im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelten 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden zählt das 2,5-Dimethoxyphenylethylamin-Derivat **231** und sein rigidisiertes Tetrahydrobenzodifuran-Analogon **271**. Die außergewöhnlich hohen Bindungsaffinitäten, zusammen mit ihrer Eigenschaft als partielle 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten, machen diese beiden Wirkstoffe zu interessanten Kandidaten für „pharmakologische Werkzeuge“ zur Untersuchung 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelter Effekte. Ein entscheidendes Kriterium solcher Substanzen ist neben einer hohen Rezeptoraffinität auch eine genügend hohe Selektivität für den gewünschten Rezeptor. Um ihre Eignung als pharmakologische Werkzeuge zu überprüfen, wurden deshalb die beiden 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten **231** und **271** auf ihre Rezeptorselektivität hin untersucht. Die an weiteren Neurotransmitter-Rezeptoren gemessenen Affinitäten sowie die hieraus resultierenden 5-HT_{2A}-Rezeptorselektivitäten für **231** und **271** sind in Tab. 3-13 (S. 165) zusammengefaßt. Mit Ausnahme der Dopamin-D_2- und -D_3-Rezeptoraffinitäten (pK_i-Werte), die aus Radioligand-Bindungsstudien ermittelt wurden, handelt es sich bei allen anderen Rezeptoren um Affinitätswerte aus funktionellen *in vitro*-Testmodellen. Als Affinitätsmaß für kompetitive Rezeptorantagonisten sind pA_2-Werte, für nichtkompetitive Antagonisten sind pD'_2-Werte angegeben.

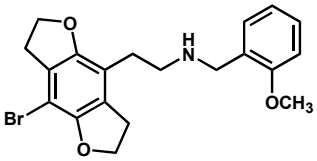
Beide 5-HT_{2A}-Partialagonisten zeigen an allen weiteren untersuchten, funktionellen *in vitro*-Testmodellen eine rein antagonistische Wirkung *ohne* intrinsische Aktivität. Innerhalb der 5-HT-Rezeptorfamilie weisen **231** und **271** bestenfalls mikromolaren Affinitäten zu 5-HT_3- sowie 5-HT_4-Rezeptoren auf. Hieraus ergeben sich 5-HT_{2A}-Rezeptorselektivitäten von mindestens 1900 – 14000 : 1 gegenüber dieser 5-HT-Rezeptorsubtypen. Das in picomolarer Konzentration am 5-HT_{2A}-Rezeptor wirkende Tetrahydrobenzodifuran-Derivat **271** (pEC_{50} = 10.15) besitzt die höchsten Affinitäten zu α_{1D}-Adrenozeptoren und H_1-Rezeptoren (pA_2 = 7.01 *resp*. 6.90), woraus sich auch hier noch ausgezeichnete 5-HT_{2A}-Rezeptorselektivitäten von 1380 : 1 *resp*. 1778 : 1 ableiten lassen. An allen übrigen Rezeptoren (H_2, M_3, β_1, D_2 und D_3) werden für Verbindung **271** um mindestens vier Zehnerpotenzen geringere Affinitäten als am 5-HT_{2A}-Rezeptor gemessen. Hieraus ergibt sich eine mehr als 10000fache Selektivität für **271** gegenüber diesen Rezeptoren. Die Rezeptoraffinitäten von **231**

sind in etwa mit denen von **271** zu vergleichen. Bedingt durch die um eine halbe log-Einheit geringere 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität sind die resultierenden Selektivitäten für Verbindung **231** zwar etwas geringer als für **271**, sie liegen jedoch auch hier in der Größenordnung von 2000 – 50000 : 1. Mit einer H_1-Rezeptoraffinität von pA_2 = 6.64 besitzt **231** selbst gegenüber diesem Rezeptor eine beachtliche Selektivität von 5-HT_{2A}/H_1 = 871 : 1. Ähnlich wie für das rigidisierte Analogon **271** wird auch für **231** – neben der H_1-Rezeptor-Affinität – eine moderate Affinität zu α_{1D}-Adrenozeptoren beobachtet (pA_2 = 6.30). Das Selektivitätsverhältnis liegt hier bei 5-HT_{2A}/α_{1D} = 1905 : 1.

Tab. 3-13. Rezeptoraffinitäten der 5-HT_{2A}-Partialagonisten **231** und **271** zu weiteren Neurotransmitter-Rezeptoren und hieraus abgeleitete 5-HT_{2A}-Rezeptorselektivitäten



231



271

Rezeptor [a]	***Affinität*** [b]	***5-HT$_{2A}$-Selektivität***	***Affinität*** [b]	***5-HT$_{2A}$-Selektivität***
5-HT_{2A}	9.58 ± 0.05	–	10.15 ± 0.07	–
5-HT_3	< 6.3	**> 1900**	< 6.0	**> 14000**
5-HT_4	< 6.0	**> 3800**	< 6.2	**> 8900**
H_1	6.64 ± 0.06	**871**	6.90 ± 0.02	**1778**
H_2	5.64 ± 0.05 [c]	**8710**	5.16 ± 0.07 [c]	**> 97000**
H_3	< 6.0	**> 3800**	< 6.3	**> 7000**
M_3	4.88 ± 0.10 [c]	**> 50000**	4.93 ± 0.06 [c]	**> 165000**
α_{1D}	6.30 ± 0.07	**1905**	7.01 ± 0.04	**1380**
β_1	5.14 ± 0.03 [c]	**> 27500**	4.96 ± 0.14 [c]	**> 154000**
D_2 [d]	5.79 [e]	**6166**	5.64 [e]	**> 32000**
D_3 [d]	5.75 [e]	**6760**	5.52 [e]	**> 42000**

[a] Die pharmakologischen Untersuchungen erfolgten, wenn nicht besonders gekennzeichnet, an funktionellen *in vitro*-Testmodellen verschiedener Spezies (vgl. Tab. 3-2, S. 142). [b] Bei der Angabe der Rezeptoraffinitäten handelt es sich, wenn nicht anders vermerkt, um pA_2-Werte, als Affinitätsmaß für kompetitive Antagonisten. [c] pD'_2-Wert als Affinitätsmaß für einen nichtkompetitiven Antagonisten. [d] Radioligand-Bindungsstudie an humanen Dopamin-Rezeptoren. [e] pK_i-Wert aus Radioligand-Bindungsstudien.

Die pharmakologischen Daten aus Tab. 3-13 zeigen sehr deutlich, daß es mit der Entwicklung der neuartigen 5-HT_{2A}-Partialagonisten vom Phenylethylamin-Typ in Form von **231** und **271** gelungen ist, Agonisten zur Verfügung zu stellen, die nicht nur aufgrund ihrer außergewöhnlich hohen Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor brillieren, sondern auch durch bemerkenswerte Selektivität gegenüber anderen serotoninergen (*e.g.* 5-HT_3, 5-HT_4) und nichtserotoninergen Rezeptor-Bindungsstellen (*e.g.* H_1, H_2, H_3, M_3, α_{1D}, β_1, D_2 ,D_3), an denen sie zudem durchweg Antagonismus zeigen.

Affinitätsdaten für weitere Rezeptoren aus der 5-HT-Familie (*e.g.* 5-HT_1, 5-ht_5, 5-ht_6, 5-HT_7) stehen derzeit noch nicht zur Verfügung. Insbesondere die Frage nach der Selektivität innerhalb der 5-HT_2-Familie (5-HT_{2B}- und 5-HT_{2C}-Subtyp) ist von großem Interesse. Es besteht allerdings die berechtigte Hoffnung einer deutlichen Präferenz der neu entwickelten Partialagonisten des Typs **231** *resp*. **271** zugunsten des 5-HT_{2A}-Subtyps, konnten doch *GLENNON et al*. in [^{125}I]-DOI-Bindungsstudien zeigen, daß die *N*-Benzylierung von DOB (**35**) und des verwandten α-demethylierten Phenylethylamins **41** mit einer Erhöhung der 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität und einer gleichzeitigen Verringerung der Bindungsaffinität am 5-HT_{2C}-Subtyp einhergeht. Insbesondere für das *N*-Benzyl-Analogon des Phenylethylamins **41** resultiert hieraus eine 300fache Selektivität zugunsten des 5-HT_{2A}- gegenüber des 5-HT_{2C}-Rezeptorsubtyps.[208] Bei einem zur *N*-Benzylgruppe vergleichbaren Effekt der *N*-2-Methoxybenzylgruppe der Partialagonisten **231** und **271** auf die Rezeptoraffinität am 5-HT_{2C}-Subtyp (*ca*. dreifache Verringerung)[208] erscheint eine Selektivität dieser Verbindungen in der Größenordnung 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} $\approx$ 500 – 1000 : 1 durchaus im Bereich des möglichen. In diesem Falle wären **231** und **271**, in [^{3}H]- oder [^{125}I]-markierter Form, sehr attraktive Kandidaten als Radioliganden für Verdrängungsstudien oder auch, in [^{18}F]- oder [^{11}C]-markierter Form, als PET-Liganden für die Positronen-Emissions-Tomographie.

3.3.8 *N*-2-Hydroxybenzyl-1-(benzo[1,2-*b*:4,5-*b*']difuran-4-yl)-2-aminoethan-Derivat 283

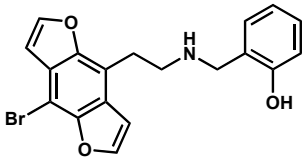
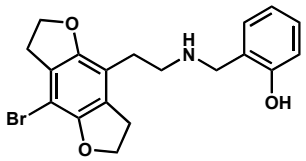
Die Gruppe um *NICHOLS* berichtete von einer 12 – 64fachen Affinitätssteigerung des voll aromatisierten 1-(Benzo[1,2:4,5-*b*']difuran)-2-aminopropan-Derivates **281** an 5-HT_{2A}-Rezeptoren im Vergleich zum Tetrahydrobenzodifuran-Analogon **249** (vgl. auch Kapitel 2.7, S. 97).[346] Die aus Radioligand-Verdrängungsstudien erhaltenen *in vitro*-Daten konnten auch *in vivo* bestätigt werden.[346] Basierend auf diesen Ergebnissen sollte im Rahmen dieses Projektes am Beispiel von **283** untersucht werden, ob eine derartige Affinitätssteigerung beim Gang von den Tetrahydro- zu den Benzodifuran-Derivaten auch bei den neu entwickelten *N*-2-Methoxy- *resp.* Hydroxybenzyl-substituierten, sekundären Phenylethylaminen beobachtet werden kann. Einen Vergleich der pharmakologischen Parameter des aromatisierten Benzodifuran-Derivates **283** mit seinem Tetrahydrobenzodifuran-Analogon **270** zeigt Tab. 3-14 (S. 167).

Im Gegensatz zu den von *NICHOLS et al*.[346] bei den primären Phenylisopropylamin-Derivaten beobachteten Ergebnissen zeigt das aromatisierte, sekundäre 1-(Benzodifuran)phenylethylamin-

Derivat **283** im Vergleich zum Tetrahydrobenzodifuran-Analogon **270** keine signifikante Affinitätssteigerung an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie (pEC_{50} = 9.94 *vs*. 9.87). Der Maximaleffekt von **283** liegt mit einem Wert von E_{max} = 24 % um 10 % niedriger als bei Verbindung **270**. Somit zählt auch das Benzodifuran-Derivat **283** – wie schon das Tetrahydrobenzodifuran-Analogon **270** – zu den derzeit potentesten 5-HT_{2A}-Partialagonisten (EC_{50} = 0.11 nmol · L^{-1}, *Rel. Pot*. = 871).

Dieses Ergebnis zeigt, daß die Veränderung der elektronischen Konstellation innerhalb der Tetrahydrobenzodifuran-Partialstruktur beim Gang von **270** zum voll aromatisierten Benzodifuran-System **283** nur einen sehr geringen Einfluß auf die 5-HT_{2A}-Wirkung dieser Verbindungen hat.

Tab. 3-14. Gegenüberstellung der pharmakologischen Parameter des aromatisierten Benzodifuran-Derivates **283** mit dem Tetrahydrobenzodifuran-Analogon **270**, untersucht an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der isolierten Rattenschwanzarterie

Verb.	*Struktur*	*pEC_{50} ± SEM*	*Rel. Pot.*	*E_{max} ± SEM*	*N*
283		9.94 ± 0.08	871	24 ± 4	4
270		9.87 ± 0.09	738	34 ± 2	6
5-HT	(Referenzagonist)	**7.00**	**1.00**	**100**	>100

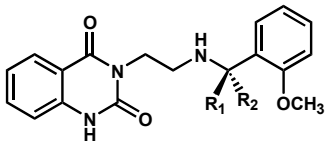
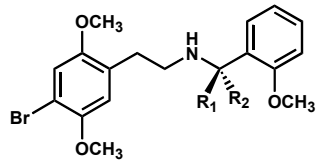
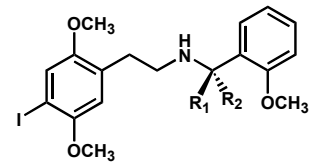
3.3.9 Optisch aktive 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin-Derivate

Einfluß eines Chiralitätszentrums im 2-Methoxybenzyl-Strukturareal

Die pharmakologischen *in vitro*-Untersuchungen der Enantiomere **(*S*)-** und **(*R*)-192** am funktionellen 5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodell der Rattenschwanzarterie haben gezeigt, daß die Einführung einer α-Methylgruppe im Benzylteil der Leitstruktur **94** für beide Enantiomere eine geringe Affinitätssteigerung zur Folge hat (pK_P = 4.97 $\rightarrow$ 5.57 *resp*. 5.31). Desweiteren war ein entscheidender Einfluß auf die Wirkqualität beider Enantiomere zu beobachten. So besitzt **(*S*)-192** mit einem Maximaleffekt von E_{max} = 19 % noch einen deutlichen Partialagonismus, wohingegen das (*R*)-Enantiomer kaum noch eine agonistische Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor zeigt (E_{max} = 4 %, vgl. Kap. 2.8, S. 100). Nach diesem ersten Hinweis auf eine Stereoselektion an der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindungsstelle sollte nun untersucht werden, wie sich die Einführung einer α-Methylgruppe in die optimierte 2-Methoxybenzyl-Partialstruktur auf die Rezeptoraffinität und die Wirkqualität der resultierenden Enantiomere auswirkt. Hierzu wurden entsprechende Struktur-Wirkungsuntersuchungen am 3-{2-[1-(2-Methoxy-

phenyl)ethylamino]ethyl}-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**298**) – als Vertreter der Chinazolindion-Serie – und an den beiden typischen Vertretern der erheblich potenteren Partialagonisten aus der Phenylethylamin-Serie (**304** und **305**) durchgeführt. Die erzielten Ergebnisse sind in Tab. 3-15 zusammengefaßt. Zum besseren Vergleich sind jeweils die α-demethylierten, achiralen Analoga **169**, **231** und **236** mit aufgeführt.

Tab. 3-15. Rezeptoraffinität, Wirkqualität und Stereoselektion optisch aktiver 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin-Derivate (**298**, **304**, **305**) im Vergleich zu ihren achiralen, α-demethylierten Analoga **169**, **231** und **236**

Struktur	*Verb.*	R_1	R_2	pEC_{50} ± *SEM*	*Rel. Pot.*	*(S)/(R)*	E_{max} ± *SEM*	*N*
	**169**	H	H	6.58 ± 0.06	0.38		49 ± 4	12
	(*S*)-298	H	CH_3	6.26 ± 0.07	0.18	**22 : 1**	41 ± 3	10
	(*R*)-298	CH_3	H	4.93 ± 0.08	0.0085		11 ± 1	8
	**231**	H	H	9.58 ± 0.05	384		38 ± 2	17
	(*S*)-304	H	CH_3	9.32 ± 0.04	209	**12 : 1**	26 ± 2	11
	(*R*)-304	CH_3	H	8.24 ± 0.16	17.4		29 ± 3	9
	**236**	H	H	10.09 ± 0.08	1240		30 ± 5	8
	(*S*)-305	H	CH_3	9.21 ± 0.06	162	**6 : 1**	29 ± 4	10
	(*R*)-305	CH_3	H	8.41 ± 0.07	25.7		28 ± 4	12

Die Einführung einer α-Methylverzweigung im 2-Methoxybenzyl-Strukturareal des Chinazolindion-Derivates **169** führte im Falle des (*S*)-Enantiomers **(*S*)-298** zu einer geringfügig schwächeren, aber dennoch mit der achiralen Verbindung vergleichbaren Affinität am 5-HT_{2A}-Rezeptor (pEC_{50} = 6.26 *vs*. 6.58). Das (*R*)-Enantiomer weist dagegen mit einem pEC_{50}-Wert von 4.93 eine um 1.65 log-Einheiten geringere Aktivität als das achirale **169** auf (⇒ *Rel. Pot*. = 0.0085 *vs*. 0.38). Aus der Differenz der ΔpEC_{50}-Werte ($\Delta\Delta pEC_{50}$) errechnet sich für das Enantiomerenpaar **298** eine Stereoselektion von (*S*)/(*R*) = 22 : 1. Übereinstimmend mit den Resultaten des chiralen Chinazolindion-Derivates **192** (siehe Abb. 2-60, S. 100) zeigt auch hier das (*S*)-Enantiomer **(*S*)-298** einen deutlich stärkeren Partialagonismus (intrinsische Aktivität) als das (*R*)-Enantiomer (E_{max} = 41 % *vs*. 11 %).

Im Gegensatz zum optisch aktiven Chinazolindion-Derivat **298** liegen im Falle der 2,5-Dimethoxyphenylethylamin-Derivate **304** und **305** die jeweils beobachteten Maximaleffekte *beider* Enantiomere in der selben Größenordnung (E_{max} = 26 – 29 %). Bezüglich der Rezeptoraffinitäten sind die Ergebnisse vergleichbar. Die Einführung einer α-Methylgruppe im 2-Methoxybenzyl-Strukturareal

von **231** (→ **304**) und **236** (→ **305**) hat auch in diesen Fällen eine Abnahme der Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor zur Folge. Die höheren Affinitäten zeigen wiederum die (*S*)-Enantiomere **(*S*)-304** und **(*S*)-305** mit pEC_{50}-Werten von 9.32 *resp*. 9.21 *vs*. 8.24 *resp*. 8.41 für die jeweiligen (*R*)-Enantiomere. Die aus der Differenz der ΔpEC_{50}-Werte ($\Delta\Delta pEC_{50}$) abgeleiteten Stereoselektionen sind mit Werten von (*S*)/(*R*) = 12 : 1 für **304** und (*S*)/(*R*) = 6 : 1 für das Enantiomerenpaar **305** geringer als die für das chirale Chinazolindion-Derivat **298** beobachtete.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die Einführung einer α-Methylverzweigung im neu entwickelten 2-Methoxybenzyl-Strukturelement bei allen untersuchten Verbindungen mit einem Affinitätsverlust an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie einhergeht. Die Eutomere bilden in allen Fällen die (*S*)-konfigurierten Enantiomere. Die beobachteten Stereoselektionen sind moderat, mit dem höchsten eudismischen Verhältnis von (*S*)/(*R*) = 22 : 1 für das Chinazolindion-Derivat **298**. Ein Unterschied zwischen dem Chinazolindion **298** und den beiden Phenylethylamin-Derivaten **304** und **305** ist bezüglich der Wirkqualität der einzelnen Enantiomere festzustellen. Im Falle von **298** zeigt das (*S*)-Enantiomer einen deutlich stärkeren Partialagonismus im Vergleich zu seinem (*R*)-Enantiomer (E_{max} = 41 % *vs*. 11 %), wohingegen für **304** und **305** für beide Enantiomere Maximaleffekte in der selben Größenordnung beobachtet werden (E_{max} = 26 – 29 %). Dies deutet darauf hin, daß für das Chinazolindion **298** und die Phenylethylamine **304** und **305** ein leicht unterschiedlicher Bindungsmodus an der 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindungsstelle vorliegt.

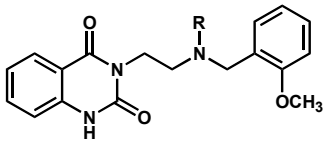
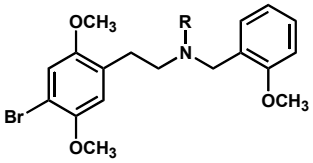
3.3.10 *N*-methylierte, tertiäre Amin-Derivate 306 und 307

Unter physiologischen Bedingungen (pH = 7.4)[206,207] liegt die sekundäre Aminfunktion der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten *N*-2-methoxybenzylierten 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten nahezu vollständig in protonierter Form vor. Sie stellt somit ein potentielles, kationisches Wechselwirkungsareal für eine Ion-Ion- bzw. Ion-Dipol-Wechselwirkung mit dem 5-HT_{2A}-Rezeptorprotein dar. Am Beispiel des Chinazolindion-Derivates **169** und des Phenylethylamin-Derivates **231** sollte durch *N*-Methylierung (→ **306** *resp*. **307**) die Interaktion dieses basischen Zentrums mit dem Rezeptorprotein näher untersucht werden. Im Vordergrund stand dabei die Frage, welche Rolle das *N*-*H*-Proton bei der Wechselwirkung mit der Rezeptor-Bindungsstelle einnimmt, und ob es ein notwendiges Kriterium für einen 5-HT_{2A}-Agonismus darstellt, oder ob auch die entsprechenden Verbindungen vom tertiären Amintyp in der Lage sind, einen (partiell) agonistischen Effekt auszulösen. Die pharmakologischen Daten der *N*-methylierten, tertiären Amine **306** und **307**, im Vergleich zu ihren demethylierten, sekundären Analoga **169** und **231**, zeigt Tab. 3-16 (S. 170).

Die *N*-Methylierung des Chinazolindion-Derivates **169** führt zum kompletten Verlust der agonistischen Wirkung des entsprechenden *N*-Methyl-Analogons **306** (E_{max} = 49 % → 0 %). Zudem wird für **306** eine 22fach geringere Affinität an 5-HT_{2A}-Rezeptoren der Rattenschwanzarterie beobachtet (pA_2 = 5.23 *vs*. pEC_{50} = 6.58 für **169**). Im Gegensatz hierzu zeigt das *N*-methylierte, tertiäre Phenyl-

ethylamin-Derivat **307** eine deutliche partiell agonistische Wirkung im selben 5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodell, die lediglich um *ca*. 10 % geringer ist als die des sekundären Analogons **231** (E_{max} = 27 % *vs*. 38 %). Obgleich das *N*-Methyl-Derivat **307** in der Lage ist, einen partiell agonistischen Effekt am 5-HT_{2A}-Rezeptor auszulösen, so hat doch die Einführung der *N*-Methylgruppe auch hier einen Affinitätsverlust von mehr als zwei Zehnerpotenzen zur Folge (pEC_{50} = 7.41 *vs*. 9.58). Dies bedeutet eine Abnahme der relativen Wirkpotenz beim Übergang vom sekundären Amin **231** zum *N*-methylierten, tertiären Amin **307** um den Faktor 150.

Tab. 3-16. 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität der *N*-methylierten, tertiären Amine **306** und **307** im Vergleich zu ihren demethylierten, sekundären Analoga **169** und **231**

Struktur	*Verb.*	*R*	E_{max} ± *SEM*	pEC_{50} ± *SEM*	pA_2 ± *SEM*	*N*
	**169**	H	49 ± 4	6.58 ± 0.06	–	12
	306	CH_3	0	–	5.23 ± 0.06	6
	**231**	H	38 ± 2	9.58 ± 0.05	–	17
	307	CH_3	27 ± 3	7.41 ± 0.09	–	6

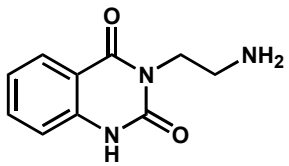
Die Ergebnisse aus Tab. 3-16 stehen in Einklang mit den im vorherigen Abschnitt (3.3.9, S. 167) beobachteten Effekten bei der Einführung einer Methylverzweigung in α-Position zur sekundären Aminfunktion. Auch dort hatte die zusätzliche Methylgruppe einen erheblich stärkeren Einfluß auf die intrinsische Aktivität des Chinazolindion-Derivates **298** als bei den Phenylethylamin-Derivaten **304** und **305** (vgl. Tab. 3-15, S. 168). Zusammen mit den in diesem Abschnitt beschriebenen Ergebnissen läßt dies den Schluß zu, daß der *N*-2-methoxybenzylierte Partialagonist **169** aus der Serie der Chinazolindione innerhalb der 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten-Bindungsstelle eine zu den Phenylethylamin-Derivaten (*e.g*. **231**, **236**) unterschiedliche Orientierung einnimmt.

4 Zusammenfassung

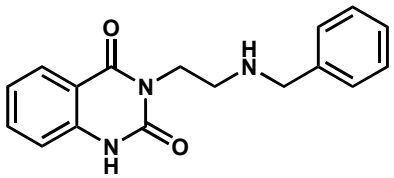
Die Familie der 5-HT_2-Rezeptoren umfaßt nach gegenwärtigem Kenntnisstand drei Subtypen (5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} und 5-HT_{2C}), die aufgrund ihrer Primärstruktur, ihres gemeinsamen Signaltransduktionsmechanismus und der sehr ähnlichen pharmakologischen Eigenschaften in dieser Familie zusammengefaßt werden. Nach der Entdeckung des prototypischen 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten Ketanserin (**57**) und weiterer hochaffiner, selektiver Antagonisten wie AMI-193 (**73**) und MDL-100 907 (**71**) konnten zahlreiche zentrale sowie periphere Effekte des Neurotransmitters Serotonin (5-HT) dem 5-HT_{2A}-Rezeptorsubtyp zugeordnet werden. Insbesondere bei der Entstehung bedeutender psychischer Erkrankungen wie Schizophrenie und Depressionen sowie bei der Auslösung von Halluzinationen kommt dabei dem 5-HT_{2A}-Rezeptor eine entscheidende Rolle zu.

Der großen Anzahl potenter, selektiver 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonisten steht bis *dato* ein nur sehr geringer Fundus agonistisch wirkender 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden gegenüber. Vorrangiges Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, potente, selektive 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten zu entwickeln, um neue effektive „pharmakologische Werkzeuge“ zur Entschlüsselung von Struktur-Wirkungsbeziehungen sowie Modellsubstanzen zur Untersuchung komplexer 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelter, physiologischer und pathophysiologischer Prozesse bereit zu stellen.

Im Rahmen seiner Untersuchungen über Struktur-Wirkungsbeziehungen Ketanserin-analoger 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden identifizierte *Elz*[165] das 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**) und das *N*-Benzyl-Analogon **94** als wenig affine 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten, die erst im submillimolaren Konzentrationsbereich ihre partiell agonistische Wirkung entfalten. Beide Verbindungen dienten in der vorliegenden Arbeit als Leitstrukturen für die Entwicklung neuer, potenter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten mit 2,4(1*H*,3*H*)Chinazolindion-Partialstruktur (Abb. 4-1).



93 pEC_{50} = 4.18 E_{max} = 46 %



94 pEC_{50} = 4.84 E_{max} = 33 %

Abb. 4-1. 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**) und das *N*-Benzyl-Analogon **94** als Leitstrukturen für die Entwicklung neuartiger, potenter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten.

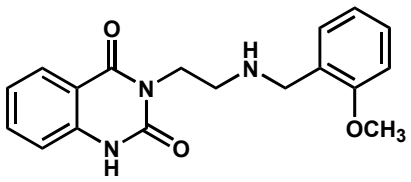
Durch gezielte Modifizierung der Leitstrukturen **93** und **94** konnte eine Vielzahl sekundärer, *N*-substituierter Amine vom 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Typ synthetisiert werden. Den zentralen Syntheseschritt bildet dabei die nucleophile Ringöffnung des Tricyclus 2,3-Dihydro-5-oxo-5*H*-oxazolo-[2,3-*b*]-chinazolin (**95**) mit verschiedenen primären Benzyl- bzw. ω-Phenylalkylaminen (Syntheseweg **A**). Das bei dieser Synthese auftretende Problem der Dialkylierung der eingesetzten primären Amine durch ein weiteres Molekül **95** zu den entsprechenden tertiären Aminstrukturen konnte durch einen 4 – 5fachen Überschuß der primären Amine gelöst werden. Aus zahlreichen

Reaktionsdurchläufen konnte eine optimierte Synthese (4 – 5 Äquiv. primäres Amin, 120 – 140 °C, lösemittelfrei) entwickelt werden, die es ermöglichte, die *N*-substituierten 3-(2-Aminoethyl)-2,4-(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate bequem und in guten bis sehr guten Ausbeuten (57 – 99 % d. Th.) darzustellen. Der für Syntheseweg **A** benötigte Tricyclus **95** wurde ausgehend von Anthranilsäuremethylester (**99**) über eine vierstufige Synthesesequenz in einer Gesamtausbeute von 66 – 75 % d. Th. hergestellt. Zielverbindungen, für die entsprechende primäre Amine für Syntheseweg **A** nicht kommerziell verfügbar oder nur sehr schwer herzustellen waren, wurden durch reduktive Alkylierung der Leitverbindung **93** mit entsprechenden Aldehyden synthetisiert (Syntheseweg **B**). Die erzielten Ausbeuten lagen hier bei 60 – 72 % d. Th. Als effiziente Syntheseroute für das benötigte primäre Amin **93** erwies sich die nucleophile Ringöffnung des Tricyclus **95** mit einem großen Überschuß an flüssigem Ammoniak bei einem Druck von 40 bar (Ausbeute 55 – 65 % d. Th.).

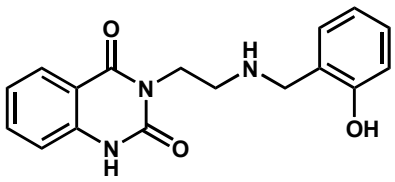
Als Standardtestsystem zur pharmakologischen Charakterisierung der in dieser Arbeit entwickelten 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden diente das in der Arbeitsgruppe von *ELZ* bereits etablierte funktionelle *in vitro*-Testmodell der Rattenschwanzarterie. Gemessen wird bei diesem Modell eine isometrische Kontraktion des Organsegmentes in kumulativer Technik. Um hierbei nicht-5-HT_{2A}-induzierte Effekte zu unterdrücken, wurden alle Agonisten- sowie Antagonisten-Experimente in Gegenwart des α_1-Adrenozeptorantagonisten Prazosin durchgeführt, während der Uptakeblocker Cocain die Aufnahme von Aminen in das Neuronalgewebe verhindern sollte.

Die Alkylkettenverlängerung zwischen sekundärer Aminfunktion und aromatischem π-System der Leitstruktur **94** bewirkt eine Affinitätssteigerung bis zu zwei Zehnerpotenzen bei gleichzeitigem Übergang des beobachteten partiellen 5-HT_{2A}-Rezeptoragonismus in einen stillen Antagonismus – ohne intrinsische Aktivität. Die stärkste antagonistische Wirkung zeigt das Chinazolindion-Derivat **112**, mit einer *N*-Phenylbutyl-Seitenkette (pA_2 = 6.88). Neben der Alkylkettenverlängerung hat auch der Ersatz des Phenylringes im Benzylteil von **94** durch andere aromatische, heteroaromatische und alicyclische Ringsysteme den kompletten Verlust der agonistischen Wirkung dieser Verbindungen zur Folge. Lediglich beim Austausch des Phenylringes gegen einen Thiophenrest ($\rightarrow$ **181**) wird noch ein mit der Leitstruktur **94** vergleichbarer partiell agonistischer Effekt beobachtet (E_{max} = 22 % *vs*. 33 %). Auch die Einführung sowohl elektronenziehender als auch -schiebender Substituenten in die *para*-Position im Benzylteil von **94** geht mit einem nahezu kompletten Verlust der 5-HT_{2A}-agonistischen Wirkung bei Rezeptoraffinitäten in der selben Größenordnung einher. Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den *meta*-substituierten Derivaten. Mit der Einführung der *meta*-Methylgruppe ($\rightarrow$ **167**) konnte allerdings gezeigt werden, daß ein Elektronendonor-Substituent in dieser Position zwar ebenfalls nahezu keinen agonistischen Effekt, jedoch einen 20fachen Anstieg der Rezeptoraffinität bewirkt (pK_P = 6.27 *vs*. 4.97 für **94**). Im Gegensatz zu den *para*- und *meta*-substituierten *N*-Benzyl-3-(2-aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivaten zeigen alle *ortho*-substituierten Analoga einen deutlich ausgeprägten partiellen 5-HT_{2A}-Rezeptoragonismus. Insbesondere die Einführung

elektronenschiebender Substituenten bewirkt dabei neben einem Anstieg der intrinsischen Aktivität auch eine Steigerung der Rezeptoraffinität dieser Verbindungen. Der potenteste Vertreter dieser Substanzklasse ist das *ortho*-Methoxybenzyl-Derivat **169** (pEC_{50} = 6.58, E_{max} = 49 %, Abb. 4-2). Es zeigt eine 55fach stärkere agonistische Aktivität als die Leitstruktur **94** und eine mehr als 250fache Steigerung der partiell agonistischen Aktivität gegenüber der Leitstruktur **93** mit primärer Aminstruktur. Der Ersatz der *ortho*-Methoxy- gegen eine sterisch anspruchsvollere Ethoxygruppe (→ **172**) hat eine Abnahme der intrinsischen Aktivität um 15 % auf E_{max} = 34 % zur Folge. Ebenso sinkt der pEC_{50}-Wert um eine halbe logarithmische Einheit (pEC_{50} = 6.05), woraus sich für das *ortho*-Ethoxybenzyl-Derivat **172** nur noch etwa ein Drittel der Wirkstärke des *ortho*-Methoxy-Analogons **169** ergibt. Im Gegensatz hierzu hat der Austausch der *ortho*-Methoxygruppe gegen eine Hydroxyfunktion nur einen relativ geringen Einfluß auf die Wirkqualität und Wirkstärke dieser Verbindungen an 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Das *ortho*-Hydroxybenzyl-Derivat **177** zeigt im funktionellen *in vitro*-Testmodell der Rattenschwanzarterie einen zu **169** gleich starken partialagonistischen Effekt (E_{max} = 51 % *vs*. 49 %) und ist nahezu äquipotent zu diesem (pEC_{50} = 6.38 *vs*. 6.58, Abb. 4-2).



169 pEC_{50} = 6.58 E_{max} = 49 %



177 pEC_{50} = 6.38 E_{max} = 51 %

Abb. 4-2. *N*-2-Methoxybenzyl-Derivat **169** und das *N*-2-Hydroxybenzyl-Analogon **177**; die potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten aus der Substanzklasse der 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione.

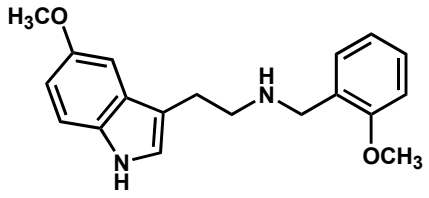
Die an der Rattenschwanzarterie für den potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten **169** gefundenen pharmakologischen Parameter konnten an zwei weiteren funktionellen *in vitro*-Testmodellen – der Rattenjugularvene und der Rattenaorta – bestätigt werden. Zudem wurde ein Rezeptorselektivitätsprofil dieser Verbindung erstellt.

Aufgrund der herausragenden und mehr als 250fachen Steigerung der partiell agonistischen Aktivität von **169** im Vergleich zur primären Aminstruktur **93**, unter gleichzeitigem Erhalt der intrinsischen Aktivität in der Größenordnung um 50 % des Maximaleffektes von 5-HT, wurde das in der Substanzklasse der 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione neu entwickelte Strukturelement – die *N*-2-Methoxybenzyl-Partialstruktur – im weiteren Verlauf dieses Projektes zunächst auf primäre Indolylethyl- und später auch auf Phenylethylamine, den bis *dato* potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten, übertragen.

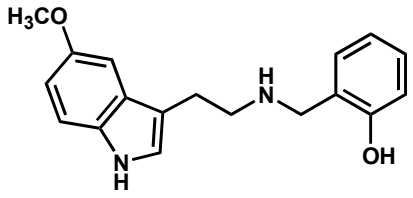
Zur Synthese der *N*-benzylierten 2-(1*H*-Indol-3-yl)ethylamin-Derivate bot sich, ausgehend von kommerziell verfügbarem Tryptamin und 5-Methoxytryptamin, die reduktive Alkylierung mit entsprechend substituierten Benzaldehyden an. Während bei der einstufigen *direkten* Variante, mit Natrium-

triacetoxyborhydrid [$NaBH(OAc)_3$] als Reduktionsmittel, neben den gewünschten *N*-benzylierten, sekundären Aminen auch dialkylierte, tertiäre Amine als Nebenprodukte auftraten, erwies sich die zweistufige *indirekte* reduktive Alkylierung unter Verwendung von Natriumborhydrid ($NaBH_4$) als sehr effiziente Synthesemethode, ohne dialkylierte Nebenprodukte. Die so erzielten Ausbeuten der substituierten *N*-Benzyl-2-(1*H*-Indol-3-yl)ethylamine lagen zwischen 86 – 93 % d. Th.

Die ebenfalls am 5-HT_{2A}-Rezeptor-Testsystem der Rattenschwanzarterie erzielten pharmakologischen Ergebnisse der Indolyl- und 5-Methoxyindolylethylamin-Derivate stehen in Einklang mit den in der Klasse der 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione beobachteten Befunde. Das *N*-2-methoxybenzylierte 5-Methoxytryptamin **206** und sein *N*-2-Hydroxybenzyl-Analogon **205** sind die am stärksten partiell 5-HT_{2A}-agonistisch wirkenden Vertreter aus dieser Serie. Mit pEC_{50}-Werten von 7.08 *resp*. 7.50 übertreffen beide Substanzen die Wirkstärke des endogenen Rezeptoragonisten Serotonin (*Rel. Pot*. = 1.21 *resp*. 3.18). Dies bedeutet im Falle von **205** eine mehr als 2000fache Steigerung der 5-HT_{2A}-Aktivität gegenüber der Leitstruktur **93**. Die intrinsischen Aktivitäten von **206** und **205** liegen bei 54 % *resp*. 38 % des für Serotonin beobachteten Maximaleffektes (Abb. 4-3). Anders als bei den Chinazolindionen **169** und **177** zeigt hier das *N*-2-hydroxylierte Derivat **205** eine gegenüber dem *N*-2-Methoxybenzyl Analogon **206** *ca*. 2.5fach höhere 5-HT_{2A}-Aktivität.



206 pEC_{50} = 7.08 E_{max} = 54 %



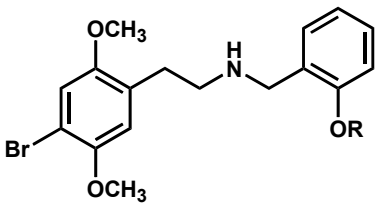
205 pEC_{50} = 7.50 E_{max} = 38 %

Abb. 4-3. *N*-2-Hydroxybenzyl-Derivat **205** und das *N*-2-Methoxybenzyl-Analogon **206**; die potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten aus der Substanzklasse der 2-(1*H*-Indol-3-yl)ethylamine.

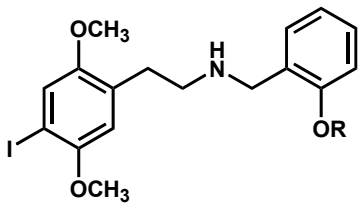
Nach den sehr guten pharmakologischen Ergebnissen in der Serie der Indolylethylamine schien nun auch die Ausweitung des neu entwickelten Struktur-Wirkungskonzepts auf primäre 2,5-Dimethoxyphenylalkylamine vom DOB- bzw. DOI-Typ sehr erfolgversprechend. Den Schlüsselschritt bei der Synthese *N*-2-Methoxybenzyl-substituierter 2,5-Dimethoxyphenylethylamin-Derivate bildet wiederum die bei den Indolylethylaminen schon erfolgreich eingesetze indirekte reduktive Alkylierung der entsprechenden primären Amin-Vorstufen. Die erzielten Ausbeuten lagen im Bereich von 73 – 95 % d. Th. Die Synthese der benötigten primären 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane erfolgte ausgehend von 2,5-Dimethoxybenzaldehyd (**208**) *via Knoevenagel*-Kondensation mit Nitromethan bzw. Nitroethan (*Henry*-Reaktion) unter Zugabe von Ammoniumacetat (NH_4OAc) als Kondensations-Katalysator und anschließende Reduktion der erhaltenen Nitrostyrene **209** und **210** mit RED-AL®. Die abschließende aromatische Bromierung bzw. Iodierung in 4-Position erfolgte problemlos entweder direkt über die 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane **211** und **34** oder über das

N-Trifluoracetyl(Tfac)-geschützte Derivat **212**. Neben der oben beschriebenen mehrstufigen, klassischen Synthesestrategie zur Einführung einer β-Aminoalkyl-Seitenkette in einen Aromaten, gelang im Rahmen dieses Projektes erstmals die effiziente direkte Einführung einer Cbz-geschützten β-Aminoethylgruppe in die *ortho*-Position des 1,4-Dimethoxybenzens (**219**) über die einstufige Synthesesequenz Hydroborierung/*Suzuki*-Kupplung. Die „Eintopf"-Reaktion beginnt mit der hochregioselektiven Hydroborierung des Cbz-geschützten Vinylamins **217** mit 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan. Nach Zugabe eines Überschusses wäßriger NaOH erfolgt *in situ* die Pd-katalysierte *Suzuki*-Kupplungsreaktion mit 2-Iod-1,4-dimethoxybenzen (**220**) zum Cbz-geschützten 2,5-Dimethoxyphenylethylamin **224**. Darüber hinaus wurde eine regioselektive Variante dieser *Suzuki*-Kupplung entwickelt, deren Endprodukt **225** den für die biologische Wirkung essentiellen 4-Brom-Substituenten bereits im Molekül trägt. Das als *Precursor* für die Organoborverbindung benötigte Cbz-geschützte Vinylamin **217** konnte ausgehend von Acrylsäurechlorid (**215**) über das Acrylsäureazid (**216**) *via Curtius*-Abbau in einer Gesamtausbeute von 73 % d. Th. synthetisiert werden. Die Synthese der für den Kupplungsschritt benötigten Aryliodide **220** und **222** gelang sehr effizient *via* Halogen-Lithium-Austausch mit anschließender Abfangreaktion des Aryl-Lithium-Intermediats mit elementarem Iod.

Die Ergebnisse der anschließenden pharmakologischen Untersuchungen bestätigten besonders eindrucksvoll das neu entwickelte Struktur-Wirkungskonzept für 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten, wonach die *N*-2-Methoxybenzyl- bzw. *N*-2-Hydroxybenzyl-Funktion als zusätzliche pharmakophore Gruppe 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten mit primärer Aminstruktur eine besonders hohe Wirkstärke verleiht. Die Anwendung dieses Konzeptes auf die 2,5-Dimethoxyphenylethylamine vom DOB- *resp*. DOI-Typ führte zu den hochpotenten 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten **230**, **231**, **235** und **236**, die bereits im subnanomolaren Konzentrationsbereich ihre Wirkung entfalten (Abb. 4-4).



230 (R = H) pEC_{50} = 9.66 E_{max} = 35 %
231 (R = CH_3) pEC_{50} = 9.58 E_{max} = 38 %



235 (R = H) pEC_{50} = 10.13 E_{max} = 29 %
236 (R = CH_3) pEC_{50} = 10.09 E_{max} = 30 %

Abb. 4-4. Hochpotente 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten aus der Substanzklasse der 2,5-Dimethoxyphenylethylamine.

Die potentesten Wirkstoffe in dieser Serie sind die in 4-Position iodierten 2,5-Dimethoxyphenylethylamin-Derivate **235** und **236**. Mit pEC_{50}-Werten von 10.13 (74 pmol · L^{-1}) *resp*. 10.09 (81 pmol · L^{-1}) liegt die Wirkstärke dieser Partialagonisten 1240 – 1350fach höher als die des Referenzagonisten Serotonin und mehr als 3000fach höher als die des Chinazolindion-Derivates **169**. Damit stellen diese Verbindungen die derzeit potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten dar. Die 4-Brom-Derivate **230** und **231** zeigen eine ähnlich hohe partiell agonistische Wirkung an 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Die

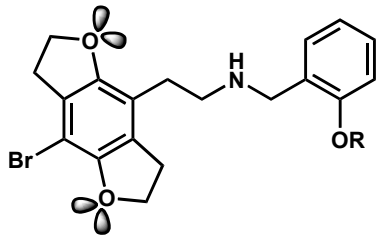
Stoffmengenkonzentration, die den halbmaximalen Effekt auslöst, liegt bei beiden Substanzen im subnanomolaren Bereich (EC_{50} = 0.22 – 0.26 nmol · L^{-1}). Die intrinsische Aktivität der 4-Brom-Derivate **230** und **231** liegt mit E_{max} = 35 – 38 % geringfügig höher als bei den 4-Iod-Analoga **235** und **236**, für die an der Rattenschwanzarterie Maximaleffekte um die 30 % beobachtet wurden.

Mit Blick auf die Entwicklung effektiver „pharmakologischer Werkzeuge“ zur Untersuchung und zum besseren Verständnis der 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivierung auf molekularer Ebene wurden die hochpotenten 4-Brom-Derivate **230** und **231** aus der Serie der 2,5-Dimethoxyphenylethylamine zu den entsprechenden 1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoethanen **270** und **271** weiterentwickelt (Abb. 4-5, S. 179). Die jeweils in einen Tetrahydrobenzodifuranring eingebundenen Sauerstoffatome spiegeln in diesen Verbindungen die konformativ „eingefrorene“ 2- und 5-Methoxygruppe wieder. Den zentralen Synthesebaustein bei der Synthese von **270** und **271** bildet der Tricyclus 2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran (**255**). Dieser konnte ausgehend von Hydrochinon in einer Ausbeute von 28 % d. Th. über drei Syntheseschritte im 50 mmol-Maßstab hergestellt werden. Den limitierenden Syntheseschritt bildete dabei die *O*-Alkylierung des oxidationsempfindlichen Hydrochinons mit 1-Brom-2-chlorethan. Die abschließende Cyclisierung zum Tetrahydrobenzodifuran **255** basiert auf einem initialen, hoch chemoselektiven Brom-Lithium-Austausch zur Aryl-Lithium-Zwischenstufe **254-Z**, die *in situ* durch eine anschließende intramolekulare nucleophile Substitution zum Zielmolekül **255** cyclisiert. Die Einführung der Ethylamin-Seitenkette erfolgte in Analogie zur Synthese der nichtrigidisierten 2,5-Dimethoxyphenylethylamin-Analoga nach der klassischen Sequenz: Formylierung des Tetrahydrobenzodifurans **255**, anschließende *Knoevenagel*-Kondensation des resultierenden Aldehyds **256** mit Nitromethan und die abschließende Reduktion des Nitroalkens **257** mit RED-AL®. Bei der folgenden Bromierung der primären Amine wirkte sich die vorherige Einführung einer Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe positiv auf den Reaktionsverlauf und die erzielten Ausbeuten aus. Im Gegensatz zur Bromierung erwies sich die Iodierung der einzig substituierbaren aromatischen Position im Tetrahydrobenzodifuran-System als synthetisch nicht trivial. Alle unternommenen Versuche, einen Iod-Substituenten in die 8-Position einzuführen, blieben erfolglos. Nach Abspalten der Tfac-Schutzgruppe mit K_2CO_3 in wäßrigem Methanol erfolgte die finale *N*-2-Hydroxy- *resp*. *N*-2-Methoxybenzylierung zu den Zielverbindungen **270** und **271** wiederum durch reduktive Alkylierung der primären Aminvorstufe **260** mit 2-Hydroxy- *resp*. 2-Methoxybenzaldehyd.

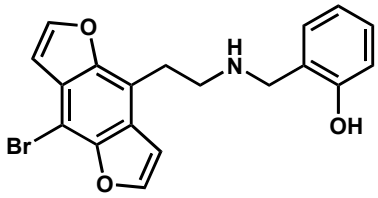
Das rigidisierte *N*-2-Hydroxybenzyl-Derivat **270** zeigt in funktionellen *in vitro*-Studien (Rattenschwanzarterie) im Vergleich zum konformativ flexiblen 2,5-Dimethoxyphenylethylamin-Analogon **230** eine leicht erhöhte 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität (pEC_{50} = 9.87 *vs*. 9.66) bei gleicher intrinsischer Aktivität beider Partialagonisten (E_{max} = 35 %). Im Falle der *N*-2-Methoxybenzyl-Derivate ist das rigidisierte Tetrahydrobenzodifuran **271** etwa vierfach stärker wirksam als sein nichtrigidisiertes Pendant **231** (*Rel. Pot*. = 1410 *vs*. 384), zeigt jedoch einen um 10 % verringerten Maximaleffekt

(E_{max} = 27 % *vs*. 38 %). Somit stellen auch die *N*-2-Hydroxy- und *N*-2-Methoxybenzyl-substituierten 1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoalkane **270** und **271** hochpotente – in subnano- bis picomolarer Konzentration wirksame – 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten dar. Die „eingefrorenen" Orientierungen der freien Elektronenpaare der Sauerstoffatome liefern zudem wichtige Hinweise über deren „aktive Bindungskonformation" bei der Interaktion mit der 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten-Bindungsstelle (vgl. Abb. 4-5).

Am Beispiel des Benzodifuran-Derivates **283** (Abb. 4-5) konnte gezeigt werden, daß die Aromatisierung der Tetrahydrobenzodifuran-Partialstruktur in **270** und die damit einhergehende Veränderung der elektronischen Konstellation – bei geringst möglicher sterischer Änderung – nur einen geringen Einfluß auf die 5-HT_{2A}-Aktivität dieser Wirkstoffe hat (pEC_{50} = 9.94 *vs*. 9.87). Mit einem EC_{50}-Wert von 0.11 nmol · L^{-1} zählt somit auch das Benzodifuran-Derivat **283** zu den derzeit potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten.



270 (R = H) pEC_{50} = 9.87 E_{max} = 34 %
271 (R = CH_3) pEC_{50} = 10.15 E_{max} = 24 %



283 pEC_{50} = 9.94 E_{max} = 24 %

Abb. 4-5. 1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoethan-Derivate **270** und **271** sowie das aromatisierte Benzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoethan-Derivat **283**.

Die Aromatisierung der Tetrahydrobenzodifuran-Partialstruktur zum vollständig konjugierten 14π-Benzodifuran-System erfolgte auf der Stufe der Tfac-geschützten primären 1-(Tetrahydrobenzodifuranyl)-2-aminoalkane **266** und **267** mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) in nahezu quantitativer Ausbeute (95 % d. Th.).

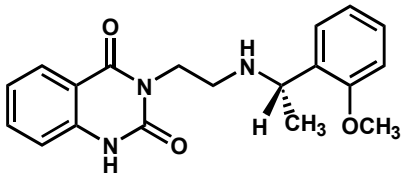
Nach ersten Hinweisen auf eine Stereoselektion an der 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten-Bindungsstelle durch Einführen einer α-Methylverzweigung im Benzylteil der Leitstruktur **94** sollte ebenfalls untersucht werden, wie sich ein derartiges Chiralitätszentrum im neu entwickelten *N*-2-Methoxybenzyl-Strukturareal auf die Rezeptoraffinität und die Wirkqualität der entsprechenden optisch aktiven Verbindungen auswirkt. Hierzu wurden jeweils beide Enantiomere des chiralen Chinazolindions **298** und der chiralen 2,5-Dimethoxyphenylethylamine **304** und **305** synthetisiert (Abb. 4-6, S. 181). Der chirale Schlüsselbaustein beim Aufbau der stereogenen Zentren ist das 1-(2-Methoxyphenyl)-ethylamin (**288**), das zum einen den Zugang optisch aktiver Verbindungen in beiden Substanzklassen ermöglicht, und zum anderen in beiden absoluten Konfigurationen über die gleiche Synthesesequenz in hoher optischer Reinheit zugänglich ist. Zur Herstellung von **288** wurden zwei

Synthesewege beschritten. Den ersten Weg bildete die Enzym-katalysierte kinetische Racematspaltung des (±)-*N*-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyl]oxalsäureoctylesters (**291**) mit einer auf einem Acrylharz-Träger immobilisierten Lipase B der Spezies *Candida antarctica* (Novozym® 435). Nach einmaliger enzymatischer Resolution des Oxalsäureesters **(±)-291** und nachfolgender alkalischer Hydrolyse des Biotransformationsprodukts **(*R*)-292** wurde (*R*)-α-Methyl-2-methoxybenzylamin (**288**) in einer Ausbeute von 22 % d. Th. (bei 50 % Maximalausbeute) und einer moderaten optischen Reinheit von *ee* = 74 % erhalten.

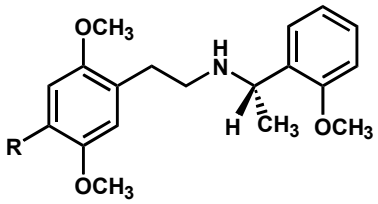
Aufgrund der für pharmakologische Zwecke ungenügenden optischen Reinheit von **288** wurde als alternative Synthese die auxiliargesteuerte, diastereoselektive reduktive Aminierung ausgehend vom prostereogenen 2'-Methoxyacetophenon (**287**) gewählt. Als chirales Auxiliar wurde das in beiden enantiomeren Formen leicht verfügbare und preisgünstige 1-Phenylethylamin (**190**, *ee* ≥ 99 %) eingesetzt. Nach Anbindung des chiralen Auxiliars zum chiralen Imin **294** gelang im entscheidenden Syntheseschritt die hochdiastereoselektive Hydrierung der C=N-Doppelbindung zu den diastereomeren Bisbenzylaminen **295** mit Natriumborhydrid ($NaBH_4$) als Hydriddonor. Die ^{1}H-NMR-spektroskopisch ermittelte Diastereoselektivität lag bei *d.r.* = 97 : 3. Die anschließende Diastereomerentrennung gelang sehr effizient durch einmaliges Umkristallisieren der Hydrochlorid-Salze in Ethanol. Einen weiteren Schlüsselschritt dieser Synthese stellte die nachfolgende regioselektive *N*-Debenzylierung des Bisbenzylamins **295** zur Abspaltung des chiralen Auxiliars dar. Diese gelang *via* Transferhydrogenolyse mit Ammoniumformiat (HCO_2NH_4) als Hydridquelle unter Zusatz katalytischer Mengen Pd-C (10 %) in sehr guten Ausbeuten (91 % d. Th.) und mit einer exzellenten Regioselektivität von ≥ 99.5 : 0.5. Die Bestimmung der Enantiomerenreinheit des freigesetzten chiralen Schlüsselbausteins α-Methyl-2-methoxybenzylamin (**288**) erfolgte – wie schon nach der Enzym-katalysierten kinetischen Racematspaltung – mittels ^{1}H- und ^{19}F-NMR-Spektroskopie diastereomerer *Mosher*-Amide. Für beide Enantiomere konnten ausgezeichnete Enantiomerenreinheiten (*ee* > 99 %) ermittelt werden. Zudem konnten die absoluten Konfigurationen der neu generierten Stereozentren auf der Stufe der diastereomeren Bisbenzylamine **295** durch Röntgenstrukturanalyse zweifelsfrei bestimmt werden. Hierdurch waren auch Rückschlüsse auf den Mechanismus der diastereofacialen Hydrierung der C=N-Doppelbindung möglich.

Bei der Synthese des optisch aktiven Chinazolindions **298** konnte bei der finalen Kupplung mit enantiomerenreinem α-Methyl-2-methoxybenzylamin **(*R*)-** *resp*. **(*S*)-288** auf die im Vorfeld bereits erfolgreich eingesetzte nucleophile Ringöffnung des Tricyclus **95** zurückgegriffen werden. Die abschließende Kupplung des chiralen Synthesebausteins **288** zu den optisch aktiven sekundären 2,5-Dimethoxyphenylethylaminen **304** und **305** erfolgte – in Umkehrung zur reduktiven *Alkylierung* der achiralen Analoga – durch reduktive *Aminierung* der 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde **302** und **303**. Diese waren ausgehend von kommerziell erhältlichem 2,5-Dimethoxyphenylessigsäureethylester durch Bromierung *resp*. Iodierung in 4-Position und abschließende partielle Reduktion der Carbonsäureester zur Stufe der Aldehyde mit DIBAH gut zugänglich.

Die pharmakologischen *in vitro*-Untersuchungen der enantiomerenreinen Wirkstoffe **298**, **304** und **305** am funktionellen Testmodell der Rattenschwanzarterie haben gezeigt, daß die Einführung einer α-Methylverzweigung im neu entwickelten 2-Methoxybenzyl-Strukturelement bei allen untersuchten Verbindungen mit einem Affinitätsverlust einhergeht. In allen Fällen bilden die (*S*)-Enantiomere die Eutomere. Die beobachteten Stereoselektivitäten sind moderat, mit dem höchsten eudismischen Verhältnis von (*S*)/(*R*) = 22 : 1 für das Chinazolindion-Derivat **298**. Im Falle des Chinazolindion-Derivates **298** zeigt das (*S*)-konfigurierte Eutomer einen deutlich stärkeren Partialagonismus als sein Spiegelbild (E_{max} = 41 % *vs*. 11 %). Im Gegensatz hierzu zeigen bei den Phenylethylamin-Derivaten **304** und **305** jeweils beide Enantiomere vergleichbare Maximaleffekte (26 – 29 %), was auf einen unterschiedlichen Bindungsmodus beider Substanzklassen an der 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten-Bindungsstelle hinweist.



(*S*)-298



(*S*)-304 (R = Br)
(*S*)-305 (R = I)

Abb. 4-6. Optisch aktive 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten vom sekundären Amin-Typ aus der Substanzklasse der Chinazolindione (**298**) und der Phenylethylamine (**304** und **305**). Abgebildet sind jeweils die (*S*)-konfigurierten Eutomere.

Insgesamt gelang im Rahmen des Dissertationsprojektes die Entwicklung einer großen Zahl neuartiger 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten vom sekundären Amin-Typ. Ausgehend von der in submillimolarer Konzentration partiell agonistisch wirkenden Leitstruktur **93** konnte in der Substanzklasse der Chinazolindione ein für 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten neues Struktur-Wirkungskonzept entwickelt werden. Die erfolgreiche Anwendung dieses Struktur-Wirkungsprinzips führte in der Substanzklasse der Phenylalkylamine zu den derzeit weltweit potentesten 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten, deren Wirkstärke im subnanomolaren Konzentrationsbereich liegt und im Vergleich zur anfänglichen Leitstruktur **93** nahezu um den Faktor 1 000 000 gesteigert werden konnte. Hinzu kommt die beachtliche Selektivität dieser neuartigen 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten innerhalb der 5-HT-Rezeptorfamilie und gegenüber anderen Neurotransmitter-Rezeptoren, die sie in Zukunft zu wertvollen, vielseitig einsetzbaren „pharmakologischen Werkzeugen“ in der Serotonin-Forschung machen sollte. Eine Prüfung der Selektivität gegenüber des 5-HT_{2B}- und des 5-HT_{2C}-Rezeptorsubtyps stehen allerdings noch aus.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

- Alle Reaktionen mit absoluten Lösemitteln wurden unter Stickstoff respektive Argon in ofengetrockneten Kolben (150 °C über mehrere Tage) ausgeführt. Die hierzu benötigten Solventien wurden nach Standardverfahren absolutiert und gereinigt.[412]

- Die für die metallorganischen Reaktionen eingesetzten Lösemittel wurden stets frisch absolutiert und destilliert.

- Zweiphasenextraktionen erfolgten im Scheidetrichter passender Größe.

- Angaben zu Lösungen von Feststoffen erfolgen in Massenprozent (%, *m*/*m*), die zu Mischungen von Flüssigkeiten in Volumenprozent (%, V/V).

- Die Vakuumtrocknung von Substanzen erfolgte bei *ca.* 0.01 – 0.5 Torr und der jeweils angegebenen Temperatur.

- Alle für die Synthesen verwendeten Chemikalien und Reagenzien wurden von den Firmen Aldrich, Acros, Fluka, Merck, Lancaster, ICN oder Sigma bezogen.

- Der Summenformel einer synthetisierten Verbindung folgt in Klammern die relative Molekülmasse (M_r) in $g \cdot mol^{-1}$.

Schmelzpunkte

Alle angegebenen Schmelzpunkte wurden mit dem digitalen Schmelzpunktgerät IA 9000 der Fa. Elektrothermal, England, ermittelt. Die Zersetzung einer Substanz wird mit (Zers.) angegeben.

Elementaranalysen

Elementaranalysen (CHN) wurden mit den Elementaranalysatoren 240-B, 240-C oder Vario-EL der Fa. Perkin-Elmer, Rodgau-Jügesheim, Deutschland, durchgeführt.

NMR-Spektroskopie

Die ^{1}H-NMR- (400 MHz) und ^{13}C-NMR-Spektren (100 MHz) wurden mit einem Advance DPX 400 Spektrometer der Fa. Bruker, Rheinstetten, Deutschland, bei Raumtemperatur aufgenommen. Die Auflistung der Daten aus den Spektren erfolgt tabellarisch: (1) Chemische Verschiebung (δ) – gegenüber dem internen Standard Tetramethylsilan – in ppm mit Angabe der Signalmultiplizität, (2) Kopplungskonstante ($^{n}\boldsymbol{J}$) in Hertz (Hz) (n – Anzahl der chemischen Bindungen, über die die Kopplung erfolgt), (3) Zuordnung der Protonen ($\mathbf{H}^{m}$) *resp*. Kohlenstoffatome ($\mathbf{C}^{m}$), wobei m den Ziffern

der Numerierung der Strukturformeln zu entnehmen ist. Eine Angabe der Signalmultiplizität in Anführungszeichen (*e.g.* „t“) zeigt eine Ähnlichkeit mit dem betreffenden Aufspaltungsmuster an, ohne daß jedoch diese Multiplizität vorliegt. Mit Stern markierte Multiplizitäten (*e.g.* s*) weisen auf mit D_2O austauschbare Protonen hin. Die Zusatzbemerkung „br“ (*e.g.* t, br) zeigt an, daß hier ein verbreitertes Signal vorliegt. Die Zuordnung der Signale zu den entsprechenden H- und C-Atomen erfolgte, wenn nicht anders vermerkt, unter Zuhilfenahme (1) der $^1H,^1H$-COSY- und $^{13}C,^1H$-HETCOR-NMR-Technik, (2) der NMR-Spektrensimulationsprogramme „ACD/HNMR Spectrum Generator“ und „ACD/CNMR Spectrum Generator“ der Fa. Advanced Chemistry Development, Toronto, Kanada und (3) der Inkrementsysteme für chemische Verschiebungen von ^1H- und ^{13}C-Kernen.[413] Die Numerierung der Atome erfolgte willkürlich und unabhängig von der systematischen Nomenklatur. Negative Vorzeichen der Kopplungskonstanten wurden nicht berücksichtigt. Die Multiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sext = Sextett, sept = Septett, m = Multiplett.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der EI-Massenspektren erfolgte mit einem MAT CH7A- (70 eV, 170 °C), der HR-EI-Massenspektren mit einem MAT 711- (80 eV, 150 °C) und der FAB-Massenspektren mit einem MAT CH5DF-Massenspektrometer (80 eV, Xe) der Fa. Finnigan, Bremen, Deutschland. Für die EI-Massenspektren ist jeweils die Verdampfungstemperatur angegeben. Für die FAB-Massenspektren erfolgt jeweils die Angabe des Lösemittels gefolgt von der Matrix. Allgemein erfolgt für alle Massenspektren die Angabe der Massenzahl (*m/z*) und der zugehörigen relativen Intensität (%).

IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden mit den Spektralphotometern 1420 Ratio-Recording und 297 der Fa. Perkin-Elmer, Rodgau-Jügesheim, Deutschland, als KBr-Preßling aufgenommen. Die Wellenzahl ($\tilde{\nu}$) ist in der Einheit cm^{-1} angegeben. Die Intensitäten sind wie folgt abgekürzt: s = starke, m = mittelstarke und w = schwache Bande.

Dünnschichtchromatographie

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Kieselgel 60 F_{254}-Folien (Schichtdicke 0.2 mm) der Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland, verwendet.

Präparative chromatographische Trennungen

Für die präparative Säulenchromatographie (SC) wurde Kieselgel 60 (Korngröße: 63 – 200 μm) und für die präparative Flashchromatographie (FC) nach *STILL*[414] Kieselgel 60 (Korngröße: 40 – 63 μm) der Fa. Merck verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, wurden für die präparative Flashchromato-

graphie 30 cm lange Glassäulen genutzt. Präparative, zentrifugal beschleunigte, radiale Chromatographie (Rotationsschichtchromatographie – RSC) wurde mit einem CHROMATOTRON® 7924T der Fa. Harrison Research, Palo Alto, USA, mit Glasplatten, die mit gipshaltigem Kieselgel 60 PF_{254} der Fa. Merck beschichtet waren, durchgeführt. Die Schichtdicke betrug in Abhängigkeit der zu trennenden Substanzmengen 1, 2 oder 4 mm. Ammoniakalische Zusätze für Chromatographielaufmittel [*e.g.* MeOH (NH_3)] wurden durch Einleiten von NH_3 (15 min) über eine Fritte in das betreffende Lösemittel hergestellt und vor Gebrauch über Nacht bei RT äquilibriert. Die Bestimmung der R_F-Werte erfolgte grundsätzlich mit frisch eingestellten Laufmitteln. Basische Verbindungen wurden generell in ihrer freien, elektrisch neutralen Form aufgetragen und chromatographiert. Aus ökologisch-ökonomischen Gründen wurde ein großer Teil der für die präparative Chromatographie verwendeten Laufmittelgemische wiederaufbereitet, so daß in einigen Fällen die Angabe der Zusammensetzung nur einen Richtwert darstellt.

Gaschromatographie

Die GC-Analytik erfolgte über eine Kapillarsäule HP-Basic Wax (30 m x 0.32 mm x 0.25 μm, Säulenfüllmaterial: basenmodifiziertes Polyethylenglycol) der Fa. Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland. Die folgenden Standard Einstellungen wurden verwendet: Flow: 1 mL/min N_2, Split: 100, Injektortemperatur: 250 °C, Detektortemperatur 300 °C.

Optische Drehung

Die optische Drehung wurde in einer temperierbaren Glasküvette (l = 10 cm; V = 1 mL) mit einem Polarimeter 241 MC der Fa. Perkin-Elmer, Rodgau-Jügesheim, Deutschland, bestimmt.

Röntgenstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturen der Bisbenzylamine **(1*S*,1'*R*)-295** und **(1*R*,1'*S*)-295** wurden aufgenommen mit einem STOE-IPDS-Diffraktometer der Fa. Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Deutschland. Beide Enantiomere wurden in Form ihrer Hydrochlorid-Salze vermessen. Detaillierte Angaben zu den Röntgenstrukturen sowie über die Versuchsparameter finden sich in der *CAMBRIDGE STRUCTURAL DATABASE (CSD*, deposition numbers **CCDC 205117** & **205118**).

