

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.

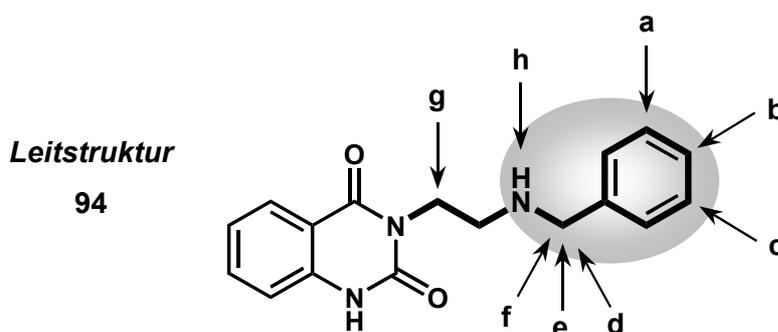


Abb. 2-1. Strukturmodifizierungen und Variationsareale zur Leitstrukturoptimierung.

Variationsareale und Modifizierungen zur Optimierung der Leitstruktur 94 :

- Einführung diverser Substituenten im Benzylteil und systematische Variation des aromatischen Substitutionsmusters.
- Substitution des benzoiden- durch heterocyclische aromatische π -Elektronensysteme.
- Ersatz des Phenylringes durch verschiedene aromatische und alicyclische Ringsysteme.
- Kettenverlängerung zwischen basischem Zentrum und aromatischem π -Elektronensystem.
- Einführung eines Chiralitätszentrums – Auswirkungen auf Affinität, Wirkqualität und Selektivität.
- Einbau einer Verzweigung und Rigidisierung des Benzylrestes – Einschränkung der Molekülflexibilität und Generierung „eingefrorener“ Konformationen.
- Kettenverlängerung zwischen sekundärer Aminfunktion und der Chinazolindion-Partialstruktur.
- 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 D₄/5-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.

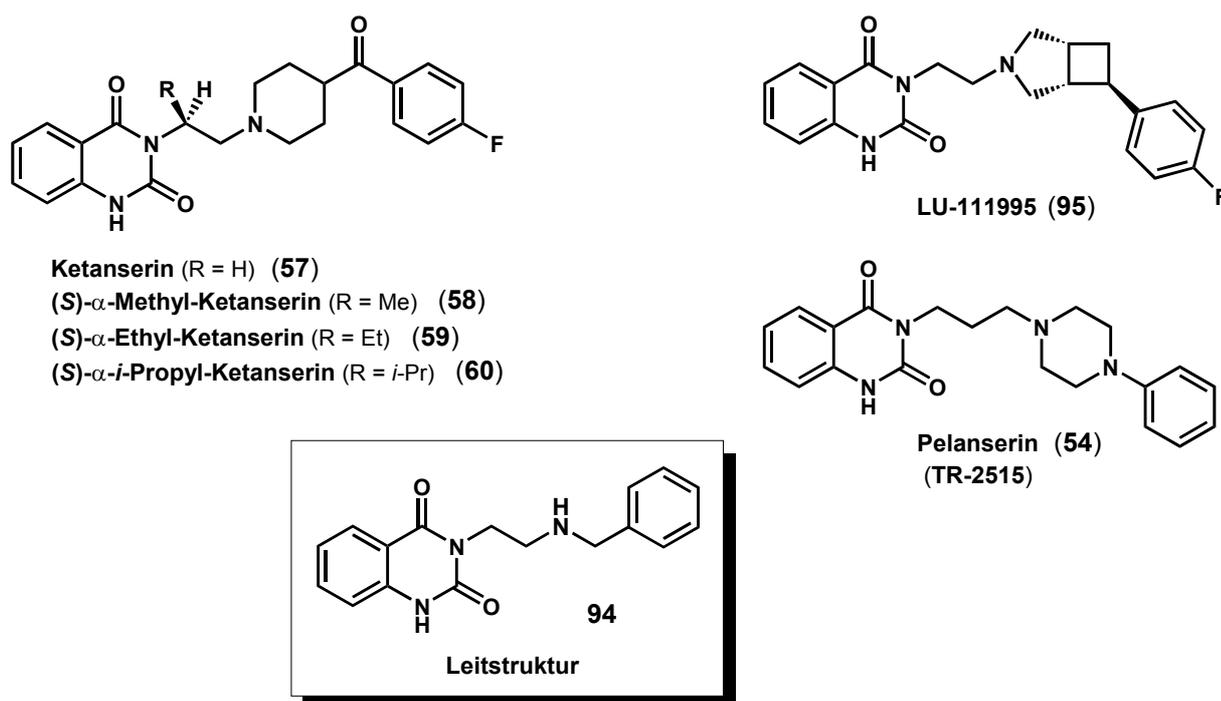


Abb. 2-2. Ketanserin (**57**) sowie chirale Analoga **58** – **60**, die Leitstruktur **94** und strukturverwandte Wirkstoffe **95** und **54** mit 2,4(1*H*,3*H*)Chinazolindion-Partialstruktur. Bei den chiralen Verbindungen sind jeweils die Eutomere abgebildet.

2.2.1 Synthesestrategie

Die von ELZ^[165] entdeckte 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.

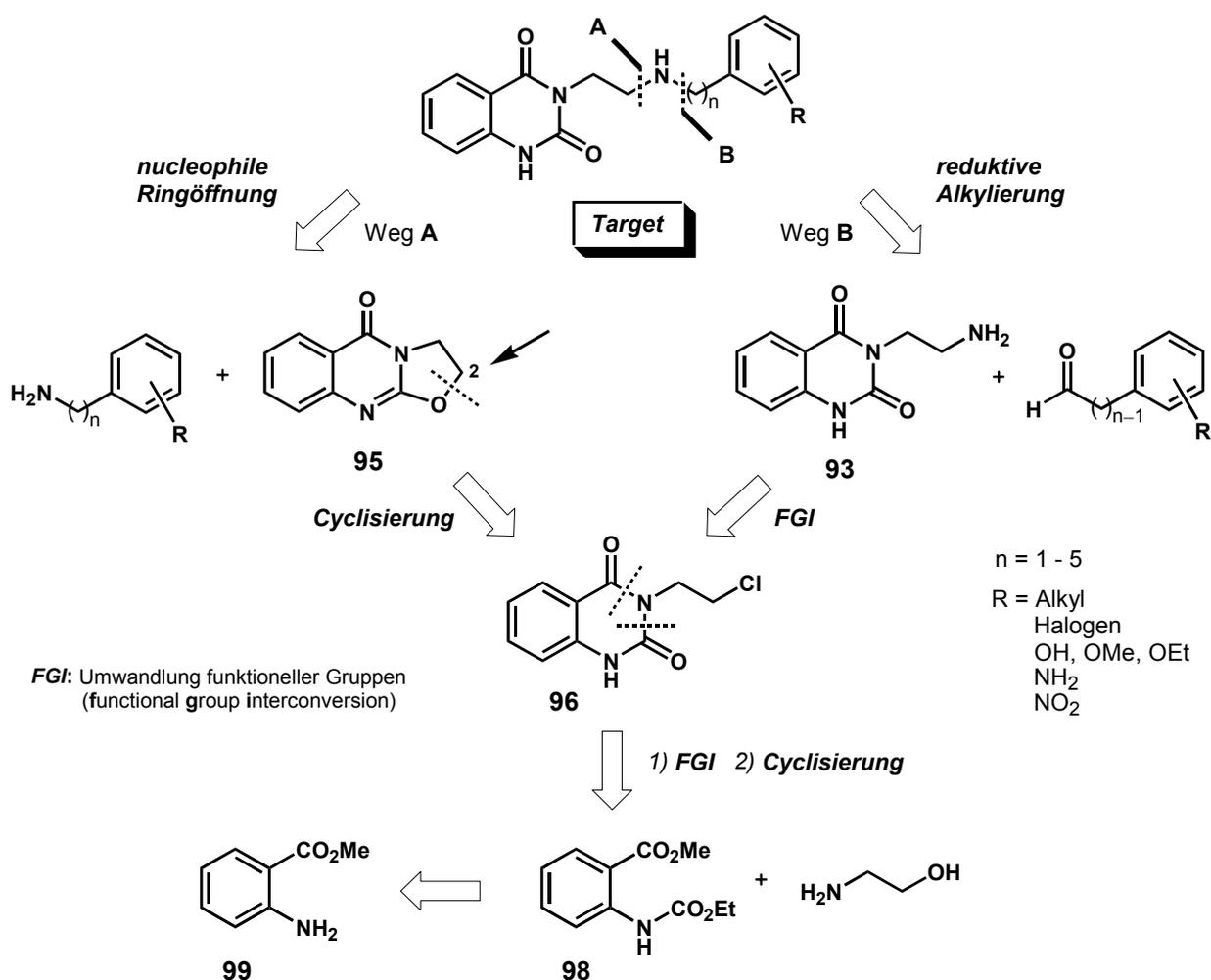


Abb. 2-3. Retrosynthetische Analyse I: Synthesestrategie zur Leitstrukturoptimierung.

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-Grundgerüsts 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.

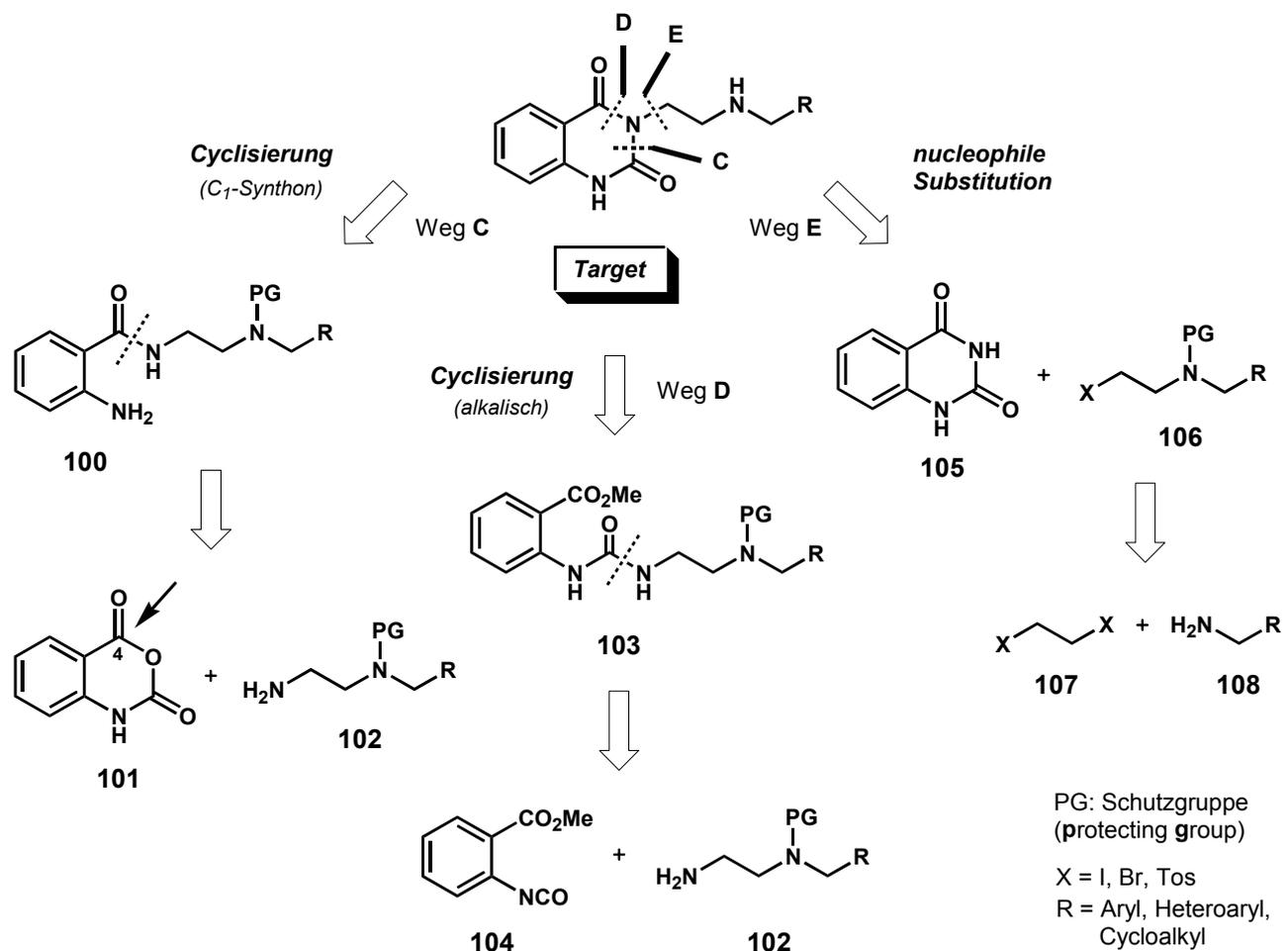


Abb. 2-4. Retrosynthetische Analyse II: Weitere Synthesewege zum Aufbau des 2,4(1*H*,3*H*)Chinazolindion-Grundgerüsts.

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-Isocyanatobenzoessäuremethylester **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, *protecting group*) die resultierende *N*-monogeschützte Zwischenstufe **106** via nucleophile Substitution mit dem Heterocycclus 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.

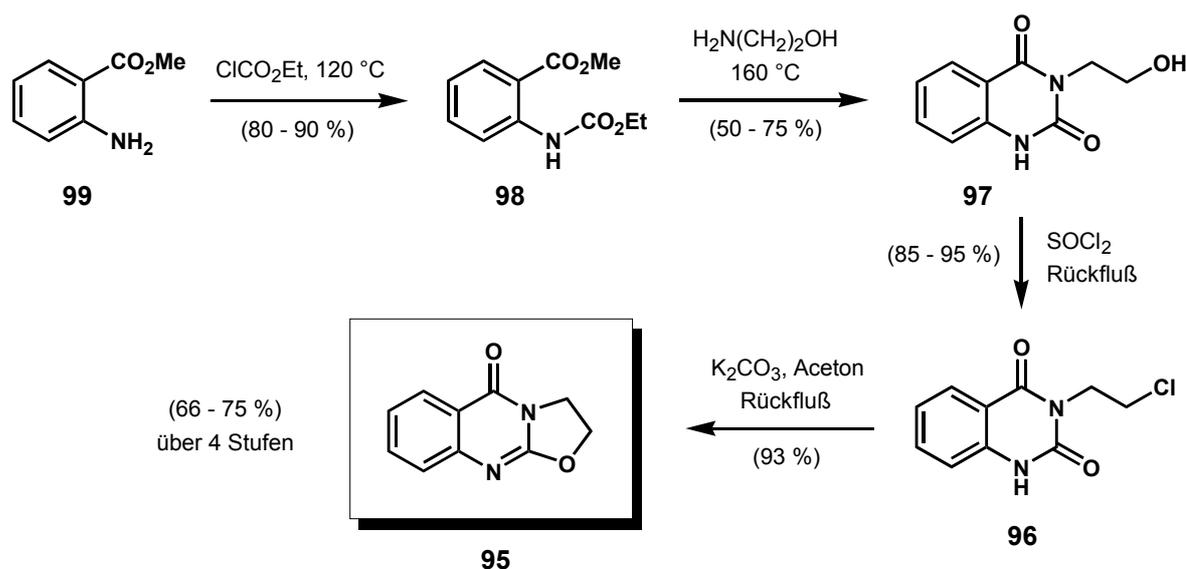
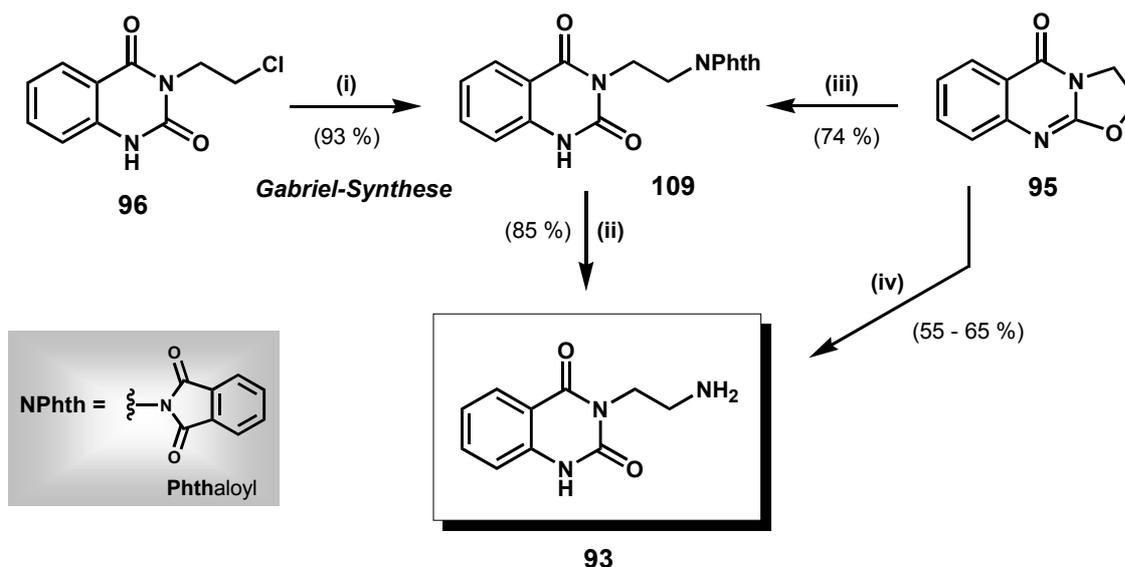


Abb. 2-5. Synthese des Tricyclus **95** – Schlüsselbaustein zur Leitstrukturoptimierung nach Syntheseweg **A**.

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. $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (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 *intramolekularer* Angriff des nucleophilen Sauerstoffatoms – unter Verdrängung der Chlorid-Abgangsgruppe – zur tricyclischen Zwischenstufe **95**. Begünstigt wird dies durch die hohe Ringschluß Tendenz zu fünfgliedrigen cyclischen Zwischenstufen bei S_N -Reaktionen unter Nachbargruppenbeteiligung.^[189,190] Der intermediär gebildete Tricyclus **95** unterliegt im Anschluß

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

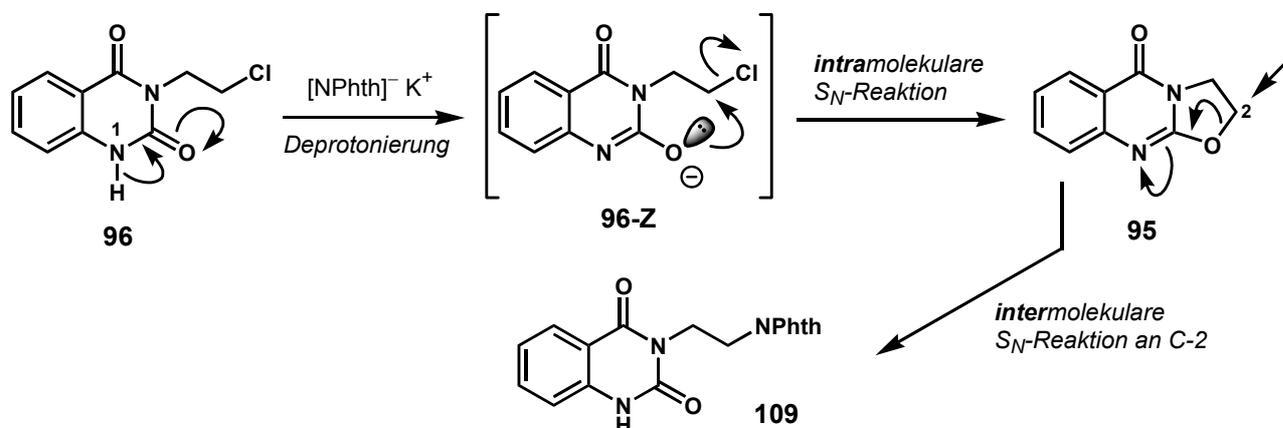


Abb. 2-7. Nachbargruppeneffekt des Carbonyl-Sauerstoffatoms bei der nucleophilen Substitution des Chlorids **96** mit Kalium-Phthalimid zum Phthaloyl-geschützten Amin **109**.

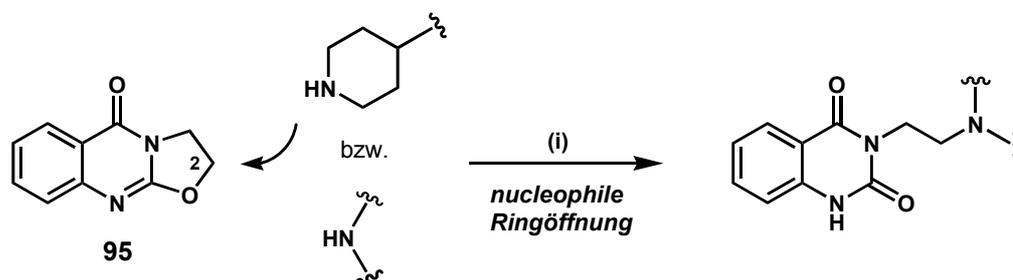
Beim Versuch, Tricyclus **95** unter identischen Reaktionsbedingungen mit Phthalimid zur Reaktion zu bringen, wurde von *ELZ*^[187] keine Ringöffnung beobachtet. Erst der Zusatz einer katalytischen Menge Kalium-Phthalimid initiiert die S_N2-artige Ringöffnung zum Substitutionsprodukt **109** (siehe Abb. 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 ($c = 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 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 Na₂CO₃-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. CH₂Cl₂, CHCl₃, Et₂O) 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 flüchtigem 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 alicyclischenamins vom Piperidin-Typ in der Schmelze bzw. in einem inerten Lösemittel (z.B. Toluol), 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).



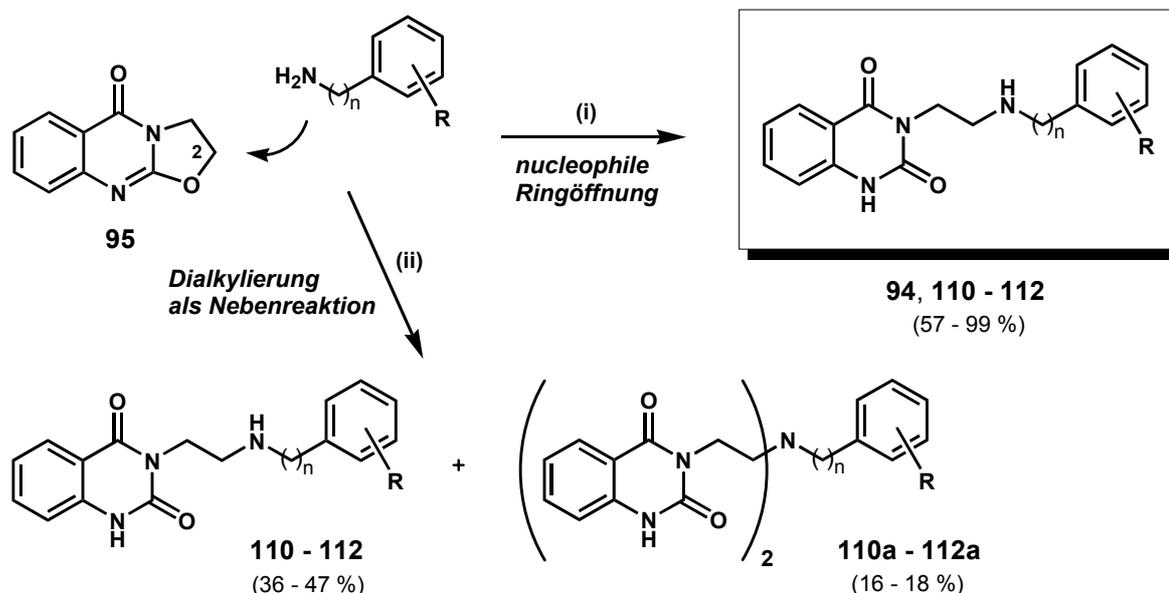
(i) a) Schmelze (100 °C), 2 h oder b) Toluol, *p*-TsOH (kat.), Rückfluß, 8 h.

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, unkatysierte 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 ($R = \text{H}, n = 1$), **110, 110a** ($R = \text{H}, n = 2$); **111, 111a** ($R = \text{H}, n = 3$); **112, 112a** ($R = \text{H}, n = 4$)

(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(1H,3H)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 partial-agonistisch 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 C₅-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).

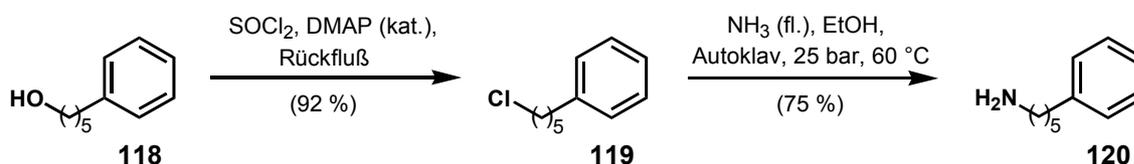
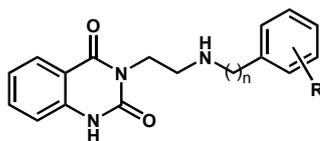


Abb. 2-10. Synthese von 5-Phenylpentanamin (**120**) ausgehend von 5-Phenylpentan-1-ol (**118**).

