

2 CHEMISCHER TEIL

Die synthetisierten Substanzen weisen als gemeinsames Strukturelement ein Chinolin auf, welches an Position 3 mit einem Phenylring substituiert ist. Durch eine Sulfanstruktur in Position 2 wird das Chinolin über einen Alkylrest mit einer Aminfunktion verbunden. Diese Aminfunktion wird auch substituiert.

Die produzierten Substanzen fallen bei Raumtemperatur als ölige Basen an. Sie kristallisieren in der Regel gut mit Oxalsäure (1:1) und sind als Salze stabil gegenüber Feuchtigkeit, Licht und Wärme. Das Problem bei der Synthese sind in beiden Positionen Nachbargruppeneffekte des jeweils benachbarten C-Atoms.

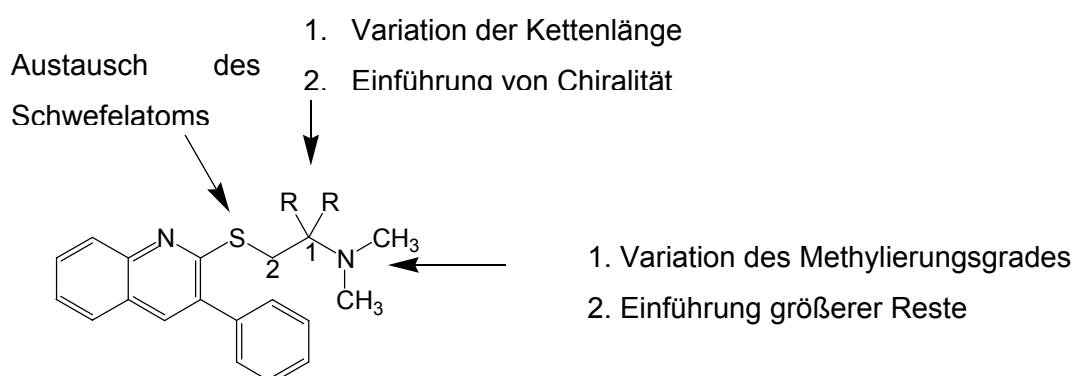
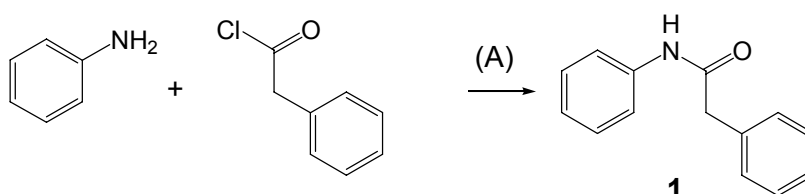


Abbildung 2.1 Patentverbindungen **ICI 169.369** (R = H) und **ICI 170.809** (R = CH₃) mit angestrebten Variationen

2.1 Synthese des Grundgerüsts

Die Synthese des 3-Phenyl-1*H*-chinolin-2-thion Grundgerüsts **3** erfolgt nach [113]. Der Vorteil der Methode ist, dass die Synthese eindeutig verläuft, die Ausbeute für die laufend benötigte Zwischenstufe **2** ist dafür niedrig (25 % nach Aufreinigung). Deswegen muss diese Zwischenstufe häufig nachsynthetisiert werden, weil die Kapazität zur Aufreinigung beschränkt ist durch das Säulenformat.

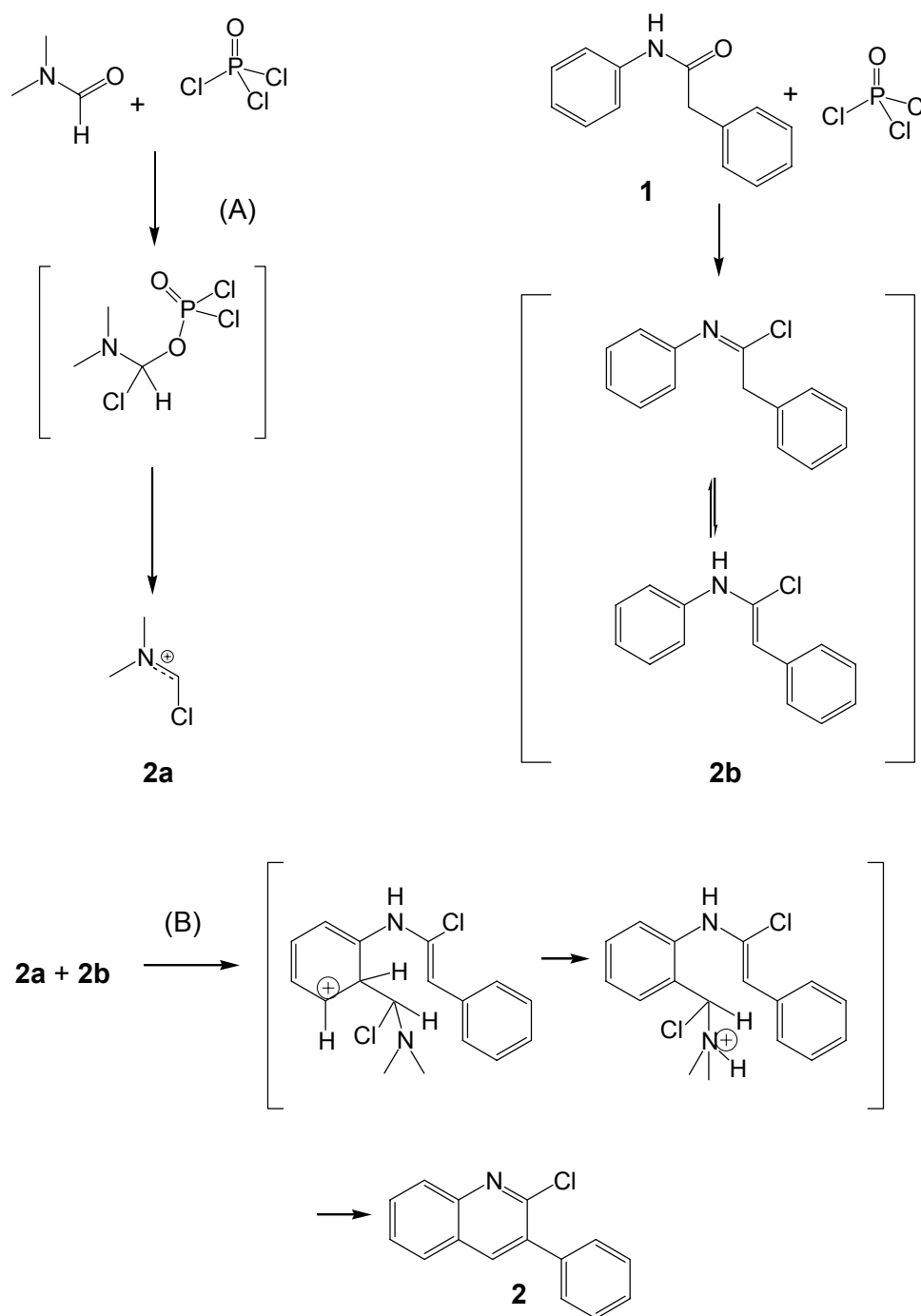
Der erste Schritt ist eine Amidbildung (**1**, **Abb. 2.2**) aus Phenylelessigsäurechlorid und Anilin, welche schnell und quantitativ gelingt.



A) 0 °C, Triethylamin, Et₂O_{abs.}, 1 h, 90 %

Abbildung 2.2 Synthese des Grundgerüsts

Der einzige Nachteil der Vorschrift ist die Verwendung doppelter molarer Mengen kanzerogenen Anilins. Dieses fungiert außer als Reagens als Hilfsbase und lässt sich – auch als Hydrochlorid – bei der Aufarbeitung aus dem Niederschlag von **1** mit Ether waschen, ohne dabei große Mengen (< 10 %) Produkt zu verlieren. Es wird aber der Verwendung von Triethylamin als Hilfsbase der Vorzug gegeben. Hierbei muss der Niederschlag gründlich mit Wasser gewaschen werden.

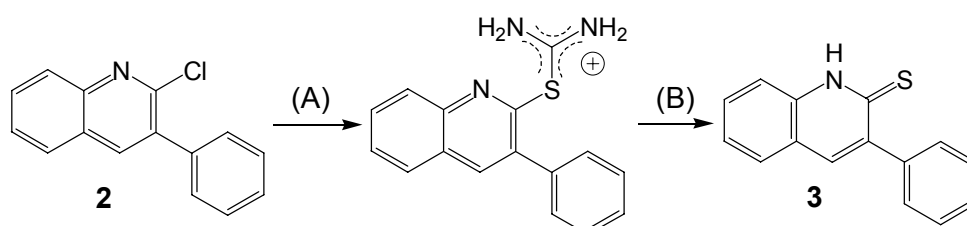


A) DMF_{abs.}, 0 °C, 0.5 – 1.5 h, B) DMF_{abs.}, 75 – 85 °C, 5 h,

Abbildung 2.3 Einzelschritte der Synthese von **2**

Mechanistisch interessant ist die folgende Zyklisierung des Amids zum Chinolingrundgerüst **2** (**Abb. 2.3**). Es wird nicht angestrebt, Zwischenstufen oder Nebenprodukte zu isolieren. Nur ein einziges Mal wird eine Substanz mit der Masse $m/z = 221$ isoliert, als versucht wird, die Menge Phosphorylchlorid zu reduzieren, um die Aufarbeitung zu erleichtern. Die Substanz wird für das sauerstoffanaloge 3-Phenyl-1*H*-chinolin-2-on (ohne Abb.) gehalten, wird aber nicht weiter spektroskopisch untersucht. Die Reaktionssequenz beinhaltet also in einem Schritt die Formylierung eines Aromaten, Substitution des Sauerstoffs gegen ein Chloratom, eine nucleophile Addition an eine Carbonylkomponente sowie abschliessende Aromatisierung. Die Ausbeute nach flashchromatographischer Reinigung beträgt reproduzierbar 25 - 30 %.

Es ist im Anschluss möglich, **2** direkt nucleophil anzugreifen gemäss eines Additions - Eliminationsmechanismus, oder das Nucleophil **3** durch Umsetzung mit Thioharnstoff (**Abb. 2.4**) herzustellen. Die bei [110] angegebene Ausbeute von 90 % können nicht nachvollzogen werden. Es werden in ca. 20 Ansätzen im Verlauf der Arbeit selten mehr als 60 % erhalten.



A) Thioharnstoff, EtOH, Rückfluss, 2 h (Abfiltration); B) 1 mol/L Natronlauge, 90 °C, 3 h, Abkühlen auf RT, 2 mol/L Salzsäure, 4 – 5 h

Abbildung 2.4 Synthese von 3-Phenyl-1*H*-chinolin-2-thion (**3**)

Theoretisch ist das Vorliegen von **3** in zwei tautomeren Formen denkbar (siehe **Abb. 2.5**). Nach IR-spektroskopischen Untersuchungen von *Prusinowska et al.* [114] an 2-Thio-1*H*-chinolin **34** (ohne Abb.) liegt vorwiegend das 1*H*-Tautomer vor. An 2-Thio-1*H*-Pyridin wird gefunden, dass der thermodynamische Stabilitätsgewinn der Substanz durch die Thioamidresonanz größer [115] ist als der Energieverlust durch Aufhebung der Aromatizität.

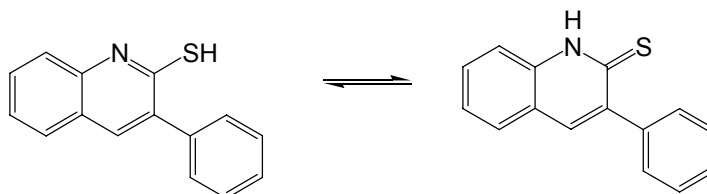


Abbildung 2.5 Tautomere Strukturen von **3**

Auch ist für 2-Thio-1*H*-pyridin durch Röntgenstruktur das Vorliegen des Dimers im Kristall nachgewiesen worden [116]. Die gefundenen IR-Daten von **3** unterscheiden sich in der Wellenzahl nur geringfügig von denen von *Prusinowska et al.* für **34** gefundenen

($\Delta\lambda \leq 10$). Nach den eigenen $^1\text{H-NMR}$ Daten (ohne Abb.) wird für **3** das *N-H* Tautomer in CDCl_3 gefunden ($\delta = 12.87$, monomer), für **34** ebenfalls ($\delta = 11 - 13.8$, s, breit). Die chemische Verschiebung beträgt für aromatische Thiole 3 – 4. Für **34** wird in [117] (60 MHz-Spektrum in CDCl_3) dieser Wert gefunden.