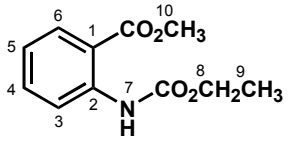
5.2 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate

5.2.1 Synthese des Tricyclus 2,3-Dihydro-5-oxo-5*H*-oxazolo[2,3-*b*]chinazolin (95)

2-Ethoxycarbonylaminobenzoesäureethylester (98)

44.6 g (200 mmol) Chlorameisensäureethylester werden unter Rühren und Kühlen im Eisbad zu 30.3 g (200 mmol) Anthranilsäuremethylester getropft. Die Mischung wird anschließend 15 h auf 120 °C erhitzt und abschließend im Vakuum (15 Torr) destilliert. Das erhaltene Destillat wird aus 150 mL MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 38.4 g (172 mmol) farblose Kristalle (86 % d. Th.)
Fp: 61 – 63 °C (MeOH)
Sdp: 173 – 174 °C (15 Torr)



$C_{11}H_{13}NO_4$ (M_r = 223.23)

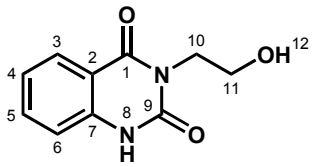
^{1}H-NMR $_{300\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	10.3 (s*, br)	8.20 (d)	7.95 (dd)	7.69 (dt)	7.14 (t)	4.23 (q)	3.92 (s)	1.32 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 8.37	^3J = 7.94 ^4J = 1.23	^3J = 7.86 ^4J = 1.13	^3J = 7.78	^3J = 7.21	–	^3J = 7.19
H^m	H^7 (1H, N**H**)	H^6 (1H)	H^3 (1H)	H^4, (1H)	H^5 (1H)	H^8 (2H)	H^{10} (3H)	H^9 (3H)

3-(2-Hydroxyethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (97)

23.7 g (100 mmol) 2-Ethoxycarbonylaminobenzoesäureethylester (**98**) und 15.3 g (250 mmol) 2-Aminoethanol werden 1 h auf 160 °C erhitzt. Die resultierende Paste wird mit 100 mL $CHCl_3$ versetzt, auf 0 °C gekühlt (Eisbad) und 30 min intensiv gerührt. Nach Filtrieren und Trocknen erhält man ohne weitere Umkristallisation die Titelverbindung **97**. Für analytische Zwecke wird eine kleine Stoffmenge aus $CHCl_3$ umkristallisiert.

Ausbeute: 18.7 g (91 mmol) farblose Kristalle (91 % d. Th.)
Fp: 253 °C ($CHCl_3$)



$C_{10}H_{10}N_2O_3$ (M_r = 206.20)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.4 (s*, br)	7.93 (dd)	7.65 (dt)	7.16-7.25 (m)	4.81 (t)	4.60 (s*, br)	3.58 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 7.85 ^4J = 1.25	^3J = 7.75 ^4J = 1.25	–	^3J = 6.50	–	^3J = 6.30
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^4, H^6 (2H)	H^{10} (2H)	H^{12} (1H, O**H**)	H^{11} (2H)

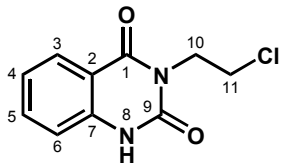
3-(2-Chlorethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (96)

30.9 g (150 mmol) des Alkohols **97** und 180 g (1.5 mol) Thionylchlorid werden 1 h unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wird am Rotationsverdampfer entfernt und der feste Rückstand aus ca. 1.5 L MeOH umkristallisiert. Nach Einengen der Mutterlauge auf ¼ des Volumens wird aus dem Filtrat eine weitere saubere Fraktion isoliert.

Ausbeute: 33.1 g (147 mmol) farblose Kristalle (98 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH = 95 + 5 (R_F = 0.45)

Fp: 197 °C (MeOH)



$C_{10}H_9ClN_2O_2$ (M_r = 224.65)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ [D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	11.5 (s*, br)	8.00 (d)	7.69 (t)	7.18-7.33 (m)	4.26 (t)	3.83 (t)
^{n}**J** [Hz]	–	^{3}J = 7.50	^{3}J = 7.35	–	^{3}J = 6.70	^{3}J = 6.70
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^4, H^6 (2H)	H^{10} (2 H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ [D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	161.1	152.5	138.9	135.4	129.8	125.3	122.8	118.5	46.2	42.3
C^m	C^1	C^9	C^7	C^5	C^3	C^4	C^6	C^2	C^{10}	C^{11}

EI-MS $_{70\ eV}$ 110 °C

m/z	224 [M$^{+\bullet}$]	189	188	163	162	146	119	92	91	90	64	63
rel. Int. [%]	30	40	12	14	69	100	60	22	9	22	13	11

2,3-Dihydro-5-oxo-5*H*-oxazolo[2,3-*b*]chinazolin (95)

22.5 g (100 mmol) **97** und 27.6 g (200 mmol) K_2CO_3 werden in 250 mL Aceton 3 h unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges K_2CO_3 und während der Reaktion gebildetes KCl werden abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingeengt. Der erhaltene farblose Feststoff wird in CH_2Cl_2 aufgenommen, an 570 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH = 99 + 1 → 98 + 2) und anschließend aus 120 mL EtOH kristallisiert.

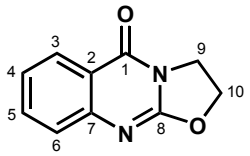
Ausbeute: 17.5 g (93 mmol) farblose Kristalle (93 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH = 97 + 3 (R_F = 0.30)

Fp: 165 °C (EtOH)

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	63.76	4.20	14.72
ber.	63.85	4.29	14.89



$C_{10}H_8N_2O_2$ (M_r = 188.19)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	8.18 (dd)	7.67 (dt)	7.53 (d)	7.34 (dt)	4.77 (t)	4.38 (t)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 7.93 ^4J = 1.45	^3J = 7.67 ^4J = 1.48	^3J = 7.94	^3J = 7.53 ^4J = 0.94	^3J = 8.20	^3J = 8.20
H^m	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^6 (1H)	H^4 (1H)	H^{10} (2H)	H^9 (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	160.9	155.5	149.0	135.3	126.7	126.3	124.8	118.5	65.8	42.3
C^m	C^1	C^8	C^7	C^5	C^3	C^4	C^6	C^2	C^{10}	C^9

EI-MS $_{70\ eV}$ 100 °C

m/z	188 [M$^{+\bullet}$]	146	130	118	90	76	64	63
rel. Int. [%]	99	100	9	8	31	9	8	8

5.2.2 Synthese von 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (93)

3-(2-Phthalimidoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (109)

Phthalimid-Kalium (19.45 g, 105 mmol) wird in 250 mL abs. DMF suspendiert, auf 100 °C erhitzt und mit 22.47 g (100 mmol) 3-(2-Chlorethyl)-2,4(1*H*,3*H*)-chinazolindion (**96**) versetzt. Nach 1.5 h wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand mit 500 mL Eiswasser versetzt und mit $CHCl_3$ (4× 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Entfernen des Lösemittels wird der isolierte Feststoff aus *ca*. 800 mL DMF/H_2O (2:1, V/V) umkristallisiert.

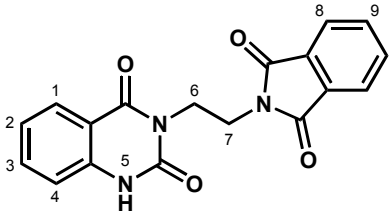
Ausbeute: 31.21 g (93 mmol) farblose Kristalle (93 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 (R_F = 0.50)

Fp: 259 – 261 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	64.21	3.92	12.56
ber.	64.47	3.91	12.53



$C_{18}H_{13}N_3O_4$ (M_r = 335.32)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.5 (s*, br)	6.80 – 8.20 (m)	4.22 (s, br)	3.95 (s, br)
H^m	H^5 (1H, N**H**)	H^{1-4}, H^8,H^9 (8H)	H^6 (2H)	H^7 (2H)

EI-MS $_{70\ eV}$ 175 °C

m/z	335 [$M^{+\bullet}$]	188	173	162	146	119	90
rel. Int. [%]	21	15	88	100	79	33	13

3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (93)

Methode 1

Eine Suspension aus 3.35 g (10 mmol) 3-(2-Phthalimidoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**109**) und 2.51 g (2.43 mL, 50 mmol) Hydrazin-Hydrat ($N_2H_4 \cdot H_2O$) in 400 mL EtOH werden unter Rückfluß bis zur quantitativen Umsetzung erhitzt (DC-Kontrolle: 7 Tage). EtOH wird am Rotationsverdampfer entfernt, der verbleibende Rückstand 1.5 h in 100 mL HCl (c = 6 mol $\cdot$ L^{-1}) unter Rückfluß erhitzt und 12 h bei 4 °C aufbewart. Der farblose Phthalsäure-Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat bis zur Trockne eingeengt, mit einer Lösung aus 100 mL EtOH/5 mL HCl (c = 6 mol $\cdot$ L^{-1}) unter Rückfluß erhitzt (1 h), heiß filtriert und 12 h bei 4 °C kristallisiert (Hydrochlorid). Nach Filtrieren und Einengen wird aus der Mutterlauge eine analysenreine Nachfällung isoliert.

Ausbeute: 2.27 g (9.4 mmol) farblose Kristalle (94 % d. Th.)

$C_{10}H_{11}N_3O_2$·HCl (M_r = 241.68)

Fp: 261 °C (Zers.)

Bemerkung:

Die Substanz läßt sich als Hydrochlorid-Salz (**93**·HCl) bei der Extraktion gegen wäßrige alkalische Lösung nur sehr schlecht als freie Base in ein organisches Lösemittel überführen. Beim Extrahieren mit Essigsäureethylester gegen ges. Na_2CO_3-Lsg. werden nach mehreren Schüttelvorgängen (35 – 40) nur 42 % der freien Base isoliert. Versuche mit anderen Lösemitteln (*e.g.* CH_2Cl_2, $CHCl_3$, Et_2O) bringen keine Verbesserung.

Methode 2

9.41 g (50 mmol) des Tricyclus **95** werden in *ca*. 250 mL flüssigen Ammoniak (NH_3) eingetragen und bei Raumtemperatur im Autoklaven 2 Tage bei 35 – 40 bar gerührt. Nach Abdamfen des überschüssigen NH_3 wird der Rückstand in MeOH aufgekocht und heiß filtriert. Das Filtrat hinterläßt nach dem Eindampfen einen farblosen, dc-reinen Feststoff, der aus EtOH umkristallisiert wird.

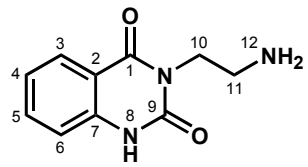
Ausbeute: 2.27 g (32.5 mmol) farblose Kristalle (65 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.25)

Fp: 197 °C

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	58.21	5.41	20.35
ber.	58.53	5.40	20.48



$C_{10}H_{11}N_3O_2$ (M_r = 205.22)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	8.22 (s*, br)	7.94 (d)	7.68 (dt)	7.33 (d)	7.22 (t)	4.19 (t)	2.73 („q“)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.10	^3J = 7.67 ^4J = 1.36	^3J = 8.13	^3J = 7.53	^3J = 5.94	^3J = 6.70
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (3H, N**H**$_3^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^6 (1H)	H^4 (2H)	H^{10} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	162.5	150.4	139.6	134.9	127.2	122.4	115.1	114.0	37.8	37.2
C^m	C^1	C^9	C^7	C^5	C^3	C^4	C^6	C^2	C^{10}	C^{11}

EI-MS 70 eV
120 °C

m/z	205 [M$^{+\bullet}$]	176	163	146	119	92	43
rel. Int. [%]	1	13	17	24	51	12	100

FAB$^+$-MS
Xe, CH_3OH /*m*-NBA

m/z	206 [M+H]$^+$	189	146	124	120
rel. Int. [%]	100	40	10	6	7

5.2.3 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (94) und Homologe 110 – 117

Die für die Synthesen benötigten ω-Phenylalkylamine werden in handelsüblicher Qualität eingesetzt. Nur in Fällen, in denen eine Reinheitsüberprüfung mittels DC starke Verunreinigungen zeigte, erfolgte eine destillative Aufreinigung.

3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (94)

Methode 3 (Nucleophile Ringöffnung)

189 mg (1.0 mmol) des Tricyclus **95** und 429 mg (4.0 mmol) Benzylamin werden ohne Lösemittel unter Inertgas (N_2) erhitzt, so daß eine klare Lösung resultiert (*ca*. 100 °C). Anschließend wird bei 120 – 140 °C gerührt bis ein quantitativer Reaktionsumsatz erreicht ist (DC-Kontrolle, *ca*. 3 – 4 h). Überschüssiges Benzylamin wird im Hochvakuum (10^{-2} Torr) abdestilliert (oder bei offenem Reaktionskolben verdampft), der isolierte schwach gelbe, viskose Rückstand mit wenig EtOH versetzt und intensiv gerührt. Es fällt ein farbloser Niederschlag aus. Um eine quantitative Fällung zu erreichen, wird der Reaktionsansatz 24 h auf −18 °C gekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit kaltem EtOH gewaschen (3× 3 mL) und aus abs. EtOH umkristallisiert.

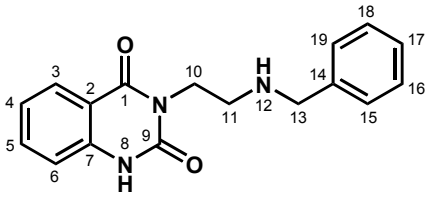
Ausbeute: 234 mg (0.75 mmol) farblose Kristalle (75 % d. Th.)

DC: EE (NH_3) (R_F = 0.35)

Fp: 158 – 159 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	69.18	5.87	14.34
ber.	69.14	5.80	14.23



$C_{17}H_{17}N_3O_2$ (M_r = 295.34)

^{1}H-NMR 400 MHz, [D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	11.5 (s*, br)	7.91 (dd)	7.67 (dt)	7.10 – 7.32 (m)	4.05 (t)	3.72 (s)	2.73 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 7.55 ^4J = 1.30	^3J = 7.40 ^4J = 1.30	–	^3J = 6.70	–	^3J = 6.70
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^4, H^6 (2H), H^{15} – H^{19} (5H)	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz, [D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	162.6	150.5	141.4	139.5	135.1	127.3	128.4	128.0
C^m	C^1	C^9	C^{14}	C^7	C^5	C^3	C$^{16/18}$	C$^{15/19}$

δ [ppm]	127.2	122.4	115.1	113.4	53.9	45.0	39.6
C^m	C^{17}	C^4	C^6	C^2	C^{13}	C^{11}	C^{10}

EI-MS 70 eV, 130 °C

m/z	295 [M$^{+\bullet}$]	204	146	133	120	106	91
rel. Int. [%]	1	7	13	21	31	29	100

FAB$^+$-MS, Xe, CH_3OH, Glyc.

m/z	296 [M+H]$^+$	294 [M-H]$^+$	189	146	91
rel. Int. [%]	89	3	50	21	100

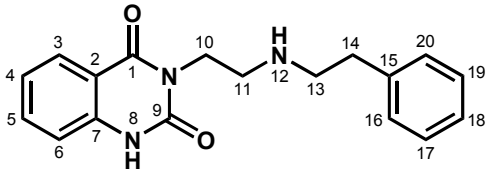
3-[2-(2-Phenylethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (110)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 189 mg (1.0 mmol) des Tricyclus **95** und 485 mg (4.0 mmol) 2-Phenylethylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.25 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx$ 5-6 mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 259 mg (0.75 mmol) farblose Kristalle (75 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.6)

Fp: 163 °C



$C_{18}H_{19}N_3O_2$·HCl (M_r = 345.83)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	62.22	5.81	11.96
ber.	62.52	5.83	12.15

^{1}H-NMR 400 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.5 (s*)	8.82 (s*, br)	7.96 (d)	7.69 (t)	7.43 (t)	7.22 – 7.27 (m)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.70	^3J = 7.46	^3J = 7.31	–
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N**H**$_2^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	$H^{17/19}$ (2H)	H^4, H^6, $H^{16/20}$, H^{18} (5H)

δ [ppm]	4.23 (t, br)	3.26 (s, br)	3.20 (m, br)	2.94 (t)
^{n}***J*** [Hz]	n.b.	–	–	^3J = 8.02
H^m	H^{10} (2H)	H^{11} (2H)	H^{13} (2H)	H^{14} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	162.5	150.5	139.5	137.0	135.0	128.53, 128.51	127.3	126.7	122.5	115.1	114.0
C^m	C^1	C^9	C^7	C^{15}	C^5	$C^{16/20}$, $C^{17/19}$	C^3	C^{18}	C^4	C^6	C^2

δ [ppm]	47.7	45.0	36.6	31.4
C^m	C^{13}	C^{11}	C^{10}	C^{14}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 / *m*-NBA

m/z	310 $[M+H]^+$	308 $[M-H]^+$	189	146	119	105	56
rel. Int. [%]	92	11	100	53	7	75	16

3-[2-(3-Phenylpropyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (111)

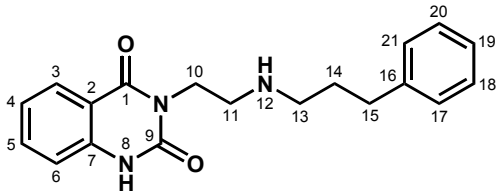
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.57 g (3.0 mmol) des Tricyclus **95** und 0.54 g (4.0 mmol) 3-Phenylpropylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird das isolierte gelbe Öl mit 25 mL MeOH versetzt, wobei ein farbloser Feststoff (Disubstitutionsprodukt **111a**) ausfällt. Nach Filtrieren und Einengen der Mutterlauge am Rotationsverdampfer wird das resultierende gelbe Öl in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an Kieselgel flashchroma-

tographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 + MeOH + AcOH = 80 + 18 + 2) . Das isolierte Öl wird in abs. MeOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus abs. MeOH wird ein farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute: 0.65 g (1.8 mmol) (75 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.6)

Fp: 204 – 205 °C



$C_{19}H_{21}N_3O_2$·HCl (M_r = 359.86)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	63.12	6.07	11.58
ber.	63.42	6.16	11.68

^{1}H-NMR 400 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	9.18 (s*, br)	7.94 (d)	7.67 (t)	7.20 – 7.31 (m)	4.23 (t, br)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.74	^3J = 7.50	–	n.b.
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N$\mathbf{H_2}^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^4, H^6, H^{17-21} (7H)	H^{10} (2H)

δ [ppm]	3.26 (s, br)	2.96 (s, br)	2.65 (t)	1.95 (q, br)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.47	^3J = 7.04
H^m	H^{11} (2H)	H^{13} (2H)	H^{15} (2H)	H^{14} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	162.4	150.3	140.6	139.5	134.9	128.3, 128.1	127.2	125.9	122.3	115.1
C^m	C^1	C^9	C^7	C^{16}	C^5	$C^{17/21}$, $C^{18/20}$	C^3	C^{19}	C^4	C^6

δ [ppm]	113.9	46.2	44.7	36.4	31.9	27.0
C^m	C^2	C^{13}	C^{11}	C^{10}	C^{15}	C^{14}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

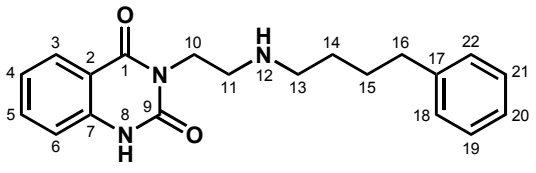
m/z	324 $[M+H]^+$	189	146	91
rel. Int. [%]	15	100	52	36

3-[2-(4-Phenylbutyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (112)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 189 mg (1.0 mmol) des Tricyclus **95** und 0.75 g (5.0 mmol) 4-Phenylbutylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4.5 h wird das isolierte gelbe Öl in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2/MeOH/AcOH = 80/18/2, R_F = 0.50) . Das isolierte Öl wird in MeOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx$ 5-6 mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus abs. MeOH wird ein farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute: 0.34 g (0.91 mmol) (91 % d. Th.)

Fp: 196 – 197 °C (Zers.)



$C_{20}H_{23}N_3O_2$·HCl (M_r = 373.89)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	64.13	6.43	11.05
ber.	64.25	6.47	11.24

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	9.03 (s*, br)	7.94 (d)	7.68 (t)	7.16 – 7.31 (m)	4.22 (t, br)
^nJ [Hz]	–	–	^3J = 7.80	^3J = 7.66	–	^3J = 5.51
$\mathbf{H}^m$	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N$\mathbf{H}_2^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^4, H^6, H^{18-22} (7H)	H^{10} (2H)

δ [ppm]	3.18 (t, br)	2.96 (s, br)	2.59 (t, br)	1.62 (m, br)
^nJ [Hz]	n.b.	–	^3J = 6.83	–
$\mathbf{H}^m$	H^{11} (2H)	H^{13} (2H)	H^{16} (2H)	H^{14}, H^{15} (4H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	162.4	150.3	141.5	139.5	134.9	128.2, 128.1	127.2	125.7	122.4	115.1
$\mathbf{C}^m$	C^1	C^9	C^7	C^{17}	C^5	$C^{18/22}$, $C^{19/21}$	C^3	C^{20}	C^4	C^6

δ [ppm]	114.0	46.5	44.8	36.4	34.4	27.8	25.0
$\mathbf{C}^m$	C^2	C^{13}	C^{11}	C^{10}	C^{16}	C^{14}	C^{15}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 / *m*-NBA

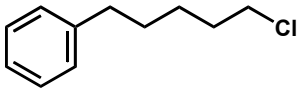
m/z	338 $[M+H]^+$	189	150	146	91
rel. Int. [%]	35	22	100	11	81

3-[2-(5-Phenylpentyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (113)

Vorstufe: 5-Chlorpentylbenzen (119)

5-Phenylpentan-1-ol (5.0 g, 30.4 mmol), Thionylchlorid (71.4 g, 600 mmol) und eine katalytische Menge (0.37 g, 3.0 mmol) 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) werden 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die orange-braune Reaktionslösung wird mit 150 mL Toluen versetzt und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der resultierende ölige Rückstand wird in Petrolether aufgenommen, durch ein Kieselgelbett filtriert und nochmals am Rotationsverdampfer eingeengt. Das isolierte orange Öl wird ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt umgesetzt.

Ausbeute: 5.10 g (27.9 mmol) oranges Öl (92 % d. Th.)
DC: PE + CH_2Cl_2 = 2 + 1 (R_F = 0.50)

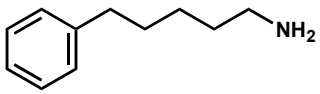


$C_{11}H_{15}Cl$ (M_r = 182.70)

Vorstufe: 5-Phenylpentylamin (120)

In ein Reaktionsgefäß werden ca. 150 mL NH_3 kondensiert (–78 °C) und vorsichtig mit einer Lösung aus 5.10 g (27.9 mmol) 5-Chlorpentylbenzen (**119**) in 50 mL abs. EtOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Autoklaven 2 Tage bei 25 bar und 60 °C gerührt. Nach Abdampfen des NH_3 wird der Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen, vom NH_4Cl-Niederschlag getrennt, und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das resultierende braune Öl wird durch Zugabe von abs. Et_2O kristallisiert. Die perlmuttglänzenden, dc-reinen Kristalle werden filtriert und ohne weitere Reinigung und in der Folgesynthese umgesetzt.

Ausbeute: 3.43 g (21.0 mmol) (75 % d. Th.)
DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.35)



$C_{12}H_{17}N$ (M_r = 163.27)

3-[2-(5-Phenylpentyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (113)

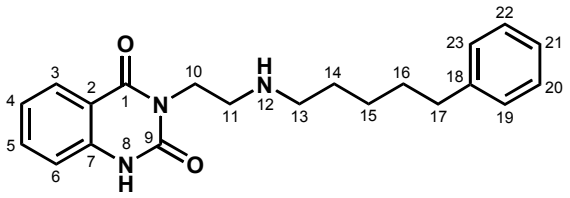
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.57 g (3.0 mmol) des Tricyclus **95** und 2.45 g (15.0 mmol) 5-Phenylpentylamin (**120**). Nach einer Reaktionszeit von 4 h bei 150 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.96 g, freie Base) zweimal aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.84 g (2.39 mmol) (80 % d. Th.)

Fp: 212 – 215 °C (Zers.)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	71.68	7.13	11.82
ber.	71.77	7.17	11.96



$C_{21}H_{25}N_3O_2$ (M_r = 351.45)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	9.12 (s*, br)	7.93 (d)	7.72 (t)	7.10 – 7.40 (m)	4.20 (t, br)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.74	^3J = 7.70	–	n.b.
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N$\mathbf{H}_2^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^4, H^6, H^{19-23} (7H)	H^{10} (2H)

δ [ppm]	3.21 (t, br)	3.05 (s, br)	2.59 (t, br)	1.68 (m, br)
^{n}***J*** [Hz]	n.b.	–	^3J = 6.83	–
H^m	H^{11} (2H)	H^{13} (2H)	H^{17} (2H)	H^{14-16} (6H)

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 / *m*-NBA

m/z	352 $[M+H]^+$	189	164	146	91
rel. Int. [%]	23	8	100	4	27

3-{2-[2-(4-Fluorphenyl)ethyl]aminoethyl}-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (114)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.39 g (10.0 mmol) 2-(4-Fluorphenyl)ethylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird das isolierte gelbe Öl (0.61 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

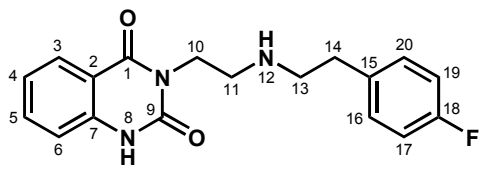
Ausbeute: 0. g (1.37 mmol) farblose Kristalle (69 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.4)

Fp: 198 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	59.13	5.18	11.42
ber.	59.42	5.26	11.55



$C_{18}H_{18}FN_3O_2$·HCl (M_r = 363.81)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.8 (s*)	9.19 (s*, br)	7.96 (d)	7.68 (t)	7.00 – 7.33 (m)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	–	–	^3J = 7.64	^3J = 7.30	–
$\mathbf{H}^m$	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N$\mathbf{H}_2^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^4 (1H), H^6 (1H), $H^{16/20}$ (2H), $H^{17/19}$ (2H)

δ [ppm]	4.28 (s, br)	3.28 (s, br)	3.18 (s, br)	2.92 (t)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	–	–	–	^3J = 7.21
$\mathbf{H}^m$	H^{10} (2H)	H^{11} (2H)	H^{13} (2H)	H^{14} (2H)

FAB$^+$-MS
Xe, Et_2O, *m*-NBA

m/z	328 [M+H]$^+$	218	189	146	123	109
rel. Int. [%]	72	20	76	38	100	32

3-{2-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]aminoethyl}-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (115)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.56 g (10.0 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)ethylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird das isolierte braune Öl (0.53 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

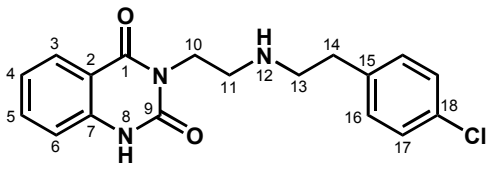
Ausbeute: 0.52 g (1.37 mmol) farblose Kristalle (69 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.4)

Fp: 232 – 234 °C (EtOH)

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	56.78	5.00	11.15
ber.	56.85	5.04	11.05



$C_{18}H_{18}ClN_3O_2$·HCl (M_r = 343.82)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	9.22 (s*, br)	7.95 (d)	7.68 (t)	7.39 (d)	7.28 – 7.31 (2× d)	7.22 (t)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	–	–	^3J = 7.65	^3J = 7.25	^3J = 8.10	n.b.	^3J = 7.47
$\mathbf{H}^m$	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N$\mathbf{H}_2^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{17} (2H)	H^6 (1H), H^{16} (2H)	H^4 (1H)

δ [ppm]	4.24 (s, br)	3.25 (s, br)	3.20 (s, br)	2.98 (t)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	–	–	–	^3J = 7.60
$\mathbf{H}^m$	H^{10} (2H)	H^{11} (2H)	H^{13} (2H)	H^{14} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	162.7	150.6	139.8	136.4	135.2	131.6	130.7	128.7	127.5	122.6	115.4	114.2	47.6
$\mathbf{C}^m$	C^1	C^9	C^7	C^{15}	C^5	C^{18}	C^{16}	C^{17}	C^3	C^4	C^6	C^2	C^{13}

δ [ppm]	45.1	36.7	30.9
$\mathbf{C}^m$	C^{11}	C^{10}	C^{14}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_3OH/Clyc.

m/z	346, 344 [M+H]$^+$	218	189	146	139	103	57
rel. Int. [%]	25, 74	12	100	52	29	21	37

3-{2-[2-(4-Bromphenyl)ethyl]-aminoethyl}-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (116)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 2.0 g (10.0 mmol) 2-(4-Bromphenyl)ethylamin. Nach 3 h wird das isolierte gelbe Öl (0.59 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst, durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt und aus abs. EtOH umkristallisiert.

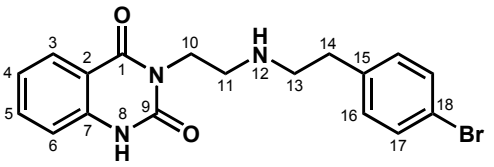
Ausbeute: 0.51 g (1.20 mmol) farblose Kristalle (60 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.5)

Fp: 232 – 233 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	50.87	4.46	9.74
ber.	50.90	4.51	9.89



$C_{18}H_{18}BrN_3O_2$·HCl (M_r = 424.73)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	9.24 (s*, br)	7.95 (d)	7.68 (t)	7.52 (d)	7.30 (d)	7.24 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.71	^3J = 7.51	^3J = 8.14	^3J = 8.14	^3J = 8.15
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N**H**$_2^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{17} (2H)	H^6 (1H)	H^{16} (2H)

δ [ppm]	7.23 (t)	4.24 (t, br)	3.25 (s, br)	3.20 (s, br)	2.97 (t)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 7.92	n.b.	–	–	^3J = 7.80
H^m	H^4 (1H)	H^{10} (2H)	H^{11} (2H)	H^{13} (2H)	H^{14} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	162.7	150.6	139.8	136.8	135.2	131.6	131.1	127.5	122.6	120.0	115.4	114.2	47.5
C^m	C^1	C^9	C^7	C^{15}	C^5	C^{17}	C^{16}	C^3	C^4	C^{18}	C^6	C^2	C^{13}

δ [ppm]	45.1	36.7	30.9
C^m	C^{11}	C^{10}	C^{14}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

m/z	390, 388 [M+H]$^+$	218	189	146	104
rel. Int. [%]	61, 67	32	100	46	25

3-{2-[2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]aminoethyl}-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (117)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.47 g (2.5 mmol) des Tricyclus **95** und 1.51 g (10.0 mmol) 2-(2-Methoxyphenyl)ethylamin. 3.5 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.78 g, freie Base) in wenig CH_2Cl_2 gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/NH_3-Atmosphäre).

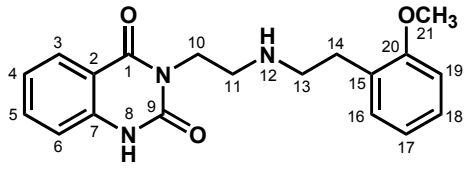
Ausbeute: 0.67 g (1.97 mmol) farbloses Pulver (79 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.5)

Fp: 168 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	67.24	6.24	12.41
ber.	67.24	6.24	12.38



$C_{19}H_{21}N_3O_3$ (M_r = 339.39)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	7.91 (dd)	7.46 (dt)	7.10 – 7.18 (m)	7.07 (t)	7.05 (d)	6.80 – 6.85 (d + t)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 7.96 ^4J = 1.23	^3J = 7.80 ^4J = 1.38	–	^3J = 7.72	^3J = 8.10	$^3J_{19\text{-}18}$ = 7.51 $^3J_{17\text{-}16/18}$ = n.b.
H^m	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{16}, H^{18} (2H)	H^4 (1H)	H^6 (1H)	H^{19} (d,1H), H^{17} (t,1H)

δ [ppm]	4.24 (t)	3.78 (s)	3.12 (t)	3.00 (t)	2.88 (t)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 6.20	–	^3J = 6.20	^3J = 7.20	^3J = 7.20
H^m	H^{10} (2H)	H^{21} (3H)	H^{11} (2H)	H^{13} (2H)	H^{14} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	162.7	157.6	151.7	138.9	134.7	130.4	128.2	127.8	127.6	122.9
C^m	C^1	C^{20}	C^9	C^7	C^5	C^{16}	C^{18}	C^3	C^{15}	C^4

δ [ppm]	120.5	114.8	114.4	110.4	55.2	49.3	47.3	40.1	30.4
C^m	C^{17}	C^6	C^2	C^{19}	C^{21}	C^{13}	C^{11}	C^{10}	C^{14}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 / *m*-NBA

m/z	340 [M+H]$^+$	218	189	146	105	91
rel. Int. [%]	100	20	88	47	23	22

5.2.4 Substituierte 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione 154 – 177

3-[2-(2-Fluorbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (154)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.25 g (10.0 mmol) 2-Fluorbenzylamin. Nach 4 h bei 140 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.50 g, freie Base) aus abs. EtOH umkristallisiert.

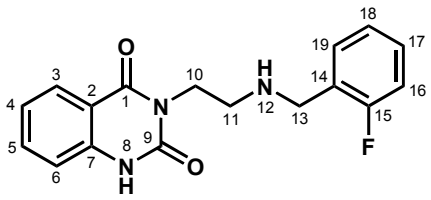
Ausbeute: 0.41 g (1.31 mmol) farblose Kristalle (65 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.50)

Fp: 155 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	64.88	4.97	13.27
ber.	65.17	5.15	13.41



$C_{17}H_{16}FN_3O_2$ (M_r = 313.32)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	7.92 (d)	7.65 (t)	7.56 (d)	7.46 (d)	7.15 – 7.37 (m)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 7.39	^3J = 7.64	^3J = 7.23	^3J = 7.52	–
H^m	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{16} (1H)	H^{19} (1H)	H^4, H^6, H^{17}, H^{18} (4H)

δ [ppm]	4.05 (t)	3.76 (s)	2.78 (t)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 6.52	–	^3J = 6.51
H^m	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

EI-MS $_{70\ eV}$
150 °C

m/z	313 [M$^{+\bullet}$]	204	189	151	146	138	124	109
rel. Int. [%]	12	15	5	62	17	59	30	100

3-[2-(3-Fluorbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (155)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.0 g (10.0 mmol) 3-Fluorbenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 5 h bei 120 °C wird der isolierte schwach gelbe Feststoff (0.58 g, freie Base) in Et_2O suspendiert, 12 h bei RT gerührt, filtriert und aus 10 mL abs. EtOH umkristallisiert.

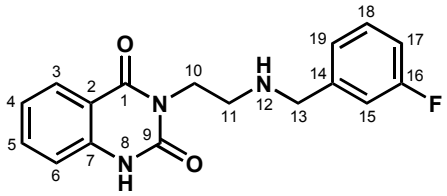
Ausbeute: 0.55 g (1.76 mmol) farblose Kristalle (88 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.4)

Fp: 152 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	65.12	5.14	13.36
ber.	65.17	5.15	13.41



$C_{17}H_{16}FN_3O_2$ (M_r = 313.32)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	7.94 (d)	7.65 (t)	7.31 („q“)	7.20 (t + d)	7.14 (d + d)	7.02 (dt)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 7.38	^3J = 7.66	^3J = 7.25	$^3J_{4\text{-}5/3}$ = 7.20 $^3J_{6\text{-}5}$ = 7.80	$^3J_{H\text{-}F}$ = $^3J_{H\text{-}H}$ = 7.76	$^3J_{H\text{-}F}$ = $^3J_{H\text{-}H}$ = 8.49 $^4J_{H\text{-}H}$ = 1.80
H^m	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{18} (1H)	H^4 (t, 1H), H^6 (d, 1H)	H^{15} (1H), H^{19} (1H)	H^{17} (1H)

δ [ppm]	4.05 (t)	3.75 (s)	2.77 (t)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 6.61	–	^3J = 6.62
H^m	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	162.2 (d)	162.0	150.3	144.2 (d)	139.4	134.8	129.8 (d)	127.3	123.8 (d)
^{n}***J*** [Hz]	$^1J_{C\text{-}F}$ = 242.9	–	–	$^3J_{C\text{-}F}$ = 6.83	–	–	$^3J_{C\text{-}F}$ = 8.40	–	$^4J_{C\text{-}F}$ = 1.94
C^m	C^{16}	C^1	C^9	C^{14}	C^7	C^5	C^{18}	C^3	C^{19}

δ [ppm]	122.3	115.0	114.3 (d)	113.8	113.1 (d)	51.7	45.9	39.5
^{n}***J*** [Hz]	–	–	$^2J_{C\text{-}F}$ = 21.2	–	$^2J_{C\text{-}F}$ = 21.1	–	–	–
C^m	C^4	C^6	C^{15}	C^2	C^{17}	C^{13}	C^{11}	C^{10}

EI-MS 70 eV
150 °C

m/z	313 [M$^{+\bullet}$]	204	189	163	151	146	138	124	109	90
rel. Int. [%]	7	8	3	9	53	16	52	24	100	6

3-[2-(4-Fluorbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (156)

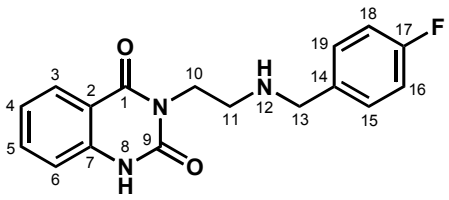
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.25 g (10.0 mmol) 4-Fluorbenzylamin. Nach 3h bei 100 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.58 g, freie Base) aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.43 g (1.37 mmol) farblose Kristalle (69 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.4)

Fp: 187 °C

$C_{17}H_{16}FN_3O_2$ (M_r = 313.32)



CHN:

[%]	C	H	N
gef.	65.13	5.09	13.47
ber.	65.17	5.15	13.41

^{1}H-NMR 400 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.8 (s*)	9.58 (s*, br)	7.92 (d)	7.63 – 7.71 (m)	7.51 (d)	7.23 (t + d)
$^n J$ [Hz]	–	–	^3J = 7.40	–	^3J = 8.19	n.b.
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N$\mathbf{H}_2^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H), $H^{16/18}$ (2H)	$H^{15/19}$ (2H)	H^4 (t, 1H), H^6 (d, 1H)

δ [ppm]	4.06 (t,)	3.84 (s)	2.81 (t)
$^n J$ [Hz]	^3J = 6.59	–	^3J = 6.57
H^m	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 / *m*-NBA

m/z	314 $[M+H]^+$	189	163	146	109
rel. Int. [%]	100	41	9	23	94

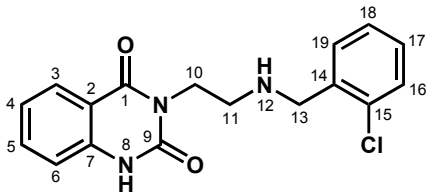
3-[2-(2-Chlorbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (157)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.42 g (10.0 mmol) 2-Chlorbenzylamin. Nach 4 h bei 140 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.68 g, freie Base) aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.65 g (1.97 mmol) farblose Kristalle (99 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.62)

Fp: 194 °C (EtOH)



CHN:

[%]	C	H	N
gef.	61.78	4.76	12.61
ber.	61.91	4.89	12.74

$C_{17}H_{16}ClN_3O_2$ (M_r = 329.78)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.0 (s*, br)	7.93 (d)	7.65 (t)	7.48 (d)	7.37 (d)	7.17 – 7.27 (m)
$^n J$ [Hz]	–	^3J = 7.65	^3J = 7.46	^3J = 7.15	^3J = 7.47	–
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{16} (1H)	H^{19} (1H)	H^4, H^6, H^{17}, H^{18} (4H)

δ [ppm]	4.05 (t)	3.81 (s)	2.79 (t)
$^n J$ [Hz]	^3J = 6.35	–	^3J = 6.39
H^m	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	162.4	150.6	139.7	138.3	135.1	132.8	129.9	129.2	128.4	127.6	127.2	122.7
C^m	C^1	C^9	C^7	C^{14}	C^5	C^{15}	C^{16}	C^{19}	C^{17}	C^3	C^{18}	C^4

δ [ppm]	115.3	114.1	49.8	46.4	39.9
C^m	C^6	C^2	C^{13}	C^{11}	C^{10}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 / *m*-NBA

m/z	332, 330 $[M+H]^+$	189	146	127	125	91	65
rel. Int. [%]	34, 100	99	40	31	94	21	4

3-[2-(3-Chlorbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (158)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.13 g (10.0 mmol) 3-Chlorbenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 5 h bei 120 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.64 g, freie Base) aus 10 mL abs. EtOH umkristallisiert.

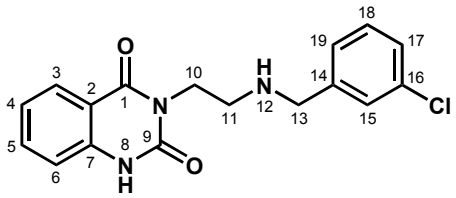
Ausbeute: 0.57 g (1.73 mmol) farblose Kristalle (86 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.5)

Fp: 204 – 206 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	61.88	4.83	12.78
ber.	61.91	4.89	12.74



$C_{17}H_{16}ClN_3O_2$ (M_r = 329.78)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	7.94 (d)	7.65 (t)	7.37 (s)	7.20 – 7.27 (m)	4.05 (t)	3.74 (s)	2.76 (t)
$^n J$ [Hz]	^3J = 7.64	^3J = 7.43	–	–	^3J = 6.36	–	^3J = 6.37
H^m	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{15} (1H)	H^4, H^6, H$^{17\text{-}19}$ (5H)	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	162.0	150.3	143.7	139.4	134.7	132.8	129.7	127.6	127.3	126.5, 126.3	122.3	115.0
C^m	C^1	C^9	C^{14}	C^7	C^5	C^{16}	C^{18}	C^{15}	C^3	C^{17}, C^{19}	C^4	C^6

δ [ppm]	113.8	51.7	45.9	39.5
C^m	C^2	C^{13}	C^{13}	C^{10}

EI-MS 70 eV
100 °C

m/z	331, 329 [M$^{+\bullet}$]	204	169	167	156	154	148	144	142	130	128	90
rel. Int. [%]	3, 10	15	19	61	20	58	26	10	33	32	100	14

3-[2-(4-Chlorbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (159)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.57 g (3.0 mmol) des Tricyclus **95** und 2.12 g (15.0 mmol) 4-Chlorbenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h bei 120 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.83 g, freie Base) mit wenig EtOH gewaschen und aus abs. EtOH mit *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid kristallisiert.

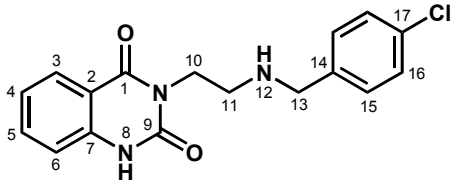
Ausbeute: 0.86 g (2.35 mmol) farblose Kristalle (78 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.5)

Fp: 252 – 253 °C (Zers.)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	55.68	4.68	11.40
ber.	55.75	4.68	11.47



$C_{17}H_{16}ClN_3O_2$·HCl (M_r = 366.24)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	9.60 (s*, br)	7.90 (d)	7.68 (d + t)	7.45 (d)	7.29 (d)
^{n}**J** [Hz]	–	–	^3J = 7.72	$^3J_{16\text{-}15}$ = 8.25	$^3J_{15\text{-}16}$ = 8.29	^3J = 8.13
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N**H**$_2^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H), H^{16} (2H)	H^{15} (2H)	H^6 (1H)

δ [ppm]	7.18 (t)	4.28 (t, br)	4.21 (s)	3.24 (s, br)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 7.52	n.b.	–	–
H^m	H^4 (1H)	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	162.8	150.7	139.8	135.1	133.9	132.3	131.2	128.7	127.4	122.6
C^m	C^1	C^9	C^7	C^5	C^{14}	C^{16}	C^{17}	C^{15}	C^3	C^4

δ [ppm]	115.4	114.2	49.1	44.8	36.6
C^m	C^6	C^2	C^{13}	C^{11}	C^{10}

FAB$^+$-MS Xe, DMSO / Clycerol

m/z	332, 330 $[M+H]^+$	189	146	127	125	91	65
rel. Int. [%]	7, 19	41	30	33	100	12	13

3-[2-(2-Brombenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (160)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.50 g (2.66 mmol) des Tricyclus **95** und 2.64 g (14.2 mmol) 2-Brombenzylamin. Nach 3 h bei 140 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.84 g, freie Base) aus abs. EtOH umkristallisiert.

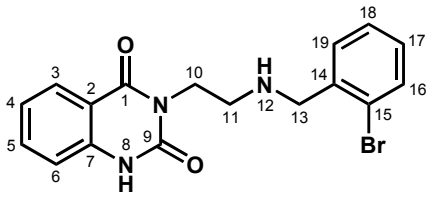
Ausbeute: 0.81 g (2.16 mmol) farblose Kristalle (81 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.55)

Fp: 196 – 197 °C (EtOH)

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	54.51	4.28	11.14
ber.	54.56	4.31	11.23



$C_{17}H_{16}BrN_3O_2$ (M_r = 374.24)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.4 (s*, br)	7.93 (d)	7.65 (t)	7.55 (d)	7.47 (d)	7.30 (t)	7.14 – 7.22 (m)
^{n}**J** [Hz]	–	^3J = 7.71	^3J = 7.53	^3J = 7.76	^3J = 7.32	^3J = 7.26	–
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{16} (1H)	H^{19} (1H)	H^{18} (1H)	H^4, H^6, H^{17} (3H)

δ [ppm]	4.05 (t)	3.77 (s)	2.79 (t)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 6.00	–	^3J = 5.89
H^m	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	162.0	150.2	139.5	139.3	134.8	132.2	129.7	128.4	127.4	127.3	123.1	122.3	114.9
C^m	C^1	C^9	C^7	C^{14}	C^5	C^{16}	C^{19}	C^{17}	C^{18}	C^3	C^{15}	C^4	C^6

δ [ppm]	113.8	52.1	46.0	39.6
C^m	C^2	C^{13}	C^{11}	C^{10}

FAB$^+$-MS Xe, DMSO / Clycerol

m/z	376, 374 $[M+H]^+$	189	171, 169	146	91
rel. Int. [%]	23, 25	100	91, 93	64	47

3-[2-(3-Brombenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (161)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.86 g (10.0 mmol) 3-Brombenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 3 h bei 160 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.71 g, freie Base) zweimal aus abs. EtOH umkristallisiert.

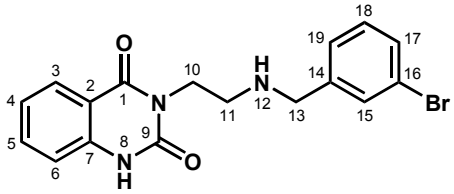
Ausbeute: 0.53 g (1.42 mmol) farblose Kristalle (71 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.6)

Fp: 211 – 213 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	54.39	4.29	11.03
ber.	54.56	4.31	11.23



$C_{17}H_{16}BrN_3O_2$ (M_r = 374.24)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.4 (s*, br)	7.93 (d)	7.65 (t)	7.60 (s)	7.42 (d)	7.11 – 7.25 (m)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 7.71	^3J = 7.53	–	^3J = 7.40	–
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{15} (1H)	H^{19} (1H)	H^4, H^6, H^{17}, H^{18} (4H)

δ [ppm]	4.05 (t)	3.79 (s)	2.81 (t)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 6.08	–	^3J = 5.93
H^m	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	162.2	150.1	139.5	138.9	134.3	131.2	129.4	128.1	127.8	126.7	122.8
C^m	C^1	C^9	C^7	C^{14}	C^5	C^{15}	C^{19}	C^{17}	C^{18}	C^3	C^{16}

δ [ppm]	122.1	115.0	114.2	52.4	46.0	39.6
C^m	C^4	C^6	C^2	C^{13}	C^{11}	C^{10}

FAB$^+$-MS
Xe, DMSO / Clycerol

m/z	376, 374 $[M+H]^+$	189	171, 169	146	91
rel. Int. [%]	33, 55	100	89, 91	58	43

3-[2-(4-Brombenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (162)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.86 g (10.0 mmol) 4-Brombenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 3.5 h bei 140 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.74 g, freie Base) mit Aceton gewaschen (3× 25 mL) und zweimal aus abs. EtOH umkristallisiert.

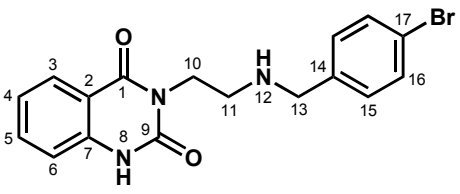
Ausbeute: 0.48 g (1.28 mmol) farblose Kristalle (64 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.6)

Fp: 198 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	54.50	4.29	11.09
ber.	54.56	4.31	11.23



$C_{17}H_{16}BrN_3O_2$ (M_r = 374.24)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	7.97 (d)	7.62 (d)	7.53 (t)	7.10 – 7.32 (m)	4.08 (t)	3.81 (s)	3.84 (s)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 7.71	^3J = 7.60	^3J = 7.72	–	^3J = 6.10	–	^3J = 6.05
H^m	H^3 (1H)	H^5 (2H)	H^{16} (2H)	H^4 (1H), H^{15} (2H)	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

FAB$^+$-MS
Xe, DMSO / Clycerol

m/z	376, 374 $[M+H]^+$	189	171, 169	146	91
rel. Int. [%]	27, 29	100	96, 98	38	37

3-[2-(2-Iodbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (163)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.57 g (3.0 mmol) des Tricyclus **95** und 2.80 g (12.0 mmol) 2-Iodbenzylamin. Der isolierte farblose Feststoff wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

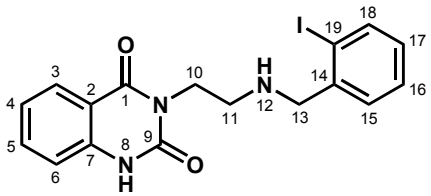
Ausbeute: 0.97 g (2.30 mmol) farblose Kristalle (77 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.50)

Fp: 199 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	48.15	3.78	9.64
ber.	48.47	3.83	9.98



$C_{17}H_{16}IN_3O_2$ (M_r = 421.24)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	11.4 (s*, br)	7.93 (dd)	7.80 (dd)	7.65 (dt)	7.41 (dd)	7.31 (dt)	7.20 (dt)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 7.92	^3J = 7.84	^3J = 7.71	^3J = 7.64	^3J = 7.45	^3J = 7.69
H^m		^4J = 1.26	^4J = 1.10	^4J = 1.49	^4J = 1.55	^4J = 1.09	^4J = 0.84
	H^8 (1H, N**H**)	H^3 (1H)	H^{18} (1H)	H^5 (1H)	H^{15} (1H)	H^{16} (1H)	H^4 (1H)

δ [ppm]	7.18 (d)	4.05 (t)	3.70 (s)	2.78 (t)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 8.10	^3J = 6.60	–	^3J = 6.61
H^m	H^6 (1H)	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	162.1	150.3	142.5	139.4	138.8	134.9	129.1	128.7	128.1	127.4	122.4	115.0	113.8
C^m	C^1	C^9	C^{14}	C^7	C^{18}	C^5	C^{15}	C^{17}	C^{16}	C^3	C^4	C^6	C^2

δ [ppm]	99.8	56.9	46.1	39.7
C^m	C^{19}	C^{13}	C^{11}	C^{10}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 / *m*-NBA

m/z	422 $[M+H]^+$	420 $[M-H]^+$	217	189	154	146	136	90	63
rel. Int. [%]	100	9	59	59	88	24	69	26	10

3-[2-(3-Iodbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (164)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.86 g (8.0 mmol) 3-Iodbenzylamin. Der isolierte farblose Feststoff wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

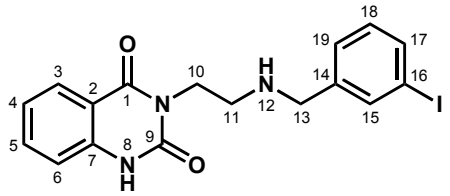
Ausbeute: 0.65 g (1.54 mmol) farblose Kristalle (77 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.50)

Fp: 205 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	48.32	3.63	9.90
ber.	48.47	3.83	9.98



$C_{17}H_{16}IN_3O_2$ (M_r = 421.24)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	7.93 (d)	7.68 (s)	7.64 (dt)	7.55 (d)	7.30 (d)	7.17 – 7.21 (d + t)	7.07 (t)
^{n}**J** [Hz] **H**^{m}	^3J = 7.34	–	^3J = 7.70 ^4J = 0.90	^3J = 7.72	^3J = 7.55	$^3J_{6\text{-}5}$ = 8.10 $^3J_{4\text{-}3/5}$ = 7.61	^3J = 7.71
	H^3 (1H)	H^{15} (1H)	H^5 (1H)	H^{17} (1H)	H^{19} (1H)	H^6 (d,1H), H^4 (t,1H)	H^{18} (1H)

δ [ppm]	4.02 (t)	3.68 (s)	2.73 (t)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 6.54	–	^3J = 6.54
H^m	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	162.9	151.1	144.8	140.3	137.3	136.0	135.7	131.1	128.2	123.2	115.9	114.7
C^m	C^1	C^9	C^{14}	C^7	C^{15}	C^{17}	C^5	C^{18}	C^3, C^{19}	C^4	C^6	C^2

δ [ppm]	95.5	52.5	46.8	40.2
C^m	C^{16}	C^{13}	C^{11}	C^{10}

EI-MS 70 eV
180 °C

m/z	421 [M$^{+\bullet}$]	258	246	232	217	204	163	146	119	90
rel. Int. [%]	7	61	50	41	83	21	18	45	29	100

3-[2-(4-Iodbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (165)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.86 g (8.0 mmol) 4-Iodbenzylamin. Der isolierte farblose Feststoff wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

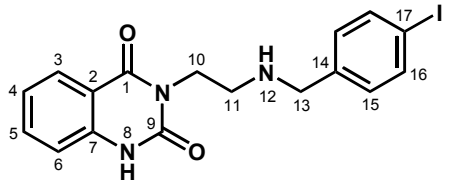
Ausbeute: 0.70 g (1.66 mmol) farblose Kristalle (83 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.50)

Fp: 211 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	48.28	3.76	9.83
ber.	48.47	3.83	9.98



$C_{17}H_{16}IN_3O_2$ (M_r = 421.24)

^{1}H-NMR 400 MHz
$CDCl_3$

δ [ppm]	8.00 (d)	7.55 (d)	7.50 (t)	7.14 (t)	7.08 (d)	6.95 (d)	4.25 (t)	3.85 (s)	3.07 (s)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 7.93	^3J = 7.91	^3J = 7.72	^3J = 7.58	^3J = 7.89	^3J = 8.11	^3J = 6.00	–	^3J = 6.00
H^m	H^3 (1H)	H^{16} (2H)	H^5 (1H)	H^4 (1H)	H^{15} (2H)	H^6 (1H)	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	163.0	152.3	139.0	137.9	135.4	130.7	128.7	123.7	115.3	114.8	93.0
C^{m}	C^{1}	C^{9}	C^{7}	C^{16}, C^{14}	C^{5}	C^{15}	C^{3}	C^{4}	C^{6}	C^{2}	C^{17}

δ [ppm]	53.0	47.1	40.4
C^{m}	C^{13}	C^{11}	C^{10}

EI-MS $_{70\ eV}$
200 °C

m/z	421 [$M^{+\bullet}$]	258	246	232	217	204	163	146	119	90
rel. Int. [%]	4	45	33	51	100	24	11	29	20	58

3-[2-(2-Methylbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (166)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.0 g (8.3 mmol) 2-Methylbenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.60 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

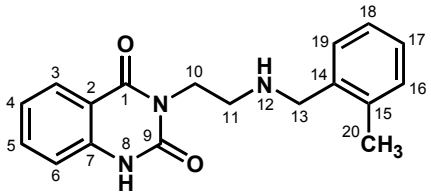
Ausbeute: 0.66 g (1.91 mmol) farblose Kristalle (96 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.50)

Fp: 254 – 259 °C (Zers.)

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	62.38	5.98	12.06
ber.	62.52	5.83	12.15



$C_{18}H_{19}N_3O_2$·HCl (M_r = 345.83)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	9.22 (s*, br)	7.96 (dd)	7.68 (dt)	7.52 (dd)	7.21 – 7.32 (m)	4.31 (t)
^{n}J [Hz]	–	–	^{3}J = 7.86 ^{4}J = 1.02	^{3}J = 7.71 ^{4}J = 1.42	^{3}J = 8.11 ^{4}J = 1.96	–	^{3}J = 5.67
H^{m}	H^{8} (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N$\mathbf{H}_2^{+}$)	H^{3} (1H)	H^{5} (1H)	H^{16} (1H)	H^{4}, H^{6}, $H^{17\text{-}19}$ (5H)	H^{10} (2H)

δ [ppm]	4.22 (t)	3.34 (t)	2.39 (s)
^{n}J [Hz]	^{3}J = 5.65	^{3}J = 5.28	–
H^{m}	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)	H^{20} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	162.6	150.6	139.6	137.2	135.1	130.7	130.5	128.7	128.8	127.3	126.1	122.5	115.2
C^{m}	C^{1}	C^{9}	C^{7}	C^{14}	C^{5}	C^{15}	C^{19}	C^{16}	C^{18}	C^{3}	C^{17}	C^{4}	C^{6}

δ [ppm]	114.1	47.0	45.3	36.5	19.1
C^{m}	C^{2}	C^{13}	C^{11}	C^{10}	C^{20}

FAB^{+}-MS
Xe, CH_2Cl_2 /*m*-NBA

m/z	310 [M+H]$^{+}$	189	146	120	105	91	69	55	39
rel. Int. [%]	61	21	15	18	100	15	11	15	14

3-[2-(3-Methylbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (167)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.21 g (10.0 mmol) 3-Methylbenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.39 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

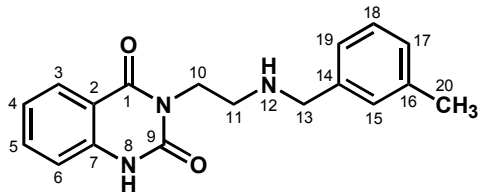
Ausbeute: 0.42 g (1.21 mmol) farblose Kristalle (61 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.5)

Fp: 255 – 256 °C (Zers.)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	62.43	5.86	12.26
ber.	62.52	5.83	12.15



$C_{18}H_{19}N_3O_2$·HCl (M_r = 345.83)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	7.93 (d)	7.65 (t)	7.06 – 7.22 (m)	7.00 (d)	4.03 (t)	3.68 (s)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 7.80	^3J = 7.68	–	^3J = 7.32	^3J = 6.58	–
H^m	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^4, H^6, H^{15}, H^{18}, H^{19} (5H)	H^{17} (1H)	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)

δ [ppm]	2.75 (t)	2.24 (s)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 6.57	–
H^m	H^{11} (2H)	H^{20} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	162.2	150.4	140.7	139.6	137.2	135.0	128.8, 128.1	127.5	127.3	125.2	122.5	115.2
C^m	C^1	C^9	C^{14}	C^7	C^{16}	C^5	C^{18}, C^{19}	C^3	C^{17}	C^{15}	C^4	C^6

δ [ppm]	114.0	52.5	46.2	39.4	21.1
C^m	C^2	C^{13}	C^{11}	C^{10}	C^{20}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

m/z	310 $[M+H]^+$	189	146	120	105	91	69	39
rel. Int. [%]	45	31	17	9	100	9	11	10

3-[2-(4-Methylbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (168)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.21 g (10.0 mmol) 4-Methylbenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.49 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

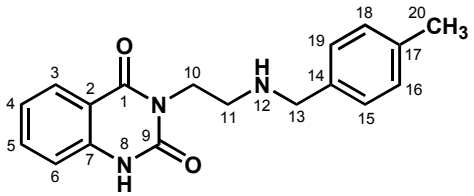
Ausbeute: 0.45 g (1.30 mmol) farblose Kristalle (65 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.5)

Fp: 256 – 258 °C (Zers.)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	62.37	5.79	12.19
ber.	62.52	5.83	12.15



$C_{18}H_{19}N_3O_2$·HCl (M_r = 345.83)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	11.6 (s*)	9.17 (s*, br)	7.94 (dd)	7.68 (dt)	7.43 (d)	7.24 (d)	7.23 (d)	7.22 (dt)
^{n}**J** [Hz]	–	–	^3J = 7.90 ^4J = 1.31	^3J = 7.73 ^4J = 1.50	^3J = 7.39	^3J = 8.03	^3J = 7.57	^3J = 7.53 ^4J = 0.94
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N**H**$_2^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H$^{16/18}$ (2H)	H^6 (1H)	H$^{15/19}$ (2H)	H^4 (1H)

δ [ppm]	4.26 (t)	4.15 (s, br)	3.22 (s, br)	2.31 (s)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 5.63	–	–	–
H^m	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)	H^{20} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	162.6	150.6	139.6	138.4	135.1	130.0	129.2	128.9	127.3	122.5	115.2	114.1	49.7
C^m	C^1	C^9	C^7	C^{14}	C^5	C$^{16/18}$	C$^{15/19}$	C^{17}	C^3	C^4	C^6	C^2	C^{13}

δ [ppm]	44.8	36.5	20.8
C^m	C^{11}	C^{10}	C^{20}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

m/z	310 [M+H]$^+$	189	146	120	105	91	55	39
rel. Int. [%]	30	16	11	7	100	7	2	8

3-[2-(2-Methoxybenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (169)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 1.89 g (10.0 mmol) des Tricyclus **95** und 5.49 g (40.0 mmol) 2-Methoxybenzylamin. Nach 4 h wird der isolierte farblose Feststoff rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2 + MeOH = 97 + 3, NH_3-Atmosphäre) und anschließend aus abs. EtOH umkristallisiert.

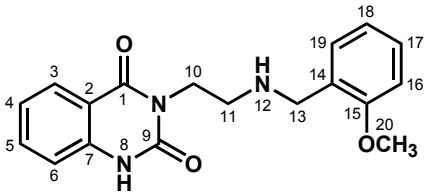
Ausbeute: 2.54 g (7.80 mmol) farblose Kristalle (78 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.42)

Fp: 150 – 151 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	66.36	5.85	12.82
ber.	66.45	5.89	12.92



$C_{18}H_{19}N_3O_3$ (M_r = 325.37)

^{1}H-NMR 400 MHz
$CDCl_3$

δ [ppm]	7.73 (d)	7.30 (dt)	7.23 (d)	7.19 (t)	6.89 (t)	6.81 – 6.85 (d + t)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 7.26	^3J = 7.68 ^4J = 1.04	^3J = 7.55	^3J = 7.72	^3J = 7.57	$^3J_{16\text{-}17}$ = 7.74 $^3J_{18\text{-}17/19}$ = n.b.
H^m	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{19} (1H)	H^{17} (1H)	H^4 (1H)	H^{16} (d,1H), H^{18} (t,1H)

δ [ppm]	6.67 (d)	4.25 (t)	3.93 (s)	3.80 (s)	3.12 (t)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 8.12	^3J = 5.83	–	–	^3J = 5.85
H^m	H^6 (1H)	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{20} (3H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	163.0	157.8	151.5	139.0	134.4	130.5	128.7	127.9	127.0
C^m	C^1	C^{15}	C^9	C^7	C^5	C^{19}	C^{17}	C^3	C^{14}

δ [ppm]	122.5	120.4	114.6	114.2	110.3	55.3	48.8	46.7	40.1
C^m	C^4	C^{18}	C^6	C^2	C^{16}	C^{20}	C^{13}	C^{11}	C^{10}

EI-MS $_{70\ eV}$
150 °C

m/z	325 [$M^{+\bullet}$]	204	189	150	146	136	121	92	91	65
rel. Int. [%]	2	9	3	21	10	42	100	5	35	5

FAB$^+$-MS
Xe, CH_3OH, Glyc.

m/z	326 $[M+H]^+$	324 $[M-H]^+$	189	146	121	91
rel. Int. [%]	18	3	15	16	100	51

3-[2-(3-Methoxybenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (170)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.37 g (10.0 mmol) 3-Methoxybenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.57 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

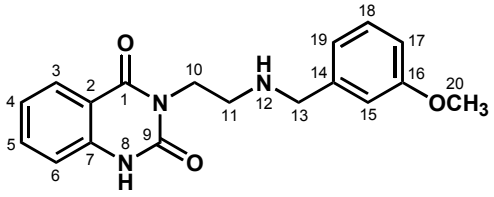
Ausbeute: 0.53 g (1.46 mmol) farblose Kristalle (73 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.6)

Fp: 245 – 246 °C (Zers.)

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	59.61	5.38	11.52
ber.	59.75	5.57	11.61



$C_{18}H_{19}N_3O_3$·HCl (M_r = 361.83)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	11.6 (s*)	9.26 (s*, br)	7.94 (dd)	7.68 (dt)	7.34 (t)	7.20 – 7.25 (m)	7.10 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.91 ^4J = 1.35	^3J = 7.72 ^4J = 1.50	^3J = 7.91	–	^3J = 7.65
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N$\mathbf{H_2}^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{18} (1H)	H^4, H^6, H^{15} (3H)	H^{19} (1H)

δ [ppm]	6.98 (dd)	4.27 (t)	4.17 (s, br)	3.77 (s)	3.24 (s, br)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 8.22 ^4J = 1.25	^3J = 5.64	–	–	–
H^m	H^{17} (1H)	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{20} (3H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	162.6	159.3	150.6	139.6	135.1	133.4	129.8	127.3	122.5	122.0	115.6	115.2	114.5
C^m	C^1	C^{16}	C^9	C^7	C^5	C^{14}	C^{18}	C^3	C^4	C^{19}	C^{15}	C^6	C^{17}

δ [ppm]	114.1	55.2	49.8	44.8	36.5
C^m	C^2	C^{20}	C^{13}	C^{11}	C^{10}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 /*m*-NBA

m/z	326 $[M+H]^+$	324 $[M-H]^+$	204	189	146	121	91
rel. Int. [%]	74	9	5	39	23	100	20

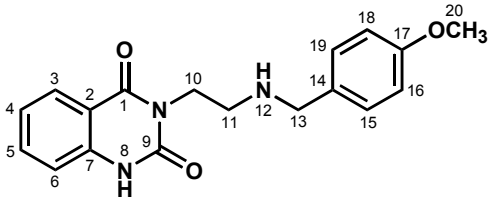
3-[2-(4-Methoxybenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (171)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.37 g (10.0 mmol) 4-Methoxybenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.61 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.60 g (1.66 mmol) farblose Kristalle (83 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.6)

Fp: 232 – 235 °C



$C_{18}H_{19}N_3O_3$·HCl (M_r = 361.83)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	59.61	5.38	11.52
ber.	59.75	5.57	11.61

^{1}H-NMR 400 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.6 (s*)	9.11 (s*, br)	7.94 (dd)	7.67 (dt)	7.48 (d)	7.25 (d)	7.22 (dt)	6.98 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.91 ^4J = 1.27	^3J = 7.72 ^4J = 1.50	^3J = 8.72	^3J = 8.07	^3J = 7.64 ^4J = 0.94	^3J = 8.73
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N$\mathbf{H_2}^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	$H^{15/19}$ (2H)	H^6 (1H)	H^4 (1H)	$H^{16/18}$ (2H)

δ [ppm]	4.25 (t)	4.12 (s, br)	3.76 (s)	3.21 (s, br)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 5.63	–	–	–
H^m	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{20} (3H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	162.6	159.7	150.6	139.6	135.1	131.6	127.3	123.7	122.5	115.2	114.0	113.9	55.2
C^m	C^1	C^{17}	C^9	C^7	C^5	$C^{15/19}$	C^3	C^{14}	C^4	C^6	C^2	$C^{16/18}$	C^{20}

δ [ppm]	49.4	44.6	36.6
C^m	C^{13}	C^{11}	C^{10}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 /*m*-NBA

m/z	326 $[M+H]^+$	324 $[M-H]^+$	204	189	146	121	91
rel. Int. [%]	25	6	2	9	9	100	5

3-[2-(2-Ethoxybenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (172)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.28 g (1.50 mmol) des Tricyclus **95** und 1.0 g (6.61 mmol) 2-Ethoxybenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h bei 150 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.50 g) rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: $CHCl_3$ + MeOH = 98 + 2, NH_3-Atmosphäre), in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt. Der isolierte Feststoff wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

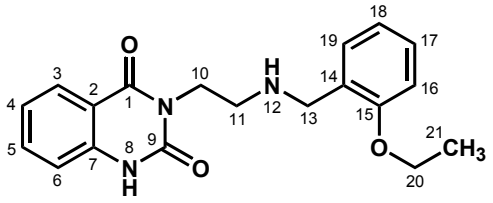
Ausbeute: 0.47 g (1.25 mmol) farblose Kristalle (83 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.3)

Fp: 215 – 217 °C (Zers.)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	60.64	5.96	11.08
ber.	60.72	5.90	11.18



$C_{19}H_{21}N_3O_3$·HCl (M_r = 375.85)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	11.6 (s*)	9.03 (s*, br)	7.95 (dd)	7.68 (dt)	7.46 (dd)	7.39 (dt)	7.25 (d)	7.22 (dt)
^{n}**J** [Hz]	–	–	^3J = 7.91 ^4J = 1.29	^3J = 7.73 ^4J = 1.49	^3J = 7.49 ^4J = 1.57	^3J = 7.45 ^4J = 1.68	^3J = 7.92	^3J = 7.63 ^4J = 0.93
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N**H**$_2^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{19} (1H)	H^{17} (1H)	H^6 (1H)	H^4 (1H)

δ [ppm]	7.07 (d)	6.99 (dt)	4.27 (t)	4.18 (t, br)	4.10 (q)	3.24 (t, br)	1.38 (t)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 7.96	^3J = 7.45 ^4J = 0.79	^3J = 5.83	–	^3J = 6.95	–	^3J = 6.95
H^m	H^{16} (1H)	H^{18} (1H)	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{20} (2H)	H^{11} (2H)	H^{21} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	162.6	156.7	150.6	139.6	135.1	131.1	130.7	127.3	122.5	120.3	119.8	115.2	114.0
C^m	C^1	C^{15}	C^9	C^7	C^5	C^{19}	C^{17}	C^3	C^4	C^{18}	C^{14}	C^6	C^2

δ [ppm]	111.9	63.6	44.9	44.8	36.5	14.5
C^m	C^{16}	C^{20}	C^{13}	C^{11}	C^{10}	C^{21}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_3OH, Glyc.

m/z	340 [M+H]$^+$	189	146	135	107	91	57	45
rel. Int. [%]	76	12	10	100	27	23	19	19

3-[2-(2-Aminobenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (173)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.50 g (12.3 mmol) 2-Aminobenzylamin. Beide Feststoffe werden gut durchmischt und auf 90 °C erhitzt. Die resultierende klare, schwach gelbe Schmelze wird 4 h bei 140 °C gerührt. Der isolierte cremefarbene Feststoff (0.60 g) wird zweimal aus abs. EtOH umkristallisiert.