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



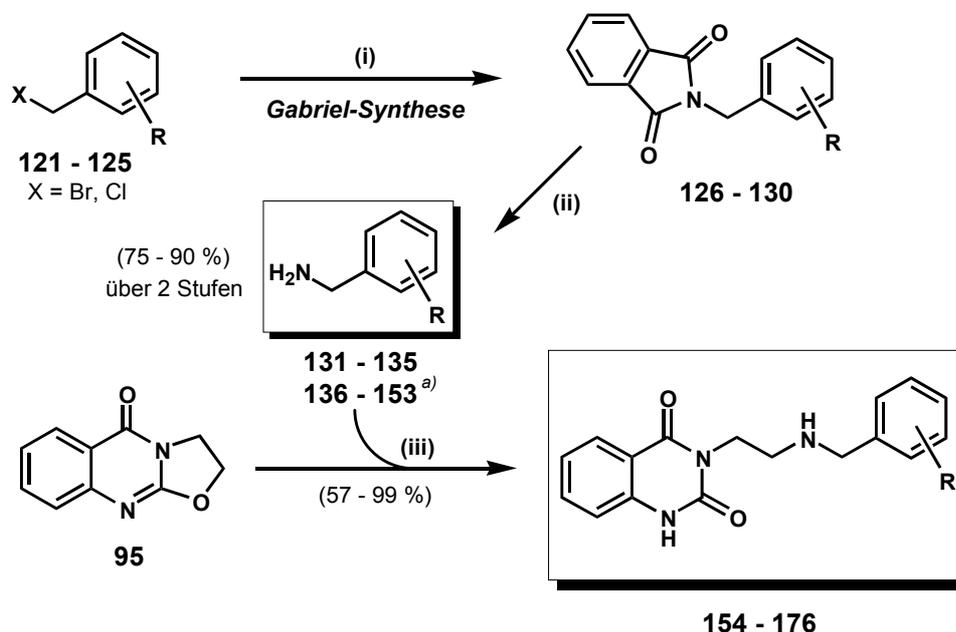
Verb.	R	n	Ausbeute [% d. Th.]	Wirkqualität ^{a)}
94	H	1	75	Partieller Agonist
110	H	2	75	Antagonist ^{b)}
111	H	3	60	Antagonist
112	H	4	91	Antagonist
113	H	5	80	Antagonist
114	4-F	2	69	n.b. ^{c)}
115	4-Cl	2	76	n.b.
116	4-Br	2	60	n.b.
117	2-OMe	2	79	Antagonist

^{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, NH₂, NO₂

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

124, 129, 134 (R = 2-NO₂); **125, 130, 135** (R = 4-^tBu)

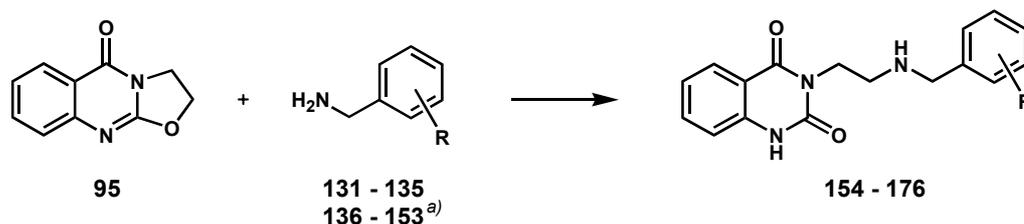
(i) K-Phthalimid (1.1 Äquiv.), DMF, 60 – 100 °C, 3 h. (ii) N₂H₄·H₂O (1.2 Äquiv.), MeOH/CH₂Cl₂, 60 °C, 12 h. (iii) 1. Ohne Lösemittel, substituierte Benzylamine (4 – 5 Äquiv.), N₂-Atm., 120 – 140 °C, 3 – 6 h; 2. Abdest. oder Abdampfen des überschüssigen Amins; 3. EtOH, Rühren, RT; ^{a)} kommerziell erhältlich.

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

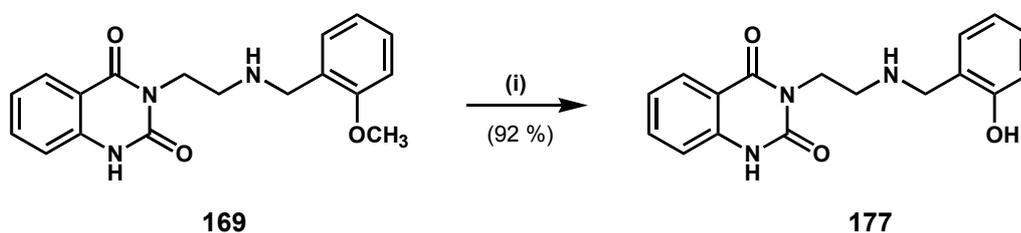


Edukt	Produkt	R	Ausbeute [% d. Th.]	Edukt	Produkt	R	Ausbeute [% d. Th.]
136	154	2-F	65	145	166	2-Me	96
137	155	3-F	88	146	167	3-Me	61
138	156	4-F	69	147	168	4-Me	65
139	157	2-Cl	99	148	169	2-OMe	78
140	158	3-Cl	86	149	170	3-OMe	73
141	159	4-Cl	78	150	171	4-OMe	83
142	160	2-Br	81	151	172	2-OEt	83
143	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. CH₂Cl₂, 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.



(i) 1. 10 Äquiv. BBr₃·CH₂Cl₂ (c = 1.0 mol · L⁻¹), CH₂Cl₂, –10 °C → RT; 2. MeOH, 0 °C → RT.

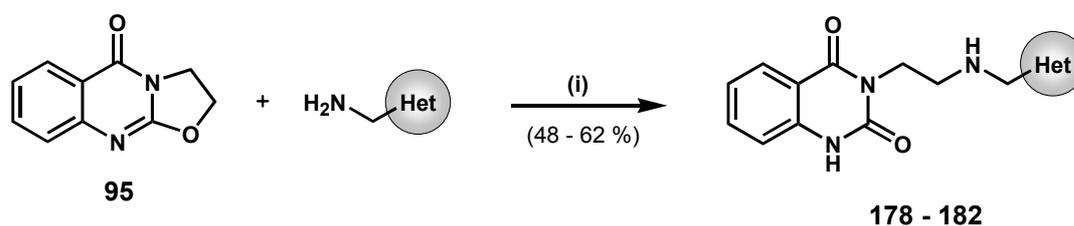
Abb. 2-12. Synthese des *N*-(2-Hydroxybenzyl)chinazolindion-Derivates **177** durch Etherspaltung mit Bortribromid (BBr₃).

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).



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

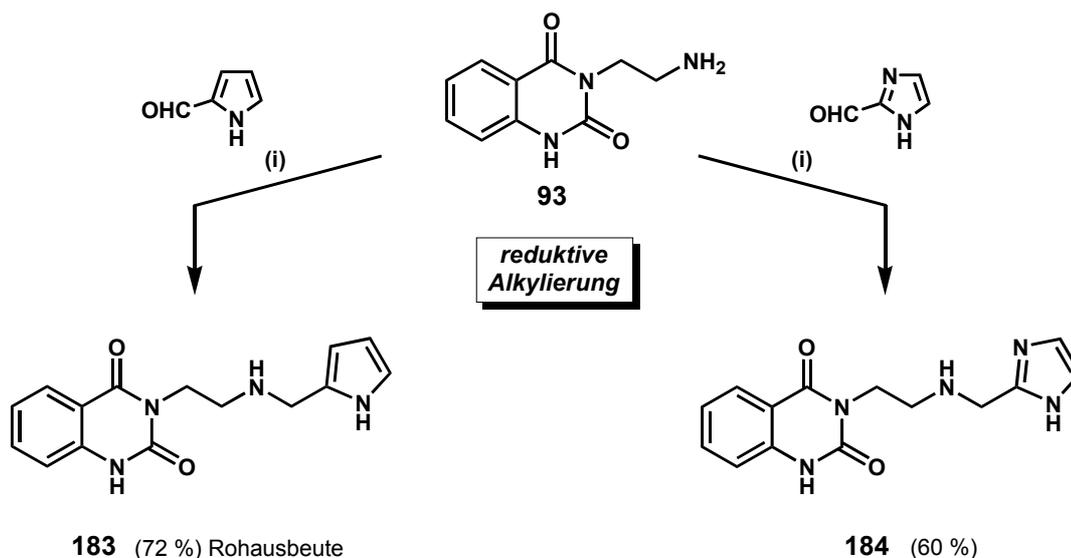
(i) 1. Heteroarylmethylamin (5 Äquiv.), N₂-Atm., 70 – 90 °C, 7 – 9 h; 2. Abdest. des überschüss. Amins im Vakuum; 3. EtOH, Rühren, RT.

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. NaBH₄, RT, 1 h; 3. ges. Na₂CO₃-Lsg., RT.

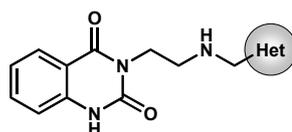
Abb. 2-14. Synthese der 2-Pyrrolyl- und 2-Imidazolyl-Chinazolinion-Derivate **183** und **184** nach Syntheseweg **B**.

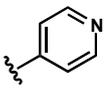
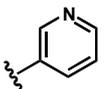
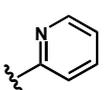
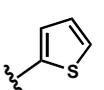
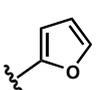
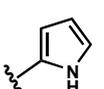
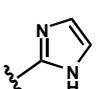
Für die reduktive Alkylierung des primären Amins **93** wird, basierend auf während dieser Arbeit gewonnenen Erfahrungen, die *indirekte* (stufenweise) Methode von *ABDEL-MAGID*^[214] eingesetzt (*vide* Abschn. 2.4.1, S. 55). Dieses für die Synthese sekundärer Amine besonders geeignete Eintopfverfahren beinhaltet die initiale Bildung eines Imins in abs. MeOH und dessen anschließende *in situ*-Reduktion mit NaBH₄ 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 Syntheseveruche zum 2-Pyrrol-Derivat **183** wenig attraktiv. Eine Übersicht der synthetisierten 3-[2-(Heteroaryl-methyl)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-(Heteroaryl-methyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)-chinazolindione: Struktur, Synthesemethode und Ausbeute



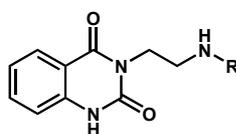
Verb.	Het ^{a)}	Synthese ^{b)}	Ausbeute [% d. Th.]	isolierte Form
178		A	48	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ ·2HCl
179		A	56 ^{c)}	Rohprodukt (vorgereinigt)
180		A	68	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂ ·2HCl
181		A	49	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ S·HCl
182		A	62	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ ·HCl
183		B	72 ^{c)}	Zers. bei der Fällung als 183 ·HCl
184		B	60	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ ·2HCl

^{a)} Het = Heteroaromat. ^{b)} Syntheseweg **A** via nucleophile Ringöffnung von **95**: Heteroarylmethylamin (5 Äquiv.), N₂-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. NaBH₄, 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 ₃ O ₂ ·HCl
186		A	60	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ (freie Base)
187		B	71	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ (freie Base)
188		A	77	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₂ ·HCl
189		A	78	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₂ (freie Base)

^{a)} Syntheseweg **A** *via* nucleophile Ringöffnung von **95**: primäres Amin (5 Äquiv.), N₂-Atm., 120 – 140 °C, 4 – 6 h; Syntheseweg **B** *via* reduktive Alkylierung von **93**: 1. 2-Naphthaldehyd (1 Äquiv.), MeOH, Rückfluß, 4 h; 2. NaBH₄, RT, 1 h.

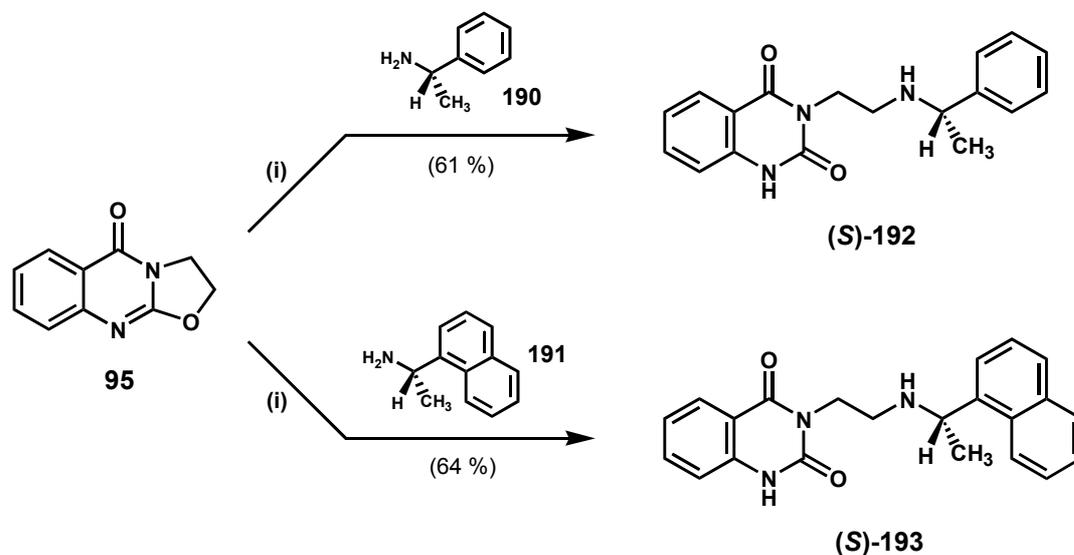
^{b)} nach Syntheseweg **A** unter Säurekatalyse (*p*-TsOH) in DMF, Rückfluß (6 h).

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 $\text{pH} = 7.4$ 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).

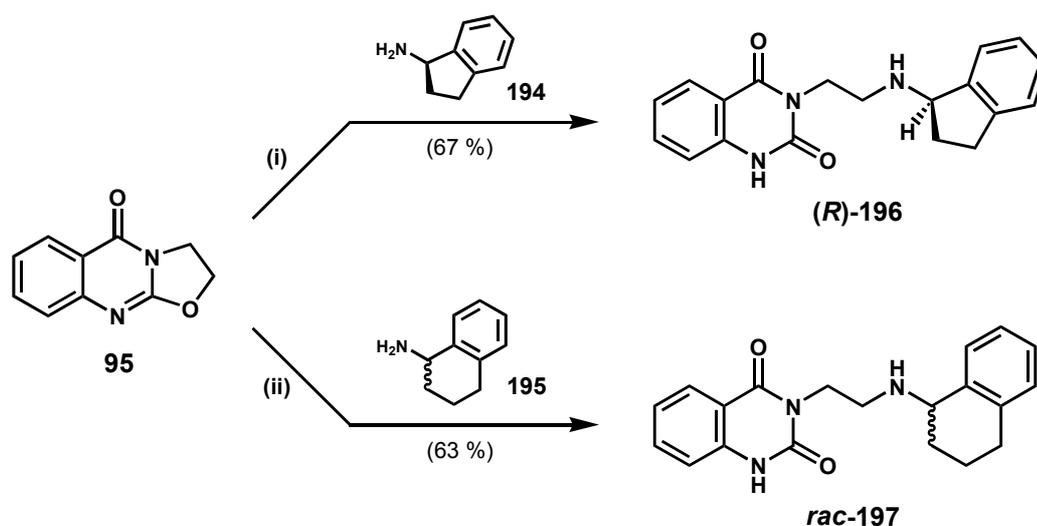


(i) 1. Lösemittelfrei, 5 Äquiv. **190** bzw. **191**, 150 °C, 5 h; 2. Überschuß an Amin abdampfen; 3. EtOH, RT, Rühren, 12 h.

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 (\pm)-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)chinazolinion-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 Chinazolinion-Derivate am funktionellen *in vitro*-5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodell (*vide* Abschn. 3.3.2, S. 144) zeigten, daß die Einführung von Elektronendonoren in eine der beiden *ortho*-Positionen im Benzylteil der Leitverbindung **94** sowohl eine Affinitätssteigerung (pK_P -Wert \uparrow) als auch eine Steigerung der intrinsischen Aktivität (E_{max} -Wert \uparrow) 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.

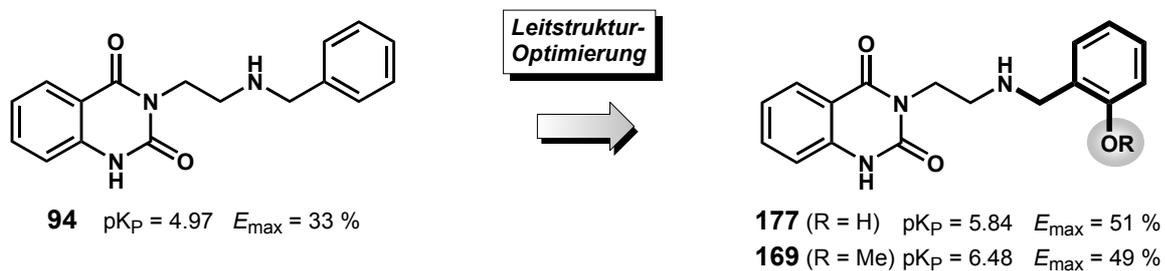


Abb. 2-17. 5-HT_{2A}-Partialagonisten **177** und **169** mit optimiertem Wirkprofil nach erfolgreicher Modifizierung der Leitstruktur **94**.

Der Kerngedanke zur Entwicklung neuer, potenter 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten liegt nun darin, dieses in der Stoffklasse der Chinazolidione *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 Chinazolidinon-Teilstruktur in **169** resp. **177** durch eine Indolyl-, 5-Methoxyindolyl- bzw. 4-substituierte 2,5-Dimethoxyphenyl-Struktur.

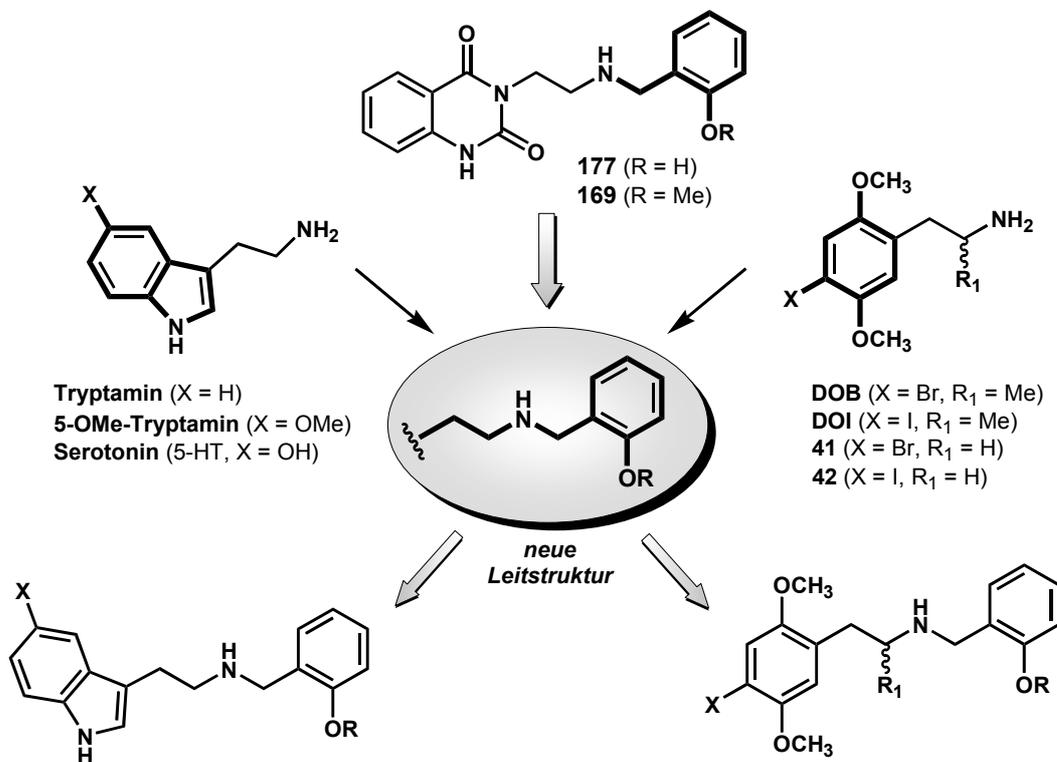


Abb. 2-18. Kombination charakteristischer Strukturelemente bekannter 5-HT_{2A}-Agonisten mit der neu entdeckten *N*-(2-Methoxybenzyl)ethylamin-Leitstruktur als Strategie zur Entwicklung neuer 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten.

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).

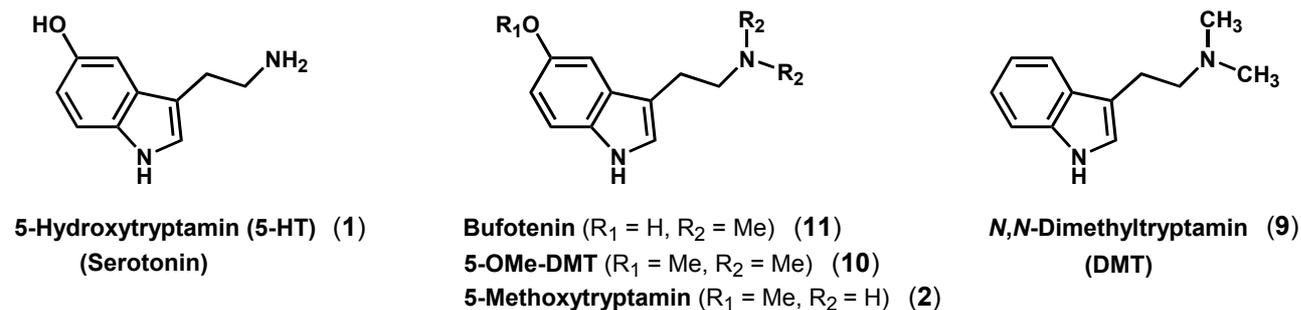


Abb. 2-19. Der Neurotransmitter Serotonin (**1**, 5-HT) und verwandte 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten aus der Substanzklasse der Indolyalkylamine (vgl. auch Abschn. 1.3.1, S. 8).

Es erschien nun erfolgversprechend, zu verifizieren, ob das neu identifizierte Struktur-Wirkungskonzept auch auf die Familie der Indolyethylamine 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*-Benzylisierung von 5-Methoxytryptamin (**2**) mit dem Erhalt der 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität einhergeht. Im Gegensatz dazu zeigen *para*-substituierte Benzyl-derivate in Radioligand-Verdrängungsstudien eine bis zu 30fach geringere 5-HT_{2A}-Rezeptoraffinität. Dabei ist unverständlich, daß in der gleichen Studie einzig für das 4-Brombenzyl-derivat 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 Indolyalkylamine 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).

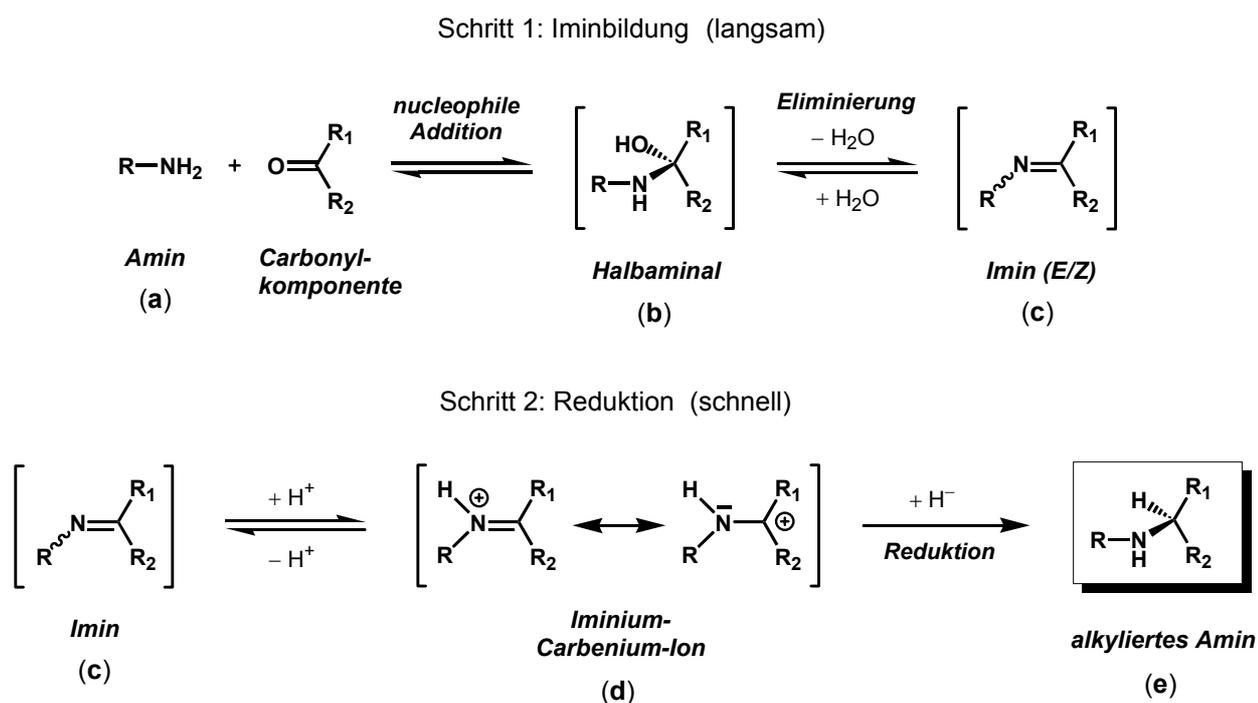


Abb. 2-20. Postulierter Mechanismus der reduktiven Alkylierung nach *ABDEL-MAGID* [Lit. 214a] und *BORCH* [Lit. 212a].

Der geschwindigkeitsbestimmende Teilschritt der Iminbildung (Schritt 1) ändert sich mit dem pH-Wert der Reaktionslösung. Die Additions geschwindigkeit auf das elektrophile Carbonylzentrum nimmt mit dem pH-Wert ab, weil sich durch zunehmende Protonierung desamins (**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 $\text{pH} \approx 6$. 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.