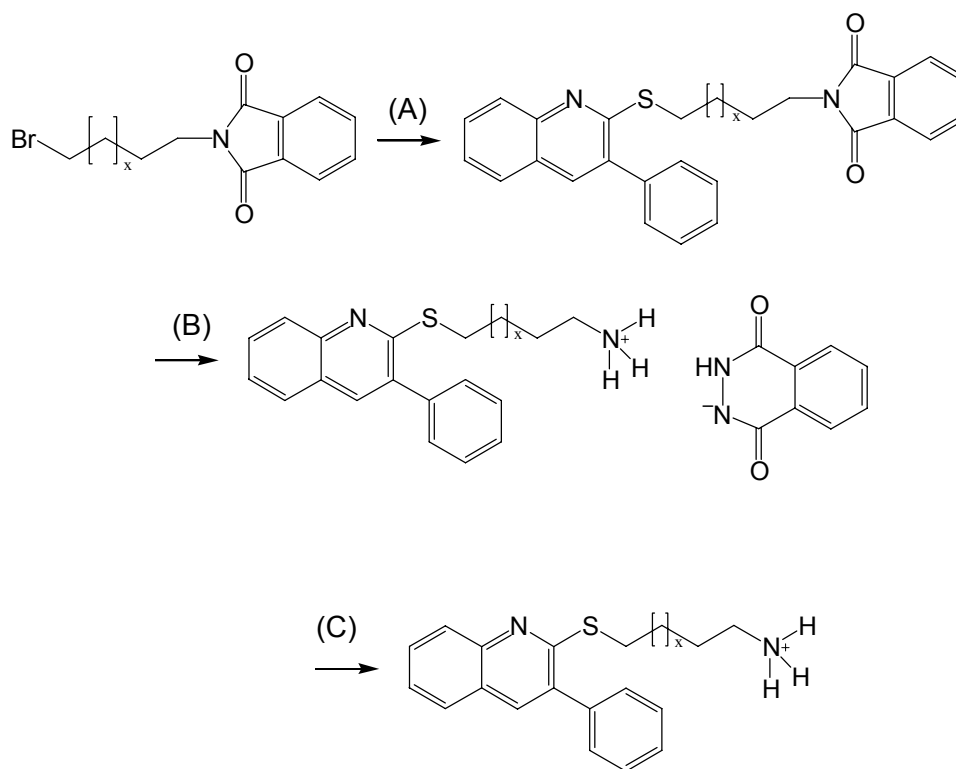
3 (Abb. 2.5) ist intensiv gelb gefärbt, ebenso wie die Substanz **34**. Es lässt sich visuell gut die Deprotonierung verfolgen, denn die Lösung verfärbt sich orange (und bei erfolgreicher Substitution wieder gelb). Als Lösemittel wird für die Substitutionen mit **3** DMF_{abs} verwendet, weil DMF **3** am effektivsten löst. DMF lässt sich problemlos absolutieren [118] und aus dem aufgearbeiteten Ansatz entfernen, wenn es aus einem Gemisch von Ether/Hexan (3/1 – 4/1) ausgeschüttelt wird. Mechanistisch fördert es als polar-aprotisches Solvens sowohl die Stabilisierung eines Carbeniumions und damit einen $\text{S}_{\text{N}}1$ -Mechanismus als auch einen $\text{S}_{\text{N}}2$ -Mechanismus dadurch, dass ein anionisches Nucleophil „nackt“, also nur schwach solvatisiert, vorliegt. Dabei soll der zweite Effekt überwiegen [119].

2.2 Achirale Sulfane, Ether und stickstoffhaltige Analoga

2.2.1 Sulfane

Erstens ist für die Untersuchung der Struktur – Wirkungsbeziehungen der Einfluss der Kettenlänge interessant, denn es sind nur für die Leitstruktur Ergebnisse von *Blackburn et al.* [110] publiziert worden. Die Synthese der entsprechenden Substanzen sollte einfach gelingen und es gibt mit dem Morphin bzw. Naloxon (ohne Abb.) ein prägnantes Beispiel, dass der Antagonismus an einem Rezeptor mit der Kettenlänge zuerst ab- und danach wieder zunehmen kann [120]. Zweitens soll überprüft werden, ob der $5\text{-HT}_{2\text{A}}$ -Rezeptor-Antagonismus generell mit dem Methylierungsgrad zunimmt wie bei der Leitstruktur.

Zur Synthese wird **3** (Abb. 2.4) benutzt, weil *n*-Aminoalkanthiole nicht käuflich sind. Es gibt die Möglichkeit, *n*-Alkanthiole darzustellen beispielsweise aus Alkylchloriden. Laut [121] kann deren Bildung unter teilweise heftiger Reaktion erfolgen. Das wurde im Rahmen der Arbeit versucht, aber als zu unpraktikabel beurteilt. Auch Apelt [122] konnte keine hohen Ausbeuten vorweisen bei dem Versuch, die beschriebene Bildung von *S*-Alkylverbindungen nachzuvollziehen. Für das Ethyl- und das *n*-Propyl-Derivat (**ICI 169.369** (Abb. 2.1), **4C** (ohne Abb.)), sind die entsprechenden dimethylierten Chloralkylamine käuflich. Die Substitution erfolgt mechanistisch nach $\text{S}_{\text{N}}2$ (ohne Abb.). Die Ausbeute nach Aufreinigung (vor Kristallisation) beträgt 60 %. Für das *n*-Butyl- und *n*-Pentyl-Derivat (**8/12A-C**) wird von dem jeweiligen ω -Bromalkyl-phthalimid ausgegangen, wodurch nach Hydrazinolyse [123, 124] die Endprodukte erhalten werden können. ω -Brompentyl-phthalimid wurde freundlicherweise von *T. Kläß* zur Verfügung gestellt.



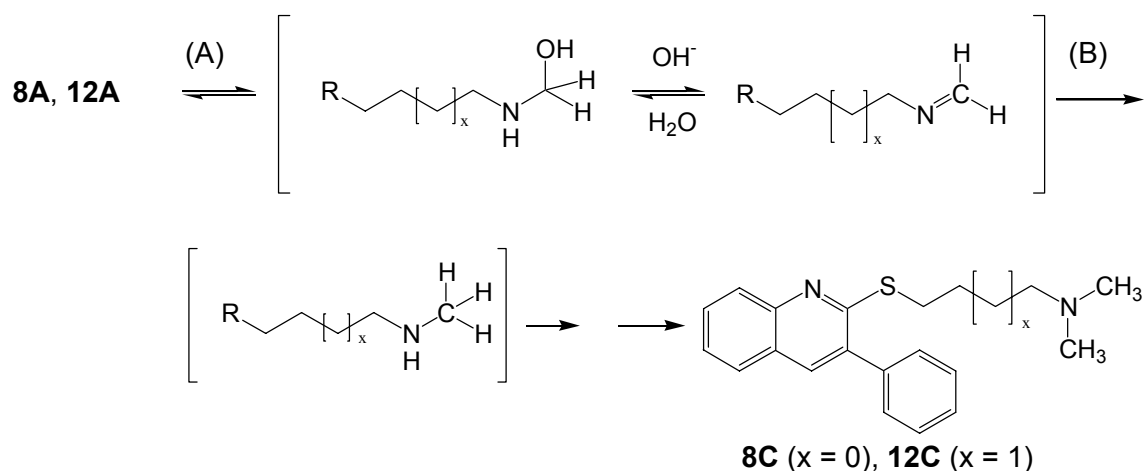
8A ($x = 0$); **12A** ($x = 1$)

A) **3**, NaH, RT, 2 h, erhitzen auf 80 °C; B) EtOH, Hydrazinhydrat, Rückfluss, 24 h;
C) 2 – 6 mol/L Salzsäure, Rückfluss, 2 - 3 h,

Abbildung 2.6 Synthese von **8A/12A**

Die Bildung der primären Amine **8A/12A** (**Abb. 2.6**) erfolgt per Hydrazinolyse, weil festgestellt wird, dass weniger Nebenprodukte entstehen als bei saurer Spaltung. Die Ausbeute ist mit 72 % für **12A** akzeptabel, nachdem die Aufarbeitung im Vergleich zu **8A** verbessert wurde. Nichtsdestoweniger wird für ähnliche Substanzen ein Syntheseversuch mit ω -Aminoalkoholen oder ω -Chloralkylalkoholen und anschließender Einführung des Stickstoffs nach *Mitsunobu* [125] vorzuziehen sein aufgrund der weiteren Erfahrungen im Verlauf der Arbeit.

Reduktive Alkylierungen/Aminierungen können neben katalytischen Hydrierungen mit Metallkatalysatoren wie Pd^0 , Pt^0 oder mit Metallhydridkomplexen wie $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ [126], $\text{NaBH}_4/\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ und $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2/\text{ZnCl}_2$ durchgeführt werden. Die *N*-Methylierung der primären und sekundären Amine zu den tertiären Aminen wird mit Natriumcyanoborhydrid vorgenommen nach *Borch* [127, 128] bei $\text{pH} = 6$. Es mag berechtigte Einwände bezüglich der Toxizität des Cyanoborhydrids geben angesichts einer sehr guten Alternative mit $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$, doch wird diese Methode beibehalten nach den ersten guten Erfahrungen. Der Mechanismus wird anhand **8A** und **12A** exemplarisch dargestellt (**Abb. 2.7**)



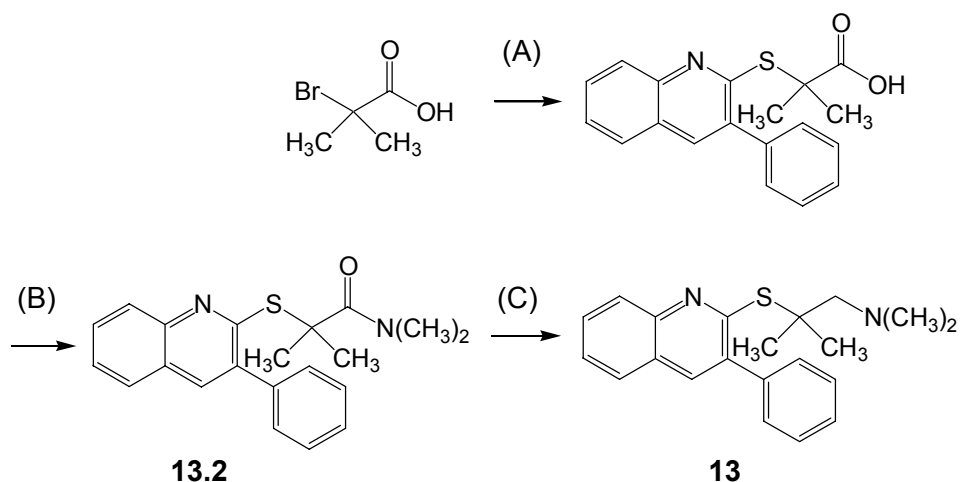
A) Formaldehyd, Acetonitril, Natriumcyanoborhydrid, RT, 0.5 – 2 h; B) + Eisessig

Abbildung 2.7 Reduktive Aminierung/Alkylierung nach Borch

Die Iminbildung, bei der es sich um Gleichgewichtsreaktionen handelt, und die reduktive Alkylierung sind pH-abhängig; im basischen Milieu ist die Nucleophilie des unprotonierten Amins größer, so dass die Wasserabspaltung aus der halbaminalischen Struktur der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist. Säure katalysiert die Wasserabspaltung und erhöht die Elektrophilie der Carbonylgruppe durch Protonierung, protoniert aber auch das Amin, so dass dann die Halbaminalbildung der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist [119]. Irreversibel wird die Reaktion durch den Hydridtransfer, die Reduktion. Es wird generell eine vollständige Abreaktion gefunden.

In den Fällen der in 1- bzw. 2-Position der Seitenkette dimethylierten Derivate **9A** und **13** sind die entsprechend substituierten Aminoalkanthiole im Handel erhältlich. Die Synthese von **9A** und **ICI 170.809 (9C, Abb. 2.10, Weg II)** gelingt problemlos, nicht jedoch die von **13 (Abbildung 2.8)**. Es stellt sich heraus, dass die primären Amine der in 2-Position alkylsubstituierten Sulfane (**5, 11, 13**) in allen Fällen chromatographisch praktisch nur ganz schlecht oder gar nicht aufgereinigt werden können wegen beobachteter Zersetzung.

Eine Möglichkeit ist die Zersetzung unter Bruch der Schwefel-Chinolin Bindung nach Art der *Smiles*-Umlagerung (ohne Abb.) [129, 130], die von *Yale* und *Sowinski* [131] gezielt zur Synthese von 1-Azaphenothiazinen ausgenutzt worden ist. Die *Smiles*-Umlagerung wird üblicherweise sowohl durch Säure als auch Base [132] katalysiert, kann aber auch thermisch [133] und in einigen Fällen photochemisch [134] katalysiert werden. Erklärbar ist die beobachtete Zersetzung durch die thermodynamische Instabilität des in 2-Position alkylierten Derivate aufgrund der räumlichen Nähe des Alkylsubstituenten zum Phenylring. Deswegen zersetzen sich die in 1-Position alkylierten Derivate nicht. Dass nur primäre Amine zu einer Zersetzung führen, wird darauf zurückgeführt, dass bei sekundären und tertiären deren *N*-Alkylsubstituenten bei einem Angriff an 2-Position des Chinolins zu einer zu großen sterischen Hinderung mit dem Phenylring in 3-Position führen würden. Deswegen wird versucht, **13** nach dem Patent [135] zu synthetisieren und das primäre Amin zu umgehen.