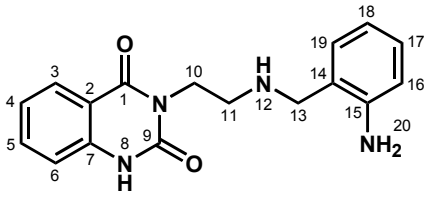
Ausbeute: 0.51 g (1.64 mmol) farblose Kristalle (82 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.33)

Fp: 190 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	65.54	6.08	17.64
ber.	65.79	5.85	18.05



$C_{17}H_{18}N_4O_2$ (M_r = 310.36)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	7.93 (d)	7.64 (t)	7.19 (t)	7.18 (d)	6.96 (d)	6.94 (t)	6.59 (d)
^nJ [Hz]	^3J = 7.83	^3J = 7.37	n.b.	n.b.	^3J = 7.37	^3J = 7.55	^3J = 7.81
H^m	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^4 (1H)	H^6 (1H)	H^{19} (1H)	H^{17} (1H)	H^{16} (1H)

δ [ppm]	6.47 (t)	5.13 (s*, br)	4.05 (t)	3.64 (s)	3.37 (s*, br)	2.77 (t)
^nJ [Hz]	^3J = 7.26	–	^3J = 6.46	–	–	^3J = 6.45
H^m	H^{18} (1H)	H^{20} (2H, N**H**$_2$)	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{12} (1H, N**H**)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	163.0	151.2	148.2	140.3	135.7	130.2	128.4	128.2	124.3	123.2	116.6
C^m	C^1	C^9	C^{15}	C^7	C^5	C^{19}	C^{17}	C^3	C^4	C^{14}	C^{18}

δ [ppm]	115.9	115.5	114.7	52.0	47.2	40.5
C^m	C^6	C^{16}	C^2	C^{13}	C^{11}	C^{10}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

m/z	311 $[M+H]^+$	204	189	146	121	106	39
rel. Int. [%]	19	5	10	10	16	100	11

3-[2-(2,6-Dimethoxybenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (175)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.28 g (1.5 mmol) des Tricyclus **95** und 1.0 g (6.0 mmol) 2,6-Dimethoxybenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 5 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.51 g, freie Base) mit MeOH (4× 5 mL) und Et_2O (3× 5 mL) gewaschen, aus abs. MeOH umkristallisiert, in wenig abs. MeOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt.

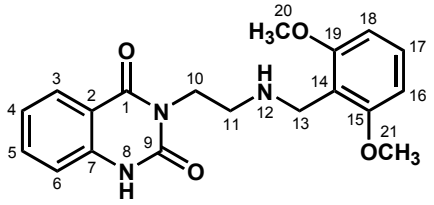
Ausbeute: 0.36 g (0.92 mmol) farblose Kristalle (61 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.50)

Fp: 131 °C (EtOH)

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	57.87	5.97	10.43
ber.	58.24	5.66	10.72



$C_{19}H_{21}N_3O_4$·HCl (M_r = 391.85)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	8.87 (s*, br)	7.95 (d)	7.68 (t)	7.38 (t)	7.32 (d)	7.23 (t)	7.22 (d)
^nJ [Hz]	–	–	^3J = 7.73	^3J = 7.69	^3J = 8.40	^3J = 8.12	^3J = 7.51	^3J = 8.39
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N**H**$_2^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{17} (1H)	H^6 (1H)	H^4 (1H)	$H^{16/18}$ (2H)

δ [ppm]	4.28 (t, br)	4.15 (s)	3.83 (s)	3.16 (t)
^nJ [Hz]	^3J = 5.64	–	–	–
H^m	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	$H^{20/21}$ (6H)	H^{11} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	162.7	158.8	150.6	139.8	135.2	131.5	127.5	122.7	115.5	114.2	107.3	104.2
C^m	C^1	$C^{15/19}$	C^9	C^7	C^5	C^{17}	C^3	C^4	C^6	C^2	C^{14}	$C^{16/18}$

δ [ppm]	56.20, 56.16	44.9	39.6	36.6
C^m	C^{20}, C^{21}	C^{11}	C^{13}	C^{10}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

m/z	356 $[M+H]^+$	189	166	151	146	121	107	91	65	39
rel. Int. [%]	39	8	10	100	8	11	17	35	12	19

3-[2-(4-*tert*-Butylbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (176)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.31 g (8.0 mmol) 4-*tert*-Butylbenzylamin. Das isolierte gelb-orange Öl wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 + MeOH = 99 + 1, NH_3-Atmosphäre).

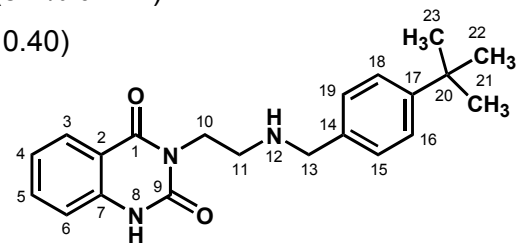
Ausbeute: 0.40 g (1.14 mmol) farblose Kristalle (57 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.40)

Fp: 178 °C

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	71.55	7.20	11.84
ber.	71.77	7.17	11.96



$C_{21}H_{25}N_3O_2$ (M_r = 351.45)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	7.84 (d)	7.35 (t)	7.29 (d)	7.24 (d)	6.98 (t)	6.64 (d)	4.27 (t)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 7.87	^3J = 7.64	^3J = 8.16	^3J = 8.13	^3J = 7.57	^3J = 8.13	^3J = 5.96
H^m	H^3 (1H)	H^5 (1H)	$H^{16/18}$ (2H)	$H^{15/19}$ (2H)	H^4 (1H)	H^6 (1H)	H^{10} (2H)

δ [ppm]	3.86 (s)	3.12 (t)	1.27 (s)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 5.98	–
H^m	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)	H^{21-23} (9H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	162.8	151.5	150.1	138.6	136.5	134.6	128.1	125.4	122.8
C^m	C^1	C^9	C^{17}	C^7	C^{14}	C^5	C^3, $C^{15/19}$	$C^{16/18}$	C^4

δ [ppm]	114.5	114.3	53.2	47.0	40.4	34.5	31.4
C^m	C^6	C^2	C^{13}	C^{11}	C^{10}	C^{20}	C^{21-23}

EI-MS $_{70\ eV}$
165 °C

m/z	351 $[M^{+\bullet}]$	204	176	162	147	132	117	105	90
rel. Int. [%]	4	16	14	55	100	15	13	6	4

3-[2-(2-Hydroxybenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (177)

Zu einer Lösung aus 108 mg (0.33 mmol) des 2-Methoxybenzyl-Derivates **169** in 15 mL abs. CH_2Cl_2 werden bei −10 °C unter N_2-Atmosphäre 3.0 mL (3.0 mmol) $BBr_3 \cdot CH_2Cl_2$ (c = 1.0 mol · L^{-1}) *via* Spritze zugetropft (Bildung eines farblosen Feststoffes). Nach langsamen Erwärmen auf RT (5 – 6 h) zeigt die DC-Kontrolle einen quantitativen, nebenreaktionsfreien Reaktionsumsatz zur Titelverbindung **177**. Das Reaktionsgemisch wird bei 0 °C mit 10 mL MeOH versetzt, am Rotationsverdampfer eingeengt und der erhaltene Feststoff aus abs. *i*-PrOH umkristallisiert.

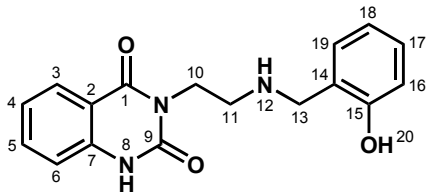
Ausbeute: 119 mg (0.30 mmol) farblose Kristalle (92 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.35)

Fp: 142 – 143 °C (*i*-PrOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	52.29	4.91	10.54
ber.	52.05	4.63	10.71



$C_{17}H_{17}N_3O_3$·HBr (M_r = 392.25)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	11.6 (s*)	10.2 (s*)	8.63 (s*, br)	7.96 (dd)	7.69 (dt)	7.33 (dd)	7.21 – 7.27 (m)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–	^3J = 7.91 ^4J = 1.33	^3J = 7.72 ^4J = 1.51	^3J = 7.56 ^4J = 1.55	–
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{20} (1H, O**H**)	H^{12} (2H, N**H**$_2^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{19} (1H)	H^{17}, H^4, H^6 (3H)

δ [ppm]	6.93 (dd)	6.86 (dt)	4.26 (t)	4.16 (s)	3.26 (s, br)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 8.10 ^4J = 0.79	^3J = 7.45 ^4J = 0.99	^3J = 5.62	–	–
H^m	H^{16} (1H)	H^{18} (1H)	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	162.6	155.9	150.6	139.5	135.2	131.3	130.6	127.4	122.6	119.1	118.0
C^m	C^1	C^{15}	C^9	C^7	C^5	C^{19}	C^{17}	C^3	C^4	C^{18}	C^{14}

δ [ppm]	115.3	115.1	114.0	45.7	45.3	36.7
C^m	C^{16}	C^6	C^2	C^{13}	C^{11}	C^{10}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 /*m*-NBA

m/z	312 [M+H]$^+$	206	189	146	107	105	91	69	55	41
rel. Int. [%]	100	27	49	17	64	19	29	38	56	57

5.2.5 3-[2-(Heteroarylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione 178 – 184

3-[2-(Pyridin-4-ylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (178)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.57 g (3.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.62 g (15.0 mmol) 4-Aminomethylpyridin. Nach einer Reaktionszeit von 7.5 h bei 80 °C wird der erhaltene braune Rückstand (0.89 g, freie Base) in wenig CH_2Cl_2 gelöst und zweimal rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/NH_3-Atm.). Das isolierte schwach gelbe Öl wird in der Siedehitze in abs. *i*-PrOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt.

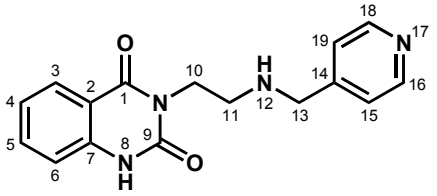
Ausbeute: 0.53 g (1.44 mmol) farbloses Pulver (48 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.35)

Fp: 167 – 173 °C (Zers.)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	52.48	4.97	15.56
ber.	52.05	4.91	15.17



$C_{16}H_{16}N_4O_2$·2HCl (M_r = 369.25)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.9 (s*)	9.87 (s*, br)	8.68 (d)	8.16 (t)	7.90 (d)	7.32 – 7.86 (m)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 5.60	^3J = 7.32	^3J = 7.61	–
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12}, H^{17}(3H, N**H**$^+$)	$H^{16/18}$ (2H)	H^5 (1H)	H^3 (1H)	H^6 (1H), $H^{15/19}$ (2H)

δ [ppm]	7.23 (t)	4.28 (t, br)	4.20 (s)	3.26 (s, br)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 7.52	–	–	–
H^m	H^4 (1H)	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

m/z	297 $[M+H]^+$	189	146	120	93
rel. Int. [%]	53	100	80	14	77

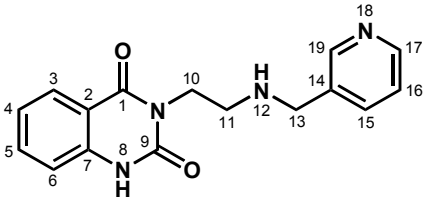
3-[2-(Pyridin-3-ylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (179)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.57 g (3.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.62 g (15.0 mmol) 3-Aminomethylpyridin. Der isolierte gelbe Feststoff wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst, 3x flashchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2) und nachfolgend als Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0.5 g (1.68 mmol) (56 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.35)

Reinheit: verunreinigt (DC-Kontrolle, ^{1}H-NMR)



$C_{16}H_{16}N_4O_2$·2HCl (M_r = 369.25)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$

δ [ppm]	11.6 (s*)	9.84 (s*, br)	7.90 – 8.90 (m)	7.15 – 7.86 (m)
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12}, H^{18} (3H, N**H**$^+$)	H^3, H^5, H^{17}, H^{19} (4H)	H^4, H^6, H^{15}, H^{16} (4H)

δ [ppm]	4.35 (s, br)	4.23 (s)	3.18 (s, br)
H^m	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

FAB$^+$-MS
Xe, EtOH/*m*-NBA

m/z	297 $[M+H]^+$	189	146	121	92
rel. Int. [%]	100	67	33	15	61

3-[2-(Pyridin-2-ylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (180)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.19 g (1.0 mmol) des Tricyclus **95** und 0.54 g (5.0 mmol) 2-Aminomethylpyridin. Nach einer Reaktionszeit von 6 h bei 80 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.27 g, freie Base) in wenig CH_2Cl_2 gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2/NH_3$-Atm.). Das erhaltene schwach gelbe Öl wird in wenig abs. *i*-PrOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid gefällt.

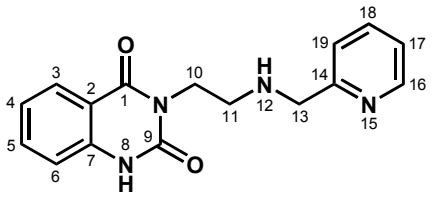
Ausbeute: 0.25 g (0.68 mmol) farbloses Pulver (68 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.30)

Fp: 159 °C (Zers.)

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	52.32	5.07	15.50
ber.	52.05	4.91	15.17



$C_{16}H_{16}N_4O_2$·2 HCl (M_r = 369.25)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	9.47 (s*, br)	8.66 (d)	7.99 (t)	7.94 (d)	7.27 – 7.70 (m)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 4.50	^3J = 7.10	^3J = 7.80	–
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12}, H^{15} (3H, N**H**$^+$)	H^{16} (1H)	H^5 (1H)	H^3 (1H)	H^6 (1H), H^{17-19} (3H)

δ [ppm]	7.22 (t)	4.41 (s, br)	4.31 (t, br)	3.33 (s, br)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 7.40	–	^3J = 5.20	–
H^m	H^4 (1H)	H^{13} (2H)	H^{10} (2H)	H^{11} (2H)

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

m/z	297 $[M+H]^+$	189	146	120	93
rel. Int. [%]	100	70	37	13	55

3-[2-(Thiophen-2-ylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (181)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.28 g (1.5 mmol) des Tricyclus **95** und 0.85 g (7.5 mmol) 2-Aminomethylthiophen. Nach 6.5 h bei 90 °C wird der isolierte Feststoff (0.32 g, freie Base) in wenig CH_2Cl_2 gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2/NH_3$-Atm.). Das isolierte Öl wird in wenig abs. *i*-PrOH gelöst, und mit *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid kristallisiert.

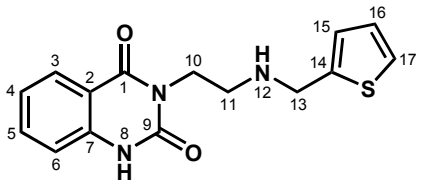
Ausbeute: 0.25 g (0.74 mmol) farblose Kristalle (49 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.30)

Fp: 236 – 239 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	53.40	4.89	12.55
ber.	53.33	4.77	12.44



$C_{15}H_{15}N_3O_2S$·HCl (M_r = 337.72)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.5 (s*)	9.28 (s*, br)	7.94 (d)	7.64 (t)	7.10 – 7.50 (m)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.50	^3J = 7.60	–
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12}, (2H, N$\mathbf{H_2}^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^4, H^6, $H^{15\text{-}17}$ (5H)

δ [ppm]	4.30 (t)	4.20 (s, br)	3.32 (s)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 6.20	–	–
H^m	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 / *m*-NBA

m/z	302 $[M+H]^+$	189	146	137	107	97
rel. Int. [%]	54	23	17	32	19	100

3-[2-(Furan-2-ylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (182)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.28 g (1.5 mmol) des Tricyclus **95** und 0.73 g (7.5 mmol) 2-Aminomethylfuran. Nach einer Reaktionszeit von 7 h bei 70 °C wird der isolierte gelbliche Feststoff (0.31 g, freie Base) in wenig CH_2Cl_2 gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 → CH_2Cl_2/NH_3-Atm.). Das isolierte schwach gelbe Öl wird in abs. *i*-PrOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6\ mol \cdot L^{-1}$) als Hydrochlorid gefällt.

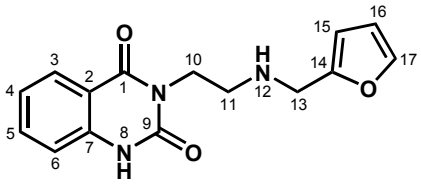
Ausbeute: 0.30 g (0.93 mmol) gelbliches Pulver (62 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.49)

Fp: 242 °C (Zers.)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	56.03	4.97	12.95
ber.	55.99	5.01	13.06



$C_{15}H_{15}N_3O_3$·HCl (M_r = 321.76)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	9.49 (s*, br)	7.93 (d)	7.76 (d)	7.67 (dt)	7.30 (d)	7.21 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.80	^3J = 1.10	^3J = 7.70 ^4J = 1.20	^3J = 8.20	^3J = 7.64
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12}, (2H, N$\mathbf{H_2}^+$)	H^3 (1H)	H^{17} (1H)	H^5 (1H)	H^6 (1H)	H^4 (1H)

δ [ppm]	6.65 (d)	6.52 (dd)	4.25 (m)	3.23 (s)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 3.17	^3J = 3.10 ^4J = 1.85	–	–
H^m	H^{15} (1H)	H^{16} (1H)	H^{10}, H^{13} (4H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	162.7	150.6	145.9	144.3	139.8	135.1	127.7	122.6	115.4	114.2	112.4	111.2
C^m	C^1	C^9	C^{14}	C^{17}	C^7	C^5	C^3	C^4	C^6	C^2	C^{15}	C^{16}

δ [ppm]	44.6	42.4	36.6
C^m	C^{11}	C^{13}	C^{10}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

m/z	286 [M+H]$^+$	189	146	81
rel. Int. [%]	39	22	15	100

3-[2-(1*H*-Imidazol-2-ylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (184)

Methode 4 (reduktive Alkylierung)

Zur siedenden Lösung aus 0.41 g (2.0 mmol) 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**, vgl. Abschn. 5.2.2, S. 190) in 100 mL abs. MeOH wird eine Suspension aus 0.20 g (2.1 mmol) Imidazol-2-carbaldehyd in 20 mL abs. MeOH auf einmal zugegeben und unter Rückfluß erhitzt. Nachdem der Aldehyd vollständig gelöst ist, bildet sich nach *ca*. 2 h ein farbloser Feststoff. Nach 5 h (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt, spatelweise mit 0,15 g (4.0 mmol) Natriumborhydrid ($NaBH_4$) versetzt (Gasentwicklung, $\rightarrow$ klare Lösung) und nach 1 h mit 100 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. hydrolisiert. Der erhaltene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (3$\times$ 50 mL), abs. MeOH (2$\times$ 25 mL) und abs. Et_2O (2$\times$ 25 mL) gewaschen, in 200 mL heißem abs. MeOH suspendiert und durch tropfenweise Zugabe von 4 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol $\cdot$ L^{-1}) in das Hydrochlorid überführt. Beim Abkühlen der klaren Lösung kristallisiert die Titelverbindung **184** bei *ca*. 50 °C aus.

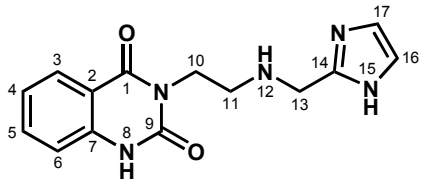
Ausbeute: 0.48 g (1.19 mmol) farblose Kristalle (60 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.25)

Fp: 253 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	41.68	5.13	17.13
ber.	41.70	5.50	17.37



$C_{14}H_{15}N_5O_2$·2 HCl·2 ½ H_2O
(M_r = 403.28)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	7.94 (d)	7.74 (s)	7.68 (t)	7.28 (d)	7.22 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 7.75	–	^3J = 7.40	^3J = 8.20	^3J = 7.50
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^3 (1H)	H$^{16/17}$ (2H)	H^5 (1H)	H^6 (1H)	H^4 (1H)

δ [ppm]	4.60 (s)	4.27 (t, br)	3.37 (s, br)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–
H^m	H^{13} (2H)	H^{10} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	162.8	150.7	139.8	137.8	135.2	127.5	122.7	120.5	115.5	114.2	45.9	40.0	37.0
C^m	C^1	C^9	C^7	C^{14}	C^5	C^3	C^4	C$^{16/17}$	C^6	C^2	C^{11}	C^{13}	C^{10}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

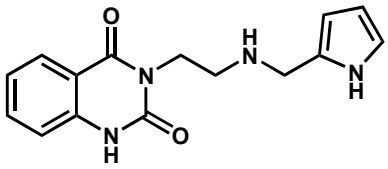
m/z	286 [M+H]$^+$	242	206	189	176	146	107	89
rel. Int. [%]	99	11	19	91	13	66	35	49

3-[2-(1*H*-Pyrrol-2-ylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (183)

Die Synthese erfolgt durch reduktive Alkylierung analog **Methode 4** (S. 219) mit 0.41 g (2.0 mmol) 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**) und 0.19 g (2.0 mmol) 1*H*-Pyrrol-2-carbaldehyd. Nach erfolgter Hydrolyse mit ges. $NaHCO_3$-Lsg. wird das Reaktionsgemisch mit CH_2Cl_2 extrahiert (5 – 6×, DC-Kontrolle). Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wird der erhaltene gelbe Feststoff (0.41 g, 1.44 mmol) in wenig CH_2Cl_2/MeOH (90 : 10, V/V) gelöst und zweimal rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 + MeOH = 98 + 2, NH_3-Atm.). Beim Versuch, das erhaltene braune Öl durch Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid zu kristallisieren um letzte Verunreinigungen zu entfernen, trat die Zersetzung der Substanz ein. Die Charakterisierung von **183** erfolgte zuvor auf der Stufe des ungereinigten Feststoffes mittels Massenspektrometrie. NMR-spektroskopische Daten liegen nicht vor.

Rohausbeute: 0.41 g (1.44 mmol) gelber Feststoff (72 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.35)



$C_{15}H_{16}N_4O_2$ (M_r = 284.31)

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

m/z	285 $[M+H]^+$	206	189	146	95	80
rel. Int. [%]	35	68	33	16	30	100

5.2.6 *N*-substituierte 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione 185 – 189 mit verschiedenen aromatischen und alicyclischen Partialstrukturen

3-[2-(Cyclohexyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (185)

Zur Lösung aus 1.98 g (20.0 mmol) Cyclohexylamin in 10 mL DMF wird unter Rückfluß eine Lösung aus 0.94 g (5.0 mmol) des Tricyclus **95** und 0.10 g *p*-Toluensulfonsäure in 40 mL DMF innerhalb 1 h zugetropft (Reaktionslösung verfärbt sich von gelb nach braun). Nach insgesamt 6 h Reaktionszeit wird überschüssiges Cyclohexylamin am offenen Reaktionskolben verdampft. Die erhaltene Lösung wird mit 100 mL Et_2O versetzt, mit einer ges. KCl-Lösung gewaschen (4× 30 mL, bessere Phasentrennung!), über Na_2SO_4 getrocknet und am Rotationverdampfer eingeengt. Der erhaltene cremefarbene Feststoff wird in wenig MeOH gelöst, durch Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) in das Hydrochlorid überführt und anschließend aus MeOH umkristallisiert.

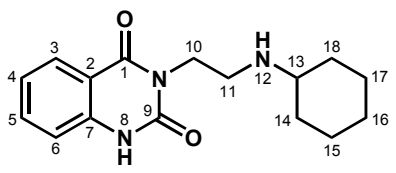
Ausbeute: 0.57 g (1.75 mmol) farblose Kristalle (35 % d. Th.)

DC: EE (NH_3) (R_F = 0.30)

Fp: 239 – 240 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	58.94	6.57	12.72
ber.	59.35	6.85	12.98



$C_{16}H_{21}N_3O_3$·HCl (M_r = 323.82)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	11.5 (s*)	8.93 (s*, br)	8.12 (d)	7.94 (t)	7.28 (t)	7.21 (d)	4.26 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.42	^3J = 7.47	^3J = 7.62	^3J = 7.94	^3J = 6.21
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N$\mathbf{H_2}^+$)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^4 (1H)	H^6 (1H)	H^{10} (2H)

δ [ppm]	3.52 (m)	3.18 (t)	1.10 – 1.90 (m)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 6.44	–
H^m	H^{13} (1H)	H^{11} (2H)	$H^{14\text{-}18}$ (10H)

FAB$^+$-MS
Xe, Aceton, Clyc.

m/z	288 $[M+H]^+$	189	146	112
rel. Int. [%]	100	57	21	14

3-[2-(Cyclohexylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (186)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.47 g (2.5 mmol) des Tricyclus **95** und 0.85 g (7.5 mmol) Cyclohexylmethylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h bei 110 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.58 g, freie Base) in wenig CH_2Cl_2 gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2/NH_3$-Atm.). Das erhaltene blaß gelbe Öl wird in wenig MeOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von Et_2O zur Kristallisation gebracht.

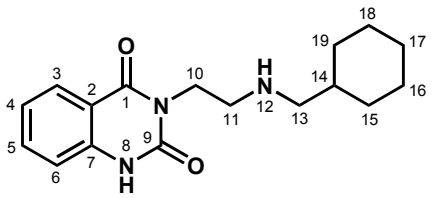
Ausbeute: 0.45 g (1.49 mmol) farblose Kristalle (60 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.35)

Fp: 143 °C

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	67.34	7.63	13.81
ber.	67.75	7.69	13.94



$C_{17}H_{23}N_3O_2$ (M_r = 301.38)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	8.14 (d)	7.97 (t)	7.10 – 7.13 (t + d)	4.28 (t)	3.16 (t)	2.70 (d)	0.88 – 1.28 (m)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 7.30	^3J = 7.43	n.b.	^3J = 6.11	^3J = 5.83	^3J = 6.57	–
H^m	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^4 (t, 1H), H^6 (d, 1H)	H^{10} (2H)	H^{11} (2H)	H^{13} (2H)	$H^{14\text{-}19}$ (11H)

FAB$^+$-MS
Xe, $CHCl_3$/*m*-NBA

m/z	302 $[M+H]^+$	218	189	146
rel. Int. [%]	100	15	60	24

3-[2-(2-Naphthylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (187)

Die Synthese erfolgt durch reduktive Alkylierung analog **Methode 4** (S. 219) mit 0.41 g (2.0 mmol) 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**) und 0.31 g (2.0 mmol) 2-Naphthaldehyd. Der erhaltene farblose Feststoff wird zur Reinigung 1 h in MeOH unter Rückfluß erhitzt ($\rightarrow$ dc-rein). Für analytische Zwecke wurde eine kleine Menge des Feststoffes aus abs. MeOH umkristallisiert.

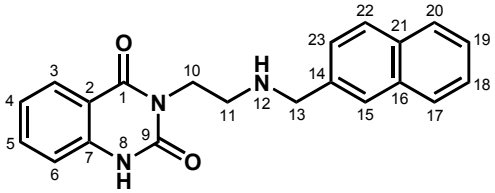
Ausbeute: 0.49 g (1.42 mmol) farblose Kristalle (71 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.40)

Fp: 183 – 184 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	72.75	5.18	12.26
ber.	73.03	5.54	12.17



$C_{21}H_{19}N_3O_2$ (M_r = 345.40)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	11.23 (s*)	7.40 – 8.40 (m)	7.32 (d)	7.20 (t)
^nJ [Hz]	–	–	^3J = 8.05	^3J = 7.76
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^3, H^5, H^{15}, $H^{17\text{-}20}$, H^{22}, H^{23}, (9H)	H^6 (1H)	H^4 (1H)

δ [ppm]	4.61 (s)	4.43 (s)	3.38 (s, br)
H^m	H^{13} (2H)	H^{10} (2H)	H^{11} (1H)

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 / *m*-NBA

m/z	346 $[M+H]^+$	189	141
rel. Int. [%]	45	26	100

3-[2-(1-Naphthylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (188)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.40 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.57 g (10.0 mmol) 1-Naphthylmethylamin. Nach 5 h bei 140 °C wird der ölige, braune Rückstand unter Rühren mit EtOH versetzt, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Der isolierte Feststoff wird zur Reinigung 1 h in EtOH unter Rückfluß erhitzt und anschließend in das Hydrochlorid überführt.

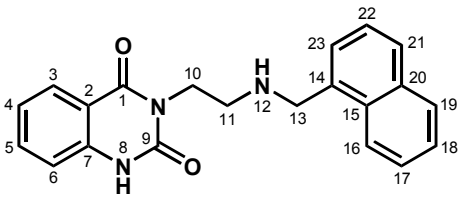
Ausbeute: 0.59 g (1.54 mmol) farblose Kristalle (77 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.40)

Fp: 213 – 215 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	65.52	5.28	10.82
ber.	66.05	5.28	11.00



$C_{21}H_{19}N_3O_2$·HCl (M_r = 381.86)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	9.51 (s*, br)	8.29 (d)	8.00 (d)	7.96 (d)	7.83 (d)
^nJ [Hz]	–	–	^3J = 8.30	^3J = 8.10	^3J = 7.55	^3J = 7.10
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N$\mathbf{H_2}^+$)	H^{21} (1H)	H^{16}, H^{19} (2H)	H^3 (1H)	H^{23} (1H)

δ [ppm]	7.55 – 7.63 (m)	7.31 (d)	7.22 (t)	4.75 (s)	4.37 (t)	3.44 (t, br)
^nJ [Hz]	–	^3J = 8.14	^3J = 7.69	–	^3J = 5.56	n.b.
H^m	H^5, H^{17}, H^{18}, H^{22} (4H)	H^6 (1H)	H^4 (1H)	H^{13} (1H)	H^{10} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	162.8	150.7	139.8	135.2	133.4, 131.2, 129.6	128.8, 128.6	128.4	127.4
C^m	C^1	C^9	C^7	C^5	C^{14}, C^{15}, C^{20}	C^{16}, C^{19}	C^{23}	C^3

δ [ppm]	126.9, 126.3, 125.4	123.9	122.6	115.4	114.2	46.7	45.7	36.7
C^m	C^{17}, C^{18}, C^{22}	C^{21}	C^4	C^6	C^2	C^{13}	C^{11}	C^{10}

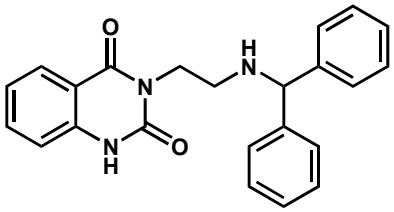
FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

m/z	346 $[M+H]^+$	189	176	141
rel. Int. [%]	30	13	13	100

3-[2-(Benzhydryl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (189)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.40 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.47 g (8.0 mmol) α-Aminodiphenylmethan. Nach einer Reaktionszeit von 5.5 h bei 140 °C wird der isolierte farblose Feststoff zur Reinigung mehrfach in EtOH unter Rückfluß erhitzt ($\rightarrow$ dc-rein).

Ausbeute: 0.58 g (1.56 mmol) farbloses Pulver (78 % d. Th.)
DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 3 (R_F = 0.50)
Fp: 208 – 209 °C



$C_{23}H_{21}N_3O_2$ (M_r = 371.44)

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

m/z	372 $[M+H]^+$	348	182	167
rel. Int. [%]	10	6	9	100

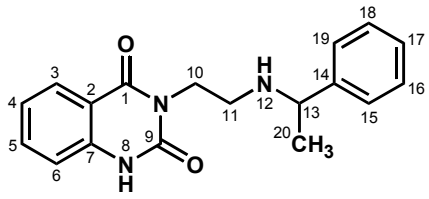
Bemerkung:
Verbindung **189** zeichnet sich durch ein extrem schlechtes Löseverhalten gegenüber gängigen Lösemitteln aus (*e.g.* MeOH, EtOH, EE, Et_2O, THF, CH_2Cl_2, $CHCl_3$, Aceton, DMSO, DMF), so daß eine Reinigung weder durch Chromatographie, noch durch Umkristallisieren möglich war. Ebenfalls konnte kein aussagekräftiges ^{1}H-NMR-Spektrum dieser Verbindung aufgenommen werden.

5.2.7 Chirale Chinazolindion-Derivate 192, 193, 196 und 197

3-[2-(1-Phenylethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (192)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.40 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.21 g (10.0 mmol) (*R*)-(+)-α-Methylbenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 5 h bei 140 °C wird der dunkelbraune, ölige Rückstand mit EtOH versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der erhaltene farblose Niederschlag wird aus EtOH umkristallisiert. Die Synthese des (*S*)-Enantiomers erfolgt analog.

Ausbeute:	**(*R*)-192**	**(*S*)-192**
	0.38 g (1.23 mmol)	0.39 g (1.26 mmol)
	(61 % d.Th.)	(63 % d.Th.)
Fp:	162 °C	162 °C
$[\alpha]_D^{20}$:	+ 38.1 MeOH (*c* = 0.51)	– 41.2 MeOH (*c* = 0.56)



$C_{18}H_{19}N_3O_2$ (M_r = 309.37)

DC: EE (NH_3) (R_F = 0.50)

CHN:

[%]	C	H	N
ber.	69.88	6.19	13.58
(*R*)-192	69.85	6.23	13.41
(*S*)-192	69.65	6.17	13.54

^{1}H-NMR 400 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	7.92 (d)	7.65 (t)	7.10 – 7.40 (m)	3.90 – 4.10 (m)	3.76 (q)	2.58 (t)	1.22 (d)
^nJ [Hz]	^3J = 8.10	^3J = 7.66	–	–	^3J = 6.36	^3J = 5.63	^3J = 6.48
H^m	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^4, H^6, $H^{15\text{-}19}$ (7H)	H^{10}, $H^{10'}$ (2H)	H^{13} (1H)	H^{11} (2H)	H^{20} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	162.0	150.2	146.2	139.4	134.8	128.1	127.3	126.6, 126.4	122.4	114.9	113.7
C^m	C^1	C^9	C^{14}	C^7	C^5	$C^{16/18}$	C^3	$C^{15/19}$, C^{17}	C^4	C^6	C^2

δ [ppm]	57.0	44.6	39.9	26.3
C^m	C^{13}	C^{11}	C^{10}	C^{20}

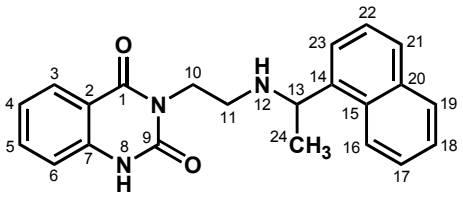
FAB$^+$-MS
Xe, CH_3OH, Glyc.

m/z	310 $[M+H]^+$	308 $[M-H]^+$	189	146	105
rel. Int. [%]	59	3	25	14	100

3-[2-(1-Naphthalen-1-ylethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (193)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.28 g (1.5 mmol) des Tricyclus **95** und 1.00 g (5.8 mmol) (*R*)-(+)-α-Naphthylethylamin. Nach einer Reaktionszeit von 5 h bei 120 °C wird der ölige Rückstand mit EtOH versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der erhaltene farblose Niederschlag wird aus EtOH umkristallisiert. Die Synthese des (*S*)-Enantiomers erfolgt analog.

Ausbeute:	**(*R*)-193**	**(*S*)-193**
	0.35 g (0.96 mmol)	0.36 g (1.00 mmol)
	(64 % d.Th.)	(67 % d.Th.)
Fp:	215 °C	216 °C
$[\alpha]_D^{20}$:	+ 24.3 MeOH (*c* = 0.55)	– 24.9 MeOH (*c* = 0.52)



$C_{22}H_{21}N_3O_2$ (M_r = 359.43)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.45)

CHN:

[%]	C	H	N
ber.	73.52	5.89	11.69
(*R*)-193	73.31	5.58	11.58
(*S*)-193	73.27	5.44	11.37

^{1}H-NMR **400 MHz**
$CDCl_3$

δ [ppm]	8.25 (d)	8.05 (d)	7.94 (d)	7.80 (d)	7.55 – 7.63 (m)	7.40 (d)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 8.18	^3J = 8.13	^3J = 7.60	^3J = 7.20	–	^3J = 8.20
H^m	H^{21} (1H)	H^{16}, H^{19} (2H)	H^3 (1H)	H^{23} (1H)	H^5, H^{17}, H^{18}, H^{22} (4H)	H^6 (1H)

δ [ppm]	7.20 (t)	4.25 – 4.45 (m)	3.85 (q)	2.82 (t, br)	1.25 (d)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 7.80	–	^3J = 6.50	n.b.	^3J = 6.40
H^m	H^4 (1H)	H^{10}, $H^{10'}$ (2H)	H^{13} (1H)	H^{11} (2H)	H^{24} (3H)

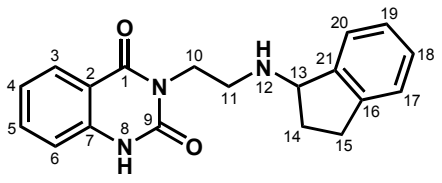
FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

m/z	360 $[M+H]^+$	358 $[M-H]^+$	215	189	155	146
rel. Int. [%]	6	3	4	21	73	16

3-[2-(Indan-1-yl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (196)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.28 g (1.5 mmol) des Tricyclus **95** und 1.00 g (7.5 mmol) (*R*)-(–)-1-Aminoindan. Nach einer Reaktionszeit von 7 h bei 90 °C wird der braune, ölige Rückstand mit EtOH versetzt. Der erhaltene farblose Niederschlag wird zweimal aus abs. EtOH umkristallisiert und mit *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) in das Hydrochlorid überführt. Die Synthese des (*S*)-Enantiomers erfolgt analog.

Ausbeute:	**(*R*)-196**·HCl	**(*S*)-196**·HCl
	0.36 g (1.00 mmol)	0.33 g (0.92 mmol)
	(67 % d.Th.)	(62 % d.Th.)
Fp:	218 – 220 °C	219 – 220 °C



$C_{19}H_{19}N_3O_2$·HCl (M_r = 357.84)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 96 + 4 (R_F = 0.43)

CHN:

[%]	C	H	N
ber.	63.77	5.63	11.74
(*R*)-196	63.22	5.46	11.66
(*S*)-196	63.28	5.34	11.42

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	11.9 (s*)	9.48, 9.37 (2x s*, br)	7.95 (d)	7.10 – 7.80 (m)	4.85 (s)	4.21 – 4.41 (2x m)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	–	–	^3J = 7.63	–	–	–
$\mathbf{H}^m$	H^8 (1H, N**H**)	H^{12}, $H^{12'}$ (2H, N$\mathbf{H_2}^+$)	H^3 (1H)	H^{4-6}, H^{17-20} (7H)	H^{13} (1H)	H^{10}, $H^{10'}$ (2H)

δ [ppm]	3.26 (s)	2.87 – 3.16 (2x m)	2.19 – 2.46 (2x m)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	–	–	–
$\mathbf{H}^m$	H^{11} (2H)	H^{14}, $H^{14'}$ (2H)	H^{15}, $H^{15'}$ (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	162.7	150.7	144.9	139.8	137.7	135.2	127.5	129.5, 126.7, 125.9, 125.2	122.6	115.4
$\mathbf{C}^m$	C^1	C^9	C^{21}	C^7	C^{16}	C^5	C^3	C^{17}, C^{18}, C^{19}, C^{20}	C^4	C^6

δ [ppm]	114.2	61.5	42.8	36.8	30.0	28.2
$\mathbf{C}^m$	C^2	C^{13}	C^{11}	C^{10}	C^{14}	C^{15}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 / *m*-NBA

m/z	322 $[M+H]^+$	206	189	155	146	132	117
rel. Int. [%]	51	28	27	1317	18	17	100

3-[2-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (197)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.20 g (1.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.34 g (9.0 mmol) (±)-Tetrahydro-1-naphthylamin. Nach einer Reaktionszeit von 6 h bei 120 °C wird der erhaltene braune, ölige Rückstand mit MeOH versetzt. Der dabei ausgefallene farblose Niederschlag wird abzentrifugiert und aus EtOH umkristallisiert.

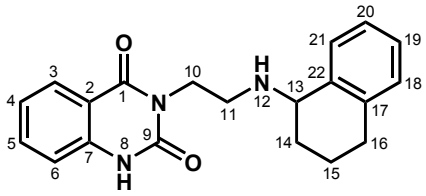
Ausbeute: 0.21 g (0.62 mmol) farblose Kristalle (63 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.40)

Fp: 178 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	71.27	5.98	12.22
ber.	71.62	6.31	12.53



$C_{20}H_{21}N_3O_2$ (M_r = 335.40)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
DMSO

δ [ppm]	7.97 (d)	7.00 – 7.85 (m)	3.90 – 4.30 (2x m)	3.80 (s, br)	2.71 (s, br)	2.10 – 2.50 (m)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	^3J = 7.60	–	–	–	–	–
$\mathbf{H}^m$	H^3 (1H)	H^{4-6}, H^{18-21} (7H)	H^{10}, $H^{10'}$ (2H)	H^{13} (1H)	H^{11} (2H)	H^{16} (2H)

δ [ppm]	1.70 – 1.90 (m)	1.10 – 1.30 (m)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	–	–
$\mathbf{H}^m$	H^{15} (2H)	H^{14} (2H)

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 / *m*-NBA

m/z	336 $[M+H]^+$	206	189	146	131
rel. Int. [%]	5	28	100	78	89

5.2.8 3-[3-(2-Methoxybenzyl)aminopropyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (312)

Zu 1.37 g (10.0 mmol) 2-Methoxybenzylamin wird bei 140 °C unter N_2-Atmosphäre eine Lösung aus 202 mg (1.0 mmol) des Tricyclus **311**,[a)] gelöst in 3.0 mL CH_2Cl_2, *via* Spritze innerhalb 1 h zugetropft und das Reaktionsgemisch für weitere 3 h bei 140 °C gerührt (DC-Kontrolle). Nach Abkühlen der leuchtend gelben Reaktionslösung auf 70 °C werden *ca*. 3 – 5 mL MeOH zugegeben. Ist die Lösung auf RT abgekühlt, wird durch vorsichtige Zugabe von Et_2O ein schwach gelber Niederschlag ausgefällt. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, 2× mit jeweils 5 – 10 mL Et_2O gewaschen und aus abs. EtOH umkristallisiert.

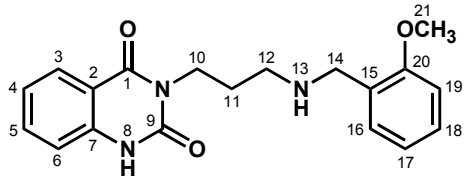
Ausbeute: 180 mg (0.53 mmol) farblose Kristalle (53 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.20)

Fp: 216 – 217 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	66.83	5.94	11. 95
ber.	67.24	6.24	12.38



$C_{19}H_{21}N_3O_3$ (M_r = 339.39)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D6]-DMSO

δ [ppm]	11.5 (s*)	8.66 (s*, br)	7.95 (d)	7.68 (t)	7.35 – 7.45 (m)	7.20 – 7.25 (t + d)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.80	^3J = 7.70	–	$^3J \approx$ 8.30
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N**H$_2^+$**)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{16}, H^{18} (2H)	H^4 (t, 1H), H^6 (d, 1H)

δ [ppm]	7.08 (d)	6.98 (t)	4.09 (s)	3.97 (t)	3.83 (s)	2.97 (m)	2.01 (m)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 8.60	^3J = 7.45	–	^3J = 6.50	–	–	–
H^m	H^{19} (1H)	H^{17} (1H)	H^{14} (2H)	H^{10} (2H)	H^{21} (3H)	H^{12} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D6]-DMSO

δ [ppm]	162.3	157.6	150.4	139.5	135.1	131.4	130.9	127.4	125.5	122.6	120.4	115.2	113.8
C^m	C^1	C^{20}	C^9	C^7	C^5	C^{16}	C^{18}	C^3	C^{15}	C^4	C^{17}	C^6	C^2

δ [ppm]	111.2	55.6	45.2	44.7	37.4	24.3
C^m	C^{19}	C^{21}	C^{14}	C^{12}	C^{10}	C^{11}

EI-MS 70 eV
115 °C

m/z	339 [$M^{+\bullet}$]	218	203	175	163	150	136	121	91
rel. Int. [%]	3	5	4	2	7	13	100	78	35

[a)] Zur Synthese von 3,4-Dihydro-6-oxo-2*H*, 6*H*-[1,3]oxazino[2,3-*b*]chinazolin (**311**) siehe Abschn. 2.10, S. 132) und [Lit. 174, 175].

5.3 2-(1*H*-Indol-3-yl)ethylamin-Derivate

5.3.1 *N*-benzylierte Tryptamine 199 – 203

Benzyl-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]amin (199)

Methode 5 (direkte reduktive Alkylierung)

Eine Lösung aus 0.80 g (5.0 mmol) Tryptamin und 0.53 g (5.0 mmol) Benzaldehyd in 50 mL abs. 1,2-Dichlorethan wird in einem ausgeheizten Kolben (150 °C, 72 h) unter N_2-Atmosphäre mit 1.48 g (7.0 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid ($NaBH(OAc)_3$) versetzt und die resultierende Suspension 1.5 h bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Die Reaktion wird durch Zugabe von 50 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. beendet und das Reaktionsgemisch mit CH_2Cl_2 (4× 25 mL) extrahiert. Die CH_2Cl_2-Phasen werden über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und eingeengt. Das schwach gelbe Öl (1.19 g) wird zweimal rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM-1: CH_2Cl_2, NH_3-Atm.; FM-2: CH_2Cl_2 + PE = 3 + 2, NH_3-Atm.).

Ausbeute: 0.93 g (3.7 mmol) schwach gelbes Öl (74 % d. Th.)

$C_{17}H_{18}N_2$ (M_r = 250.34) freie Base

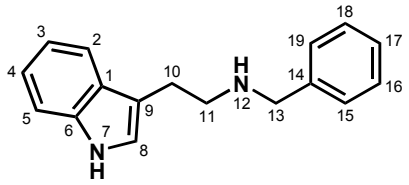
Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.93 g, 3.7 mmol) wird in 15 mL abs. MeOH gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 4 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) versetzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bis zur Trockene eingeengt und der erhaltene farblose Feststoff aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.0 g (3.5 mmol) farblose Kristalle (94 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.50)

Fp: 216 °C



$C_{17}H_{18}N_2$·HCl (M_r = 286.80)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	71.24	6.52	9.75
ber.	71.20	6.68	9.77

^{1}H-NMR 400 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	11.0 (s)	9.53 (s*)	7.60 (m)	7.57 (d)	7.39 – 7.46 (m)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–	^3J = 8.01	–
H^m	H^7 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N**H**$_2^+$)	H^{15}, H^{19} (2H)	H^2 (1H)	H^{16}, H^{17}, H^{18} (3H)

δ [ppm]	7.36 (d)	7.22 (d)	7.09 (t)	7.00 (t)	4.18 (s)	3.14 (s)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 8.05	J = 2.20	^3J = 7.51	^3J = 7.32	–	–
H^m	H^5 (1H)	H^8 (1H)	H^4 (1H)	H^3 (1H)	H^{13} (2H)	H^{10}, H^{11} (4H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	136.2	132.1	130.0	128.7	128.5	126.6	123.1	121.1	118.3	118.1
C^m	C^6	C^{14}	C$^{15/19}$	C^{17}	C$^{16/18}$	C^1	C^8	C^4	C^3	C^2

δ [ppm]	111.4	109.3	49.7	46.8	21.5
C^m	C^9	C^5	C^{13}	C^{11}	C^{10}

EI-MS 70 eV
110 °C

m/z	250 [M$^{+\bullet}$]	144	143	131	130	120	103	91	77	65	36
rel. Int. [%]	4	1	2	72	24	41	6	100	7	5	12

2-Hydroxybenzyl-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]amin (200)

Die Synthese erfolgt *via* direkte reduktive Alkylierung analog **Methode 5** (S. 228) mit 1.76 g (11.0 mmol) Tryptamin, 1.22 g (10.0 mmol) 2-Hyroxybenzaldehyd und 3.18 g (15.0 mmol) $NaBH(OAc)_3$ in 100 mL abs. 1,2-Dichlorethan. Bei Zugabe des 2-Hyroxybenzaldehyds tritt eine spontane Gelfärbung auf (Iminbildung), die mit fortschreitender Reaktionsdauer verschwindet. Die Reaktion wird nach 12 h durch Zugabe von 100 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. beendet. Das erhaltene honigfarbene Öl (2.80 g) wird an 160 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 2.61 g (9.8 mmol) champagnerfarbenes Öl (98 % d. Th.)

$C_{17}H_{18}N_2O$ (M_r = 266.34) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (2.16 g, 8.1 mmol) wird in *ca*. 10 mL abs. MeOH gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 6 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) versetzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bis zur Trockene eingeengt und der erhaltene farblose Feststoff aus abs. EtOH umkristallisiert.

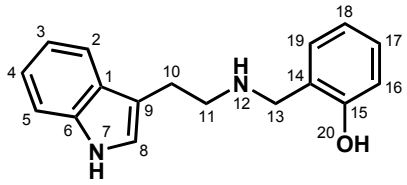
Ausbeute: 2.07 g (6.8 mmol) farblose Kristalle (84 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.55)

Fp: 242 – 244 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	67.48	6.33	9.28
ber.	67.43	6.32	9.25



$C_{17}H_{18}N_2O$·HCl (M_r = 302.80)

^{1}H-NMR 400 MHz, [D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	11.0 (s)	10.26 (s*)	9.11 (s*)	7.55 (d)	7.42 (dd)	7.36 (d)	7.25 (dt)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–	^3J = 7.83	^3J = 7.53 ^4J = 1.34	^3J = 8.06	^3J = 7.80 ^4J = 1.48
H^m	H^7 (1H, N**H**)	H^{20} (1H, O**H**)	H^{12} (2H, N**H**$_2^+$)	H^2 (1H)	H^{19} (1H)	H^5 (1H)	H^{17} (1H)

δ [ppm]	7.22 (d)	7.09 (dt)	6.96 – 7.02 (d + t)	6.85 (t)	4.13 (s)	3.13 (s)
^{n}***J*** [Hz]	J = 2.23	^3J = 7.33 ^4J = 0.65	$^3J_{16\text{-}17}$ = 7.67 $^3J_{3\text{-}2/4}$ = 7.26	^3J = 7.52	–	–
H^m	H^8 (1H)	H^4 (1H)	H^{16}, H^3 (2H)	H^{18} (1H)	H^{13} (2H)	H^{10}, H^{11} (4H)

^{13}C-NMR 100 MHz, [D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	155.9	136.2	131.5	130.3	126.6	123.1	121.1	119.0
C^m	C^{15}	C^6	C^{14}	C^{17}	C^1	C^8	C^4	$C^{18/19}$

δ [ppm]	118.4	118.1	115.3	111.5	109.3	46.8	44.8	21.4
C^m	C^3	C^2	C^{16}	C^9	C^5	C^{11}	C^{13}	C^{10}

FAB$^+$-MS, Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

m/z	268 [M+H]$^+$	267 [M+H]$^+$	265 [M-H]$^+$	144	143
rel. Int. [%]	10	46	10	100	21

m/z	136	131	130	117	115	107	91	77
rel. Int. [%]	46	24	46	12	12	67	15	23

[2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (201)

Die Synthese erfolgt *via* direkte reduktive Alkylierung analog **Methode 5** (S. 228) mit 0.96 g (6.0 mmol) Tryptamin, 0.68 g (5.0 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd und 1.60 g (7.5 mmol) $NaBH(OAc)_3$ in 60 mL abs. 1,2-Dichlorethan. Die Reaktion wird nach 12 h durch Zugabe von 50 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. beendet. Das erhaltene schwach gelbe Öl (1.50 g) wird an 200 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2). Die vorgereinigten Hauptfraktionen (1.17 g) werden noch zweimal rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2, NH_3-Atm.).

Ausbeute: 0.76 g (2.7 mmol) schwach gelbes Öl (54 % d. Th.)

$C_{18}H_{20}N_2O$ (M_r = 280.37) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.76 g, 2.7 mmol) wird in ca. 8 mL abs. MeOH gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 2 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) versetzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bis zur Trockene eingeengt und der erhaltene farblose Feststoff aus abs. EtOH umkristallisiert.

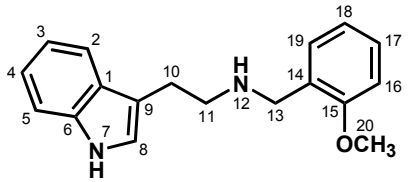
Ausbeute: 0.68 g (2.1 mmol) farblose Kristalle (78 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.24)

Fp: 235 – 236 °C (Zers.)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	68.15	6.81	8.64
ber.	68.24	6.68	8.84



$C_{18}H_{20}N_2O$·HCl (M_r = 316.83)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	11.0 (s)	9.21 (s)	7.56 (d)	7.51 (dd)	7.41 (dt)	7.37 (d)	7.23 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.82	^3J = 7.47 ^4J = 1.36	^3J = 7.86 ^4J = 1.54	^3J = 8.07	J = 2.27
H^m	H^7 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N**H**$_2^+$)	H^2 (1H)	H^{19} (1H)	H^{17} (1H)	H^5 (1H)	H^8 (1H)

δ [ppm]	7.07 – 7.11 (t + d)	7.00 (t)	4.16 (t, br)	3.82 (s)	3.14 (s)
^{n}***J*** [Hz]	$^3J_{16\text{-}17}$ = 8.05	^3J = 7.43	^3J = 5.28	–	–
H^m	H^4, H^{16} (2H)	H^3, H^{18} (2H)	H^{13} (2H)	H^{20} (3H)	H^{10}, H^{11} (4H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	157.4	136.2	131.3	130.6	126.6	123.2	121.1	120.3	119.7
C^m	C^{15}	C^6	C^{14}	C^{17}	C^1	C^8	C^4	C^{18}	C^{19}

δ [ppm]	118.4	118.0	111.5	111.0	109.2	55.5	46.9	44.7	21.4
C^m	C^3	C^2	C^9	C^{16}	C^5	C^{20}	C^{11}	C^{13}	C^{10}

FAB$^+$-MS
Xe, CH_2Cl_2 / *m*-NBA

m/z	282 [M+H]$^+$	281 [M+H]$^+$	264	150	144	143	131	130	122	121	91
rel. Int. [%]	12	54	8	28	27	9	12	15	10	100	46

2-Ethoxybenzyl-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]amin (202)

Die Synthese erfolgt *via* direkte reduktive Alkylierung analog **Methode 5** (S. 228) mit 1.76 g (11.0 mmol) Tryptamin, 1.50 g (10.0 mmol) 2-Ethoxybenzaldehyd und 3.18 g (15.0 mmol) $NaBH(OAc)_3$ in 100 mL abs. 1,2-Dichlorethan. Die Reaktion wird nach 12 h durch Zugabe von 100 mL ges. $NaHCO_3$-Lsg. beendet. Das erhaltene honigfarbene Öl (3.10 g) wird an 200 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 1.54 g (5.23 mmol) farbloses Öl (52 % d. Th.)

$C_{19}H_{22}N_2O$ (M_r = 294.40) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.68 g, 2.3 mmol) wird in *ca*. 7 mL abs. MeOH gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 2 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) versetzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bis zur Trockene eingeengt und der erhaltene farblose Feststoff aus abs. EtOH umkristallisiert.

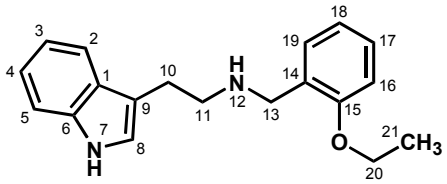
Ausbeute: 0.73 g (2.2 mmol) farblose Kristalle (96 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.50)

Fp: 212 – 213 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	68.91	6.98	8.46
ber.	68.97	7.01	8.47



$C_{19}H_{22}N_2O$·HCl (M_r = 330.86)

^{1}H-NMR 400 MHz, [D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	11.0 (s)	9.40 (s*)	7.55 (d)	7.52 (d)	7.36 – 7.41 (d + t)	7.26 (d)	7.23 (d)
^{n}**J** [Hz]	–	–	^3J = 7.86	^3J = 7.47	$^3J_{5\text{-}4}$ = 8.02	*J* = 1.73	*J* = 2.27
H^m	H^7 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N**H**$_2^+$)	H^2 (1H)	H^{19} (1H)	H^5, H^{17} (2H)	H^8 (1H)	H^8 (1H)

δ [ppm]	6.97 – 7.11 (m)	4.16 (s)	4.07 (q)	3.16 (s)	1.34 (t)
^{n}**J** [Hz]	–	–	^3J = 6.89	–	^3J = 6.91
H^m	H^3, H^4, H^{16}, H^{18} (4H)	H^{13} (2H)	H^{20} (2H)	H^{10}, H^{11} (4H)	H^{21} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz, [D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	156.7	136.2	131.3	130.6	126.6	123.1	121.1	120.2	119.8	118.4
C^m	C^{15}	C^6	C^{14}	C^{17}	C^1	C^8	C^4	C^{18}	C^{19}	C^3

δ [ppm]	118.0	111.8	111.4	109.3	63.5	46.8	44.6	21.4	14.4
C^m	C^2	C^{16}	C^9	C^5	C^{20}	C^{11}	C^{13}	C^{10}	C^{21}

FAB$^+$-MS, Xe, CH_2Cl_2/*m*-NBA

m/z	296 [M+H]$^+$	295 [M+H]$^+$	293 [M-H]$^+$	278	163	144
rel. Int. [%]	6	28	4	7	16	11

m/z	143	136	135	131	130	107	91	77
rel. Int. [%]	16	14	100	7	14	29	24	9

(±)-2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl-[1-(2-methoxyphenyl)ethyl]amin (203)

Die Synthese *via* zweistufige reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (*vide* Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.48 g (3.0 mmol) Tryptamin und 0.45 g (3.0 mmol) 2-Methoxyacetophenon brachte keinen Erfolg. Auch nach Temperaturerhöhung (Rückfluß) und einer Reaktionzeit von insgesamt 9 Tagen konnte dünnschichtchromatographisch nur ein sehr geringer Umsatz detektiert werden.

Methode 6 (azeotrop-destillative Entfernung des Reaktionswassers)
Alle verwendeten Glasgeräte werden 48 h bei 160 °C getrocknet und vor ihrem Einsatz unter N_2-Atmosphäre auf RT abgekühlt.

In einem 250 mL Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Rückflußkühler werden unter leichtem N_2-Strom 1.60 g (10.0 mmol) Tryptamin, 1.50 g (10.0 mmol) 2-Methoxyacetophenon und katalytische Mengen *p*-Toluensulfonsäure (20 mg, 1.2 mmol) in 100 mL abs. Toluen unter Rückfluß erhitzt (Violettfärbung). Nach einer Reaktionszeit von 24 h sammelt sich ein deutliches Volumen an Reaktionswasser im Wasserabscheider an, und auch die DC-Analyse zeigt einen fortgeschrittenen Reaktionsumsatz. Toluen wird am Rotationsverdampfer entfernt, der dunkelbraune, ölige Rückstand unter N_2-Atmosphäre in 25 mL abs. MeOH gelöst (Grünfärbung), mit 1.13 g (30 mmol) $NaBH_4$ versetzt und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 mL ges. Na_2CO_3-Lsg. beendet und die Reaktionslösung mit CH_2Cl_2 extrahiert (3× 25 mL). Nach Trocknen über Na_2SO_4 und Einengen im Vakuum wird der grüne, ölige Rückstand (1.60 g) in wenig CH_2Cl_2 gelöst und zweimal mittels Rotationsschichtchromatographie gereinigt (FM-1: $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$ + MeOH = 99 + 1, NH_3-Atm.; FM-2: $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$ + MeOH = 99.5 + 0.5, NH_3-Atm.)

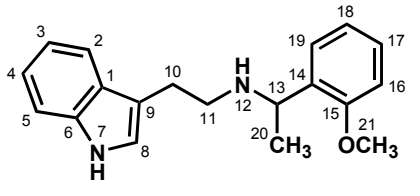
Ausbeute: 1.07 g (3.63 mmol) schwach gelbes Öl (36 % d. Th.)
$C_{19}H_{22}N_2O$ (M_r = 294.40) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Ein Teil der freien Base (10 mg, 34 μmol) wird in *ca*. 0.25 mL abs. Et_2O gelöst, mit 3 Tropfen *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) versetzt und 24 h auf −18 °C gekühlt.

Ausbeute: 11 mg (33 μmol) schwach gelber Feststoff (97 % d. Th.)
DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.26)
Fp: 242 – 243 °C
CHN:

[%]	C	H	N
gef.	68.51	7.22	8.30
ber.	68.97	7.01	8.47



$C_{19}H_{22}N_2O$·HCl (M_r = 294.40)

FAB$^+$-MS
Xe, DMSO / *m*-NBA

m/z	296 [M+H]$^+$	295 [M+H]$^+$	149	144	143	136	135	130	121	105	91	77
rel. Int. [%]	5	21	7	8	3	10	36	4	2	5	3	4

5.3.2 *N*-benzylierte 5-Methoxytryptamine 204 – 207

Benzyl-[2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]amin (204)

Vorbemerkung:

Zur Reaktionskontrolle mittels DC wird eine klein Menge der Reaktionslösung mit $NaBH_4$ in abs. MeOH zum Amin reduziert und nach Zugabe von NaOH ($c = 3$ mol · L^{-1}) gegen Et_2O extrahiert.

Methode 7 (stufenweise reduktive Alkylierung)

In einem ausgeheizten Kolben (150 °C, 72 h) werden 0.35 g (1.84 mmol) 5-Methoxytryptamin unter N_2-Atmosphäre in 25 mL abs. MeOH gelöst. Eine Lösung aus 0.20 g (1.88 mmol) Benzaldehyd in 1.0 mL abs. MeOH wird bei RT *via* Spritze innerhalb von 30 min zugetropft und die Reaktionslösung bei RT gerührt, bis der Benzaldehyd komplett abreagiert ist (1.5 h). Zeigt die DC-Kontrolle noch unumgesetztes 5-Methoxytryptamin, so werden nochmals wenige Tropfen des Benzaldehyds zugesetzt und bei RT gerührt, bis ein quantitativer Reaktionsumsatz erreicht ist. Das *in situ* gebildete Imin wird durch Zugabe von 0.21 g (5.52 mmol) Natriumborhydrid ($NaBH_4$) reduziert. Nach 1 h wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 10 mL Wasser beendet, MeOH am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit NaOH ($c = 3$ mol · L^{-1}) alkalisiert (pH = 11) und mit CH_2Cl_2 (5× 30 mL) extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2-Phasen werden mit Wasser (3× 20 mL) und ges. NaCl-Lsg. (1× 30 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der isolierte farblose Feststoff wird in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 + PE = 6 + 4, NH_3-Atm.).

Ausbeute: 0.46 g (1.64 mmol) farbloser Feststoff (89 % d. Th.)

$C_{18}H_{20}N_2O$ (M_r = 280.37) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.36 g, 1.28 mmol) wird in *ca*. 10 mL abs. MeOH gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 2 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) versetzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bis zur Trockene eingeengt und der erhaltene farblose Feststoff aus abs. EtOH umkristallisiert.

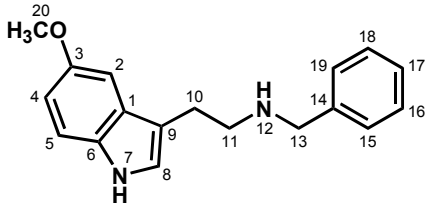
Ausbeute: 0.38 g (1.20 mmol) farblose Kristalle (94 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.60)

Fp: 219 – 221 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	68.24	6.77	8.67
ber.	68.24	7.00	8.84



$C_{18}H_{20}N_2O$·HCl (M_r = 316.83)

^{1}H-NMR 400 MHz, [D6]-DMSO

δ [ppm]	10.8 (s)	9.44 (s)	7.59 (d)	7.39 – 7.46 (m)	7.25 (d)	7.12 (d)	7.09 (d)
^{n}**J** [Hz]	–	–	^3J = 7.72	–	^3J = 8.77	^4J = 2.18	^4J = 2.12
H^m	H^7 (1H, N**H**)	H^{12} (2H, N$\mathbf{H}_2^+$)	$H^{15/19}$ (2H)	H^{16}, H^{17}, H^{18} (3H)	H^5 (1H)	H^8 (1H)	H^2 (1H)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	6.74 (dd)	4.18 (s)	3.76 (s)	3.10 (s)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	^3J = 8.71 ^4J = 2.31	–	–	–
$\mathbf{H}^m$	H^4 (1H)	H^{13} (2H)	H^{20} (3H)	H^{10}, H^{11} (4H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	153.1	132.0	131.3	129.9	128.8	128.5	127.0	123.8	112.1	111.2	109.0
$\mathbf{C}^m$	C^3	C^{14}	C^6	$C^{15/19}$	C^{17}	$C^{16/18}$	C^1	C^8	C^9	C^4	C^5

δ [ppm]	100.2	55.4	49.7	46.7	21.5
$\mathbf{C}^m$	C^2	C^{20}	C^{13}	C^{11}	C^{10}

EI-MS $_{70\ eV}$
150°C

m/z	280 [$M^{+\bullet}$]	162	161	145	120	92	91	77	65
rel. Int. [%]	6	10	94	8	45	7	100	2	6

2-Hydroxybenzyl-[2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]amin (205)

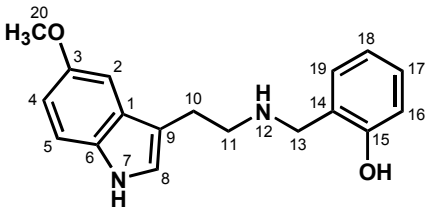
Die Synthese erfolgt durch stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (S. 233) mit 0.38 g (2.0 mmol) 5-Methoxytryptamin und 0.24 g (2.0 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 10 mL abs. MeOH (spontane Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds zur Aminlösung). Nach 30 min (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 20 min bis zum quantitativen Umsatz gerührt und mit 0.23 g (6.1 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene gelbe Öl (0.59 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und zweimal rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$ + MeOH = 99 + 1, NH_3-Atm.).