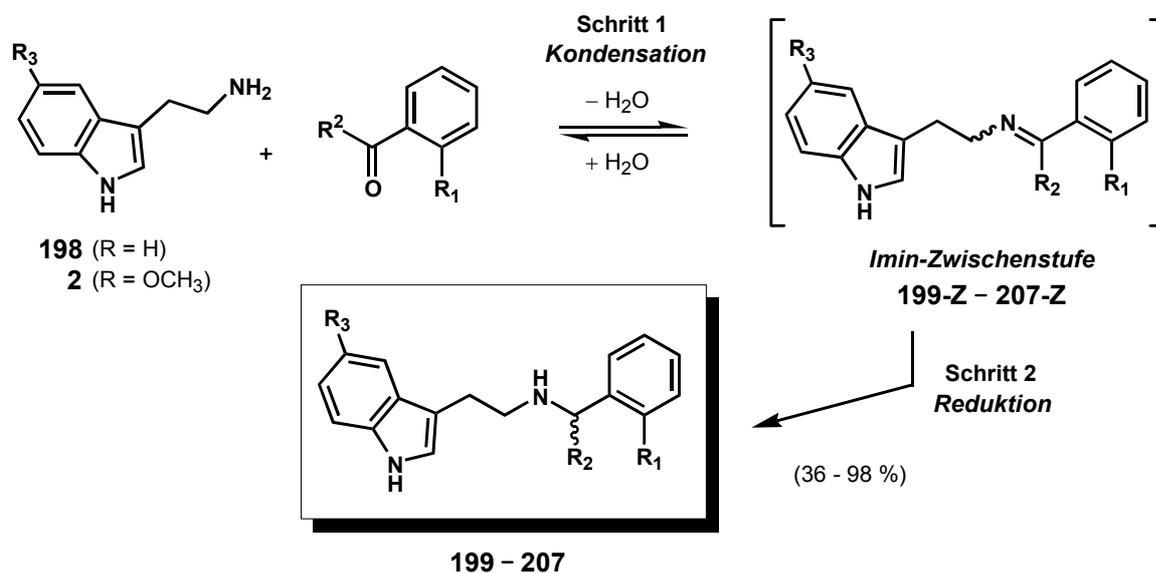
Der Erfolg der *direkten* reduktiven Alkylierung hängt entscheidend von der Wahl des Reduktionsmittels ab, da dieses in der Lage sein muß, die *in situ* gebildeten Imine (oder Iminium-Ionen) selektiv in Gegenwart der Carbonylverbindungen zu reduzieren. Eine Vielzahl erfolgreich eingesetzter reduktiver 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] $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$,^[212c,214] Boran-Pyridin,^[219] $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/\text{NaBH}_3\text{CN}$,^[220] $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2/\text{ZnCl}_2$ ^[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. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,^[223] ZnCl_2 ,^[224] TiCl_4 ^[225]) oder Dehydratisierungs-Reagenzien (e.g. Molekularsieb,^[212a,219b] $\text{Si}(\text{OEt})_4$,^[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 ($\text{pH} \approx 2 - 3$) 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 $\text{pH} = 6 - 8$ vorliegenden Iminium-Ionen. Entscheidende Nachteile beim Einsatz von NaBH_3CN sind jedoch der notwendige fünffache Überschuß des eingesetztenamins,^[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, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 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 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 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 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (bezogen auf den Aldehyd), in moderaten bis guten Ausbeuten zugänglich (siehe Abb. 2-21 und Tab. 2-5, S. 59).



199 ($R_3, R_2, R_1 = \text{H}$), **200** ($R_3, R_2 = \text{H}, R_1 = \text{OH}$), **201** ($R_3, R_2 = \text{H}, R_1 = \text{OMe}$), **202** ($R_3, R_2 = \text{H}, R_1 = \text{OEt}$), **203** ($R_3 = \text{H}, R_2 = \text{Me}, R_1 = \text{OMe}$), **204** ($R_3 = \text{OMe}, R_2, R_1 = \text{H}$), **205** ($R_3 = \text{OMe}, R_2 = \text{H}, R_1 = \text{OH}$), **206** ($R_3, R_1 = \text{OMe}, R_2 = \text{H}$), **207** ($R_3 = \text{OMe}, R_2 = \text{H}, R_1 = \text{OCF}_3$)

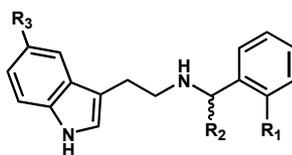
Reaktionsbedingungen:

- 1) *direkte* Methode (**A**): Schritt 1 + 2 zusammen: $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (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: Toluol, *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 Alkylierungszyklus 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)ethylamine-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 NaBH₄ 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 Indolyethyl- 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 Originalliteratur^[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 NaBH₄ 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 NaBH₄ 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 Benzaldehyd 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 Toluol 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 NaBH₄ (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 ¹H-NMR- und IR-spektroskopischen Daten, sowie durch Röntgenstruktur-Untersuchungen im Rahmen der Entwicklung neuer Azomethin-Prodrugs des Histamin-H₃-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.

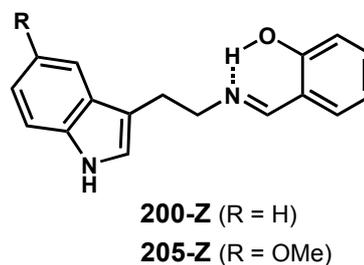


Abb. 2-22. Mögliche intramolekulare Wasserstoffbrücken-Bindung zwischen der phenolischen *o*-Hydroxygruppe und dem Imin-Stickstoff in **200-Z** und **205-Z**.

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

Vertreter der Phenylisopropyl- resp. -ethylamine repräsentieren die zur Zeit potentesten (partiellen) 5-HT₂-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 [³H]-DOB^[232] und [¹²⁵I]-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-[¹²⁵I]-Phenylethylamin-Derivat von **42** zum engeren Kreis der Liganden, die zur Bestimmung von 5-HT_{2A}-rezeptorvermittelten Effekten herangezogen werden (Abb. 2-23).^[235]

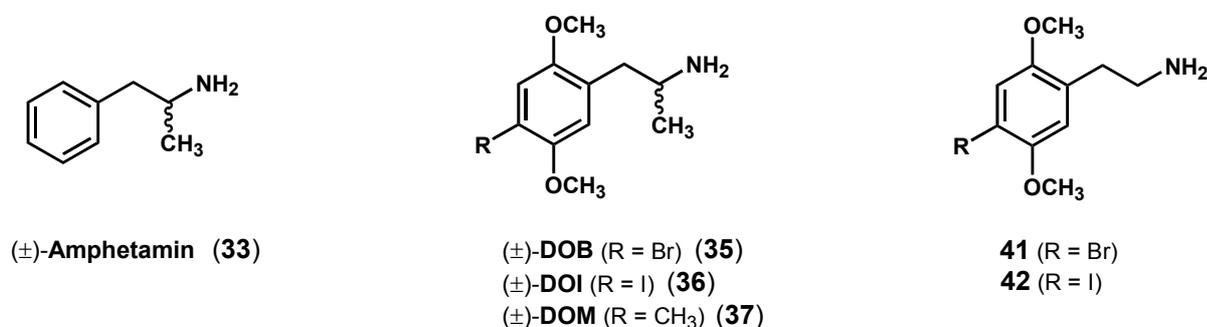


Abb. 2-23. Von Amphetamin (**33**) abgeleitete potente 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten aus der Substanzklasse der Phenylisopropylamine **35** – **37** (DOB, DOI, DOM) und strukturverwandte achirale Phenylethylamine **41** und **42**.

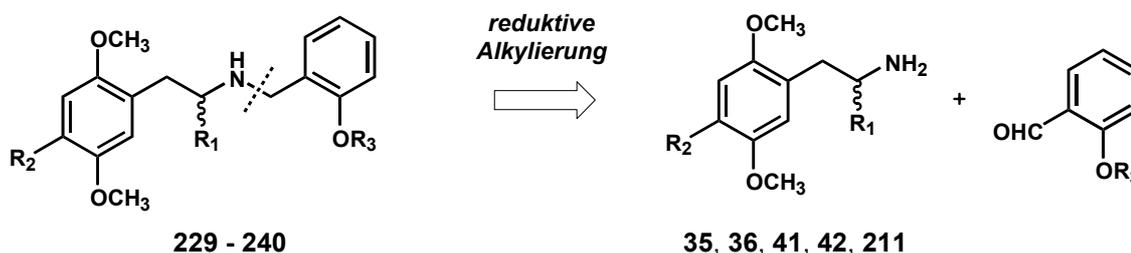
Aufgrund ihrer herausragenden Stellung innerhalb der Familie der 5-HT_{2A}-Rezeptoragonisten und ihres hohen halluzinogenen Potentials stellen die 2,5-Dimethoxyphenylalkylamine besonders interessante Strukturen dar, um die darin enthaltenen pharmakophoren Elemente mit der neu entdeckten *N*-(2-Methoxybenzyl)ethylamin-Struktur 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 [¹²⁵I]-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 Indolyethyl- 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).



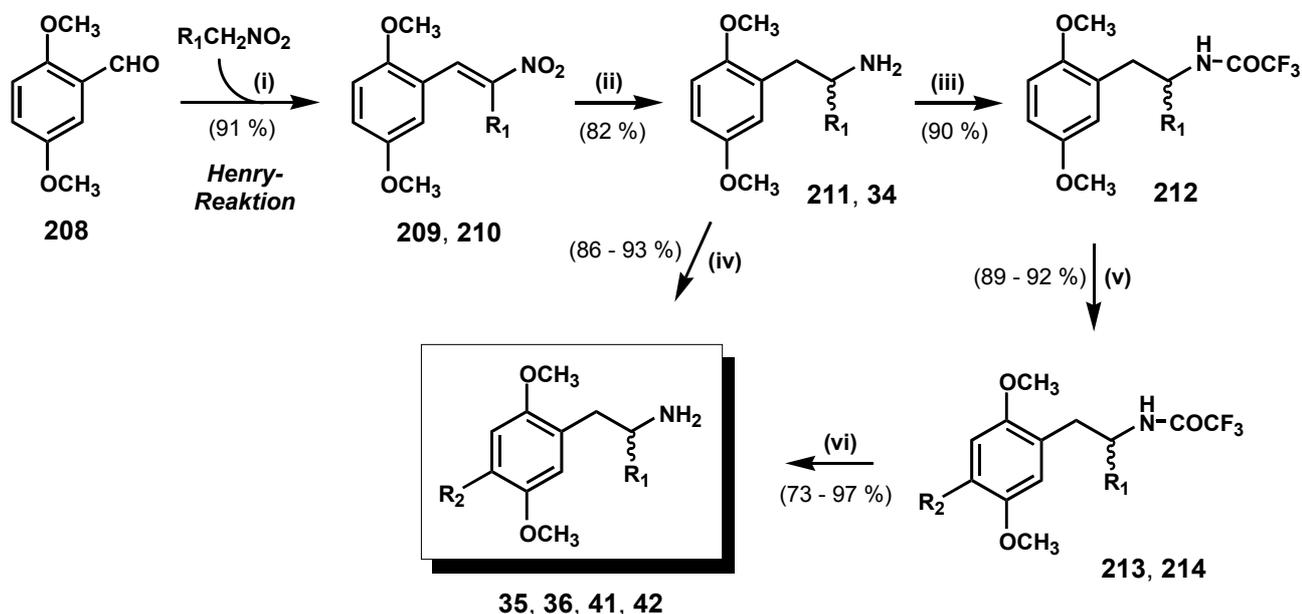
$R_1 = \text{H, CH}_3$; $R_2 = \text{H, Br, I, CF}_3$; $R_3 = \text{H, CH}_3, \text{CF}_3$

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 $\text{LiBH}_4(\text{NaBH}_4)/\text{Me}_3\text{SiCl}$ 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 $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ (RED-AL°)^[248,249] in Toluol. In Abwandlung zur Originalliteratur^[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 ($\text{R}_1 = \text{H}$); **210, 34** ($\text{R}_1 = \text{Me}$); **41, 213** ($\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{Br}$); **42, 214** ($\text{R}_1 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{I}$); **35** ($\text{R}_1 = \text{Me}, \text{R}_2 = \text{Br}$); **36** ($\text{R}_1 = \text{Me}, \text{R}_2 = \text{I}$).

(i) NH_4OAc , Eisessig, 100 °C, 4 h. (ii) RED-AL° , Toluol, 10 °C (30 min) → RT (30 min). (iii) TFAA, Toluol, 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 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (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 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.^[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-säure-katalysiert verläuft, sind für ihren Erfolg im allgemeinen zusätzliche Oxidantien erforderlich.^[254] Die Oxidationsmittel (e.g. HIO_4/I_2 ,^[255] $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{I}_2$,^[256] $\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}/\text{I}_2$ ^[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 ($\delta^+ \text{I}-\text{Cl}^{\delta-}$) 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 $\text{I}_2/\text{AgCF}_3\text{CO}_2$ 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 $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{I}$ 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 Silbertrifluoacetat 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 $\text{I}_2/\text{AgCF}_3\text{CO}_2$ 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 ^1H -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 ($^3J_{\text{AM}} = 8.7$ Hz) in ein Dublett auf, H-4 erscheint aufgrund der vicinalen Kopplung mit H-3 ($^3J_{\text{MA}} = 8.7$ Hz) und der $^4J_{\text{MX}}$ -Kopplung (3.3 Hz) mit H-6 als Dublett vom Dublett, und das Signal für H-6 ergibt schließlich ein „schmales“ Dublett aufgrund der $^4J_{\text{XM}}$ -Kopplung (3.0 Hz) mit H-4. Eine $^5J_{\text{AX}}$ -Fernkopplung (*long range coupling*) zwischen H-3 und H-6 wird im vorliegenden 400-MHz- ^1H -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 ($\delta = 6.68 \rightarrow 6.77$) erfährt und sich somit die Reihenfolge der Signale von H-4 und H-6 ($\delta = 6.72$) 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 Singulett für H-3 und H-6. Die großen Verschiebungs-

differenzen der beiden Signale ($|\Delta\nu| = 112 - 252 \text{ Hz}$) beweisen eindeutig, daß es sich hier um zwei separate Singulets 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 ($\approx 3 \text{ Hz}$) zwischen H-4 und H-6 eines AX-Zweispin-systems ergeben. Eine Halogenierung in 6-Position, die aufgrund sterischer Effekte ohnehin sehr unwahrscheinlich erscheint, hätte als Aufspaltungsmuster eines AX-Zweispin-systems ebenfalls zwei Dubletts mit 3J -Kopplungskonstanten von $\approx 9 \text{ Hz}$ zur Folge, die aus der Kopplung der beiden Kerne H-3 und H-4 resultierten.

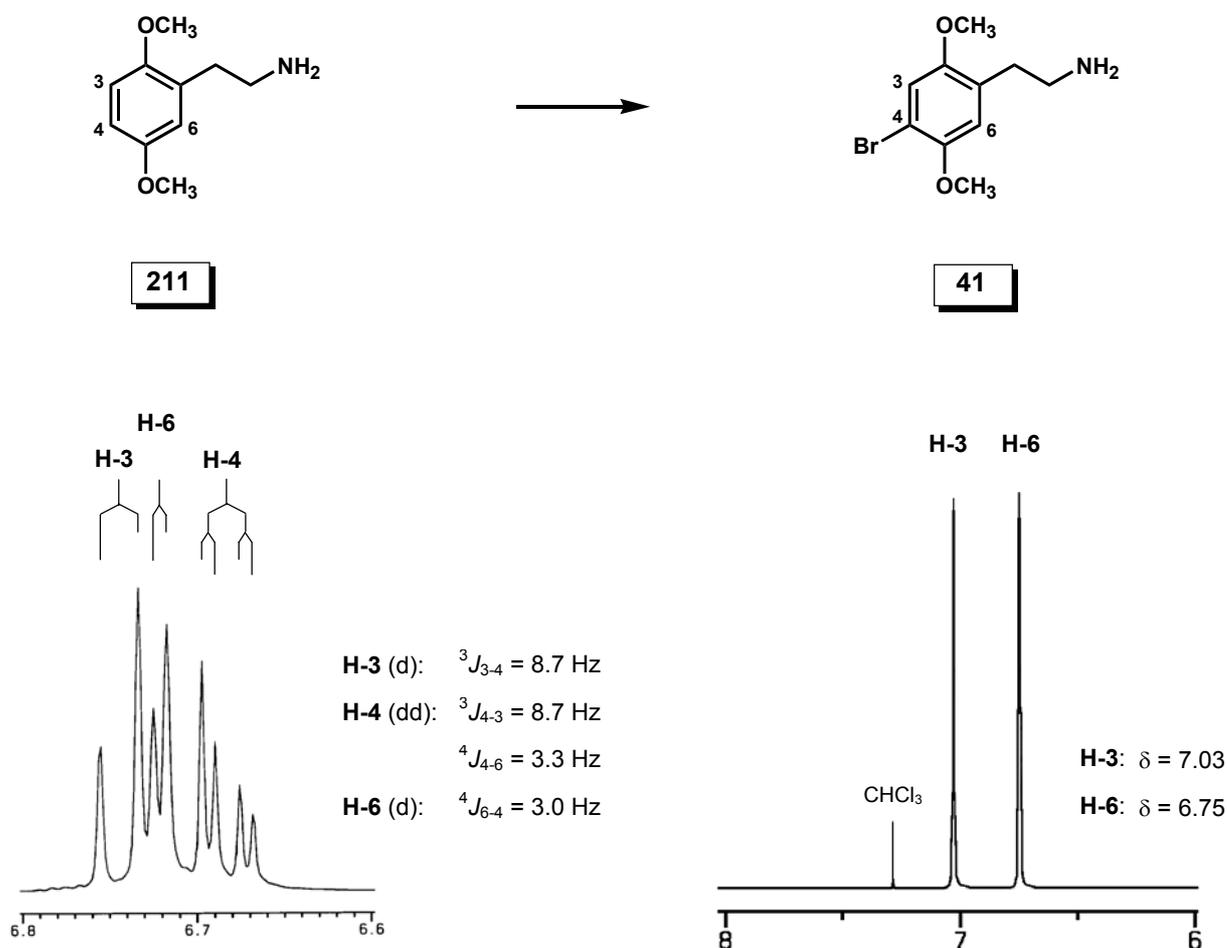


Abb. 2-27. Aromatenbereiche der 400 MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3) von 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (**211**) und seinem in 4-Position bromierten Analogon **41**. Die drei Ringprotonen **H-3**, **H-4** und **H-6** in **211** ergeben ein Spektrum vom AMX-Typ, das sich nach 1. Ordnung 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 Singulets für **H-3** ($\delta = 7.03$) und **H-6** ($\delta = 6.75$). Dieses Aufspaltungsmuster steht nur in Einklang mit einer aromatischen Bromierung in der 4-Position.

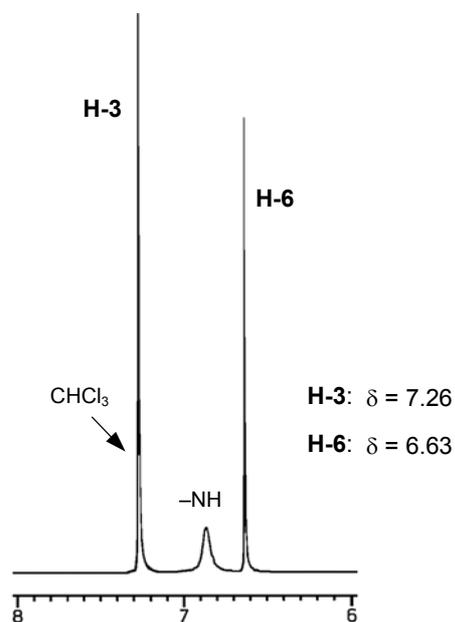
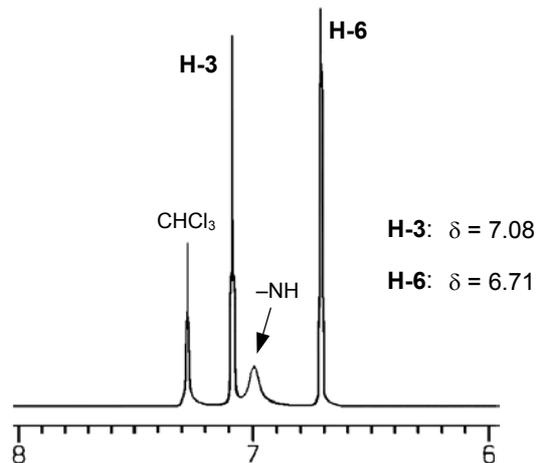
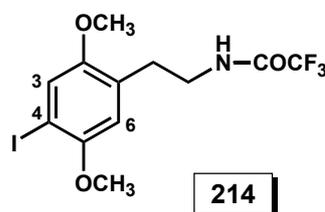
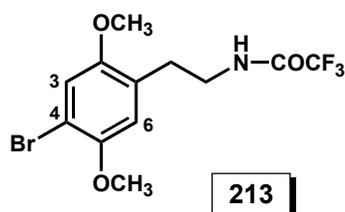
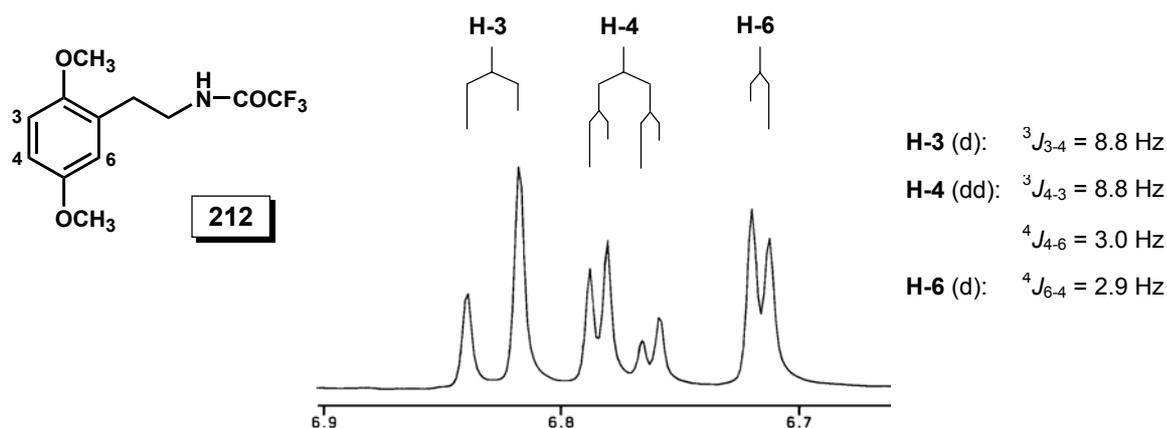


Abb. 2-28. Aromatenbereiche der 400 MHz- ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektren (CDCl_3) des Trifluoracetyl-geschützten 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethans **212** und seinen halogenierten Analoga **213** und **214**. Wie beim unhalogenierten Phenylethylamin **211** (Abb. 2-27, S. 67) bilden die drei Ringprotonen 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 Singulets 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 Keto-Gruppe 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 Toluollösung 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]

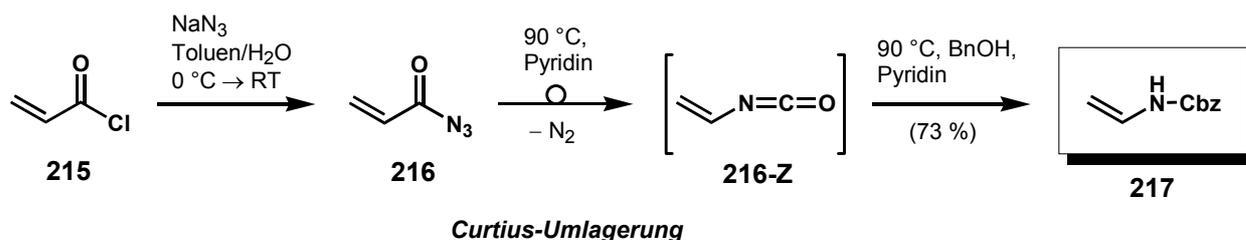
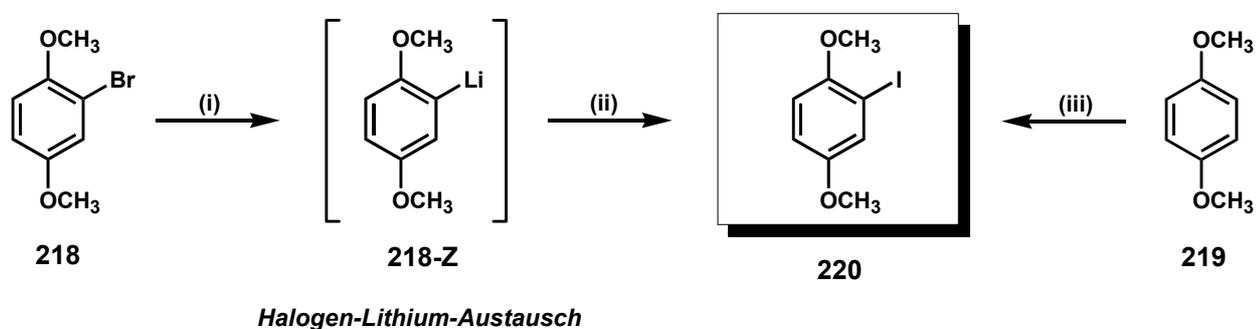


Abb. 2-29. Synthese des Cbz-geschützten Vinylamins **217** *via* *Curtius*-Abbau.