A) **3**, NaH, DMF_{abs.}, 90 °C, 10 h; B) CH₂Cl₂_{abs.}, Oxalylchlorid [136], kat. Menge DMF, Triethylamin, Dimethylamin; C) NaBH₄, THF_{abs.}, RT, abkühlen auf 0 °C, I₂(THF_{abs.}), RT, Rückfluss, RT, MeOH/2 mol/L Salzsäure, Rückfluss

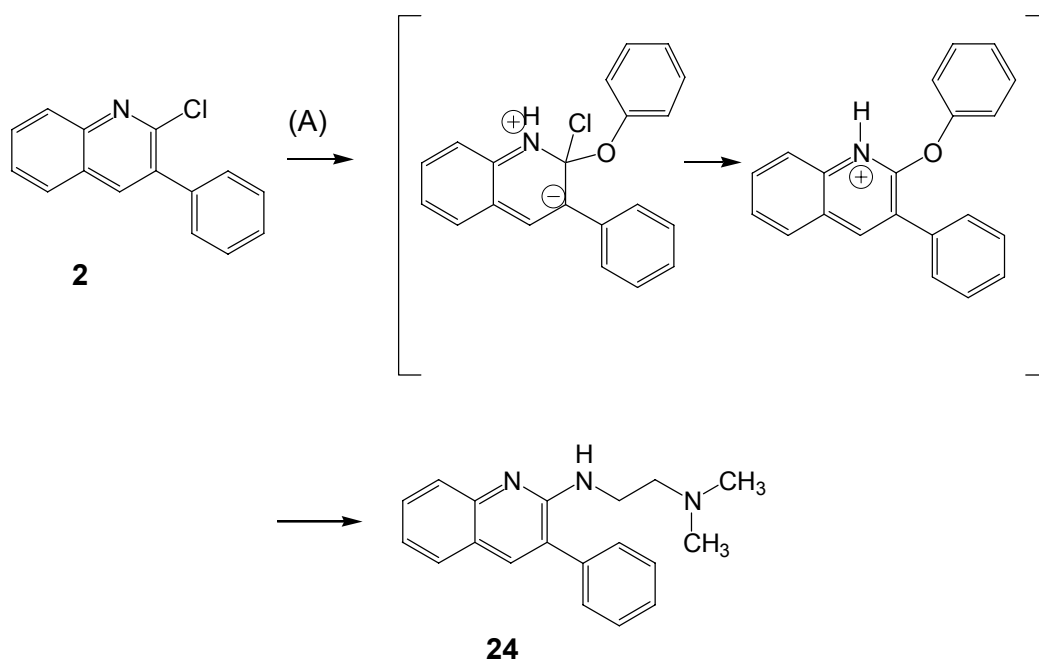
Abbildung 2.8 Synthese von **13**

Dabei fällt die mangelhafte Präzision des Patentes auf anhand des Schmelzpunktes der Zwischenstufe **13.2**. Dieser beträgt nicht wie behauptet 157 °C - denn dabei handelt es sich um eine Mischung von **13.1** und **13.2** - sondern 171 °C. **13** ist hier durch Chromatographie aus dem aufgearbeiteten Reaktionsansatz nicht isolierbar, deswegen wird erneut versucht, **13** durch nucleophilen Angriff von 1-Amino-2-methyl-propan-2-thiol an **3** herzustellen (ohne Abb.), das primäre Amin ohne Aufreinigung sofort zu methylieren und **13** zu erhalten. Die Ausbeute (vor Kristallisation) beträgt 40 %.

Die Synthese der zu ICI 170.809 (**9C**) analogen Etherverbindungen **20A + C** gelingt problemlos (**Abbildung 2.24**).

2.2.2 Stickstoffanalogon

Mechanistisch interessant ist die Synthese des Stickstoffanalogons **24** (**Abb. 2.9**) von ICI 169.369 in der Phenolschmelze, wie von *Surrey* und *Cutler* beschrieben [137]. Die Reaktionstemperatur lässt sich von sonst benötigten ca. 180 °C auf 120 – 130 °C senken. Das Phenol wirkt hierbei sowohl selbst als Protonendonator und aktiviert durch Protonierung des Chinolinstickstoffs die Bindung des Chloratoms. Das Phenolat greift nucleophil an, erkennbar dadurch, dass durch Zusatz von einem Äquivalent Salzsäure die Ausbeute auf 1/10 reduziert werden kann. Auch der Zusatz von Base führt zu einer Reduktion der Ausbeute, weil die Aktivierung unterbleibt. Die Substanz **24** enthält eine Amidinstruktur, welche deutlich basischer ist als ein Amin. Darum fällt die Substanz bei Zugabe von Salzsäure als Dihydrochlorid aus.



A) Phenol, 140 °C, *N,N*-Dimethyl-ethandiamin

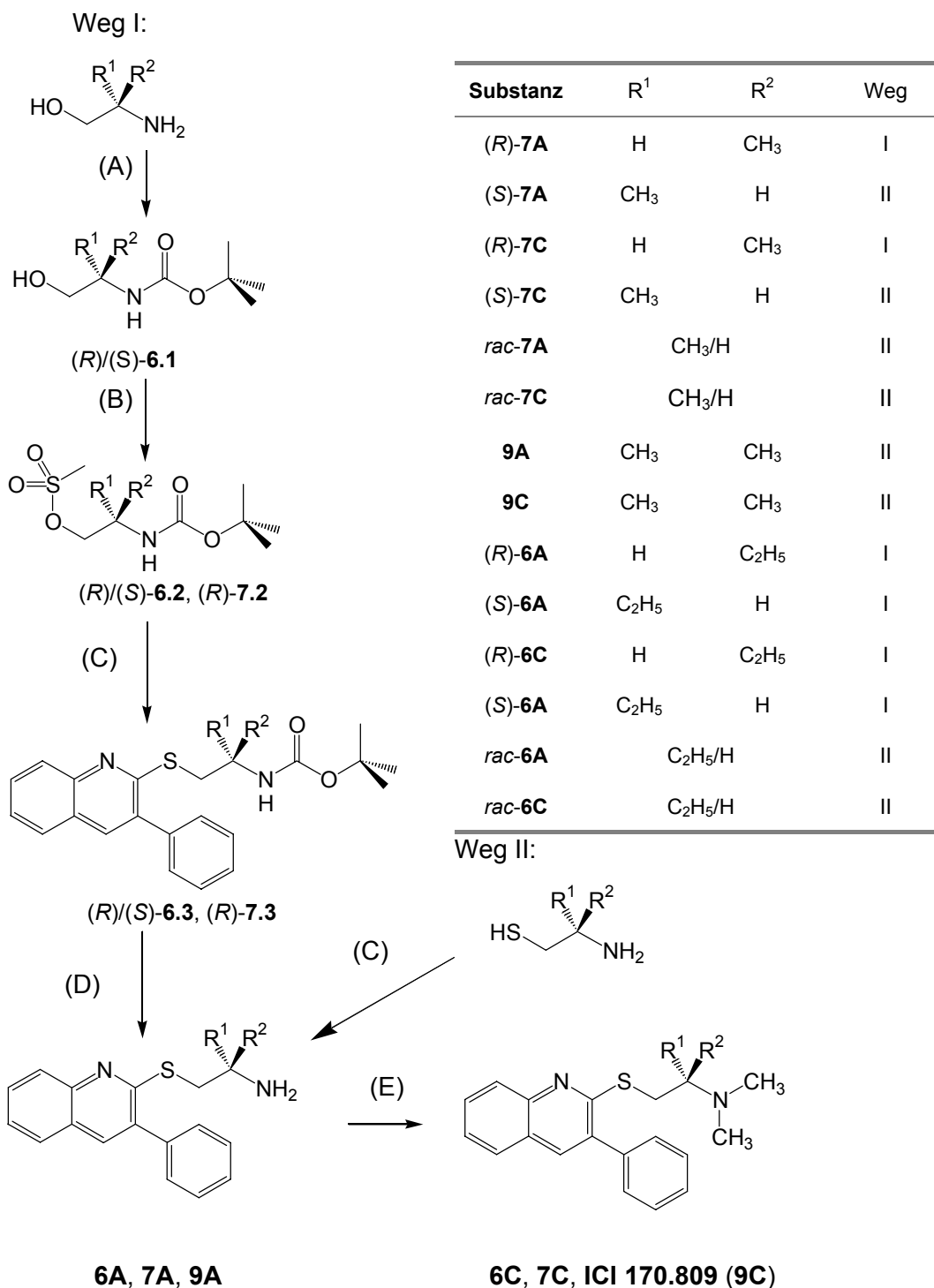
Abbildung 2.9 Synthese von **24** nach *Surrey* und *Cutler*

24 erinnert strukturell an Quipazin (siehe Abbildung 1.21), einen 5-HT₃-Rezeptoragonisten. **24** ist kein starker 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonist, deswegen wird von der Synthese homologer Verbindungen abgesehen.

2.3 Synthese chiraler Sulfane

2.3.1 Verzweigung in 1-Position

Das Patent gibt einen nachvollziehbar praktikablen Weg zur Synthese der 1-Alkylverzweigten Substanzen vor [135] (**Abb. 2.10**) Da bei dieser Synthese das Stereozentrum nicht direkt betroffen ist, werden enantiomerenreine Produkte erhalten, was per Kapillarelektrophorese (siehe 4.3.2) kontrolliert und verifiziert wird. Als Ausgangsmaterial dienen enantiomerenreine Aminoalkohole. Aus der Alkoholfunktion wird durch Veresterung mit Methansulfonsäurechlorid eine gute Abgangsgruppe geschaffen. Das verlangt die vorherige Schützung des Amins, welches bevorzugt ein Amid bilden würde mit Methansulfonsäurechlorid. Zur Schützung dient die *tert.*-Butoxycarbonylschutzgruppe (*tert.*-BOC). Sie ist für diese Substanzklasse die erste Wahl, weil ihre Abspaltung problemlos gelingt unter schonenden Bedingungen (siehe unten). Im Patent wurde noch das *tert.*-BOC-chlorid zusammen mit Triethylamin als Hilfsbase in *tert.*-Butanol benutzt, um den gebildeten Chlorwasserstoff abzufangen. Eleganter und vorteilhafter ist die Verwendung von *tert.*-BOC-anhydrid. Dabei entweicht Kohlendioxid - thermodynamisch eine Triebkraft für die Reaktion.



A) BOC-Anhydrid, CH₂Cl₂, 0 °C, 12 – 24 h; B) Methansulfonylchlorid, Triethylamin, 0 °C, 12 – 24 h; C) **3**, DMF_{abs.}, NaH, RT bis 40 °C; D) 6 mol/L Salzsäure/Ethylacetat (50/50) 0.5 – 1 h E) red. Alkylierung/Aminierung nach *Borch* (**Abb. 2.7**)

Abbildung 2.10 Synthese der in 1-Position verzweigten Amine

Das *tert.*-Butanol lässt sich durch Dichlormethan ersetzen: dieses wird beim Ausschütteln nicht in dem Maße verschleppt wie das *tert.*-Butanol, direkt beweisbar durch die Rohausbeute und die Reinheit des Kristallisats aus Ethylacetat/Hexan. Die Zwischenstufen können in der Regel nach einmaliger Umkristallisation aus Ethylacetat und

Hexan analysenrein erhalten werden. Bei der darauffolgenden Veresterung mit Methansulfonylchlorid in absolutem Dichlormethan mit Triethylamin als Hilfsbase kommt es in der Regel zu einer quantitativen Umsetzung, entsprechende Frische des Methansulfonsäurechlorids vorausgesetzt. Es wird gefunden, dass trotz Entnahme des Methansulfonsäurechlorids unter Stickstoffbegasung nach dem vierten Mal die Charge (5 ml) durch eine neue ersetzt werden muss (wegen nur teilweiser Umsetzung). Die Bildung der Methansulfonate (**Abb. 2.11**) funktioniert nicht nach einem Additions-Eliminationsmechanismus wie etwa Veresterungen an einem Carbonsäurechlorid [138], sondern es wird intermediär eine Sulfenstruktur gebildet [139-141]. Deren Bildung selbst erfolgt nach kinetischen Berechnungen von [139] nach einem E₂-Mechanismus.