Ausbeute: 0.51 g (1.72 mmol) gelbes Öl (86 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.55)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	72.98	6.76	9.43
ber.	72.95	6.80	9.45



$C_{18}H_{20}N_2O_2$ (M_r = 296.37)

Bemerkung:

Die Substanz ist licht- und luftempfindlich. Im Gefrierschrank kann sie unter Ar-Atmosphäre einige Monate gelagert werden. Beim Versuch, die freie Base als Hydrochlorid bzw. als Maleat zu kristallisieren, trat zu einem großen Teil Zersetzung ein.

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	7.91 (s*)	7.25 (d)	7.15 (t)	7.02 (s)	6.95 (d)	6.87 (dd)	6.82 (d)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	–	^3J = 8.71	J = 7.59	–	^3J = 7.14	^3J = 8.86 ^4J = 2.29	^3J = 8.06
$\mathbf{H}^m$	H^{12} (1H, N**H**)	H^5 (1H)	H^{17} (1H)	H^2, H^8 (2H)	H^{19} (1H)	H^4 (1H)	H^{16} (1H)

δ [ppm]	6.76 (t)	3.97 (s)	3.86 (s)	2.99 (s)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	^3J = 7.39	–	–	–
$\mathbf{H}^m$	H^{18} (1H)	H^{13} (2H)	H^{20} (3H)	H^{10}, H^{11} (4H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	158.4	154.1	131.6	128.6	128.2	127.7	123.0	118.9	116.4	112.9	112.5
C^m	C^{15}	C^3	C^6	C^{14}	C^{17}	C^1	C^8	$C^{18/19}$	C^{16}	C^9	C^4

δ [ppm]	112.0	100.6	56.0	52.6	48.4	25.4
C^m	C^5	C^2	C^{20}	C^{13}	C^{11}	C^{10}

EI-MS $_{70\ eV}$
150 °C

m/z	296 [$M^{+\bullet}$]	174	160	136	145	107	91
rel. Int. [%]	18	8	53	47	22	24	13

2-Methoxybenzyl-[2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]amin (206)

Die Synthese erfolgt durch stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (S. 233) mit 0.40 g (2.1 mmol) 5-Methoxytryptamin und 0.30 g (2.2 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 10 mL abs. MeOH. Nach 1.5 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 30 min gerührt und mit 0.23 g (6.1 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Der erhaltene cremefarbene Feststoff wird aus abs. EtOH umkristallisiert. Die Mutterlauge wird auf die Hälfte des Volumens eingeengt, und nach Zugabe von abs. Et_2O bis zur ersten Trübung, wird eine zweite analysenreine Kristallfraktion isoliert.

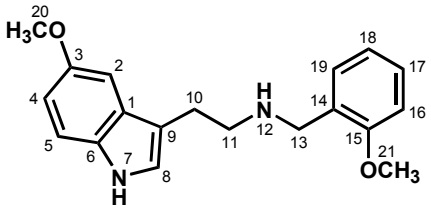
Ausbeute: 0.58 g (1.87 mmol) farblose Kristalle (89 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.53)

Fp: 118 °C

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	73.51	7.17	8.98
ber.	73.52	7.14	9.03



$C_{19}H_{22}N_2O_2$ (M_r = 310.39)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	7.97 (s*, br)	7.19 – 7.25 (m)	7.02 (d)	6.95 (d)	6.88 (t)	6.84 (dd)	6.74 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	J = 2.13	^4J = 2.26	^3J = 7.58	^3J = 7.75 ^4J = 2.42	^3J = 7.97
H^m	H^{12} (1H, N**H**)	H^5, H^{17}, H^{19}, (3H)	H^8 (1H)	H^2 (1H)	H^{18} (1H)	H^4 (1H)	H^{16} (1H)

δ [ppm]	3.86 (s)	3.79 (s)	3.53 (s)	6.96 – 7.02 (m)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–	^3J = 5.16
H^m	H^{13} (2H)	H^{20} (1H)	H^{21} (1H)	H^{10}, H^{11} (4H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	157.5	154.0	131.6	130.1	128.6	127.7	123.1	120.4	112.5	111.8	110.2
C^m	C^{15}	C^3	C^6	C^{17}	C^{14}	C^1	C^8	$C^{18/19}$	C^4	C^5	$C^{9/16}$

δ [ppm]	100.6	55.9	54.9	49.2	48.4	25.4
C^m	C^2	C^{21}	C^{20}	C^{13}	C^{11}	C^{10}

EI-MS $_{80\ eV}$
120 °C

m/z	310 [$M^{+\bullet}$]	161	160	150	145	122	121	117	91
rel. Int. [%]	15	72	43	40	18	14	100	17	22

[2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-(2-trifluormethoxybenzyl)amin (207)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 7** (S. 233) mit 0.29 g (1.52 mmol) 5-Methoxytryptamin und 0.29 g (1.53 mmol) 2-Trifluormethoxybenzaldehyd in 10 mL abs. MeOH. Nach 3 h (DC-Kontrolle) werden drei Spatel Molekularsieb (3 Å) zugegeben, 12 h bis zum quantitativen Umsatz gerührt und mit 0.15 g (4.0 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das gelbe, ölige Rohprodukt (0.52 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 30 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$ + MeOH (NH_3) = 99 + 1).

Ausbeute: 0.48 g (1.32 mmol) schwach gelbes Öl (87 % d. Th.)

$C_{19}H_{19}F_3N_2O_2$ (M_r = 364.37) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base konnte nicht wie für **204** beschrieben als Hydrochlorid kristallisiert werden (vgl. S. 233). Nach 12 h bei −18 °C verfärbte sich die Reaktionslösung blau und mittels DC wurde die Zersetzung des Produktes festgestellt.

Kristallisation als Oxalat:

Die freie Base (0.42 g, 1.15 mmol) wird in 10 mL abs. EtOH gelöst und tropfenweise mit einer Lösung aus 0.12 g (1.33 mmol) Oxalsäure in 5 mL abs. EtOH versetzt. Der farblose Feststoff wird abfiltriert und mit abs. Et_2O (3× 10 mL) gewaschen.

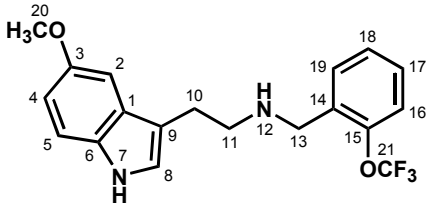
Ausbeute: 0.47 g (1.03 mmol) farblose Kristalle (90 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 99 + 1 (R_F = 0.26)

Fp: 221 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	55.36	4.69	6.11
ber.	55.51	4.66	6.17



$C_{19}H_{19}F_3N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4$ (M_r = 454.40)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	10.8 (s)	7.72 (d)	7.56 (t)	7.44 – 7.50 (m)	7.25 (d)	7.18 (s)	7.01 (s)	6.75 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 7.44	^3J = 7.67	–	^3J = 8.66	–	–	^3J = 8.79
H^m	H^7 (1H, N**H**)	H^{19} (1H)	H^{17} (1H)	H^{16}, H^{18} (2H)	H^5 (1H)	H^8 (1H)	H^2 (1H)	H^4 (1H)

δ [ppm]	4.25 (s)	3.76 (s)	3.20 (t)	3.02 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.70	^3J = 7.83
H^m	H^{13} (2H)	H^{20} (3H)	H^{10} (2H)	H^{11} (2H)

EI-MS 70 eV
140 °C

m/z	364 [M$^{+\bullet}$]	204	175	161	160	145	117	109	46	45
rel. Int. [%]	8	45	71	100	35	11	9	42	9	16

5.4 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate

5.4.1 Nitroalkene 209 und 210 *via Knoevenagel*-Kondensation (*Henry*-Reaktion)

1,4-Dimethoxy-2-(2-nitroethenyl)benzen (209)

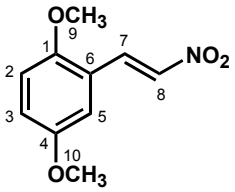
Methode 8

3.32 g (20.0 mmol) 2,5-Dimethoxybenzaldehyd und 1.54 g (20.0 mmol) getrocknetes Ammoniumacetat (NH_4OAc) (30 °C, 10^{-2} Torr, 48 h) werden unter N_2-Atmosphäre in 20 mL Eisessig gelöst, mit 28.1 g (25 mL, 461 mmol) abs. Nitromethan versetzt (Orangefärbung) und auf 100 °C erhitzt. Nach *ca*. 15 min verfärbt sich die Reaktionslösung tiefrot. Es wird 4 h bei 100 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 mL Wasser beendet und das Reaktionsgemisch mit CH_2Cl_2 extrahiert (5×, 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 mL Wasser (2×) und 50 mL ges. NaCl-Lsg. (1×) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Überschüssiges Nitromethan und CH_2Cl_2 werden am Rotationsverdampfer entfernt, der rote Rückstand (4.10 g) in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und an 200 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + PE = 2 + 1).

Ausbeute: 3.81 g (18.2 mmol) roter Feststoff (91 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + PE = 2 + 1 (R_F = 0.30)

Fp: 119 – 120 °C



$C_{10}H_{11}NO_4$ (M_r = 209.20)

^{1}H-NMR $_{300\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	8.13 (d)	7.85 (d)	7.02 (dd)	6.96 (d)	6.91 (s)	3.90 (s)	3.80 (s)
$^n J$ [Hz]	$^3J_{(E)}$ = 13.3	$^3J_{(E)}$ = 13.4	^3J = 8.80 ^4J = 3.00	^4J = 3.00	^3J = 9.00	–	–
H^m	H^7 (1H)	H^8 (1H)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^2 (1H)	H^9 (3H)	H^{10} (3H)

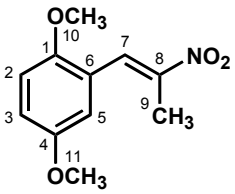
1,4-Dimethoxy-2-(2-nitro-1-propenyl)benzen (210)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 8** mit 10.0 g (60.0 mmol) 2,5-Dimethoxybenzaldehyd, 4.60 g (60.0 mmol) NH_4OAc, 113 g (108 mL, 150 mmol) abs. Nitroethan und 100 mL Eisessig. Der isolierte orange Feststoff wird an 500 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + PE = 1 + 1).

Ausbeute: 12.2 g (54.7 mmol) gelber Feststoff (91 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + PE = 1 + 1 (R_F = 0.23)

Fp: 84 – 86 °C



$C_{11}H_{13}NO_4$ (M_r = 223.23)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	8.22 (s)	6.95 (dd)	6.93 (d)	6.84 (d)	3.83 (s)	3.79 (s)	2.38 (s)
^nJ [Hz]	–	^3J = 9.00 ^4J = 2.95	^3J = 8.97	^4J = 2.92	–	–	–
H^m	H^7 (1H)	H^3 (1H)	H^2 (1H)	H^5 (1H)	H^{10} (3H)	H^{11} (3H)	H^9 (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	153.3	152.5	147.8	129.6	122.1	116.2	115.9	111.9	56.1	55.9	14.1
C^m	C^4	C^1	C^8	C^7	C^6	C^3	C^5	C^2	C^{10}	C^{11}	C^9

EI-MS $_{70\ eV}$
35 °C

m/z	223 [$M^{+\bullet}$]	192	176	162	147	119	91	77	65	43	39
rel. Int. [%]	100	11	30	49	35	17	27	19	20	23	13

5.4.2 Reduktion der Nitroalkene 209 und 210 zu den primären Aminen 211 und 34

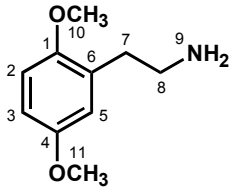
1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (211)

Methode 9

In einem ausgeheizten Kolben (150 °C, 48 h) werden unter N_2-Atmosphäre 28.9 g (100 mmol) RED-AL® ($NaAlH_2[OCH_2CH_2OCH_3]_2$-Lsg. in Toluen, 70 % (*m*/*m*), *c* = 3.5 mol · L^{-1}) in 100 mL abs. Toluen vorgelegt und auf 10 °C gekühlt. Eine Lösung aus 2.10 g (10.0 mmol) 1,4-Dimethoxy-2-(2-nitroethenyl)benzen (**209**) in 30 mL abs. Toluen wird unter intensivem Rühren innerhalb von 30 min zugetropft. Nach weiteren 30 min Reaktionszeit bei RT wird die Reaktion unter Eiskühlung durch vorsichtige Zugabe von 100 mL Wasser (Schaumbildung!) beendet, wobei sich ein farbloser, gallertartiger Feststoff bildet. Die Reaktionslösung wird durch einen Filter dekantiert und der Rückstand mit Toluen (3× 50 mL) unter Rückfluß extrahiert. Die vereinigten Toluen-Phasen werden am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand in 100 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit Wasser (3×) und ges. NaCl-Lsg. (2×) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Eindampfen des CH_2Cl_2 wird das erhaltene gelbe Öl (1.82 g) an 185 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 1.47 g (8.11 mmol) farbloses Öl (81 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.20)



$C_{10}H_{15}NO_2$ (M_r = 181.23)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	6.75 (d)	6.72 (d)	6.68 (dd)	3.73 (s)	3.72 (s)	2.89 (t)	2.71 (t)	1.42 (s*, br)
^nJ [Hz]	^3J = 8.73	^4J = 2.96	^3J = 8.67 ^4J = 3.30	–	–	^3J = 6.90	^3J = 6.94	–
H^m	H^2 (1H)	H^5 (1H)	H^3 (1H)	H^{10} (3H)	H^{11} (3H)	H^8 (2H)	H^7 (2H)	H^9 (2H, N**H**$_2$)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	153.7	152.3	129.7	117.2	111.6, 111.5	56.1	55.9	42.6	35.3
C^m	C^4	C^1	C^6	C^5	C^2, C^3	C^{10}	C^{11}	C^8	C^7

EI-MS $_{70\ eV}$
35 °C

m/z	181 [$M^{+\bullet}$]	152	137	121	91	77	65	51	39	30
rel. Int. [%]	18	72	33	16	9	9	9	5	6	100

(±)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (34)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 9** (S. 238) mit 23.0 g (80.0 mmol) RED-AL® in 100 mL abs. Toluen und einer Lösung aus 1.81 g (8.10 mmol) des Nitropropens **210** in 30 mL abs. Toluen. Der erhaltene gelbe, ölige Rückstand (1.57 g) wird in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und an 160 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 1.31 g (6.71 mmol) farbloses Öl (83 % d. Th.)

$C_{11}H_{17}NO_2$ (M_r = 195.26) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Das isolierte Öl (1.31 g, 6.71 mmol) wird in wenig abs. MeOH aufgenommen. Eine Lösung aus 4 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) und 20 mL abs. Et_2O werden unter Rühren langsam zugetropft. Nach Einengen am Rotationsverdampfer resultiert ein schwach gelbes Öl, das auch nach mehreren Versuchen nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

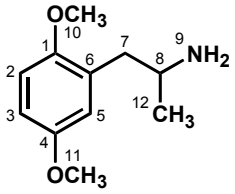
Ausbeute: 1.45 g (6.24 mmol) gelbliches Öl (93 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.23)

GC: t_R = 4.29 min

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	56.52	7.38	5.57
ber.	57.02	7.83	6.05



$C_{11}H_{17}NO_2$·HCl (M_r = 231.72)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	8.35 (s*, br)	6.74 – 6.80 (m)	3.79 (s)	3.73 (s)	3.75 (m)	3.11 (dd)	2.88 (dd)	1.37 (d)
^nJ [Hz]	–	–	–	–	–	^2J = 13.3 ^3J = 6.13	^2J = 13.3 ^3J = 7.94	^3J = 7.94
H^m	H^9 (3H, NH_3^+)	H^2, H^3, H^5 (3H)	H^{10} (3H)	H^{11} (3H)	H^8 (1H)	H^7 (1H)	$H^{7'}$ (1H)	H^{12} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	153.8	152.2	125.7	118.2	113.3	111.8	56.2, 56.1	48.6	37.0	18.9
C^m	C^4	C^1	C^6	C^5	C^2	C^3	C^{10}, C^{11}	C^8	C^7	C^{12}

EI-MS 70 eV, 100 °C

m/z	195 [$M^{+\bullet}$]	152	137	121	91	77	65	55	44	39
rel. Int. [%]	2	23	5	3	2	2	2	1	100	2

5.4.3 4-Halogenierte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane 41, 35 und 36

1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (41)

Methode 10

Zu einer Lösung aus 1.0 g (5.52 mmol) 2,5-Dimethoxyphenylethylamin (**211**) in 4 mL Eisessig werden bei RT unter N_2-Atmosphäre und Lichtausschluß 1.12 g (0.35 mL, 7.00 mmol) Br_2 in 3 mL Eisessig innerhalb von 2 h zugetropft und weitere 12 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 mL Et_2O versetzt, 12 h im Kühlschrank aufbewahrt, der erhaltene Feststoff abfiltriert und mit Et_2O (3× 10 mL) gewaschen. Das Filtrat (tiefrot) wird auf ¼ seines Volumens eingeengt, mit Et_2O versetzt bis die erste Trübung auftritt, 12 h im Kühlschrank aufbewahrt und der resultierende Feststoff abfiltriert und mit Et_2O gewaschen. Dieser Vorgang wird insgesamt dreimal durchgeführt. Die vereinigten Feststoff-Fraktionen (**41**·HBr, 1.87 g) werden aus abs. Et_2O umkristallisiert.

Ausbeute: 1.75 g (5.13 mmol) farblose Kristalle, **41**·HBr (93 % d. Th.)

41·HBr (M_r = 341.04)

$C_{10}H_{14}BrNO_2$ (M_r = 260.13) freie Base

Ein Teil des Hydrobromids wird für analytische Zwecke in die freie Base überführt, chromatographisch gereinigt und anschließend als Hydrochlorid kristallisiert. Hierzu werden 0.40 g (1.17 mmol) **213**·HBr mit CH_2Cl_2 (5× 30 mL) gegen 100 mL ges. Na_2CO_3-Lsg. extrahiert, die vereinigten CH_2Cl_2-Phasen über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand (0.27 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 + MeOH = 99 + 1, NH_3-Atm.). Das erhaltene champagnerfarbene Öl (0.23 g, 0.88 mmol, 76 % d. Th.) wird in wenig EtOH gelöst und durch Zugabe von 1 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid kristallisiert.

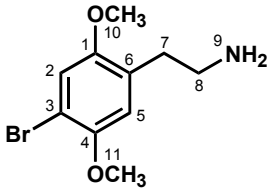
Ausbeute: 0.25 g (0.84 mmol) farbloses Pulver (95 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.40)

Fp: 183 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	40.31	5.02	4.66
ber.	40.50	5.10	4.72



$C_{10}H_{14}BrNO_2$·HCl (M_r = 296.59)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.03 (s)	6.75 (s)	3.84 (s)	3.77 (s)	2.91 (t, br)	2.72 (t)
^{n}**J** [Hz]	–	–	–	–	^3J = 6.74	^3J = 6.88
H^m	H^2 (1H)	H^5 (1H)	H^{11} (3H)	H^{10} (3H)	H^8 (2H)	H^7 (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	152.2	149.9	128.5	116.0	115.1	109.0	57.0	56.1	42.0	34.8
C^m	C^1	C^4	C^6	C^2	C^5	C^3	C^{11}	C^{10}	C^8	C^7

EI-MS $_{70\ eV}$
70°C

m/z	261, 259 [$M^{+\bullet}$]	232, 230	218, 216	105	77
rel. Int. [%]	4.70, 5.04	22.5, 26.4	5.15, 5.28	3.40	5.50

FAB$^+$-MS
Xe, DMSO / *m*-NBA

m/z	262, 260 [M+H]$^+$	245, 243	232, 230
rel. Int. [%]	95.3, 100	28.1, 27.2	8.70, 12.6

(±)-1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (35)

Methode 11

Das Hydrochlorid **34**·HCl (0.75 g, 3.20 mmol) wird in einem braunen Kolben (Lichtschutz) unter N_2-Atmosphäre in 30 ml Eisessig gelöst und im Wasserbad auf 15 °C gekühlt. Eine Mischung aus 0.69 g (0.22 mL, 4.2 mmol) Br_2 in 5 mL Eisessig wird innerhalb von 15 min zugetropft und die Reaktinslösung bei 15 °C gerührt (Orangefärbung, HBr-Entwicklung). Nach einer Reaktionszeit von insgesamt 2 h (GC: > 99 % Umsatz) wird die Reaktion durch Zugabe von 30 mL Wasser beendet, mit NaOH (c = 3 mol · L^{-1}) alkalisiert (pH = 11) und mit CH_2Cl_2 (5× 30 mL) extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2-Phasen werden zweimal mit 30 mL NaOH (c = 3 mol · L^{-1}), Wasser (2× 30 mL) und ges. NaCl-Lsg. (1× 50 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt. Der braune, ölige Rückstand (0.81 g) wird in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und an 100 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3).

Ausbeute: 0.75 g (2.74 mmol) farbloser Feststoff (86 % d. Th.)

$C_{11}H_{16}BrNO_2$ (M_r = 274.16) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

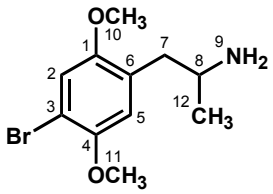
Ein Teil der freien Base (101 mg, 0.37 mmol) wird in wenig abs. EtOH gelöst und tropfenweise mit 1 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) versetzt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der erhaltene farblose Feststoff aus *ca*. 2 mL abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 106 mg (0.34 mmol) farblose Kristalle (92 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.19)

GC: t_R = 10.5 min

Fp: 201 °C



CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	42.35	5.44	4.46
ber.	42.54	5.52	4.51

$C_{11}H_{16}BrNO_2$·HCl (M_r = 310.62)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	8.13 (s*, br)	7.21 (s)	7.04 (s)	3.80 (s)	3.76 (s)	3.39 (m)	2.91 (dd)	2.74 (dd)	1.14 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–	–	–	–	^2J = 13.3 ^3J = 6.06	^2J = 13.3 ^3J = 7.99	^3J = 6.54
H^m	H^9 (3H, N**H**$_3^+$)	H^2 (1H)	H^5 (1H)	H^{11} (3H)	H^{10} (3H)	H^8 (1H)	H^7 (1H)	H$^{7'}$ (1H)	H^{12} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	151.7	149.3	125.0	115.9	115.7	109.0	56.6	56.2	46.6	34.7	17.9
C^{m}	C^{1}	C^{4}	C^{6}	C^{2}	C^{5}	C^{3}	C^{11}	C^{10}	C^{8}	C^{7}	C^{12}

EI-MS $_{70\ eV}$
100°C

m/z	275, 273 [$M^{+\bullet}$]	232, 230	217, 215	201, 199	105	77	44
rel. Int. [%]	0.54, 0.49	6.03, 6.35	0.80, 0.80	0.78, 0.55	1.20	2.70	100

(±)-1-(2,5-Dimethoxy-4-iodphenyl)-2-aminopropan (36)

Methode 12

Eine Suspension aus 0.80 g (3.45 mmol) **34**·HCl und 1.20 g (5.43 mmol) Silbertrifluoracetat ($AgCF_3CO_2$) in 30 mL Eisessig wird tropfenweise mit einer Lösung aus 0.73 g (4.50 mmol) Iodmonochlorid (ICl) in 5 mL Eisessig versetzt und 15 min bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wird durch Filtrieren von den Silbersalzen getrennt und nach Zugabe von 100 mL Wasser mit wäßriger HCl (c = 1 mol · L^{-1}) angesäuert (pH = 1) und mit CH_2Cl_2 (5× 30 mL) extrahiert. Die wäßrige, HCl-saure Phase wird unter Eiskühlung mit NaOH (c = 3 mol · L^{-1}) alkalisiert (pH = 11) und mit CH_2Cl_2 (5× 30 mL) extrahiert. Die CH_2Cl_2-Phasen werden mit NaOH (c = 3 mol · L^{-1}) und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen ($MgSO_4$), Filtrieren und Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wird der erhaltene Rückstand (0.60 g) in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 60 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 96 + 4). Das isolierte farblose Öl kristallisiert beim Trocknen im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT, 30 min).

Ausbeute: 0.50 g (1.56 mmol) farbloser Feststoff (46 % d. Th.)

$C_{11}H_{16}INO_2$ (M_r = 321.15) freie Base (Racemat)

<u>Kristallisation als Hydrochlorid:</u>

Die freie Base (42 mg, 0.13 mmol) wird in abs. EtOH gelöst und tropfenweise mit 1 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) versetzt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der erhaltene farblose Feststoff aus *ca*. 2 mL abs. EtOH umkristallisiert.

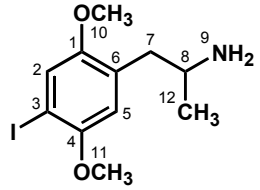
Ausbeute: 43 mg (0.12 mmol) farblose Kristalle (92 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 95 + 5 (R_F = 0.20)

Fp: 199 °C

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	36.92	4.82	3.72
ber.	36.95	4.79	3.92



$C_{11}H_{16}INO_2$·HCl (M_r = 357.61)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	8.05 (s*, br)	7.34 (s)	6.91 (s)	3.77 (s)	3.75 (s)	3.39 (m)	2.89 (dd)	2.73 (dd)	1.13 (d)
^{n}J [Hz]	–	–	–	–	–	–	^{2}J = 13.2 ^{3}J = 6.08	^{2}J = 13.2 ^{3}J = 7.96	^{3}J = 6.54
H^{m}	H^{9} (3H, NH_3^+)	H^{2} (1H)	H^{5} (1H)	H^{11} (3H)	H^{10} (3H)	H^{8} (1H)	H^{7} (1H)	$H^{7'}$ (1H)	H^{12} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	152.1	151.9	125.8	121.4	114.5	84.1	56.8	56.2	46.6	34.8	18.0
C^m	C^4	C^1	C^6	C^2	C^5	C^3	C^{11}	C^{10}	C^8	C^7	C^{12}

EI-MS $_{70\ eV}$
70°C

m/z	321 [$M^{+\bullet}$]	278	263	247	146	121	105	91	77	53	45	44
rel. Int. [%]	1	15	1	1	1	1	1	2	2	1	3	100

5.4.4 Einführen der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe in 211

N-Trifluoracetyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (212)

Methode 13

In einem ausgeheizten Kolben werden 1.09 g (6.0 mmol) 2,5-Dimethoxyphenylethylamin (**211**) unter N_2-Atmosphäre in 50 mL abs. Toluen (150 °C, 24 h) vorgelegt und 6.70 g (4.5 mL, 32 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) bei RT auf einmal zur Reaktionslösung zugegeben (Gelbfärbung). Es wird 30 min bei RT und weitere 30 min unter Rückfluß gerührt (DC-Kontrolle) und anschließend am Rotationsverdampfer eingeengt. Der erhaltene gelb-braune Feststoff (1.66 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 160 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + EE + Toluen = 50 + 10 + 3). Nach Trocknen unter Hochvakuum (10^{-2} Torr, 30 °C) erhält man einen farblosen, amorphen Feststoff.

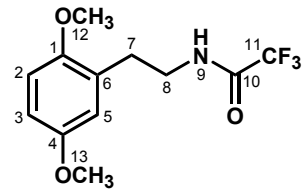
Ausbeute: 1.50 g (5.41 mmol) farbloser Feststoff (90 % d. Th.)

DC: PE + EE + Toluen = 50 + 10 + 3 (R_F = 0.35)

Fp: 123 °C

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	51.74	4.83	4.91
ber.	51.99	5.09	5.05



$C_{12}H_{14}F_3NO_2$ (M_r = 277.24)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	7.10 (s*, br)	6.83 (d)	6.77 (dd)	6.72 (d)	3.82 (s)	3.76 (s)	3.56 („q")	2.89 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 8.83	^3J = 8.83 ^4J = 2.95	^4J = 2.92	–	–	^3J = 6.59 ^3J = 5.49	^3J = 6.30
H^m	H^9 (1H, N**H**)	H^2 (1H)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{12} (3H)	H^{13} (3H)	H^8 (2H)	H^7 (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	157.1 (q)	154.0	151.2	127.7	117.0	115.9 (q)	112.6	111.5	55.7	41.3	29.5
^{n}***J*** [Hz]	$^2J_{C\text{-}F}$ = 36.82	–	–	–	–	$^1J_{C\text{-}F}$ = 288.4	–	–	–	–	–
C^m	C^{10}	C^4	C^1	C^6	C^5	C^{11}	C^2	C^3	$C^{12/13}$	C^8	C^7

EI-MS $_{70\ eV}$
60 °C

m/z	277 [$M^{+\bullet}$]	165	164	151	149	121	91	77	65	51	39
rel. Int. [%]	67	15	100	66	24	81	23	15	11	6	6

5.4.5 Bromierung des *N*-Tfac-geschützten Amins 212

N-Trifluoracetyl-1-(4-brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (213)

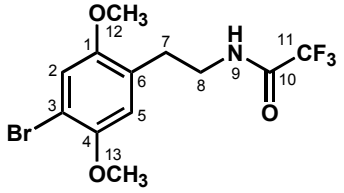
Methode 14

In einem braunen Kolben (Lichtschutz) werden unter N_2-Atmosphäre 121 mg (0.44 mmol) Tfac-geschütztes Amin **212** in 1.5 ml Eisessig gelöst und im Wasserbad auf 15 °C gekühlt. Eine Mischung aus 85 mg (27.5 μL, 0.53 mmol) Br_2 in 1.5 mL Eisessig werden innerhalb von 3 min zugetropft und die Reaktionslösung bei 15 °C gerührt (Orangefärbung, HBr-Entwicklung). Nach *ca*. 10 min fällt ein farbloser Feststoff aus und das Reaktionsgemisch entfärbt sich langsam. Nachdem die DC-Kontrolle einen quantitativen Umsatz zeigt (Gesamtreaktionszeit: 2 h) wird die Reaktion durch Zugabe von 1.5 mL Wasser beendet. Zur vollständigen Kristallisation wird die Reaktionslösung 24 h im Kühlschrank aufbewahrt. Der farblose Feststoff wird filtriert, mit Wasser (5×) gewaschen, im Vakuum getrocknet und das erhaltene dc-reine Rohprodukt (145 mg) aus wenig EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 140 mg (0.39 mmol) farblose Kristalle (89 % d. Th.)

DC: PE + EE + Toluen = 7 + 1 + 0.5 (R_F = 0.30)

Fp: 138 – 139 °C (EtOH)



CHN:

[%]	C	H	N
gef.	40.19	3.81	4.02
ber.	40.47	3.68	3.93

$C_{12}H_{13}BrF_3NO_3$ (M_r = 356.14)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.08 (s)	6.99 (s, br*)	6.72 (s)	3.84 (s)	3.82 (s)	3.56 („q")	2.88 (t)
^{n}**J** [Hz]	–	–	–	–	–	^3J = 6.05	^3J = 6.44
C^m	H^2 (1H)	H^9 (1H, N**H**)	H^5 (1H)	H^{12} (3H)	H^{13} (3H)	H^8 (2H)	H^7 (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	157.2 (q)	151.5	150.4	126.6	116.1	115.9 (q)
^{n}**J** [Hz]	$^2J_{C\text{-}F}$ = 36.81	–	–	–	–	$^1J_{C\text{-}F}$ = 288.1
C^m	C^{10}	C^1	C^4	C^6	C^5	C^{11}

δ [ppm]	114.5	110.1	56.9	56.0	40.7	29.5
C^m	C^2	C^3	C^{13}	C^{12}	C^8	C^7

EI-MS 70 eV, 60 °C

m/z	357, 355 [M$^{+\bullet}$]	244, 242	231, 229	201, 199	150, 148	105	77	69
rel. Int. [%]	60, 59	100, 99	69, 80	37, 36	14, 40	24	34	18

IR, KBr

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	3322	3111	2999	2961	2944	2847	1700	1565	1499	1464	1440	1389
	s, **NH**	w, **NH**	w	m	m	m	s, **C=O**	s	s	s	s	s

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	1367	1328	1302	1215	1177	1051	1032	870	836	777	696
	m	m	m	s, **OCH_3**	s, **OCH_3**	s	s	m	w	m	s

5.4.6 Iodierung des *N*-Tfac-geschützten Amins 212

N-Trifluoracetyl-1-(2,5-dimethoxy-4-iodphenyl)-2-aminoethan (214)

Zu einer Lösung aus 0.80 g (4.93 mmol) Iodmonochlorid (ICl) in 15 mL Eisessig werden 1.36 g (4.90 mmol) Tfac-geschütztes Amin **212**, gelöst in 15 mL heißem Eisessig, portionsweise *via* Pipette zugegeben und die Reaktionslösung bei 60 °C gerührt. Nach einer Reaktionszeit von 1.5 h (DC-Kontrolle) wird das Ölbad entfernt und beim Abkühlen auf RT kristallisiert ein farbloser Feststoff aus. Die Reaktionslösung wird mit 25 mL Wasser versetzt und 72 h im Kühlschrank gelagert. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (4× 20 mL) gewaschen, in 100 mL CH_2Cl_2 gelöst und die erhaltene Lösung durch ein 1 cm starkes Kieselgelbett (aufgeschlemmt in CH_2Cl_2) filtriert. Das Kieselgelbett wird mit CH_2Cl_2 nachgespült und die vereinigten CH_2Cl_2-Phasen am Rotationsverdampfer eingeengt. Der isolierte dc-reine Feststoff wird aus EE umkristallisiert.

Ausbeute: 1.82 g (4.52 mmol) farblose Kristalle (92 % d. Th.)

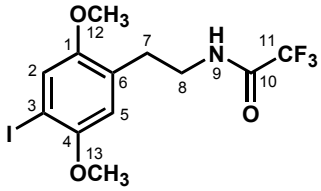
DC: CH_2Cl_2 (R_F = 0.35)

GC: t_R = 12.6 min

Fp: 192 – 193 °C (EE)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	35.72	3.18	3.30
ber.	35.75	3.25	3.47



$C_{12}H_{13}F_3INO_3$ (M_r = 403.14)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.26 (s)	6.86 (s, br*)	6.63 (s)	3.82 (s)	3.81 (s)	3.56 („q")	2.88 (t)
^{n}**J** [Hz]	–	–	–	–	–	^3J = 6.01	^3J = 6.40
C^m	H^2 (1H)	H^9 (1H, N**H**)	H^5 (1H)	H^{12} (3H)	H^{13} (3H)	H^8 (2H)	H^7 (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	157.2 (q)	153.0	151.8	127.7	121.9	115.9 (q)
^{n}**J** [Hz]	$^2J_{C\text{-}F}$ = 36.58	–	–	–	–	$^1J_{C\text{-}F}$ = 287.7
C^m	C^{10}	C^1	C^4	C^6	C^2	C^{11}

δ [ppm]	113.7	83.8	57.1	56.1	40.8	29.7
C^m	C^5	C^3	C^{13}	C^{12}	C^8	C^7

EI-MS 70 eV, 120 °C

m/z	403 [$M^{+\bullet}$]	290	277	247	148	120	105	90	77	69	53
rel.Int. [%]	100	80	63	31	21	8	13	13	18	10	8

IR, KBr

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	3321	3111	2961	2944	2840	1700	1565	1491	1464	1436
	s, **NH**	w, **NH**	m	m	m	s, **C=O**	s	s	m	m

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	1384	1327	1302	1215	1179	1048	1026	861	769	690
	m	m	m	s, **OCH_3**	s, **OCH_3**	s	s	m	m	m

5.4.7 Trifluormethylierung des *N*-Tfac-geschützten Amins 214

N-Trifluoracetyl-1-(2,5-dimethoxy-4-trifluormethylphenyl)-2-aminoethan (227)

In einem ausgeheizten Kolben werden 0.60 g (1.50 mmol) **214**, 0.43 g (2.25 mmol) CuI und 0.10 g (1.70 mmol) KF in 15 mL abs. DMF auf 120 °C erhitzt (gelbe Lösung). Zur Reaktionslösung werden 0.65 g (4.50 mmol) Chlordifluormethylacetat ($ClCF_2CO_2Me$) innerhalb von 4 h zugetropft (eine geringe Konzentration des $ClCF_2CO_2Me$ in der Reaktionslösung ist entscheidend für den Erfolg der Reaktion!). Die Reaktion wird nach 12 h durch die Zugabe von 50 mL Wasser beendet. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen (4× 20 mL), in 50 mL $CHCl_3$ suspendiert und durch ein Kieselgelbett filtriert (Entfernen der Cu-Salze). $CHCl_3$ wird im Vakuum entfernt und der isolierte farblose Feststoff (0.49 g) dreimal an Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + PE = 2 + 1).

Ausbeute: 0.41 g (1.19 mmol) farblose Kristalle (79 % d. Th.)

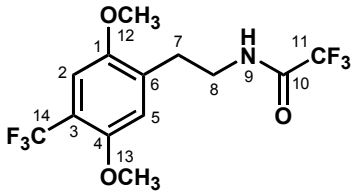
DC: CH_2Cl_2 + PE = 2 + 1 (R_F = 0.15)

GC: t_R = 4.90 min

Fp: 153 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	45.14	3.62	3.98
ber.	45.23	3.80	4.06



$C_{13}H_{13}F_6NO_3$ (M_r = 345.24)

^{1}H-NMR 400 MHz
$CDCl_3$

δ [ppm]	7.07 (s)	6.91 (s*, br)	6.82 (s)	3.85 (s)	3.58 (m)	2.94 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–	–	–	^3J = 6.48
C^m	H^2 (1H)	H^9 (1H, N**H**)	H^5 (1H)	$H^{12/13}$ (6H)	H^8 (2H)	H^7 (2H)

5.4.8 Abspalten der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe

1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (41)

Methode 15

Eine Lösung aus 130 mg (0.37 mmol) des Tfac-geschützten Amins **213**, 252 mg (1.82 mmol) K_2CO_3, 40 mL MeOH und 20 mL Wasser wird unter N_2-Atmosphäre 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit 10 mL NaOH (c = 3 mol · L^{-1}) versetzt und mit CH_2Cl_2 (5× 20 mL) extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2-Phasen werden mit Wasser (2× 20 mL) und ges. NaCl-Lsg. (1× 30 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des CH_2Cl_2 wird ein dc-reines, champagnerfarbenes Öl isoliert.

Ausbeute: 70 mg (0.27 mmol) champagnerfarbenes Öl (73 % d. Th.)

$C_{10}H_{14}BrNO_2$ (M_r = 260.13) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (70 mg, 0.27 mmol) wird in wenig abs. EtOH gelöst und unter Zugabe von 0.25 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx$ 5 – 6 mol · L^{-1}) als Hydrochlorid kristallisiert.

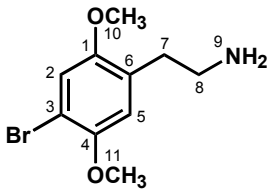
Ausbeute: 71 mg (0.24 mmol) farblose Kristalle (89 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.40)

Fp: 183°C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	40.42	4.92	4.56
ber.	40.50	5.10	4.72



$C_{10}H_{14}BrNO_2$·HCl (M_r = 296.59)

^{1}H-, ^{13}C-NMR-, EI- und FAB$^+$-MS-Daten: siehe Abschn. 5.4.3 (S. 240).

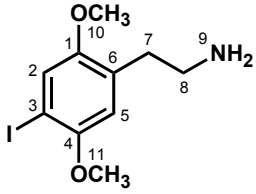
1-(2,5-Dimethoxy-4-iodphenyl)-2-aminoethan (42)

Die Spaltung der Tfac-Schutzgruppe erfolgt analog **Methode 15** (S. 246) mit 0.61 g (1.51 mmol) **214**, 1.26 g (9.10 mmol) K_2CO_3, 70 mL MeOH und 30 mL Wasser. Nach 20 h Reaktionszeit wird mittels DC ein sauberer, quantitativer Reaktionsumsatz detektiert. Nach Aufarbeitung wird ein farbloses, dc-reines Öl isoliert, das bei Lagerung im Kühlschrank auskristallisiert.

Ausbeute: 0.45 g (1.47 mmol) farbloser Feststoff (97 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 99 + 1 (R_F = 0.19)

GC: t_R = 9.0 min



$C_{10}H_{14}INO_2$ (M_r = 307.13)

Bemerkung:

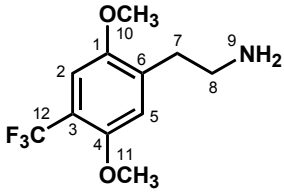
Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine weitere Aufreinigung und nähere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet. Ihre Struktur kann durch die ^{1}H-, ^{13}C-NMR- und EI-MS-Analyse der Folgeprodukte **235** und **236** (*vide* Abschn. 5.4.10, S. 257) bestätigt werden.

1-[2,5-Dimethoxy-4-(trifluormethyl)phenyl]-2-aminoethan (228)

Die Spaltung der Tfac-Schutzgruppe erfolgt analog **Methode 15** (S. 246) mit 0.29 g (0.84 mmol) **227**, 0.83 g (6.0 mmol) K_2CO_3, 50 mL MeOH und 10 mL Wasser. Nach Aufarbeitung wird ein farbloses, dc-reines Öl isoliert, das nach dem Trocknen im Vakuum (10^{-2} Torr, RT, 2 h) auskristallisiert.

Ausbeute: 0.20 g (0.80 mmol) farbloser Feststoff (95 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.21)



$C_{11}H_{14}F_3NO_2$ (M_r = 249.23)

Bemerkung:

Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine weitere Aufreinigung und nähere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet. Ihre Struktur kann durch die ^{1}H-, ^{13}C-NMR- und EI-MS-Analyse der Folgeprodukte **239** und **240** (*vide* Abschn. 5.4.10, S. 259) bestätigt werden.

5.4.9 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethane 211 und 41 über die Sequenz Hydroborierung / *Suzuki*-Kupplung

5.4.9.1 Benzylvinylcarbamat (217) *via Curtius*-Abbau

Vorstufe: Acrylsäureazid (216)

Eine Lösung aus Natriumazid (9.60 g, 148 mmol) in 60 mL Wasser wird bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung aus 11.1 g (10 mL, 123 mmol) Acrylsäurechlorid in 40 mL Toluen versetzt und 6 h bei 0 °C intensiv gerührt (Zweiphasen-System). Die Toluen-Phase wird separiert, mit ges. Na_2CO_3-Lsg (3× 20 mL) und Wasser (4× 20 mL) gewaschen (neutral!), bis bei Zugabe einer $AgNO_3$-Lsg. zum Waschwasser kein AgCl-Niederschlag mehr ausfällt. Nach Trocknen über $MgSO_4$ wird die Toluen-Lösung des Acrylsäureazids ohne weitere Reinigung und Charakterisierung direkt im nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

Vorsicht: Die Acrylsäureazid-Lösung ist thermolabil, potentiell **explosiv** und **toxisch**! Von einer Charakterisierung und längeren Lagerung (Eisschrank) ist daher abzuraten.

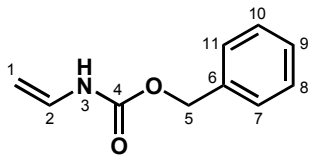
Benzyl-*N*-vinylcarbamat (217)

Die Acrylsäureazid-Lösung (**216** in Toluen) wird bei 90 °C unter N_2-Atmosphäre zu einer Lösung aus Benzylalkohol (17.4 g,16.7 mL, 160 mmol), Pyridin (10 mL, 123 mmol) und Hydrochinon (0.77 g, 7.0 mmol) zugetropft und 30 min gerührt (Gelbfärbung, starke N_2-Entwicklung). Die Reaktionslösung wird eingeengt, der gelbe, ölige Rückstand in 100 mL CH_2Cl_2 gelöst, mit ges. K_2CO_3-Lsg (4× 25 mL) und Wasser (3× 25 mL) gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird die isolierte braune, ölige Flüssigkeit (25.0 g) an 500 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + CH_2Cl_2 = 3 + 2).

Ausbeute: 15.91 g (89.8 mmol) farblose Kristalle (73 % d. Th.)

DC: PE + CH_2Cl_2 = 3 + 2 (R_F = 0.25)

Fp: 43 – 44 °C



CHN:

[%]	C	H	N
gef.	67.82	6.36	7.72
ber.	67.78	6.26	7.91

$C_{10}H_{11}NO_2$ (M_r = 177.20)

^{1}H-NMR 400 MHz, CD_3OD

δ [ppm]	7.32 (m, br)	6.65 (dd)	5.11 (s)	4.83 (s)	4.55 (d)	4.23 (d)
$^n J$ [Hz]	–	$^3J_{trans}$ = 15.9 $^3J_{cis}$ = 8.86	–	–	$^3J_{trans}$ = 15.9	$^3J_{cis}$ = 8.82
H^m	H^7 – H^{11} (5H)	H^2 (1H)	H^5 (2H)	H^3 (1H, N**H**)	H^1 (1H)	$H^{1'}$ (1H)

EI-MS 70 eV, 35 °C

m/z	177 [$M^{+\bullet}$]	132	116	108	92	91	89	86	77	65	39
rel. Int. [%]	3	5	3	2	18	100	2	2	4	10	5

FAB$^+$-MS, Xe, Toluen / *m*-NBA

m/z	178 [M+H]$^+$	134	117	92	91	65
rel. Int. [%]	13	9	5	12	100	5

5.4.9.2 Synthese der Arylhalogenide 220 und 222

2-Iod-1,4-dimethoxybenzen (220)

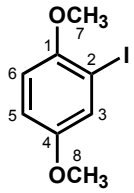
Methode 16 (Iodierung *via* Trifluoracetyl-Hypoiodit)

Zur Suspension aus 0.70 g (5.0 mmol) 1,4-Dimethoxybenzen und 0.90 g (5.54 mmol) Silbertrifluoracetat ($AgCF_3CO_2$) in 50 mL Eisessig werden unter N_2-Atmosphäre 1.35 g (6.10 mmol) Iodmonochlorid (ICl), gelöst in 10 mL Eisessig, auf einmal zugegeben und 10 min bei RT gerührt (GC: Monoiodprodukt **220** 83 %, Diiodprodukt 8.5 %, Edukt 8.5 %). Der entstandene AgCl-Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat mit 50 mL Wasser versetzt und mit CH_2Cl_2 (3× 25 mL) extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2-Phasen werden mit NaOH (c = 3 mol · L^{-1}, 2× 20 mL), Wasser (2× 20 mL) und ges. NaCl-Lsg. (1× 20 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Die isolierte gelbe Flüssigkeit (1.20 g) wird an 100 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + CH_2Cl_2 = 7 + 3).

Ausbeute: 1.07 g (4.05 mmol) farblose Flüssigkeit (81 % d. Th.)

DC: PE + CH_2Cl_2 = 7 + 3 (R_F = 0.15)

GC: t_R = 9.20 min **220**
t_R = 21.1 min Diiodprodukt



$C_8H_9IO_2$ (M_r = 264.06)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.33 (d)	6.86 (dd)	6.75 (d)	3.82 (s)	3.75 (s)
^nJ [Hz]	^4J = 2.96	^3J = 8.90 ^4J = 2.93	^3J = 8.95	–	–
H^m	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^6 (1H)	H^7 (3H)	H^8 (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	154.3	152.8	124.9	114.8	111.7	77.4	57.0	56.0
C^m	C^4	C^1	C^3	C^5	C^6	C^2	C^7	C^8

EI-MS 70 eV, 35 °C

m/z	264 [$M^{+\bullet}$]	249	221	122	107	92	79	77	63	53	51	32
rel. Int. [%]	100	62	7	12	19	9	17	12	13	12	11	18

Methode 17 (Iodierung *via* Metall-Halogen-Austausch)

Ein ausgeheizter 100 mL Zweihalskolben (150 °C, 72 h) wird dreimal evakuiert (10^{-2} Torr) und mit N_2 begast. 2-Brom-1,4-dimethoxybenzen (1.96 g, 9.0 mmol), gelöst in 25 mL abs. Et_2O (N_2-begast), wird *via* Spritze in den Kolben überführt und bei −100 °C tOH/N_2 fl.) innerhalb **1 sec** mit 4.0 mL (10.0 mmol) *n*-BuLi (Lösung in Hexan, c = 2.5 mol · L^{-1}) versetzt. Nach 5 min wird eine Lösung aus 2.54 g (10.0 mmol) I_2 in 30 mL abs. Et_2O innerhalb von 10 min zugetropft, weitere 10 min bei −100 °C gerührt, auf −70 °C erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von 20 mL 10%iger $Na_2S_2O_3$-Lsg. gequencht (GC: **169** 85 %, Edukt 10 %, 1,4-Dimethoxybenzen 5 %). Die Et_2O-Phase wird abgetrennt mit NaOH (c = 3 mol · L^{-1}, 2× 20 mL), Wasser (2× 20 mL) und ges. NaCl-Lsg. (1× 20 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Die isolierte farblose Flüssigkeit (2.34 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 150 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + CH_2Cl_2 = 4 + 1).

Ausbeute: 1.97 g (7.46 mmol) farblose Flüssigkeit (83 % d. Th.)

1-Brom-4-iod-2,5-dimethoxybenzen (222)

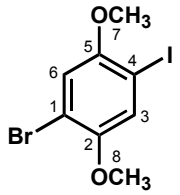
Die Synthese erfolgt analog **Methode 17** (Metall-Halogen-Austausch, S. 249) mit 5.92 g (20.0 mmol) 1,4-Dibrom-2,5-dimethoxybenzen (**221**) in 350 mL abs. Et_2O, 9.5 mL (23.8 mmol) *n*-BuLi und 5.60 g (22.0 mmol) I_2, gelöst in 30 mL abs. Et_2O (GC: **222** 86 %, Diiodprodukt 2.5 %, Monobromprodukt 6.5 %, Monoiodprodukt 1.5 %, Edukt 1.0 %). Der isolierte schwach gelbe Feststoff (6.45 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 250 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + CH_2Cl_2 = 4 + 1).

Ausbeute: 5.83 g (17.0 mmol) farblose Kristalle (85 % d. Th.)

DC: PE + CH_2Cl_2 = 4 + 1 (R_F = 0.15)

GC: t_R = 15.0 min

Fp: 162 °C



$C_8H_8BrIO_2$ (M_r = 342.95)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.23 (s)	7.00 (s)	3,84, 3.82 (2× s)
$^n J$ [Hz]	H^3 (1H)	H^6 (1H)	H^7 (3H), H^8 (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	153.0	150.9	122.9	116.0	111.9	84.0	57.2, 57.1
C^m	C^5	C^2	C^3	C^6	C^1	C^4	C^7, C^8

EI-MS 70 eV, 35 °C

m/z	344, 342 [$M^{+\bullet}$]	329, 327	233	202, 200	187, 185
rel. Int. [%]	100, 97	55, 58	12	8.1, 8.3	15, 14

Vorstufe: 1,4-Dibrom-2,5-dimethoxybenzen (221)

Zu einer Lösung aus 3.45 g (25 mmol) 1,4-Dimethoxybenzen in 20 mL Eisessig werden bei RT unter N_2-Atmosphäre 8.80 g (55 mmol) Br_2, gelöst in 20 mL Eisessig, innerhalb von 30 min zugetropft und bei RT gerührt. Es bildet sich ein farbloser Feststoff. Nach 12 h (GC-Kontrolle: Mono-/Dibromprodukt = 29.5 %/68.5 %) werden nochmals 2.40 g (15 mmol) Br_2 zugegeben, die Reaktion nach weiteren 12 h durch Zugabe von 50 mL Wasser beendet und der Reaktionsansatz 24 h im Kühlschrank gelagert. Nach Filtrieren, Waschen (4× 25 mL H_2O) und Trocknen im Vakuum (10^{-2} Torr, 50 °C, 3 h) wird ein analysenreiner, farbloser Feststoff isoliert (GC: > 98 %).

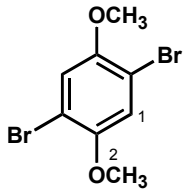
Ausbeute: 6.98 g (23.6 mmol) farbloser Feststoff (94 % d. Th.)

DC: PE + CH_2Cl_2 = 3 + 1 (R_F = 0.30)

GC: t_R = 11.4 min **221**

t_R = 7.40 min Monobromprodukt

Fp: 149 °C



$C_8H_8Br_2O_2$ (M_r = 295.96)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.12 (s)	3.83 (s)
$^n J$ [Hz]	H^1 (2H)	H^2 (6H)

EI-MS 70 eV, 35 °C

m/z	298, 296, 294 [$M^{+\bullet}$]	283, 281, 279	255, 253, 251	187, 185	159, 157
rel. Int. [%]	44, 100, 49	35, 70, 32	2.0, 7.7, 1.8	25, 26	12, 13

5.4.9.3 Einstufen-Synthesesequenz: Hydroborierung/*Suzuki*-Kupplung

Benzyl-*N*-[(2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]carbamat (224)

Methode 18

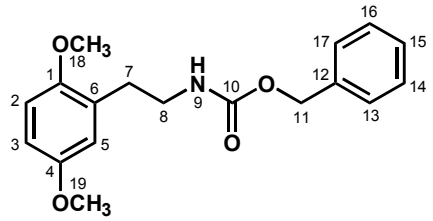
Zu einer Lösung aus 266 mg (1.50 mmol) Benzyl-*N*-vinylcarbamat (**217**) in 2.5 mL abs. THF werden bei −10 °C unter N_2-Atmosphähre 3.0 mL (1.50 mmol) 9-BBN·THF (c = 0.5 mol · L^{-1}) innerhalb von 10 min *via* Spritze zugetropft und 4 h bei RT gerührt (→ **223**, DC: PE + CH_2Cl_2 = 3 + 2, R_F = 0.30). Die klare, homogene Lösung wird mit 1.0 mL NaOH (c = 3 mol · L^{-1}) versetzt, die resultierende Suspension (*B*-Alkyl-9-BBN-Addukt **223**/**223a**) 10 min bei RT gerührt und *via* Spritze unter N_2-Atmosphäre in eine orangefarbene Mischung aus 2-Iod-1,4-dimethoxybenzen (**220**) (270 mg, 1.0 mmol), $PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$ (74.0 mg, 0.09 mmol, ≙ 9 % mol/mol) und 3.0 mL abs. THF überführt (spontane Schwarzfärbung → kolloidales Pd^0). Die Suspension wird 1.5 h bei RT gerührt (DC-Kontrolle) und im Anschluß mit 10 mL CH_2Cl_2 und 20 mL Wasser versetzt. Nach Entfernen der Pd-Rückstände mittels Filtration durch ein Celite®-Bett wird die organische Phase mit Wasser (2× 10 mL) und ges. NaCl-Lsg. (2× 10 mL) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. Das isolierte braune Öl (590 mg) wird an 60 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: PE + EE = 4 + 1).

Ausbeute: 240 mg (0.76 mmol) farbloses Öl (76 % d. Th.)

DC: PE + EE = 4 + 1 (R_F = 0.20)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	68.41	6.58	4.26
ber.	68.55	6.71	4.44



$C_{18}H_{21}NO_4$ (M_r = 315.36)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.29 (m, br)	6.69 – 6.76 (m)	5.07 (s)	5.01 (s, br)	3.73 (s)	3.71 (s)	3.41 (q)	2.78 (t)
^nJ [Hz]	–	–	–	–	–	–	^3J = 6.24	^3J = 6.66
H^m	H^{13} – H^{17} (5H)	H^2, H^3, H^5, (3H)	H^{11} (2H)	H^9 (1H, N**H**)	H^{18} (3H)	H^{19} (3H)	H^8 (2H)	H^7 (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	156.4	153.6	151.8	136.8	128.5	128.4	128.3	116.8	111.9	111.4	66.4	55.8
C^m	C^{10}	C^4	C^1	C^{12}	$C^{14/16}$, C^{15}	C^6	$C^{13/17}$	C^5	C^2	C^3	C^{11}	C^{18}

δ [ppm]	55.6	41.2	30.8
C^m	C^{19}	C^8	C^7

EI-MS 70 eV, 90 °C

m/z	315 [$M^{+\bullet}$]	181	180	165	164	152	151	121	91	77	65
rel. Int. [%]	60	6	41	15	67	14	34	29	100	10	14

Benzyl-*N*-[(4-brom-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]carbamat (225)

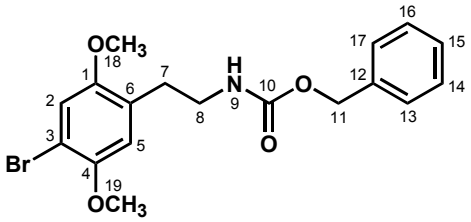
Die Synthese erfolgt analog **Methode 18** mit 343 mg (1.0 mmol) 1-Brom-4-iod-2,5-dimethoxybenzen (**222**) unter sonst identischen Reaktionsbedingungen. Das isolierte braune Öl (600 mg) wird an 60 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: PE + EE = 5 + 2).

Ausbeute: 270 mg (0.69 mmol) gelbes Öl (69 % d. Th.)

DC: PE + EE = 5 + 2 (R_F = 0.25)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	54.63	5.09	3.38
ber.	54.84	5.11	3.55



$C_{18}H_{20}BrNO_4$ (M_r = 394.26)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	7.31 (m, br)	7.00 (s)	6.69	5.07 (s)	4.99 (s, br)	3.76 (s)	3.72 (s)	3.39 (q)	2.77 (t)
^{n}**J** [Hz]	–	–	–	–	–	–	–	^3J = 6.37	^3J = 6.51
H^m	H^{13} – H^{17} (5H)	H^2, (1H)	H^5, (1H)	H^{11} (2H)	H^9 (1H, N**H**)	H^{18} (3H)	H^{19} (3H)	H^8 (2H)	H^7 (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	156.5	151.9	149.8	136.7	128.6	127.3	128.4	115.9	113.8	109.6	66.6	56.9
C^m	C^{10}	C^1	C^4	C^{12}	$C^{14/16}$, C^{15}	C^6	$C^{13/17}$	C^5	C^2	C^3	C^{11}	C^{19}

δ [ppm]	55.9	40.6	30.5
C^m	C^{18}	C^8	C^7

EI-MS $_{70\ eV}$ 80 °C

m/z	395, 393 [$M^{+\bullet}$]	315	260, 258	244, 242	231, 229	201, 199	179	91
rel. Int. [%]	17.7, 17.9	8	10.5, 11.0	18.1, 18.8	13.6, 14.4	5.5, 5.7	13	100

5.4.9.4 Abspalten der Benzyloxycarbonyl(Cbz)-Schutzgruppe

1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (211)

Cbz-geschütztes 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethan **224** (221 mg, 0.70 mmol) werden in 3 mL HBr/Essigsäure-Lösung (33 % *m*/*m*) gelöst und eine Stunde bei RT gerührt. Nach Zugabe von 10 mL Wasser wird mit wäßriger NaOH ($c \approx 3$ mol · L^{-1}) alkalisiert und mit CH_2Cl_2 (3× 15 mL) extrahiert. Die CH_2Cl_2-Phasen werden mit Wasser (2× 10 mL) und ges. NaCl-Lösung (1× 15 mL) gewaschen und im Vakuum eingeengt. Das zurückbleibende gelbe Öl (140 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und flashchromatoraphisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 + MeOH = 98 + 2).

Ausbeute: 124 mg (0.68 mmol) farbloses Öl (98 % d. Th.)

Analytik: siehe unter Abschn. 5.4.2 (S. 238)

1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (41)

Die Spaltung der Cbz-Schutzgruppe erfolgt wie für **224** beschrieben mit 250 mg (0.63 mmol) Cbz-geschütztem 1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan **225**.

Ausbeute: 174 mg (0.59 mmol) farbloses Öl (94 % d. Th.)

Analytik: siehe unter Abschn. 5.4.3 (S. 240)

5.4.10 *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan-Derivate

[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (229)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.37 g (2.0 mmol) des primären Amins **211** und 0.30 g (2.2 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 30 mL abs. MeOH. Nach 5 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 60 min bis zum quantitativen Reaktionsumsatz gerührt und mit 0.31 g (8.0 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene honigfarbene Öl (0.66 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 70 g Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 0.44 g (1.46 mmol) schwach gelbes Öl (73 % d. Th.)

$C_{18}H_{23}NO_3$ (M_r = 301.38) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.44 g, 1.46 mmol) wird in wenig abs. EtOH gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 1.5 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) versetzt. Der erhaltene farblose Feststoff wird abgesaugt, mit abs. Et_2O gewaschen und im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT) getrocknet.

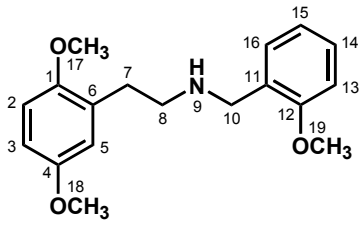
Ausbeute: 0.42 g (1.23 mmol) farbloser Feststoff (62 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.30)

Fp: 114 – 115 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	63.70	7.17	4.15
ber.	63.99	7.16	4.17



$C_{18}H_{23}NO_3$·HCl (M_r = 337.84)

^{1}H-NMR $_{300\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	9.36 (s*, br)	7.38 (dd)	7.32 (dt)	6.95 (t)	6.70 – 6.80 (m)	4.17 (s, br)	3.74 (s)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 7.74 ^4J = 1.23	^3J = 7.70 ^4J = 1.37	^3J = 7.41	–	–	–
H^m	H^9 (2H, NH_2^+)	H^{16} (1H)	H^{14} (1H)	H^{15} (1H)	H^2, H^3, H^5 (3H)	H^{10} (1H)	H^{18} (3H)

δ [ppm]	3.72 (s)	3.63 (s)	3.09 (s, br)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–
H^m	H^{17} (3H)	H^{19} (3H)	H^7, H^8 (4H)

EI-MS $_{70\ eV}$ 150 °C

m/z	301 [$M^{+\bullet}$]	164	150	121	91
rel. Int. [%]	5	4	68	100	43

[2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-(2-hydroxybenzyl)amin (230)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.44 g (1.7 mmol) des primären Amins **41** und 0.24 g (0.21 mL, 2.0 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 20 mL abs. MeOH (spontane Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds). Nach 3 h wird mit 0.15 g (4.0 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene Öl (0.50 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$ (NH_3)).

Ausbeute: 0.47 g (1.3 mmol) schwach gelbes Öl (76 % d. Th.)

$C_{17}H_{20}BrNO_3$: (M_r = 366.25) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.47 g, 1.30 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 1 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) in 10 mL abs. Et_2O versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 h bei −18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et_2O gewaschen und 12 h im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT) getrocknet.

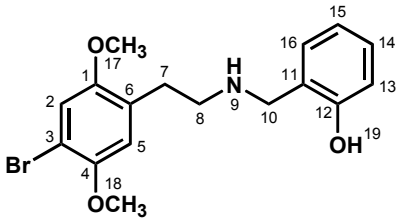
Ausbeute: 0.50 g (1.24 mmol) farbloser Feststoff (95 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + PE (NH_3) = 3 + 2 (R_F = 0.33)

Fp: 192 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	50.57	5.51	3.48
ber.	50.70	5.26	3.48



$C_{17}H_{20}BrNO_3$·HCl (M_r = 402.71)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	10.2 (s*)	8.90 (s*, br)	7.37 (dd)	7.24 (dt)	7.20 (s)	7.00 (s)	6.96 (d)	6.85 (dt)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.53 ^4J = 1.41	^3J = 7.74 ^4J = 1.67	–	–	^3J = 8.12	^3J = 7.37 ^4J = 1.20
H^m	H^{19} (1H, O**H**)	H^9 (2H, N**H$_2^+$**)	H^{16} (1H)	H^{14} (1H)	H^2 (1H)	H^5 (1H)	H^{13} (1H)	H^{15} (1H)

δ [ppm]	4.10 (s, br)	3.80 (s)	3.75 (s)	3.08 (m, br)	2.94 (m, br)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–	–	–
H^m	H^{10} (2H)	H^{18} (3H)	H^{17} (3H)	H^8 (2H)	H^7 (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	156.9	152.4	150.3	132.5	131.4	126.3	120.0	118.9	116.8	116.2	115.9	109.9	57.5
C^m	C^{12}	C^1	C^4	C^{16}	C^{14}	C^6	C^{15}	C^{11}	C^2	C^{13}	C^5	C^3	C^{18}

δ [ppm]	57.1	46.7	46.0	27.2
C^m	C^{17}	C^8	C^{10}	C^7

EI-MS 70 eV
110 °C

m/z	367, 365 [$M^{+\bullet}$]	232, 230	201, 199	136	107
rel. Int. [%]	3.4, 3.0	1.4, 1.3	1.4, 1.3	75	100

[2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (231)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.39 g (1.50 mmol) des primären Amins **41** und 0.21 g (1.54 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 10 mL abs. MeOH. Nach 3 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 30 min bis zum quantitativen Reaktionsumsatz gerührt und mit 0.12 g (3.2 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene hellbraune Öl (0.68 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2$ (NH_3)).

Ausbeute: 0.47 g (1.23 mmol) champagnerfarbenes Öl (82 % d. Th.)

$C_{18}H_{22}BrNO_3$ (M_r = 380.28) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.47 g, 1.23 mmol) wird in wenig abs. EtOH gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 1 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) versetzt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der erhaltene farblose Feststoff aus *ca*. 5 mL abs. EtOH umkristallisiert.

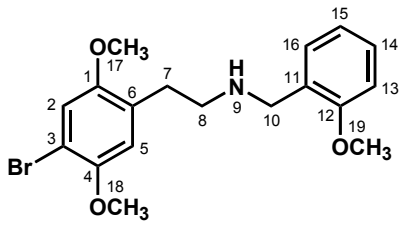
Ausbeute: 0.38 g (0.91 mmol) farbloser Feststoff (82 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + PE (NH_3) = 3 + 2 (R_F = 0.30)

Fp: 156 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	51.90	5.29	3.28
ber.	51.88	5.56	3.36



$C_{18}H_{22}BrNO_3$·HCl (M_r = 416.74)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	9.50 (s*, br)	7.41 (d)	7.31 (t)	6.96 (s)	6.93 (t)	6.86 (s)	6.83 (d)	4.13 (t, br)
^{n}**J** [Hz]	–	^3J = 7.74	^3J = 7.93	–	^3J = 7.48	–	^3J = 8.33	^3J = 4.88
H^m	H^9 (2H, NH_2^+)	H^{16} (1H)	H^{14} (1H)	H^2 (1H)	H^{15} (1H)	H^5 (1H)	H^{13} (1H)	H^{10} (2H)

δ [ppm]	3.84 (s)	3.78 (s)	3.65 (s)	3.09 (s, br)
^{n}**J** [Hz]	–	–	–	–
H^m	H^{18} (3H)	H^{17} (3H)	H^{19} (3H)	H^7, H^8 (4H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	157.8	151.7	150.1	132.1	131.1	125.0	120.9	118.5	115.9	115.4	110.5	110.1	57.1
C^m	C^{12}	C^1	C^4	C^{16}	C^{14}	C^6	C^{15}	C^{11}	C^2	C^5	C^{13}	C^3	C^{18}

δ [ppm]	55.9	55.5	46.3	45.0	27.8
C^m	C^{19}	C^{17}	C^{10}	C^8	C^7

EI-MS $_{70\ eV}$ 170 °C

m/z	381, 379 [$M^{+\bullet}$]	232, 230	201, 199	150	121	91
rel. Int. [%]	0.7, 0.8	1.7, 2.2	1.0, 1.1	78	100	25

[2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-(2-trifluormethoxybenzyl)amin (232)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.25 g (0.96 mmol) des primären Amins **41** und 0.28 g (1.50 mmol) 2-(Trifluormethoxy)benzaldehyd in 15 mL abs. MeOH. Nach 8 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 2 h gerührt und mit 0.12 g (3.2 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene hellbraune Öl (0.40 g) wird in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und an 45 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 99 + 1).

Ausbeute: 0.34 g (0.78 mmol) champagnerfarbenes Öl (81 % d. Th.)

$C_{18}H_{19}BrF_3NO_3$ (M_r = 434.25) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.34 g, 0.78 mmol) wird in wenig abs. EtOH gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 0.5 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) und 5 mL abs Et_2O versetzt. Nach Kühlen auf −18 °C kristallisiert ein farbloser Feststoff aus.