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, $\text{N}_3\text{PO}(\text{OPh})_2$] 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 (ICI) 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/ICI^[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-Diodverbindung (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]

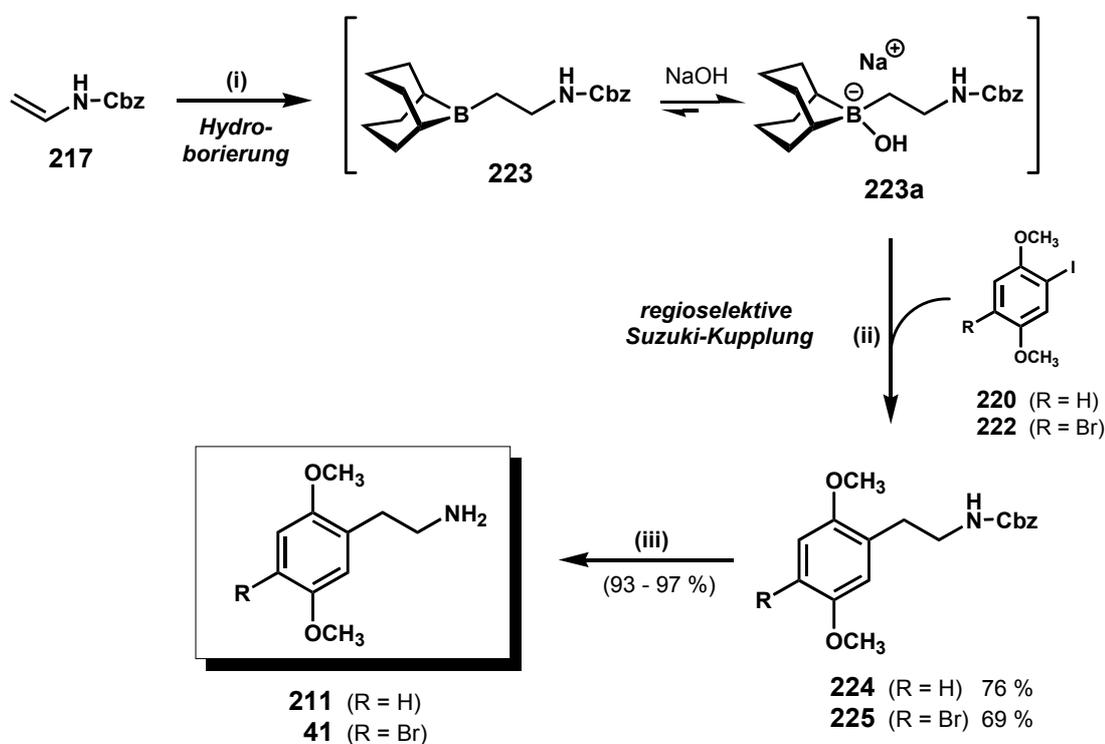


(i) *n*-BuLi, Et₂O, -100 °C, 5 min. (ii) 1. I₂, Et₂O, -100 °C (10 min) → -70 °C; 2. Na₂S₂O₃-Lsg. (83 % d. Th. über beide Schritte) (iii) a) ICl, Eisessig, 40 °C, 48 h, (50 % d. Th.) oder b) ICl, AgCF₃CO₂, Eisessig, RT, 10 min, (81 % d. Th.).

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 Isomergemischen 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 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 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) – PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (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.



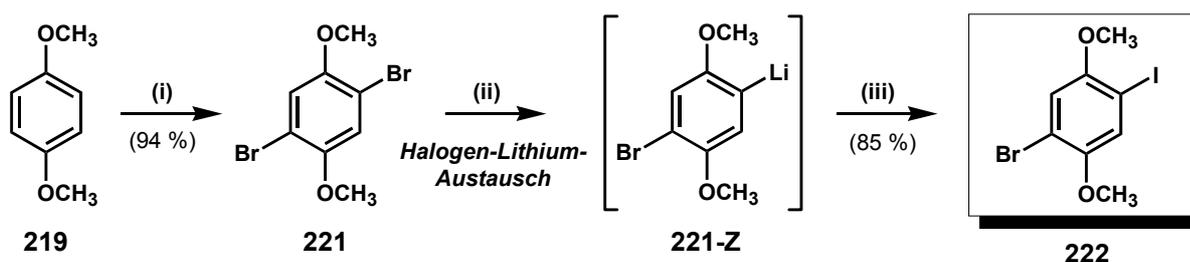
(i) 1. 9-BBN·THF, THF, $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ \rightarrow RT, 4 h; 2. Überschuß NaOH ($c = 3\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$). (ii) PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (9 % mol/mol), THF, RT, 1.5 h. (iii) HBr/AcOH (33 %), RT, 1h.

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 regioselective *Suzuki*-Kupplung geplant, deren Endprodukt **225** den für die biologische Wirkung essentiellen 4-Brom-Substituenten im Molekül tragen sollte. Damit diese Reaktion regioselectiv 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] publizierte relativen Reaktivitäten, $I > Br > OTf \gg Cl$,^[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 Terpenin 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 , $-100\text{ }^\circ\text{C}$, 5 min. (iii) 1. I_2 (1 Äquiv.), Et_2O , $-100\text{ }^\circ\text{C}$ (10 min) $\rightarrow -70\text{ }^\circ\text{C}$; 2. $Na_2S_2O_3$ -Lsg., $-70\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow RT$.

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 $-100\text{ }^\circ\text{C}$ 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 $-100\text{ }^\circ\text{C}$ 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 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ – 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 $[\text{M}]^{+\bullet} = 393/395$ mit einem Isotopenverhältnis $[\text{M}]^{+\bullet}/[\text{M}+2]^{+\bullet} \approx 0.97$ (rel. Isotopen-Häufigkeit $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br} = 0.97$, 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 ^1H - 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] – $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^2)$ -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.

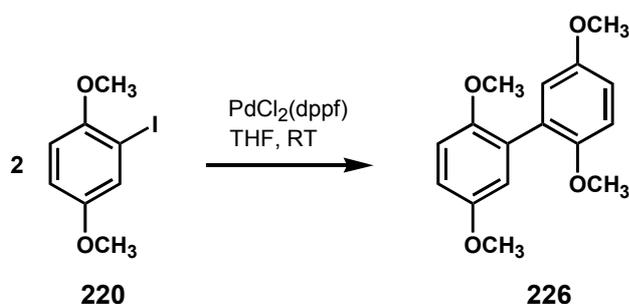


Abb. 2-33. Biaryl **226** als Nebenprodukt bei der *Suzuki*-Kupplung infolge einer $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^2)$ -Homokupplung.

Der Erfolg der beiden hier beschriebenen *Suzuki*-Kupplungsreaktionen basiert auf der Verwendung des zweizähligen Übergangsmetall-Katalysator-Komplexes $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$,^{c)} der erstmals von *KUMADA et al.*^[287] zur effizienten $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-C}(\text{sp}^2)$ -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-aminoalken-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 Alkyljodide im umgekehrten Sinne zu *KUMADAS* Publikation (Alkyljodid/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]

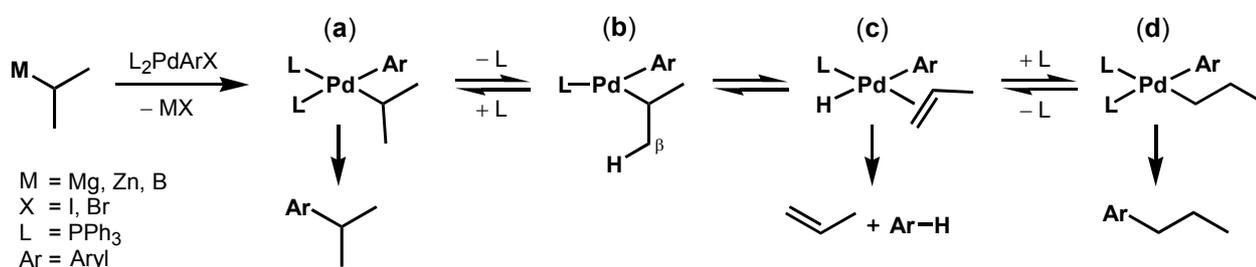


Abb. 2-34. Isomerisierung, Reduktion und β -Hydrid-Eliminierung als häufig auftretende Nebenreaktionen bei Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungen mit Alkyl-Metallorganylen [Lit. 291, 107, 106b].

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 PdCl₂(dppf) ein sehr effizienter Katalysator ist, der eine nebenreaktionsfreie Kreuzkupplung von Alkyl-Metallorganylen mit Arylhalogeniden ermöglicht. Zudem liegen die mit PdCl₂(dppf) erzielten Reaktionsgeschwindigkeiten deutlich über denen mit anderen Katalysatoren erreichten. Die Effizienz dieser Kupplungskatalysatoren fällt in der Reihenfolge: PdCl₂(dppf) >> PdCl₂(dppb) > PdCl₂(dppp) > Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(PPh₃)₂ > Pd(dppe). Die herausragenden Eigenschaften des PdCl₂(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 L₂Pd(Ar)R (L₂ = 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 zwei-zähligen Phosphanliganden (dppf, dppb, dppp) im Vergleich zu einzähligen 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.

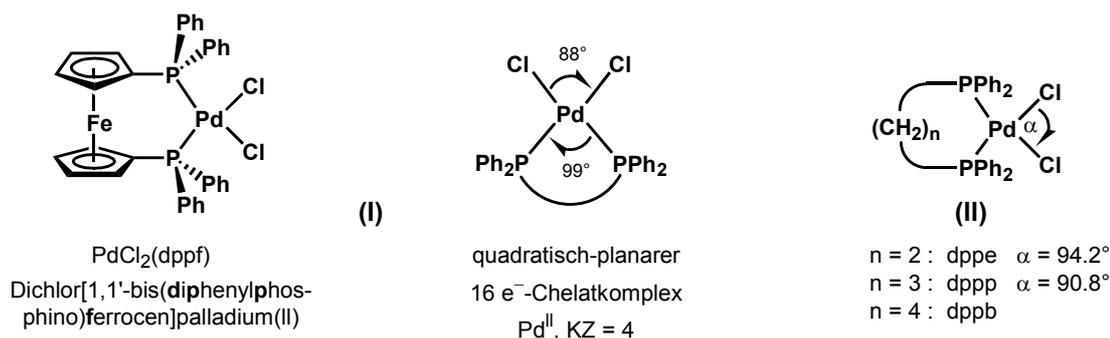


Abb. 2-35. Struktur und Bindungswinkel des Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]palladium(II)-Katalysators (I) und anderer zwei-zähliger Phosphan-Palladium-Komplexe (II) [Lit. 287b].

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-Metallorganen mit ungesättigten Elektrophilen (e.g. organische Halogenide und Pseudohalogenide). Der Katalysezyklus 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 Zyklus ist der elektronendefizite, koordinativ ungesättigte Pd⁰-Phosphankomplex [L₂Pd⁰] (d^{10} , 14 e⁻). Aufgrund der Instabilität von Pd⁰-Komplexen werden jedoch oft die stabileren Pd^{II}-Komplexe [L₂Pd^{II}X₂] 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 Pd⁰-Katalysator [L₂Pd⁰] 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(PPh₃)₄] als Präkatalysator verwendet, der durch Dissoziation eines oder zweier PPh₃-Liganden in Lösung in die elektronendefiziten Pd⁰-Komplexe [Pd(PPh₃)₃] (*d*¹⁰, 16 e⁻) oder [Pd(PPh₃)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]

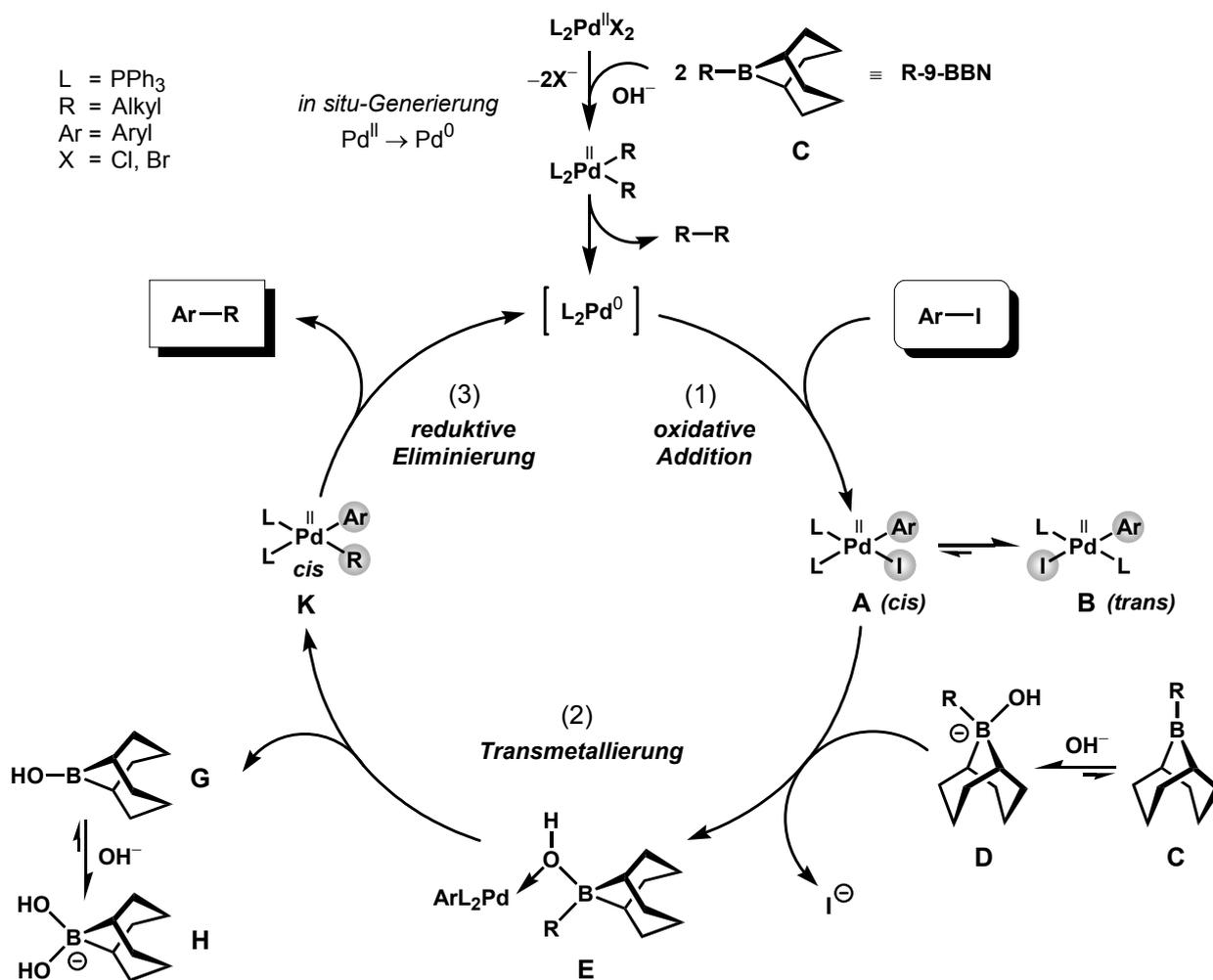


Abb. 2-36. Nach jüngsten mechanistischen Studien von *MATOS* und *SONDERQUIST* modifizierter Katalysezyklus der *Suzuki*-Kupplung mit *B*-Alkyl-9-BBN-Derivaten – die entscheidende Rolle der zugesetzten Base [Lit. 298a, 306].

Der in Abb. 2-36 illustrierte aktuelle Katalysezyklus 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 Pd⁰-Komplex. Als Mechanismus wird eine konzertierte Insertion der hochreaktiven, koordinativ ungesättigten

Pd^0 -Spezies $[\text{L}_2\text{Pd}^0]$ in die $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-I}$ σ -Bindung, unter Erhöhung der formalen Oxidationsstufe des Palladiums auf +II, angenommen. Als Konsequenz bildet sich zunächst ein *cis*-Komplex $[\text{ArL}_2\text{Pd}^{\text{II}}]$ (**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 $[\text{ArL}_2\text{Pd}^{\text{II}}]$ postuliert (nicht abgebildet).^[304,305]

Jüngste Untersuchungen von CASADO und ESPINET bestätigen die initiale Bildung von *cis*- $[\text{ArL}_2\text{Pd}^{\text{II}}]$ (**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 $[\text{Pd}]\text{-I}$) – 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*- $[\text{ArL}_2\text{Pd}^{\text{II}}]$ (**B**) gespalten wird.^[302]

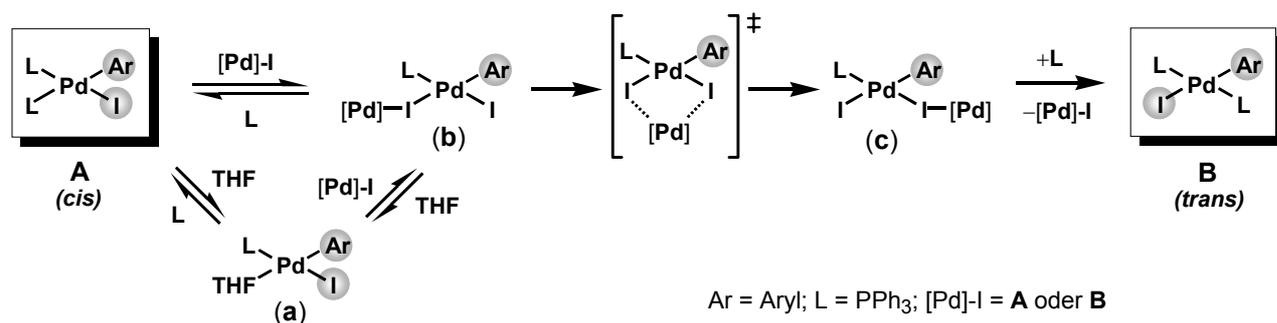


Abb. 2-37. Isomerisierung des bei der oxidativen Addition primär gebildeten *cis*- (**A**) zum *trans*-Pd-Komplex **B** [Lit. 302].

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-Halbmatal Bor zum Übergangsmetal Palladium. Eine entscheidende Rolle – im Unterschied zu anderen Übergangsmetal-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 ¹H-NMR-Analyse partiell deuterierter primärer Alkylborane mit definierter Stereochemie bestätigen, daß die Transmetallierung unter vollständiger Retention der Konfiguration am beteiligten C(sp³)-Atom verläuft. Mit diesen Ergebnissen in Einklang steht ein vierzentren-hydroxo-μ₂-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 [ArL₂Pd^{II}] (B) über das Hydroxo-μ₂-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 [ArL₂Pd^{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]

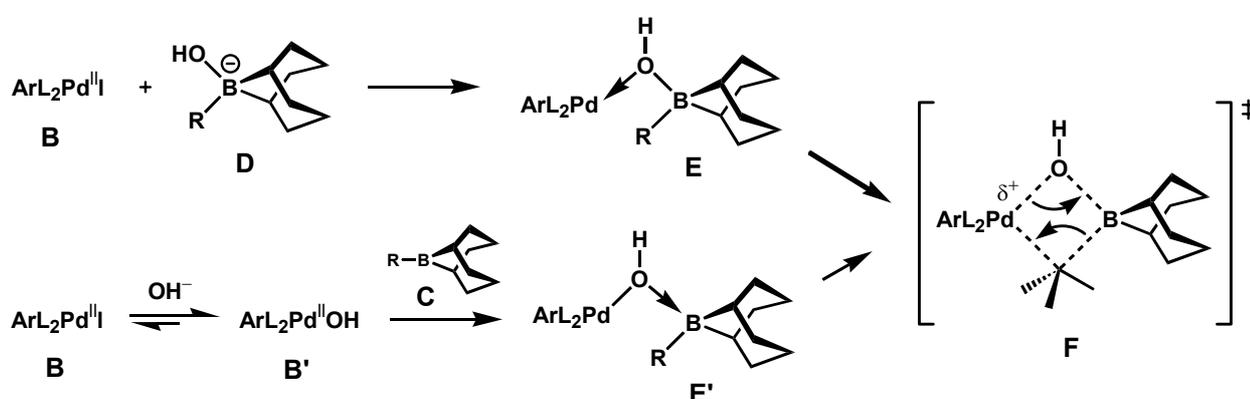


Abb. 2-38. Postulierter Übergangszustand F bei der Transmetallierung primärer Bororganyle auf Pd^{II}-Komplexe nach einem koordinativen S_E2-Mechanismus [Lit. 298a, 306].

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

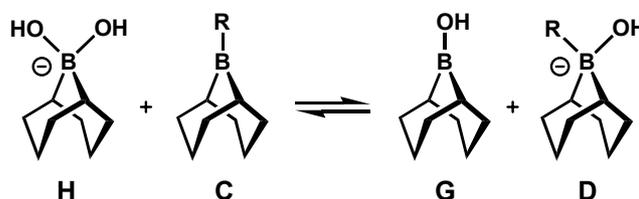


Abb. 2-39. Boran-Borat-Gleichgewicht zwischen C und G.

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 Katalysezyklus konkurriert. Gleichzeitig ging aus ¹¹B-NMR-Analy-

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 Katalysezyklus 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.

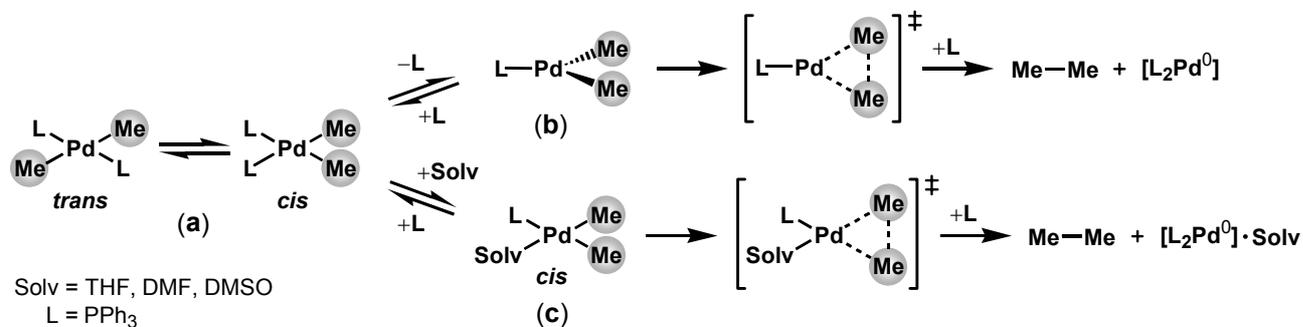


Abb. 2-40. In der Literatur diskutierte Pd-Intermediate bei der reduktiven Eliminierung [Lit. 305b, 310, 311].

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 [L₂Pd^{II}Me₂] (**a**) erster Ordnung bezüglich der Pd-Komplex-Konzentrationen sind.^[310] Gleichzeitig wird die reduktive Eliminierung dieser Komplexe durch überschüssiges PPh₃ (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}Me₂] (**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 [RL₂Pd^{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* ¹H- und ³¹P-NMR-Spektroskopie die direkte reduktive Eliminierung von Ethan – ohne Ligand-Dissoziation – aus dem *cis*-Dimethyl-Pd^{II}-Komplex [(dppe)Pd^{II}Me₂] (**e**) mit dem chelatisierenden Phosphanliganden (dppe) belegen, die eine 50–100fach langsamere Kinetik im Vergleich zu einem äquivalenten einzähnigen Komplex aufweist.

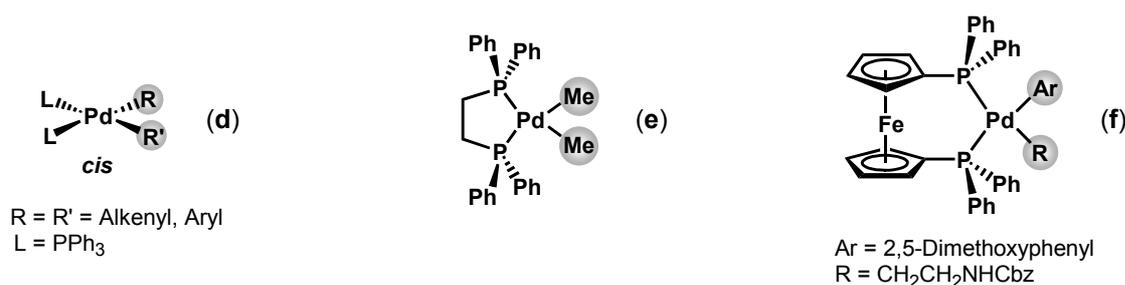


Abb. 2-41. Vierfach koordinierte *cis*-Diorgano-Pd^{II}-Komplexe als mögliche Intermediate bei der reduktiven Eliminierung.

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 PPh₃- 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 [L₂Pd^{II}Me₂] (**a**) mit Benzylbromid nicht Ethan, sondern Ethylbenzen als einziges Kupplungsprodukt entsteht, was die Beteiligung eines sechsfach koordinierten d⁶-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}] als Intermediate postuliert (siehe Diskussion S. 76 – 77).

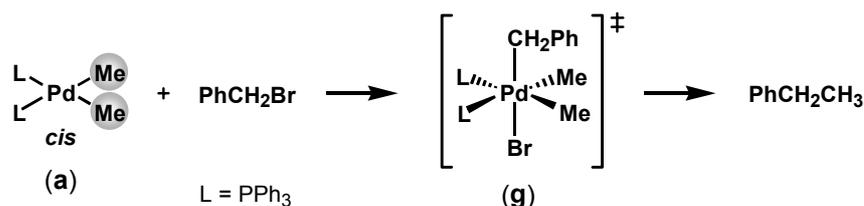


Abb. 2-42. Von *STILLE et al.* postulierter sechsfach koordinierter Pd^{IV}-Komplex (**g**) als entscheidendes Intermediat der reduktiven Eliminierung, untersucht an der Reaktion des *cis*-Dimethyl-Pd^{II}-Komplexes (**a**) mit Benzylbromid [Lit. 310, 315].

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).

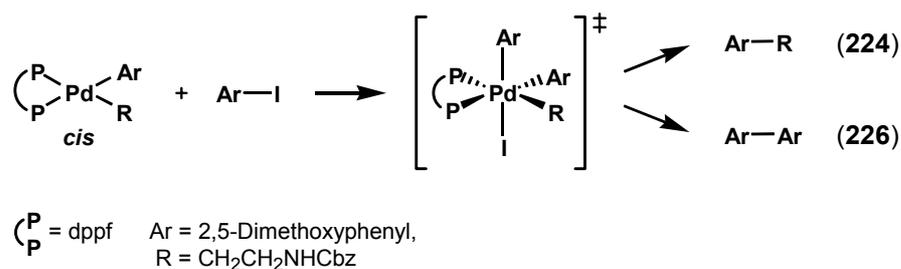
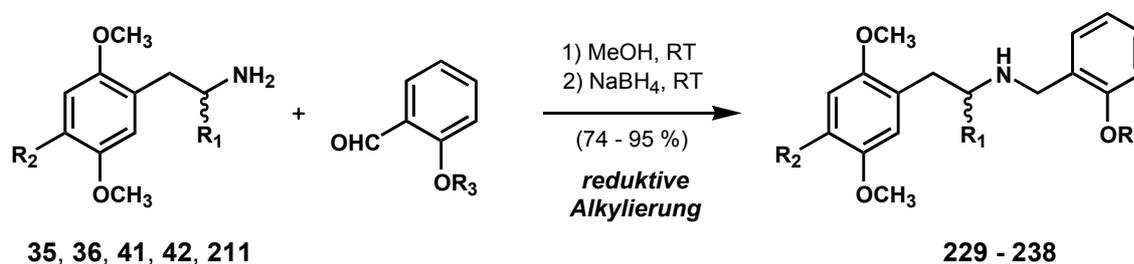


Abb. 2-43. Eine mögliche Erklärung zur Bildung von Homo-Kupplungsprodukten bei Übergangsmetall-katalysierten C-C-Kupplungsreaktionen nach *STILLE et al.*, dargestellt am Beispiel des in dieser Arbeit isolierten Biaryls **226** [Lit. 310, 315].