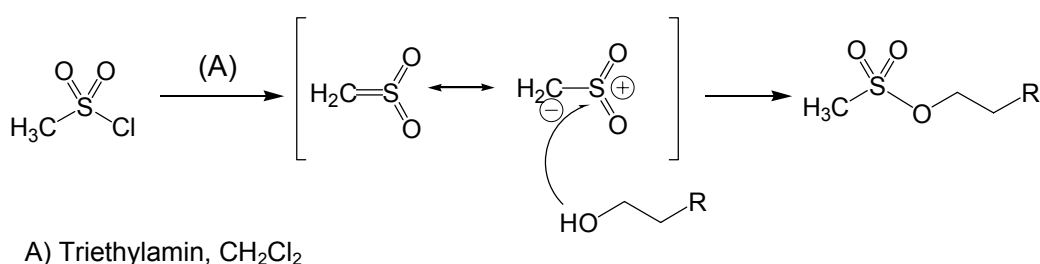
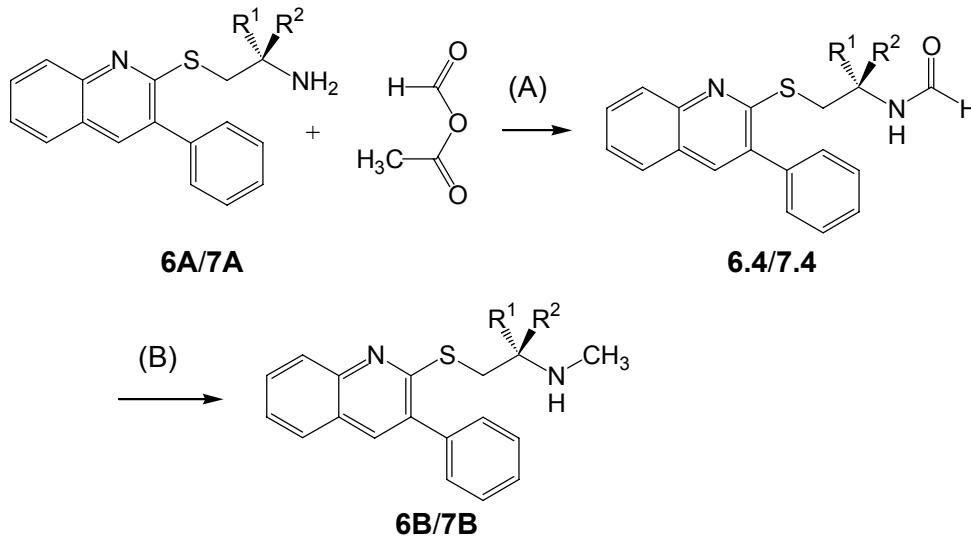


Abbildung 2.11 Mechanismus der Methansulfonylesterbildung

Die Substitution der Methansulfonylgruppe verläuft problemlos bei 40 °C. Die Abspaltung der *tert.*-BOC-Gruppe erfolgt in einem Gemisch von Ethylacetat und 6 molarer Salzsäure quantitativ innerhalb von 30 – 60 Minuten. Die Abspaltung der Schutzgruppe in einer Mischung von THF und 6 molarem isopropanolischem Chlorwasserstoff dagegen ist nach 3 Stunden nicht vollständig. Erklärbar ist dies dadurch, dass das Ethylacetat das Carbamat besser löst. Weiter liegt ein Zweiphasensystem vor, aus dem das Amin durch Protonierung aus der Ethylacetatphase entfernt wird und so das Hydrolysegleichgewicht auf die Seite des Produktes verschoben wird. Auf dem Weg I (**Abb. 2.10**) werden (*S*)- und (*R*)-**6A** und (*R*)-**7A** dargestellt, der optische Antipode von (*R*)-**7A** sowie die Racemate ausgehend von (*S*)-2-Aminopropanthiol, *rac*-2-Aminopropanthiol und 2-Aminobutanthiol auf dem Weg II, welche von *Elz* freundlicherweise zur Verfügung gestellt worden sind.

Die Monomethylierung der gebildeten primären Amine ist problematisch. *Jung et al.* [142] berichten von selektiver Monoalkylierung von primären Aminen durch Alkylhalogenide bei Verwendung von Cäsiumhydroxid als Base, doch wird die Selektivität der Monoalkylierung umso geringer, je reaktiver die Alkylhalogenide sind. Das hier benötigte Methyljodid würde sowieso zu einer Permethylierung führen. Es werden deswegen mehrere andere Ansätze verfolgt: a) Deprotonierung des Carbamats, welches als Intermediat (**Abb. 2.10**) sowieso bereits existiert, durch Natriumhydrid in DMF_{abs.} und Methylierung durch Methyljodid [143], b) Umsetzung des primären Amins mit Benzoyloxycarbonylchlorid und Reduktion zu der gewünschten Methylgruppe durch entweder Lithiumaluminiumhydrid oder

c) Natrium-acetoxyborhydrid [144]. Versuch a) wäre besonders elegant angesichts der anschließenden leichten Abspaltbarkeit der Schutzgruppe gewesen, nachteilig ist nur die Toxizität des Methyliodids. Diese Versuche misslingen, entweder weil sich das entsprechende Edukt nicht umsetzt (a, c) oder quantitativ zerstört wird (b).



Substanz	R ¹	R ²	Substanz	R ¹	R ²
(R)-7B	H	CH ₃	(R)-6B	H	C ₂ H ₅
(S)-7B	CH ₃	H	(S)-6B	C ₂ H ₅	H

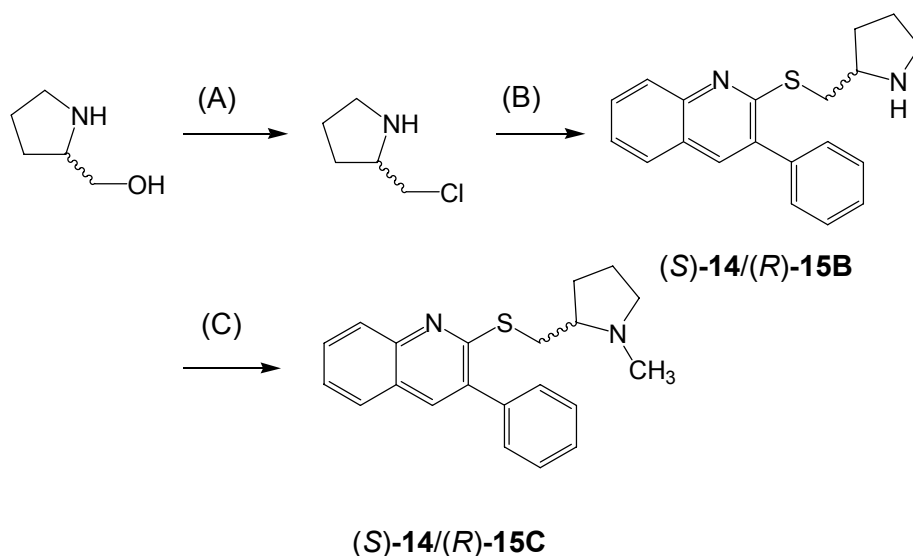
A) 0 °C, CH₂Cl₂_{abs.}; B) NaBH₄, THF_{abs.}, RT, I₂, 0 °C, RT, Rückfluss, 5 – 7 h, RT, MeOH, 0.5 h, 1 - 3 mol/L Salzsäure, Rückfluss 2 – 3 h

Abbildung 2.12 Monomethylierung primärer Amine (modifiziert nach *Krishnamurthy*)

Das Verfahren nach *Krishnamurthy* (**Abb. 2.12**) [145] stellt sich in eigener Abwandlung als effektiver und weniger geruchsbelästigend heraus, wenn das von *Krishnamurthy* und anderen Autoren benutzte Borandimethylsulfid [146] durch Natriumborhydrid/Iod [147-149] ersetzt wird. Eigene Vorversuche mit Benzylamin ergeben eine saubere, eindeutige Abreaktion des formylierten Amins. Leider reagiert die hier bearbeitete Stoffklasse nicht so sauber und eindeutig. Das in **Abb. 2.12** dargestellte gemischte Anhydrid aus Ameisen- und Essigsäure wird reproduzierbar durch zwei- bis dreistündiges Erhitzen von Ameisensäure und Acetanhydrid bei 80 °C hergestellt. Acetamide entstehen als Nebenprodukte nur in geringem Ausmaß (< 3%), ein beeindruckendes Beispiel der größeren Reaktivität der Carbonylgruppe des Ameisensäurebestandteils in dem gemischten Anhydrid. Die Acetamide sind durch Kristallisation entfernbare. Eventuell doch verschleppte Acetamide bzw. daraus entstehende Ethylamine lassen sich säulenchromatographisch gut abtrennen (in der Reihe der Ether ist die Bildung von Acetamiden anscheinend größer und die Reinigung des

sekundären Amins ist schwieriger). Die Ausbeute der Reduktion liegt bei den sekundären Aminen **6B** und **7B** bei durchschnittlich 40 %. Die tertiären Amine werden durch Methylierung der primären Amine nach *Borch* (**Abb. 2.7**) gewonnen, weil die Ausbeuten sicher und somit kleine Ansätze (0.25 – 0.35 mmol entsprechend 70 – 120 mg) schnell und unkompliziert möglich sind.

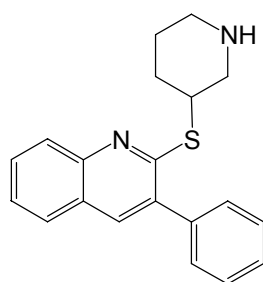
Die Pyrrolidinderivate **14/15B + C** sind von Interesse, weil es sich dabei um ringgeschlossene Analoga der 1-Ethylderivate **6B + C** handelt, welche mono- bzw. dimethyliert sein können. Das Ethylderivat **6C** zeigt eine dem **ICI 169.369** vergleichbare antagonistische Potenz. Anhand **14/15B + C** können Aussagen über den Einfluss einer Rigidisierung der Seitenkette getroffen werden.



A) HCl, Thionylchlorid, 70 °C, 3 h; B) **3**, NaH, DMF_{abs.}, RT, 75 °C, 5 h; C) Red. Alkylierung/Aminierung nach *Borch* (siehe **Abb. 2.7**)

Abbildung 2.13 Synthese von Substanz (S)-14/(R)-15B + C

1,2 substituierte Cyclohexylderivate sind bereits beschrieben [135], so dass von deren Synthese abgesehen wird, zumal die parallel stattfindenden pharmakologischen Tests darauf hindeuten, dass der 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonismus mit zunehmender Größe der Alkylsubstituenten abnimmt (Tabelle 3.5). **14/15B + C** werden hergestellt ausgehend von 2-Hydroxymethylpyrrolidin durch Chlorierung mit Thionylchlorid (**Abb. 2.13**) nach [150] und



anschließende Substitution durch **3**. Das bei der Chlorierung erhaltene 2-Chlormethylpyrrolidin ist als Hydrochlorid in Methylenchlorid löslich. Bei der Substitution entsteht ein Produkt **14NP** mit der gleichen Molmasse wie das gewünschte Produkt. Dieses Nebenprodukt wird aufgrund der ¹H-NMR Daten als 3-Phenyl-2-(piperidin-3-ylsulfanyl)-chinolin (**Abb. 2.14**) charakterisiert.

Abbildung 2.14 Struktur des Nebenproduktes **14NP**

Die Bildung ist nachvollziehbar aufgrund einer Umlagerung analog der in **Abb. 2.15**, bei der es über die Bildung eines bicyclischen Aziridiniumions zu einer Ringerweiterung kommt. Die Strukturaufklärung wird untermauert durch einen $^1\text{H-NMR}$ Datenvergleich (**Tab. 2.1**) der Substanzen **7B** und **14/15B** versus **5B** und **16/17A** und dem Nebenprodukt. Charakteristisch ist die Lage des enantiotopen Protons bei $\delta = 4.42$ (**Tab. 2.1**). Eine ähnlich hohe Verschiebung wird nur gefunden bei **5**, **11**, **16/17**, bei denen das enantiotope Proton in 2-Position lokalisiert ist.

δ	Substanzen					
	5B	16/17A	11	NP	7B	14/15B
C-2 H _A	4.65	4.62	4.57	4.42	3.74	3.74
C-2 H _B	Entf.	Entf.	Entf.	Entf.	3.53	3.54
C-1 H _A	3.36	4.10	3.52	3.88	3.63	4.10
C-1 H _B	3.36	3.36	3.52	3.06	Entf.	Entf.

Tabelle 2.1 Vergleich der chemischen Verschiebung δ (in ppm) der enantiotopen und diastereotopen Protonen der chiralen Sulfane

Bei dem Vergleich der Massedaten tritt bei **14/15B** und dem Nebenprodukt in beiden Fällen ein Fragment der Masse $m/z = 83$ auf. Dabei handelt es sich um $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}^+$, dem sowohl die Struktur eines Pyrrolidinylmethyl- als auch Piperidinylfragmentes (100 % Peak!) zugeordnet werden kann. Bei **14/15B** kommt es als weiterem Fragment zu $m/z = 70$ (100 % Peak!), welches $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}^+$ entspricht und entweder originär entsteht oder unter Abspaltung der Methylenbrücke. Dieses Fragment kann charakteristischerweise bei dem Nebenprodukt praktisch nicht entstehen (0.6 %, Verunreinigung?), sondern als nächstes größeres Fragmentation entsteht $m/z = 55$. In einem späteren Versuch wird gefunden, dass die Substitution deutlich sauberer verläuft, wenn das 2-Hydroxypyrrolidin wie die nicht-cyclischen Aminoalkohole (**6/7**) derivatisiert wird (also Einführung der *tert.*-BOC-Schutzgruppe, Methansulfonierung, Substitution und Entschützung). Dieses Reaktionsverhalten unterstützt die obige These der Ringerweiterung, weil durch die Schützung des Stickstoffs dieser keine Aziridiniumstruktur ausbilden kann. Auf die Charakterisierung eines zusätzlichen zweiten Weges wird verzichtet.