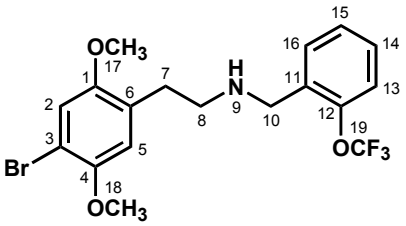
Ausbeute: 0.32 g (0.68 mmol) farbloser Feststoff (87 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 9 + 1 (R_F = 0.25)

Fp: 149 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	45.99	4.21	3.19
ber.	45.93	4.28	2.98



$C_{18}H_{19}BrF_3NO_3$·HCl (M_r = 470.71)

^{1}H-NMR 400 MHz
$CDCl_3$

δ [ppm]	10.1 (s*, br)	8.00 (dd)	7.40 (dt)	7.35 (dt)	7.28 (td)	6.98 (s)	6.80 (s)	4.25 (s)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 7.54 ^4J = 1.72	^3J = 7.83 ^4J = 1.76	^3J = 7.49 ^4J = 1.28	^3J = 8.08 ^4J = 1.39	–	–	–
H^m	H^9 (2H, NH_2^+)	H^{16} (1H)	H^{14} (1H)	H^{15} (1H)	H^{13} (1H)	H^2 (1H)	H^5 (1H)	H^{10} (2H)

δ [ppm]	3.82 (s)	3.68 (s)	3.10 – 3.15 (m)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–
H^m	H^{18} (3H)	H^{17} (3H)	H^7, H^8 (4H)

^{13}C-NMR 100 MHz
$CDCl_3$

δ [ppm]	151.7	150.2	148.0	132.4	131.2	127.7	124.5	123.0	120.4	120.4 (q)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	$^1J_{C\text{-}F}$ = 259.5
C^m	C^1	C^4	C^{12}	C^{16}	C^{14}	C^{15}	C^6	C^{11}	C^{13}	C^{19}

δ [ppm]	116.0	115.1	110.4	57.0	55.9	45.4	43.9	28.0
C^m	C^2	C^5	C^3	C^{18}	C^{17}	C^8	C^{10}	C^7

EI-MS 70 eV
120 °C

m/z	434 [$M^{+\bullet}$]	230	206	205	175	150	110	109	83	51
rel. Int. [%]	1	7	10	92	100	6	6	74	11	7

[2-(2,5-Dimethoxy-4-iodphenyl)ethyl]-(2-hydroxybenzyl)amin (235)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.22 g (0.72 mmol) des primären Amins **42** und 0.10 g (86 μL, 0.79 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 20 mL abs. MeOH (Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds). Nach 1 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 1.5 h gerührt und mit 0.10 g (2.64 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene gelbe Öl (0.27 g) wird in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und an 35 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 0.25 g (0.60 mmol) farbloses Öl (84 % d. Th.)

$C_{17}H_{20}INO_3$ (M_r = 413.25) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Ein Teil der freien Base (0.22 g, 0.53 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 1 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) in 10 mL abs. Et_2O versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 h bei −18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et_2O gewaschen und 8 h im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT) getrocknet.

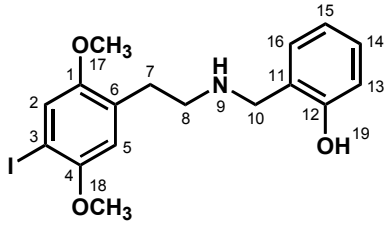
Ausbeute: 0.23 g (0.51 mmol) farbloser Feststoff (96 % d. Th.)

DC: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 99 + 1 (R_F = 0.20)

Fp: 202 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	45.46	4.82	3.05
ber.	45.40	4.71	3.12



$C_{17}H_{20}INO_3$·HCl (M_r = 449.71)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	10.3 (s*)	9.08 (s*, br)	7.40 (d)	7.32 (s)	7.23 (t)	6.98 (d)	6.90 (s)	6.84 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.56	–	^3J = 7.66	^3J = 8.15	–	^3J = 7.44
H^m	H^{19} (1H, O**H**)	H^9 (2H, N$\mathbf{H_2^+}$)	H^{16} (1H)	H^2 (1H)	H^{14} (1H)	H^{13} (1H)	H^5 (1H)	H^{15} (1H)

δ [ppm]	4.10 (s, br)	3.77 (s)	3.74 (s)	3.06 (m, br)	2.95 (m, br)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–	–	–
H^m	H^{10} (2H)	H^{18} (3H)	H^{17} (3H)	H^8 (2H)	H^7 (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	156.9	152.9	152.7	132.5	131.2	127.2	122.3	119.9	118.9	116.3	114.7	84.8	57.7
C^m	C^{12}	C^4	C^1	C^{16}	C^{14}	C^6	C^2	C^{15}	C^{11}	C^{13}	C^5	C^3	C^{18}

δ [ppm]	57.0	46.6	45.8	27.3
C^m	C^{17}	C^8	C^{10}	C^7

EI-MS 70 eV
130 °C

m/z	413 [$M^{+\bullet}$]	137	136	107	106	78	77	36	30
rel. Int. [%]	9	9	95	100	3	6	10	6	15

[2-(2,5-Dimethoxy-4-iodphenyl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (236)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.23 g (0.75 mmol) des primären Amins **42** und 0.12 g (0.88 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 20 mL abs. MeOH. Nach 5 h werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 12 h gerührt und mit 0.28 g (7.5 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene orange Öl (0.45 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 45 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 0.25 g (0.59 mmol) farbloses Öl (79 % d. Th.)

$C_{18}H_{22}INO_3$ (M_r = 427.27) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Ein Teil der freien Base (0.20 g, 0.47 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 1 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) in 10 mL abs. Et_2O versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 h bei −18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et_2O gewaschen und 8 h im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT) getrocknet.

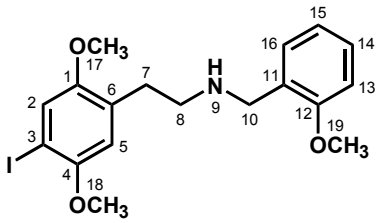
Ausbeute: 0.20 g (0.43 mmol) farbloser Feststoff (92 % d. Th.)

DC: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.20)

Fp: 166 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	46.73	5.12	2.93
ber.	46.62	5.00	3.02



$C_{18}H_{22}INO_3$·HCl (M_r = 463.73)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	9.42 (s*, br)	7.36 (dd)	7.31 (dt)	7.14 (s)	6.93 (t)	6.82 (d)	6.78 (s)	4.13 (s, br)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 7.42 ^4J = 1.10	^3J = 7.87 ^4J = 1.20	–	^3J = 7.35	^3J = 8.24	–	–
H^m	H^9 (2H, NH_2^+)	H^{16} (1H)	H^{14} (1H)	H^2 (1H)	H^{15} (1H)	H^{13} (1H)	H^5 (1H)	H^{10} (2H)

δ [ppm]	3.82 (s)	3.74 (s)	3.61 (s)	3.10 (s, br)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–	–
H^m	H^{18} (3H)	H^{17} (3H)	H^{19} (3H)	H^7, H^8 (4H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	157.7	152.7	152.0	132.1	131.2	125.9	121.7	121.0	118.4	114.2	110.5	83.9	57.2
C^m	C^{12}	C^4	C^1	C^{16}	C^{14}	C^6	C^2	C^{15}	C^{11}	C^5	C^{13}	C^3	C^{18}

δ [ppm]	55.9	55.5	46.7	45.0	28.1
C^m	C^{19}	C^{17}	C^{10}	C^8	C^7

EI-MS 70 eV, 150 °C

m/z	427 [$M^{+\bullet}$]	396	151	150	122	121	91	78	77	65	52	51
rel. Int. [%]	1	1	7	61	9	100	42	6	9	7	2	4

[2-(2,5-Dimethoxy-4-trifluormethylphenyl)ethyl]-(2-hydroxybenzyl)amin (239)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 95 mg (0.38 mmol) des primären Amins **228** und 53 mg (0.43 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 12 mL abs. MeOH (Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds). Nach 2 h (DC-Kontrolle) wird mit 57 mg (1.50 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das isolierte Öl (130 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 14 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 99 + 1).

Ausbeute: 114 mg (0.32 mmol) farbloses Öl (84 % d. Th.)

$C_{18}H_{20}F_3NO_3$ (M_r = 355.35) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (96 mg, 0.27 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 0.5 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) in 5 mL abs. Et_2O versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 h bei −18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et_2O gewaschen und 8 h im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT) getrocknet.

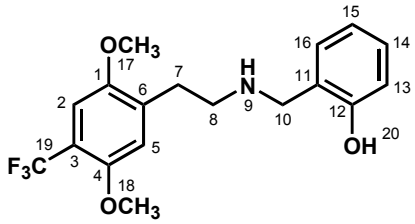
Ausbeute: 104 mg (0.27 mmol) farbloser Feststoff (98 % d. Th.)

DC: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 99 + 1 (R_F = 0.20)

Fp: 207 – 208 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	55.22	5.47	3.48
ber.	55.18	5.40	3.58



$C_{18}H_{20}F_3NO_3$·HCl (M_r = 391.81)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	10.3 (s*)	9.14 (s*, br)	7.41 (dd)	7.24 (dt)	7.17 (s)	7.14 (s)	6.99 (d)	6.85 (t)
^{n}**J** [Hz]	–	–	^3J = 7.40 ^4J = 0.96	^3J = 7.73 ^4J = 1.28	–	–	^3J = 8.05	^3J = 7.41
H^m	H^{20} (1H, O**H**)	H^9 (2H, N**H$_2^+$**)	H^{16} (1H)	H^{14} (1H)	H^5 (1H)	H^2 (1H)	H^{13} (1H)	H^{15} (1H)

δ [ppm]	4.11 (s)	3.85 (s)	3.80 (s)	3.11 (m, br)	3.05 (m, br)
^{n}**J** [Hz]	–	–	–	–	–
H^m	H^{10} (2H)	H^{18} (3H)	H^{17} (3H)	H^8 (2H)	H^7 (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	156.2	151.0	150.7	131.8	131.4	130.6	123.8 (q)	119.2	118.2	115.8 (q)	115.9
^{n}**J** [Hz]	–	–	–	–	–	–	$^1J_{C\text{-}F}$ = 272.3	–	–	$^2J_{C\text{-}F}$ = 30.5	–
C^m	C^{12}	C^4	C^1	C^{16}	C^6	C^{14}	C^{19}	C^{15}	C^{11}	C^3	C^5

δ [ppm]	115.6	109.4 (q)	56.7	56.4	45.7	45.2	26.7
^{n}**J** [Hz]	–	$^3J_{C\text{-}F}$ = 5.1	–	–	–	–	–
C^m	C^{13}	C^2	C^{18}	C^{17}	C^8	C^{10}	C^7

EI-MS $_{70\ eV}$ 110 °C

m/z	355 [$M^{+\bullet}$]	219	218	189	151	137	136	107	84	77	30
rel. Int. [%]	6	2	2	2	3	9	93	100	4	7	14

[2-(2,5-Dimethoxy-4-trifluormethylphenyl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (240)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 95 mg (0.38 mmol) des primären Amins **228** und 60 mg (0.44 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 12 mL abs. MeOH. Nach 3 h (DC-Kontrolle) wird mit 57 mg (1.50 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene farblose Öl (150 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 16 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 97 + 3).

Ausbeute: 122 mg (0.33 mmol) farbloses Öl (87 % d. Th.)

$C_{19}H_{22}F_3NO_3$ (M_r = 369.38) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (122 mg, 0.33 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 0.5 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) in 5 mL abs. Et_2O versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 h bei −18 °C gelagert, der erhaltene farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et_2O gewaschen und 8 h im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT) getrocknet.

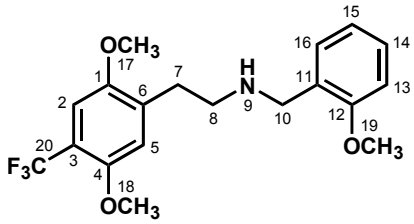
Ausbeute: 125 mg (0.31 mmol) farbloser Feststoff (93 % d. Th.)

DC: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.16)

Fp: 175 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	56.18	5.78	3.58
ber.	56.23	5.71	3.45



$C_{19}H_{22}F_3NO_3$·HCl (M_r = 405.84)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	9.56 (s*, br)	7.42 (d)	7.30 (t)	6.98 (s)	6.95 (s)	6.91 (t)	6.83 (d)	4.13 (t, br)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 7.43	^3J = 7.59	–	–	^3J = 7.43	^3J = 8.29	^3J = 5.01
H^m	H^9 (2H, $N\mathbf{H_2^+}$)	H^{16} (1H)	H^{14} (1H)	H^5 (1H)	H^2 (1H)	H^{15} (1H)	H^{13} (1H)	H^{10} (2H)

δ [ppm]	3.85 (s)	3.80 (s)	3.68 (s)	3.18 (m)	3.10 (m)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–	–	–
H^m	H^{18} (3H)	H^{17} (3H)	H^{19} (3H)	H^7 (2H)	H^8 (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	157.8	151.4	150.7	132.1	131.2	130.1	123.4 (q)	120.9	118.4	117.8 (q)	115.9
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–	–	–	–	$^1J_{C\text{-}F}$ = 272.4	–	–	$^2J_{C\text{-}F}$ = 31.1	–
C^m	C^{12}	C^4	C^1	C^{16}	C^{14}	C^6	C^{20}	C^{15}	C^{11}	C^3	C^5

δ [ppm]]	110.5	109.1 (q)	56.8	55.8	55.5	46.3	44.9	27.9
^{n}***J*** [Hz]	–	$^3J_{C\text{-}F}$ = 5.2	–	–	–	–	–	–
C^m	C^{13}	C^2	C^{18}	C^{19}	C^{17}	C^{10}	C^8	C^7

EI-MS $_{70\ eV}$ 140 °C

m/z	369 [$M^{+\bullet}$]	337	233	219	217	189	150	122	121	91	65	36
rel. Int. [%]	1	1	1	2	2	3	51	9	100	34	5	5

5.4.11 *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan-Derivate

(±)-[2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-1-methylethyl]-(2-hydroxybenzyl)amin (233)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.28 g (1.02 mmol) des primären Amins **35** und 0.15 g (1.2 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 37 mL abs. MeOH (spontane Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds). Nach 1 h wird mit 0.19 g (5.0 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene farblose Öl (0.42 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 42 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 99 + 1).

Ausbeute: 0.37 g (0.97 mmol) schwach gelbes Öl (95 % d. Th.)

$C_{18}H_{22}BrNO_3$: (M_r = 380.28) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.32 g, 0.84 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 1 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) in 10 mL abs. Et_2O versetzt. Die Reaktionslösung wird 72 h bei −18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et_2O gewaschen und 12 h im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT) getrocknet.

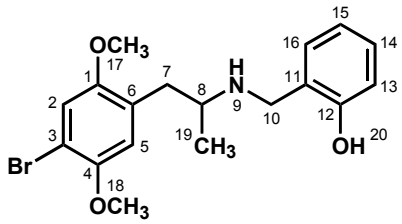
Ausbeute: 0.32 g (0.77 mmol) farbloser Feststoff (92 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 99 + 1 (R_F = 0.15)

Fp: 184 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	51.99	5.34	3.36
ber.	51.88	5.56	3.36



$C_{18}H_{22}BrNO_3$·HCl (M_r = 416.74)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	10.4 (s*)	9.26, 9.06 (2× s*, br)	7.49 (dd)	7.24 (dt)	7.20 (s)	7.03 (d)	7.01 (s)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.09 ^4J = 0.72	^3J = 7.69 ^4J = 1.20	–	^3J = 8.13	–
H^m	H^{20} (1H, O**H**)	H^9, $H^{9'}$ (2× 1H, N**H$_2^+$**)	H^{16} (1H)	H^{14} (1H)	H^2 (1H)	H^{13} (1H)	H^5 (1H)

δ [ppm]	6.85 (t)	4.15 (s, br)	3.80 (s)	3.73 (s)	3.40 (m, br)	3.18 (dd)	2.79 (dt)	1.19 (d)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 7.37	–	–	–	–	^2J = 13.0 ^3J = 3.96	^2J = 11.4 ^3J = 2.85	^3J = 6.48
H^m	H^{15} (1H)	H^{10} (2H)	H^{18} (3H)	H^{17} (3H)	H^8 (1H)	H^7 (1H)	$H^{7'}$ (1H)	H^{19} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	156.0	151.5	149.3	131.4	130.1	125.1	118.9	118.2	115.9	115.5	115.4	108.9
C^m	C^{12}	C^1	C^4	C^{16}	C^{14}	C^6	C^{15}	C^{11}	C^2	C^5	C^{13}	C^3

δ [ppm]	56.6	56.1	52.8	42.4	32.9	15.5
C^m	C^{18}	C^{17}	C^8	C^{10}	C^7	C^{19}

(±)-[2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-1-methylethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (234)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.32 g (1.17 mmol) des primären Amins **35** und 0.19 g (1.40 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 42 mL abs. MeOH. Nach 1 h (DC-Kontrolle) wird mit 0.23 g (6.0 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene schwach gelbe Öl (0.47 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 50 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 0.39 g (0.99 mmol) farbloses Öl (85 % d. Th.)

$C_{19}H_{24}BrNO_3$ (M_r = 394.31) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Ein Teil der freien Base (0.34 g, 0.86 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 1 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) in 10 mL abs. Et_2O versetzt. Die Reaktionslösung wird 72 h bei −18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et_2O gewaschen und 8 h im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT) getrocknet.

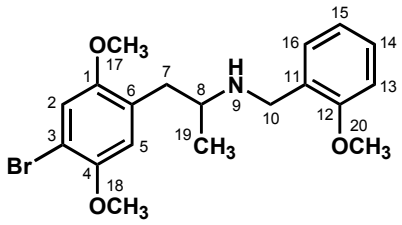
Ausbeute: 0.35 g (0.82 mmol) farbloser Feststoff (95 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.16)

Fp: 168 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	52.93	5.84	3.04
ber.	52.98	5.85	3.25



$C_{19}H_{24}BrNO_3$·HCl (M_r = 430.77)

^{1}H-NMR 400 MHz
$CDCl_3$

δ [ppm]	10.3 (s*, br)	8.14 (s*, br)	7.45 (dd)	7.32 (dt)	6.96 (s)	6.94 (t)	6.91 (s)	6.83 (d)
^{n}**J** [Hz]	–	–	^3J = 7.45 ^4J = 1.23	^3J = 7.86 ^4J = 1.47	–	^3J = 7.68	–	^3J = 8.26
H^m	H^9 (1H, N**H$_2^+$**)	$H^{9'}$ (1H, N**H$_2^+$**)	H^{16} (1H)	H^{14} (1H)	H^2 (1H)	H^{15} (1H)	H^5 (1H)	H^{13} (1H)

δ [ppm]	4.26 (d, br)	4.07 (d, br)	3.86 (s)	3.71 (s)	3.58 (s)	3.27 (m)	2.88 (m)	1.40 (d)
^{n}**J** [Hz]	^2J = 13.3	^2J = 13.4	–	–	–	–	–	^3J = 6.13
H^m	H^{10} (1H)	$H^{10'}$ (1H)	H^{18} (3H)	H^{17} (3H)	H^{20} (3H)	H^7 (1H), H^8 (1H)	$H^{7'}$ (1H)	H^{19} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz
$CDCl_3$

δ [ppm]	157.7	151.6	150.1	131.9	131.0	124.5	121.0	118.5	116.0	115.9	110.4	110.2	57.1
C^m	C^{12}	C^1	C^4	C^{16}	C^{14}	C^6	C^{15}	C^{11}	C^2	C^5	C^{13}	C^3	C^{18}

δ [ppm]	55.8	55.5	52.0	44.3	35.2	16.2
C^m	C^{20}	C^{17}	C^8	C^{10}	C^7	C^{19}

(±)-[2-(2,5-Dimethoxy-4-iodphenyl)-1-methylethyl]-(2-hydroxybenzyl)amin (237)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 113 mg (0.35 mmol) des primären Amins **36** und 53 mg (0.43 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 12 mL abs. MeOH. Nach 2 h (DC-Kontrolle) wird mit 100 mg (2.64 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene schwach gelbe Öl (140 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 15 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 111 mg (0.26 mmol) farbloses Öl (74 % d. Th.)

$C_{18}H_{22}INO_3$ (M_r = 427.28) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Ein Teil der freien Base (106 mg, 0.25 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 0.5 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) in 5 mL abs. Et_2O versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 h bei −18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et_2O gewaschen und 6 h im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT) getrocknet.

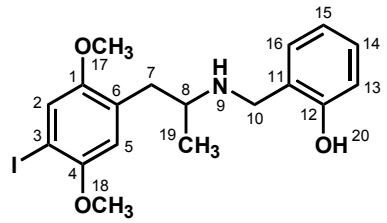
Ausbeute: 111 mg (0.24 mmol) farbloser Feststoff (96 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.15)

Fp: 194 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	46.67	5.06	2.89
ber.	46.62	5.00	3.02



$C_{18}H_{22}INO_3$·HCl (M_r = 463.74)

^{1}H-NMR 400 MHz, [D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	10.3 (s*)	9.11, 8.91 (2× s*, br)	7.46 (d)	7.33 (s)	7.24 (dt)	7.00 (d)	6.89 (s)
^{n}**J** [Hz]	–	–	^3J = 7.53	–	^3J = 7.73 ^4J = 1.48	^3J = 8.08	–
H^m	H^{20} (1H, O**H**)	H^9, $H^{9'}$ (2× 1H, N**H$_2^+$**)	H^{16} (1H)	H^2 (1H)	H^{14} (1H)	H^{13} (1H)	H^5 (1H)

δ [ppm]	6.86 (t)	4.15 (s, br)	3.77 (s)	3.72 (s)	3.40 (m, br)	3.16 (dd)	2.79 (dt)	1.18 (d)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 7.41	–	–	–	–	^2J = 13.0 ^3J = 3.83	^2J = 11.4 ^3J = 2.84	^3J = 6.43
H^m	H^{15} (1H)	H^{10} (2H)	H^{18} (3H)	H^{17} (3H)	H^8 (1H)	H^7 (1H)	$H^{7'}$ (1H)	H^{19} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz, [D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	155.9	151.9, 151.8	131.4	130.2	125.9	121.4	118.9	118.2	115.3	114.3	84.1
C^m	C^{12}	C^4, C^1	C^{16}	C^{14}	C^6	C^2	C^{15}	C^{11}	C^{13}	C^5	C^3

δ [ppm]	56.8	56.1	52.9	42.5	33.1	15.5
C^m	C^{18}	C^{17}	C^8	C^{10}	C^7	C^{19}

EI-MS 70 eV, 70 °C

m/z	427 [$M^{+\bullet}$]	278	247	151	150	107	91	77	44	36
rel. Int. [%]	1	1	1	6	54	17	1	4	100	14

(±)-[2-(2,5-Dimethoxy-4-iodphenyl)-1-methylethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (238)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 113 mg (0.35 mmol) des primären Amins **36** und 57 mg (0.42 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 12 mL abs. MeOH. Nach 2 h (DC-Kontrolle) wird mit 100 mg (2.64 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene schwach gelbe Öl (200 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 20 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 124 mg (0.28 mmol) farbloses Öl (80 % d. Th.)

$C_{19}H_{24}INO_3$ (M_r = 441.30) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Ein Teil der freien Base (110 mg, 0.25 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 0.5 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) in 5 mL abs. Et_2O versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 h bei −18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et_2O gewaschen und 6 h im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT) getrocknet.

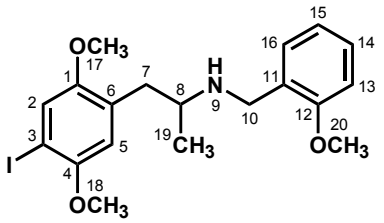
Ausbeute: 110 mg (0.23 mmol) farbloser Feststoff (92 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.15)

Fp: 148 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	47.47	5.31	2.79
ber.	47.77	5.27	2.93



$C_{19}H_{24}INO_3$·HCl (M_r = 477.76)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	10.6 (s*, br)	7.75 (s*, br)	7.39 (dd)	7.33 (dt)	7.15 (s)	6.95 (t)	6.85 (s)	6.82 (d)
^{n}**J** [Hz]	–	–	^3J = 7.45 ^4J = 1.27	^3J = 7.88 ^4J = 1.44	–	^3J = 7.46	–	^3J = 8.21
H^m	H^9 (1H, N**H$_2^+$**)	$H^{9'}$ (1H, N**H$_2^+$**)	H^{16} (1H)	H^{14} (1H)	H^2 (1H)	H^{15} (1H)	H^5 (1H)	H^{13} (1H)

δ [ppm]	4.29 (td)	4.03 (dtd)	3.85 (s)	3.65 (s)	3.56 (s)	3.24 (m)	2.90 (m)	1.43 (d)
^{n}**J** [Hz]	^2J = 13.5 ^3J = 4.04	^2J = 13.4 ^3J = 5.63 ^3J = 2.46	–	–	–	–	–	^3J = 6.05
H^m	H^{10} (1H)	$H^{10'}$ (1H)	H^{18} (3H)	H^{17} (3H)	H^{20} (3H)	H^7 (1H), H^8 (1H)	$H^{7'}$ (1H)	H^{19} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	157.6	152.7	152.0	131.9	131.1	125.4	121.6	121.1	118.4	114.8	110.4	84.1	57.3
C^m	C^{12}	C^4	C^1	C^{16}	C^{14}	C^6	C^2	C^{15}	C^{11}	C^5	C^{13}	C^3	C^{18}

δ [ppm]	55.8	55.5	51.9	44.6	35.6	16.1
C^m	C^{20}	C^{17}	C^8	C^{10}	C^7	C^{19}

EI-MS $_{70\ eV}$ 100 °C

m/z	441 [$M^{+\bullet}$]	277	247	165	164	122	121	91	77	36
rel. Int. [%]	1	2	2	10	100	6	67	18	2	4

5.5 1-(Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuranyl)-2-aminoalkan-Derivate

5.5.1 Synthese des Tricyclus 2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran (255)

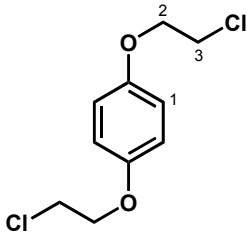
1,4-Bis(2-chlorethoxy)benzen (253)

Eine Mischung aus 61.0 g (550 mmol) Hydrochinon, 237 g (1.65 mol) 1-Brom-2-chlorethan, 228 g (1.65 mol) getrocknetes K_2CO_3 (160 °C, 72 h) und 1.0 L abs. Aceton (N_2 begast) wird unter N_2-Atm. 24 h unter Rückfluß erhitzt. Aceton und überschüssiges 1-Brom-2-chlorethan werden am Rotationsverdampfer entfernt, und der verbleibende Rückstand wird mit CH_2Cl_2 (5×, 100 mL) gegen Wasser extrahiert. Die CH_2Cl_2-Phase wird mit 50 mL NaOH (c = 4 mol · L^{-1}, 3×), Wasser (3×) und ges. NaCl-Lsg. (1×) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und durch eine Glasfritte mit 25 g Kieselgel filtriert. Nach Entfernen des Lösemittels wird ein farbloser, dc-reiner Feststoff isoliert. Für analytische Zwecke werden 250 mg des Rohproduktes aus *ca*. 50 mL abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 45.4 g (193 mmol) farblose Kristalle (35 % d. Th.)

DC: PE + CH_2Cl_2 = 3 + 2 (R_F = 0.27)

Fp: 90 °C (EtOH)



$C_{10}H_{12}Cl_2O_2$ (M_r = 235.11)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ CDCl$_3$

δ [ppm]	6.86 (s)	4.18 (t)	3.78 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 5.96	^3J = 5.85
H^m	H^1 (4H)	H^2 (4H)	H^3 (4H)

EI-MS $_{70\ eV}$ 65 °C

m/z	236, 234 [M$^{+\bullet}$]	174	172	110	109	65	63	45	44	32	31
rel. Int.[%]	17, 31	15	46	100	57	40	80	63	22	68	67

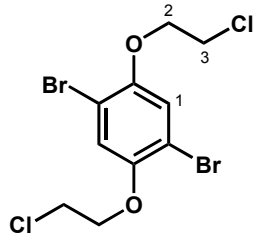
1,4-Bis(2-chlorethoxy)-2,5-dibrombenzen (254)

Zu einer Lösung aus 28.2 g (120 mmol) **253** und 390 mg (7 mmol) Fe-Pulver in 1.5 L CCl_4 werden 45.0 g (282 mmol) Br_2, gelöst in 100 mL CCl_4, bei RT innerhalb 1 h zugetropft. Nach 12 h wird die Lösung von Fe-Rückständen befreit und mit jeweils 100 mL NaOH (c = 3.0 mol · L^{-1}, 3×), Wasser (3×) und ges. NaCl-Lsg. (1×) gewaschen. Nach Trocknen ($MgSO_4$) und Entfernen des Lösemittels werden 47.0 g eines schwach gelben Feststoffes isoliert. Jeweils 23.5 g des Rohproduktes werden aus *ca*. 700 mL abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 44.0 g (112 mmol) farbloser Feststoff (93 % d. Th.)

DC: PE + CH_2Cl_2 = 5 + 3 (R_F = 0.5)

Fp: 118 °C (EtOH)



$C_{10}H_{12}Br_2Cl_2O_2$ (M_r = 392.90)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ CDCl$_3$

δ [ppm]	7.14 (s)	4.23 (t)	3.83 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 5.96	^3J = 5.98
H^m	H^1 (2H)	H^2 (4H)	H^3 (4H)

EI-MS $_{70\ eV}$ 110 °C

m/z	396, 394, 392, 390 [M$^{+\bullet}$]	332, 330, 329, 328	270, 268, 267, 266	239	131	65, 63
rel. Int. [%]	3.0, 9.2, 9.0, 3.5	3.2, 4.3, 4.2, 1.9	2.8, 6.3, 5.2, 2.9	2.5	3.5	33, 100

2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran (255)

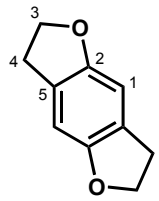
15.7 g (40 mmol) 1,4-Bis(2-chlorethoxy)-2,5-dibrombenzen (**254**) werden in einem ausgeheizten Rundkolben (150 °C, 72 h) unter N_2 vorgelegt und 400 mL abs. THF von $LiAlH_4$ in diesen überdestilliert. Die Reaktionslösung wird auf −90 °C gekühlt ($EtOH/N_2$ fl.) und unter intensivem Rühren werden 34 mL (85 mmol) *n*-BuLi (Lsg. in Hexan, c = 2.5 mol · L^{-1}) *via* Spritze innerhalb von **2 – 3 s** zugegeben. Die schnelle Zugabe von *n*-BuLi ist hierbei von entscheidender Bedeutung! Längere Zugabezeiten (≥ 40 s), bei mehreren sonst identischen Versuchsdurchläufen, zeigten einen erheblichen Anteil an Nebenprodukten und dadurch bedingte starke Ausbeuteverluste. Nach 2 min wird mittels GC-Kontrolle ein quantitativer Reaktionsumsatz detektiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 mL H_2O-gesättigtem Et_2O bei −90 °C beendet. THF wird im Vakuum entfernt und der schwach gelbe Rückstand mit Et_2O (5× 50 mL) gegen Wasser extrahiert. Nach Trocknen über $MgSO_4$ und Filtrieren wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer soweit eingeengt, bis eine erste Trübung auftritt. Anschließend wird 24 h bei −18 °C gekühlt und der erhaltene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird nochmals eingeengt und in der Kälte kristallisiert. Dieser Vorgang wird insgesamt dreimal durchgeführt.

Ausbeute: 5.51 g (34 mmol) (85 % d. Th.)
perlmuttglänzende Kristalle

DC: PE + CH_2Cl_2 + Toluol = 12 + 4 + 1 (R_F = 0.25)

GC: t_R = 5.23 min

Fp: 154 °C (Et_2O)



$C_{10}H_{10}O_2$ (M_r = 162.19)

^{1}H-NMR 400 MHz
$CDCl_3$

δ [ppm]	6.62 (s)	4.51 (t)	3.12 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 8.57	^3J = 8.53
H^m	H^1 (2H)	H^3 (4H)	H^4 (4H)

^{13}C-NMR 100 MHz
$CDCl_3$

δ [ppm]	154.1	125.9	105.9	71.5	30.3
C^m	C^2	C^5	C^1	C^3	C^4

EI-MS 70 eV
80 °C

m/z	162 [$M^{+\bullet}$]	133	119	105	91	77	53	39
rel. Int. [%]	100	24	8	19	53	23	43	19

5.5.2 Formylierung des Tricyclus 256

4-Formyl-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran (256)

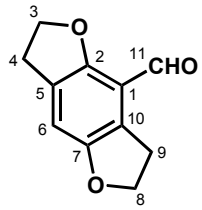
Eine Lösung aus 4.06 g (25 mmol) Tetrahydrobenzodifuran **255** in 120 mL abs. CH_2Cl_2 wird unter N_2-Atmosphäre vorgelegt und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. $SnCl_4$ (13.2 g, 6.0 mL, 50 mmol) wird innerhalb von 5 min zugetropft (Braunfärbung) und die Reaktionslösung 10 min gerührt. Zu diesem Gemisch tropft man 3.33 g (2.60 mL, 29 mmol) Dichlormethylmethylether (Cl_2CHOCH_3), rührt weitere 30 min bei 0 °C (Blaufärbung) und beendet die Reaktion durch Zugabe von 100 mL einer H_2O/Eis-Mischung (Grünfärbung, GC: Umsatz > 98 %). Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 (2× 30 mL) extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2-Phasen werden nacheinander mit 100 mL Wasser und 100 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird der gelbe Rückstand (4.74 g) in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 250 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + EE = 5 + 1).

Ausbeute: 4.57 g (24 mmol) leuchtend gelbe Kristalle (96 % d. Th.)

DC: PE + EE = 5 + 1 (R_F = 0.22)

GC: t_R = 11.7 min

Fp: 86 – 87 °C ($CHCl_3$)



CHN:

[%]	C	H	N
gef.	69.27	5.09	–
ber.	69.46	5.30	–

$C_{11}H_{10}O_3$ (M_r = 190.20)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	10.3 (s)	6.87 (s)	4.68 (t)	4.59 (t)	3.46 (t)	3.17 (dt)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 8.70	^3J = 8.87	^3J = 8.83	^3J = 8.68 ^4J = 1.10
H^m	H^{11} (1H, C**H**O)	H^6 (1H)	H^3 (2H)	H^8 (2H)	H^9 (2H)	H^4 (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	189.0	157.5	154.7	128.3	125.1	116.1	112.6	72.8	72.3	30.5	29.3
C^m	C^{11}	C^2	C^7	C^{10}	C^5	C^1	C^6	C^3	C^8	C^9	C^4

EI-MS 70 eV, 60 °C

m/z	190 [M$^{+\bullet}$]	175	162	147	133	115	105	91	77	53	39
rel. Int. [%]	100	17	26	12	12	8	10	17	13	18	8

IR, KBr

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	3439	2982	2913	2851	2821	2767, 2739	1678	1642	1611	1473
	m, br, **OH**	m	m	w	w	w, **CH**=O	s, **C=O**	w	m	s

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	1448	1398	1322	1292	1268	1222	1183	1035	986	959	880	742
	s	s	m	s	m	s	m	s	s	m	m	m

5.5.3 Nitroalkene 257, 258 und 259 *via Knoevenagel*-Kondensation (*Henry*-Reaktion)

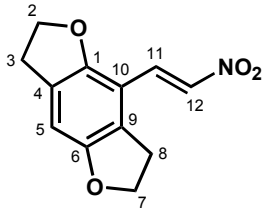
4-(2-Nitroethenyl)-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran (257)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 8** (Abschn. 5.4.1, S. 237) mit 3.04 g (16.0 mmol) Aldehyd **256**, 1.25 g (16.0 mmol) NH_4OAc, 22.5 g (20 mL, 370 mmol) abs. Nitromethan und 10 mL Eisessig. Der rote Feststoff (3.75 g) wird an 150 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + PE = 2 + 1). Für analytische Zwecke werden 150 mg des Feststoffes aus *ca*. 50 mL MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 3.30 g (14.2 mmol) oranger Feststoff (88 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + PE = 2 + 1 (R_F = 0.27)

Fp: 134 – 135 °C (MeOH)



$C_{12}H_{11}NO_4$ (M_r = 233.22)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.98 (d)	7.83 (d)	6.73 (s)	4.68 (t)	4.60 (t)	3.25 (t)	3.18 (t)
^{n}***J*** [Hz]	$^3J_{(E)}$ = 13.4	$^3J_{(E)}$ = 13.5	–	^3J = 8.72	^3J = 8.71	^3J = 8.70	^3J = 8.76
H^m	H^{11} (1H)	H^{12} (1H)	H^5 (1H)	H^2 (2H)	H^7 (2H)	H^8 (2H)	H^3 (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	154.6	154.4	139.4	132.2	127.7	126.8	110.1	109.9	72.7	71.5	29.7	29.5
C^m	C^1	C^6	C^{11}	C^{12}	C^9	C^4	C^{10}	C^5	C^2	C^7	C^3	C^8

EI-MS 70 eV, 100 °C

m/z	233 [$M^{+\bullet}$]	216	186	157	129	115	91	77	65	53	39
rel. Int. [%]	100	17	21	6	7	11	7	9	4	10	5

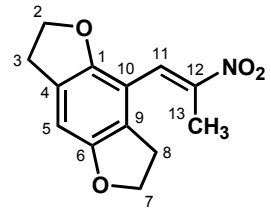
4-(2-Nitro-1-propenyl)-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran (258)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 8** (Abschn. 5.4.1, S. 237) mit 1.52 g (8.0 mmol) Aldehyd **256**, 0.62 g (8.0 mmol) NH_4OAc, 12.5 g (12 mL, 167 mmol) abs. Nitroethan und 10 mL Eisessig. Das orange-rote Öl (2.05 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 215 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + PE = 1 + 1). 120 mg des Feststoffes werden aus *ca*. 50 mL MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.80 g (7.28 mmol) orange-roter Feststoff (92 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + PE = 2 + 1 (R_F = 0.25)

Fp: 94.5 °C (MeOH)



$C_{13}H_{13}NO_4$ (M_r = 247.25)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.82 (s)	6.71 (s)	4.58 (t)	3.18 (t)	3.09 (t)	2.23 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 8.67	^3J = 8.59	^3J = 8.63	$^4J_{(E)}$ = 0.64
H^m	H^{11} (1H)	H^5 (1H)	H^2, H^7 (4H)	H^3 (2H)	H^8 (2H)	H^{13} (3H)

EI-MS 70 eV, 100 °C

m/z	247 [$M^{+\bullet}$]	230	200	189	171	157	128	115	91	77
rel. Int. [%]	100	11	31	22	10	9	14	16	12	12

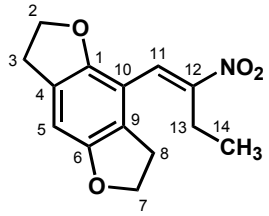
4-(2-Nitro-1-butenyl)-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran (259)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 8** (Abschn. 5.4.1, S. 237) mit 1.14 g (6.0 mmol) Aldehyd **256**, 0.50 g (6.5 mmol) NH_4OAc, 6.70 g (7.0 mL, 75 mmol) abs. 1-Nitropropan und 15 mL Eisessig. Das erhaltene gelbe-orange Öl (1.53 g) wird in CH_2Cl_2 gelöst und an 190 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + PE = 1 + 1). 100 mg **259** werden aus *ca*. 40 mL MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 920 mg (3.52 mmol) gelber Feststoff (59 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + PE = 1 + 1 (R_F = 0.26)

Fp: 112 – 113 °C (MeOH)



$C_{14}H_{15}NO_4$ (M_r = 261.27)

^{1}H-NMR 400 MHz
$CDCl_3$

δ [ppm]	7.66 (s)	6.70 (s)	4.58 (t)	4.57 (t)	3.19 (t)	3.08 (t)	2.67 (q)	1.13 (t)
^nJ [Hz]	–	–	^3J = 8.59	^3J = 8.71	^3J = 8.57	^3J = 8.65	^3J = 7.31	^3J = 7.27
H^m	H^{11} (1H)	H^5 (1H)	H^2 (2H)	H^7 (2H)	H^3 (2H)	H^8 (2H)	H^{13} (2H)	H^{14} (3H)

EI-MS 70 eV
110 °C

m/z	261 [M$^{+\bullet}$]	244	214	199	189	173	157	128	115	91	77	53
rel. Int. [%]	100	12	44	19	43	14	10	17	16	13	12	16

5.5.4 Reduktion der Nitroalkene 257 – 259 zu den primären Aminen 260 – 262

1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminoethan (260)

Die Synthese erfolgt nach **Methode 9** (Abschn. 5.4.2, S. 238) mit 40 g (138 mmol) RED-AL® in 150 mL abs. Toluen und einer Lsg. aus 3.22 g (13.8 mmol) Nitroethen **257** in 100 mL abs. Toluen. Das isolierte Öl (2.76 g) wird an 260 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 100 + 5).

Ausbeute: 2.25 g (11 mmol) schwach gelbes Öl (80 % d. Th.)

$C_{12}H_{15}NO_2$ (M_r = 205.26) freie Base

<u>Kristallisation als Hydrochlorid:</u>

230 mg (1.12 mmol) der freien Base werden in EtOH gelöst, durch Zugabe von *i*-PrOH·HCl (1.0 mL, $c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) als Hydrochlorid kristallisiert und aus *ca*. 2 mL EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 246 mg (1.02 mmol) farblose Kristalle (91 % d. Th.)

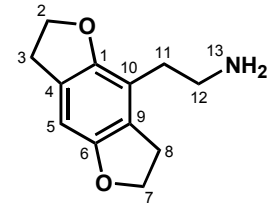
DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.25)

GC: t_R = 17.3 min

Fp: 296 °C (Zers.)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	59.60	6.67	5.77
ber.	59.63	6.67	5.79



$C_{12}H_{15}NO_2$·HCl (M_r = 241.72)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	8.11 (s*, br)	6.55 (s)	4.45 – 4.50 (t + t)	3.06 – 3.12 (m)	2.89 – 2.93 (m)	2.75 – 2.79 (m)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	–	–	^3J = 8.60	–	–	–
$\mathbf{H}^m$	H^{13} (3H, N$\mathbf{H}_3^+$)	H^5 (1H)	H^2 (2H), H^7 (2H)	H^3 (2H), H^8 (2H)	H^{12} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	153.6	151.9	125.7, 125.7	115.1	104.3	71.0	37.7	29.9, 28.2	25.9
$\mathbf{C}^m$	C^1	C^6	C^4, C^9	C^{10}	C^5	$C^{2/7}$	C^{12}	C^3, C^8	C^{11}

EI-MS $_{70\ eV}$ 100 °C

m/z	205 [$M^{+\bullet}$]	177	176	147	115	105	91	77	65	53	39	30
rel. Int. [%]	21	82	23	11	9	7	19	12	9	19	15	100

(±)-1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminopropan (261)

Die Synthese erfolgt nach **Methode 9** (Abschn. 5.4.2, S. 238) mit 14 g (48.4 mmol) RED-AL® in 80 mL abs. Toluen und einer Lösung aus 1.5 g (6.1 mmol) Nitropropen **258** in 60 mL abs. Toluen. Das isolierte Öl (1.30 g) wird an 130 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 1.08 g (4.93 mmol) schwach gelbes Öl (82 % d. Th.)

$C_{13}H_{17}NO_2$ (M_r = 219.28) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

31 mg (0,14 mmol) der freien Base werden in EtOH gelöst, durch Zugabe von *i*-PrOH·HCl (0.25 mL, $c \approx 5 – 6\ mol \cdot L^{-1}$) als Hydrochlorid kristallisiert und aus *ca*. 1.0 – 1.5 mL EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 30 mg (0.12 mmol) farblose Kristalle (84 % d. Th.)

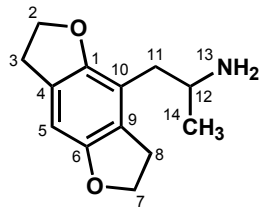
DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.30)

GC: t_R = 15.4 min

Fp: 269 – 270 °C

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	61.13	6.94	5.37
ber.	61.05	7.09	5.48



$C_{13}H_{17}NO_2$·HCl (M_r = 255.74)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	8.19 (s*, br)	6.56 (s)	4.47 (t)	3.40 (m)	3.10 (m)	2.86 (dd)	2.63 (dd)	1.12 (d)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	–	–	^3J = 8.63	–	–	^2J = 13.2 ^3J = 5.08	^2J = 13.2 ^3J = 9.66	^3J = 6.51
$\mathbf{H}^m$	H^{13} (3H, N$\mathbf{H}_3^+$)	H^5 (1H)	$H^{2/7}$ (4H)	H^{12} (1H)	$H^{3/8}$ (4H)	H^{11} (1H)	$H^{11'}$ (1H)	H^{14} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	153.5	152.0	125.8, 125.7	114.9	104.4	71.0, 70.9	46.3	32.7	29.9, 28.6	17.7
$\mathbf{C}^m$	C^1	C^6	C^4, C^9	C^{10}	C^5	C^2, C^7	C^{12}	C^{11}	C^3, C^8	C^{14}

EI-MS $_{70\ eV}$ 200 °C

m/z	219 [$M^{+\bullet}$]	176	147	131	115	91	77	65	53	44	36
rel. Int. [%]	5	36	2	1	2	4	3	2	4	100	8

(±)-1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminobutan (262)

Die Synthese erfolgt nach **Methode 9** (Abschn. 5.4.2, S. 238) mit 10 g (35.0 mmol) RED-AL® in 50 mL abs. Toluen und einer Lösung aus 0.92 g (3.52 mmol) Nitrobuten **259** in 50 mL abs. Toluen. Das erhaltene gelbe Öl (0.86 g) wird in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und an 95 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 0.73 g (3.13 mmol) schwach gelbes Öl (89 % d. Th.)

$C_{14}H_{19}NO_2$ (M_r = 233.31) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

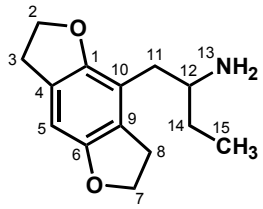
Eine kleine Menge der freien Base (30 mg, 0.13 mmol) wird in wenig abs. EtOH gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 0.25 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) versetzt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der verbleibende farblose Feststoff aus *ca*. 1 mL abs. EtOH unter Zugabe von wenig abs. Et_2O umkristallisiert.

Ausbeute: 27 mg (0.10 mmol) farblose Kristalle (77 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.20)

GC: t_R = 17.3 min

Fp: 256 °C (Zers.)



$C_{14}H_{19}NO_2$·HCl (M_r = 269.77)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	62.18	7.42	5.02
ber.	62.33	7.47	5.19

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	8.08 (s*, br)	6.56 (s)	4.47 (t)	3.24 (m)	3.08 (m)	2.78 (dd)	2.71 (dd)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 8.61	–	–	^2J = 13.6 ^3J = 6.00	^2J = 13.6 ^3J = 8.57
H^m	H^{13} (3H, NH_3^+)	H^5 (1H)	$H^{2/7}$ (4H)	H^{12} (1H)	$H^{3/8}$ (4H)	H^{11} (1H)	$H^{11'}$ (1H)

δ [ppm]	1.52 (quint)	0.91 (t)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 7.15	^3J = 7.48
H^m	H^{14} (2H)	H^{15} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	153.6	152.1	125.8, 125.7	114.8	104.4	71.0, 70.9	51.5	30.9	29.9, 28.6	24.7	9.5
^{n}***J*** [Hz]	C^1	C^6	C^4, C^9	C^{10}	C^5	C^2, C^7	C^{12}	C^{11}	C^3, C^8	C^{14}	C^{15}

EI-MS $_{70\ eV}$ 140 °C

m/z	233 [$M^{+\bullet}$]	176	147	131	115	91	77	65	58	53	36
rel. Int. [%]	4	27	2	1	2	4	2	2	100	3	7

5.5.5 Einführen der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe in 260, 261 und 262

N-Trifluoracetyl-1-(2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminoethan (263)

Die Synthese analog **Methode 13** (Abschn. 5.4.4, S. 243) erfolgt mit 0.48 g (2.34 mmol) des prim. Amins **260** und 2.46 g (1.65 mL, 11.7 mmol) TFAA in 50 mL abs. Toluen. Der isolierte gelbe Feststoff (0.70 g) wird an 65 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + PE + Toluen = 6 + 4 + 1).

Ausbeute: 0.53 g (1.76 mmol) farbloser Feststoff (76 % d. Th.)

Methode 19

2.16 g (10.5 mmol) **260** und 6.38 g (9.0 mL, 65.0 mmol) NEt_3 werden in 100 mL abs. CH_2Cl_2 unter N_2-Atm. auf −10 °C gekühlt (Eis/NaCl-Mischung) und tropfenweise mit 6.70 g (4.5 mL, 31.9 mmol) TFAA versetzt (Zutropfzeit: 45 min). Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktion nach 1 h durch Zugabe von 100 mL Wasser beendet. Die CH_2Cl_2-Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 (3× 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 30 mL HCl (c = 1 mol · L^{-1}, 2×), Wasser (2×) und ges. NaCl-Lsg. (2×) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der erhaltene gelbe Feststoff (3.35 g) an 310 g Kieselgel flashchromatographiert (LM: *n*-Hexan + EE = 7 + 2).

Ausbeute: 2.94 g (9.76 mmol) farbloser Feststoff (93 % d. Th.)

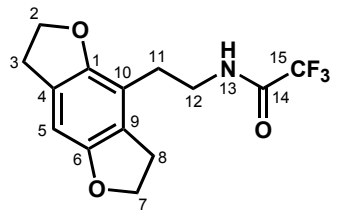
DC: PE + EE + Toluen = 5 + 1 + 0.3 (R_F = 0.25)

GC: t_R = 10.6 min

Fp: 135 – 136 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	55.89	4.65	4.72
ber.	55.82	4.68	4.65



$C_{14}H_{14}F_3NO_3$ (M_r = 301.26)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.56 (s*, br)	6.56 (s)	4.56 (t), 4.54 (t)	3.55 („q “)	3.17 (t), 3.09 (t)	2.81 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 8.60	^3J = 6.61 ^3J = 5.50	^3J = 8.58	^3J = 6.33
H^m	H^{13} (1H, N**H**)	H^5 (1H)	H^2, H^7 (4H)	H^{12} (2H)	H^3, H^8 (4H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	157.4 (q)	154.6	151.9	125.8, 125.3	116.7	116.0 (q)	104.7
^{n}***J*** [Hz]	$^2J_{C\text{-}F}$ = 36.75	–	–	–	–	$^1J_{C\text{-}F}$ = 287.8	–
C^m	C^{14}	C^6	C^1	C^4, C^9	C^{10}	C^{15}	C^5

δ [ppm]	71.5, 71.4	40.3	30.5, 28.7	26.7
C^m	C^2, C^7	C^{12}	C^3, C^8	C^{11}

EI-MS 70 eV, 80 °C

m/z	301 [$M^{+\bullet}$]	188	175	161	147	131	119	91	69	53
rel. Int. [%]	100	72	80	19	20	5	9	17	8	11

(±)-*N*-Trifluoracetyl-1-(2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminopropan (264)

Die Synthese analog **Methode 13** (Abschn. 5.4.4, S. 243) erfolgt mit 1.06 g (4.80 mmol) des prim. Amins **261** und 5.0 g (3.36 mL, 23.8 mmol) TFAA in 100 mL abs.Toluen. Der erhaltene farblose Rückstand (1.48 g) wird an 150 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + EE + Toluen = 7 + 1 + 0.5). Die vorgereinigten Hauptfraktionen (1.40 g) werden nochmals an 60 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: PE + CH_2Cl_2 + Toluen = 4 + 4 + 1).

Ausbeute: 1.20 g (3.81 mmol) farbloser Feststoff (79 % d. Th.)

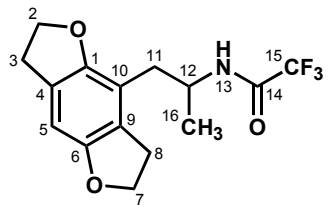
Die Synthese analog **Methode 19** (Abschn. 5.5.5, S. 272) erfolgt mit 0.57 g (2.60 mmol) **261**, 0.80 g (1.10 mL, 7.91 mmol) NEt_3 und 1.64 g (1.10 mL, 7.81 mmol) TFAA in 50 mL abs. CH_2Cl_2. Der erhaltene gelbe Feststoff (1.03 g) wird an 110 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: *n*-Hexan + EE = 8 + 2).

Ausbeute: 0.79 g (2.51 mmol) farbloser Feststoff (96 % d. Th.)

DC: *n*-Hexan + EE = 4 + 1 (R_F = 0.20)

GC: t_R = 7.51 min

Fp: 150 °C



$C_{15}H_{16}F_3NO_3$ (M_r = 315.29)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	57.09	4.98	4.37
ber.	57.14	5.12	4.44

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.69 (s*, br)	6.56 (s)	4.52 (t), 4.58 (t)	4.14 (sept)	3.17 (t), 3.09 (t)	2.75 (d)	1.27 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 8.50	^3J = 6.49	^3J = 8.57	^3J = 6.32	^3J = 6.48
H^m	H^{13} (1H, N**H**)	H^5 (1H)	H^2 (2H), H^7 (2H)	H^{12} (1H)	H^3, H^8 (4H)	H^{11} (2H)	H^{16} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	156.8 (q)	154.6	151.7	125.8, 125.6	115.8	115.9 (q)	104.8
^{n}***J*** [Hz]	$^2J_{C\text{-}F}$ = 36.51	–	–	–	–	$^1J_{C\text{-}F}$ = 287.8	–
C^m	C^{14}	C^6	C^1	C^4, C^9	C^{10}	C^{15}	C^5

δ [ppm]	71.5, 71.4	47.9	33.6	30.5, 29.0	19.8
C^m	C^2, C^7	C^{12}	C^{11}	C^3, C^8	C^{16}

EI-MS 70 eV, 35 °C

m/z	315 [$M^{+\bullet}$]	202	175	147	131	119	91	69	53	43	39
rel. Int. [%]	71	49	100	15	3	6	11	7	7	4	4

IR, KBr

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	3425	3297	3104	2976	2930	1701	1626	1559	1482	1451	1436
	m, br, **OH**	m, **NH**	w, **NH**	m	w	s, **C=O**	w	m	m	m	m

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	1373	1329	1315	1227	1207	1183	1156	985	960	889	847	725
	w	w	w	m	m	s, **OCH_2-**	m	m	m	w	w	m

(±)-*N*-Trifluoracetyl-1-(2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminobutan (265)

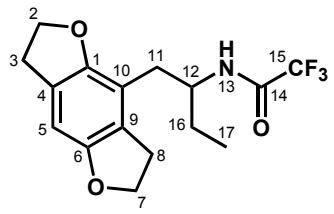
Die Synthese erfolgt analog **Methode 13** (Abschn. 5.4.4, S. 243) mit 0.70 g (3.0 mmol) des prim. Amins **262** und 3.15 g (4.3 mL, 15 mmol) TFAA in 100 mL abs.Toluen. Der erhaltene farblose Feststoff (0.97 g) wird an 95 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + CH_2Cl_2 + Toluen = 4 + 4 + 1).

Ausbeute: 0.78 g (2.37 mmol) farbloser Feststoff (79 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + Toluen = 9 + 1 (R_F = 0.15)

GC: t_R = 7.55 min

Fp: 163 – 165 °C



$C_{16}H_{18}F_3NO_3$ (M_r = 329.31)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	58.42	5.49	4.19
ber.	58.35	5.51	4.25

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.29 (s*, br)	6.54 (s)	4.55 (t), 4.52 (t)	3.99 (m)	3.15 (t), 3.09 (t)	2.68 – 2.79 (m)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 8.58 ^3J = 8.67	–	^3J = 8.64 ^3J = 8.56	–
H^m	H^{13} (1H, N**H**)	H^5 (1H)	H^2 (2H), H^7 (2H)	H^{12} (1H)	H^3 (2H), H^8 (2H)	H^{11} (2H)

δ [ppm]	1.64 (quint)	0.98 (t)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 7.15	^3J = 7.45
H^m	H^{16} (2H)	H^{17} (1H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	157.0 (q)	154.6	151.9	125.6, 125.5	115.9	116.0 (q)	104.7	71.5, 71.3
^{n}***J*** [Hz]	$^2J_{C\text{-}F}$ = 36.25	–	–	–	–	$^1J_{C\text{-}F}$ = 288.6	–	–
C^m	C^{14}	C^6	C^1	C^4, C^9	C^{10}	C^{15}	C^5	C^2, C^7

δ [ppm]	53.0	31.5	30.5, 28.8	27.4	10.1
C^m	C^{12}	C^{11}	C^3, C^8	C^{16}	C^{17}

EI-MS 70 eV, 60 °C

m/z	329 [M$^{+\bullet}$]	216	175	147	119	91	69	53	41	39
rel. Int. [%]	74	54	100	13	5	10	6	6	21	4

IR, KBr

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	3426	3298	3103	2972	2928	2876	1699	1625	1557	1483	1452
	m, br, **OH**	s, **NH**	w, **NH**	m	m	w	s, **C=O**	w	m	m	s

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	1368	1337	1314	1212	1181	1013	978	956	866	851	722
	w	w	w	s, **OCH$_2$-**	s, **OCH$_2$-**	m	m	m	w	w	m

5.5.6 Bromierung der *N*-Tfac-geschützten Amine 263, 264 und 265

_N_-Trifluoracetyl-1-(8-brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminoethan (266)

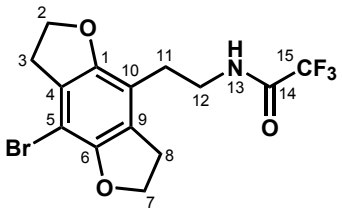
Die Synthese erfolgt analog **Methode 14** (Abschn. 5.4.5, S. 244) mit 0.52 g (1.73 mmol) Tfac-geschütztem Amin **263** in 30 mL Eisessig und einer Lösung aus 0.30 g (96 µL, 1.88 mmol) Br_2 in 10 mL Eisessig. Die Zutropfzeit der Br_2-Lösung beträgt 45 min. Nach insgesamt 3 h (GC: 94 % Umsatz) wird die Reaktion durch Zugabe von 25 mL Wasser beendet und ein farbloser Feststoff (0.50 g) isoliert. Dieser wird in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und an 55 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + PE + Toluen = 6 + 3 + 0.5).

Ausbeute: 460 mg (1.21 mmol) farblose Kristalle (70 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + PE + Toluen = 6 + 3 + 0.5 (R_F = 0.15)

GC: t_R = 24.9 min

Fp: 135 – 136 °C



CHN:

[%]	C	H	N
gef.	44.01	3.40	3.59
ber.	44.23	3.45	3.68

$C_{14}H_{13}BrF_3NO_3$ (M_r = 380.16)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.21 (s*, br)	4.65 (t), 4.59 (t)	3.54 („q “)	3.19 (t)	2.77 (t)
^nJ [Hz]	–	^3J = 8.61	^3J = 6.42 ^3J = 5.62	^3J = 8.60	^3J = 6.33
H^m	H^{13} (1H, N**H**)	H^2 (2H), H^7 (2H)	H^{12} (2H)	H$^{3/8}$ (4H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	157.3 (q)	152.1	151.7	126.7, 126.4	115.9 (q)	115.8
^nJ [Hz]	$^2J_{C\text{-}F}$ = 36.68	–	–	–	$^1J_{C\text{-}F}$ = 287.9	–
C^m	C^{14}	C^6	C^1	C^4, C^9	C^{15}	C^{10}

δ [ppm]	98.2	71.8, 71.3	40.0	31.7, 29.8	26.6
C^m	C^5	C^2, C^7	C^{12}	C^3, C^8	C^{11}

EI-MS 70 eV, 100 °C

m/z	381, 379 [M$^{+\bullet}$]	268, 266	255, 253	187	174	131
rel. Int. [%]	86, 94	72, 81	78, 100	24	96	33

IR, KBr

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	3860	3800	3754	3701	3577	3424	3311	3108	2971	2917	1703	1602
	w	w	w	w	w	m, br, **OH**	m, **NH**	w, **NH**	m	m	s, **C=O**	w

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	1560	1430	1474	1356	1309	1214	1180	1079	1037	989	844	703
	m	m	m	w	m	s, **OCH_2-**	s, **OCH_2-**	w	w	m	m	m

(±)-*N*-Trifluoracetyl-1-(8-brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminopropan (267)

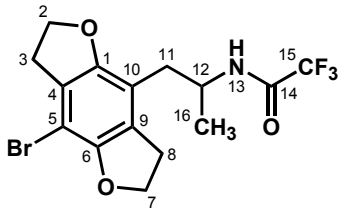
Die Synthese erfolgt analog **Methode 14** (Abschn. 5.4.5, S. 244) mit 0.79 g (2.51 mmol) Tfac-geschütztem Amin **264** in 45 mL Eisessig und einer Lösung aus 0.48 g (154 µL, 3.01 mmol) Br_2 in 5 mL Eisessig. Die Zutropfzeit der Br_2-Lösung beträgt 30 min. Nach insgesamt 3 h (GC: 97 % Umsatz) wird die Reaktion durch Zugabe von 30 mL Wasser beendet und ein farbloser, dc-reiner Feststoff isoliert. Das Rohprodukt (0.82 g) wird aus EE/PE umkristallisiert.

Ausbeute: 780 mg (1.98 mmol) farblose Kristalle (79 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + PE = 7 + 3 (R_F = 0.15)

GC: t_R = 17.5 min

Fp: 192 °C (EE/PE)



$C_{15}H_{15}BrF_3NO_3$ (M_r = 394.18)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	45.59	3.96	3.68
ber.	45.70	3.84	3.55

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.45 (s*, br)	4.65 (s)	4.59 (t)	4.13 (sept)	3.20 (t)	2.71 (m)	1.26 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 8.62	^3J = 8.60	^3J = 6.47	^3J = 8.62	–	^3J = 6.49
H^m	H^{13} (1H, N**H**)	H^2 (2H)	H^7 (2H)	H^{12} (1H)	H$^{3/8}$ (4H)	H^{11} (2H)	H^{16} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	156.7 (q)	151.9	151.7	126.8, 126.5	115.0	115.9 (q)	98.3
^{n}***J*** [Hz]	$^2J_{C\text{-}F}$ = 36.40	–	–	–	–	$^1J_{C\text{-}F}$ = 288.3	-
C^m	C^{14}	C^6	C^1	C^4, C^9	C^{10}	C^{15}	C^5

δ [ppm]	71.8	71.2	47.6	33.5	31.7	30.1	19.9
C^m	C^2	C^7	C^{12}	C^{11}	C^3	C^8	C^{16}

EI-MS 70 eV, 120 °C

m/z	395, 393 [M$^{+\bullet}$]	282, 280	255, 253	174	145	140
rel. Int. [%]	60, 60.5	38, 44	97, 100	54	13	14

IR, KBr

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	3423	3295	3107	2979	2923	1699	1637	1560	1482	1423	1372
	m, br, **OH**	m, **NH**	w, **NH**	w	w	s, **C=O**	w	m	m	m	m

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	1328	1311	1228	1208	1184	1108	991	969	890	843	726
	w	w	m	s, **OCH_2-**	s, **OCH_2-**	w	m	m	w	w	m

(±)-*N*-Trifluoracetyl-1-(8-brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminobutan (268)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 14** (Abschn. 5.4.5, S. 244) mit 0.66 g (2.0 mmol) Tfac-geschütztem Amin **265** in 70 mL Eisessig und einer Lösung aus 0.38 g (123 µL, 2.4 mmol) Br_2 in 5 mL Eisessig. Die Zutropfzeit der Br_2-Lösung beträgt 1 h. Nach insgesamt 2 h (GC: 96 % Umsatz) wird die Reaktion durch Zugabe von 50 mL Wasser beendet und ein farbloser, dc-reiner Feststoff (GC: > 98 %) isoliert. Es erfolgte keine weitere Reinigung.

Ausbeute: 660 mg (1.62 mmol) farblose Kristalle (81 % d. Th.)

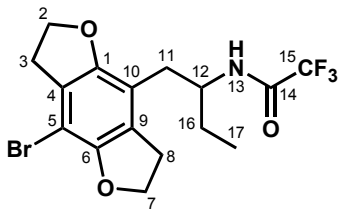
DC: CH_2Cl_2 (R_F = 0.15)

GC: t_R = 17.2 min

Fp: 223 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	46.56	4.02	3.12
ber.	47.08	4.20	3.43



$C_{16}H_{17}BrF_3NO_3$ (M_r = 408.21)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.07 (s*, br)	4.65 (s) 4.58 (dt)	3.99 (sext)	3.19 („q")	2.70 (m)	1.63 (m)	0.97 (t)
^{n}**J** [Hz]	–	^3J = 8.64 ^3J = 8.73	^3J = 6.86	^3J = 8.30	–	–	^3J = 7.46
H^m	H^{13} (1H, N**H**)	H^2 (2H), H^7 (2H)	H^{12} (1H)	$H^{3/8}$ (4H)	H^{11} (2H)	H^{16} (2H)	H^{17} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	157.0 (q)	152.13	151.7	126.6, 126.4	116.0 (q)	115.2
^{n}**J** [Hz]	$^2J_{C\text{-}F}$ = 36.56	–	–	–	$^1J_{C\text{-}F}$ = 288.4	–
C^m	C^{14}	C^6	C^1	C^4, C^9	C^{15}	C^{10}

δ [ppm]	98.1	71.8	71.1	52.7	31.7	31.5	30.0	27.4	10.1
C^m	C^5	C^2	C^7	C^{12}	C^3	C^{11}	C^8	C^{16}	C^{17}

EI-MS 70 eV, 120 °C

m/z	409, 407 [$M^{+\bullet}$]	296, 294	255, 253	174	154
rel. Int. [%]	67, 69	49, 50	95, 100	41	15

IR, KBr

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	3414	3298	3110	2971	2930	2863	1703	1638	1618	1558	1480
	m, br, **OH**	s, **NH**	w, **NH**	m	m	w	s, **C=O**	w	w	m	m

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	1422	1337	1309	1209	1182	1164	998	982	964	844	724
	s	w	w	s, **OCH_2-**	s, **OCH_2-**	s	m	m	w	w	m

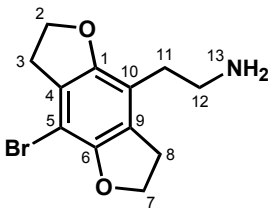
5.5.7 Abspalten der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe

1-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminoethan (250)

Die Spaltung der Tfac-Schutzgruppe erfolgt analog **Methode 15** (Abschn.5.4.8, S. 246) mit 50.5 mg (132 μmol) **266**, 125 mg (0.90 mmol) K_2CO_3, 14.0 mL MeOH und 2.0 mL Wasser. Nach 20 h Reaktionszeit wird mittels DC ein nebenreaktionfreier, quantitativer Reaktionsumsatz detektiert und nach Aufarbeitung ein farbloses, dc-reines Öl isoliert.

Ausbeute: 35.1 mg (123.5 μmol) farbloses Öl (94 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.22)



$C_{12}H_{14}BrNO_2$ (M_r = 284.15)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	50.84	5.17	4.81
ber.	50.72	4.97	4.93

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	4.61 (t), 4.58 (t)	3.18 (m)	2.87 (t)	2.65 (t)	1.55 (s*, br)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 8.60	–	^3J = 6.73	^3J = 6.70	–
H^m	H^2 (2H), H^7 (2H)	H^3 (2H), H^8 (2H)	H^{12} (2H)	H^{11} (2H)	H^{13} (2H, N**H**$_2$)

EI-MS $_{70\ eV}$ 120 °C

m/z	285, 283 [$M^{+\bullet}$]	256, 254	174	131	117, 115	30
rel.Int. [%]	6.0, 6.9	22, 23	5.0	3.0	5.9, 7.5	100

(±)-1-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminopropan (249)

Die Spaltung der Tfac-Schutzgruppe erfolgt analog **Methode 15** (Abschn.5.4.8, S. 246) mit 370 mg (0.94 mmol) **267**, 7.80 g (56.4 mmol) K_2CO_3, 110 mL MeOH und 50 mL Wasser. Nach 24 h Reaktionszeit wird mittels DC ein nebenreaktionsfreier, quantitativer Reaktionsumsatz detektiert und nach Aufarbeitung ein farbloser, kristalliner und dc-reiner Feststoff isoliert.