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.



$R_1 = \text{H, CH}_3$; $R_2 = \text{H, Br, I}$; $R_3 = \text{H, CH}_3, \text{CF}_3$

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** ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Br}$, $R_3 = \text{CH}_3$) 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 benzyliischen *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** ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Br}$, $R_3 = \text{CF}_3$) 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- (\rightarrow **37**, DOM) bzw. Ethylgruppe (\rightarrow **38**, DOEt) eine 50fache Affinitätssteigerung an der [^3H]-Ketanserin-markierten 5-HT_{2A}-Rezeptor-Bindungsstelle zur Folge hat.^[104] Die Einführung eines Brom- (\rightarrow **35**, DOB) oder Iod-Substituenten (\rightarrow **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 [^3H]-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-aminoethane 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 erklären 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].

Ein möglicher Mechanismus zum Erreichen dieser Transformation ist die initiale oxidative Addition des Arylhalogenids (Ar–X) an den d^{10} -Kupfer(I)-Komplex $[\text{CF}_3\text{Cu}^{\text{I}}]^-$. Letzterer inseriert dabei in die $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--X}$ -Bindung unter Ausbildung einer quadratisch-planaren d^8 -Kupfer(III)-Zwischenstufe^[326] $[\text{IXCu}^{\text{III}}\text{ArCF}_3]^-$, die abschließend durch reduktive Eliminierung zum C-C-Kupplungsprodukt (Ar–CF₃) reagiert.

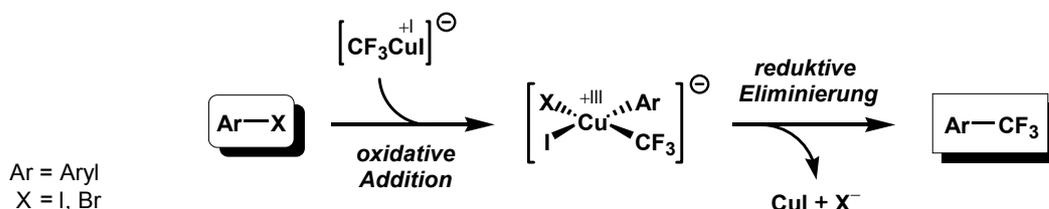
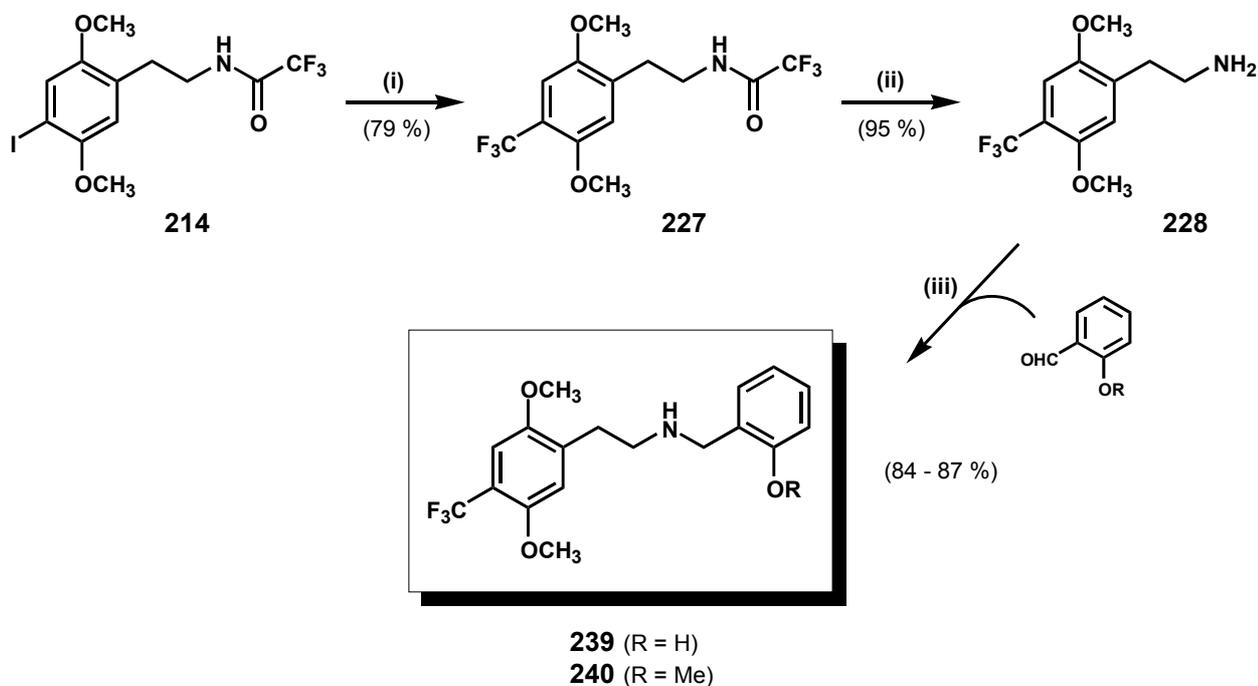


Abb. 2-46. Möglicher Mechanismus der finalen Kupplungsreaktion des Trifluormethyl-Cu(I)-Intermediats $[\text{CF}_3\text{Cu}^{\text{I}}]^-$ mit einem Arylhalogenid (Ar–X) zum trifluormethylierten Reaktionsprodukt (Ar–CF₃).

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 ($\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$) 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 ($\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 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 $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ 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 $[:\text{CF}_2]$ 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 $[:\text{CF}_2\text{Cl}]^-$, wie es bei einem Mehrstufenprozeß auftreten würde, ist somit auszuschließen.^[325,327]

Konträr zur Originalpublikation 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-geschütztes 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) $\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, 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 ($\text{ClCF}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$) 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.

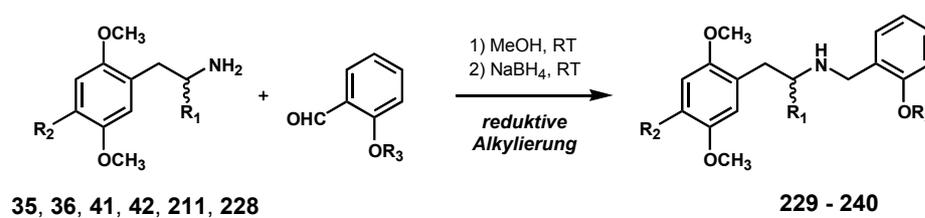
Nach der baseninduzierten Trifluoracetyl-Schutzgruppenabspaltung zum 1-[2,5-Dimethoxy-4-(trifluormethyl)phenyl]-2-aminoethan (**228**) mittels K_2CO_3 in wässrigem Methanol^[328] (Schritt ii, Abb. 2-47), erfolgt im letzten Syntheseschritt – analog der *N*-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-amino-

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**.



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]

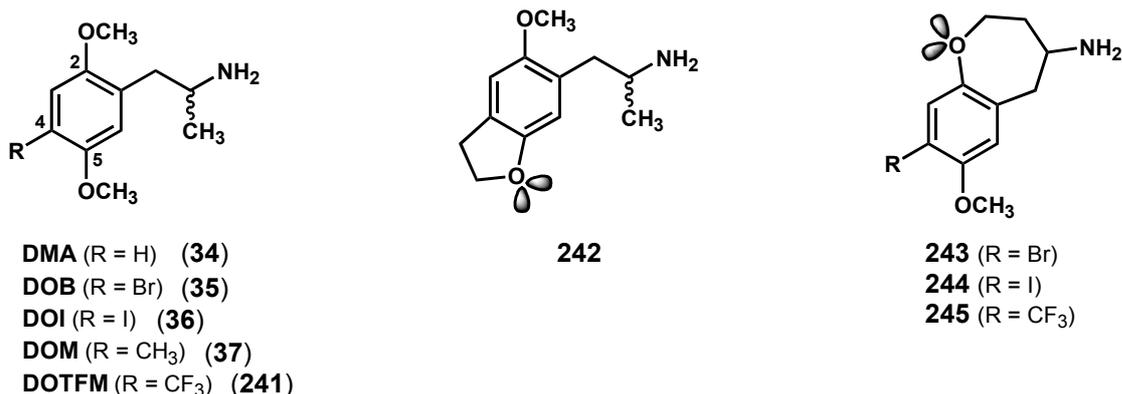


Abb. 2-48. 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan-Derivate (DMA, DOB, DOI, DOM, DOTFM) und rigidisierte Analoga **242** – **245** mit einer konformativ „eingefrorenen“ Methoxygruppe.

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. CH₃, Br, I, CF₃) 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).

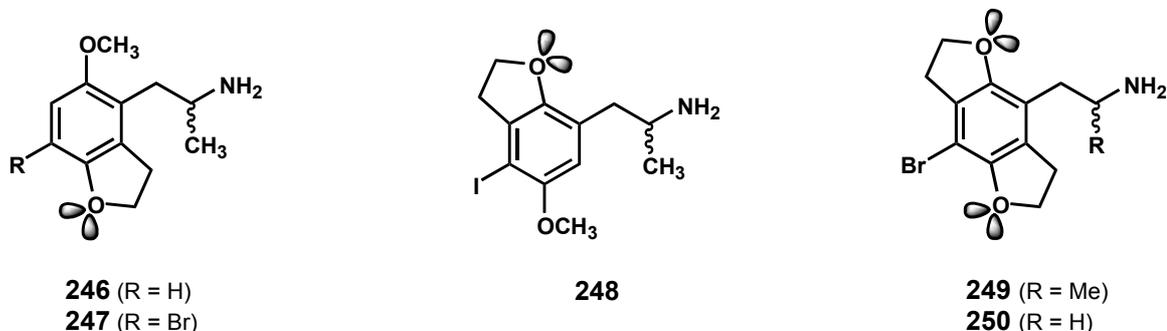


Abb. 2-49. Rigidisierte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan-Analoga mit der „aktiven Konformation“ der 5-Methoxy- (**246**, **247**) und der 2-Methoxygruppe (**248**) sowie die hieraus abgeleiteten hochrigidisierten Tetrahydrobenzodifuranyl-Derivate **249** und **250** mit beiden Methoxygruppen in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

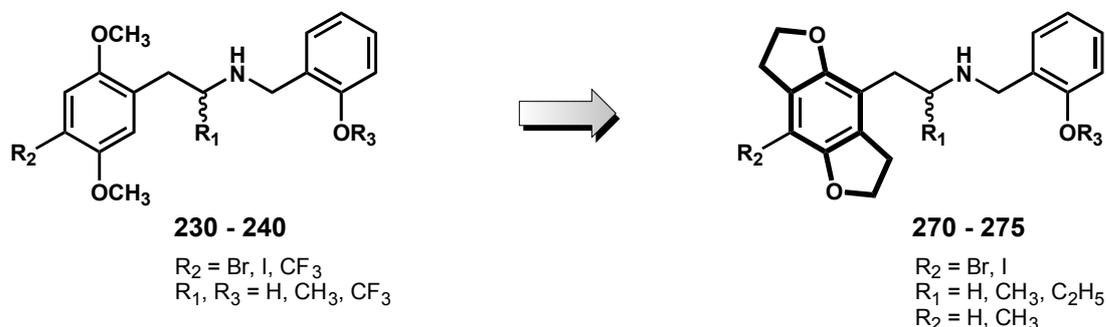
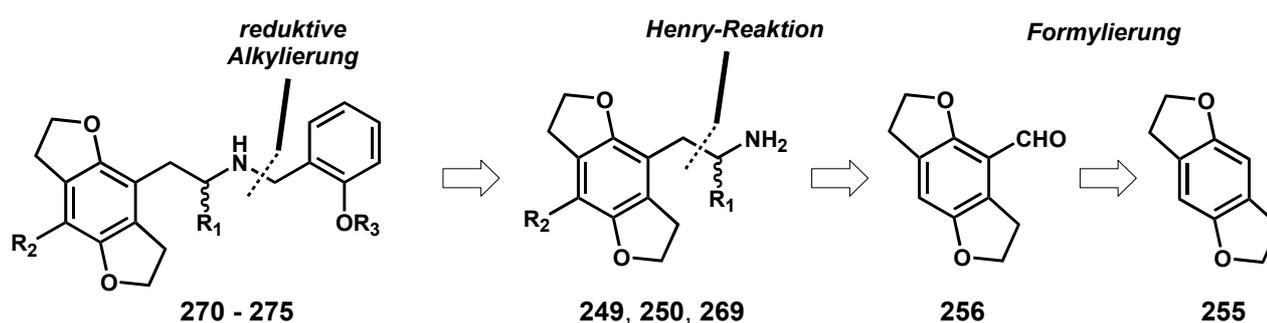


Abb. 2-50. Weiterentwicklung der konformativ „flexiblen“ *N*-Benzyl-2,5-dimethoxyphenylalkylamine **230** – **240** zu den hochrigidisierten Tetrahydrobenzodifuran-Analoga **270** – **275**, mit beiden „Methoxygruppen“ in der für die agonistische Wirkung am 5-HT_{2A}-Rezeptor „aktiven Konformation“.

2.6.1 Synthesestrategie

Die in Abb. 2-51 gezeigte Synthesestrategie basiert, wie schon bei der Darstellung der *N*-benzylierten Indolyethyl- 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.



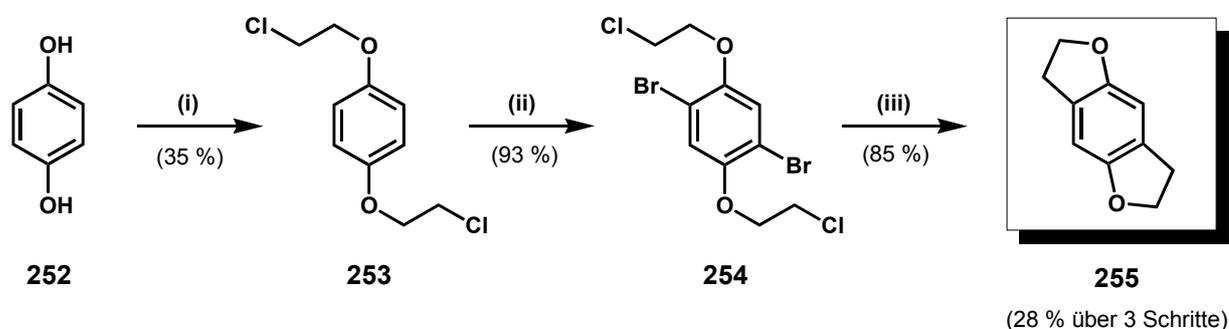
$R_1 = \text{H, CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$; $R_2 = \text{Br, I}$; $R_3 = \text{H, CH}_3$

Abb. 2-51. Retrosynthetische Analyse der *N*-Benzyl-1-(tetrahydrobenzodifuran-2-yl)-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) $\text{Br}(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$, 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.), $-90^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$.

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 ($\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) 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 $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{Acetonitril}$. 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 Ausbeuteerhöhung. 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 $-100\text{ }^\circ\text{C}$ 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 *intramolekulare* nucleophile Substitution zum Tetrahydrobenzodifuran **255** cyclisiert (Abb. 2-53).

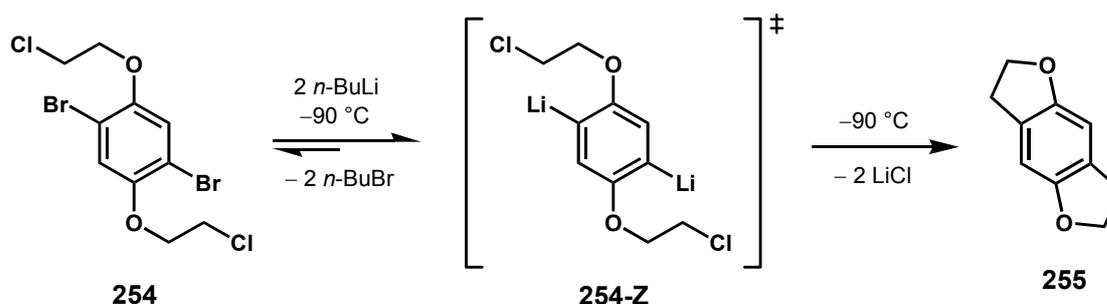


Abb. 2-53. Postuliertes Dilithium-Intermediat **254-Z** bei der Cyclisierung von **254** zum Tetrahydrobenzodifuran **255**.

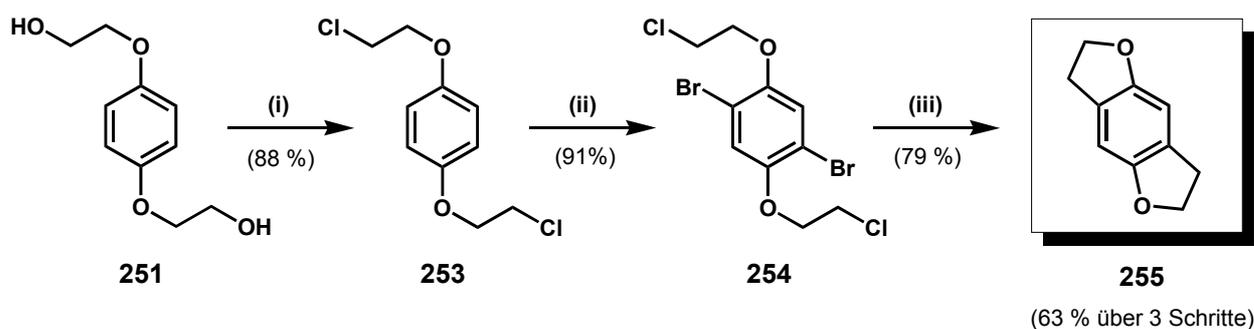
Die Annahme der Aryl-Lithium-Spezies **254-Z** als intermediär auftretende Zwischenstufe (und nicht einer Alkyl-Lithium-Spezies) wird gestützt durch die von *PARHAM et al.* gefundene Reihenfolge relativer Reaktivitäten^{b)} für den Halogen-Lithium-Austausch und durch den Nachweis charakteristischer Reaktionsprodukte 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 $-100\text{ }^\circ\text{C}$ in THF/*n*-Hexan die relativen Reaktivitäten: $\text{ArCH}_2\text{Br} > \text{ArBr} > \text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Br} > \text{Ar}(\text{CH}_2)_n\text{Cl}$ [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 (≥ 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** → **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.

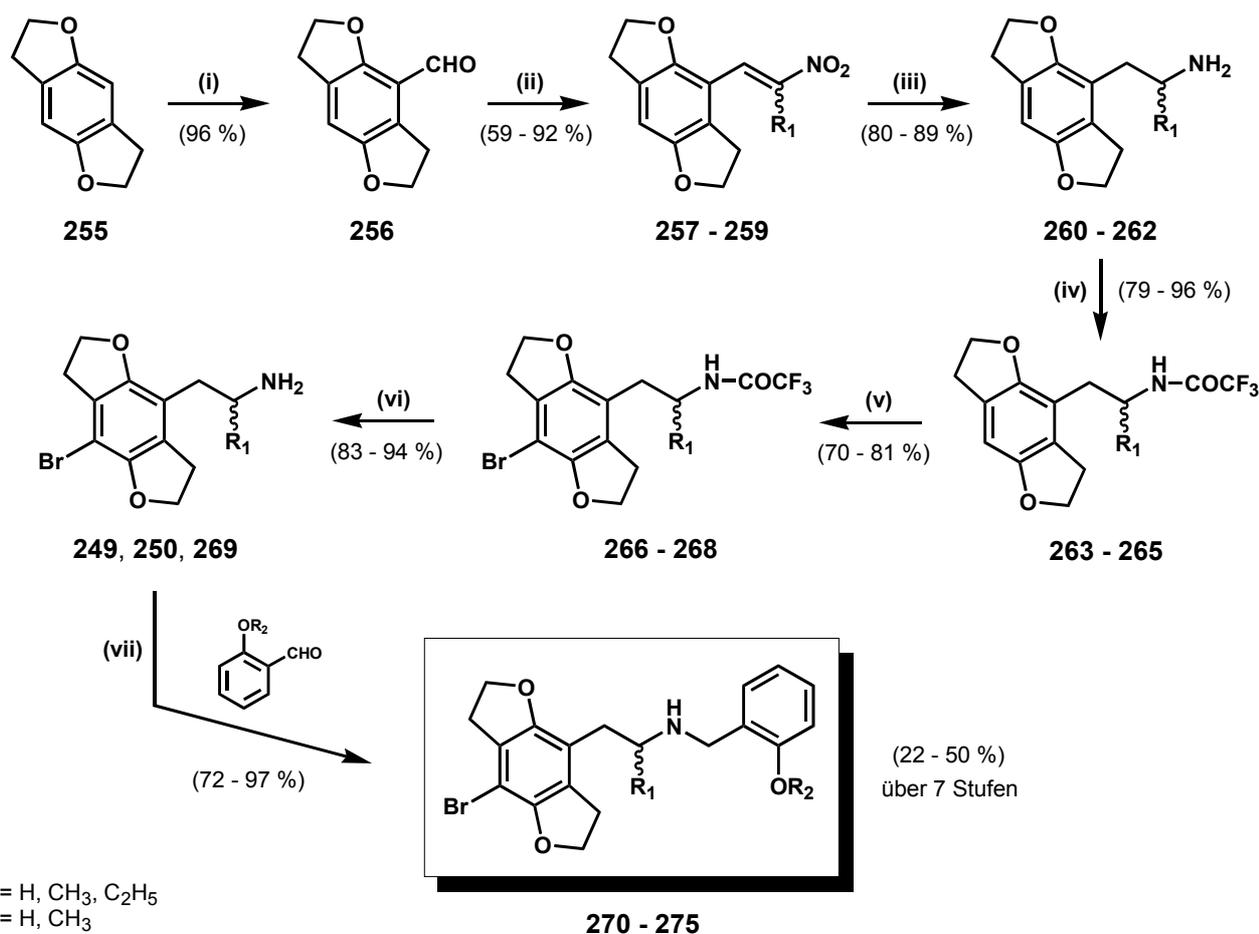


(i) SOCl₂, CH₂Cl₂, Pyridin, 0 °C → RT. (ii) Br₂, ZnCl₂, AcOH, RT. (iii) Mg, EtMgBr, THF, Rückfluß.

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'*]difuran-4-yl)-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 (Cl₂CHOCH₃) – als Reagenz zur Einführung der Aldehydfunktion. Die Reaktion wird in Gegenwart des Lewis-Säure-Katalysators Zinn(IV)-chlorid (SnCl₄) 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) Cl₂CHOCH₃, SnCl₄, CH₂Cl₂, N₂-Atm., 0 °C. (ii) R₁CH₂NO₂, NH₄OAc, Eisessig, 100 °C, 4 h. (iii) RED-AL[®], Toluol, 10 °C (30 min) → RT (30 min). (iv) a) TFAA, Toluol, RT (30 min), Rückfluß (30 min) oder b) TFAA, NEt₃, CH₂Cl₂, -10 °C → RT, 1 h. (v) Br₂, Eisessig, 15 °C, 2 – 3 h. (vi) K₂CO₃, MeOH/H₂O (V/V = 2/1), RT, 18 h. (vii) 1. MeOH, RT, 2. NaBH₄, 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 (COCF₃) 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. NEt₃)^[328e,345,346] höhere Ausbeuten liefert als die gleiche Reaktion in Toluol 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 Br₂/AcOH^[208] gelingt ohne Schwierigkeiten; nach Abspalten der Tfac-Schutzgruppe mit K₂CO₃ 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).

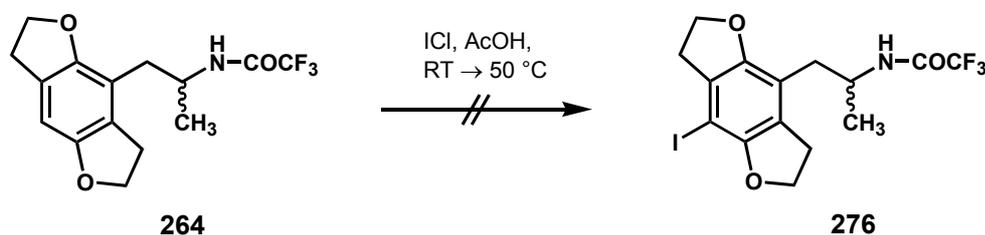


Abb. 2-56. Versuch der Iodierung von **264** zum *N*-Tfac-geschützten 1-(8-Iod-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminopropan (**276**) unter Verwendung von Iodmonochlorid (ICl) in Eisessig.