2.3.2 Verzweigung in 2-Position

Die Substitution in 2-Position ist mit der Gefahr verbunden, dass bei chiralen Substraten die Enantiomerenreinheit zerstört wird durch Racemisierung. Denkbar ist ein Reaktionsverlauf nach $\text{S}_{\text{N}}1$ und die Bildung eines sekundären Carbeniumions [119], welches im Verhältnis zu primären stabiler ist. Bei der Synthese mit racemischen 2-Chlorpropylamin

und **3** wird sogar eine Umlagerung (**Abb. 2.15**) zu dem in 1-Position methylierten Amin **7** gefunden. Denkbar ist dies durch einen Rückseitenangriff des benachbarten Stickstoffatoms:

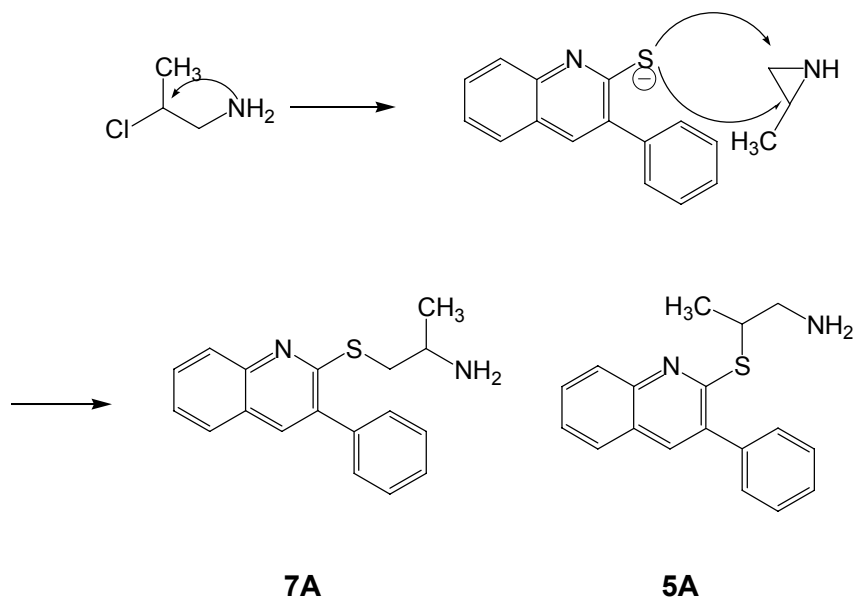
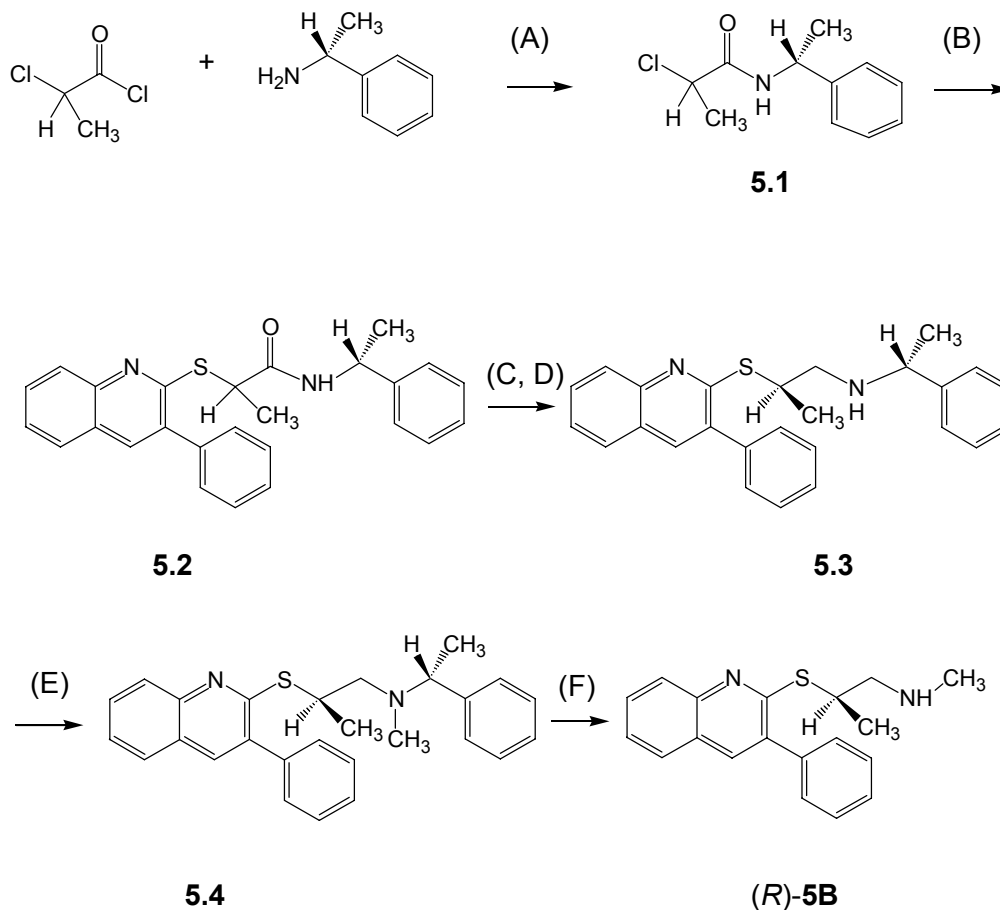


Abbildung 2.15 Mechanismus der Umlagerung bei nucleophilem Angriff durch **3** in 2-Position

Am geschicktesten wäre die Synthese von **5C** ausgehend von enantiomerenreinem 1-Aminopropan-2-thiol und Substitution an **2**. Die Racematspaltung des 1-Aminopropan-2-thiol wurde von *Piper* und *Johnston* [151] beschrieben. Seltsamerweise ist das (*R*)-(-)-1-Aminopropan-2-thiol nicht in der Reinheit und Ausbeute darstellbar wie der optische Antipode [152, 153]. Es handelt sich hierbei – nicht nur deswegen – um einen höchst umständlichen, nicht befriedigenden Weg. (*S*)-(+)-1-Aminopropan-2-thiol wurde freundlicherweise von *Elz* zur Verfügung gestellt. *Handrick et al.* [154] haben einen Weg beschrieben, um ausgehend von Aminoalkoholen via destillierbaren Acetamiden, 2-Thiazolinen und anschließender saurer Hydrolyse Salze von 1,2-Aminoalkanthiolen zu erhalten. Diese Methode lässt sich verlässlich nur zur Herstellung enantiomerenreiner 2-Aminoalkanthiole verwenden aufgrund der möglichen Mechanismen der Zyklisierung zum 2-Thiazolin [155]. Andere, mit Sicherheit funktionierende Methoden sind aber bisher nicht beschrieben, um die enantiomerenreinen 1-Aminopropan-2-thiole darzustellen.

Es wird deswegen versucht, *N-tert.*-BOC-geschütztes methansulfonyliertes (*S*)-1-Amino-2-propanol zu substituieren (Inversion zu (*R*)!), weil *Lipshutz* und *Miller* [156] eine stereochemisch saubere *Mitsunobu*-Reaktion an acyclischen Aminoalkoholen und sogar explizit carbamat-geschütztem 1-Amino-2-propanol als Testmolekül beschreiben. Es ist in eigenen Versuchen nicht möglich, den Stickstoff aufgrund der Derivatisierung als Carbamat bei dieser Reaktion an dem beobachteten Rückseitenangriff zu hindern. Versuche einer Racematspaltung (Probeansätze mit 5 verschiedenen Spaltsäuren) scheitern, sowohl auf der

Stufe des primären **5A** als auch des tertiären Amins **5C**. Es findet keine erkennbar ausreichende Kristallbildung statt. Bei dem Versuch, **5A** aus den verschiedenen Ansätzen mit Spaltsäuren auszuschütteln und per Flashchromatographie rein zurückzugewinnen, kann aus einer Menge von 4 g Substanz durch Chromatographie kein primäres Amin erhalten werden aufgrund der oben (S. 25) bereits erwähnten Zersetzung. Es wird deswegen eine eigene gänzlich neue Strategie entworfen: Um den gewünschten optischen Antipoden von (*S*)-**5C** zu erhalten, wird eine Trennung über Diastereomere versucht, allerdings nicht über diastereomere Salze, sondern über kovalente Verbindungen, die nach Möglichkeit gut kristallisieren oder sogar flashchromatographisch gereinigt werden können. Nach eigenen Erfahrungen kristallisieren Carbonsäureamide gut. Es darf entweder im Moment der Substitution keine Racemisierung stattfinden oder es muss von racemischem Material ausgegangen werden, so dass irrelevant ist, wie die Substitution mechanistisch abläuft, wenn danach eine Trennung etwaiger Diastereomere erfolgt. Gleichzeitig muss das chirale Auxiliar wieder abspaltbar sein, also Schutzgruppencharakter haben bzw. den Schutzgruppen verwandt sein. Diese Überlegungen treffen auf optisch reine Phenylethylamine zu, die preiswert erhältlich sind. Weiterhin muss das instabile primäre Amin umgangen werden, so dass keine Ausbeuteverluste auf dieser Stufe durch Aufreinigung hinzunehmen sind. Die Bildung des Amids **5.1** (**Abb. 2.16**) funktioniert quantitativ, ausgehend von racemischem 2-Chlorpropionsäurechlorid und (*R*)-Phenylethylamin (99% ee). Auch die nachfolgende Substitution zu **5.2** liefert praktisch quantitativ Rohprodukte, die zu >90 % bereits das gewünschte Produkt enthalten. Die Flashchromatographie ist problematisch, denn auf der DC-Platte bilden die beiden Diastereomere nur einen langgezogenen Fleck. Erst bei Verdünnung sind zwei diskrete Flecke erkennbar bei einem mittleren R_f von 0.20. Durch Elution mit einem steigenden Gradienten von Ethylacetat/Hexan (25/75 bis 32.5/67.5), einer Säulenkapazität von 1/150 und ausreichender Länge der Säule (> 30 cm) ist es möglich, das *1R,2R*-konfigurierte Diastereomer mit dem höheren R_f rein zu erhalten.



A) Dichlormethan_{abs.}, 0 °C, 3 h; B) **3**, NaH, DMF_{abs.}, RT bis 80 °C, 16 h;
 C) Flashsäule, ggf. Umkristallisation; D) Reduktion nach *Krishnamurthy* (**Abb. 2.9**);
 E) Methylierung nach *Borch* (**Abb. 2.7**); F) Desalkylierung mit ACE-Cl

Abbildung 2.16 Darstellung von (R)-5B durch Trennung von diastereomeren Zwischenstufen

Alternativ lässt sich das angereicherte Enantiomer ((R)-5.2) (**Abb. 2.17** ¹H-NMR-Spektrum b) zu 10 % verunreinigt), problemlos durch einmalige Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan ¹H-NMR rein erhalten. Die Ausbeute beträgt 60 % bezogen auf das isolierbare Diastereomer. Es gelingt nicht, das Diastereomer mit dem niedrigeren R_f sauber zu säulen oder auszukristallisieren und zu charakterisieren. Die Reduktion zu dem sekundären Amin (R)-5.3 (**Abb. 2.16**) führt zu einem stark verunreinigten Rohprodukt und liefert mit 30 – 40 % geringe Ausbeuten. Das sekundäre Amin kann durch Flashchromatographie nicht sauber erhalten werden und lässt sich auch als Salz nicht kristallisieren, so dass das sekundäre Amin nicht komplett charakterisiert werden kann (CHN und Drehwert). Die Methylierung zu dem tertiären Amin (R)-5.4 gelingt quantitativ, aber auch hier sind die gleichen Probleme bezüglich der Charakterisierung wie bei dem sekundären.