Ausbeute: 260 mg (0.87 mmol) farblose Kristalle (94 % d. Th.)

$C_{13}H_{16}BrNO_2$ (M_r = 298.18) freie Base (Racemat)

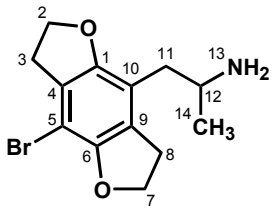
Kristallisation als Hydrochlorid:

Eine kleine Menge der freien Base (24.0 mg, 80.5 μmol) wird in wenig abs. MeOH gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 0.10 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) in 5 mL abs. Et_2O versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 h bei −18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et_2O gewaschen und 12 h im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT) getrocknet.

Ausbeute: 25.9 mg (77.4 μmol) farbloser Feststoff (96 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.30)

Fp: 290 °C (Zers.)



CHN:

[%]	C	H	N
gef.	46.52	5.04	4.01
ber.	46.66	5.12	4.19

$C_{13}H_{16}BrNO_2$·HCl (M_r = 334.64)

^{1}H-NMR 400 MHz, [D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	8.10 (s*, br)	4.57 (t), 4.56 (t)	3.15 – 3.31 (m)	3.11 (t)	2.80 (dd)	2.61 (dd)	1.13 (d)
^nJ [Hz]	–	^3J = 8.79 ^3J = 8.69	–	^3J = 8.66	^2J = 13.4 ^3J = 5.50	^2J = 13.4 ^3J = 9.14	^3J = 6.52
H^m	H^{13} (3H, N**H**$_3^+$)	H^2 (2H), H^7 (2H)	H^{12} (1H)	H$^{3/8}$ (4H)	H^{11} (1H)	H$^{11'}$ (1H)	H^{14} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz, [D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	152.3	150.5	127.4, 126.2	114.3	97.2	71.5, 70.9	46.1	32.4, 29.7	31.1	17.8
C^m	C^1	C^6	C^4, C^9	C^{10}	C^5	C^2, C^7	C^{12}	C^3, C^8	C^{11}	C^{14}

EI-MS 70 eV, 150 °C

m/z	299, 297 [M$^{+\bullet}$]	256, 254	174	145	131	117, 115	91	44
rel.Int. [%]	1.6, 1.7	8.2, 8.5	1.6	1.0	1.1	2.0, 2.2	2.1	100

(±)-1-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminobutan (269)

Methode 20

Eine Lösung aus 0.33 g (0.81 mmol) des Tfac-geschützten Amins **268**, 3.24 g (81.0 mmol) NaOH, 100 mL MeOH und 20 mL Wasser wird unter N_2-Atmosphäre 16 h bei RT gerührt. MeOH wird am Rotationsverdampfer entfernt, die Restlösung mit Wasser verdünnt und mit CH_2Cl_2 (5× 20 mL) extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2-Phasen werden mit Wasser (2× 20 mL) und ges. NaCl-Lsg. (1× 30 mL) gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Entfernen des CH_2Cl_2 wird ein dc-reines, farbloses Öl isoliert.

Ausbeute: 0.21 g (0.67 mmol) farbloses Öl (83 % d. Th.)

$C_{14}H_{18}BrNO_2$ (M_r = 312.21) freie Base (Racemat)

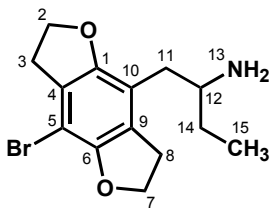
Kristallisation als Hydrochlorid:

Eine kleine Menge der freien Base (21 mg, 67.3 μmol) wird in wenig abs. MeOH gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 0.10 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) in 5 mL abs. Et_2O versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 h bei −18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et_2O gewaschen und 12 h im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT) getrocknet.

Ausbeute: 22 mg (63.1 μmol) farbloser Feststoff (94 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.35)

Fp: 287 °C (Zers.)



CHN:

[%]	C	H	N
gef.	48.28	5.22	3.98
ber.	48.23	5.49	4.02

$C_{14}H_{18}BrNO_2$·HCl (M_r = 348.67)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	8.09 (s*, br)	4.57 (t), 4.56 (t)	3.15 – 3.33 (m)	3.11 (t)	2.74 (dd)	2.69 (dd)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	–	^3J = 8.72 ^3J = 8.66	–	^3J = 8.57	^2J = 13.7 ^3J = 6.50	^2J = 13.7 ^3J = 7.95
H^m	H^{13} (3H, N**H**$_3^+$)	H^2 (2H), H^7 (2H)	H^{12} (1H)	H$^{3/8}$ (4H)	H^{11} (1H)	H$^{11'}$ (1H)

δ [ppm]	1.53 (quint)	0.91 (t)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	^3J = 7.15	^3J = 7.47
H^m	H^{14} (2H)	H^{15} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	152.3	150.6	127.5, 126.2	114.3	97.2	71.5, 70.9	51.4	31.1, 29.7	30.6	24.8	9.6
C^m	C^1	C^6	C^4, C^9	C^{10}	C^5	C^2, C^7	C^{12}	C^3, C^8	C^{11}	C^{14}	C^{15}

EI-MS $_{70\ eV}$
170 °C

m/z	313, 311 [M$^{+\bullet}$]	256, 254	174	131	117, 115	91	58
rel.Int. [%]	1.8, 1.5	6.4, 7.0	1.6	1.1	1.6, 1.8	1.6	100

5.5.8 *N*-Benzyl-1-(tetrahydrobenzodifuranyl)-2-aminoalkan-Derivate 270 – 275

[2-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)ethyl]-(2-hydroxybenzyl)amin (270)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 35.1 mg (123 μmol) des primären Amins **250** und 22.5 mg (180 μmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 11 mL abs. MeOH (spontane Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds). Nach 1.5 h wird mit 38 mg (1.0 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene Öl (50 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und flashchromatographisch an 10 g Kieselgel gereinigt (FM: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 41.0 mg (105 μmol) farbloses Öl (85 % d. Th.)

$C_{19}H_{20}BrNO_3$ (M_r = 390.28) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (41.0 mg, 105 μmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.1 mL *i*-PrOH·HCl in 3.0 mL abs. Et_2O).

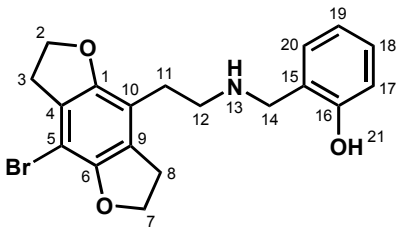
Ausbeute: 33.7 mg (79 μmol) farbloser Feststoff (75 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.30)

Fp: 230 – 233 °C (Zers.)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	53.40	4.95	3.27
ber.	53.48	4.96	3.28



$C_{19}H_{20}BrNO_3$·HCl (M_r = 426.74)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	10.2 (s*)	8.99 (s*, br)	7.37 (dd)	7.24 (dt)	6.96 (d)	6.85 (t)	4.58, 4.55 (2× t)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	–	–	^3J = 7.51 ^4J = 1.23	^3J = 7.74 ^4J = 1.33	^3J = 8.06	^3J = 7.40	^3J = 8.73
H^m	H^{21} (1H, O**H**)	H^{13} (2H, N**H**$_2^+$)	H^{20} (1H)	H^{18} (1H)	H^{17} (1H)	H^{19} (1H)	H^2 (2H), H^7 (2H)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	4.10 (t, br)	3.22 (t)	3.11 (t)	3.03 (m, br)	2.84 (m)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 5.19	^3J = 8.61	^3J = 8.66	–	–
H^m	H^{14} (2H)	H^3 (2H)	H^8 (2H)	H^{12} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	156.0	152.1	150.6	131.6	130.5	127.1, 126.2	119.0	118.0	115.4	114.3	97.1
C^m	C^{16}	C^1	C^6	C^{20}	C^{18}	C^4, C^9	C^{19}	C^{15}	C^{17}	C^{10}	C^5

δ [ppm]	71.5, 70.9	45.1	44.8	31.1	29.3	24.1
C^m	C^2, C^7	C^{14}	C^{12}	C^8	C^3	C^{11}

EI-MS $_{70\ eV}$
170 °C

m/z	391, 389 [M$^{+\bullet}$]	256, 254	174	136	107	91	77
rel.Int. [%]	6.4, 5.1	5.3, 5.7	5.0	74	100	5.0	14

[2-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b′*]difuran-4-yl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (271)

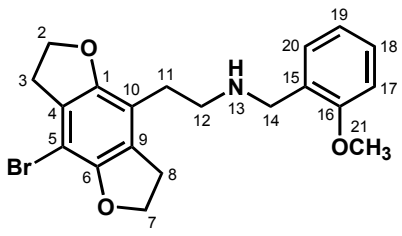
Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 60 mg (0.21 mmol) des primären Amins **250** und 33 mg (0.24 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 10 mL abs. MeOH. Nach 2 h (DC-Kontrolle) wird mit 38 mg (1.0 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene schwach gelbe Öl (90 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und dreimal an 10 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 80 mg (0.20 mmol) farbloses Öl (95 % d. Th.)
$C_{20}H_{22}BrNO_3$ (M_r = 404.30) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:
Die freie Base (80 mg, 0.20 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.5 mL *i*-PrOH·HCl in 5.0 mL abs. Et_2O).

Ausbeute: 79 mg (0.18 mmol) farbloser Feststoff (95 % d. Th.)
DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.35)
Fp: 228 °C
CHN:

[%]	C	H	N
gef.	54.35	5.44	3.01
ber.	54.50	5.26	3.18



$C_{20}H_{22}BrNO_3$·HCl (M_r = 440.76)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	9.10 (s*, br)	7.35 (dd)	7.25 (dt)	6.95 (d)	6.85 (t)	4.60, 4.52 (2× t)	4.10 (t, br)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 7.40 ^4J = 1.20	^3J = 7.70 ^4J = 1.30	^3J = 8.10	^3J = 7.50	^3J = 8.70	^3J = 5.19
H^m	H^{13} (2H, N**H$_2^+$**)	H^{20} (1H)	H^{18} (1H)	H^{17} (1H)	H^{19} (1H)	H^2 (2H), H^7 (2H)	H^{14} (2H)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	3.70 (s)	3.20 (t)	3.10 (t)	3.10 (m, br)	2.85 (m)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 8.60	^3J = 8.70	–	–
H^m	H^{21} (3H)	H^3 (2H)	H^8 (2H)	H^{12} (2H)	H^{11} (2H)

EI-MS $_{70\ eV}$ 140 °C

m/z	405, 403 [$M^{+\bullet}$]	256, 254	174	150	121
rel.Int. [%]	4.9, 4.6	2.7, 2.9	3.9	48	100

(±)-[2-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-1-methylethyl]-(2-hydroxybenzyl)amin (272)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 107 mg (0.36 mmol) des primären Amins **249** und 53 mg (0.43 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 21 mL abs. MeOH. Nach 4 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 1 h bis zum quantitativen Reaktionsumsatz gerührt und mit 83 mg (2.20 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das isolierte schwach gelbe Öl (160 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 16 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 99 + 1).

Ausbeute: 140 mg (0.35 mmol) farbloser Feststoff (97 % d. Th.)

$C_{20}H_{22}BrNO_3$ (M_r = 404.30) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (130 mg, 0.32 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.3 mL *i*-PrOH·HCl in 5.0 mL abs. Et_2O).

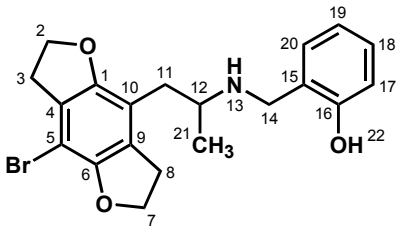
Ausbeute: 131 mg (0.30 mmol) farbloser Feststoff (94 % d. Th.)

DC: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 99 + 1 (R_F = 0.20)

Fp: 228 – 231 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	54.70	5.08	2.94
ber.	54.50	5.26	3.18



$C_{20}H_{22}BrNO_3$·HCl (M_r = 440.76)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	10.3 (s*)	9.25, 9.01 (2× s*, br)	7.47 (dd)	7.24 (dt)	7.00 (d)	6.85 (t)	4.57 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.53 ^4J = 1.28	^3J = 7.70 ^4J = 1.57	^3J = 7.86	^3J = 7.36	^3J = 8.69
H^m	H^{22} (1H, O**H**)	H^{13}, $H^{13'}$ (2H, N**H₂**$^+$)	H^{20} (1H)	H^{18} (1H)	H^{17} (1H)	H^{19} (1H)	H^2 (2H)

δ [ppm]	4.53 (t)	4.19 (t, br)	3.42 (m)	3.16 – 3.33 (m)	3.11 (t)	3.06 (dd)	2.72 (dd)	1.20 (t)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 8.61	^3J = 5.82	–	–	^3J = 8.58	^2J = 13.4 ^3J = 4.20	^2J = 13.1 ^3J = 10.6	^3J = 6.43
H^m	H^7 (2H)	H^{14} (2H)	H^{12} (1H)	H^8, $H^{8'}$ (2H)	H^3 (2H)	H^{11} (1H)	$H^{11'}$ (1H)	H^{21} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	155.9	152.1	150.5	131.4	130.2	127.2, 126.2	118.9	118.2	115.3	114.2	97.1	71.4
C^m	C^{16}	C^1	C^6	C^{20}	C^{18}	C^4, C^9	C^{19}	C^{15}	C^{17}	C^{10}	C^5	C^2

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	70.8	52.2	42.5	31.0	30.7	29.6	15.3
C^{m}	C^{7}	C^{12}	C^{14}	C^{3}	C^{11}	C^{8}	C^{21}

EI-MS $_{70\ eV}$
170 °C

m/z	406, 404 [$M^{+\bullet}$]	256, 254	174	150	107	77	44
rel. Int. [%]	1.1, 1.0	2.5, 2.5	3.5	69	33	11	100

(±)-[2-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-1-methylethyl]-

(2-methoxybenzyl)amin (273)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 107 mg (0.36 mmol) des primären Amins **249** und 60 mg (0.44 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 21 mL abs. MeOH. Nach 4 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 1 h bis zum quantitativen Reaktionsumsatz gerührt und mit 83 mg (2.2 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das isolierte farblose Öl (160 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 16 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 99 + 1).

Ausbeute: 110 mg (0.26 mmol) farbloser Feststoff (72 % d. Th.)

$C_{21}H_{24}BrNO_3$ (M_r = 418.33) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (110 mg, 0.26 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.3 mL *i*-PrOH·HCl in 5.0 mL abs. Et_2O).

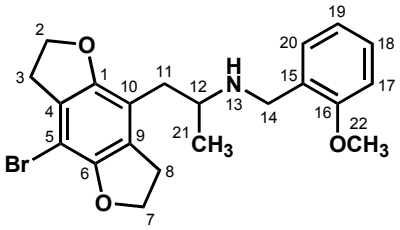
Ausbeute: 105 mg (0.23 mmol) farbloser Feststoff (89 % d. Th.)

DC: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 99 + 1 (R_F = 0.20)

Fp: 199 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	55.62	5.38	3.02
ber.	55.46	5.54	3.08



$C_{21}H_{24}BrNO_3$·HCl (M_r = 454.79)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	10.7 (s*, br)	7.82 (s*, br)	7.41 (d)	7.32 (t)	6.94 (t)	6.83 (d)	4.63 (t)	4.40 („q")
^{n}J [Hz]	–	–	^{3}J = 7.07	^{3}J = 7.74	^{3}J = 7.40	^{3}J = 8.25	^{3}J = 8.61	^{3}J = 8.65
H^{m}	H^{13} (1H, N**H$_2^+$**)	$H^{13'}$ (1H, N**H$_2^+$**)	H^{20} (1H)	H^{18} (1H)	H^{19} (1H)	H^{17} (1H)	H^{2} (2H)	H^{7} (1H)

δ [ppm]	4.22 – 4.29 (m)	4.03 (m, br)	3.72 (s)	3.39 – 3.45 (m)	3.31 (m, br)	3.15 – 3.24 (m)
H^{m}	$H^{7'}$(1H), H^{14} (1H)	$H^{14'}$ (1H)	H^{22} (3H)	H^{8} (1H)	H^{12} (1H)	$H^{8'}$ (1H)

δ [ppm]	3.00 – 3.13 (m)	2.83 (dd)	1.44 (d)
^{n}J [Hz]	–	^{2}J = 13.7 ^{3}J = 7.28	^{3}J = 6.30
H^{m}	H^{3} (2H), H^{11} (1H)	$H^{11'}$ (1H)	H^{21} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	157.7	152.4	151.3	132.0	131.0	127.5, 126.6	121.1	118.6	113.6	109.1	98.4	72.2
C^{m}	C^{16}	C^{1}	C^{6}	C^{20}	C^{18}	C^{4}, C^{9}	C^{19}	C^{15}	C^{10}	C^{17}	C^{5}	C^{2}

δ [ppm]	71.0	55.5	51.7	44.4	32.3	31.5	30.4	15.9
C^{m}	C^{7}	C^{22}	C^{12}	C^{14}	C^{11}	C^{3}	C^{8}	C^{21}

EI-MS $_{70\ eV}$
120 °C

m/z	419, 417 [$M^{+\bullet}$]	283, 281	255, 253	174	164	121	91
rel. Int. [%]	1.3, 1.3	0.3, 0.3	1.2, 1.4	2.1	100	89	25

(±)-[1-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-ylmethyl)propyl]-(2-hydroxybenzyl)amin (274)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 95 mg (0.30 mmol) des primären Amins **269** und 45 mg (0.37 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 22 mL abs. MeOH (spontane Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds). Nach 4 h wird mit 60 mg (1.60 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene Öl (140 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und zweimal an 15 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 100 + 1).

Ausbeute: 102 mg (0.24 mmol) farbloses Öl (81 % d. Th.)

$C_{21}H_{24}BrNO_3$ (M_r = 418.33) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (102 mg, 0.24 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.2 mL *i*-PrOH·HCl in 4.0 mL abs. Et_2O).

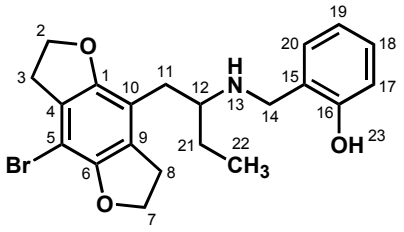
Ausbeute: 107 mg (0.24 mmol) farbloser Feststoff (100 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 100 + 1 (R_F = 0.20)

Fp: 219 – 220 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	55.29	5.48	2.94
ber.	55.46	5.54	3.08



$C_{21}H_{24}BrNO_3$·HCl (M_r = 454.79)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	10.4 (s*)	9.03, 8.93 (2× s*, br)	7.45 (dd)	7.23 (dt)	7.02 (d)	6.84 (t)	4.56 (t)
^{n}J [Hz]	–	–	^{3}J = 7.56 ^{4}J = 1.09	^{3}J = 7.75 ^{4}J = 1.39	^{3}J = 8.16	^{3}J = 7.44	^{3}J = 8.60
H^{m}	H^{23} (1H, O**H**)	H^{13}, $H^{13'}$ (2H, N$\mathbf{H_2^+}$)	H^{20} (1H)	H^{18} (1H)	H^{17} (1H)	H^{19} (1H)	H^{2} (2H)

δ [ppm]	4.51 (m)	4.12 (s)	3.32 (m)	3.20 (m)	3.11 (t)	2.97 (dd)	2.84 (dd)	1.66 (quint)	0.91 (t)
^{n}J [Hz]	–	–	–	–	^{3}J = 8.83	^{2}J = 13.9 ^{3}J = 5.30	^{2}J = 13.9 ^{3}J = 9.30	^{3}J = 6.87	^{3}J = 7.42
H^{m}	H^{7} (2H)	H^{14} (2H)	H^{12} (1H)	H^{8} (2H)	H^{3} (2H)	H^{11} (1H)	$H^{11'}$ (1H)	H^{21} (2H)	H^{22} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$[D_6]$-DMSO

δ [ppm]	156.1	152.2	150.6	131.6	130.3	127.2, 126.3	118.9	118.0	115.4	114.3	97.2	71.4
C^m	C^{16}	C^1	C^6	C^{20}	C^{18}	C^4, C^9	C^{19}	C^{15}	C^{17}	C^{10}	C^5	C^2

δ [ppm]	70.9	56.8	42.8	31.1	29.7	28.4	22.4	9.2
C^m	C^7	C^{12}	C^{14}	C^3	C^8	C^{11}	C^{21}	C^{22}

EI-MS $_{70\ eV}$
140 °C

m/z	419, 417 [$M^{+\bullet}$]	256, 254	174	164	131	107	77	58
rel. Int. [%]	0.9, 1.0	1.1, 1.6	4.1	84	2.4	34	11	100

(±)-[1-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-ylmethyl)propyl]-(2-methoxybenzyl)amin (275)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 95 mg (0.30 mmol) des primären Amins **269** und 50 mg (0.37 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 22 mL abs. MeOH. Nach 4 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 1 h bis zum quantitativen Reaktionsumsatz gerührt und mit 60 mg (1.60 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das isolierte schwach gelbe Öl (140 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und zweimal an 15 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 100 + 2).

Ausbeute: 111 mg (0.26 mmol) farbloser Feststoff (87 % d. Th.)

$C_{22}H_{26}BrNO_3$ (M_r = 432.36) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (111 mg, 0.26 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.3 mL *i*-PrOH·HCl in 5.0 mL abs. Et_2O).

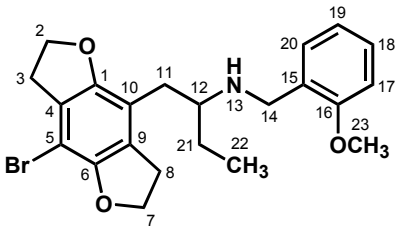
Ausbeute: 101 mg (0.22 mmol) farbloser Feststoff (83 % d. Th.)

DC: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 100 + 2 (R_F = 0.20)

Fp: 197 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	56.15	5.97	2.86
ber.	56.36	5.81	2.99



$C_{22}H_{26}BrNO_3$·HCl (M_r = 468.82)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	10.5 (s*, br)	7.70 (s*, br)	7.36 (dt)	7.32 (d)	6.97 (t)	6.82 (d)	4.64 (m)	4.38 („q")
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.94 ^4J = 1.32	^3J = 7.42	^3J = 7.42	^3J = 8.25	–	^3J = 8.35
H^m	H^{13} (1H, N**H**$_2^+$)	$H^{13'}$ (1H, N**H**$_2^+$)	H^{18} (1H)	H^{20} (1H)	H^{19} (1H)	H^{17} (1H)	H^2 (2H)	H^7 (1H)

δ [ppm]	4.32 (m)	4.16 („q")	4.03 (m, br)	3.67 (s)	3.50 (m)	3.11 – 3.21 (m)	2.98 – 3.09 (m)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 8.81	–	–	–	–	–
H^m	H^{14} (1H)	$H^{7'}$ (1H)	$H^{14'}$ (1H)	H^{23} (3H)	H^{11} (1H)	$H^{11'}$ (1H), H^{12} (1H)	H^8 (2H)

δ [ppm]	2.91 – 2.97 (m)	1.04 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 7.46
H^m	H^3 (2H)	H^{22} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	157.5	152.3	151.4	132.0	131.1	127.5, 126.6	121.1	118.5	113.5	110.32	98.5	72.2
C^m	C^{16}	C^1	C^6	C^{20}	C^{18}	C^4, C^9	C^{19}	C^{15}	C^{10}	C^{17}	C^5	C^2

δ [ppm]	71.0	56.7	55.5	44.9	31.5	30.4	29.8	23.3	10.2
C^m	C^7	C^{12}	C^{23}	C^{14}	C^8	C^{11}	C^3	C^{21}	C^{22}

EI-MS $_{70\ eV}$
140 °C

m/z	433, 431 [$M^{+\bullet}$]	255, 253	178	131	121	91
rel. Int. [%]	0.7, 0.9	2.4, 3.0	92	2.3	100	53

5.6 1-(Benzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate

5.6.1 Aromatisierung der Tfac-geschützten Amine 266 und 267

N-Trifluoracetyl-1-(8-brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminoethan (279)

Methode 21

Das Oxidations-Reagenz 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) wird vor Beginn der Synthese durch Umkristallisieren aus einem großen Volumen abs. CH_2Cl_2 (100 mL / 1 g DDQ) gereinigt und im Hochvakuum getrocknet (10^{-2} Torr, 50 °C, 12 h).

Eine Suspension aus 190 mg (0.5 mmol) Tfac-geschütztem Amin **266** und 341 mg (1.5 mmol) DDQ in 50 mL abs. Toluen wird unter N_2-Atmosphäre auf 110 °C erhitzt. Bei *ca*. 80 °C liegt eine klare, rote Lösung vor. Nach 20 h Reaktionszeit zeigt die DC-Kontrolle nur noch geringe Mengen des Eduktes **266**. Weitere 45 mg (0.2 mmol) DDQ werden zugegeben, die Reaktionslösung 12 h bei 110 °C gerührt (DC: quantitativer Umsatz) und im Anschluß 12 h bei −18 °C gekühlt. Das aus der kalten Lösung ausgefallene Hydrochinon wird zügig abfiltriert und mit wenig kaltem Toluen gewaschen. Toluen wird im Vakuum entfernt, der dunkelbraune Rückstand in CH_2Cl_2 aufgenommen und durch eine Glasfritte mit 5 g Kieselgel filtriert. Das Kieselgelbett wird mit CH_2Cl_2 (4×) gewaschen, die vereinigten CH_2Cl_2-Phasen im Vakuum eingeengt und der zurückbleibende schwach gelbe Feststoff (230 mg) an 23 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + PE = 7 + 3).

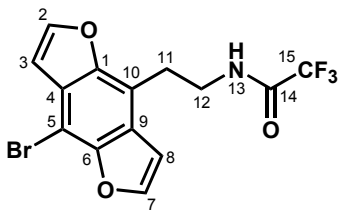
Ausbeute: 177 mg (0.47 mmol) farblose Kristalle (94 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + PE = 7 + 3 (R_F = 0.15)

Fp: 176.5 – 177.5 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	44.65	2.39	3.70
ber.	44.71	2.41	3.72



$C_{14}H_9BrF_3NO_3$ (M_r = 376.13)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	7.73 (d)	7.69 (d)	6.94 (d)	6.92 (d)	6.45 (s*, br)	3.77 („q")	3.38 (t)
^nJ [Hz]	^3J = 2.19	^3J = 2.28	^3J = 2.34	^3J = 2.33	–	^3J = 6.41	^3J = 6.67
H^m	H^2 (1H), H^7 (1H)		H^3 (1H), H^8 (1H)		H^{13} (1H, N**H**)	H^{12} (2H)	H^{11} (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	156.8 (q)	150.1	149.3	146.4, 146.1	126.6, 126.1	115.7 (q)	111.9
^{n}J [Hz]	$^{2}J_{C\text{-}F}$ = 36.83	–	–	–	–	$^{1}J_{C\text{-}F}$ = 288.2	–
C^{m}	C^{14}	C^{6}	C^{1}	C^{2}, C^{7}	C^{4}, C^{9}	C^{15}	C^{10}

δ [ppm]	107.1, 105.6	93.3	39.8	26.6
C^{m}	C^{3}, C^{8}	C^{5}	C^{12}	C^{11}

EI-MS $_{70\ eV}$ 130 °C

m/z	377, 375 [$M^{+\bullet}$]	264, 262	251, 249	183	170	142	126	114	69
rel. Int. [%]	28, 30	94, 100	96, 97	15	17	46	12	30	22

(±)-*N*-Trifluoracetyl-1-(8-brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminopropan (280)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 21** (S. 286) mit 395 mg (1.0 mmol) Tfac-geschütztem Amin **267** und 681 mg (3.0 mmol) DDQ in 50 mL abs. Toluen. Nach 24 h (DC-Kontrolle) bei 110 °C werden nochmals 91 mg (0.4 mmol) DDQ zugegeben und die Reaktionslösung eine weitere Stunde bei gleicher Temperatur gerührt (DC: quantitativer Umsatz). Der nach Aufarbeitung isolierte farblose Feststoff (400 mg) wird an 50 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + PE = 6 + 3).

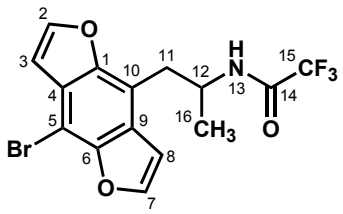
Ausbeute: 370 mg (0.95 mmol) farblose Kristalle (95 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + PE = 6 + 3 (R_F = 0.20)

Fp: 203 – 204 °C

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
gef.	46.31	2.73	3.53
ber.	46.18	2.84	3.59



$C_{15}H_{11}BrF_3NO_3$ (M_r = 390.15)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	7.73 (d)	7.69 (d)	6.99 (d)	6.92 (d)	6.40 (s*, br)	4.46 (sept)	3.35 (d)	1.26 (d)
^{n}J [Hz]	^{3}J = 2.26	^{3}J = 2.23	^{3}J = 2.18	^{3}J = 2.27	–	^{3}J = 6.80	^{3}J = 6.13	^{3}J = 6.68
H^{m}	H^{2} (1H), H^{7} (1H)		H^{3} (1H), H^{8} (1H)		H^{13} (1H, N**H**)	H^{12} (1H)	H^{11} (2H)	H^{16} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	156.7 (q)	150.4	149.3	146.4, 146.0	126.5	115.8 (q)
^{n}J [Hz]	$^{2}J_{C\text{-}F}$ = 36.95	–	–	–	–	$^{1}J_{C\text{-}F}$ = 288.2
C^{m}	C^{14}	C^{6}	C^{1}	C^{2}, C^{7}	C^{4}, C^{9}	C^{15}

δ [ppm]	111.2	107.1, 106.0	93.3	47.2	33.1	19.7
C^{m}	C^{10}	C^{3}, C^{8}	C^{5}	C^{12}	C^{11}	C^{16}

EI-MS $_{70\ eV}$ 110°C

m/z	391, 389 [$M^{+\bullet}$]	278, 276	251, 249	170	142, 140	114	69
rel. Int. [%]	21, 21	55, 52	99, 100	8	26, 27	16	12

5.6.2 Abspalten der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe

1-(8-Brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminoethan (281)

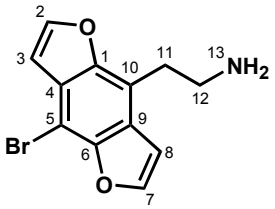
Das Abspalten der Tfac-Schutzgruppe erfolgt analog **Methode 15** (Abschn. 5.4.8, S. 246) mit 170 mg (0.45 mmol) **279**, 442 mg (3.20 mmol) K_2CO_3, 25 mL MeOH und 10 mL Wasser. Nach 20 h Reaktionszeit wird mittels DC ein nebenreaktionsfreier, quantitativer Reaktionsumsatz detektiert und nach Aufarbeitung ein farbloses, dc-reines Öl isoliert.

Ausbeute: 110 mg (0.39 mmol) farbloses Öl (87 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 99 + 1 (R_F = 0.15)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	51.18	3.32	4.87
ber.	51.45	3.60	5.00



$C_{12}H_{10}BrNO_2$ (M_r = 280.12)

Bemerkung:

Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine weitere Reinigung und nähere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet. Ihre Struktur kann jedoch durch die ^{1}H-, ^{13}C-NMR- und EI-MS-Analysedaten der Folgeprodukte **283** und **284** (*vide* Abschn. 5.6.3, S. 289) bestätigt werden.

(±)-1-(8-Brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminopropan (282)

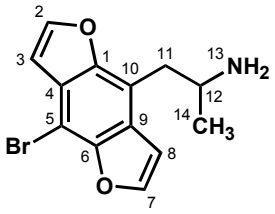
Das Abspalten der Tfac-Schutzgruppe erfolgt analog **Methode 15** (Abschn. 5.4.8, S. 246) mit 0.37 g (0.95 mmol) **280**, 3.80 g (95.0 mmol) NaOH, 110 mL MeOH und 20 mL Wasser. Nach 16 h Reaktionszeit wird mittels DC ein nebenreaktionsfreier, quantitativer Reaktionsumsatz detektiert und nach Aufarbeitung ein farbloser, dc-reiner Feststoff isoliert.

Ausbeute: 0.26 g (0.88 mmol) farbl. Feststoff (93 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 96 + 4 (R_F = 0.15)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	52.86	3.95	4.61
ber.	53.08	4.11	4.76



$C_{13}H_{12}BrNO_2$ (M_r = 294.14)

Bemerkung:

Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine weitere Reinigung und nähere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet. Ihre Struktur kann jedoch durch die ^{1}H-, ^{13}C-NMR- und EI-MS-Analysedaten der Folgeprodukte **285** und **286** (*vide* Abschn. 5.6.3, S. 291) bestätigt werden.

5.6.3 *N*-Benzyl-1-(benzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]-difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate 283 – 286

N-2-Hydroxybenzyl-1-(8-brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminoethan (283)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 55 mg (196 μmol) des primären Amins **281** und 27 mg (220 μmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 10 mL abs. MeOH (spontane Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds). Nach 1.5 h wird mit 31 mg (820 μmol) $NaBH_4$ reduziert. Das erhaltene Öl (60 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 13 g Kieselgel flash-chromatographisch gereinigt (FM: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 65 mg (168 μmol) farbloses Öl (86 % d. Th.)

$C_{19}H_{16}BrNO_3$ (M_r = 386.24) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (65 mg, 168 μmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.15 mL *i*-PrOH·HCl in 3.0 mL abs. Et_2O).

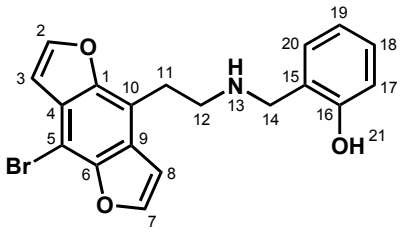
Ausbeute: 61 mg (144 mmol) farbloser Feststoff (86 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.25)

Fp: 219 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	53.84	4.09	3.21
ber.	53.99	4.05	3.31



$C_{19}H_{16}BrNO_3$·HCl (M_r = 422.70)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	10.3 (s*)	9.33 (s*, br)	8.18 (d)	8.16 (d)	7.44 (dd)	7.39 (d)	7.24 (dt)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 2.16	^3J = 2.18	^3J = 7.44 ^4J = 0.82	^3J = 2.29	^3J = 7.74 ^4J = 1.33
H^m	H^{21} (1H, O**H**)	H^{13} (2H, N**H$_2^+$**)	H^2 (1H), H^7 (1H)		H^{20} (1H)	H^3 (1H)	H^{18} (1H)

δ [ppm]	7.04 (d)	6.97 (d)	6.85 (t)	4.16 (t, br)	3.56 (m)	3.23 (m, br)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 2.24	^3J = 8.05	^3J = 7.45	^3J = 4.97	-	-
H^m	H^8 (1H)	H^{17} (1H)	H^{19} (1H)	H^{14} (2H)	H^{11} (2H)	H^{12} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	155.9	149.3	148.4	147.6, 147.2	131.5	130.3	125,9 125.8	119.0	118.0	115.4	111.4
C^m	C^{16}	C^1	C^6	C^2, C^7	C^{20}	C^{18}	C^4, C^9	C^{19}	C^{15}	C^{17}	C^{10}

δ [ppm]	106.5	106.4	91.9	45.6	45.0	23.3
C^m	C^8	C^3	C^5	C^{12}	C^{14}	C^{11}

EI-MS 70 eV
160°C

m/z	387, 385 [M$^{+\bullet}$]	251, 249	184	136	107	77
rel. Int. [%]	4.2, 4.8	3.7, 3.9	2.2	95	100	5.6

N-2-Methoxybenzyl-1-(8-brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b*′]difuran-4-yl)-2-aminoethan (284)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 100 mg (0.36 mmol) des primären Amins **281** und 60 mg (0.44 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 25 mL abs. MeOH. Nach 2.5 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 1 h bis zu einem quantitativen Reaktionsumsatz gerührt und mit 41 mg (1.08 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das isolierte schwach gelbe Öl (160 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und zweimal an 15 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: $CHCl_3$ + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 100 mg (0.25 mmol) farbloses Öl (70 % d. Th.)

$C_{20}H_{18}BrNO_3$ (M_r = 400.27) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (100 mg, 0.25 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.5 mL *i*-PrOH·HCl in 5.0 mL abs. Et_2O).

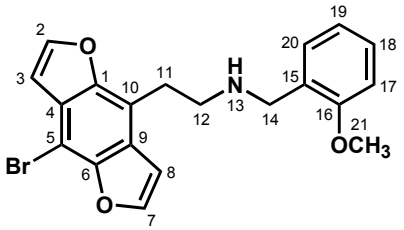
Ausbeute: 104 mg (0.24 mmol) farbloser Feststoff (70 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.15)

Fp: 216 °C (Zers.)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	54.88	4.25	3.08
ber.	55.00	4.39	3.21



$C_{20}H_{18}BrNO_3$·HCl (M_r = 436.73)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	9.85 (s*, br)	7.63 (d)	7.59 (d)	7.44 (dd)	7.27 (d)	7.10 (dt)	6.85 (d)	6.80 (t)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 2.25	^3J = 2.18	^3J = 7.46 ^4J = 1.30	^3J = 2.28	^3J = 7.85 ^4J = 1.41	^3J = 2.15	^3J = 7.44
H^m	H^{13} (2H, NH_2^+)	H^2 (1H), H^7 (1H)		H^{20} (1H)	H^3 (1H)	H^{18} (1H)	H^8 (1H)	H^{19} (1H)

δ [ppm]	6.73 (d)	4.19 (t, br)	3.77 (s)	3.62 (m)	3.23 (m, br)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 8.22	^3J = 5.05	–	–	–
H^m	H^{17} (1H)	H^{14} (2H)	H^{21} (3H)	H^{11} (2H)	H^{12} (2H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	157.8	149.8	149.2	146.2, 146.0	132.0	131.2	126.5, 126.2	120.8	118.3	110.8	110.5
C^m	C^{16}	C^1	C^6	C^2, C^7	C^{20}	C^{18}	C^4, C^9	C^{19}	C^{15}	C^{10}	C^{17}

δ [ppm]	106.8	106.6	93.1	55.5	46.3	45.4	24.0
C^m	C^8	C^3	C^5	C^{21}	C^{14}	C^{12}	C^{11}

EI-MS 70 eV, 150°C

m/z	401, 399 [$M^{+\bullet}$]	251, 249	150	121	91
rel. Int. [%]	0.6, 0.8	5.9, 5.8	54	100	38

(±)-*N*-2-Hydroxybenzyl-1-(8-brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminopropan (285)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 120 mg (0.41 mmol) des primären Amins **282** und 50 mg (0.49 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 11 mL abs. MeOH. Nach 2 h (DC-Kontrolle) wird mit 62 mg (1.64 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das isolierte schwach gelbe Öl (160 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 20 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 143 mg (0.36 mmol) farbloses Öl (88 % d. Th.)

$C_{20}H_{18}BrNO_3$ (M_r = 400.27) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (143 mg, 0.36 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.5 mL *i*-PrOH·HCl in 5.0 mL abs. Et_2O).

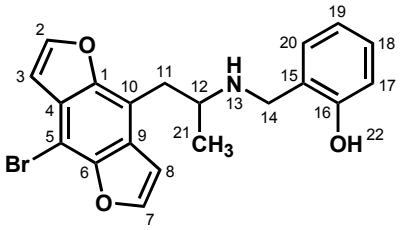
Ausbeute: 144 mg (0.33 mmol) farbloser Feststoff (92 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.18)

Fp: 224 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	54.99	4.43	3.19
ber.	55.00	4.39	3.21



$C_{20}H_{18}BrNO_3$·HCl (M_r = 436.73)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D6]-DMSO

δ [ppm]	10.4 (s*)	9.45, 9.44 (2× s*, br)	8.19 (d)	8.17 (d)	7.56 (d)	7.40 (d)	7.27 (dt)
^{n}**J** [Hz]	–	–	^3J = 2.26	^3J = 2.09	^3J = 7.31	^3J = 2.22	^3J = 7.70 ^4J = 1.22
H^m	H^{22} (1H, O**H**)	H^{13}, H$^{13'}$ (2H, N**H$_2^+$**)	H^2 (1H), H^7 (1H)		H^{20} (1H)	H^3 (1H)	H^{18} (1H)

δ [ppm]	7.04 (d)	7.02 (d)	6.89 (t)	4.25 (m, br)	3.75 (dd)	3.61 (m, br)	3.43 (dd)	1.20 (d)
^{n}**J** [Hz]	^3J = 1.90	^3J = 7.65	^3J = 7.41	–	^2J = 13.0 ^3J = 3.44	–	^2J = 12.8 ^3J = 10.1	^3J = 6.37
H^m	H^8 (1H)	H^{17} (1H)	H^{19} (1H)	H^{14}, H$^{14'}$ (2H)	H^{11} (1H)	H^{12} (1H)	H^{12} (1H)	H^{21} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D6]-DMSO

δ [ppm]	155.9	149.6	148.4	147.8, 147.3	131.5	130.2	126.1, 125.9	119.0	118.3	115.4	111.2
C^m	C^{16}	C^1	C^6	C^2, C^7	C^{20}	C^{18}	C^4, C^9	C^{19}	C^{15}	C^{17}	C^{10}

δ [ppm]	106.6	106.5	92.0	53.0	43.6	30.0	15.2
C^m	C^3	C^8	C^5	C^{12}	C^{14}	C^{11}	C^{21}

EI-MS 70 eV
110°C

m/z	401, 399 [M$^{+\bullet}$]	279, 277	251, 249	150	142	107	77	44
rel. Int. [%]	0.1, 0.1	0.1, 0.1	1.1, 1.0	28	2.1	27	7.2	100

(±)-*N*-2-Methoxybenzyl-1-(8-brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminopropan (286)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 120 mg (0.41 mmol) des primären Amins **282** und 68 mg (0.50 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 11 mL abs. MeOH. Nach 2.5 h (DC-Kontrolle) wird mit 62 mg (1.64 mmol) $NaBH_4$ reduziert. Das isolierte farblose Öl (190 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 20 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 150 mg (0.36 mmol) farbloses Öl (88 % d. Th.)

$C_{21}H_{20}BrNO_3$ (M_r = 414.30) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (150 mg, 0.36 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.5 mL *i*-PrOH·HCl in 5.0 mL abs. Et_2O).

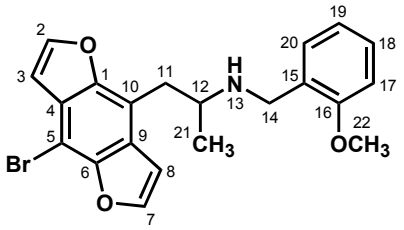
Ausbeute: 153 mg (0.34 mmol) farbloser Feststoff (94 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.15)

Fp: 203 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	55.88	4.67	3.08
ber.	55.96	4.70	3.11



$C_{21}H_{20}BrNO_3$·HCl (M_r = 450.76)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	10.1 (s*, br)	9.35 (s*, br)	7.69 (d)	7.62 (d)	7.53 (dd)	7.31 (d)	7.00 (dt)	6.88 (d)
^nJ [Hz]	–	–	^3J = 2.26	^3J = 2.30	^3J = 7.39 ^4J = 1.26	^3J = 2.28	^3J = 8.27 ^4J = 1.47	^3J = 2.32
H^m	H^{13} (2H, NH_2^+)	$H^{13'}$ (2H, NH_2^+)	H^2 (1H), H^7 (1H)		H^{20} (1H)	H^3 (1H)	H^{18} (1H)	H^8 (1H)

δ [ppm]	6.73 (t)	6.70 (d)	4.23 (m)	4.10 (m)	3.75 (s)	3.69 (dd)	3.47 (m)	3.38 (dd)	1.34 (d)
^nJ [Hz]	^3J = 7.51	^3J = 8.59	-	-	-	^2J = 12.8 ^3J = 3.68	-	^2J = 12.5 ^3J = 10.2	^3J = 6.19
H^m	H^{19} (1H)	H^{17} (1H)	H^{14} (1H)	$H^{14'}$ (1H)	H^{22} (3H)	H^{11} (1H)	H^{12} (1H)	$H^{11'}$ (1H)	H^{21} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	157.7	150.0	149.2	146.3, 146.0	132.1	131.0	126.7, 126.4	120.7	118.5	111.1	110.3
C^m	C^{16}	C^1	C^6	C^2, C^7	C^{20}	C^{18}	C^4, C^9	C^{19}	C^{15}	C^{10}	C^{17}

δ [ppm]	106.9	106.8	93.1	55.4	53.3	43.8	30.9	15.8
C^m	C^3	C^8	C^5	C^{22}	C^{12}	C^{14}	C^{11}	C^{21}

EI-MS 70 eV, 120°C

m/z	415, 413 [$M^{+\bullet}$]	279, 277	251, 249	164	142	121	114	91
rel. Int. [%]	0.1, 0.1	0.3, 0,3	3.4, 3.4	70	4.0	100	3.2	50

5.7 Optisch aktive 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin-Derivate

5.7.1 Enzym-katalysierte kinetische Racematspaltung zur Herstellung des enantiomerenreinen Schlüsselbausteins 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (288)

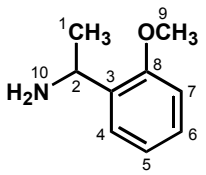
(±)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (288)

Eine Lösung aus 9.00 g (60.0 mmol) 2'-Methoxyacetophenon, 46.3 g (600 mmol) getrocknetem Ammoniumacetat (NH_4OAc) und 2.64 g (42 mmol) Natriumcyanoborhydrid ($NaBH_3CN$) in 200 mL abs. MeOH werden unter N_2-Atmosphäre 24 h bei RT gerührt (DC: quant. Umsatz). Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) auf pH < 2, wobei das Reaktionsprodukt in Form des Hydrochlorid-Salzes (**288**·HCl) ausfällt. MeOH wird am Rotationsverdampfer entfernt, der zurückbleibende Feststoff in Wasser gelöst und durch Extrahieren mit Et_2O (5×) von nichtbasischen Verunreinigungen gereinigt. Die wäßrige, HCl-saure Phase wird mit einer Na_2CO_3-Lsg. auf pH = 10 eingestellt und mit Et_2O (5×) extrahiert. Nach Waschen mit Wasser (2×) und Trocknen über Na_2SO_4 wird im Vakuum eingeengt, und das erhaltene gelbe Öl (8.8 g, 58.2 mmol) an 400 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 96 + 4).

Ausbeute: 7.80 g (51.6 mmol) farbloses Öl (86 % d. Th.)

$C_9H_{13}NO$ (M_r = 151.21) freie Base (Racemat)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 96 + 4 (R_F = 0.20)



^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.33 (dd)	7.21 (dt)	6.94 (dt)	6.86 (dd)	4.35 (q)	3.84 (s)	1.73 (s*)	1.39 (d)
^nJ [Hz]	^3J = 7.50 ^4J = 1.60	^3J = 7.90 ^4J = 1.60	^3J = 7.30 ^4J = 0.60	^3J = 8.00 ^4J = 0.60	^3J = 6.70	–	–	^3J = 6.65
H^m	H^4 (1H)	H^6 (1H)	H^5 (1H)	H^7 (1H)	H^2 (1H)	H^9 (3H)	H^{10} (2H, N**H$_2$**)	H^1 (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	156.8	135.7	127.6	125.7	120.7	110.5	55.2	46.1	23.2
C^m	C^8	C^3	C^4	C^6	C^5	C^7	C^9	C^2	C^1

EI-MS 70 eV, 35°C

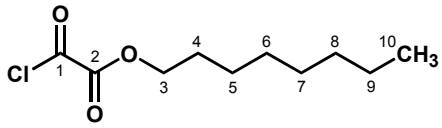
m/z	151 [$M^{+\bullet}$]	136	121	107	91	77	65	44
rel. Int. [%]	2	100	20	9	5	6	4	15

Oxalsäureoctylesterchlorid (290)

In einem ausgeheizten Dreihalskolben (150 °C, 48 h) werden unter N_2-Atmosphäre 26.2 mL (38.1 g, 300 mmol) Oxalylchlorid vorgelegt und bei RT 16.0 mL (13.2 g, 102 mmol) wasserfreier 1-Octanol innerhalb von 2.5 h zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei RT und danach weitere 12 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird überschüssiges Oxalylchlorid im Vakuum entfernt und die verbleibende Flüssigkeit über eine 20 cm Vigreux-Kolonne im Vakuum (5 mbar ≡ 3.75 Torr) fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 14.6 g (66.1 mmol) (66 % d. Th.)
farbloses Flüssigkeit

Sdp: 94 °C (5 mbar)



$C_{10}H_{17}ClO_3$ (M_r = 220.69)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	54.49	7.70	–
ber.	54.43	7.76	–

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	4.35 (t)	1.77 (quint)	1.10 – 1.50 (m)	0.89 (t)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	^3J = 6.65	^3J = 6.80	–	^3J = 6.60
$\mathbf{H}^m$	H^3 (2H)	H^4 (2H)	H^5 – H^9 (10H)	H^{10} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	161.1	155.9	69.1	31.8	29.11, 29.07	28.2	25.6	22.6	14.1
$\mathbf{C}^m$	C^2	C^1	C^3	C^8	C^6, C^7	C^4	C^5	C^9	C^{10}

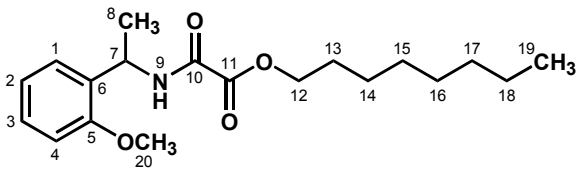
(±)-*N*-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyl]oxalsäureoctylester (291)

Zu einer Lösung aus 3.78 g (25.0 mmol) (±)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**) und 3.04 g (30.0 mmol) wasserfreiem NEt_3 in 50 mL abs. Toluen werden unter N_2-Atmosphäre bei 0 °C *via* Spritze 5.52 g (30.0 mmol) Oxalsäureoctylesterchlorid (**290**) innerhalb von 2 h zugetropft und das Reaktionsgemisch 15 h bei RT gerührt (DC: quant. Umsatz). Nach Zugabe von 75 mL Wasser wird mit einer *i*-PrOH·HCl-Lösung ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) auf pH = 3 eingestellt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit ges. $NaHCO_3$-Lsg., Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das verbleibende gelbe Öl (8.43 g) wird nach Trocknen im Hochvakuum 2× an 260 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + EE = 10 + 1).

Ausbeute: 6.21 g (18.54 mmol) (74 % d. Th.)
farblose, ölige Flüssigkeit

DC: PE + EE = 10 + 1 (R_F = 0.20)

GC: t_R = 11.8 min (> 99 %)



$C_{19}H_{29}NO_4$ (M_r = 335.44)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	7.30 (d)	7.20 (t)	6.95 (t)	6.80 (d)	5.20 (m)	4.40 (t)	3.90 (s)	1.80 (quint)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	^3J = 7.40	^3J = 7.80	^3J = 7.30	^3J = 7.90	–	^3J = 6.60	–	^3J = 6.80
$\mathbf{H}^m$	H^1 (1H)	H^3 (1H)	H^2 (1H)	H^4 (1H)	H^7 (1H)	H^{12} (2H)	H^{20} (3H)	H^{13} (2H)

δ [ppm]	1.10 – 1.60 (m)	0.90 (d)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	–	^3J = 6.60
$\mathbf{H}^m$	H^8 (3H), H^{14} – H^{18} (10H)	H^{19} (3H)

EI-MS $_{70\ eV}$ 80°C

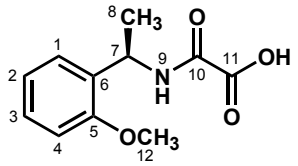
m/z	335 [$M^{+\bullet}$]	222	150	135	120	105	91	77	43
rel. Int. [%]	9	17	18	100	11	24	15	15	35

(*R*)-*N*-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyl]oxalsäure (292)

1.51 g (4.50 mmol) (±)-*N*-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyl]oxalsäureoctylester (**291**) werden in 5 – 10 mL Aceton gelöst und mit 60 mL eines Phosphatpuffers (KH_2PO_4/K_2HPO_4, c = 0.1 mol · L^{-1}, pH = 7) versetzt. Zur resultierenden Emulsion werden 150 mg des immobilisierten Enzyms **Novozym® 435** (Lipase B von *Candida antarctica*, Novo Nordisk Biotechnologie GmbH) zugesetzt und bei RT mit einem Laborschüttler durchmischt. Ist ein Reaktionsumsatz von 35 % erreicht (C = 0.35, GC-Kontrolle, *ca*. 68 h), wird die Reaktionslösung mittels Filtration vom Enzym getrennt, mit 15%iger NaOH auf pH = 10 eingestellt und mit CH_2Cl_2 extrahiert, bis kein Oxalsäureester **291** mehr in der organischen Phase nachweisbar ist (*ca*. 10×, DC-Kontrolle). Die von **291** gereinigte wäßrige Phase (angereichert mit (*R*)-Oxalsäure **292**) wird mit wäßriger HCl (c = 3 mol · L^{-1}) auf pH = 2 eingestellt und mit CH_2Cl_2 extrahiert, bis **(*R*)-292** quantitativ in die organische Phase überführt ist (*ca*. 8×, DC-Kontrolle). Nach Waschen mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. und Trocknen über $MgSO_4$ wird die – das enzymatisch umgesetzte *Produkt* enthaltende – organische Phase am Rotationsverdampfer eingeengt und der zurückbleibende farblose Feststoff im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 340 mg (1.52 mmol) **(*R*)-292**
farbloser Feststoff (67 % d. Th.)

DC: EE + AcOH + Toluen = 90 + 10 + 5
(R_F = 0.15)



$C_{11}H_{13}NO_4$ (M_r = 223.23)

^{1}H-NMR 400 MHz CDCl$_3$	δ [ppm]	7.29 (d)	7.20 (t)	6.94 (t + d)	5.19 (m)	3.91 (s)	1.55 (d)
	^nJ [Hz]	^3J = 7.80	^3J = 7.30	–	–	–	^3J = 6.95
	H^m	H^1 (1H)	H^3 (1H)	H^2, H^4 (2H)	H^7 (1H)	H^{12} (3H)	H^8 (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz CDCl$_3$	δ [ppm]	159.9	157.0	156.2	129.3	128.6	128.1	121.0	111.3	55.5	49.2	20.9
	C^m	C^{11}	C^5	C^{10}	C^1	C^6	C^3	C^2	C^4	C^{12}	C^7	C^8

EI-MS 70 eV 70°C	***m/z***	223 [M$^{+\bullet}$]	208	177	150	135	121	105	91	77
	rel. Int. [%]	88	80	31	57	100	27	56	48	44

Alkalische Hydrolyse von (*R*)-292 zum (*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (288)

80 mg (0.36 mmol) der Oxalsäure **(*R*)-292** gelöst in 6 mL MeOH werden mit 12 mL (36 mmol) wäßriger NaOH (c = 3 mol · L^{-1}) versetzt und bei RT gerührt. Nachdem nach 24 h keine Produktbildung einsetzte (DC-Kontrolle), wurden nochmals 1.44 g (36 mmol) NaOH gelöst in 10 mL Wasser zum Reaktionsgemisch zugegeben. Nach 48 h unter Rückfluß wurde *per* DC ein nahezu quantitativer Umsatz detektiert.

Ausbeute: 28.7 mg (0.19 mmol) farbloses Öl (53 % d. Th.)

Analytik: siehe unter **(±)-(288)** (S. 293)

5.7.2 Diastereoselektive reduktive Aminierung von 2'-Methoxyacetophenon zum enantiomerenreinen (*S*)- *resp.* (*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (288)

5.7.2.1 Synthese der Imine (*S*)- und (*R*)-294: Einführung des chiralen Auxiliars

(*S*)-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyliden]-(1-phenylethyl)amin (294)

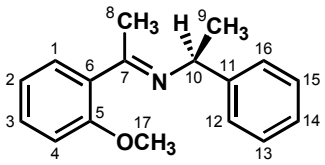
Vorbemerkung:

Alle verwendeten Glasgeräte werden 48 h bei 160 °C getrocknet und vor ihrem Einsatz unter Ar-Atmosphäre auf RT abgekühlt. Zur Reaktionskontrolle wird eine kleine Menge der Reaktionslösung (Imin) mit $NaBH_4$ in abs. MeOH zum Amin reduziert und nach Zugabe von NaOH (c = 3 mol · L^{-1}) gegen Et_2O extrahiert und nachfolgend dünnschichtchromatographisch analysiert.

In einem Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Rückflußkühler werden unter Ar-Atmosphäre 12.02 g (80.0 mmol) 2'-Methoxyacetophenon, 9.70 g (80.0 mmol) (*S*)-(–)-1-Phenylethylamin (*ee* ≥ 99 %) und katalytische Mengen *p*-Toluensulfonsäure (152 mg, 0.80 mmol) in 60 mL abs. Toluen unter Rückfluß erhitzt. Nach einer Reaktionszeit von 48 h sammelt sich ein deutliches Volumen an Reaktionswasser im Wasserabscheider an, und auch die DC-Analyse zeigt einen quantitativen Reaktionsumsatz. Toluen wird am Rotationsverdampfer entfernt, das zurückbleibende gelbe Öl mehrere Stunden bei 50 °C am Ölpumpenvakuum getrocknet und bis zur weiteren Umsetzung unter Ar-Atmosphäre im Gefrierschrank aufbewahrt. Wie aus dem Auftreten doppelter Signalsätze im ^{1}H-NMR-Spektrum hervorgeht, liegt das erhaltene Imin **(*S*)-294** als (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch vor (vgl. auch Abb. 2-71, S. 117). Das Isomerenverhältnis (*E*)/(*Z*) beträgt 1 : 2. Die Synthese des (*R*)-konfigurierten Imins erfolgt analog und liefert die gleichen Ergebnisse.

Ausbeute: 20.20 g (79.7 mmol) gelbes Öl (> 99 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.40)



$C_{17}H_{19}NO$ (M_r = 253.34)

EI-MS $_{70\ eV}$ 35°C

m/z	253 [$M^{+\bullet}$]	238	134	105	77
rel. Int. [%]	22	23	18	100	22

(*E*)-Isomer

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	6.60 – 7.50 (m)	4.79 (q)	3.48 (m, br)	2.17 (s)	1.56 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 6.57	–	–	^3J = 6.54
$\mathbf{H}^m$	H^1 – H^4, H^{12} – H^{16} (9H)	H^{10} (1H)	H^{17} (3H)	H^8 (3H)	H^9 (3H)

(*Z*)-Isomer

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ $CDCl_3$

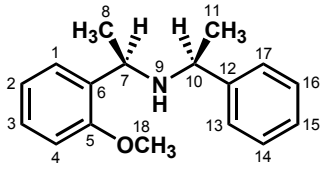
δ [ppm]	6.60 – 7.50 (m)	4.25 (q, br)	3.74 (m, br)	2.27 (s)	1.39 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = n.b.	–	–	^3J = 6.53
$\mathbf{H}^m$	H^1 – H^4, H^{12} – H^{16} (9H)	H^{10} (1H)	H^{17} (3H)	H^8 (3H)	H^9 (3H)

5.7.2.2 Diastereoselektive Reduktion der C=N-Doppelbindung

(1*R*,1'*S*)-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyl]-(1'-phenylethyl)amin (295)

19.5 g (77.0 mmol) des Imins **(*S*)-294** werden unter N_2-Atmosphäre in 100 mL abs. EtOH gelöst und auf −78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 1.4 g (37.0 mmol) $NaBH_4$ auf einmal zugegeben und 15 h bei −78 °C gerührt (→ klare gelbe Lösung). Die Reaktionslösung wird über einen Zeitraum von 52 h auf −25 °C aufgetaut und vorsichtig mit 80 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) versetzt (starke Gasentwicklung!; Bildung des Hydrochlorid-Niederschlags). Das Lösemittel (EtOH, *i*-PrOH) wird am Rotationsverdampfer entfernt, der zurückbleibende farblose Feststoff in Wasser aufgenommen und mit Et_2O (5×) extrahiert. Die wäßrige, HCl-saure Phase wird unter Eiskühlung mit NaOH alkalisiert (pH ≈ 9) und mit CH_2Cl_2 (5×) extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2-Phasen werden mit Wasser (3×) und ges. NaCl-Lsg. (1×) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Nach Trocknen am Ölpumpenvakuum wird das erhaltene orange Öl (18.6 g, 72.8 mmol, 95 % d. Th.) in 10 mL abs. MeOH gelöst, mit 50 mL abs. Et_2O versetzt und durch Zutropfen einer Lösung aus 20 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6$ mol · L^{-1}) in 50 mL abs. Et_2O in das Hydrochlorid-Salz überführt. Der erhaltene farblose Feststoff (20.5 g, 70.3 mmol, 91 % d. Th.) wird aus *ca*. 140 mL abs. EtOH umkristallisiert. Aus der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Analyse des *ungereinigten* Reduktionsgemisches ergibt sich eine Diastereoselektivität der Reduktion der C=N-Doppelbindung von (1*R*,1'*S*)/(1*S*,1'*S*) = 97 : 3 (vgl. Abschn. 2.8.2.4, S. 114) Nach einmaligem Umkristallisieren aus EtOH sind im ^{1}H-NMR-Spektrum *keine* Signale mehr für das Minordiastereomer zu erkennen. Die Synthese des (1*S*,1'*R*)-Enantiomers aus **(*R*)-294** erfolgt analog und liefert gleiche Ergebnisse.

	(1*R*,1'*S*)-295·HCl	**(1*S*,1'*R*)-295**·HCl
Ausbeute:	17.4 g (59.6 mmol) (77 % d.Th.)	16.8 g (57.6 mmol) (75 % d.Th.)
Fp:	253 °C	255 °C
$[\alpha]_D^{20}$:	− 13.9 MeOH (*c* = 2.52)	+ 14.0 MeOH (*c* = 2.54)



$C_{17}H_{21}NO$·HCl (M_r = 291.82)
(1*R*,1'*S*)-295·HCl

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.40)

CHN:

[%]	C	H	N
ber.	69.97	7.60	4.80
(*R*,*S*)-295	69.97	7.63	4.75
(*S*,*R*)-295	70.03	7.67	4.81

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	10.5 (s*, br)	8.60 (s*, br)	7.61 (dd)	7.54 (d)	7.27 – 7.40 (m)	7.23 (dt)	6.92 (dt)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.50	^3J = 6.93	–	^3J = 7.80	^3J = 7.50
			^4J = 1.20			^4J = 1.30	^4J = 0.90
H^m	H^9 (1H, NH_2^+)	$H^{9'}$ (1H, NH_2^+)	H^1 (1H)	$H^{13/17}$ (2H)	H^{14}, H^{15}, H^{16} (3H)	H^3 (1H)	H^2 (1H)

δ [ppm]	6.79 (d)	4.46 (sex)	4.04 (sex)	3.81(s)	1.59 (d), 1.56 (d)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 8.23	^3J = 6.50	^3J = 6.50	–	^3J = 6.95
H^m	H^4 (1H)	H^7 (1H)	H^{10} (1H)	H^{18} (3 H)	H^8 (3H), H^{11} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	156.8	136.7	130.2	129.0, 128.9, 128.7, 128.5	124.4	121.0
C^m	C^5	C^6	C^3	C^1, C^{13}, C^{14}, C^{15}, C^{16}, C^{17}	C^{12}	C^2

δ [ppm]	110.6	57.1	55.1	50.9	19.0	16.9
C^m	C^4	C^{10}	C^{18}	C^7	C^8	C^{11}

EI-MS $_{70\ eV}$
50°C

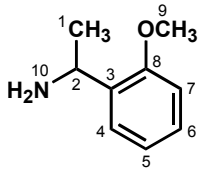
m/z	255 [$M^{+\bullet}$]	240	135	105	77
rel. Int. [%]	3	100	84	77	22

5.7.2.3 Regioselektive *N*-Debenzylierung der Bisbenzylamine 295 zu den enantiomerenreinen 1-(2-Methoxyphenyl)ethylaminen (*R*)- und (*S*)-288

(*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (288)

Eine Lösung aus 2.92 g (10.0 mmol) des Bisbenzylamins **(1*R*,1'*S*)-295**·HCl, 3.15 g (50 mmol) Ammoniumformiat ($HCO_2\ NH_4$) und 0.6 g Pd/C (10 %) in 150 mL abs. MeOH wird unter N_2-Atm. 1 h unter Rückfluß erhitzt (DC: quant. Umsetzung). Die Reaktionslösung wird anschließen filtriert und der Aktivkohle/Pd-Rückstand dreimal mit 25 mL MeOH gewaschen. Die vereinigten MeOH-Fraktionen werden im Vakuum eingeengt, der zurückbleibende farblose Feststoff in Wasser gelöst, mit wäßriger NaOH ($c = 3\ mol \cdot L^{-1}$) alkalisiert und mit CH_2Cl_2 ($4\times$) extrahiert. Nach Waschen der vereinigten CH_2Cl_2-Fraktionen mit Wasser ($2\times$) und ges. NaCl-Lsg. ($1\times$) und Trocknen über $MgSO_4$ wird am Rotationsverdampfer eingeengt. Das verbleibende farblose Öl (dc-rein) wird vorsichtig im Ölpumpenvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt. Die Synthese des (*S*)-Enantiomers ausgehend von **(1*S*,1'*R*)-295**·HCl erfolgt analog.

Ausbeute:	**(*R*)-288**	**(*S*)-288**
(freie Base)	1.37 g (9.10 mmol)	1.36 g (9.00 mmol)
	(91 % d.Th.)	(90 % d.Th.)
$[\alpha]_D^{20}$:	+ 21.3	− 21.2
	MeOH (*c* = 10.3)	MeOH (*c* = 10.2)
DC:	CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 96 + 4 (R_F = 0.20)	



$C_9H_{13}NO$ (M_r = 151.21)

Für analytische Zwecke wurde eine kleine Menge der freien Base **288** in wenig abs. Methanol gelöst, auf das Fünffache des Volumens mit abs. Et_2O aufgefüllt und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6\ mol \cdot L^{-1}$) als Hydrochlorid kristallisiert.

$C_9H_{13}NO$·HCl (M_r = 187.67)

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
ber.	57.6	7.52	7.46
(*R*)-288	57.5	7.41	7.30
(*S*)-288	57.6	7.38	7.38

^{1}H-, ^{13}C-NMR- und EI-MS-Analysedaten siehe **(±)-288** (Abschn. 5.7.1, S. 293)

5.7.3 Synthese der *Mosher*-Amide 293 zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit

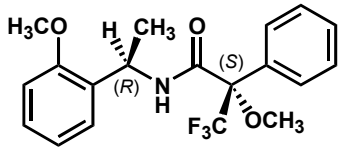
Allgemeine Versuchsdurchführung:

27.2 mg (0.18 mmol) der dc-reinen Amine **(*R*)-** *resp.* **(*S*)-288** in 1 mL abs. CH_2Cl_2 und 10 Tr. abs. NEt_3 werden unter Ar mit 58 mg (2.30 mmol) (*R*)-(−)-MTPA-Cl in 1 mL abs. CH_2Cl_2 versetzt. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei RT gerührt, mit 10 mL CH_2Cl_2 verdünnt, zweimal mit je 10 mL HCl (c = 1 mol · L^{-1}) gewaschen und mit 10 mL $NaHCO_3$-Lsg. (5 %) entsäuert. Nach Trocknen über $MgSO_4$ wird abfiltriert, am Rotationsverdampfer evaporiert und abschließend am Hochvakuum evakuiert. Die erhaltenen gelben Öle werden ohne weitere Bearbeitung NMR-spektroskopisch vermessen.