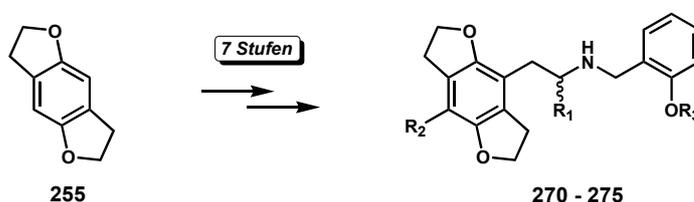
Mit Iodmonochlorid (ICl) in Eisessig^[233] wurde nach einer Reaktionszeit von 5 h bei Raumtemperatur nur ein schleppender Reaktionsverlauf beobachtet. Nach einer Temperaturerhöhung auf 60 °C und einer Gesamtreaktionszeit von 8 h wurde zwar *per DC* der komplette Umsatz des Eduktes **264**

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-Hydroxybenzilylierung^[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*-dibenzilylierter 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

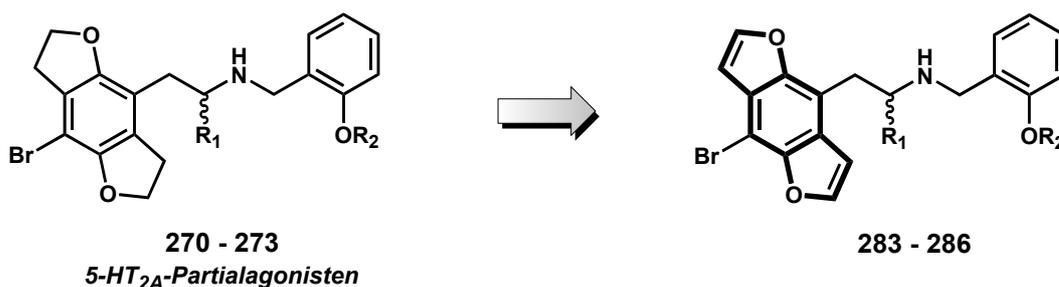


Verb.	R ₁	R ₂	R ₃	Ausbeute [% d. Th.] ^{a)}
270	H	Br	H	37
271	H	Br	CH ₃	41
272	CH ₃	Br	H	52
273	CH ₃	Br	CH ₃	39
274	C ₂ H ₅	Br	H	23
275	C ₂ H ₅	Br	CH ₃	24

^{a)} Isolierte Gesamtausbeute der in Abb. 2-55 (S. 94) dargestellten Synthese über 7 Stufen.

in *para*-Position zur Isopropylamin-Seitenkette ($K_i = 1.5 \text{ nM}$ 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 ($EC_{50} \approx 600 \text{ nM}$ vs. $\approx 70 \text{ nM}$ 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.



R₁, R₂ = H, CH₃

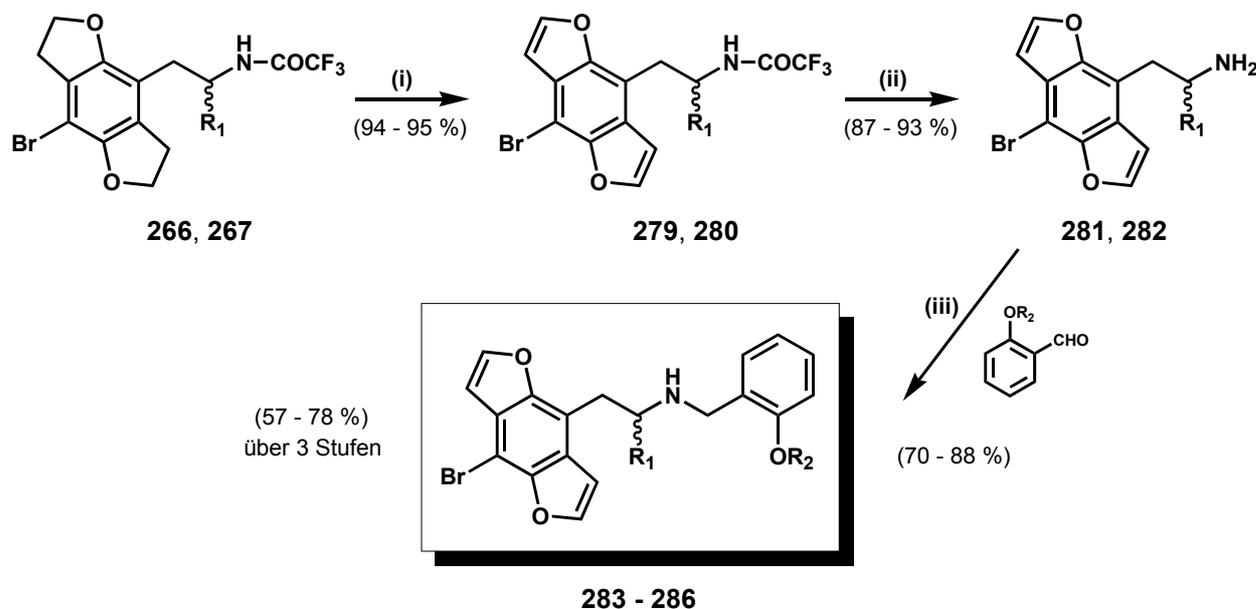
Abb. 2-58. Weiterentwicklung der als 5-HT_{2A}-Rezeptor-Partialagonisten identifizierten *N*-Benzyl-1-(tetrahydrobenzodifuranyl)-2-aminoalkane **270** – **273** zu den vollaromatisierten Benzodifuran-Analoga **283** – **286**.

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 Tetrahydrobenzodifuran-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 14 π -Benzodifuran-System (\rightarrow **279**, **280**) erfolgt durch das Dehydrierungsmittel 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon (DDQ) in Toluol 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 Toluol, Dioxan, THF oder auch in Essigsäure durchgeführt werden. Dioxan und Toluol 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 ($R_1 = \text{H}$), **267** ($R_1 = \text{Me}$), **279** ($R_1 = \text{H}$), **280** ($R_1 = \text{Me}$), **281** ($R_1 = \text{H}$), **282** ($R_1 = \text{Me}$), **283** ($R_1 = R_2 = \text{H}$), **284** ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{Me}$), **285** ($R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$), **286** ($R_1 = R_2 = \text{Me}$)

(i) DDQ, Toluol, Rückfluß, 24 h. (ii) a) K_2CO_3 , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (V/V = 2/1), RT, 20 h oder b) NaOH , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (V/V = 5/1), RT, 16 h. (iii) 1. MeOH , RT, 2 – 4 h; 2. NaBH_4 , MeOH , RT, 1 h.

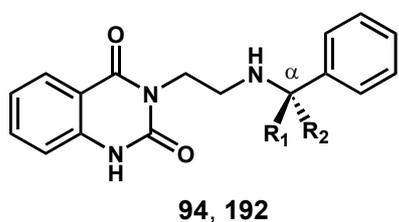
Abb. 2-59. Synthese der *N*-Benzyl-1-(8-brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoalkane **283** – **286**.

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-Strukturareal

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 \uparrow) zur Folge hat (siehe Abb. 2-60).



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

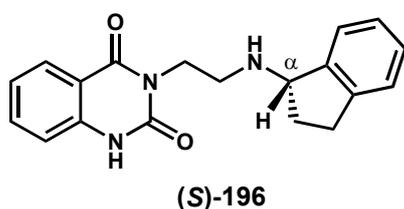


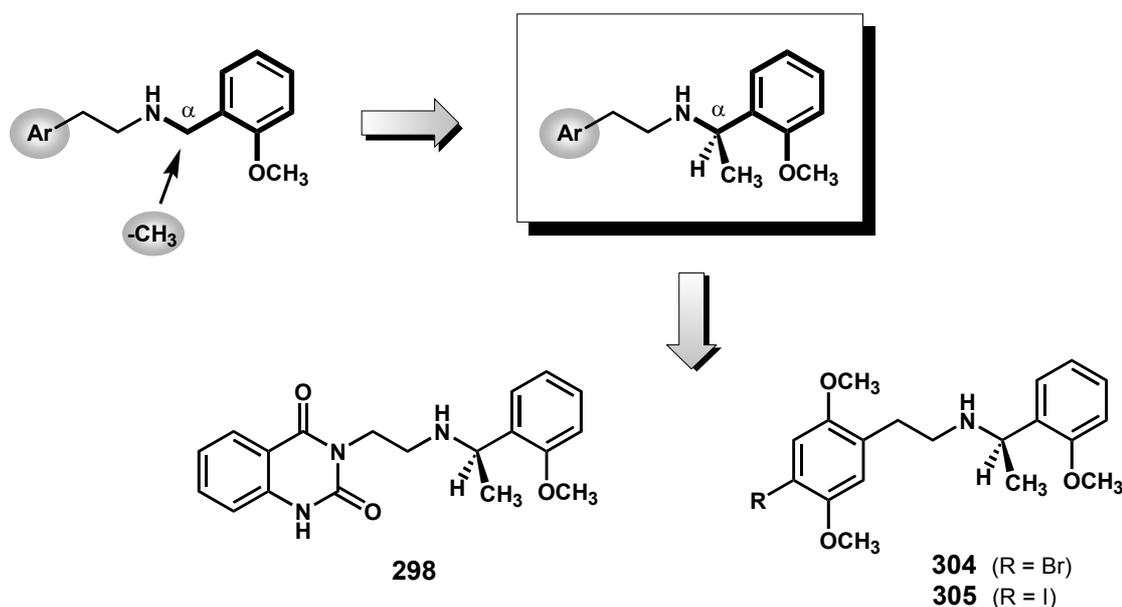
Abb. 2-60. Erste Ergebnisse aus Struktur-Wirkungsuntersuchungen über die Auswirkungen eines Chiralitätszentrums im Benzylteil der Leitstruktur **94** auf die Wirkqualität und -stärke am 5-HT_{2A}-Rezeptor.

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** \rightarrow **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).



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).

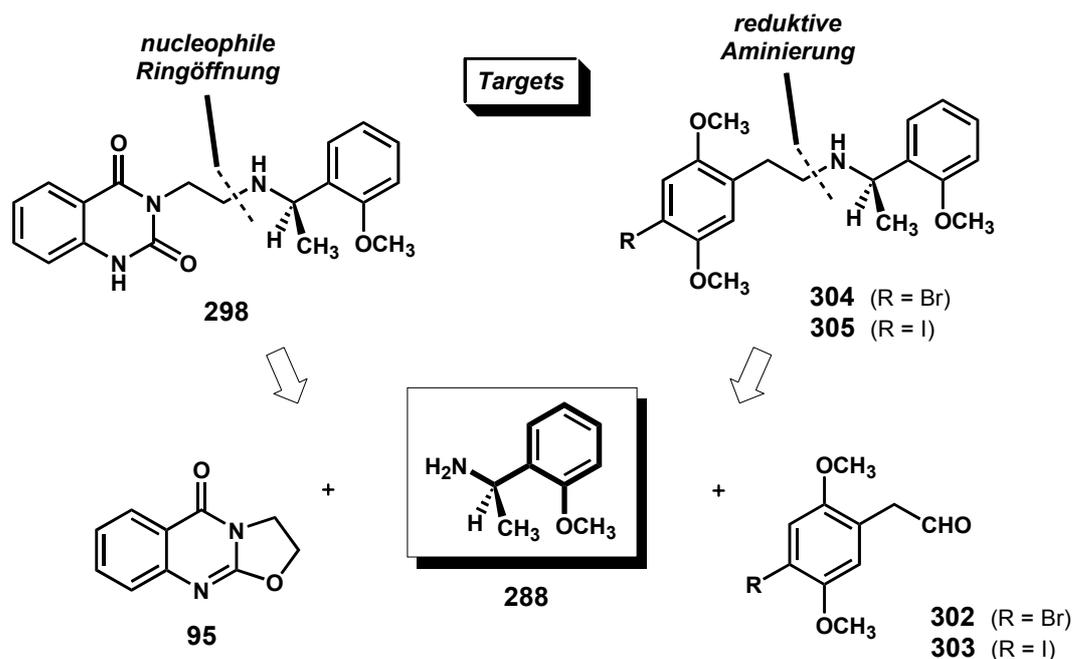


Abb. 2-62. Retrosynthetische Analyse: 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin **288** als chiraler Schlüsselbaustein bei der Synthese der enantiomerenreinen Chinazolidione **298** sowie der 2,5-Dimethoxyphenylethylamine **304** und **305**, illustriert am Beispiel der (*R*)-Enantiomere.

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).

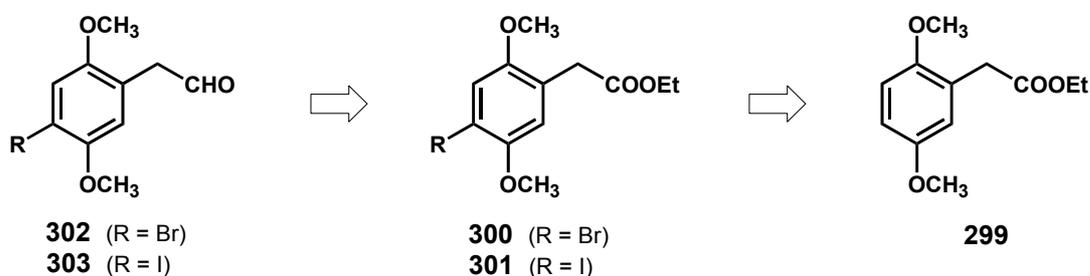


Abb. 2-63. Retrosynthese der benötigten 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde **302** und **303**.

Die benötigten Aldehyde **302** und **303** sind ausgehend vom kommerziell verfügbaren 2,5-Dimethoxyphenylethylamin (**299**) über die halogenierten Zwischenstufen **300** und **301** durch chemo-selektive Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) 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 (\pm)-**288** D-(+)- bzw. L-(-)-O,O'-Di-*p*-toluoylweinsäure in Ethanol.^[349] Die Autoren berichten von einem Enantiomerenüberschuß von $ee \geq 96$ % 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 (\pm)-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 Carbonsäureestern und -amiden katalysieren.^[354] Neben der erfolgreichen Differenzierung enantiotoper Alkoxy-carbonyl-, 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 (\rightarrow 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 A₂^[360] und ihren Inhibitor-Komplexen.

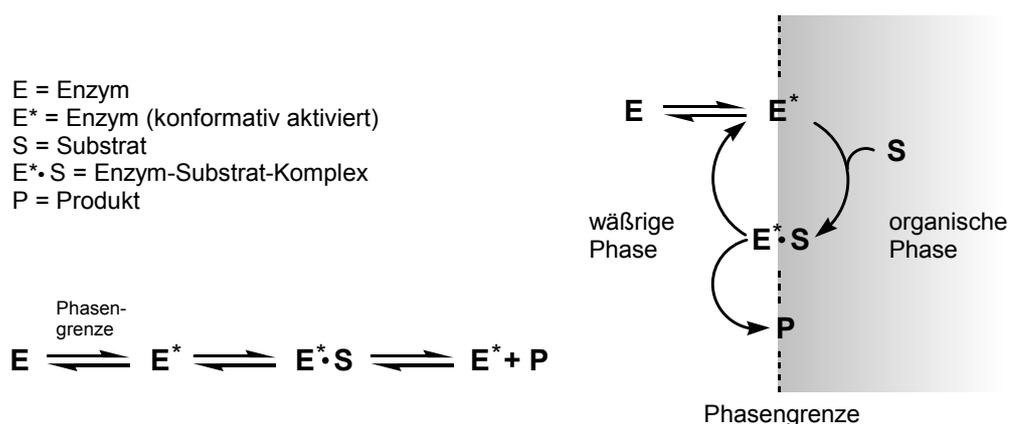


Abb. 2-64. Katalytische Aktivität von Lipasen an der Phasengrenzfläche flüssig/flüssig.

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.

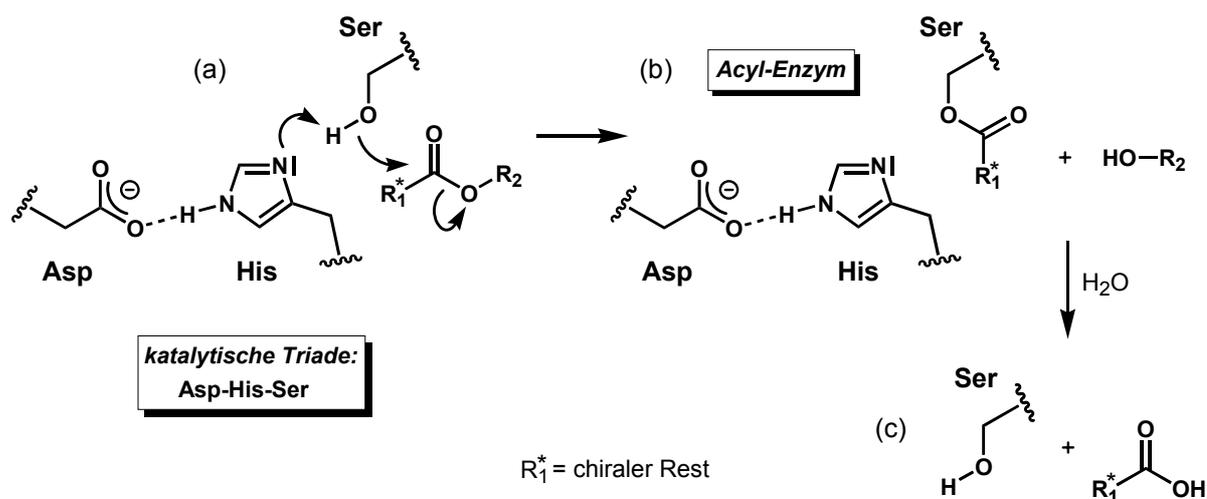


Abb. 2-65. Katalyse-Mechanismus der Serinesterasen, gezeigt am Beispiel einer Carbonsäureester-Hydrolyse.

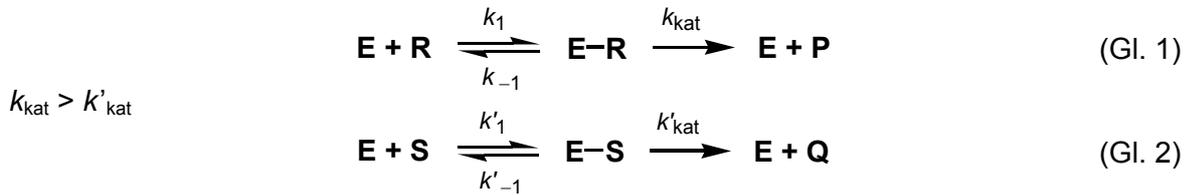
Beim Verdauungsenzym Trypsin – einer analog wirkenden Serinprotease – konnte ein solcher Acyl-Enzym-Komplex kristallisiert und mit Hilfe der Technik zeitaufgelöster Röntgenstrukturanalyse (Laue-Technik) der Reaktionsmechanismus im Detail untersucht werden.^[361]

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 (ΔG^\ddagger) unterscheiden.^[354b,362,363]

Stellen **R** und **S** jeweils das schnell und langsam reagierende Enantiomer ($k_{\text{kat}} > k'_{\text{kat}}$) 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.



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]

$$\text{steady-state:} \quad \frac{d [\text{Enz} \cdot \text{Substrat}]}{dt} = 0 \quad (\text{Gl. 3})$$

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

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

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

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

Wie diese Analyse zeigt, bestimmt das Verhältnis der *spezifischen* Konstanten $[(k_{\text{kat}}/K_M)_R/(k'_{\text{kat}}/K_M)_S]$ 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 (ΔG^\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]

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

R : allg. Gaskonstante
 T : absolute Temperatur

Das Verhältnis der *spezifischen* Konstanten k_{kat}/K_M (oder die Enantioselektivität E) einer Enzymkatalysierten, 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:

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

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

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]

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

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.

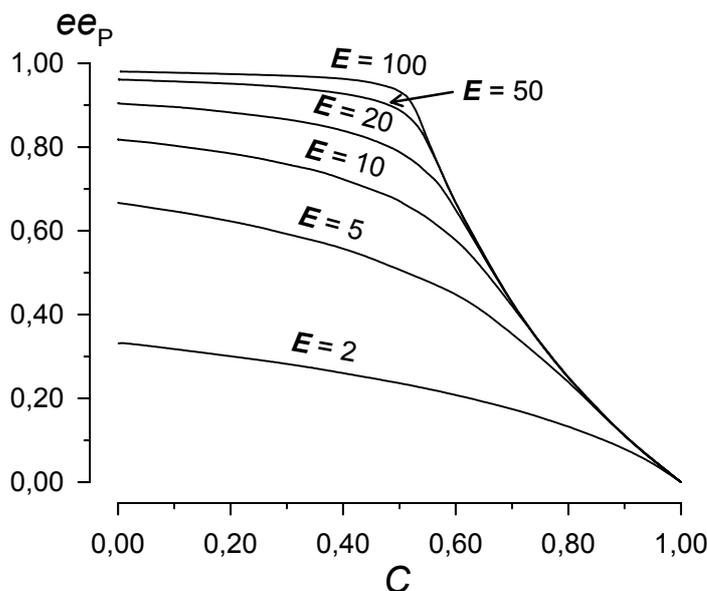


Abb. 2-66. Enantiomerenreinheit des umgesetzten Produkts (ee_P) einer enzymatischen Racematspaltung als Funktion des Reaktionsumsatzes (C) bei verschiedenen Enantioselektivitätsfaktoren (E), modifiziert nach [Lit. 364].

Als Substrat für die Enzym-katalysierte Racematspaltung zur Synthese der Enantiomere (**R**)- und (**S**)-**288** wird (\pm)-*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 (\pm)-*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 (\pm)-**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 (\pm)-**288** überführt. Dieses wird mit Oxalsäureoctylesterchlorid (**290**) unter Ausbildung einer Amidfunktion zum Zielmolekül (\pm)-*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 $\delta_{\text{COCl}} = 155$ ppm und $\delta_{\text{COOR}} = 161$ ppm.

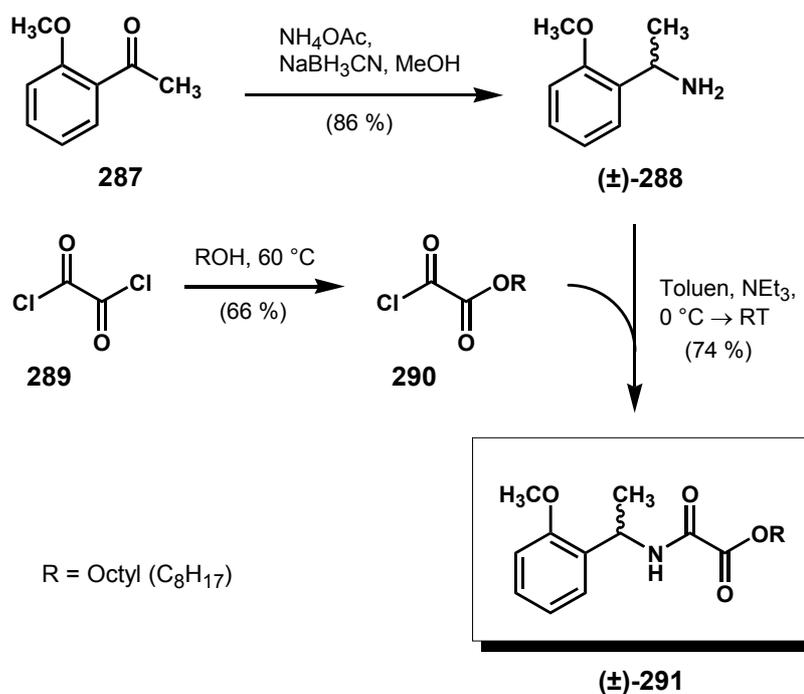
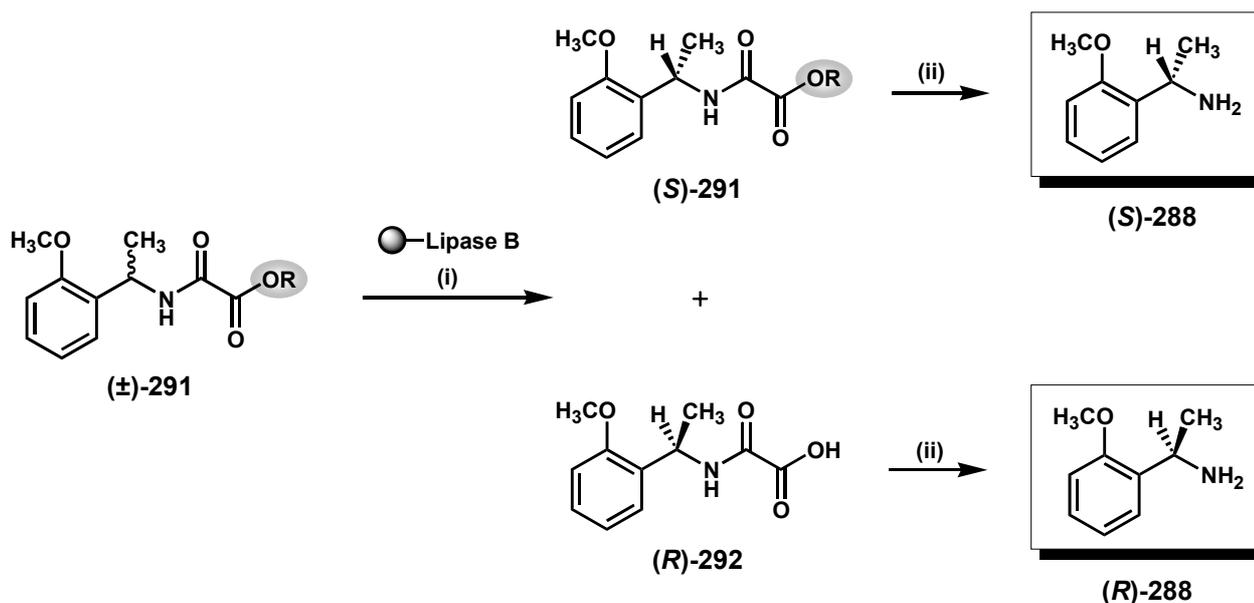


Abb. 2-67. Synthese des für die enzymatische Racematspaltung benötigten Substrats **(±)-291**.

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 ($\text{pH} = 7$) 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 ($c = 0,1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{pH} = 7$)/Aceton (20 : 1, V/V), RT, 68 h (35 % Umsatz).

(ii) NaOH ($c = 3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)/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.