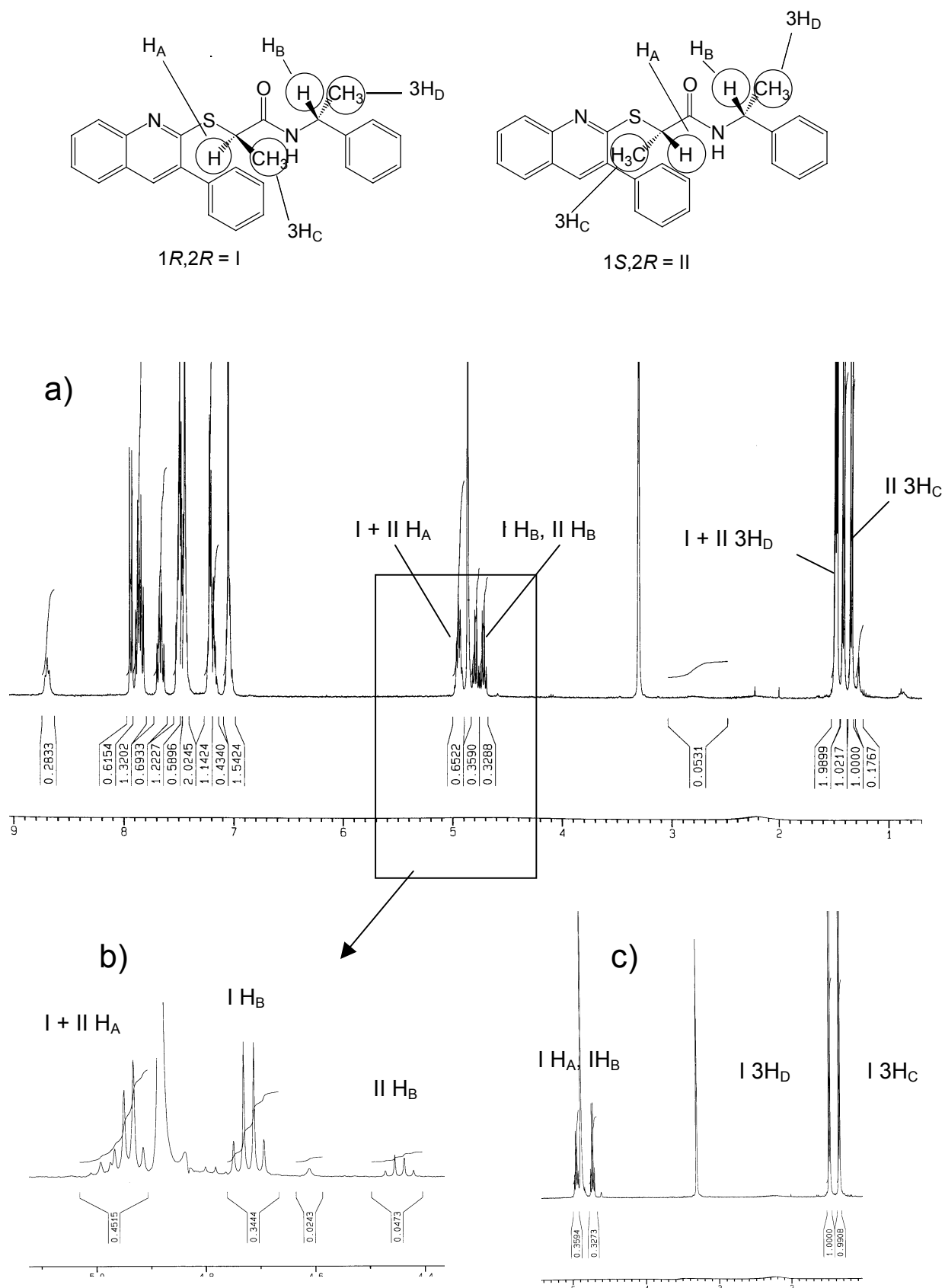
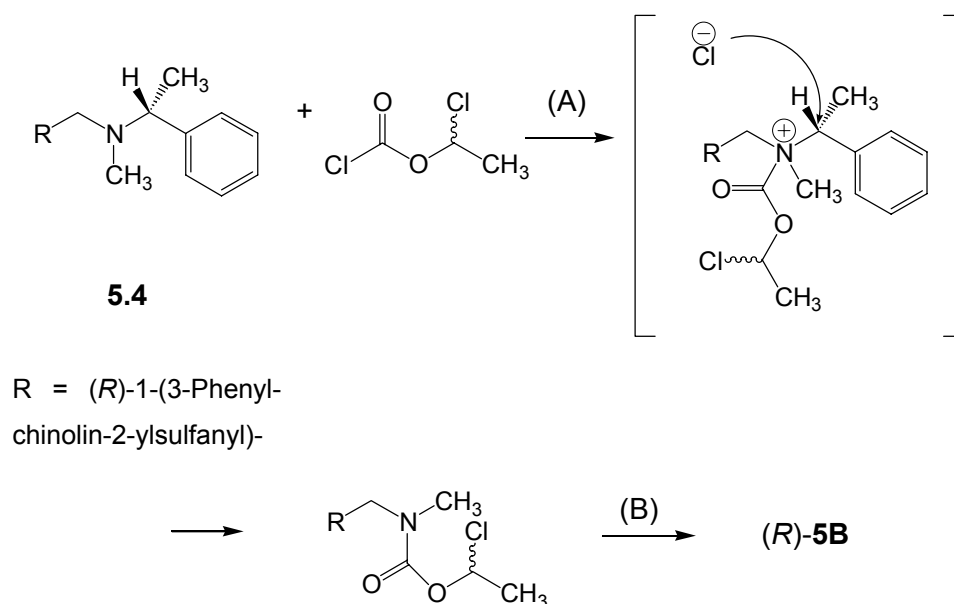


Abbildung 2.17 $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des diastereomeren Amids in $[\text{d}_4]\text{-MeOH}$ (Integral $_{1\text{H}} \equiv 0.33$): a) Racemat; b) zu etwa 10 % verunreinigt; c) rein

Bei der Abspaltung des Phenylethylrestes handelt es sich quasi um eine Debenzylierung. Benzylreste sind gängige Schutzgruppen sowohl für Amine als auch Alkohole [157]. Die Abspaltung sollte hydrogenolytisch funktionieren mit Pd/Kohle [158], ohne dabei das Sulfan zu zerstören. Die Abspaltung gelingt hier nicht, auch nicht durch Variationen des Druckes (bis 10 bar), der Temperatur (bis 60 °C), durch Säurekatalyse [159] oder Wechsel des Lösemittels. Drastischere Hydrogenolysen würden gleichzeitig das Sulfan zerstören können. Deswegen werden andere Desalkylierungsmethoden [160] versucht. 1-Chlorethoxycarbonylchlorid (ACE-Cl) ist ein Reagenz zur milden, eleganten Desalkylierung [161], welches auch hohe Ausbeuten liefern soll in 1,2-Dichlorethan bei 2 – 3 stündigem Erhitzen unter Rückfluss. Dies gelingt erst in einem weiteren Versuch nach Destillation des Lösemittels. Der Mechanismus lässt sich wie folgt erklären:



A) 1,2-Dichlorethan, 0 °C bis Rückfluss, 3 – 5 h; B) MeOH, 50 °C, 1 h

Abbildung 2.18 Desalkylierung mit ACE-Cl

Es wird der Alkylrest abgespalten, welcher die bessere Abgangsgruppe bildet und damit leichter substituierbar ist. Hier wird deswegen bevorzugt der dem Benzylrest homologe Phenylethylrest abgespalten, denn es ist die Bildung eines mesomeriestabilisierten sekundären Kations denkbar. Ausbeuteverluste erklären sich durch Protonierung des tertiären Amineduktes durch Chlorwasserstoff, welcher während der Reaktion gebildet wird. Ein zwischenzeitlich unternommener Versuch einer Desalkylierung mit 2,2,2-Trichlorethoxycarbonylchlorid [162] mit Samarium/Iod, welches als exzellentes System zur Spaltung carbamat-geschützter Amide beschrieben ist [163], misslingt. Die Desalkylierung mit ACE-Cl wird im Folgenden zur Herstellung von sekundären Aminen verwendet (ausgehend von tertiären), weil dies eine einfachere Synthese mit besseren Ausbeuten ist als die direkte Methylierung primärer Amine (**Abb. 2.12**).

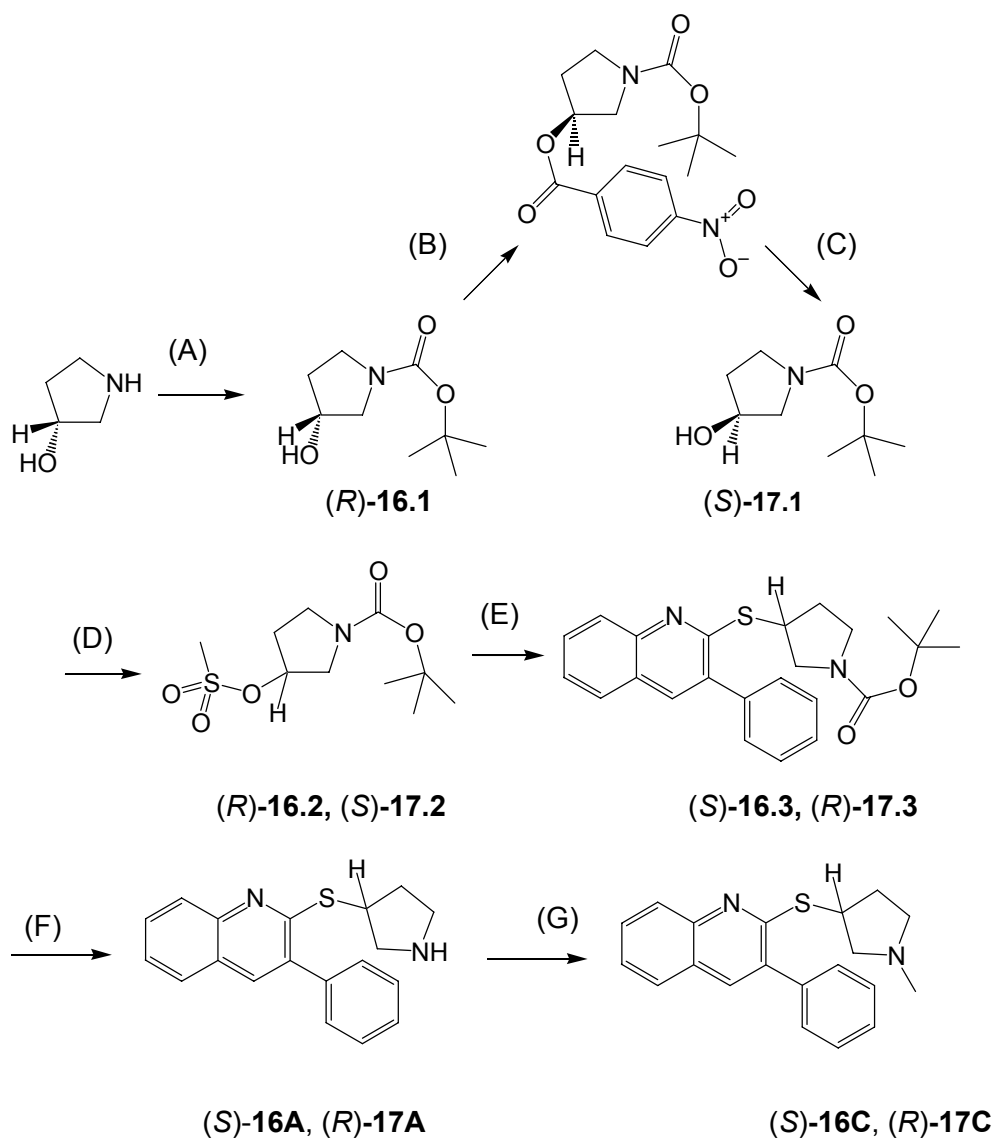
Das erhaltene sekundäre Amin hat eine dem von (S)-(+)-1-Aminopropan-2-thiol ausgehend hergestellten Amin (S)-**5B** entgegengesetzte, vom Betrag her identische spezifische Drehung und wird deswegen als (R)-**5B** charakterisiert. Damit und mit der Kapillarelektrophorese ist erwiesen, dass mit dieser Synthese ein optisch reinerer Antipode hergestellt worden ist als nach der Racematspaltung von Piper und Johnston möglich gewesen wäre. Die abschliessende Methylierung ist wie gewohnt unkompliziert.

Dies ist möglicherweise eine Option zur Synthese von anderweitig schlecht darstellbaren chiralen sekundären und tertiären Aminen. Der Nachteil ist, dass die absolute Konfiguration der Intermediate nicht bekannt ist. In dem vorliegenden Fall besteht die Möglichkeit, das Produkt mit demjenigen zu vergleichen, welches aus dem bereitgestellten (S)-Enantiomer hergestellt wird. Anderenfalls muss versucht werden, eine Röntgenstrukturanalyse des Endproduktes oder eines Intermediates vorzunehmen. Es böte sich hier das gut kristallisierende diastereomere Amid an.

Das *rac*-2-Ethylderivat **11** (ohne Abb.) wird analog **Abb. 2.8** synthetisiert mit dem Unterschied, dass die Bildung des tertiären dimethylierten Amids vor der nucleophilen Substitution durch **3** erfolgt. Ein Versuch, das primäre Amid von **11** zu reduzieren scheitert durch Zersetzung bei der Aufreinigung: das Amid ist nicht isolierbar.

Bei den Verbindungen **16/17A + C** handelt es sich um die ringgeschlossene Verbindung **5B + C**. Die Synthese startet mit (R)-3-Hydroxypyrrrolidin. Um günstiger größere und leichter handhabbare Mengen zu erhalten, wird versucht, *trans*-4-(L)-Hydroxyprolin zu decarboxylieren. Diese Decarboxylierung wurde von *Hashimoto et al.* [164] im Detail untersucht bezüglich der Parameter Konzentration des Katalysators, Reaktionszeit, –temperatur und Lösemittel und als elegante und robuste Methode charakterisiert. Das kann mit der erzielten Ausbeute von 0 % nicht nachvollzogen werden, so dass käufliches (R)-3-Hydroxypyrrrolidin-hydrochlorid als Startmaterial verwendet wird. Es wird analog den in 1-Position substituierten chiralen Aminoalkoholen derivatisiert und substituiert (**Abb. 2.10**).

Das (R)-3-Hydroxypyrrrolidin wird invertiert zum fehlenden optischen Antipoden durch eine *Mitsunobu*-Inversion [165, 166] (**Abb. 2.19**). Die *Mitsunobu* – Inversion ist eine Variante der *Mitsunobu* – Reaktion, bei der anstelle eines aciden Alkohols eine Säure eingesetzt wird und es nicht zu einer Etherbildung, sondern zu einer Veresterung kommt. Auch *Shibata et al.* haben eine erfolgreiche *Mitsunobu*-Inversion an 3-Hydroxypyrrrolidin durchgeführt [167]. Sie verläuft unter vollständiger Inversion. Neben der *Mitsunobu* – Inversion gibt es die Möglichkeiten, mit Cäsiumfluorid [168] oder Kaliumnitrit [169] einen Alkohol (nach Derivatisierung) zu invertieren. Die *Mitsunobu* – Inversion wird gewählt, weil die erforderlichen Reagentien im Arbeitskreis zur Verfügung stehen und der Alkohol nicht derivatisiert werden muss. Sie verläuft hier stereospezifisch mit einer Ausbeute nach Auskristallisation von 30 %.