Ausbeute: 64.1 mg (0.174 mmol) gelbes Öl (97 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + PE = 2 + 1 (R_F = 0.25)

CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 99 + 2 (R_F = 0.70)



$C_{19}H_{20}F_3NO_3$ (M_r = 367.37)

(*R*,*S*)-293

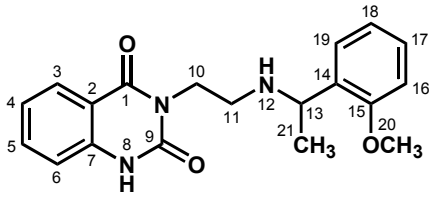
5.7.4 Kupplung des chiralen Schlüsselbausteins 288 mit dem Tricyclus 95 zu den enantiomerenreinen Chinazolindion-Derivaten (*R*)- und (*S*)-298

(*R*)-3-[2-(2-Methoxyphenylethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (298)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 189 mg (1.0 mmol) des Tricyclus **95** und 450 mg (3.0 mmol) (*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**). Das isolierte gelbe Öl (400 mg) wird in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und zweimal an 40 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: EE + MeOH (NH_3) = 98 + 2). Das zurückbleibende farblose Öl wird im Hochvakuum getrocknet und unter Zugabe weniger Tropfen Et_2O in einen farblosen Trockenschaum überführt. Die Synthese des (*S*)-Enantiomers ausgehend von **(*S*)-288**·erfolgt analog.

Ausbeute:	**(*R*)-298**	**(*S*)-298**
(freie Base)	180 mg (0.53 mmol)	260 mg (0.77 mmol)
	(53 % d.Th.)	(77 % d.Th.)
$[\alpha]_D^{20}$:	+ 11.7	− 12.4
	MeOH (c = 1.00)	MeOH (c = 1.00)

DC: EE + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.20)



$C_{19}H_{21}N_3O_3$ (M_r = 339.39)

CHN:

[%]	C	H	N
ber.	67.24	6.24	12.38
(*R*)-298	67.34	6.20	12.23
(*S*)-298	67.25	6.29	12.27

Kristallisation als Oxalat:

Für analytische Zwecke wird ein Teil der freien Aminbase als Oxalat gefällt. Hierzu wird die freie Base (300 mg, 0.88 mmol) in 20 mL abs. MeOH gelöst, unter Rühren tropfenweise mit 1 mL methanolischer Oxalsäurelösung (c = 1.2 mol · L^{-1}) versetzt und durch Zugabe von abs. Et_2O zur Kristallisation gebracht. Das erhaltene Kristallisat wird aus *ca*. 50 mL abs. EtOH umkristallisiert.

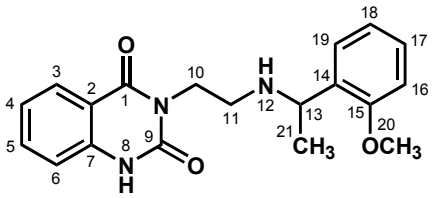
Ausbeute: 260 mg (0.68 mmol) farblose Kristalle (77 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.30)

Fp: 238 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	62.00	5.72	10.81
ber.	62.49	5.77	10.93



$C_{19}H_{21}N_3O_3$·½ $C_2H_2O_4$ (M_r = 384.41)

^{1}H-NMR 400 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	11.5 (s*, br)	7.93 (d)	7.66 (t)	7.38 (d)	7.27 (t)	7.18 – 7.29 (d + t)	7.01 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 7.82	^3J = 7.74	^3J = 7.45	^3J = 7.62	$^3J_{16\text{-}17}$ = 8.13 $^3J_{4\text{-}3/5}$ = 7.98	^3J = 8.19
H^m	H^8 (1H, N**H**)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{19} (1H)	H^{17} (1H)	H^{16} (d, 1H), H^4 (t, 1H)	H^6 (1H)

δ [ppm]]	6.94 (t)	4.39 (q, br)	3.96 – 4.15 (2× td)	3.78 (s)	2.83 (s)	1.33 (d)
^{n}***J*** [Hz]	^3J = 7.27	^3J = 5.67	$^2J_{10\text{-}10'}$ = 13.1 $^3J_{10\text{-}11}$ = 6.45	–	–	^3J = 6.27
H^m	H^{18} (1H)	H^{13} (1H)	H$^{10/10'}$ (2H)	H^{20} (3H)	H^{11} (2H)	H^{21} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz
[D$_6$]-DMSO

δ [ppm]	162.1	156.5	150.3	139.4	134.9	128.7	127.3	126.9	122.4
C^m	C^1	C^{15}	C^9	C^7	C^5	C^{14}	C^3, C^{19}	C^{17}	C^4

δ [ppm]	120.5	115.0	113.8	111.1	55.4	51.0	43.9	38.3	20.3
C^m	C^{18}	C^6	C^2	C^{16}	C^{20}	C^{13}	C^{11}	C^{10}	C^{21}

EI-MS 70 eV
290 °C

m/z	339 [M$^{+\bullet}$]	324	204	164	150	146	135	105	91
rel. Int. [%]	6	19	11	11	26	17	100	10	5

FAB$^+$-MS
Xe, DMSO / *m*-NBA

m/z	340 [M+H]$^+$	206	135	105	91	77	63	51
rel. Int. [%]	83	10	100	14	11	19	10	10

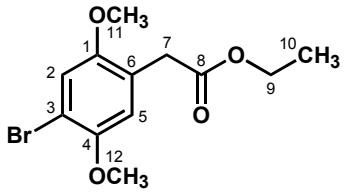
5.7.5 Synthese der optisch aktiven 2,5-Dimethoxyphenylethylamine 304 und 305

5.7.5.1 4-Halogenierte 2,5-Dimethoxyphenylessigsäureethylester 300 und 301

4-Brom-2,5-dimethoxyphenylessigsäureethylester (300)

Zu einer Lösung aus 1.14 g (5.01 mmol) 2,5-Dimethoxyphenylessigsäureethylester in 50 mL Eisessig werden unter N_2-Atmosphäre eine Lösung aus 1.25 g (7.82 mmol) Br_2 in 5 mL Eisessig innerhalb 1 h zugetropft und 2 h bei 15 °C gerührt (GC: Umsatz > 98 %). Die Reaktionslösung wird anschließend tropfenweise mit Wasser versetzt, bis sich ein schimmernder Niederschlag bildet und 12 h im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen (neutral) und zwei Tage im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.43 g (4.72 mmol) (93 % d. Th.)
perlmuttglänzender Feststoff
DC: EE + PE = 6 + 1 (R_F = 0.20)
GC: t_R = 15.8 min (> 99.5 %)
Fp: 78 °C



$C_{12}H_{15}BrO_4$ (M_r = 303.15)

^{1}H-NMR 400 MHz CDCl$_3$								
δ [ppm]	7.06 (s)	6.80 (s)	4.16 (q)	3.84 (s)	3.78 (s)	3.58 (s)	1.25 (t)
^{n}**J** [Hz]	–	–	^3J = 7.10	–	–	–	^3J = 7.10
H^m	H^2 (1H)	H^5 (1H)	H^9 (2H)	H^{12} (3H)	H^{11} (3H)	H^7 (2H)	H^{10} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz CDCl$_3$												
δ [ppm]	171.2	152.0	150.0	123.2	116.2	115.3	110.3	60.8	57.0	56.3	35.8	14.2
C^m	C^8	C^1	C^4	C^6	C^2	C^5	C^3	C^9	C^{12}	C^{11}	C^7	C^{10}

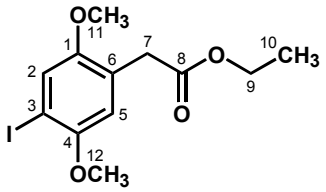
EI-MS 70 eV 70°C								
m/z	304, 302 [M$^{+\bullet}$]	231, 229	201, 199	150	122, 120	105	77
rel. Int. [%]	93, 100	88, 96	27, 27	9	9, 6	16	24

IR KBr											
$\overline{\nu}$ [cm^{-1}]	2985	2964	2932	2839	1729	1500	1216, 1202, 1188	1152	1055	1031	716
	w	w	w	w	s, **C=O**	s	s, **C–O–R**	m	s	s	m

2,5-Dimethoxy-4-iodphenylessigsäureethylester (301)

Die Iodierung erfolgt analog **Methode 12** (S. 242) mit 1.10 g (4.90 mmol) 2,5-Dimethoxyphenylessigsäureethylester, 1.06 g (6.50 mmol) Iodmonochlorid (ICl), 1.70 g (7.80 mmol) Silbertrifluoracetat ($AgCF_3CO_2$) und 60 mL Eisessig. Nach 10 min (GC: 99 % Umsatz) wird die Reaktion durch die Zugabe von 20 mL Wasser beendet. Der nach Aufarbeitung isolierte gelbe Feststoff (1.79 g) wird an 60 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + EE = 6 +1) und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.55 g (4.43 mmol) (90 % d. Th.)
farbloser Feststoff
DC: EE + PE = 6 + 1 (R_F = 0.20)
GC: t_R = 14.5 min (> 98.5 %)
Fp: 75 °C



$C_{12}H_{15}IO_4$ (M_r = 350.15)

^{1}H-NMR 400 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	7.25 (s)	6.72 (s)	4.16 (q)	3.82 (s)	3.77 (s)	3.58 (s)	1.25 (t)
^{n}**J** [Hz]	–	–	^3J = 7.10	–	–	–	^3J = 7.15
H^m	H^2 (1H)	H^5 (1H)	H^9 (2H)	H^{12} (3H)	H^{11} (3H)	H^7 (2H)	H^{10} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz, $CDCl_3$

δ [ppm]	171.2	152.5, 152.3	124.4	121.9	114.0	84.0	60.8	57.1	56.4	36.0	14.2
C^m	C^8	C^1, C^4	C^6	C^2	C^5	C^3	C^9	C^{12}	C^{11}	C^7	C^{10}

EI-MS 70 eV, 70°C

m/z	350 [$M^{+\bullet}$]	277	247	150	135	105	91	77
rel. Int. [%]	100	59	20	7	5	9	8	15

IR, KBr

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	2985	2963	2931	2838	1729	1495	1216, 1201, 1189	1150	1051	1028	712
	w	w	w	w	s, **C=O**	s	s, **C–O–R**	m	s	s	m

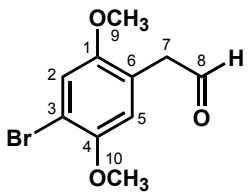
5.7.5.2 DIBAH-Reduktion der Carbonsäureester 300 und 301 zu den Aldehyden 302 und 303

4-Brom-2,5-dimethoxyphenylacetaldehyd (302)

Methode 22

Zu einer Lösung aus 1.14 g (3.76 mmol) des Carbonsäureesters **300** in 40 mL abs. Toluen werden unter N_2-Atmosphäre bei –80 °C 3.0 mL (4.50 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH, Lösung in Toluen, c = 1.5 mol · L^{-1}) *via* Spritze auf einmal zugegeben. Nach 2 h bei –80 °C wird die Reaktion durch Zugabe von 2 – 3 mL *i*-PrOH gequencht (Gasentwicklung) und 10 min gerührt. Nach Entfernen des Kühlbades werden bei RT 4 mL Wasser und 2 Löffel Celite® zugegeben und das Reaktionsgemisch solange gerührt, bis sich ein gallertartiger Niederschlag bildet und die überstehende Lösung aufklart. Die Reaktionslösung wird durch einen Filter dekantiert, der Rückstand zweimal mit Toluen unter Rückfluß gewaschen, die vereinigten Toluen-Fraktionen am Rotationsverdampfer eingeengt und der zurückbleibende farblose Feststoff (0.99 g) an 45 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + EE = 6 + 1).

Ausbeute: 630 mg (2.43 mmol) (65 % d. Th.)
farbloser Feststoff
DC: EE + PE = 6 + 1 (R_F = 0.15)



$C_{10}H_{11}BrO_3$ (M_r = 259.10)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	9.67 (t)	7.10 (s)	6.73 (s)	3.84 (s)	3.79 (s)	3.62 (d)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	^3J = 1.83	–	–	–	–	^3J = 1.84
$\mathbf{H}^m$	H^8 (C**H**O,1H)	H^5 (1H)	H^2, (1H)	H^{10} (3H)	H^9 (3H)	H^7 (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	199.1	152.0	150.2	121.2	116.1	115.4	110.8	57.0	56.2	45.3
$\mathbf{C}^m$	C^8	C^1	C^4	C^6	C^5	C^2	C^3	C^{10}	C^9	C^7

EI-MS $_{70\ eV}$
70°C

m/z	260, 258 [$M^{+\bullet}$]	231, 229	201, 199	150	105	91	77
rel. Int. [%]	50.5, 49.2	100, 99	35, 34	15	31	23	50

IR
KBr

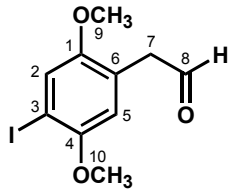
$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	2965	2902	2848	2740	1718	1498	1215, 1189	1154	1053	1030
	w	w	w	w	s, **C=O**	s	s, **C–O–R**	m	s	s

2,5-Dimethoxy-4-iodphenylacetaldehyd (303)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 22** (S. 302) mit 1.46 g (4.17 mmol) **301**, 3.20 mL (4.8 mmol) DIBAH·Toluen-Lösung (c = 1.5 mol · L^{-1}) und 40 mL abs. Toluen. Der isolierte Feststoff (1.28 g) wird an 60 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: PE + EE = 6 + 1).

Ausbeute: 778 mg (2.54 mmol) (61 % d. Th.)
schwach gelber Feststoff

DC: EE + PE = 6 + 1 (R_F = 0.18)



$C_{10}H_{11}IO_3$ (M_r = 306.09)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	9.67 (t)	7.29 (s)	6.64 (s)	3.83 (s)	3.78 (s)	3.63 (d)
$^n\boldsymbol{J}$ [Hz]	^3J = 1.95	–	–	–	–	^3J = 1.95
$\mathbf{H}^m$	H^8 (C**H**O,1H)	H^5 (1H)	H^2, (1H)	H^{10} (3H)	H^9 (3H)	H^7 (2H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	199.1	152.7	152.3	122.3	121.9	114.2	84.5	57.1	56.2	45.5
$\mathbf{C}^m$	C^8	C^1	C^4	C^6	C^5	C^2	C^3	C^{10}	C^9	C^7

EI-MS $_{70\ eV}$
70°C

m/z	306 [$M^{+\bullet}$]	277	247	150	105	91	77
rel. Int. [%]	100	82	25	9	12	11	17

IR
KBr

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}]	2965	2901	2846	2738	1718	1493	1216, 1188	1152	1050	1028
	w	w	w	w	s, **C=O**	s	s, **C–O–R**	m	s	s

5.7.5.3 Kupplung der Aldehyde 302 und 303 mit (*R*)- und (*S*)-288

(*R*)-[2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-[1-(2-methoxyphenyl)ethyl]amin (304)

Methode 23 (stufenweise reduktive Aminierung)

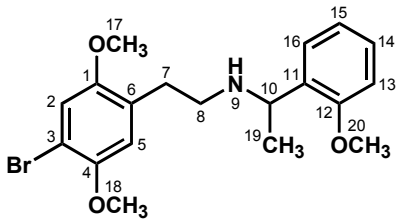
Zu einer Lösung aus 180 mg (1.20 mmol) (*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**) in 10.0 mL abs. MeOH werden unter N_2-Atmosphäre bei RT 260 mg (1.0 mmol) 4-Brom-2,5-dimethoxyphenylacetaldehyd (**302**) gelöst in 3.0 mL abs. MeOH innerhalb von 15 min zugetropft. Nach 2 h Reaktionszeit bei RT (DC: quant. Imin-Bildung) werden 150 mg (4.0 mmol) Natriumborhydrid ($NaBH_4$) zugegeben und die Reaktion nach 30 min (DC-Kontrolle) durch Zugabe von 1.0 mL Wasser beendet. MeOH wird am Rotationsverdampfer entfernt, das verbleibende gelbe Öl mit 5%iger NaOH versetzt und mit CH_2Cl_2 (4×) extrahiert. Nach Waschen der vereinigten CH_2Cl_2-Phasen mit Wasser (2×) und ges. NaCl-Lsg. (1×) und Trocknen über $MgSO_4$ wird das erhaltene leuchtend gelbe Öl (430 mg) an 45 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2). Die Synthese von **(*S*)-304** erfolgt analog ausgehend von **(*S*)-288**.

Ausbeute:	**(*R*)-304**	**(*S*)-304**	**$C_{19}H_{24}BrNO_3$**
(freie Base)	300 mg (0.76 mmol)	310 mg (0.79 mmol)	(M_r = 394.31)
	(76 % d.Th.)	(79 % d.Th.)	

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base wird in wenig abs. Et_2O gelöst und mit *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 – 6$ mol · L^{-1}) in das Hydrochlorid überführt (keine Kristallisation!). Es wird am Rotationsverdampfer eingeengt, im Hochvakuum getrocknet und unter Zugabe geringer Mengen abs. Et_2O mehrmals scharf evakuiert, bis ein Trockenschaum resultiert.

Ausbeute:	**(*R*)-304**·HCl	**(*S*)-304**·HCl
(Hydrochlorid)	310 mg (0.72 mmol)	305 mg (0.71 mmol)
	(95 % d.Th.)	(90 % d.Th.)
$[\alpha]_D^{20}$:	+ 23.9	– 23.3
	MeOH (c = 1.00)	MeOH (c = 1.00)
DC:	CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.15)	



$C_{19}H_{24}BrNO_3$·HCl (M_r = 430.77)

CHN:

[%]	C	H	N
ber.	52.98	5.85	3.25
(*R*)-304	52.91	5.84	3.09
(*S*)-304	52.74	5.76	3.10

^{1}H-NMR 400 MHz
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	10.3 (s*, br)	9.00 (s*, br)	7.49 (dd)	7.33 (dt)	7.02 (t)	6.92 (s)	6.80 – 6.90 (s + d)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.60 ^4J = 1.30	^3J = 7.70 ^4J = 1.40	^3J = 7.50	–	n.b.
H^m	H^9 (1H, N**H**$_2^+$)	$H^{9'}$ (1H, N**H**$_2^+$)	H^{16} (1H)	H^{14} (1H)	H^{15} (1H)	H^2 (1H)	H^5 (s,1H), H^{13} (d,1H)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]]	4.63 (m, br)	3.81 (s)	3.76 (s)	3.55 (s)	3.19 (t)	3.00 (m)	1.84 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–	–	^3J = 7.60	–	^3J = 6.90
H^m	H^{10} (1H)	H^{18} (3H)	H^{17} (3H)	H^{20} (3H)	H^7 (2H)	H^8 (2H)	H^{19} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ [D_6]-DMSO

δ [ppm]	156.8	151.8	150.1	130.4	129.2	125.2	123.7	121.5	115.9	115.3	111.0
C^m	C^{12}	C^1	C^4	C^{14}	C^{16}	C^6	C^{11}	C^{15}	C^2	C^5	C^{13}

δ [ppm]	110.8	57.1	55.8	55.5	54.3	44.4	27.9	18.7
C^m	C^3	C^{18}	C^{20}	C^{17}	C^{10}	C^8	C^7	C^{19}

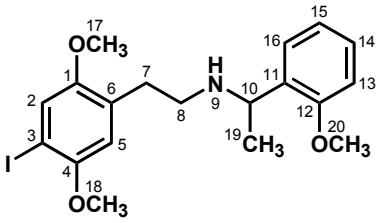
EI-MS $_{70\ eV}$ 140°C

m/z	395, 393 [$M^{+\bullet}$]	380, 378	245, 243	164	135	105	77
rel. Int. [%]	0.3, 0.3	0.4, 0.4	0.6, 0.6	39	100	8	4

(*R*)-[2-(2,5-Dimethoxy-4-iodphenyl)ethyl]-[1-(2-methoxyphenyl)ethyl]amin (305)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 23** (S. 304) mit 310 g (1.0 mmol) 2,5-Dimethoxy-4-iodphenylacetaldehyd (**303**), 180 mg (1.20 mmol) **(*R*)-288** und 150 mg (4.0 mmol) Natriumborhydrid ($NaBH_4$). Das erhaltene leuchtend gelbe Öl (390 mg) wird an 43 g Kieselgel flashchromatographiert.

Ausbeute:	**(*R*)-305**	**(*S*)-305**	**$C_{19}H_{24}INO_3$**
(freie Base)	234 mg (0.53 mmol)	247 mg (0.56 mmol)	(M_r = 441.30)
	(53 % d.Th.)	(56 % d.Th.)	
(Hydrochlorid)	**(*R*)-305**·HCl	**(*S*)-305**·HCl	
	230 mg (0.48 mmol)	248 mg (0.52 mmol)	
	(91 % d.Th.)	(93 % d.Th.)	
$[\alpha]_D^{20}$:	+ 21.6	− 21.3	
	MeOH (*c* = 1.00)	MeOH (*c* = 1.00)	
DC:	CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.15)		



$C_{19}H_{24}INO_3$·HCl (M_r = 477.76)

CHN:

[%]	**C**	**H**	**N**
ber.	47.77	5.24	2.93
(*R*)-305	48.10	5.38	2.76
(*S*)-305	47.76	5.29	2.76

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	10.3 (s*, br)	8.94 (s*, br)	7.48 (dd)	7.33 (dt)	7.11 (s)	7.01 (t)	6.86 (d)	6.77 (s)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	^3J = 7.50 ^4J = 1.30	^3J = 8.10 ^4J = 1.40	–	^3J = 7.50	^3J = 8.00	–
H^m	H^9 (1H, N**H**$_2^+$)	$H^{9'}$ (1H, N**H**$_2^+$)	H^{16} (1H)	H^{14} (1H)	H^2 (1H)	H^{15} (1H)	H^{13} (1H)	H^5 (1H)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]]	4.62 (m, br)	3.78 (s)	3.74 (s)	3.54 (s)	3.18 (t)	3.00 (m)	1.83 (d)
^{n}***J*** [Hz]	–	–	–	–	^3J = 7.50	–	^3J = 6.90
H^m	H^{10} (1H)	H^{18} (3H)	H^{17} (3H)	H^{20} (3H)	H^7 (2H)	H^8 (2H)	H^{19} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$ $CDCl_3$

δ [ppm]	156.7	152.6	152.1	130.4	129.2	126.2	123.6	121.6	121.5	114.2	110.8
C^m	C^{12}	C^1	C^4	C^{14}	C^{16}	C^6	C^{11}	C^2	C^{15}	C^5	C^{13}

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
$CDCl_3$

δ [ppm]	83.8	57.3	55.8	55.5	54.6	44.4	28.1	18.6
C^{m}	C^{3}	C^{18}	C^{20}	C^{17}	C^{10}	C^{8}	C^{7}	C^{19}

EI-MS $_{70\ eV}$
120°C

m/z	441 [$M^{+\bullet}$]	426	291	277	213	164	135	105	91	77
rel. Int. [%]	0.7	0.7	1.0	1.3	2.5	52	100	8	4	5

5.8 *N*-Methylierung der sekundären Amine 169 und 231

5.8.1 3-{2-[(2-Methoxybenzyl)methylamino]ethyl}-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (306)

Methode 24

163 mg (0.50 mmol) des Chinazolindions **169**, werden bei RT in 2.0 mL Acetonitril suspendiert und mit 0.5 mL (6.25 mmol) wäßriger Formaldehyd-Lösung (37 %, *m*/*m*) versetzt. Zu dieser Mischung werden 50 mg (0.80 mmol) Natriumcyanoborhydrid ($NaBH_3CN$) gegeben (exotherme Reaktion) und 15 min gerührt (DC: quant. Umsatz). Danach wird das Reaktionsgemisch mit Eisessig auf pH = 7 eingestellt und das Acetonitril am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit wäßriger NaOH ($c = 3\ mol \cdot L^{-1}$) alkalisiert und mit CH_2Cl_2 (5×) extrahiert. Nach Waschen der CH_2Cl_2-Phase und Trocknen über $MgSO_4$ wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der zurückbleibende farblose Feststoff (180 mg) an 20 g Kieselgel flashchromatographiert. (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3).

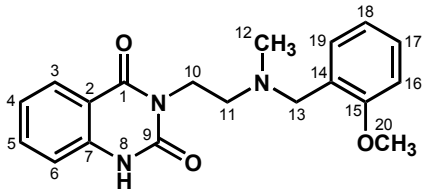
Ausbeute: 163 mg (0.48 mmol) farblose Kristalle (96 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 97 + 3 (R_F = 0.20)

Fp: 147 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	67.02	6.20	12.14
ber.	67.24	6.24	12.38



$C_{19}H_{21}N_3O_3$ (M_r = 339.39)

^{1}H-NMR $_{400\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	10.7 (s*, br)	8.10 (dd)	7.54 (dt)	7.26 (d)	7.19 (t)	7.00 – 7.15 (d + t)
^{n}***J*** [Hz]	–	^{3}J = 7.90 ^{4}J = 0.80	^{3}J = 7.70 ^{4}J = 1.30	^{3}J = 7.70	^{3}J = 7.70	$^{3}J_{6\text{-}5}$ = 8.30 $^{3}J_{17\text{-}16/18}$ = 7.80
H^{m}	H^{8} (1H, N**H**)	H^{3} (1H)	H^{5} (1H)	H^{19} (1H)	H^{4} (1H)	H^{17} (t, 1H), H^{6} (d, 1H)

δ [ppm]]	6.65 – 6.80 (d + t)	4.31 (t)	3.72 (s)	3.68 (s)	2.82 (t)	2.41 (s)
^{n}***J*** [Hz]	n.b.	^{3}J = 6.70	–	–	^{3}J = 6.50	–
H^{m}	H^{18} (t, 1H), H^{16} (d, 1H)	H^{10} (2H)	H^{20} (3H)	H^{13} (2H)	H^{11} (2H)	H^{12} (3H)

^{13}C-NMR $_{100\ MHz}$
[D_6]-DMSO

δ [ppm]	162.4	157.7	152.3	138.8	134.8	130.3	128.3	127.9	123.1
C^{m}	C^{1}	C^{15}	C^{9}	C^{7}	C^{5}	C^{19}	C^{3}, C^{14}	C^{17}	C^{4}

δ [ppm]	120.2	115.1	114.6	110.3	55.3	54.5	42.7	38.6
C^{m}	C^{18}	C^{6}	C^{2}	C^{16}	C^{20}, C^{13}	C^{11}	C^{12}	C^{10}

EI-MS $_{70\ eV}$
130°C

m/z	339 [$M^{+\bullet}$]	218	189	164	146	121	91	65
rel. Int. [%]	3	3	2	65	11	100	35	5

5.8.2 [2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)methylamin (307)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 24** (S. 306) mit 95 mg (0.25 mmol) des sekundären 2,5-Dimethoxyphenylethylamins **231**, 0.25 mL wäßriger Formaldehyd-Lösung (37 %, *m*/*m*), 25 mg (0.40 mmol) Natriumcyanoborhydrid ($NaBH_3CN$) und 1.5 mL Acetonitril. Das isolierte Öl (90 mg) wird an 14 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2).

Ausbeute: 85 mg (0.22 mmol) farbloses Öl (88 % d. Th.)

$C_{19}H_{24}BrNO_3$ (M_r = 394.31) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (85 mg, 0.22 mmol) wird in wenig abs. Et_2O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert.

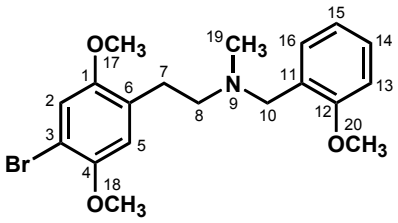
Ausbeute: 85 mg (0.48 mmol) farblose Kristalle (90 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 98 + 2 (R_F = 0.20)

Fp: 147 – 149 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	52.73	5,98	3.16
ber.	52.98	5.85	3.25



$C_{19}H_{24}BrNO_3$·HCl (M_r = 430.77)

^{1}H-NMR 400 MHz
$CDCl_3$

δ [ppm]	12.2 (s*, br)	7.67 (dd)	7.43 (dt)	7.00 – 7.10 (t + s)	6.96 (d)	6.92 (s)	4.42 (dd)
^{n}***J*** [Hz]	–	^3J = 7.52 ^4J = 1.45	^3J = 8.10 ^4J = 1.45	^3J = 7.20	^3J = 8.22	–	^2J = 13.0 ^3J = 4.10
H^m	H^9 (1H, N**H**$^+$)	H^{16} (1H)	H^{14} (1H)	H^{15} (t,1H), H^2 (s,1H)	H^{13} (1H)	H^5 (1H)	H^{10} (1H)

δ [ppm]	4.19 (dd)	3.89 (s)	3.85 (s)	3.78 (s)	3.00 – 3.40 (m)	2.72 (d)
^{n}***J*** [Hz]	^2J = 13.0 ^3J = 5.30	–	–	–	–	^3J = 4.90
H^m	$H^{10'}$ (1H)	H^{18} (3H)	H^{17} (3H)	H^{20} (3H)	H^7, H^8 (4H)	H^{19} (3H)

^{13}C-NMR 100 MHz
$CDCl_3$

δ [ppm]	158.3	151.5	150.3	133.6	131.9	124.6	121.3	116.7	115.9	115.2	111.1	110.3
C^m	C^{12}	C^1	C^4	C^{16}	C^{14}	C^6	C^{15}	C^{11}	C^2	C^5	C^{13}	C^3

δ [ppm]	57.1	56.1	55.7	54.8	52.9	39.4	26.2
C^m	C^{17}	C^{20}	C^{18}	C^8	C^{10}	C^{19}	C^7

EI-MS 70 eV
80 °C

m/z	395, 393 [$M^{+\bullet}$]	231, 229	201, 199	164	121	91
rel. Int. [%]	0.16, 0.23	0.7, 0.8	1.0, 1.1	88	100	36

5.9 Pharmakologische Testung

5.9.1 Versuchstiere

Zur Gewinnung der benötigten Organsegmente werden männliche *Wistar*-Ratten (280 – 320 g) herangezogen. Die Tötung der Versuchstiere wird durch initiale Betäubung mit CO_2 und anschließendes Dekapitieren vollzogen. Die Entnahme der Schwanzarterie erfolgt unverzüglich nach dem Entbluten.

5.9.2 Funktionelles *in vitro*-5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodell (Rattenschwanzarterie)

Als Elektrolytlösung für das Organbad wird eine mit CARBOGEN® (O_2/CO_2 = 95 + 5 V/V) äquilibrierte, modifizierte *Krebs-Ringer*-Lösung der folgenden Zusammensetzung verwendet:

Tab. 5-1. Zusammensetzung der modifizierten *Krebs-Ringer*-Lösung

	NaCl	KCl	$NaHCO_3$	KH_2PO_4	$CaCl_2 \cdot 2\ H_2O$	$MgSO_4 \cdot 7\ H_2O$	D-Glucose · H_2O
g $(10\ L)^{-1}$	69.0	3.50	21.0	1.63	3.68	2.96	19.8
mmol L^{-1}	118.07	4.69	25.00	1.20	2.50	1.20	10.00

5.9.2.1 Standardexperimente

Die Schwanzarterie (ventrale Kaudalarterie) wird von anhaftendem Bindegewebe befreit und vorsichtig auf einen stumpfen Edelstahldraht (Ø = 0.3 mm) aufgezogen, um das Endothel zu zerstören. Nach Entfernen des Drahtes wird das Gefäß in zylindrische Segmente zerschnitten, in die je zwei stumpfe, L-förmige Edelstahlhäkchen (Ø = 0.10 – 0.15 mm) eingeführt werden. Die Häkchen werden mittels Faden und Schlinge im Organbad fixiert und vorgespannt. In der folgenden Äquilibrierungsphase (*ca.* 120 min) werden die Präparate nachgespannt (*t* = 15 bzw. 30 min). Eine Vorstimulation der Organe erfolgt bei *t* = 60 min durch Zugabe von 1 und 10 μmol · L^{-1} 5-HT (submaximal bzw. maximal, Einwirkzeit insgesamt *ca.* 5 min, Spülzeit *ca.* 8 min). Weiterhin erfolgt Wechsel der Badflüssigkeit (Spülzeit 2 – 3 min) bei *t* = 30 und 90 min. Zwei bis drei kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurven für 5-HT (0.01 – 10 oder 30 μmol · L^{-1}, in Gegenwart von Antagonisten nach Bedarf 3000 μmol · L^{-1}) werden bei der Affinitätsbestimmung von 5-HT_{2A}-Antagonisten im Abstand von *ca.* 60 min erstellt. Die Spülzeit beträgt mindestens 10 min. Die Experimente sind in Anwesenheit des Uptake-Blockers Cocain (6 μmol · L^{-1}) und des α_1-Adrenozeptorantagonisten Prazosin (30 nmol · L^{-1}) durchgeführt worden. Kontrollexperimente für 5-HT in Abwesenheit von 5-HT_{2A}-Antagonisten ergeben drei praktisch deckungsgleiche Kurven mit pEC_{50}-Werten von 6.75 ± 0.05, 6.70 ± 0.05 und 6.72 ± 0.05 (E_{max} = 100, 100 ± 1 und 101 ± 1 %, *N* = 23, ohne Abb.). Bei Einwirkzeiten von mehr als 30 min werden für jedes Versuchstier grundsätzlich Kontrollkurven (in Abwesenheit von Antagonisten) an mindestens 2 Organen aufgenommen, um die mit zunehmender

Inkubationszeit zu beobachtende Linksverschiebung (Sensibilisierung) der Präparate abzuschätzen. Die gemittelte Linksverschiebung der Kontrollorgane eines Versuchstieres wird bei der Berechnung der pA_2-Werte berücksichtigt.

5.9.2.2 Agonistenexperimente

In Anlehnung an das Standardexperiment wird zunächst eine kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurve für 5-HT (0,01 – 30 $\mu mol \cdot L^{-1}$) erstellt. Anschließend wird etwa 10 – 15 min gespült. Nach einer weiteren Ruhepause von 10 min und einer kurzen Spülung (2 – 3 min) erfolgt bei einigen Organen die Zugabe von Ketanserin (meist 3 $nmol \cdot L^{-1}$) als selektiver 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonist. Nach 30minütiger Inkubationszeit wird die kumulative Kurve des partiellen Agonisten erstellt. Nach Erreichen des Maximums wird bei den Ketanserin-freien Organen der partielle Agonist für weitere 10 min inkubiert, um dann schließlich – ohne vorherige Spülung – noch eine kumulative 5-HT-Kurve zu erstellen (pK_P-Bestimmung). Der Vergleich der Kurven des partiellen Agonisten in Ab- und in Anwesenheit von Ketanserin liefert eine Rechtsverschiebung ΔpEC_{50}, aus der der pA_2-Wert für Ketanserin ermittelt wird (vgl. Abschn. 3.2.1.1, S. 139). Der Vergleich der beiden 5-HT-Kurven an einem Organ liefert den pK_P-Wert als Affinitätsmaß für den partiellen Agonisten (vgl. Abb. 3-5, S. 152). Alle Experimente wurden in Gegenwart des Uptakeblockers Cocain (6 $\mu mol \cdot L^{-1}$) und des α_1-Adrenozeptorantagonisten Prazosin (30 $nmol \cdot L^{-1}$) durchgeführt.

5.9.3 Apparative Ausstattung und Dosiertechnik.

Tab. 5-2. Verwendete Apparate und Dosiertechnik

Begasung	*Direkte Begasung*: Fritte integriert in den Fuß des Organbades, Oxygenierung mit CARBOGEN® von Linde [O_2/CO_2 = 95 + 5 (V/V)]
Dosierung	Kolbenhubpipetten der Fa. GILSON (Abimed, Langenfeld)
Elektrolytlösung, Spülzeit	Halbautomatische Spülung mit elektromagnetisch betätigten Ventilen, Zulauf zu den Organbädern durch hydrostatischen Druck aus Vorwärmzylindern, Befüllung der Vorwärmzylinder durch Förderpumpe KNF ND 100 KT.18 montiert auf IOA-5310 Versorgeeinheit (FMI GmbH, Egelsbach). Spülzeit 40 mL/ min
Faden	Chirurgischer Faden (ETHICON)
Organbäder	IOA-5301 Isolierte-Organ-Apparatur, Vertikale Einkammer-Glasbäder mit Überlauf, inkl. Zulauf wärmeumantelt (FMI GmbH, Egelsbach)
Organmeßplätze	4-Bad-Meßplätze für 4 Meßkanäle, integrierte Oxigenierungs-Vorrichtung
Temperierung	Thermostat mit Umwälzvorrichtung (HAAKE)
Transducer	Kraftaufnehmer TIM 1020 (FMI GmbH), S/N 942044R (SCAIME/France)
Verstärker	Transducer Coupler (FMI GmbH, Egelsbach)

6 Literatur

[1] Ludwig, C.; Schmidt, A., *Arb. a. d. Physiolog. Anstalt z. Leipzig* **1868**, *3*, 1.

[2] (a) Rapport, M.M.; Green, A.A.; Page, I.H., *J. Biol. Chem.* **1948**, *174*, 735 – 741. (b) *J. Biol. Chem.* **1948**, *176*, 1243 – 1251. (c) *Science* **1948**, *108*, 329 – 330. (d) Rapport, M.M., *J. Biol. Chem.* **1949**, *180*, 961 – 969.

[3] (a) Hamlin, K.E.; Fischer, F.E., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5007 – 5008. (b) Speeter, M.E.; Heinzelmann, R.V.; Weisblat, D.I., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5514 – 5515.

[4] (a) Vialli, M.; Erspamer, V., *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.* **1933**, *19*, 743. (b) *Boll. Soc. Med. Chir. Pavia* **1933**, *51*, 1111 – 1116.

[5] (a) Asero, B.; Colò, V.; Erspamer, V.; Versollone, A., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1952**, *576*, 69 – 74. (b) Erspamer, V.; Asero, B., *Nature (London)* **1952**, *169*, 800 – 801. (c) Erspamer, V., *Pharmacol. Rev.* **1954**, *6*, 425 – 487.

[6] (a) Reid, G.; Bick, M., *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.* **1942**, *20*, 33 – 46. (b) Reid, G.; Bick, M., *Nature (London)* **1952**, *169*, 801 – 802.

[7] Bacq, Z.M., *Arch. Int. Physiol.* **1952**, *60*, 165 – 171.

[8] Teuscher, E.; Lindequist, U., *Biogene Gifte: Biologie – Chemie – Pharmakologie*; 2.Aufl., Stuttgart, Jena, New York : G. Fischer Verl. **1994**.

[9] Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Förstermann, U.; Starke, K., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; 8. Aufl., München, Jena : Urban & Fischer Verl., **2001**, S. 219 – 227.

[10] Vanhoutte, P.M., *Trends Pharmacol. Sci*. **1982**, *3*, 370 –373.

[11] Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Förstermann, U.; Starke, K., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; 8. Aufl., München, Jena : Urban & Fischer. Verl., **2001**, S. 131 – 132.

[12] Voet, D.; Voet, J.G., *Biochemie*; Weinheim : VCH **1992**, S. 711 – 712.

[13] Mutschler, E.; Geisslinger, G.; Kroemer, H.K.; Schäfer-Korting, M., *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*; Stuttgart : Wiss. Verl. Ges., **2001**, S. 462 – 466.

[14] Verbeuren, T.J., in *Cardiovascular Pharmacology of 5-Hydroxytryptamine: Prospective Therapeutic Applications*; Saxena, P.R.; Wallis, D.I.; Wouters, W.; Bevan, P., Eds., Dordrecht : Kluwer Academic Publishers **1990**, S. 4 – 5.

[15] *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*, IUPHAR Media, London, **1998**, 169 – 185.

[16] Martin, G.R.; Eglen, R.M., *Trends Pharmacol. Sci*. **1998**, *19*, Posterbeilage.

[17] Peroutka, S.J., *Neurochem*. **1993**, *60*, 408 – 416.

[18] Boess, F.G.; Martin, I.L., *Neuropharmacology* **1994**, *33*, 275 – 317.

[19] Feniuk, W.; Humphrey, P.P.A., in *Cardiovascular Pharmacology of 5-Hydroxytryptamine*: *Prospective Therapeutic Applications*; Saxena, P.R.; Wallis, D.I.; Wouters, W.; Bevan, P., Eds., Dordrecht : Kluwer Academic Publishers **1990**, S. 69 – 80.

[20] Frazer, A.; Maayani, S.; Wolfe, B.B., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol*. **1990**, *30*, 307 – 348.

[21] Hoyer, D.; Clarke, D.E.; Fozard, J.R.; Hartig, P.R.; Martin, G.R.; Mylecharane, E.J.; Saxena, P.R.; Humphrey P.P.A., *Pharmacol. Rev.* **1994**, *46*, 157 – 203.

[22] Humphrey, P.P.A.; Hartig, P.; Hoyer, D., *Trends Pharmacol. Sci.* **1993**, *14*, 233 – 236.

[23] (a) Nelson, D.L., *Med. Chem. Res.* **1993**, *3*, 306 – 316. (b) Baxter, G.; Kennett, G.A.; Blaney, F.; Blackburn, T., *Trends Pharmacol. Sci.* **1995**, *16*, 105 – 110. (c) Bonhaus, D.W.; Bach, C.; DeSouza, A.; Salazar, F.H.R.; Matsuoka, B.D.; Zuppan, P.; Chan, H.W.; Eglen, R.M., *Br. J. Pharmacol.* **1995**, *115*, 622 – 628.

[24] (a) Fletcher, S.; Barnes, N.M., *Br. J. Pharmacol.* **1997**, *122*, 655 – 662. (b) Fletcher, S.; Barnes, N.M., *Trends Pharmacol. Sci.* **1998**, *19*, 212 – 215. (c) Barnes, N.M.; Sharp,T.; *Neuropharmacology* **1999**, *38*, 1083 – 1152. (d) Davies, P.A.; Pistis, M.; Hanna, M.C.; Peters, J.A.; Lambert, J.J.; Hales, T.G., Kirkness, E.F., *Nature (London)* **1999**, *397*, 359 – 363.

[25] (a) Peters, J.A.; Malone, H.M.; Lambert, J.J., *Trends Pharmacol. Sci.* **1992**, *13*, 391 – 397. (b) Jackson, M.B.; Yakel, J.L., *Ann. Rev. Physiol.* **1995**, *57*, 447 – 468.

[26] Hargreaves, A.C.; Lummis, S.C.R.; Taylor, C.W., *Mol. Pharmacol.* **1994**, *46*, 1120 – 1128.

[27] Gerald, C.; Adham, N.; Kao, H.-T.; Olsen, M.A.; Laz, T.M.; Schechter, L.E.; Bard, J.A.; Vaysse, P.J.-V.; Hartig, P.R.; Branchek, T.A.; Weinshank, R.L., *EMBO J.* **1995**, *14*, 2806 – 2815.

[28] (a) Claeysen, S.; Sebben, M.; Journot, L.; Bockaert, J.; Dumuis, A., *FEBS Lett.* **1996**, *398*, 19 – 25. (b) Claeysen, S.; Faye, P.; Sebben, M.; Lemaire, S.; Bockaert, J.; Dumuis, A.; *Neuro Report* **1997**, *8*, 3189 – 3196. (c) Blondel, O.; Vandecasteele, G.; Gastineau, M.; Leclerc, S.; Dahmoune, Y.; Langlois, M.; Fischmeister, R., *FEBS Lett.* **1997**, *412*, 465 – 474. (d) Blondel, O.; Gastineau, M.; Dahmoune, Y.; Langlois, M.; Fischmeister, R., *J. Neurochem.* **1998**, *70*, 2252 – 2261.

[29] (a) Craig, D.A.; Eglen, R.M.; Walsh, L.K.M.; Perkins, L.A.; Whiting, R.L.; Clarke, D.E., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1990**, *342*, 9 – 16. (b) Eglen, R.M.; Swank, S.R.; Walsh, L.K.M.; Whiting, R.L., *Br. J. Pharmacol*. **1990**, *101*, 513 – 520. (c) Craig, D.A.; Clarke, D.E., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1990**, *252*, 1378 – 1386. (d) Craig, D.A.; Clarke, D.E., *Br. J. Pharmacol*. **1991**, *102*, 563 – 564. (e) Borman, R.A.; Burleigh, D.E., *Br. J. Pharmacol*. **1993**, *110*, 927 – 928.

[30] Taniyama, K.; Nakayama, S.; Takeda, K.; Matsuyama, S.; Shirakawa, J.; Sano, I.; Tanaka, C., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1991**, *258*, 1098 – 1104.

[31] (a) Kilbinger, H.; Wolf, D., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1992**, *345*, 270 – 275. (b) Kilbinger, H.; Gebauer, A.; Haas, J.; Ladinsky, H.; Rizzi, C.A., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1995**, *351*, 229 – 236.

[32] Erlander, M.G.; Lovenberg, T.W.; Baron, B.M.; de Lecea, L.; Danielson, P.E.; Racke, M.; Slone, A.L.; Siegel, B.W.; Foye, P.E.; Cannon, K.; Burns, J.E.; Sutcliffe, J.G., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 3452 – 3456.

[33] Matthes, H.; Boschert, U.; Amlaiky, N.; Grailhe, R.; Plassat, J.L.; Muscatelli, F.; Mattei, M.G.; Hen, R., *Mol. Pharmacol.* **1993**, *43*, 313 – 319.

[34] Monsma, F.J.; Shen, Y.; Ward, R.P.; Hamblin, M.W.; Sibley, D.R., *Mol. Pharmacol.* **1993**, *43*, 320 – 327.

[35] Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J.-M.; Tardivel-Lacombe, J.; Diaz, J.; Leurs, R.; Schwartz, J.C., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1993**, *193*, 269 – 276.

[36] Kohen, R.; Metcalf, M.A.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D.R.; Hamblin, M.W., *Soc. Neurosci. Abstr.* **1994**, *20*, 476.8.

[37] (a) Schoeffter, P.; Waeber, C., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. **1994**, *350*, 356 – 360. (b) Ward, R.P.; Hamblin, M.W.; Lachowicz, J.E.; Hoffman, B.J.; Sibley, D.R.; Dorsa, D.M., *Neuroscience* **1995**, *64*, 1105 – 1111.

[38] (a) Shen, Y.; Monsma, F.J.; Metcalf, M.A.; Jose, P.A.; Hamblin, M.W.; Sibley, D.R., *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 18200 – 18204. (b) Lovenberg, T.W.; Baron, B.M.; de Lecea, L.; Miller, J.O.; Prosser, R.A.; Rea, M.A.; Foye, P.E.; Rucke, M.; Slone, A.L.; Siegel, B.W.; Danielson, P.E.; Sutcliffe, J.G.; Erlander, M.G., *Neuron* **1993**, *11*, 449 – 458. (c) Ruat, M.; Traiffort, E.; Leurs, R.; Tardivel-Lacombe, J.; Diaz, J.; Arrang, L.M.; Schwartz, J.-C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 8547 – 8551.

[39] Plassat, J.-L.; Amlaiky, N.; Hen, R., *Mol. Pharmacol.* **1993**, *44*, 229 – 236.

[40] Bard, J.A.; Zgombick, J.; Adham, N.; Vaysse, P.; Branchek, T.A.; Weinshank, R.L., *J. Biol. Chem.* **1993**, *268*, 23422 – 23426.

[41] (a) Tsou, A.-P.; Kosaka, A.; Bach, C.; Zuppan, P.; Yee, C.; Tom, L.; Alvarez, R.; Ramsey, S.; Bonhaus, D.W.; Stefanich, E.; Jakeman, L.; Eglen, R.M.; Chan, H.W., *J. Neurochem.* **1994**, *63*, 456 – 464. (b) Eglen, R.M.; Alvarez, R.; Carter, D.; Leung, E.; Jakeman, L.; To, Z.; Tsou, A.P., *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1997**, *812*, 216 – 217.

[42] (a) Heidmann, D.E.; Metcalf, M.A.; Kohen, R.; Hamblin, M.W., *J. Neurochem.* **1997**, *68*, 1372 – 1381. (b) Jasper, J.R.; Kosaka, A.; To, Z.P.; Chang, D.J.; Eglen, R.M., *Br. J. Pharmacol.* **1997**, *122*, 126 – 132. (c) Stam, N.J.; Roesink, C.; Dijcks, F.; Garritsen, A.; van Herpen, A.; Olijve, W., *FEBS Lett.* **1997**, *413*, 489 – 494.

[43] Sleight, A.J.; Carolo, C.; Petit, N.; Zwingelstein, C.; Bourson, A., *Mol. Pharmacol.* **1995**, *47*, 99 – 103.

[44] Hoyer, D.; Martin, G., *Neuropharmacology* **1997**, *36*, 419 – 428.

[45] Kennett, G.A., *Serotonin Receptors and their Function*, TOCRIS, **1997**, 1 – 12.

[46] (a) Pritchet, D.B.; Bach, A.W.J.; Wozny, M.; Taleb, O.; Dal Toso, R.; Shih, J.C.; Seeburg, P.H., *EMBO J.* **1988**, *7*, 4135 – 4140. (b) Chambard, J.C.; van Obberghen-Schilling, E.; Haslam, R.J.; Vouret, V.; Pouyssegur, J., *Nucleic Acids Res.* **1990**, *18*, 5282. (c) Yang, W.; Chen, K.; Grimsby, J.; Shih, J.C., *Soc. Neurosci. Abstr.* **1991**, *17*, 405.

[47] Saltzman, A.G.; Morse, B.; Whitman, M.M.; Ivanshchenko, Y.; Jaye, M.; Felder, S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1991**, *181*, 1469 – 1478.

[48] Johnson, M.P.; Baez, M.; Kursar, J.D.; Nelson, D.L., *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, *1236*, 201 – 206.

[49] (a) Pazos, A.; Cortes, R.; Palacios, J.M., *Brain Res.* **1985**, *346*, 231 – 249. (b) Pazos, A.; Probst, A.; Palacios, J.M., *Neuroscience* **1987**, *21*, 123 – 139.

[50] Roth, B.L.; McLean, S.; Zhu, X.-Z.; Chuang, D.-M., *J. Neurochem.* **1987**, *49*, 1833 – 1838.

[51] De Chaffoy de Courcelles, D.; Leysen, J.E.; de Clerck, F.; van Belle, H.; Janssen, P.A., *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 7603 – 7608.

[52] Cohen, M.L.; Fuller, R.W.; Wiley, K.S., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1981**, *218*, 421 – 425.

[53] Wilcox, B.D.; Rydelek-Fitzgerald, L.; Jeffrey, J.J., *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 20752 – 20757.

[54] (a) Malick, J.B.; Doren, E.; Barnett, A., *Pharmacol. Biochem. Behav*. **1977**, *6*, 325 – 329. (b) Willins, D.L.; Meltzer, H.Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *282*, 699 – 706. (c) Colpaert, F.C.; Janssen, P.A., *Neuropharmacology* **1983**, *22*, 993 – 1000. (d) Schreiber, R.; Brocco, M.; Audinot, V.; Gobert, A.; Veiga, S.; Millan, M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *273*, 101 – 112. (e) Zifa, E.; Fillion, G., *Pharmacol. Rev.* **1992**, *44*, 401 – 457.

[55] Yap, C.Y.; Taylor, D.A., *Neuropharmacology* **1983**, *22*, 801 – 804.

[56] (a) Reiche, R.; Frey, H.-H., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **1983**, *263*, 139 – 145. (b) Cohen, M.L.; Schenck, K.W.; Colbert, W.; Wittenauer, L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1985**, *232*, 770 – 774.

(c) Watts, S.W.; Cohen, M.L., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1992**, *260*, 1101 – 1106.

[57] Ichida, S.; Hayashi, T.; Terao, M., *Eur. J. Pharmacol.* **1983**, *96*, 155 – 158.

[58] Engel, G.; Hoyer, D.; Kalkman, H.O.; Wick, M.B., *J. Recept. Res.* **1984**, *4*, 113 – 126.

[59] Cohen, M.L.; Mason, N.; Wiley, K.S., *Biochem. Pharmacol.* **1983**, *32*, 567 – 570.

[60] De Clerck, F.; Xhonneux, B., *Agents Actions* **1985**, *17*, 515 – 526.

[61] Hara, H.; Osakabe, M.; Kitajima, A.; Tamao, Y.; Kikumoto, R., *Thromb. Haemostasis* **1991**, *65*, 415 – 420.

[62] Vanhoutte, P.M., *J. Cardiovasc. Pharmacol*. **1990**, *16*, S15 – S19.

[63] Van Nueten, J.M.; Janssen, P.A.J.; van Beek, J.; Xhonneux, R.; Verbeuren, T.J.; Vanhoutte, P.M., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1981**, *218*, 217 – 230.

[64] Bradley, P.B.; Humphrey, P.P.A.; Williams. R.H., *Br. J. Pharmacol*. **1985**, *84*, 919 – 925.

[65] Cohen, M.L.; Schenk, K.W.; Kurz, K.D., *J. Cardiovasc. Pharmacol*. **1988**, *11 (Suppl. 1)*, S25 – S27.

[66] Glennon, R.A; Dukat, M., *Curr. Drugs* **1993**, 1 – 45.

[67] Roth, B.L.; Hyde, E.G., in *Handb. Exp. Pharmacol.: Serotoninergic Neurons and 5-HT Receptors in CNS*, Vol. 129; Baumgarten, H.G.; Göthert, M., Eds.; Berlin, Heidelberg, New York : Springer, **1997**, S. 367 – 394.

[68] Nichols, D.E.; Lloyd, D.H.; Johnson, M.P.; Hoffman, A.J., *J. Med. Chem*. **1988**, *31*, 1406 – 1412.

[69] Ismaiel, A.M.; Titeler, M.; Miller, K.J.; Smith, T.S.; Glennon, R.A., *J. Med. Chem*. **1990**, *33*, 755 – 758.

[70] Richardson, B.P.; Engel, G.; Donatsch, P.; Stadler, P.A., *Nature (London)* **1985**, *316*, 126 – 131.

[71] Glennon, R.A.; Westkaemper, R.B.; Bartyzel, P., in *Receptor Biochemistry and Methodology – Serotonin Receptor Subtypes: Basic and Clinical Aspects*; Vol. 15; Venter C.J.; Harrison, L.C.; Peroutka, S.J., Eds., New York : Wiley-Liss, **1991**, S. 19 – 64.

[72] Giger, R., *Actual. Chim. Ther*. **1989**, *16*, 151 – 186.

[73] Macor, J.E.; Blake, J.; Fox, C.B.; Johnson, C.; Koe, B.K.; Lebel, L.A.; Morrone, J.M.; Ryan, K.; Schmidt, A.W.; Schulz, D.W.; Zorn, S.H., *J. Med. Chem*. **1992**, *35*, 4503 – 4505.

[74] (a) Macor, J.E.; Newman, M.E., *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3345.
(b) Macor, J.E.; Ryan, K.; Newman, M.E., *Tetrahedron* **1991**, *48*, 1039 – 1052.

[75] Macor, J.E.; Fox, C.B.; Johnson, C.; Koe, B.K.; Lebel, L.A.; Zorn, S.H., *J. Med. Chem*. **1992**, *35*, 3625 – 3632.

[76] (a) Hamon, G.; Cherqui, C.; Worcel, M., *Br. J. Pharmacol*. **1988**, *93*, 265P.

[77] (a) Sills, M.A.; Wolfe, B.B.; Frazer, A., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1984**, *231*, 480 – 487.
(b) Pertz, H., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. **1993**, *348*, 358 – 365.
(c) Elz, S.; Heim, R.; Heil, W.L.; Pertz, H.H., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*. **1999**, *332 (Suppl. 2)*, 10.

[78] Nichols, D.E.; Glennon, R.A., in *Hallucinogens: neurochemical behavioral and clinical perspectives*; Jacobs, B.L., Ed.; New York : Raven **1984**, S. 95 – 142.

[79] Smith, R.L.; Canton, H.; Barrett, R.J.; Sanders-Bush, E., *Pharmacol. Biochem. Behav*. **1998**, *61*, 323 – 330.

[80] Roth und Kahn, unveröffentlichte Ergebnisse.

[81] Smith, A.L.; Stevenson, G.I.; Lewis, S.; Patel, S.; Castro, J.L., *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2000**, *10*, 2693 – 2696.

[82] Stevenson, G.I.; Smith, A.L.; Lewis, S.; Michie, S.G.; Neduvelil, J.G.; Marwood, R.; Patel, S.; Castro, J.L., *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2000**, *10*, 2697 – 2699.

[83] Castro Pineiro, J.L.; Hutchins, S.M.; Lewis, S.J.; Rowley, M.; Smith, A.L.; Stevenson, G.I. (Merck Sharp & Dohme) WO 9911619 (01.09.1998/11.03.1999).

[84] Rowley, M.; Hallett, D.J.; Goodacre, S.; Moyes, C.; Crawforth, J.; Sparey, T.J.; Patel, S.; Marwood, R.; Patel, S.; Thomas, S.; Hitzel, L.; O'Conner, D.; Szeto, N.; Castro, J.L.; Hutson, P.H.; MacLeod, A.M., *J. Med. Chem*. **2001**, *44*, 1603 – 1614.

[85] (a) Pierce, P.A.; Peroutka, S.J., *Neuropsychopharmacology* **1990**, *3*, 503 – 508.
(b) Pierce, P.A.; Peroutka, S.J., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1988**, *247*, 918 – 925.

[86] (a) Glennon, R.A.; Young, R.; Rosecrans, J.A., *Eur. J. Pharmacol*. **1983**, *91*, 189 – 196. (b) Glennon, R.A.; Titeler, M.; McKenney, J.D., *Life Sci*. **1984**, *35*, 2505 – 2511. (c) Glennon, R.A.; Titeler, M.; Young, R., *Psychopharmacol. Bull*. **1986**, *22*, 953 – 958. (d) Jakobs, B.L., *Am. Sci*. **1987**, *75*, 386 – 392. (e) Titeler, M.; Lyon, R.A.; Glennon, R.A., *Psychopharmacology* **1988**, *94*, 213 – 216.

[87] Glennon, R.A., *Neuropsychopharmacology* **1990**, *3*, 509 – 517.

[88] (a) Isbell, H.; Miner, E.J; Logan, C.R., *Psychopharmacologia* **1959**, *1*, 20 – 28.
(b) Rothlin, E., *J. Pharm. Pharmacol*. **1957**, *9*, 569 – 587.

[89] (a) Marek, G.J.; Aghajanian, G.K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1996**, *278*, 1373 – 1382.
(b) Aghajanian, G.K.; Marek, G.J., *Neuropsychopharmacology* **1999**, *21*, 16S – 23S.

[90] Hoffman, A.J.; Nichols, D.E., *J. Med. Chem*. **1985**, *28*, 1252 – 1255.

[91] (a) Votava, Z.; Podvalova, I.; Semonsky, M., *Arch. Int. Pharmacodyn*. *Ther*. **1958**, *115*, 114 – 130.
(b) Hofmann, A., *Acta Physiol. Pharmacol. Neerlandica* **1959**, *8*, 240 – 258.
(c) Abramson, H.A., *J. Psychol*. **1959**, *48*, 65 – 78.

[92] (a) Oberlender, R.A.; Pfaff, R.C.; Johnson, M.P.; Huang, X.; Nichols, D.E., *J. Med. Chem*. **1992**, *35*, 203 – 211. (b) Monte, A.P.; Marona-Lewicka, D.; Kanthasamy, A.; Sanders-Bush, E.; Nichols, D.E., *J. Med. Chem*. **1995**, *38*, 958 – 966.

[93] (a) Cohen, M.L.; Fuller, R.W.; Wiley, K.S., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1981**, *218*, 421 – 425.
(b) Cohen, M.L.; Fuller, R.W.; Kurz, K.D., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1983**, *227*, 327 – 332.
(c) Cohen, M.L.; Fuller, R.W.; Kurz, K.D.; Parli, C.J.; Mason, N.R.; Meyers, D.B.; Smallwood, J.K.; Toomey, R.E., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1988**, *244*, 106 – 112.

[94] Garbrecht, W.L.; Marzoni, G.; Whitten, K.R.; Cohen, M.L., *J. Med. Chem*. **1988**, *31*, 444 – 448.

[95] Roth, B.L.; Craigo, S.C.; Choudhary, M.S.; Monsma, F.J.; Shen, Y.; Meltzer, H.Y.; Sibley, D.R., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1994**, *256*, 1403 – 1410.

[96] (a) Nelson, D.L.; Lucaites, V.L.; Audia, J.E.; Nissen, J.S.; Wainscott, D.B., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, *265*, 1272 – 1279. (b) Johnson, M.P.; Audia, J.E.; Nissen, J.S.; Nelson, D.L., *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, *239*, 111 – 118. (c) Pertz, H.H.; Brown, A.M.; Gager, T.L.; Kaumann, A.J., *J. Pharm. Pharmacol.* **1999**, *51*, 319 – 330. (d) Hoyer, D.; Pazos, A.; Probst, A.; Palacios, J.M., *Brain Res.* **1986**, *376*, 97 – 107. (e) Pazos, A.; Hoyer, D.; Palacios, J.M., *Eur. J. Pharmacol.* **1984**, *106*, 531 – 538. (f) Hagen, J.D.; Pierce, P.A.; Peroutka, S.J., *Biol. Signals* **1994**, *3*, 223 – 229.

[97] (a) Kao, H.-T.; Adham, N.; Olsen, M.A.; Weinshank, R.L.; Branchek, T.A.; Hartig, P.R., *FEBS Lett.* **1992**, *307*, 324 – 328. (b) Johnson, M.P.; Loncharich, R.; Baez, M.; Nelson, D.L., *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 277 – 286.

[98] Glennon, R.A., *J. Med. Chem*. **1987**, *30*, 1 – 12.

[99] Glennon, R.A.; Raghupathi, R.; Bartyzel, P.; Teitler, M.; Leonhardt, S., *J. Med. Chem*. **1992**, *35*, 734 – 740.

[100] (a) Shannon, M.; Battaglia, G.; Glennon, R.A.; Titeler, M., *Eur. J. Pharmacol*. **1984**, *102*, 23 – 29. (b) Glennon, R.A; Titeler, M.; McKenney, J.D., *Life Sci*. **1984**, *35*, 2505 – 2511.

[101] Glennon, R.A.; Liebowitz, S.M.; Anderson, G.M., *J. Med. Chem*. **1980**, *23*, 294 – 299.

[102] Pertz, H.H.; Heim, R.; Elz, S., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*. **2000**, *333 (Suppl. 2)*, 30.

[103] Elz, S.; Kläß, T.; Heim, R.; Warnke, U.; Pertz, H.H., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. **2002**, *365 (Suppl. 1)*, R29.

[104] Seggel, M.R.; Yousif, M.Y.; Lyon, R.A.; Titeler, M.; Roth, B.L.; Suba, E.A.; Glennon, R.A., *J. Med. Chem*. **1990**, *33*, 1032 – 1036.

[105] Glennon, R.A.; McKenney, J.D.; Lyon, R.A.; Titeler, M., *J. Med. Chem*. **1986**, *29*, 194 – 199.

[106] (a) Roth, B.L.; Nakaki, T.; Chuang, D.M.; Costa, E., *Neuropharmacology* **1984**, *23*, 1223 – 1225. (b) Roth, B.L.; Nakaki, T.; Chuang, D.M.; Costa, E., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1986**, *238*, 480 – 485. (c) Suba, E.A.; Roth, B.L., *Eur. J. Pharmacol*. **1987**, *136*, 325 – 332.

[107] Johnson, M.P.; Hoffman, A.; Nichols, D.E.; Mathis, C.A., *Neuropharmacology* **1987**, *26*, 1803 – 1806.

[108] Glennon, R.A.; Titeler, M.; Seggel, M.R.; Lyon, R.A., *J. Med. Chem*. **1987**, *30*, 930 – 932.

[109] (a) Branchek, T.; Adham, N.; Macchi, M.; Kao, H.-T.; Hartig, P.R., *Mol. Pharmacol*. **1990**, *38*, 604 – 609. (b) Teitler, M.; Leonhardt, S.; Weisberg, E.L.; Hoffman, B.J., *Mol. Pharmacol*. **1990**, *38*, 594 – 598.

[110] Nelson, D.L.; Lucaites, V.L.; Wainscott, D.B.; Glennon, R.A., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. **1999**, *359*, 1 – 6.

[111] Shulgin, A.T.; Shulgin, A., *PIHKAL*: *A chemical love story*; Berkeley, CA : Transform Press **1995**, S. 650 – 654.

[112] Monte, A.P.; Waldman, S.R.; Marona-Lewicka, D.; Wainscott, D.B.; Nelson, D.L.; Sanders-Bush, E.; Nichols, D.E., *J. Med. Chem*. **1997**, *40*, 2997 – 3008.

[113] Pertz, H.H.; Rheineck, A.; Elz, S., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. **1999**, *359*, R29.

[114] Glennon, R.A., in *Pharmacological aspects of drug dependence*; Schuster, C.R.; Kuhar, M.J., Eds.; Berlin, Heidelberg, New York : Springer, **1996**, S. 343 – 371.

[115] Marek, G.J.; Aghajanian, G.K., *Drug and Alkohol Dependence* **1998**, *51*, 189 – 198.

[116] Nichols, D.E., in *Handb. Exp. Pharmacol.: Serotoninergic Neurons and 5-HT Receptors in CNS*, Vol. 129; Baumgarten, H.G.; Göthert, M., Eds.; Berlin, Heidelberg, New York : Springer, **1997**, S. 563 – 585.

[117] Ismaiel, A.M.; De Los Angeles, J.; Teitler, M.; Ingher, S.; Glennon, R.A., *J. Med. Chem*. **1993**, *36*, 2519 – 2525.

[118] Ismaiel, A.M.; Dukat, M.; Nelson, D.L.; Lucaites, V.L.; Glennon, R.A., *Med. Chem. Res*. **1996**, *6*, 197 – 211.

[119] Schreiber, R.; Brocco, M.; Millan, M.J., *Eur. J. Pharmacol*. **1994**, *264*, 99 – 102.

[120] Kennett, G.A.; Wood, M.D.; Glen, A.; Grewal, S.; Forbes, I.; Gadre, A.; Blackburn, T.P., *Br. J. Pharmacol*. **1994**, *111*, 797 – 802.

[121] Schreiber, R.; Brocco, M.; Audinot, V.; Gobert, A.; Veiga, S.; Millan, M.J., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1995**, *273*, 101 – 112.

[122] Ishida, M.; Otani, K.; Kaneko, S.; Ohkubo, T.; Osanai, T.; Yasui, N.; Mihara, K.; Higuchi, H.; Sugawara, K., *Int. Clin. Psychpharmacol. Sep*. **1995**, *10*, 143 – 146.

[123] Nelson, D.L. unveröffentlicht.

[124] Cohen, M.L.; Fuller, R.W., *Life Sci*. **1983**, *32*, 711 – 718.

[125] Germine, M.; Goddard, A.W.; Sholomskas, D.E.; Woods, S.W.; Charney, D.S.; Heninger, D.E., *Psychiatr. Res. Nov*. **1994**, *54*, 15 – 133.

[126] (a) Arnt, J.; Hyttel, J., *Eur. J. Pharmacol*. **1989**, *161*, 45 – 51. (b) Darmani, N.R.; Martin, B.R.; Pandey, U.; Glennon, R.A., *Pharmacol. Biochem. Behav*. **1990**, *36*, 901 – 906.

[127] Grotewiel, M.S.; Chu, H.; Sanders-Bush, E., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1994**, *271*, 1122 – 1126.

[128] Glennon, R.A.; Slusher, R.M.; Lyon, R.A.; Titeler, M.; McKenney, J.D., *J. Med. Chem*. **1986**, *29*, 2375 – 2380.

[129] Fatemi, S.H.; Meltzer, H.Y.; Roth, B.L., in *Handb. Exp. Pharmacol.: Antipsychotic drugs*, Vol. 120; Csernansky, J.G., Ed.; Berlin, Heidelberg, New York : Springer, **1996**, S. 77 – 115.

[130] Brogden, R.N.; Heel, R.C.; Speight, T.M.; Avery, G.S., *Drugs* **1981**, *21*, 401 – 429.

[131] (a) Baran, L.; Maj, J.; Rogoz, G.; Skuza, G., *Polish J. Pharmacol.* **1979**, *31*, 25 – 33. (b) Clements Jewery, S.; Robson, P.A.; Chidley, L.J., *Neuropharmacology* **1980**, *19*, 1165 – 1173.