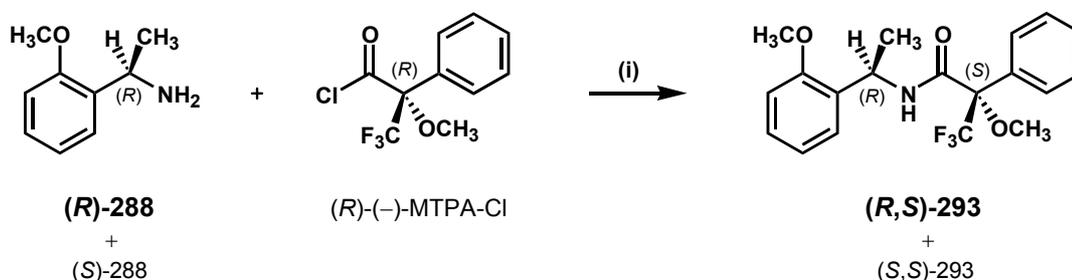
beuteverluste in einer Größenordnung von 50 % in Kauf zu nehmen. Zwar kann das Einsetzen der Hydrolyse von (R)-288 mit wäßriger Natronlauge ($c = 3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) unter Rückfluß *per DC* detektiert werden, nach ca. 12 h ist jedoch kein weiterer Reaktionsfortschritt mehr zu beobachten. 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 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie diastereomerer Mosher-Amide

Das primäre Amin (R)-288 wird als freie Base mit enantiomerenreinem (R)-(-)-1-Methoxy-1-(trifluormethyl)phenylethylsäurechlorid (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 Diastereomergemisches 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 $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt werden.



(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- $^1\text{H-NMR}$ -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 $^1\text{H-NMR}$ -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 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums von **293** (Abb. 2-70, S. 112) ersichtlich, fallen die *Mosher*-Amide (**R,S**)- und (**S,S**)-**293** in einem Diastereomerenverhältnis (*diastereomeric ratio*) von *d.r.* = 87 : 13 an. Hieraus ergibt sich für das 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**R**)-**288** – nach einmaliger enzymatischer Resolution des Oxalsäureesters (\pm)-**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 $E \geq 100$ (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 Enantiomergemischs 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 ($ee \geq 99\%$) zu erhalten – jedoch auf Kosten der Effektivität. Bedingt durch die Schwierigkeiten bei der abschließenden Hydrolyse von **(R)**-292 und die damit einhergehenden hohen Ausbeuteverluste ($\geq 50\%$ d. Th.), erschien diese Variante im vorliegenden Fall unökonomisch und stellte somit keine Alternative dar.

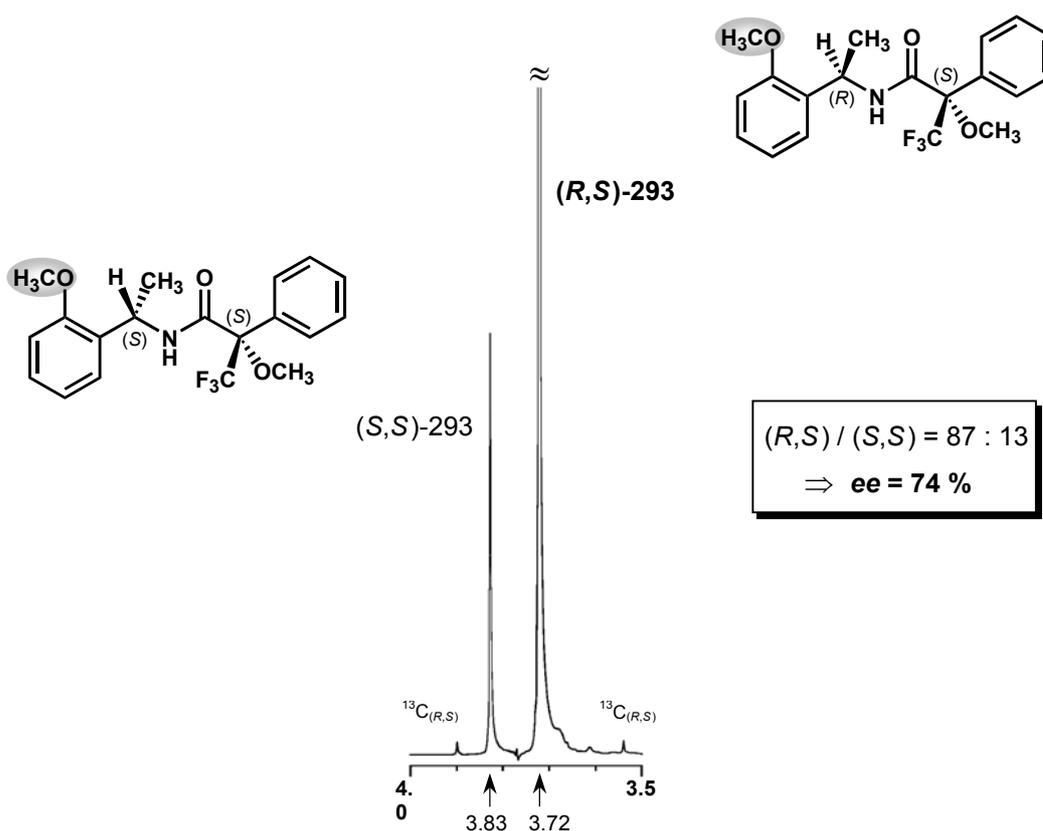


Abb. 2-70. Ausschnitt aus dem 400 MHz- ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) des Mosher-Amids **(R,S)**-293. Abgebildet sind die zur Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses herangezogenen ^1H -Resonanzen der aromatischen Methoxyprotonen des Hauptdiastereomers **(R,S)**-293 ($\delta = 3.72$) und des Minordiastereomers **(S,S)**-293 ($\delta = 3.83$). Vom Hauptdiastereomer **(R,S)**-293 sind zusätzlich die ^{13}C -Satelliten-Signale (Dublett, $^1J_{\text{H-C}} = 144.2$ 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 = Circular dichroismus), 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 Überschüßenantiomere 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 enantioselective Reduktionen funktionalisierter Alkene^[370,371] und Ketone^[370,372] gelangen seit langem sehr effizient, Reduktionen von C=N-Doppelbindungen sind dagegen bislang nur von limitiertem Erfolg gekrönt und führten meist zu mäßigen Enantioselectivitäten.^[373] In jüngster Zeit wurden jedoch zahlreiche – auf Phosphan- und/oder Stickstoffliganden basierende – Übergangsmetall-Katalysatoren zur enantioselectiven Hydrierung von Ketonen und Iminen entwickelt.^[374,375,376]

FRYZUK und Mitarbeiter erreichten eine Enantioselectivität 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 enantioselectiven Hydrierung von *N*-Acylhydrazonen zu den entsprechenden Hydrazinen mit [Rh^I-Et-DuPHOS]-Komplexen und anschließender Spaltung der *N-N*-Bindung mit Samarium(II)jodid (SmI₂) zu den nicht racemischen, primären Aminen. Für *para*-substituierte Benzophenone mit elektronenziehenden Substituenten (e.g. Br, NO₂) wurden Enantioselectivitäten von bis zu 97% ee erzielt, allerdings fällt der ee -Wert auf 88% beim Einsatz des entsprechenden Substrats mit Elektronendonator-Substituent (e.g. OCH₃); *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 Enantioselectivitäten (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 hoehenantioselective 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 Stereoselectivität 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 ($ee \geq 90\%$). 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 auxiliariinduzierten asymmetrischen Synthese ist die benötigte *stöchiometrische* Menge an chiraler Information im Vergleich zu den katalytischen enantioselectiven 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 ($ee \geq 99\%$)
- vorhersagbare und hohe Diastereoselektivität ($d.r. \geq 95 : 5$)
- 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* \geq 99%) eingesetzt. Die Kondensation mit 2'-Methoxyacetophenon (**287**) zum chiralen Imin **294** im ersten Reaktionsschritt erfolgt unter säurekatalysierter azeotroper Destillation des Reaktionswassers in rückfließendem Toluol (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 Toluol 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-¹H-NMR-Spektrum (Abb. 2-71, S. 117) läßt erkennen, daß das Imin (**S**)-**294** als (*E*)/(*Z*)-Isomerenmisch 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 (CDCl₃, 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 ¹H-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 ¹H-NMR-Zeitskala recht langsam verläuft, eignet sich die ¹H-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]

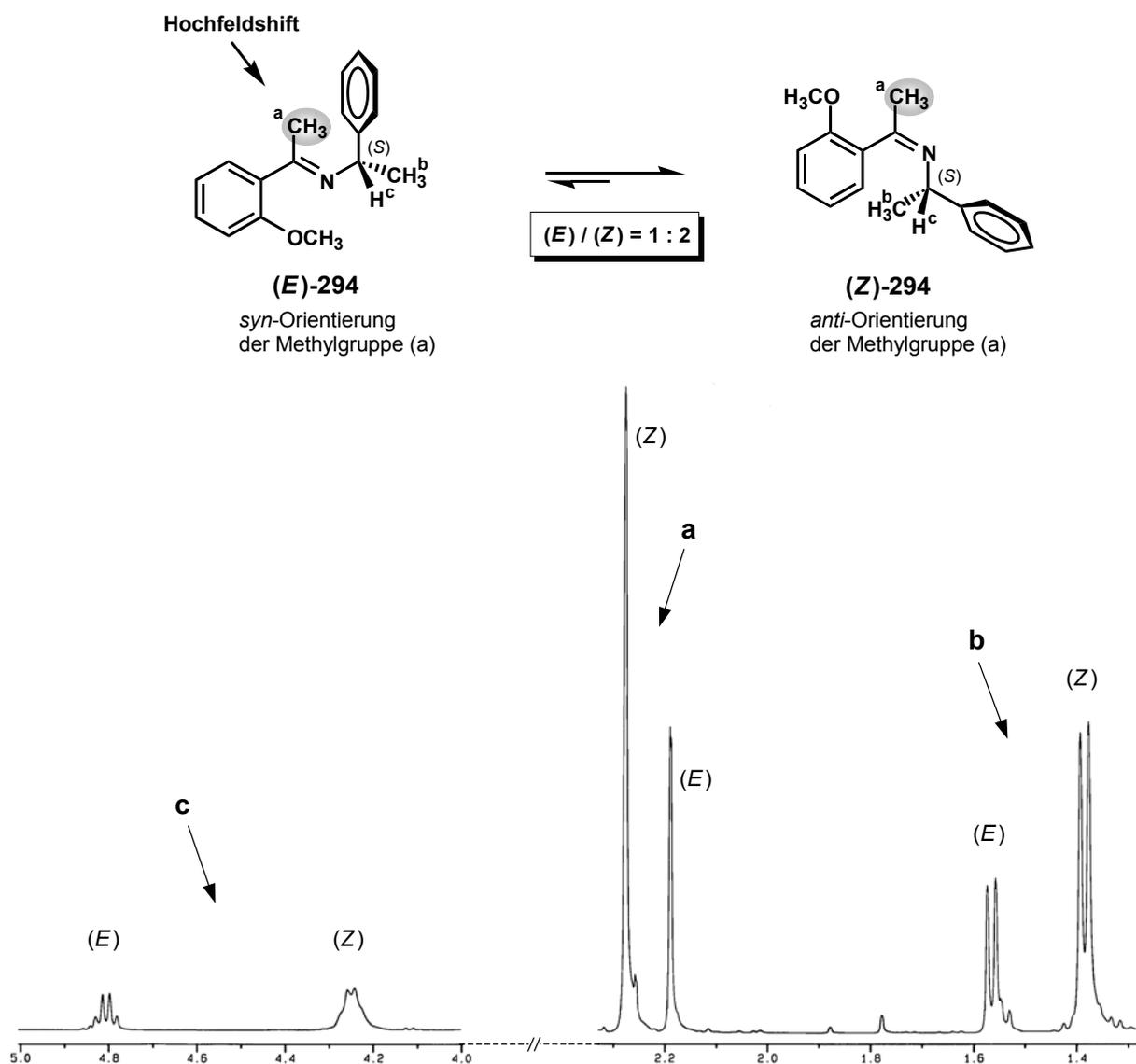
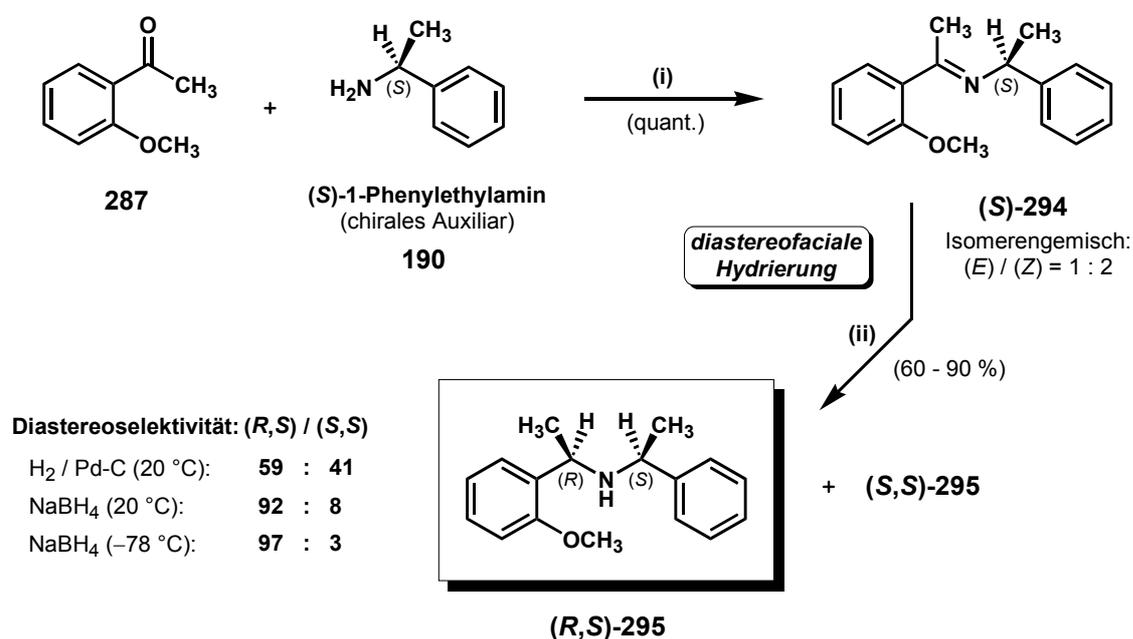


Abb. 2-71. Ausschnitt aus dem 400 MHz- ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3 , 25 °C) des (*S*)-konfigurierten Imins **294**. Gezeigt sind die doppelten Signalsätze ausgewählter Molekülgruppen (**a** – **c**), die zur Ermittlung des (*E*)/(*Z*)-Isomerenverhältnisses herangezogen wurden. Aus dem Verhältnis der Integrale 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 / H₂ 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) Toluol, *p*-TsOH (kat.), Azeotropdestillation, 48 h. (ii) a) Pd-C (10 %), H₂ (3, 5 oder 10 bar), THF, 20 °C, 24 h; oder b) EtOH, NaBH₄, N₂-Atm., 20 °C, 1 h; oder c) EtOH, NaBH₄ (0.5 Äquiv.), N₂-Atm., -78 °C → -25 °C, 52 h.

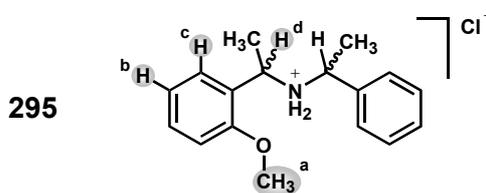
Abb. 2-72. Diastereoselektive reduktive Aminierung: Kondensation von 2'-Methoxyacetophenon (**287**) mit enantiomerenreinem (S)-1-Phenylethylamin (**190**) zum chiralen Imin **(S)**-**294** (*E/Z*-Isomerengemisch) und anschließende diastereofaciale Hydrierung der C=N-Doppelbindung zum sekundären Amin **(R,S)**-**295** (Diastereomerengemisch) unter Verwendung von a) Pd-C / H₂ resp. b) NaBH₄ 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, ¹H- und ¹³C-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

(NaBH₄) reduziert. Dabei zeigte sich im ¹H-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 → −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 ¹H-Resonanzen des sekundärenamins **295** ¹H-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 benzylichen 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 Diastereomerenmischungs auch durch das Auftreten eines doppelten Signalsatzes im ¹H-Breitband-entkoppelten 100 MHz-¹³C-NMR-Spektrum beobachtet werden. Eine quantitative Auswertung ist jedoch – bedingt durch unterschiedliche Relaxationszeiten und unterschiedliche Kern-Overhauser-Effekte an den zu vergleichenden ¹³C-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 ¹³C-Resonanzen grob abgeschätzt werden kann. Um aussagekräftige Ergebnisse über die im Hydrierungsschritt erzielte Diastereoselektivität zu erhalten, wurde bei der Produktisolierung für die ¹H-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-¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃)



Proton	Aufspaltung (Anzahl der H-Atome)	δ (ppm) (<i>S,R</i>) bzw. (<i>R,S</i>)	δ (ppm) (<i>S,S</i>) bzw. (<i>R,R</i>)	$\Delta\delta$ (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 NH₂⁺-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. NaBH₄, -78 °C → -25 °C) werden beide Amine – (*R,S*)- und (*S,R*)-**295** – auch im 100 mmol-Maßstab in hoher Ausbeute (≥ 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 ¹H- als auch im ¹³C-NMR-Spektrum jeweils nur den einfachen Signalsatz des Hauptisomers. Das ¹H-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 Tripletts des aromatischen Protons (**b**) bei $\delta \approx 7.02$ und des Singulett 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 ($\delta = 3.81$) erscheinen rechts ($\delta = 3.62$) und links ($\delta = 3.98$) die ¹³C-Satelliten-Signale (Dublett, ¹J_{C-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 ≥ 99.5 % angegeben werden kann.

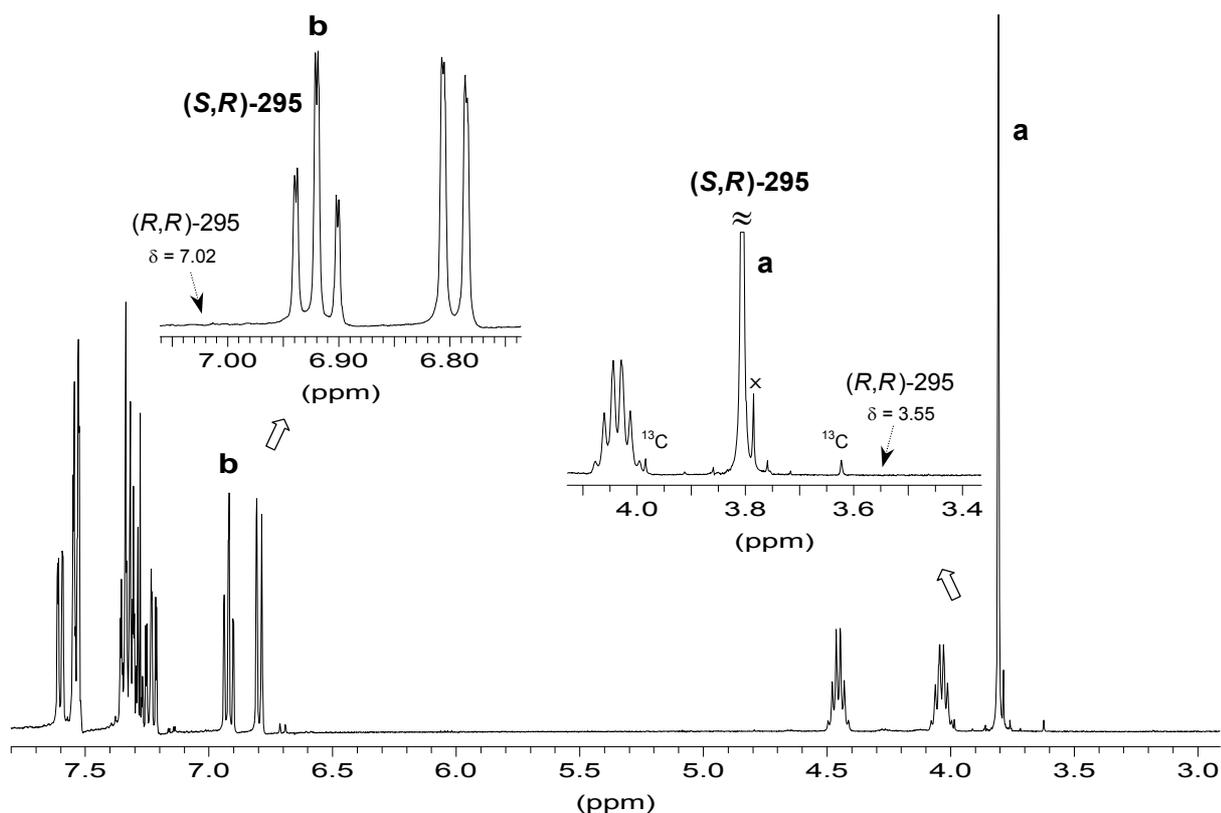
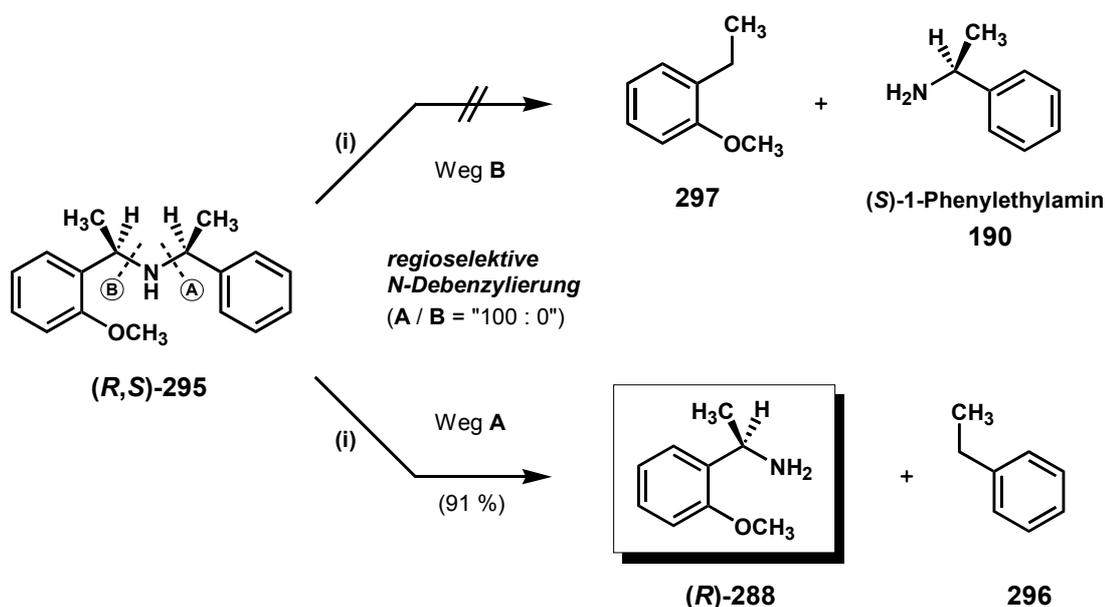


Abb. 2-73. Ausschnitt aus dem 400 MHz-¹H-NMR-Spektrum (25 mg/0.8 mL CDCl₃) von (*S,R*)-**295** nach einmaligem Umkristallisieren aus EtOH. Das für das Minordiastereomer (*R,R*)-**295** zu erwartende Singulett der Methoxyprotonen (**a**) bei $\delta = 3.55$ ist im Spektrum nicht zu erkennen. Aufgrund der auftretenden ¹³C-Satelliten-Signale der Methoxyprotonen (**a**) bei $\delta = 3.98$ und 3.62 (¹J_{C-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 *DAHAN 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- ^1H -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, $\delta = 4.00$ und 3.64 , $^1J_{\text{C-H}} = 144.8$ Hz) der Anteil der nach Weg **B** gebildeten Verunreinigungen als ≤ 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 reductiven Aminierung ermittelt durch ^1H - 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 ^1H -NMR-spektroskopischer Determinierung des Diastereomerenverhältnisses bestimmt. Aus den in Abb. 2-75 exemplarisch dargestellten ^1H -NMR-Spektren von (*R,R*)- und (*S,R*)-**293** wurde für beide Enantiomere des aus der diastereoselektiven reductiven 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.

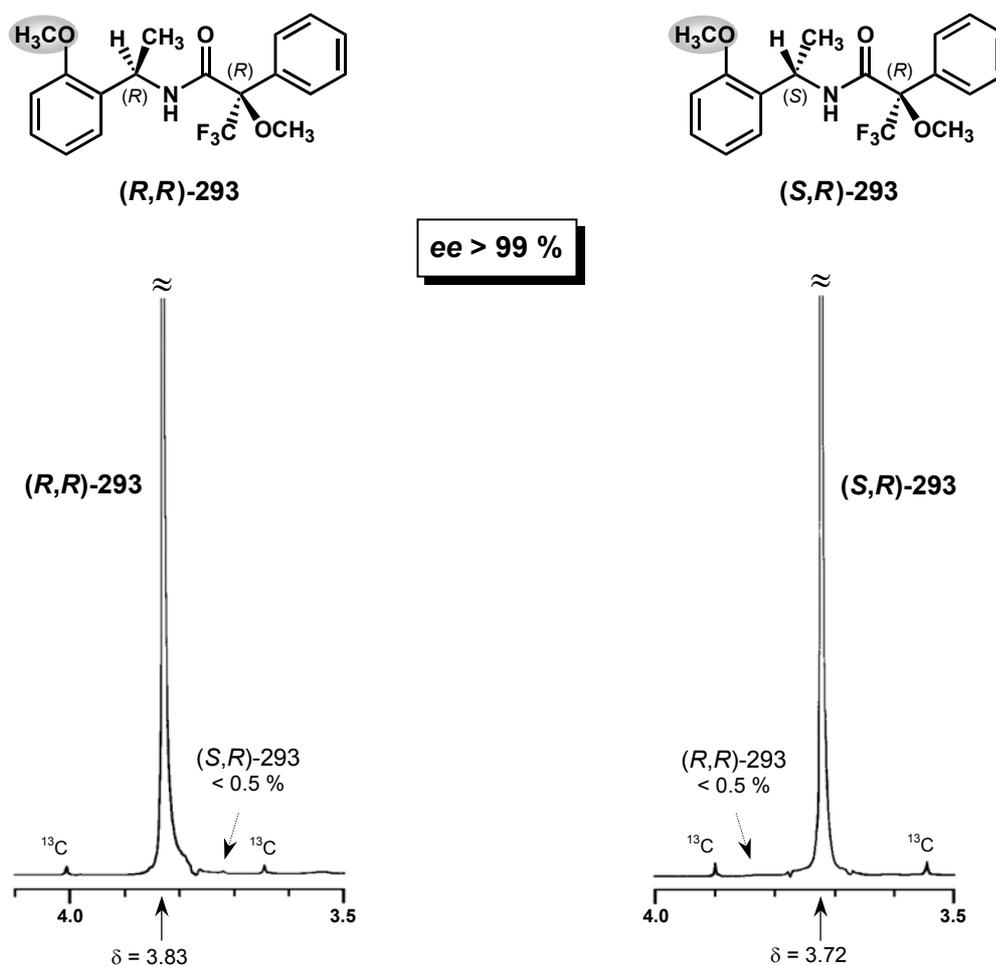


Abb. 2-75. Ausschnitte aus den 400 MHz- ^1H -NMR-Spektren der Mosher-Amide (*R,R*)- und (*S,R*)-**293**. Abgebildet sind jeweils die zur Ermittlung des Diastereomerenverhältnisses herangezogenen Resonanzen der aromatischen Methoxyprotonen (grau unterlegt). Wie aus beiden Spektren ersichtlich, liegt der 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.