A) *tert*-BOC-Anhydrid, CH_2Cl_2 , 0 °C, 5h; B) Triphenylphosphin, DEAD, *p*-Nitrobenzoesäure; C) 2 mol/L, Natronlauge, RT, 3h; D) Methansulfonsäurechlorid, Triethylamin, 0 °C bis RT, 5h; E) 3, NaH, DMF_{abs} , RT; F) 6 mol/L HCl, EtOAc; G) reduktive Alkylierung nach Borch (Abb. 2.7)

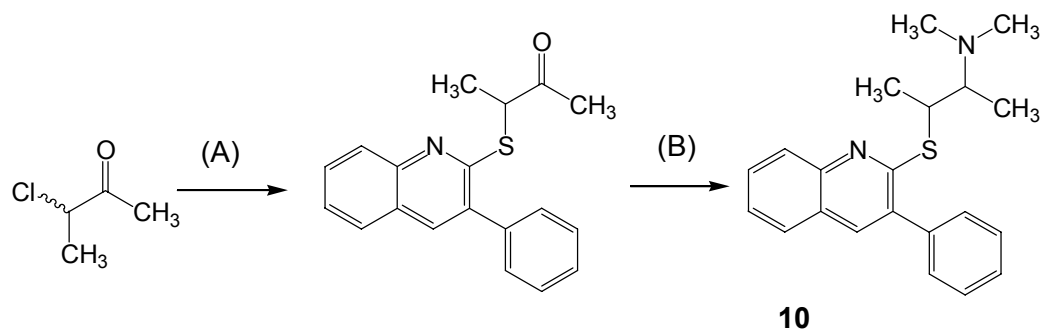
Abbildung 2.19 Synthese von **16** und **17** mit *Mitsunobu*-Inversion und stereospezifischer Substitution

Martin und *Dodge* haben den Einfluss der Säurekomponente bei der notwendigen Esterspaltung untersucht [170, 171] und bewiesen, dass sie umso leichter verläuft, je größer die Elektronegativität des Substituenten an der Carboxylgruppe ist. Deswegen wird *p*-Nitrobenzoesäure anstelle von Benzoesäure benutzt. Die Esterspaltung verläuft quantitativ bei RT innerhalb von 3 h. Das entstandene (*S*)-Pyrrolidin-3-ol wird weiter wie das (*R*)-Pyrrolidin-3-ol derivatisiert und umgesetzt. Die anschließende Substitution verläuft ebenfalls stereospezifisch, was durch die Kapillarelektrophorese bewiesen wird und worauf die vom Betrag übereinstimmenden, vom Drehsinn entgegengesetzten spezifischen Drehungen von

16/17A + C hindeuten. Das (*R*)-konfigurierte Endprodukt **17** ist demnach unter insgesamt zweimaliger Inversion hergestellt worden.

2.3.2.1 In 1- und 2- Position alkylierte Verbindungen

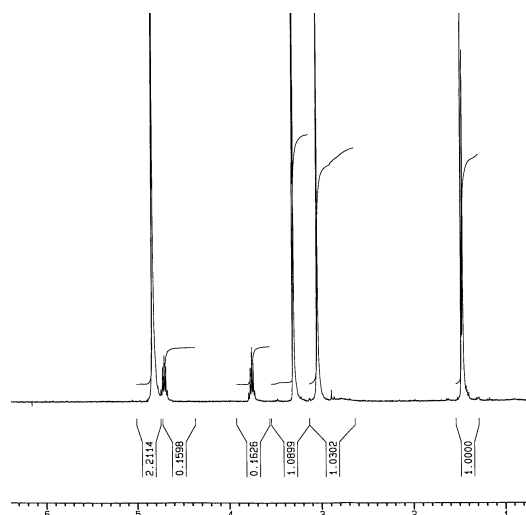
Es wird nur eine derartige Verbindung (**10**) erfolgreich dargestellt. Da kein enantiomerenreines Edukt erhältlich ist, wird 3-Chlor-butan-2-on benutzt, welches substituiert und anschließend reaktiv aminiert wird mit Dimethylamin. Es ist folglich die Bildung von 4 diastereomeren Produkten denkbar:



A) **3**, NaH, DMF_{abs.}, RT; B) Dimethylamin, Na[BH₃CN], RT,

Abbildung 2.20 Synthese von **10**

Es ist nicht möglich, die 2 Diastereomenpaare mit einer achiralen Flashchromatographie zu trennen. Erstaunlicherweise zeigt das erhaltene Produkt nur 2 Signale für einzelne enantiotope Protonen im ¹H-NMR Spektrum, so dass davon auszugehen



ist, dass die Synthese stereoselektiv verläuft. Als Multiplizität wird für die enantiotopen Protonen das Dublett eines Quartetts erwartet, statt dessen sieht es oberflächlich wie ein Quintett aus. Die relativen Intensitäten stimmen aber nicht mit denen eines Quintetts überein: die acht erwarteten Linien täuschen durch Überlagerung ein Quintett vor. Auch die Kapillar-elektrophorese deutet darauf hin, dass nur ein Enantiomerenpaar erhalten wird. Die beiden Methylgruppen sind zufällig isochron.

Abbildung 2.21 ¹H-NMR [d₄]-MeOH von **10** (Zuordnung der Protonen siehe 6.7.2)

Als Beweis für den vermuteten stereoselektiven Ablauf der Synthese bleibt nur noch die Röntgenstrukturanalyse. Dazu wird die Substanz **10** umkristallisiert aus n-Propanol und liefert brauchbare Kristalle. Es ist das erythro-konfigurierte Racemat ((1*R*,2*R*) und sein Enantiomer)

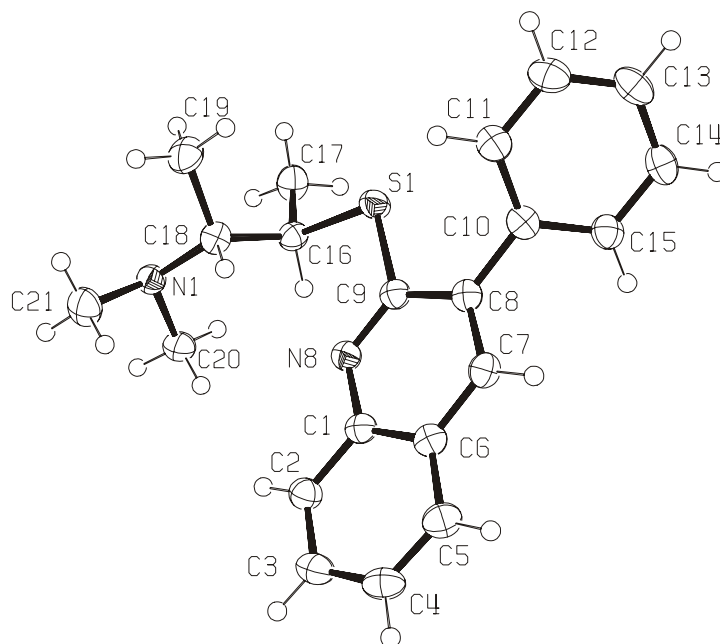
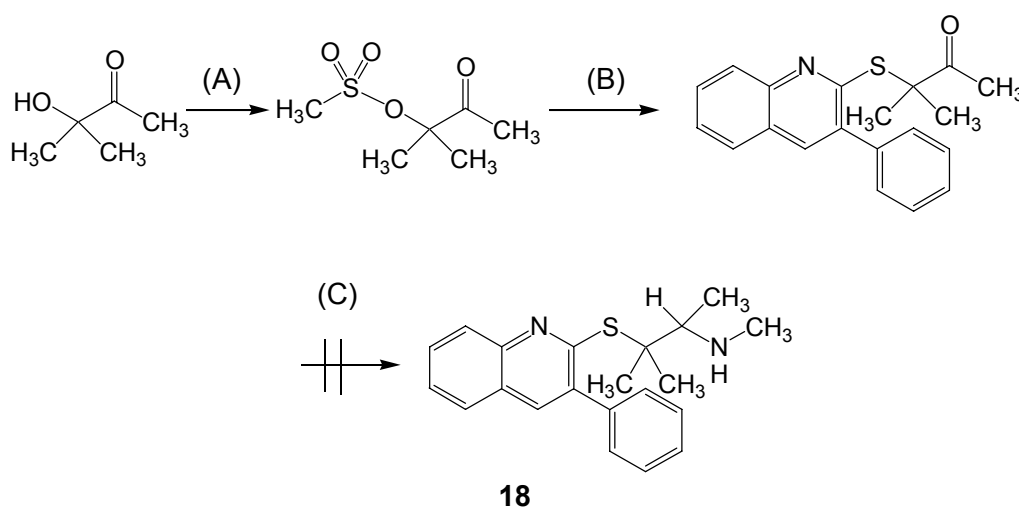


Abbildung 2.22 Röntgenstruktur von Substanz **10** als Oxalat (1:1)

Ein Versuch, das racemische 1,2,2-Trimethylderivat **18** (**Abb. 2.23**) aus käuflichem 3-Hydroxy-3-methylbutan-2-on herzustellen, scheitert auf der letzten Stufe, der reduktiven Aminierung.



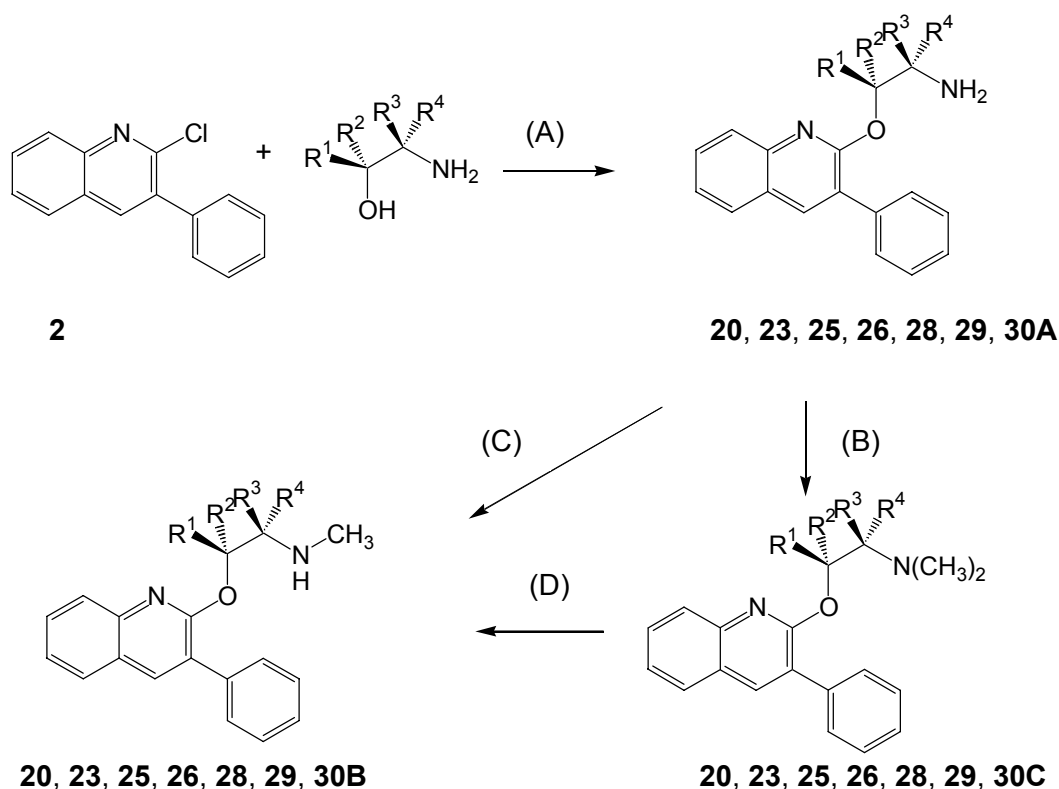
A) Methansulfonsäurechlorid, $\text{CH}_2\text{Cl}_{2\text{abs.}}$, 0 °C, 18 h; B) **3**, NaH, $\text{DMF}_{\text{abs.}}$, 40 °C, 16 h; C) Reduktive Alkylierung nach *Borch* (**Abb. 2.7**), Methylamin (30 % in Ethanol)

Abbildung 2.23 Syntheseversuch von **18**

Eine wahrscheinliche Erklärung dafür ist die sterische Hinderung in Nachbarschaft zu der Ketonfunktion. Es werden jedoch weiter keine Versuche unternommen, **18** zu erhalten z. Bsp. durch Katalyse mittels Titanisopropoxid [172], weil sich die in 2-Position dimethylierte Verbindung **13** als nur schwacher Antagonist herausstellt.

2.4 Darstellung von Etheranaloga

Die chiralen Ether (**23/25/26/28–30**) werden dargestellt, um die bei den Sulfanen gefundenen eudismischen Quotienten zu bestätigen aufgrund des relativ geringen Umfangs der darstellbaren Sulfane. Die Herstellung erfolgt analog den Sulfanen durch Umsetzung des Alkohols mit **2** in absolutem Dimethylformamid bei 80 °C. Die chiralen Alkohole sind käuflich und müssen nicht weiter derivatisiert werden. Außerdem sollte keine Racemisierung zu befürchten sein. Reste von enantiomerenreinem (*R*)- und (*S*)-2-Aminopropanol wurden freundlicherweise von *T. Kläß* zur Verfügung gestellt. Die Ausbeuten variieren stark (12 – 74 %). Die Monomethylierung erfolgt teilweise nach *Krishnamurthy* (**Abb. 2.12**), teilweise durch Demethylierung des tertiären Amins.