[132] Roth, B.L. and Kahn, N. unveröffentlichte Beobachtungen.

[133] Giannangeli, M.; Cazzolla, N.; Luparini, M.R.; Magnani, M.; Mabilia, M.; Picconi, G.; Tomaselli, M.; Baiocchi, L., *J. Med. Chem*. **1999**, *42*, 336 – 345.

[134] (a) Caccia, S.; Ballabio, M.; Samarin, R.; Zanini, M.G.; Garattini, S., *J. Pharm. Pharmacol*. **1981**, *33*, 477 – 478. (b) Li, A.A.; Mareck, G.I.; Hand, T.H.; Seiden, L.S., *Eur. J. Pharmacol*. **1990**, *177*, 137 – 144.

[135] Hayo, S.; Havera, J.H.; Strycker, W.G.; Leipzig, T.J.; Kulp, R.A.; Hartzler, H.E., *J. Med. Chem*. **1965**, *8*, 807 – 811.

[136] Hong, E. (Miles Labs., Inc.) US 3.726.979.

[137] Hong, E.; Schut, R.N., *Drugs Fut*. **1985**, *10*, 929 – 930.

[138] Elz, S., *5-HT$_{2A}$-Rezeptor-Liganden: Synthese, Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehung*, *Habilitationsschrift*; Freie Universität Berlin, **1995**, S. 84.

[139] Kläß. T., *Synthese und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen chiraler 5-HT$_{2A}$-Rezeptorliganden vom Ketanserintyp*, *Dissertation*, Freie Universität Berlin, **2001**, S. 131 – 146.

[140] (a) Vandenberk, J.; Kennis, L.E.J.; Van der Aa, M.J.M.C.; van Heertum, A.H.M.T. (Janssen Pharmaceutica N.V.) E.P. 13.612 (07.01.1980/23.07.1980); *Chem. Abstr*. **1981**, *94*, 65718a. (b) Kennis, L.E.J.; Mertens, J.C. (Janssen Pharmaceutica N.V.) E.P. 37.265 (28.03.1980/ 07.10.1981); *Chem. Abstr*. **1982**, *96*, 122814w.

[141] Paton, D.M.; *Drugs Fut*. **1981**, *11*, 684 – 685.

[142] Jerman, J.C.; Brough, S.J.; Gager, T.; Wood, M.; Coldwell, M.C.; Smart, D.; Middlemiss, D.N., *Eur. J. Pharmacol*. **2001**, *414*, 23 – 30.

[143] McCall, R.B.; Clement, M.E., *Pharmacol. Rev*. **1994**, *46*, 231 – 243.

[144] Elz, S., *5-HT$_{2A}$-Rezeptor-Liganden: Synthese, Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehung*, *Habilitationsschrift*; Freie Universität Berlin, **1995**, S. 86 – 92.

[145] Kläß, T.; Elz, S., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*. **1999**, *331 (Suppl. 2)*, 22.

[146] (a) Van Dyck, C.H.; Tan, P.Z.; Baldwin, R.M.; Amici, L.A.; Garg, P.K.; Soufer, R.; Charney, D.S.; Innis, R.B., *J. Nucl. Med*. **2000**, *41*, 234 – 241. (b) Lemaire, C.; Cantineau, R.; Guillaume, M.; Plenevaux, A.; Christiaens, L., *J. Nucl. Med*. **1991**, *32*, 2266 – 2272.

[147] Sorbera, L.A.; Silvestre, J.; Castañer, J., *Drugs Fut*. **1998**, *23*, 955 – 965.

[148] Herndon, J.L.; Ismaiel, A.; Ingher, S.P.; Teitler, M.; Glennon, R.A., *J. Med. Chem*. **1992**, *35*, 4903 – 4910.

[149] Ismaiel, A.M.; Arruda, K.; Teitler, M.; Glennon, R.A., *J. Med. Chem*. **1995**, *38*, 1196 – 2202.

[150] Talvik-Lotfi, M.; Nyberg, S.; Nordstrom, A.L.; Ito, H.; Halldin, C.; Brunner, F.; Farde, L., *Psychopharmacology* **2000**, *148*, 400 – 403.

[151] Rowley, M.; Bristow, L.J.; Hutson, P.H., *J. Med. Chem*. **2001**, *44*, 477 – 501.

[152] (a) Lopez-Gimenez, J.F.; Vilaro, M.T.; Palacios, J.M.; Mengod, G., *J. Comp. Neurol*. **2001**, *429*, 571 – 589. (b) Lopez-Gimenez, J.F.; Mengod, G.; Palacios, J.M.; Vilaro, M.T., *Eur. J. Neurosci*. **1999**, *11*, 3761 – 3765.

[153] (a) Ullrich, T.; Rice, K.C., *Bioorg. Med. Chem*. **2000**, *8*, 2427 –2432. (b) Mathis, C.A.; Mahmood, K.; Huang, Y.; Simpson, N.R.; Gerdes, J.M.; Price J.C., *Med. Chem. Res.* **1996**, *6*, 1 – 10.

[154] Roth, B.L.; Ciaranello, R.D.; Meltzer, H.Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1992**, *260*, 1361 – 1365.

[155] (a) Meltzer, H.Y.; Matsubara, S.; Lee, J.-C., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1989**, *251*, 238 – 246. (b) Stockmeier, C.A.; DiCarlo, J.J.; Zhang, Y.; Thompson, P.; Meltzer, H.Y., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1993**, *266*, 1374 – 1384.

[156] Bodem, S.H.; Morck, H.; Schulz, M.; Thesen, R.; Zagermann-Muncke, P., *Pharm. Ztg*. **1999**, *45*, www.pharmazeutische-zeitung.de.

[157] Wikström, H.V.; Mensonides-Harsema, M.M.; Cremers, T.I.F.H.; Moltzen, E.K.; Arnt, J., *J. Med. Chem*. **2002**, *45*, 3280 – 3285.

[158] (a) Nickolson, V.J.; Wieringa, J.H., *J. Pharm. Pharmacol*. **1981**, *33*, 760 – 766. (b) Wood, M.D.; Thomas, D.R.; Watkins, C.J.; Newberry, N.R., *J. Pharm. Pharmacol*. **1993**, *45*, 711 – 714. (c) Pinder, R.M.; Van Delft, A.L.M., *Br. J. Clin. Pharmacol*. **1983**, *15*, 269S – 276S.

[159] (a) De Boer, T.; Nefkens, F.; Van Helvoirt, A*., Eur. J. Pharmacol*. **1994**, *253*, R5 – R6. (b) De Boer, T.; Nefkens, F.; Van Helvoirt, A; Van Delft, A.M.L., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1996**, *277*, 852 – 860. (c) Haddjeri, N.; Blier, P.; De Montigny, C., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1996**, *277*, 861 – 871. (d) De Boer, T., *J. Clin. Psychiatry* **1996**, *57*, 19 – 25.

[160] (a) De Boer, T.; Maura, G.; Raiteri, M.; De Vos, C.J.; Wieringa, J.; Pinder, R.M., *Neuropharmacology* **1988**, *27*, 399 – 408. (b) Kooymann, A.R.; Zwart, R.; Vanderheyden, P.M.L., *Neuropharmacology* **1994**, *33*, 501 – 510.

[161] (a) Blackburn, T.P.; Cox, B.; Pearce, R.J.; Thornber, C.W., *Br. J. Pharmacol*. **1987**, *90*, 277P. (b) Blackburn, T.P.; Cox, B.; Guildford, A.J.; Le Count, D.J.; Middlemiss, D.N.; Pearce, R.J.; Thornber, C.W., *J. Med. Chem*. **1987**, *30*, 2252 – 2259.

[162] Kaumann, A.J.; Frenken, M., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1988**, *245*, 1010 – 1014.

[163] Tanaka, N.; Goto, R.; Ito, R.; Hayakawa, M.; Ogawa, T.; Fujimoto, K., *Chem. Pharm. Bull*. **1998**, *46*, 639 – 646.

[164] Rinaldi-Carmona, M.; Congy, C.; Santucci, V.; Simiand, J.; Gautret, B.; Neliat, G.; Labeeuw, B.; Le Fur, G.; Soubrie, P.; Breliere, J.C., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1992**, *262*, 759 – 767.

[165] Elz, S., *5-HT$_{2A}$-Rezeptor-Liganden: Synthese, Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehung*, *Habilitationsschrift*; Freie Universität Berlin, **1995**, S. 74 – 78.

[166] Pertz, H.; Elz, S., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. **1996**, *353*, R90.

[167] (a) Jendretzki, U.K.; Elz, S.; Höltje, H.-D., *Pharm. Pharmacol. Lett*. **1994**, *3*, 260 – 263. (b) Höltje, H.-D.; Jendretzki, U.K., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1995**, *328*, 577 – 584.

[168] (a) McCall, R.B.; Clement, M.E., *Pharmacol. Rev*. **1994**, *46*, 231 – 243. (b) Leysen, J.E.; de Chaffoy de Courcelles, D.; de Clerck, F.; Niemegeers, C.J.E.; Van Nueten, J.M., *Neuropharmacology* **1986**, *88*, 1493 – 1501. (c) Janssen, P.A.J., *J. Cardiovasc. Pharmacol*. **1985**, *7 (Suppl. 7)*, S2 – S11.

[169] Kennis, L.E.J.; Vandenberk, J.; Mertens, J.C. (Janssen Pharmaceutica N.V.) E.P. 110435 (29.09.1983/13.06.1984); *Chem. Abstr*. **1985**, *102*, 6522t.

[170] Elz, S., *5-HT$_{2A}$-Rezeptor-Liganden: Synthese, Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehung*, *Habilitationsschrift*; Freie Universität Berlin, **1995**, S. 58 – 66.

[171] Kläß, T., *Synthese und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen chiraler 5-HT$_{2A}$-Rezeptorliganden vom Ketanserintyp*, Dissertation; Freie Universität Berlin, **2001**, S. 73.

[172] Steiner, G.; Bach, A.; Bialojan, S.; Greger, S.; Hege, H.G.; Höger, T.; Jochims, K.; Munschauer, R.; Neumann, B.; Teschendorf, H.J.; Traut, M.; Unger, L.; Gross, G., *Drugs Fut*. **1998**, *23*, 191 – 204.

[173] Grout, R.J.; Partridge, M.W., *J. Chem. Soc.* **1960**, 3551 – 3557.

[174] Elz, S., *5-HT$_{2A}$-Rezeptor-Liganden: Synthese, Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehung*, *Habilitationsschrift*; Freie Universität Berlin, **1995**, S. 99 – 103.

[175] Elz, S., *5-HT$_{2A}$-Rezeptor-Liganden: Synthese, Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehung*, *Habilitationsschrift*; Freie Universität Berlin, **1995**, S. 123 – 124.

[176] Herndon, J.L.; Ismaiel, A.; Ingher, S.P.; Teitler, M.; Glennon, R.A., *J. Med. Chem*. **1992**, *35*, 4903 – 4910.

[177] Elz, S., *5-HT$_{2A}$-Rezeptor-Liganden: Synthese, Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehung, Habilitationsschrift*; Freie Universität Berlin, **1995**, S. 98.

[178] (a) Eckert, H.; Forster, B., *Angew. Chem*. **1987**, *99*, 922 – 923. (b) Cortez, R.; Rivero, I.A.; Somanathan, R.; Aguirre, G.; Ramirez, F.; Hong, E., *Synth. Commun*. **1991**, *21*, 285 – 292. (c) Bracher F.; Litz, T., *J. Prakt. Chem./Chem. Ztg*. **1995**, *337*, 516 – 518.

[179] Staab, H.A., *Angew. Chem*. **1962**, *74*, 407 – 423.

[180] Jakobs, R.L., *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 1337 – 1345.

[181] Clark, R.H.; Wagner, R.C., *J. Org. Chem.* **1944**, *9*, 55 – 67.

[182] Russell, R.K.; Press, J.B.; Rampulla, R.A.; McNally, J.J.; Falotico, R.; Keiser, J.A.; Bright, D.A.; Tobia, A., *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1786 – 1793.

[183] Cossent Aguinaco, I.; Arin Abad, M.J.; Fernandez Martin, J.A.; Tito Lloret, A. (D.P. Farmacotecnia S.A.) E.S. 545.360 (18.07.1985/01.12.1985); *Chem. Abstr*. **1987**, *106*, 33092s.

[184] Elz, S., *5-HT$_{2A}$-Rezeptor-Liganden: Synthese, Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehung*, *Habilitationsschrift*; Freie Universität Berlin, **1995**, S. 94 – 97.

[185] Gabriel, S., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2224 – 2236.

[186] Gibson, M.S.; Bradshaw, R.W., *Angew. Chem*. **1968**, *80*, 986 – 996.

[187] Elz, S., *5-HT$_{2A}$-Rezeptor-Liganden: Synthese, Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehung, Habilitationsschrift*; Freie Universität Berlin, **1995**, S. 48 – 51.

[188] Die intramolekulare Beteiligung eines räumlich nahen, nucleophilen Substituenten bei einer Substitutionsreaktion wird als Nachbargruppeneffekt bezeichnet. (a) Capon, B., *Q. Rev. Chem. Soc*. **1964**, *18*, 45. (b) Capon, B.; McManus, S.P., *Neighboring Group Participation*; New York : Plenum Press **1976**.

[189] Brückner, R., *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*; Heidelberg, Berlin, Oxford : Spektrum Akad. Verl. **1996**, S. 64 – 70.

[190] Carey, F.A.; Sundberg, R.J., *Organische Chemie: Ein weiterführendes Lehrbuch*; Weinheim : VCH **1995**, S. 293 – 301.

[191] Ing, H.R.; Manske, R.H.F., *J. Chem. Soc*. **1926**, 2348 – 2351.

[192] Albert, A.; Phillips, J.N., *J. Chem. Soc*. **1956**, 1294 – 1304.

[193] Signorini, R.; Verga, A. (Ravizza S.p.A.) E.P. 98.499 (27.06.1983/18.01.1984); *Chem.Abstr.* **1984**, *100*, 174849g.

[194] Elz, S., *5-HT$_{2A}$-Rezeptor-Liganden: Synthese, Pharmakologie und Struktur-Wirkungsbeziehung*, *Habilitationsschrift*; Freie Universität Berlin, **1995**, S. 125 – 152.

[195] Papadopoulos, E.P., *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 1553 – 1558.

[196] Becker, H.G.O., *Organikum*; 20. Aufl., Heidelberg, Leipzig : Barth, **1996**, S. 224.

[197] Tronow, B.W.; Ladigina, L.W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, *62*, 2844 – 2850.

[198] Benton, F.L.; Dielon, T.E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 1128 – 1129.

[199] McOmie, J.F.W.; Watts, M.L.; West, D.E., *Tetrahedron* **1967**, *24*, 2289 – 2292.

[200] Guindon, Y.; Therien, M.; Girard, Y.; Yoakim, C., *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1680 – 1686.

[201] Jung, M.E.; Lyster, M.A., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3761 – 3767.

[202] Node, M.; Hori, H.; Fujita, E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,* **1976**, 2237 – 2241.

[203] Fuji, K.; Ichikawa, K.; Node, M.; Fujita, E., *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1661 – 1664.

[204] McOmie, J.F.W.; West, D.E., *Org. Synth.*, Vol. V, **1973**, 412.

[205] Williard, P.G.; Fryhle, C.R., *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 3731 – 3738.

[206] Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Förstermann, U.; Starke, K., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; 8. Aufl., München, Jena : Urban & Fischer. Verl., **2001**, S. 525 – 527.

[207] Silverman, R.B., *Medizinische Chemie für Organiker, Biochemiker und pharmazeutische Chemiker*; Weinheim : VCH, **1995**, S. 59.

[208] Glennon, R.A.; Dukat, M.; El-Bermawy, M.; Law, H.; De Los Angeles, J.; Teitler, M.; King, A.; Herrick-Davis, K., *J. Med. Chem*. **1994**, *37*, 1929 – 1935.

[209] Hine, J.; Yeh, C.Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 2669 – 2676.

[210] Carey, F.A.; Sundberg, R.J., *Organische Chemie: Ein weiterführendes Lehrbuch*; Weinheim : VCH, **1995**, S. 432 – 438.

[211] (a) Sayer, J.M.; Peskin, M.; Jencks, W.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4277 – 4287.
(b) Jencks, W.P., *Prog. Phys. Org. Chem*. **1964**, *2*, 63.

[212] (a) Borch, F.R.; Bernstein, M.D.; Durst, H.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897 – 2904. (b) Hutchins, R.O.; Hutchins, M.K., in *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; Burke, S.D.; Danheiser, R.L., Eds.; Chichester : John Wiley & Sons, **1999**, S. 401 – 405.
(c) Seyden-Penne J., *Reductions by the alumino- and borohydrides in organic synthesis*; 2nd Edition, New York : Wiley-VCH, **1997**, S. 122 – 130.

[213] Imine oder Iminium-Ionen wurden als mögliche Intermediate bei reduktiven Aminierungen *via* katalytischer Hydrierung (a) und unter Verwendung von Metall-Hydriden (b) postuliert, siehe: (a) Emerson, W.S., *Org. React.* **1948**, *4*, 174 – 255. (b) Schellenberg, K.A., *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 3259- 3261.

[214] (a) Abdel-Magid, A.F.; Carson, K.G.; Harris, B.D.; Maryanoff, C.A.; Shah, R.D., *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849 – 3862. (b) Gribble, G.W., in *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; Burke, S.D.; Danheiser, R.L., Eds.; Chichester : John Wiley & Sons, **1999**, S. 429 – 432.

[215] Tadanier, J.; Hallas, R.; Martin, J.R.; Stanaszek, R.S., *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1309 – 1316.

[216] (a) Emerson, W.S.; Uraneck, C.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 749 – 751.
(b) Johnson, H.E.; Crosby, D.G.; *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2205 – 2207.
(c) Klyuev, M.V.; Khidekel, M.L., *Russ. Chem. Rev*. **1980**, *49*, 14 – 27.

[217] Hutchins, R.O.; Hutchins, M.K., *Reduction of C=N to CHNH by Metal Hydrides*, in *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.N.; Fleming, I., Eds.; New York : Pergamon Press, **1991**; Vol. 8, S. 25.

[218] Banfi, L.; Narisano, E.; Riva, R., in *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; Burke, S.D.; Danheiser, R.L., Ed.; Chichester : John Wiley & Sons, **1999**, S. 394 – 400.

[219] (a) Pelter, A.; Rosser, R.M.; Mills, S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1984**, 717.
(b) Bomann, M.D.; Guch, I.C.; DiMare, M., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5995 – 5996.

[220] Mattson, R.J.; Pham, K.M.; Leuck, D.J.; Cowen, K.A., *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2552 – 2554.

[221] Bhattaacharyya, S.; Chatterjee, A.; Duttachowdhury, S.K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 1 – 2.

[222] Yoon, N.M.; Kim, E.G.; Son, H.S.; Joi, J., *Synth. Commun*. **1993**, *23*, 1595.

[223] Taylor, M.E.; Fletcher, T.L., *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 940 – 942.

[224] Billman, J.H.; Tai, K.M., *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 535 – 539.

[225] (a) Weingarten, H.; Chupp, J.P.; White, W.A., *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3246 – 3249.
(b) Carlson, R.; Larsson, U.; Hansson, L., *Acta Chem. Scand*. **1992**, *46*, 1211 – 1214.
(c) Moss, N.; Gauthier, J.; Ferland, J.M., *Synlett* **1995**, *2*, 142 – 144.
(d) Whitesell, J.K., in *Comprehensive Organic Synthesis*; Winterfeld, E., Ed.; Oxford : Pergamon Press, **1991**; Vol. 6, S. 705.

[226] Love, B.E.; Ren, J., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5556 – 5557.

[227] Vollhard, K.P.C.; Schore, N.E., *Organische Chemie*; 2. Aufl., Weinheim : VCH, **1995**, S. 947 – 948.

[228] Gribble, G.W.; Nutaitis, C.F., *Org. Prep. Proced. Int*. **1985**, *17*, 317 – 384.

[229] (a) Gribble, G.W.; Ferguson, D.C., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 535 – 536.
(b) Nutaitis, C.F.; Gribble, G.W., *Tetrahedron Lett*. **1983**, *24*, 4287 – 4290.

[230] Skita, A.; Keil, F., *Chem. Ber*. **1928**, *61B*, 1452 – 1459.

[231] (a) Krause, M., *Synthese, Röntgenstrukturanalyse und Pharmakologie neuer Prodrugs des Agonisten (R)-α-Methylhistamin sowie von Antagonisten des Histamin-H_3-Rezeptors, Dissertation*; Freie Universität Berlin, **1996**, S. 33 – 46. (b) Krause, M.; Roleau, A.; Stark, H.; Luger, P.; Lipp, R.; Garbarg, M.; Schwartz, J.-C.; Schunack, W., *J. Med. Chem*. **1995**, *38*, 4070 – 4079. (c) Krause, M.; Roleau, A.; Stark, H.; Luger, R.; Garbarg, M.; Schwartz, J.-C.; Schunack, W., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*. **1996**, *329*, 209 – 215.

[232] Titeler, M.; Herrick, K.; Lyon, R.A.; McKenney, J.D.; Glennon, R.A., *Eur. J. Pharmacol*. **1985**, *117*, 145 – 146.

[233] Mathis, C.A.; Hoffman, A.J.; Nichols, D.E.; Shulgin, A.T., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut*. **1988**, *25*, 1255 – 1265.

[234] Nichols, D.E.; Frescas, S.; Marona-Lewicka, D; Huang, X.; Roth, B.L.; Gudelsky, G.A.; Nash, J.F., *J. Med. Chem*. **1994**, *37*, 4346 – 4351.

[235] Johnson, M.P.; Mathis, C.A.; Shulgin, A.T.; Hoffman, A.J.; Nichols, D.E., *Pharmacol. Biochem. Behav*. **1990**, *35*, 211 – 217.

[236] (a) Knoevenagel, E., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 172 – 174.
(b) Knoevenagel, Walter, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 4502 – 4510.

[237] Jones, G., *Org. React.* **1967**, *15*, 204 – 599.

[238] Henry, L., *Compt. rend.* **1895**, *121*, 211.

[239] Hassner, A.; Stumer, C., *Organic syntheses based on name reactions and unnamed reactions*; Oxford : Elsevier Science Ltd., **1995**, S. 165.

[240] Ho, B.T.; McIsaac, W.M.; An, R.; Wayne Tansey, L.; Walker, K.E.; Englert, L.F.; Noel, M.B., *J. Med. Chem*. **1970**, *13*, 26 – 30.

[241] Gairaud, C.B.; Lappin, G.R., *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1 – 3.

[242] Raiford, L.C.; Fox, D.E., *J. Org. Chem.* **1944**, *9*, 170 – 174.

[243] Carey, F.A.; Sundberg, R.J., *Organische Chemie: Ein weiterführendes Lehrbuch*; Weinheim : VCH, **1995**, S. 830 – 832.

[244] Barfknecht, C.F.; Nichols, D.E., *J. Med. Chem*. **1971**, *14*, 370 – 372.

[245] Ramirez, F.A.; Burger A., *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2781 – 2782.

[246] Benington, F.; Morin, R.D.; Clark, L.C., *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 11 – 16.

[247] Giannis, A.; Sandhoff, K., *Angew. Chem*. **1989**, *101*, 220 – 222.

[248] Gugelchuk, M., in *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; Burke, S.D.; Danheiser, R.L., Ed.; Chichester : John Wiley & Sons, **1999**, S. 392 – 394.

[249] Seyden-Penne J., *Reductions by the alumino- and borohydrides in organic synthesis*; 2nd Edition, New York : Wiley-VCH, **1997**, S. 3 – 4.

[250] Butterick, J.R.; Unrau, A.M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 307 – 308.

[251] Mourad, M.S.; Varma, R.S.; Kabalka, G.W., *Synth. Commun*. **1984**, *14*, 1099 – 1104.

[252] Varma, R.S.; Kabalka, G.W., *Synth. Commun*. **1985**, *15*, 843 – 847.

[253] (a) Stock, L.M.; Brown, H.C., *Adv. Phys. Org. Chem*. **1963**, *1*, 35 – 37.
(b) Brown, H.C.; Stock, L.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1421 – 1425.
(c) Caille, S.Y.; Corriu, R.J.P., *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2005 – 2022.

[254] Merkushev, E.B., *Synthesis* **1988**, 923 – 937.

[255] (a) Wirth, H.O.; Königstein, O.; Kern, W., *Liebigs Ann. Chem*. **1960**, *634*, 84.
(b) Ahmad, S.; Razaq, S., *Tetrahedron* **1976**, *32*, 503 – 506.
(c) Suzuki, H.; Nakamura, K.; Goto, R., *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1966**, *39*, 128.
(d) Suzuki, H., *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1970**, *43*, 481.
(e) Suzuki, H., *Org. Synth*. **1971**, *51*, 94 – 95.

[256] (a) Merkushev, E.B., *Russian Chem. Rev.* **1984**, *53*, 343 – 350.

(b) Merkushev, E.B., *Usp. Khim.* **1984**, *53*, 583.

[257] (a) Ogata, Y.; Nakajima, K., *Tetrahedron* **1964**, *20*, 43 – 47.
(b) Ogata, Y.; Nakajima, K., *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2751 – 2754.
(c) Ogata, Y.; Urasaki, I.; Ishibashi, T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 180 – 184.

[258] Keefer, R.M.; Andrews, L.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5623 – 5627.

[259] (a) Henne, A.L.; Zimmer, W.F., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1362 – 1363.
(b) Hazeldine, R.N.; Sharpe, A.G., *J. Chem. Soc.* **1952**, 993 – 1001.
(c) Chen, E.M.; Keefer, R.M.; Andrews, L.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 428 – 430.

[260] Brown, E.; Robin, J.-P., *Tetrahedron Lett*. **1977**, *18*, 2015 – 2018.

[261] Fridman, A.L., *Zh. Vses. Khim. Obshchest*. **1977**, *22*, 110; *C.A.* **1977**, *86*, 189070.

[262] Barnett, J.R.; Andrews, L.J.; Keefer, R.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6129 – 6134.

[263] Glennon, R.A.; Young, R.; Benington, F.; Morin, R.D., *J. Med. Chem*. **1982**, *25*, 1163 – 1168.

[264] Berliner, E*., Org. React*. **1949**, *5*, 229 – 289.

[265] Nordlander, J.E.; Payne, M.J.; Njoroge, F.G.; Balk, M.A.; Laikos, G.D.; Vishwanath, V.M., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4107 – 4111.

[266] Chambers, J.J.; Kurrasch-Orbaugh, D.M.; Parker, M.A.; Nichols, D.E., *J. Med. Chem*. **2001**, *44*, 1003 – 1010.

[267] Kamatani, A.; Overman, L.E., *J. Org. Chem.* **1999**, *111*, 314 – 321.

[268] (a) Curtius, T., *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1890**, *23*, 3023 – 3041.
(b) Smith, P.A.S., *Org. React*. **1946**, *3*, 337 – 449.

[269] (a) Wolfrom, M.L.; Mc Fadden, G.H.; Chaney, A., *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2597 – 2599. (b) Hart, D.; von Dormat, A.E., *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1956**, *65*, 291. (c) Wieber, G.M.; Hegedus, L.S.; Åkermark, B.; Michalson, E.T., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4649 – 4653.

[270] (a) Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203 – 6205.
(b) Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S., *Chem. Pharm. Bull*. **1974**, *22*, 1398 – 1404.
(c) Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S., *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151 – 2157.

[271] (a) Kim, D.; Weinreb, M., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 125 – 131.
(b) Eaton, P.E.; Ravi Shankar, B.K., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 185 – 186.
(c) Mylari, B.L.; Beyer, T.A.; Siegel, T.W., *J. Med. Chem*. **1991**, *34*, 1011 – 1018.

[272] Ritter, K., *Synthesis*, **1993**, 735 – 762.

[273] (a) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A., *Synlett* **1990**, 221 – 223.
(b) Huth, A.; Beez, I.; Schumann, I., *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6679 – 6682.
(c) Shieh, W.-C.; Carlson, J.A., *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 379 – 381.

[274] (a) Ziegler, F.E., Schwartz, J.A., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 985 – 991.

[275] (a) Matsumoto, T.; Hosoya, T.; Suzuki, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3568 – 3570. (b) Hosoya, T.; Takashiro, E.; Matsumoto, T.; Suzuki, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1004 – 1015.

[276] Hoye, T.R.; Martin, S.J.; Peck, D.R., *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 331 – 337.

[277] (a) Parham, W.E.; Jones, L.D., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1187 – 1191.
(b) Parham, W.E.; Piccirilli, R.M., *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 257 – 260.

[278] (a) Brown, H.C.; Knights, E.F.; Scouten, C.G., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7765 – 7770. (b) Zweifel, G.; Brown, H.C*., Org. React*. **1963**, 1 – 54. (c) Brown, H.C., *Organic Synthesis via Boranes*; New York: Wiley, **1975**.

[279] Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2201 – 2208.

[280] Der gleiche Autor berichtet an anderer Stelle von einer relativen Reaktivität: I > OTf > Br >> Cl. Miyaura, N.; Suzuki, A., *Chem. Rev*. **1995**, *95*, 2457 – 2483.

[281] Snieckus *et al*. publizierten für Arylhalogenide *resp*. -triflate eine relative Reaktivität in der Reihenfolge: I > Br > OTf. Fu, J.-M.; Snieckus, V., *Tetrahedron Lett*. **1990**, *31*, 1665 –1668.

[282] Kawada, K.; Arimura, A.; Tsuri, T.; Fuji, M.; Komurasaki, T.; Yonezawa, S.; Kugimiya, A.; Haga, N.; Mitsumori, S.; Inagaki, M.; Nakatani, T.; Tamura, Y.; Takechi, S.; Taishi, T.; Kishino, J.; Ohtani, M., *Angew. Chem*. **1998**, *110*, 1015 – 1017.

[283] Stanforth, S.P., *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263 – 303.

[284] (a) Kalinowski, H.-O.; Berger, S.; Braun, S., *^{13}C-NMR-Spektroskopie*; Stuttgart, New York : Thieme, **1984**, S. 149 – 150. (b) Friebolin, H., *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie: Eine Einführung*, 3. Aufl., Weinheim, New York : Wiley-VCH, **1999**, S. 62.

[285] Hesse, M.; Meier, M.; Zeeh, B., *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*; 5. Aufl., Stuttgart, New York : Thieme, **1995**, S. 304.

[286] Ben-Ishai, D.; Berger, A., *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1564 – 1570.

[287] (a) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kumada, M., *Tetrahedron Lett*. **1979**, *21*, 1871 – 1874. (b) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158 – 163.

[288] (a) Tamao, K.; Kiso, Y.; Sumitani, K.; Kumada, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9268 – 9269.
(b) Kiso, Y.; Tamao, K.; Kumada, M., *J. Organomet. Chem.* **1973**, *50*, C12 – C14.
(c) Bergstrom, D.E.; Ogawa, M.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8106 – 8112.

[289] Castle, P.L.; Widdowson, D.A., *Tetrahedron Lett*. **1986**, *27*, 6013 – 6016.

[290] (a) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Ishikawa, M.; Suzuki, A., *Tetrahedron Lett*. **1986**, *27*, 6369 – 6376.
(b) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314 – 321.

[291] (a) Whitesides, G.M.; Gaash, J.F.; Stedronsky, E.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5258.
(b) Reger, D.L.; Culbertson, E.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2789 – 2794.
(c) Grubbs, R.H.; Miyashita, A.; Liu, M.; Burk, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2418 – 2425.

[292] Bradsma, L.; Vasilevsky, S.F.; Verkruijsse, H.D., *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*; Berlin, Heidelberg : Springer, **1999**, S. 228 – 231.

[293] (a) Negishi, E., *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340 – 348.
(b) Kumada, M., *Pure Appl. Chem*. **1980**, *52*, 669 – 679.
(c) Heck, R.F., *Palladium Reagents in Organic Syntheses*; New York : Academic Press, **1985**.

[294] (a) Bradsma, L.; Vasilevsky, S.F.; Verkruijsse, H.D., *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*; Berlin, Heidelberg : Springer, **1999**, S. 242 – 244.
(b) Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W., *Org. React*. **1997**, *50*, 1 – 652.

[295] Suzuki, A., *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419 – 422.

[296] Negishi, E.; Takahashi, T.; Baba, S.; van Horn, D.E.; Okukado, N., *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2293 – 2401.

[297] Wadman, S.; Whitby, R.; Yeates, C.; Kocienski, P.; Cooper, K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1987**, 241 – 243.

[298] (a) Suzuki, A., *J. Organomet. Chem*. **1999**, *576*, 147 – 168.
(b) Miyaura, N.; Suzuki, A., *Chem. Rev*. **1995**, *95*, 2457 – 2483.

[299] (a) Bumagin, N.A.; Bykov, V.V., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14437 – 14450. (b) Wallow, T.I.; Novak, B.M., *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034 – 5037. (c) Moreno-Mañas, M.; Pajuelo, F.; Pleixats, R., *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2396 – 2397. (d) Badone, D.; Baroni, M.; Cardamone, R.; Iellini, A.; Guzzi, U., *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7170 – 7173. (e) Goodson, F.E.; Wallow, T.I.; Novak, B.M., *Org. Synth.* **1997**, *75*, 61 – 68.

[300] (a) Reetz, M.T.; Westermann, E*., Angew. Chem*. **2000**, *112*, 170 – 173.
(b) Reetz, M.T.; Breinbauer, R.; Wanninger, K., *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 4499 – 4502.

[301] (a) Amatore, C.; Broeker, G.; Jutand, A.; Khalil, F., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5176 – 5185.
(b) Amatore, C.; Jutand, A.; Suarez, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9531 – 9541.
(c) Amatore, C.; Pflüger, F., *Organometallics* **1990**, *9*, 2276 – 2282.

[302] Casado, A.L.; Espinet, P., *Organometallics* **1998**, *17*, 954 – 959.

[303] Aliprantis, A.O.; Canary, J.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985 – 6986.

[304] Minniti, D., *Inorg. Chem*. **1994**, *33*, 2631 – 2634.

[305] (a) Tatsumi, K.; Hoffmann, R.; Yamamoto, A.; Stille, J.K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1857 – 1867. (b) Ozawa, F.; Ito,T.; Nakamura, Y.; Yamamoto, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 1868 – 1880. (c) Komiya, S.; Albright, T.A.; Hoffmann, R.; Kochi, J.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7255 – 7265.

[306] Matos, K.; Sonderquist, J.A., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461 – 470.

[307] Ridgway, B.H.; Woerpel, K.A., *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 458 – 460.

[308] Labinger, J.A.; Hart, D.W.; Seibert, W.E.; Schwartz, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3851 – 3852.

[309] Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A., *Synth. Commun*. **1981**, *11*, 513 – 519.

[310] Gillie, A.; Stille, J.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933 – 4941.

[311] (a) Ozawa, F.; Ito,T.; Yamamoto, A., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6457 – 6463.
(b) Ozawa, F.; Kurihara, K.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 399 – 400.
(c) Ozawa, F.; Hidaka, T.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A., *J. Organomet. Chem.* **1987**, *330*, 253 – 255.
(d) Ozawa, F.; Kurihara, K.; Fujimori, M.; Hidaka, T.; Toyoshima,T. Yamamoto, A., *Organometallics* **1989**, *8*, 180 – 188.

[312] Ozawa, F.; Yamamoto, A., *Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 773 – 774.

[313] (a) Driver,M.S.; Hartwig, J.F., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217 – 7218.
(b) Driver,M.S.; Hartwig, J.F., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232 – 8245.
(c) Hartwig, J.F., *Angew. Chem*. **1998**, *110*, 2154 – 2177.

[314] Analoge Platin(IV)-Spezies wurden durch Addition von Alkylhalogeniden an Diorgano-Pt^{II}-Komplexe erhalten, die anschließend reduktive Eliminierungsreaktionen eingingen.
(a) Chatt, J.; Shaw, B.L., *J. Chem. Soc.* **1959**, *705*, 4020 – 4033.
(b) Clark, H.C.; Manzer, L.E., *Inorg. Chem*. **1973**, *12*, 362 – 368.
(c) Brown, M.P.; Puddephatt, R.J.; Upton, C.E.E., *J. Organomet. Chem.* **1973**, *49*, C61.
(d) Usón, R.; Royo, P.; Forniés, J.; Martinez, F., *J. Organomet. Chem.* **1975**, *90*, 367 – 374.
(e) Young, G.B.; Whitesides, G.M., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5808 – 5815.

[315] (a) Milstein, D.; Stille, J.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4981 –4991.
(b) Milstein, D.; Stille, J.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992 –4998.

[316] (a) Glennon, R.A.; Seggel, M.R. In *Probing Bioactive Mechanisms*; Magee, P.S.; Henry, D.; Block, J., Eds.; Washington, DC : American Chemical Society, **1989**, S. 264 – 280.

[317] (a) Shulgin, A.T., *Handb. Psychopharmacol*. **1978**, *11*, 243. (b) Shulgin, A.T.; Dyer, D.C., *J. Med. Chem*. **1975**, *18*, 1201 – 1204. (c) Aldous, F.A.B.; Barrass, B.C.; Brewster, K.; Buxton, D.A.; Green, D.M.; Pinder, R.M.; Rich, P.; Skeels, M.; Tutt, K.J., *J. Med. Chem*. **1974**, *17*, 1100 – 1111. (d) Geyer, M.A.; Petersen, L.R.; Rose, G.J.; Horwitt, D.D., Light, R.K.; Adams, L.M.; Zook, J.A.; Hawkins, R.L.; Mandell, A.J., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1978**, *207*, 837 – 847.

[318] (a) Domelsmith, L.N.; Eaton, T.A.; Houk, K.N.; Anderson, G.A.; Glennon, R.A.; Shulgin, A.T.; Castagnoli, N., Jr.; Kollman, P.A., *J. Med. Chem*. **1981**, *24*, 1414 – 1421.
(b) Clare, B.W., *J. Med. Chem*. **1990**, *33*, 687 – 702.

[319] (a) Pauling, L., in *The Nature of the Chemical Bond*; 3rd Ed.; Ithaca, New York : Cornell University Press, **1960**, S. 96. (b) Huheey, J.E., *J. Phys. Chem*. **1965**, *69*, 3284 – 3291.

[320] McClinton, M.A.; McClinton, D.A., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555 – 6666.

[321] (a) Mann, J., *Chem. Soc. Rev*. **1987**, *16*, 381 – 436.
(b) Welch, J.T., *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3123 – 3197.

[322] Krishnamurti, R.; Bellew, D.R.; Surya Prakash, G.K., *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 984 – 989.

[323] Gerstenberger, M.R.C.; Haas, A*., Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1981**, *20*, 647.

[324] Wiemers, D.M.; Burton, D.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 832 – 834.

[325] Su, D.B.; Duan, J.-X.; Chen, Q.-Y., *Tetrahedron Lett*. **1991**, *32*, 7689 – 7690.

[326] (a) Cohen, T.; Wood, J.; Dietz, A.G., *Tetrahedron Lett*. **1974**, 3555 – 3558.
(b) Lindley, J., *Tetrahedron* **1984**, *48*, 1433 – 1456. (c) Jenkins, P.R., *Metallorganische Reagentien in der Organischen Synthese, Basistext Chemie*; Davies, G.S.; Compton, R.G.; Evans, J., Hrsg.; Weinheim : VCH, **1995**, Bd. 7, S. 21 – 25. (d) Carey, F.A.; Sundberg, R.J., *Organische Chemie: Ein weiterführendes Lehrbuch*; Weinheim : VCH, **1995**, S. 1354 – 1355. (e) Brückner R., *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*; Heidelberg, Berlin, Oxford : Spektrum Akad. Verl. **1996**, S. 464 – 466.

[327] (a) Wheaton, G.A.; Burton, D.J., *J. Fluorine Chem*. **1976**, *8*, 97 – 100.
(b) Wheaton, G.A.; Burton, D.J., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2643 – 2651.

[328] (a) Bergeron, R.J., McManis, J.S., *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3108 – 3111.
(b) Boger, D.L.; Yohannes, D., *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2498 – 2502.
(c) Newman, H., *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1287 – 1288.
(d) O'Sullivan, M.C.; Dalrymple, D.M., *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 3451 – 3452.
(e) Quick, J.; Meltz, C., *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 573 – 578.

[329] Monte, A.P.; Marona-Lewicka, D.; Parker, M.A.; Wainscott, D.B.; Nelson, D.L.; Nichols, D.E., *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2953 – 2961.

[330] Nichols, D.E., in *Amphetamine and its Analogs: Psychopharmacology, Toxicology and Abuse*; Cho, A.K.; Segal, D.S., Eds.; San Diego : Academic Press, Inc., **1994**, S. 3 – 41.

[331] (a) Trumpp-Kallmeyer, S.; Hoflack, J.; Bruinvels, A.; Hibert, M., *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3448 – 3462.
(b) Westkaemper, R.B.; Glennon, R.A., *Molecular Modelling for the Interaction of LSD and other*

Hallucinogens with 5-HT$_2$-Receptors; in *NIDA Research Monograph 146, Hallucinogens: An Update*; Lin, G.C.; Glennon, R.A., Eds.; NIH Publication No. 94-3872; Rockville : NIDA **1994**, S. 263 – 283.

[332] Monte, A.P.; Marona-Lewicka, D.; Cozzi, N.V.; Nichols, D.E., *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3700 – 3706.

[333] Monte, A.P.; Marona-Lewicka, D.; Cozzi, N.V.; Nelson, D.L.; Nichols, D.E., *Med. Chem. Res*. **1995**, *5*, 651 – 663.

[334] (a) Nichols, D.E.; Hoffman, A.J.; Oberlender, R.A.; Riggs, R.M., *J. Med. Chem*. **1986**, *29*, 302 – 304. (b) Nichols, D.E.; Snyder, S.E.; Oberlender R.; Johnson, M.P.; Huang, X., *J. Med. Chem*. **1991**, *34*, 276 – 281.

[335] Bladé-Font, A.; Rocabayera, T.M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 841 – 848.

[336] Caldwell, W.T.; Thompson, T.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 765.

[337] Beyer, H.; Walter, W., *Lehrbuch der organischen Chemie*; 19. Aufl., Stuttgart : Hirzel **1981**, S. 483 – 485.

[338] Lee, J.C.; Yuk, J.Y.; Cho, S.H., *Synth. Commun*. **1995**, *25*, 1367 – 1370.

[339] Sijbesma, R.P.; Nolte, R.J.M., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1993**, *112*, 643 – 647.

[340] Parham, W.E.; Jones, L.D.; Sayed, Y.A., *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1184 – 1186.

[341] Chambers, J.J.; Kurrasch-Orbaugh, D.M.; Parker, M.A.; Nichols, D.E., *J. Med. Chem*. **2001**, *44*, 1003 – 1010.

[342] (a) Rieche, A.; Gross, H.; Höft, E*., Chem. Ber*. **1960**, *93*, 88 – 94. (b) Gross, H.; Rieche, A.; Matthey, G., *Chem. Ber*. **1963**, *96*, 308 – 313. (c) Rieche, A.; Gross, H.; Höft, E*., Org. Synth*. **1967**, *47*, 1 – 3. (d) DeHaan, F.P.; Delker, G.L.; Covey, W.D.; Bellomo, A.F.; Brown, J.A.; Ferrara, D.M.; Haubrich, R.H.; Lander, E.B.; MacArthur, C.J.; Meinhold, R.W.; Neddenriep, D.; Schubert, D.M.; Stewart, R.G., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3963 – 3966.

[343] Gattermann, L.; Koch, J.A., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1897**, *30*, 1622 – 1624.

[344] Wightman, R.H.; Laycock, D.E.; Avdovich, H.W., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2167 – 2170.

[345] Baker, R.; Castro, J.L., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 47 – 65.

[346] Parker, M.A.; Marona-Lewicka, D.; Lucaites, V.L.; Nelson, D.L.; Nichols, D.E., *J. Med. Chem*. **1998**, *41*, 5148 – 5149.

[347] (a) Stanetty, P.; Pürstinger G., *J. Chem. Res.* **1991**, Synopses, (3), 78. (b) Haefliger, W.; Klöppner, E., *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1837 – 1852. (c) Piozzi, F.; Venturella, P.; Bellino, A., *Org. Prep. Proc. Int*. **1971**, *3*, 223 – 226. (d) Godard, A.; Jacquelin, J.M.; Queguiner, G., *J. Heterocycl. Chem*. **1988**, *25*, 1053 – 1054. (e) Liu, Y.-Y.; Thom, E.; Liebman, A.A., *J. Heterocycl. Chem*. **1979**, *16*, 799 – 801. (f) Moron, J.; Bisagni, E., *J. Heterocycl. Chem*. **1986**, *23*, 1637 – 1639.

[348] (a) Buckle, D.R., in *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; Burke, S.D.; Danheiser, R.L., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, **1999**, S. 137 – 141. (b) Walker, D.; Hiebert, J.D., *Chem. Rev*. **1967**, *67*, 153 – 195.

[349] Giardinà, D.; Marrazzo, A.; Marucci, G.; Piloni, M.G.; Quaglia, W., *Il Farmaco* **1991**, *46*, 861 – 872.

[350] Kinbara, K.; Sakai, K.; Hashimoto, Y.; Nohira, H.; Saigo, K., *Tetrahedron : Asymmetry* **1996**, *7*, 1539 – 1542.

[351] Eliel, E.L.; Wilen, S.H., *Organische Stereochemie*; Hopf, H.; Mulzer, J., Hrsg., Weinheim, New York : Wiley-VCH, **1998**, S. 232 – 239.

[352] Kagan, H.B.; Fiaud, J.C., *Kinetic Resolution*; in *Topics in Stereochemistry*; Vol. 18, John Wiley & Sons, **1988**, S. 249 – 330.

[353] Eliel, E.L.; Wilen, S.H., *Organische Stereochemie*; Hopf, H.; Mulzer, J., Hrsg., Weinheim, New York : Wiley-VCH, **1998**, S. 232 – 255.

[354] (a) Whitesides, G.M.; Wong, C.-H., *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 617 – 638.
(b) Wong, C.H.; Whitesides, G.M., *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*; 1st Ed.; New York, Oxford, Tokyo : Elsevier Science **1994**. (c) Santaniello, E.; Ferraboshi, P.; Grisenti P.; Manzocchi, A., *Chem. Rev*. **1992**, *92*, 1071 – 1140. (d) Boland, W.; Frößl, C.; Lohrenz, M., *Synthesis* **1991**, 1049 – 1072. (e) Ohno, M.; Otsuka, M., *Org. React*. **1989**, *37*, 1.

[355] Gais, H.-J.; Hemmerle, H., *Chemie in unserer Zeit* **1990**, *24*, 239 – 248.

[356] Chen, C.-S.; Sih, C.J., *Angew. Chem.* **1989**, *101*, 711 – 724.

[357] Desnuelle, P.; Sarda, L.; Aihard, G., *Biochim. Biophys. Acta* **1960**, *37*, 570 – 571.

[358] (a) Winkler, F.K.; D'Arcy, A.; Hunziker, W., *Nature (London)* **1990**, *343*, 771 – 774.
(b) van Tilbeurgh, H.; Sarda, L.; Verger, R.; Cambillau, C., *Nature (London)* **1992**, *359*, 159 – 162.

[359] (a) Brady, L.; Brzozowski, A.M.; Derewenda, Z.S.; Dodson, E.; Dodson, G.; Tolley, S.; Turkenburg, J.P.; Christiansen, L.; Huge-Jensen, B.; Norskov, L.; Thim, L.; Menge, U., *Nature (London)* **1990**, *343*, 767 – 770. (b) Brzozowski, A.M.; Derewenda, U.; Derewenda, Z.S.; Dodson, G.; Lawson, D.M.; Turkenburg, J.P.; Bjorkling, F.; Huge-Jensen, B.; Patkar, S.A.; Thim, L., *Nature (London)* **1991**, *351*, 491 – 494. (c) Derewenda, U.; Brzozowski, A.M.; Lawson, D.M.; Derewenda, Z.S., *Biochemistry* **1992**, *31*, 1532 – 1541. (d) Blow, D., *Nature (London)* **1991**, *351*, 444 – 445.

[360] (a) Dijkstra, B.W.; Kalk, K.H.; Hol, W.G.; Drenth, J., *J. Mol. Biol.* **1981**, *147*, 97 – 123. (b) Brunie, S.; Bolin, J.; Gehwirt, D.; Sigler, P.B., *J. Biol. Chem*. **1985**, *260*, 9742 – 9749. (c) Thunnissen, M.M.; Ab, E.; Kalk, K.H.; Drenth, J.; Dijkstra, B.W.; Kuipers, O.P.; Dijkman, R.; de Haas, G.H.; Verheij, H.M., *Nature (London)* **1990**, *343*, 689 – 691. (d) Scott, D.L.; White, S.P.; Otwinowski, Z.; Yuan, W.; Gelb, M.H.; Sigler, P.B., *Science* **1990**, *250*, 1541 – 1546.

[361] Singer, P.T.; Smalas, A.; Carty, P.; Mangel, W.F.; Sweet, R.M., *Science* **1993**, *259*, 669 – 673.

[362] (a) Homandberg, G.A.; Mattis, J.A.; Laskowski, M., *Biochemistry* **1978**, *17*, 5220 – 5227.
(b) Martinek, K.; Semenov, A.; Berezin, I.V., *Biochim. Biophys. Acta* **1981**, *658*, 76 – 89.
(c) Luthi, P.; Luisi, P.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7285 – 7286.

[363] (a) Eyring, H., *J. Chem. Phys*. **1935**, *3*, 107.
(b) Eyring, H., *Chem. Rev*. **1935**, *17*, 65 – 77.

[364] Chen, C.-S.; Fujimoto, Y.; Girdaukas, G.; Sih, C.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294 – 7299.

[365] (a) Wong, C.H.; Whitesides, G.M., *Enzymes in Synthetic Organic Chemistry*; 1st Ed.; New York, Oxford, Tokyo : Elsevier Science **1994**, S. 9 – 13. (b) Eliel, E.L.; Wilen, S.H., *Organische Stereochemie*; Hopf, H.; Mulzer, J., Hrsg., Weinheim, New York : Wiley-VCH **1998**, S. 248 – 256. (c) Sih, J.S.; Chen, C.-S., *Angew. Chem*. **1984**, *96*, 556 – 565.

[366] Kagan, H.B.; Fiaud, J.C., *Kinetic Resolution*; in *Topics in Stereochemistry*; Vol. 18, John Wiley & Sons **1988**, S. 253 – 261.

[367] Chapman, D.T.; Crout, D.H.G.; Mahmoudian, M.; Scopes, D.I.C.; Smith, P.W., *Chem. Commun.* **1996**, 2415 – 2416.

[368] Frank, G.; Caro, W., *Ber. Dtsch. Chem. Ges*. **1930**, *63*, 1532 – 1543.

[369] (a) Dale, J.A.; Dull, D.L.; Mosher, H.S., *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2543 – 2549. (b) Dale, J.A.; Mosher, H.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512 – 519.

[370] (a) *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.M.; Fleming, I., Eds.; Vol. 8, Oxford : Pergamon Press **1991**. (b) Harada, K.; Munegumi, T., in [370a], S. 139 – 158. (c) Nishizawa, M.; Noyori, R., in [370a], S. 159 – 182. (d) Takaya, H.; Noyori, R. in [370a], S. 443 – 469.

[371] (a) Koenig, K.E., in *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J.D., Ed.; Vol. 5, Chapter 3, New York : Academic Press **1985**. (b) Brunner, H., *J. Organomet. Chem*. **1986**, *300*, 39 – 56.

[372] (a) Noyori, R.; Takaya, H., *Acc. Chem. Res*. **1990**, *23*, 345. (b) Takahashi, H.; Sakuraba, S.; Takeda, H.; Achiwa, K, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5876. (c) Kawano, H.; Ishii,Y.; Saburi, M.; Uchida, Y., *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1988**, 87. (d) Spindler, F.; Pittelkow, U.; Blaser, H.-U., *Chirality* **1991**, *3*, 370. (e) Chiba, T.; Miyashita, A.; Nohira, H.; Takaya, H., *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 2351. (f) Zhang, X.; Taketomi, T.; Yoshizuma, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Mashima, K.; Takaya, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3318.

[373] (a) Kang, G.-J.; Cullen, W.R.; Fryzuk, M.D.; James, B.R.; Kutney, J.P., *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1988**, 1466. (b) Cullen, W.R.; Fryzuk, M.D.; James, B.R.; Kutney, J.P.; Kang, G.-J.; Herb, G.; Thorburn, I.S.; Spogiliarich, R., *J. Mol. Cat*. **1990**, *62*, 243. (c) Becalski, A.G.; Cullen, W.R.; Fryzuk, M.D.; James, B.R.; Kang, G.-J.; Rettig, S.J., *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 5002. (d) Bakos, J.; Orosz, A.; Heil, B.; Laghmari, M.; Lhoste, P.; Sinou, D., *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1991**, 1684. (e) Lensink, C.; de Vries, J.G., *Tetrahedron : Asymmetry* **1992**, 3, 215. (f) Ng Cheong Chan, Y.; Osborn, J.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9400. (g) Spindler, F.; Pugin, B.; Blaser, H.-U., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1990**, *29*, 558. (h) Becker, R.; Brunner, H.; Mahboobi, S.; Wiegrebe, W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1985**, *24*, 995. (i) Kagan, H.; Langlois, N.; Dang, T.P.; *J. Organomet. Chem*. **1975**, *90*, 353.

[374] (a) Blaser, H.-U., *Chem. Rev*. **1992**, *92*, 935. (b) Brunner H.; Zettlmeier, W., *Handbook of Enantioselective Catalysis*; Weinheim : VCH **1993**. (c) Schwink, L.; Knochel, P., *Chem. Eur. J*. **1998**, *4*, 950. (d) Richards, C.J.; Locke, A.J., *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, 9, 2377.

[375] Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. **1998**, *37*, 2580 – 2627.

[376] Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Noyori, R., *Asymmetric Hydrogenation* in *Catalytic Asymmetric Synthesis*; 2nd Ed.; Ojima, I., Ed.; New York, Weinheim : Wiley-VCH **2000**, S. 1 – 110.

[377] (a) Burk, M.J.; Feaster, J.E., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266 – 6267. (b) Burk, M.J.; Martinez, J.P.; Feaster, J.E.; Cosford, N., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4399 – 4428.

[378] Bolm, C., *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 245 – 246.

[379] (a) Willoughby, C.A.; Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7562 – 7564. (b) Willoughby, C.A.; Buchwald, S.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11703 – 11714.

[380] Izumi, Y.; Tai, A., *Stereodifferentiating Reactions*; New York : Academic Press **1977**.

[381] Helmchen, G., *Stereoselective Synthesis*: Part A.1. *Nomenclature and Vocabulary of Organic Stereochemistry* in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*; Helmchen, G.; Hoffmann, R.W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds.; Vol. E 21a, Stuttgart, New York : Thieme **1995**, S. 1 – 74.

[382] Mulzer, J., *Stereoselective Synthesis*: Part A.2. *Basic Principles of EPC Synthesis* in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*; Helmchen, G.; Hoffmann, R.W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds.; Vol. E 21a, Stuttgart, New York : Thieme **1995**, S. 75 – 140.

[383] Seyden-Penne, J., *Chiral auxiliaries and ligands in asymmetric synthesis*; New York : Wiley & Sons **1995**.

[384] Nógrádi, M., *Stereoselective Synthesies*: *A practical approach*; 2nd Ed; Weinheim : VCH **1995**, S. 27 – 36.

[385] Procter, G., *Asymmetric Synthesis*; Oxford : Oxford University Press **1996**, S. 4 – 13.

[386] Seyden-Penne, J., *Chiral auxiliaries and ligands in asymmetric synthesis*; New York : Wiley & Sons **1995**, S. 57 – 58 und dort zitierte Literatur.

[387] Martens, J., *Stereoselective Synthesis*: Part D.2.4. *Reduction of Imino Groups (C=N)* in *Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)*; Helmchen, G.; Hoffmann, R.W.; Mulzer, J.; Schaumann, E., Eds.; Vol. E 21d, Stuttgart, New York : Thieme **1995**, S. 4199 – 4231.

[388] (a) Bringmann, G.; Geisler, J.-P., *Tetrahedron Lett*. **1989**, *30*, 317 – 320.
(b) Bringmann, G.; Geisler, J.-P., *J. Fluor. Chem*. **1990**, *49*, 67 – 73.
(c) Bringmann, G.; Geisler, J.-P., *Liebigs Ann. Chem*. **1990**, 795 – 805.

[389] (a) Staab, H.A.; Vögtle, F.; Mannschreck, A., *Tetrahedron Lett*. **1965**, *12*, 697 – 702.
(b) Wurmb-Gerlich, D.; Vögtle, F.; Mannschreck, A., *Liebigs Ann. Chem*. **1967**, *708*, 36 – 50.

[390] Landsiedel-Maier, D.; Frahm, A.W., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*. **1998**, *331*, 59 –71.

[391] (a) Nichols, D.E.; Barfknecht, C.F.; Rusterholz, D.B., *J. Med. Chem*. **1973**, *16*, 480 – 483.
(b) Standridge, R.T.; Howell, H.G.; Gylys, J.A.; Partyka, R.A.; Shulgin, A.T., *J. Med. Chem*. **1976**, *19*, 1400 – 1404.

[392] Eleveld, M.B.; Hogeveen, H.; Schudde, E.P., *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 3635 – 3642.

[393] Yoshida, T.; Harada, K., *Bull. Chem. Soc. Japan* **1972**, *45*, 3706 – 3710.

[394] Dahn, H.; Garbarino, J.A.; O'Murchu, C., *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1370 – 1378.

[395] (a) Ram, S.; Spicer, L.D., *Synth. Commun*. **1987**, *17*, 415 – 418.
(b) Adger, B.M.; O'Farrell, C.; Lewis, N.J.; Mitchell, M.B., *Synthesis* **1987**, 53 – 55.
(c) Ram, S.; Ehrenkaufer, R.E., *Synthesis* **1988**, 91 – 95.

[396] (a) Cahn, R.S.; Ingold, C.K., *J. Chem. Soc*. **1951**, 612 – 622.
(b) Cahn, R.S.; Ingold, C.K.; Prelog, V., *Experientia* **1956**, *12*, 81 – 94.
(c) Cahn, R.S.; Ingold, C.K.; Prelog, V., *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 413 – 443.

[397] Yamazaki, N.; Atobe, M.; Kibayashi, C., *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 5029 – 5032.

[398] Prelog, V.; Helmchen, G., *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 614 – 631.

[399] Brückner R., *Reaktionsmechanismen: Organische Reaktionen, Stereochemie, moderne Synthesemethoden*; Heidelberg, Berlin, Oxford : Spektrum Akad. Verl. **1996**, S. 236 – 237 und S. 526 – 527.

[400] Carey, F.A.; Sundberg, R.J., *Organische Chemie: Ein weiterführendes Lehrbuch*; Weinheim: VCH **1995**, S. 981 – 982.

[401] (a) Winterfeld, E., *Synthesis* **1975**, 617 – 630.
(b) Yoon, N.M.; Gyoung, Y.S., *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 2443 – 2450.

[402] Skuballa, W., Persönliche Mitteilung im Rahmen der Vorlesung: *Moderne Methoden der Natur- und Wirkstoffsynthese*, Freie Universität Berlin/Schering AG, Berlin.

[403] Borch, R.F.; Hassid, A.I., *J. Org. Chem*. **1972**, *37*, 1673 – 1674.

[404] (a) Habermann, E.R., *Pharmakologie und Gesellschaft*, in *Futura*, **1994,** *1/94,* S. 26 – 37.
(b) Habermann, E., *Pharm. Unserer Zeit* **1995**, *24*, 273 – 280.

[405] Jenkinson, D.H.; Barnard, E.A.; Hoyer, D.; Humphrey, P.P.A.; Leff, P.; Shankley, N.P., *Pharmacol. Rev*. **1995**, *47*, 255 – 266.

[406] Nickerson, M., *Nature (London)* **1956**, *178*, 697 – 698.

[407] Arunlakshana, O.; Schild, H.O., *Br. J. Pharmacol. Chemother*. **1959**, *14*, 48 – 58.

[408] (a) Van Rossum, J.M., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther*. **1963**, *143*, 299 – 330.
(b) Ariëns, E.J.; van Rossum, J.M., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther*. **1957**, *110*, 275 – 299.

[409] Elz, S.; Keller, A., *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*. **1995**, *328*, 585 – 594.

[410] Pertz, H.H.; Elz, S., *J. Pharm. Pharmacol*. **1995**, *47*, 310 – 316.

[411] Marano, M.; Kaumann, A.J., *J. Pharmacol. Exp. Ther*. **1976**, *198*, 518 – 525.

[412] (a) Autorenkollektiv, *Organikum*, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1977**, 784 – 810.
(b) Leonard, J.; Lygo, B.; Procter, G., *Praxis der Organischen Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim, **1996**.

[413] Hesse, M.; Meier, M.; Zeeh, B., *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*; 5. Aufl., Stuttgart, New York : Thieme, **1995**, S. 71 – 218 .

[414] Still, W.C.; Khan, M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923 – 2925.

Anhang

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Ralf Heim
Geboren	26. April 1966 in Erbach/Odenwald
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1972 – 1985	Grundschule und Gymnasium Michelstadt
Juni 1985	Abitur, Allgemeine Hochschulreife

Wehrtätigkeit

Juli 1985 – Okt. 1986	Grundwehrdienst, Schwalmstadt

Studium

März 1987 – Jan. 1992	Studium der Chemischen Technologie, Fachhochschule Darmstadt
März 1991 – Sept. 1991	Diplomarbeit auf dem Gebiet der Metallorganischen Synthese im Forschungsbereich Organische Feinchemie der BASF AG, Ludwigshafen
Jan. 1992	Disputation zur Diplomarbeit und mündliche Diplomprüfung Abschluß: Diplom-Ingenieur (FH)
April 1992 – Nov. 1995	Studium der Chemie an der Universität Saarbrücken
März 1995 – Nov. 1995	Diplomarbeit auf dem Gebiet der Anorganisch/Metallorganischen Synthese unter der Leitung von Prof. Dr. M. Veith Abschluß: Diplom-Chemiker
Jan. 1997	Beginn der vorliegenden Dissertation am Institut für Pharmazeutische Chemie der Freien Universität Berlin in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. W. Schunack unter Anleitung von Prof. Dr. S. Elz

Wissenschaftlicher Werdegang

März 1994 – Sep. 1994	Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Neue Materialien GmbH, Saarbrücken
März 1995 – März 1996	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Anorganische- und Analytische Chemie der Universität Saarbrücken
Mai 1997 – Okt. 2001	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazeutische Chemie der Freien Universität Berlin
Mai 1997 – Feb. 1999	Lehrauftrag am Institut für Pharmazeutische Chemie der Freien Universität Berlin
seit Okt. 2001	Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie I der Universität Regensburg

Publikationsverzeichnis

R. Heim, H. Pertz, S. Elz, *3-(2-Aminoethyl)-2,4-chinazolindion-Derivate: Partieller Agonismus an vaskulären 5-HT$_{2A}$-Rezeptoren*, Posterbeitrag, 39. Frühjahrstagung der DGPT, Mainz, März 1998, *Abstract Book.*

R. Heim, H. Pertz, S. Elz, *Partielle 5-Hydroxytryptamin(5-HT)$_{2A}$-Rezeptoragonisten: Synthese und pharmakologische in vitro-Untersuchungen von 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1H,3H)-chinazolindion-Derivaten*, Posterbeitrag, DPhG, Landesgruppe Berlin-Brandenburg, Berlin, Juni 1998, *Abstract Book*.

R. Heim, H. Pertz, I. Walther, S. Elz, *Congeners of 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4-quinazolinedione: Partial agonists for rat vascular 5-HT$_{2A}$ receptors*, Posterbeitrag, XIIIth International Congress of Pharmacology, München, Juli 1998.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **1998**, *358* (Suppl. 1), P 8.10.

R. Heim, H.H. Pertz, S. Elz, *Preparation and in-vitro pharmacology of novel secondary amine-type 5-HT$_{2A}$-receptor agonists: From submillimolar to subnanomolar activity*, Posterbeitrag, DPhG, Doktorandentagung, Freiburg, März 1999.
Arch. Pharm. Pharm. Med Chem. **1999**, *332* (Suppl. 1), 34 (P23).

R. Heim, H. Pertz, S. Elz, *Design of novel highly potent 5-HT$_{2A}$-receptor agonists: From submillimolar to subnanomolar activity*, Posterbeitrag, DPhG, Landesgruppe Berlin-Brandenburg, Berlin, Juli 1999, *Abstract Book*.

S. Elz, R. Heim, W.L. Heil, H.H. Pertz, *Partial agonists for vascular 5-HT$_{2A}$-receptors: Selectivity studies vis-à-vis to 5-HT$_{1B}$, 5-HT$_3$ and 5-HT$_4$ receptors*, Posterbeitrag, DPhG, Jahrestagung, Frankfurt, Oktober 1999.
Arch. Pharm. Pharm. Med Chem. **1999**, *332* (Suppl. 2), 31 (S10).

R. Heim, S. Elz, *Novel extremely potent partial 5-HT$_{2A}$-receptor agonists: Successful application of a new structure-activity concept*, Posterbeitrag, DPhG, 2nd European Graduate Student Meeting 2000, Frankfurt, März 2000.
Arch. Pharm. Pharm. Med Chem. **2000**, *333* (Suppl. 1), 18 (39).

R. Heim, H.H. Pertz, S. Elz, *Potent partial agonists for 5-HT$_{2A}$ receptors: Application of a new structure-activity concept*, Posterbeitrag, XVIth International Symposium on Medicinal Chemistry, Bologna, September 2000, *Abstract Book*, 354, (PB-78).

R. Heim, H.H. Pertz, S. Elz, *Development of a new structure-activity concept for partial 5-HT_{2A}-receptor agonists*, Posterbeitrag, XVIth International Symposium on Medicinal Chemistry, Bologna, September 2000, *Abstract Book*, 355, (PB-79).

R. Heim, H.H. Pertz, S. Elz, *Partial 5-HT_{2A}-receptor agonists of the phenylethanamine series: Effect of a trifluoromethyl substituent*, Posterbeitrag, DPhG, Jahrestagung, Münster, Oktober 2000.
Arch. Pharm. Pharm. Med Chem. **2000**, *333* (Suppl. 2), 45 (P 1.27).

H.H. Pertz, R. Heim, S. Elz, *N-benzylatet phenylethanamines are highly potent partial agonists at 5-HT_{2A} receptors*, Posterbeitrag, DPhG, Jahrestagung, Münster, Oktober 2000.
Arch. Pharm. Pharm. Med Chem. **2000**, *333* (Suppl. 2), 30 (B 1.10).

S. Elz, T. Kläß, R. Heim, U. Warnke, H.H. Pertz, *Development of highly potent partial agonists and chiral antagonists as tools for the study of 5-HT_{2A}-receptor mediatet functions*, Posterbeitrag, DGPT, 43. Frühjahrstagung, Mainz, März 2002.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. **2002**, *365* (Suppl. 1), R29 (102).

R. Heim, H.H. Pertz, M. Zabel, S. Elz, *Stereoselective synthesis, absolute configuration and 5-HT_{2A}-receptor agonism of chiral 2-Methoxybenzylamines*, Posterbeitrag, GDCh, Symposium Medizinische Chemie, Travemünde, Oktober 2002, *Abstract Book*.

R. Heim, H.H. Pertz, M. Zabel, S. Elz, *Partial agonists as tools for the study of 5-HT_{2A} receptors: Stereoselective synthesis, absolute configuration and biological activity of chiral 2-Methoxybenzylamines*, Posterbeitrag, DPhG, Jahrestagung, Berlin, Oktober 2002.
Arch. Pharm. Pharm. Med Chem. **2002**, *335* (Suppl. 1), 82 (P:C42).

Auszeichnungen

Posterpreis im Bereich der Pharmazeutischen Chemie im Rahmen der Doktorandentagung der DPhG in Freiburg, März 1999.