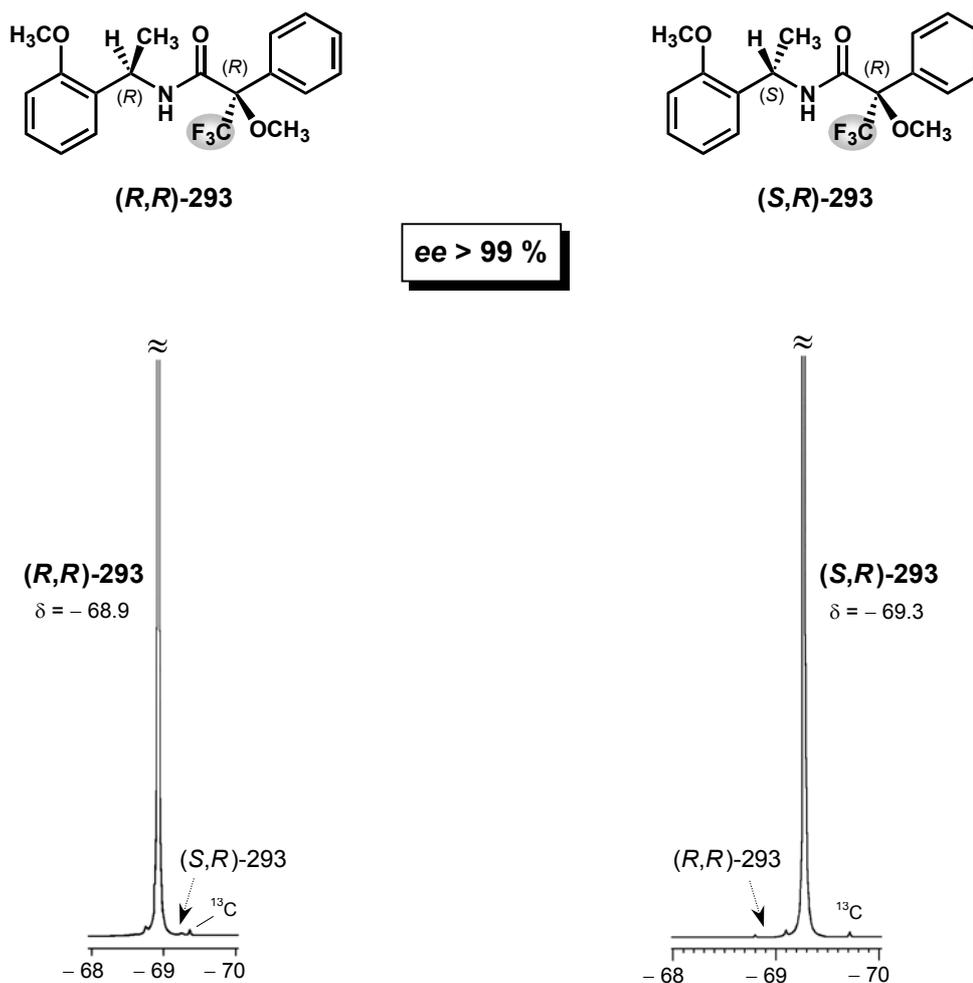


Abb. 2-76. Ausschnitte aus den 470 MHz- ^{19}F -NMR-Spektren der Mosher-Amide (**R,R**)- und (**S,R**)-**293**. Abgebildet sind jeweils die zur Ermittlung des Diastereomerenverhältnisses herangezogenen ^{19}F -Resonanzen der Trifluormethylgruppe (grau unterlegt).

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 **(1S,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 **(1R,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/H₂^[388] und Pd-C (10 %)/H₂^[392] besitzt das neu entstandene Chiralitätszentrum bei der hier durchgeführten Reduktion mit NaBH₄ eine dem eingesetzten chiralen Auxiliar entgegengesetzte absolute Konfiguration.

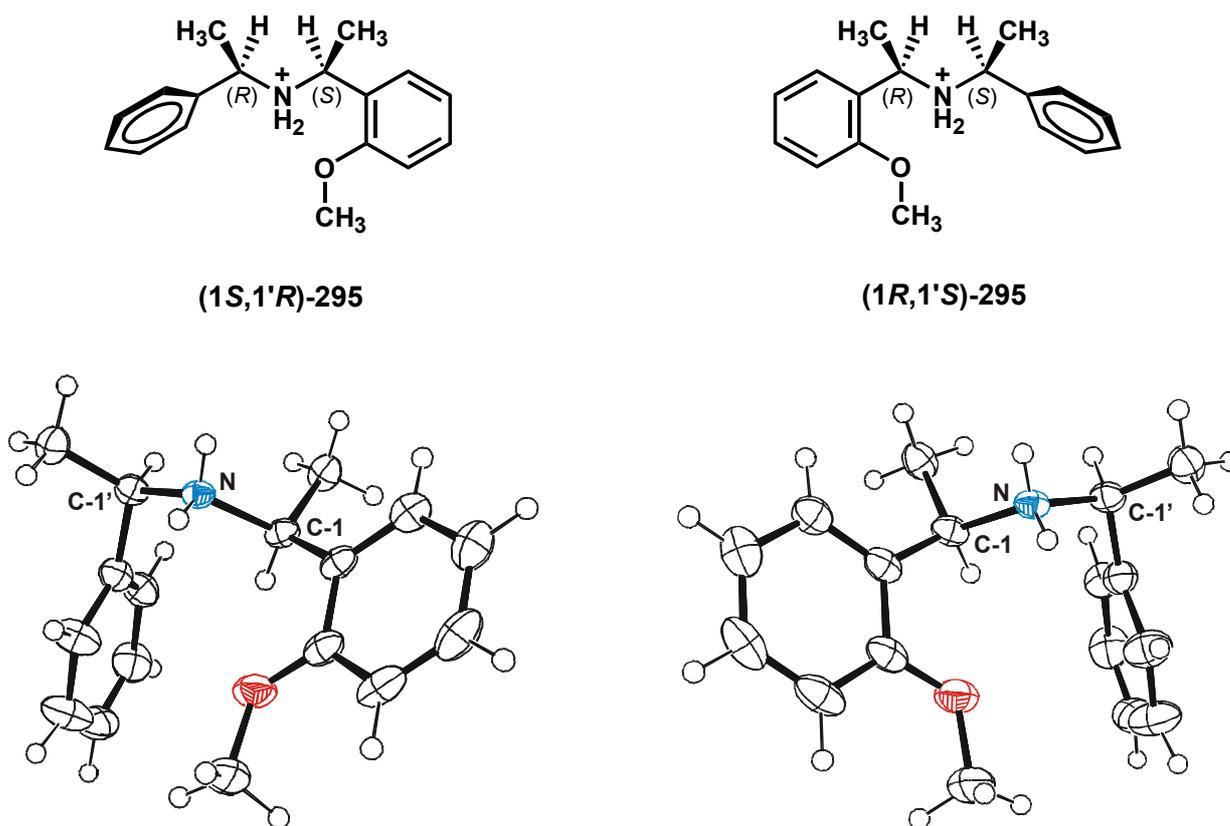


Abb. 2-77. Röntgenstrukturen der beiden enantiomeren Bisbenzylamine **(1S,1'R)-** und **(1R,1'S)-295**. Abgebildet sind die ORTEP-Darstellungen der einzelnen Moleküle (Hydrochlorid-Salze). Aus Gründen der Übersicht wurden die zugehörigen Chlorid-Anionen nicht mit abgebildet. Unter Anwendung der *Cahn-Ingold-Prelog*-Regeln ergibt sich für **(1S,1'R)-295** (linke Struktur) die (S)-Konfiguration am neu generierten Stereozentrum C-1, für das Spiegelbild **(1R,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 $[\alpha]$ 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 (<i>c</i> = 10.3, MeOH)	+ 18.2 (MeOH), [Lit. 349]
(S)-288 ^{a)}	- 21.2 (<i>c</i> = 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, CDCl₃) auf der Seite des (*Z*)-Isomers liegt, läßt dies jedoch keinen Rückschluß darauf zu, welches der beiden Isomere im Hydrierungsschritt tatsächlich vom [BH₄]⁻-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 [BH₄]⁻ 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, Ik)*, 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 [BH₄]⁻ 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.

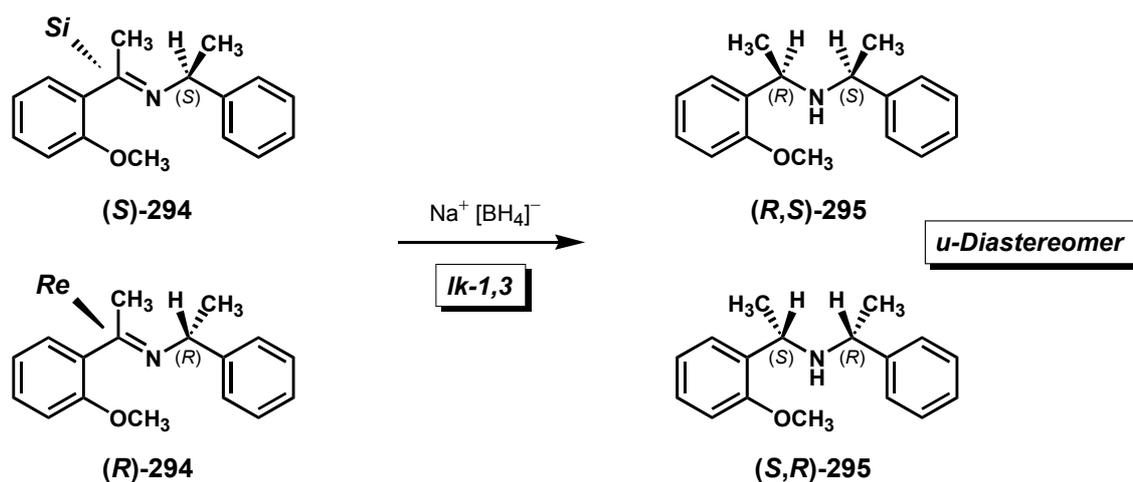
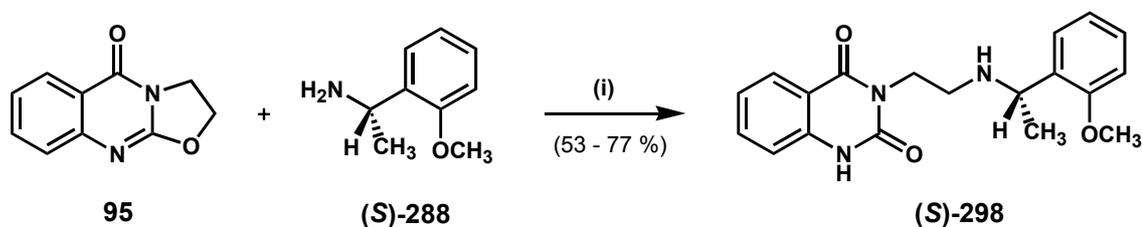


Abb. 2-78. Durch Röntgenstrukturanalyse gesicherter stereochemischer Verlauf der diastereofacialen Hydrierung der C=N-Doppelbindung mit dem System $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$.

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]



(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.

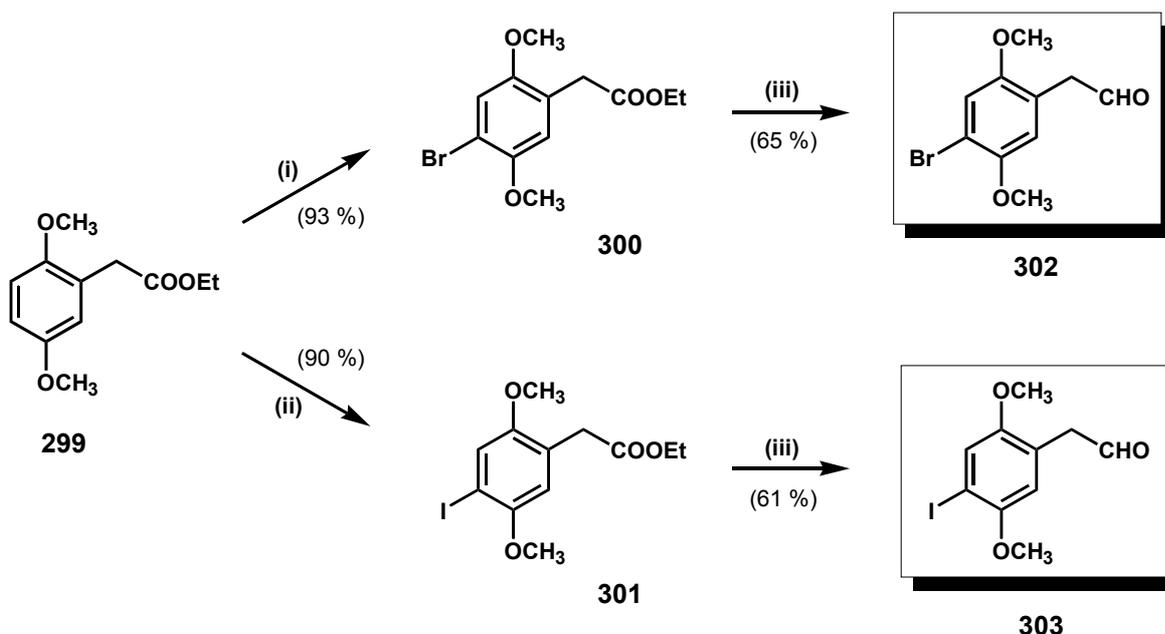
Bedingt durch die im Vergleich zum α -unsubstituierten 2-Methoxybenzylamin höhere sterische Belastung des angreifenden Nucleophils **288**, konnte auch bei dieser Reaktion, trotz eines geringeren Überschusses von **288**, keine Dialkylierung zum tertiären Amin beobachtet werden. Da der nucleophile Angriff des enantiomerenreinen Amins (*R*)- resp. (*S*)-**288** ohne Bindungsbruch am Stereozentrum verläuft, und auch keine Tautomerie zum benzyliischen 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-Dimethoxyphenylelessigsäureethylesters (**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 Br₂ in Eisessig bei 15 °C in 93%iger Ausbeute (Abb. 2-80).



(i) 1. Br₂ (1.5 Äquiv.), Eisessig, 15 °C, 120 min. (ii) ICl/AgCF₃CO₂, Eisessig, RT, 10 min. (iii) 1. DIBAH (1.2 Äquiv.), Toluol, –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-dimethoxyphenylethylsäureethylester (**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-Dimethoxyphenylethylsäureethylester (**299**) mit dem System ICl/AgCF₃CO₂ via Trifluoracetylhypodit 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 Toluol 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, Et₂O) 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 Carbonsäureester und wird nun bevorzugt von nicht umgesetztem DIBAH zum Alkohol weiter reduziert (CHO → CH₂OH). 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-¹H-NMR-Spektren von **302** und **303** zeigen jeweils die für Aldehyde typische Formylprotonen-Resonanzen bei $\delta = 9.67$ ppm (Abb. 2-81). Die Signale sind infolge der Kopplung mit den α -Methylen-Protonen in Triplets aufgespalten mit Kopplungskonstanten von $^3J = 1.83$ Hz für **302** und $^3J = 1.96$ Hz für **303**. Die charakteristische ¹³C-Resonanz des Carbonyl-Kohlenstoffs beider Aldehyde im Breitband-entkoppelten 100 MHz-¹³C-Spektrum liegt jeweils bei $\delta = 199.1$ ppm.

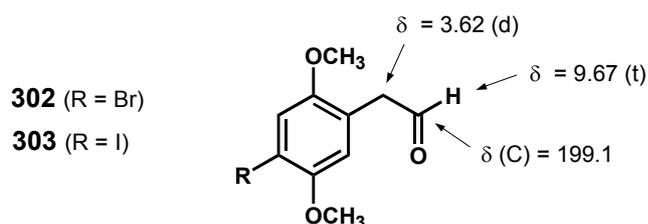
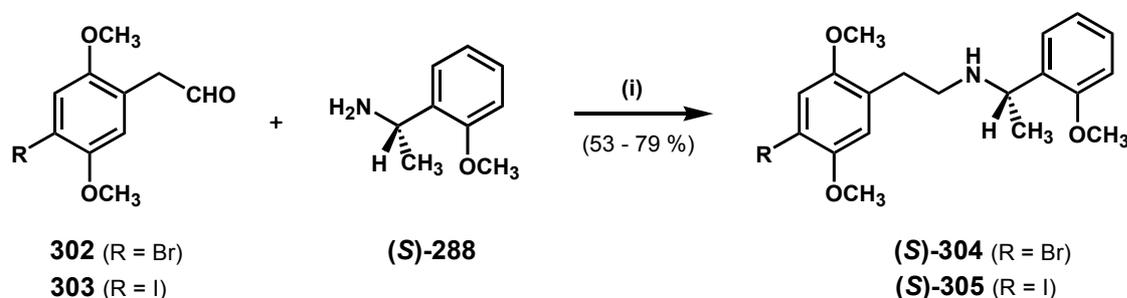


Abb. 2-81. Charakteristische ¹H-Resonanzen (400 MHz, CDCl₃) und ¹³C-Resonanzen (100 MHz, CDCl₃) der 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde **302** und **303**.

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.).



(i) 1. MeOH, RT, 2 h; 2. NaBH₄ (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.

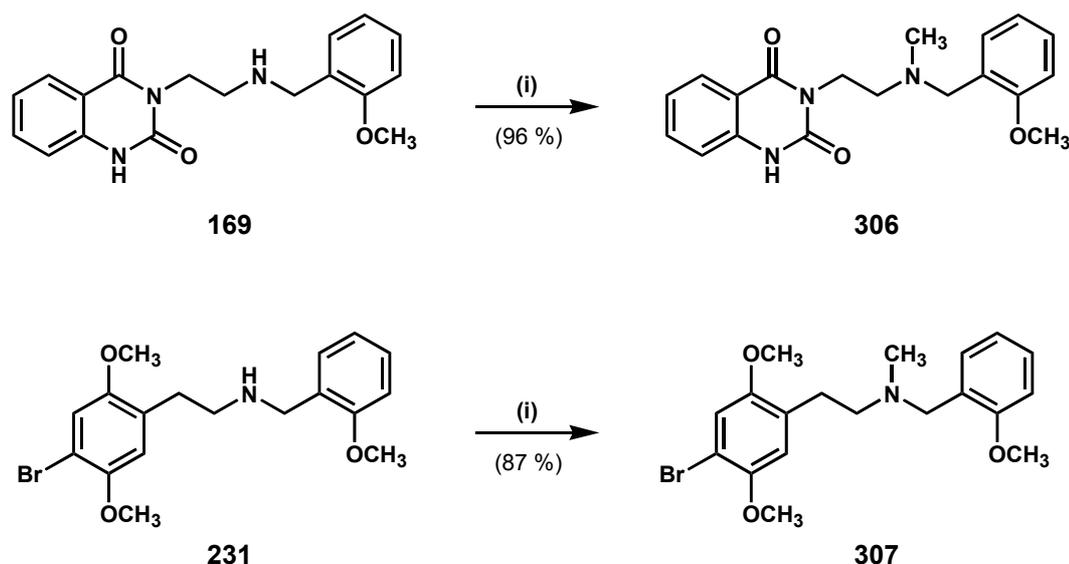
Im Gegensatz zu ihren achiralen Analoga **231** (R = Br) und **236** (R = I) lassen sich die vorliegenden chiralen Verbindungen **304** und **305** nicht als Hydrochlorid-Salze zur Kristallisation bringen. Durch Zugabe von wenig Et₂O und schnelles Anlegen eines Ölpumpen-Vakuums wurden die erhaltenen 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 Chinazolidone (**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 (NaBH₃CN) 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 NaBH₃CN 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.



(i) Überschuß (12.5 Äquiv.) Formaldehyd-Lsg. (37 %, *m/m*), NaBH₃CN (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 Analogs **312** sollte untersucht werden, ob ein ähnliches Verhalten auch bei den neu entwickelten Partialagonisten vom sekundären Amintyp zu beobachten ist.

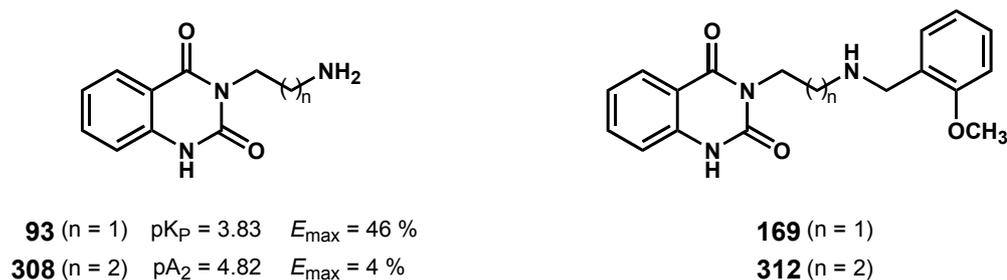
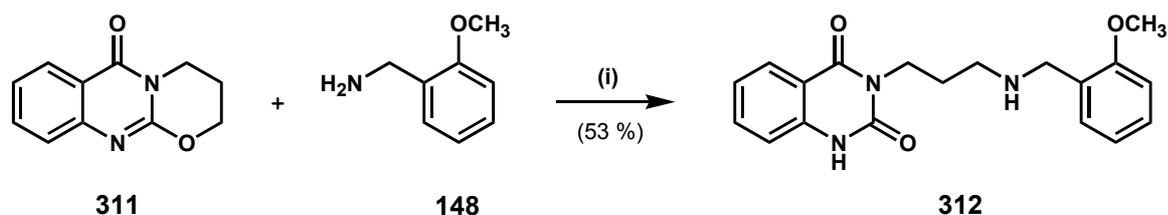


Abb. 2-84. Der 5-HT_{2A}-Partialagonist **93**, die optimierte Struktur **169** sowie deren höheren Homologe **308** resp. **312**.

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.



(i) 1. Lösemittelfrei, 2-Methoxybenzylamin (10 Äquiv.), 140 °C, 4 h; 2. MeOH/Et₂O, 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 Et₂O 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]

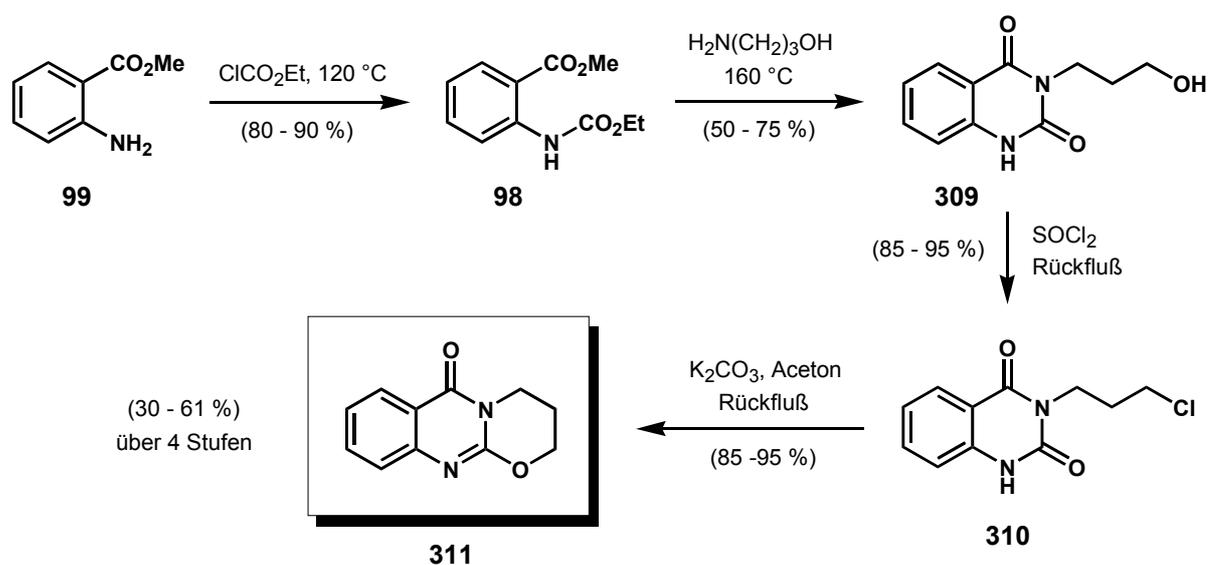


Abb. 2-86. Synthese des Tricyclus 3,4-Dihydro-6-oxo-2H,6H-[1,3]oxazino[2,3-b]chinazolin (**311**).

^{a)} Verbindung **311** wurde freundlicherweise von Prof. Dr. S. Elz zur Verfügung gestellt.