A) NaH, DMF_{abs.}, RT bis 80 °C, über Nacht; B) Red. Alkylierung/Aminierung nach *Borch* (**Abb. 2.7**); C) Monomethylierung nach *Krishnamurthy* (siehe **Abb. 2.12**); D) ACE-Cl, 1,2-Dichlorethan, 0 °C bis Rückfluss, 3 – 5 h, MeOH, 50 °C, 1h

Abbildung 2.24 Synthese- und Substanzübersicht der Ether **20, 23, 25, 26, 28, 29, 30**

Substanz	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Substanz	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
(<i>R</i>)- 29A	H	CH ₃	H	H	(<i>R</i>)- 23A	H	H	CH ₃	H
(<i>S</i>)- 30A	CH ₃	H	H	H	(<i>S</i>)- 25A	H	H	H	CH ₃
(<i>R</i>)- 29B	H	CH ₃	H	H	(<i>R</i>)- 23B	H	H	CH ₃	H
(<i>S</i>)- 30B	CH ₃	H	H	H	(<i>S</i>)- 25B	H	H	H	CH ₃
(<i>R</i>)- 29C	H	CH ₃	H	H	(<i>R</i>)- 23C	H	H	CH ₃	H
(<i>S</i>)- 30C	CH ₃	H	H	H	(<i>S</i>)- 25C	H	H	H	CH ₃
(<i>R</i>)- 26A	H	H	C ₂ H ₅	H	20A	H	H	CH ₃	CH ₃
(<i>S</i>)- 28A	H	H	H	C ₂ H ₅	20C	H	H	CH ₃	CH ₃
(<i>R</i>)- 26B	H	H	C ₂ H ₅	H					
(<i>S</i>)- 28B	H	H	H	C ₂ H ₅					
(<i>R</i>)- 26C	H	H	C ₂ H ₅	H					
(<i>S</i>)- 28C	H	H	H	C ₂ H ₅					

Tabelle 2.2 Übersicht der in **Abbildung 2.24** synthetisierten Ether

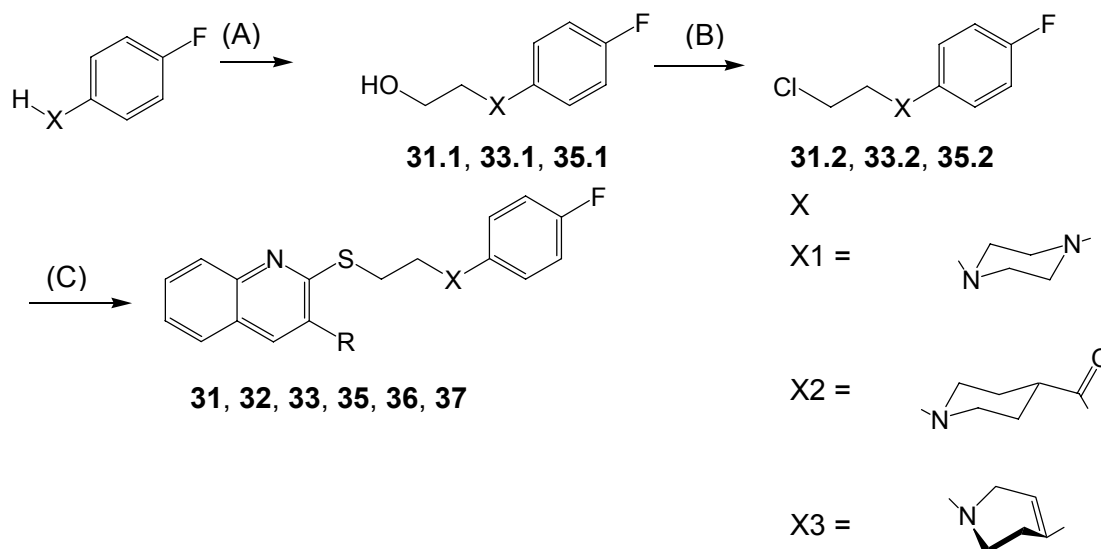
In dieser Substanzklasse wird die bei den Sulfanen beobachtete Zersetzung der in 2-Position methylierten primären Amine nicht beobachtet. Eine der *Smiles*-Umlagerung ähnliche Reaktion ist für aromatische Ether nicht beschrieben. Die enantiomerenreinen 2-Ethyl-derivate können nicht einfach hergestellt werden, weil die benötigten 1-Amino-butan-2-ole nicht käuflich sind. Ein Versuch über die Darstellung analog der Verbindung (*R*)-**5B + C** unterbleibt, weil deren antagonistsche Potenz und Stereoselektivität aufgrund der Datenlage bis zu diesem Zeitpunkt als zu gering ($pA_2 < 7$) einzuschätzen ist, um einen höheren Aufwand zu rechtfertigen. Die spezifische Drehung der Enantiomere von **29** und **30** ist vom Betrag her übereinstimmend, unklar ist, warum sich die spezifische Drehung von **23** und **25** sowie **26** und **28** um bis zu 20 % unterscheiden, da im Verlauf der Synthese keine Racemisierung zu erwarten ist. Es wird zwar ein Alkoholat erzeugt, das an einem benachbarten C-Atom zu einem Nachbargruppeneffekt fähig ist. Weil in der benachbarten Position keine guten Abgangsgruppen vorhanden sind, wird ein Angriff des Alkoholats bezweifelt.

2.5 Am Amin substituierte Verbindungen

Weil durch Alkylierung weder stärkere Antagonisten als **ICI 170.809 (9C)** erhalten werden noch die Substanzen hohe Stereoselektion am Rezeptor aufweisen, wird untersucht, wie sich Derivatisierung an der Aminfunktion auf die Stereoselektivität und den Antagonismus am Rezeptor auswirkt. Das Chinolin der Patentstruktur wurde von *Blackburn et al.* bereits substituiert. Diese Arbeitsgruppe ist nicht zu stärkeren Antagonisten als **ICI 169.369** respektive **170.809 (9C)** gelangt. Als Substituenten werden hier Partialstrukturen bekannter 5-HT_{2A} Rezeptorantagonisten verwendet oder Substituenten, die im Arbeitskreis zu potenten Verbindungen geführt haben. Auch ist interessant, ob durch Substitution sich die Wirkqualität ändern könnte, also eventuell partielle Agonisten erhalten werden.

2.5.1 Ketanserin verwandte Strukturen

Ketanserin (Abbildung 1.13) ist neben der jüngeren Substanz **MDL 100907** der Referenzantagonist für den 5-HT_{2A}-Rezeptor. Deswegen wird die 4-Fluorbenzoylpiperidinpartialstruktur des Ketanserins in einer dreistufigen Synthese mit den Chinolinen **3** und **34** verknüpft über den Ethylenrest.



Substanz	31	32	33	35	36	37
R	H	Ph	H	Ph	H	Ph
X	X2	X2	X1	X1	X3	X3

A) Bromethanol, Cs₂CO₃, Dioxan_{abs.}, 105 °C, über Nacht; B) Methansulfonylchlorid, Triethylamin, CH₂Cl₂, 0 °C bis RT; C) **3/34**, NaH, RT bis 75 °C, 5 h, DMF_{abs.}

Abbildung 2.25 Synthese der Verbindungen **31,32,33,35,36,37**

Ebenso wird mit 4-(4-Fluorphenyl)-piperazin (Pelanserinpartialstruktur) und 4-(4-Fluorphenyl)-1,2,3,6-tetra-hydropyridin verfahren, die im Arbeitskreis vorhanden sind und hohe Affinitäten zum 5-HT_{2A} Rezeptor bedingen [42]. In dieser Gruppe von Verbindungen wird außerdem auf den 3-Phenylsubstituenten verzichtet. Das 1*H*-Chinolin-2-thion **34** (**Abbildung 2.25**) wird analog **3** dargestellt (**Abb. 2.4**). Die Darstellung von **31.1**, **33.1**, **35.1** erfolgt nach *Johannsen* [173], wobei anstelle von Kaliumcarbonat Cäsiumcarbonat verwendet wird. Basische Cäsiumsalze sollen besonders stark sein, weil das Cäsium nicht so stark solvatisiert ist wie bei den vergleichbaren Alkalisalzen [174] und die Base Carbonat „nackt“ vorliegt. Durch Verwendung von Cäsiumcarbonat werden bei der Substitution keine höheren Ausbeuten erhalten als die angegebenen 86 % (hier 66 – 79 %). Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Katalyse durch Iodid etwaige Vorteile der Base Cäsiumcarbonat überdeckt. Im Unterschied zu [173] wird anstelle einer Destillation zur Aufreinigung von **31.1**, **33.1**, **35.1** aus Routinegründen die säulenchromatographische Reinigung vorgezogen, so dass die Ausbeuten vielleicht nicht vergleichbar sind. Unerwartet ist, dass bei der geplanten Methansulfonierung in allen Fällen die Chloralkylderivate **31.2**, **33.2**, **35.2** erhalten werden. Erklärbar ist dies durch Beteiligung des Stickstoffs in β-Position zu der Alkoholfunktion.

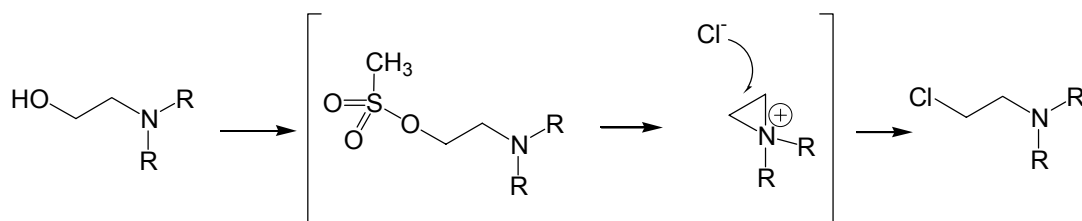
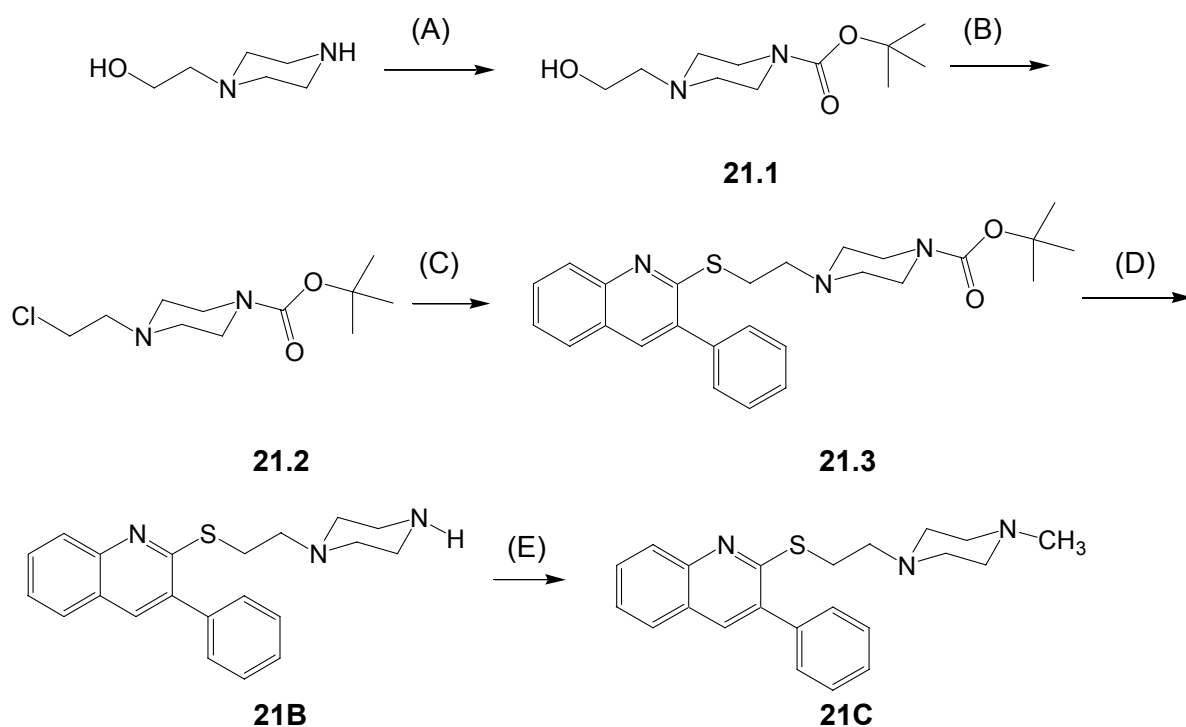


Abbildung 2.26 Mechanismus der Chlorierung mittels Methansulfonsäurechlorid

Dieses Reaktionsverhalten wurde auch von [175, 176] gefunden. Demnach reagiert der Alkohol in einem zweistufigen Prozess zu dem Chloralkylderivat und nicht etwa analog der Chlorierung durch Thionylchlorid. Das hätte auch dem in **Abb. 2.11** dargestellten Mechanismus widersprochen. Als weitere Strukturmodifikation bietet sich ein Piperazin (**21B + C**) an, welches – abgesehen von dem oben synthetisierten 4-(4-Fluorphenyl)piperazin – in atypischen Neuroleptika vom Clozapintyp enthalten ist und eine hohe Affinität zum 5-HT_{2A}-Rezeptor bedingt [177]. Auch hier ist bei der gewünschten Methansulfonylierung von **21.1** zu **21.2** eine Chlorierung zu beobachten:



A) *tert.*-BOC-Anhydrid, CH_2Cl_2 , 0 °C, 5h; B) Methansulfonsäurechlorid, Triethylamin, 0 °C bis RT, über Nacht; C) **3**, NaH, RT bis 40 °C, 15h; D) 6 mol/l HCl, EtOAc, 1h; E) reduktive Alkylierung nach Borch (**Abb. 2.7**)

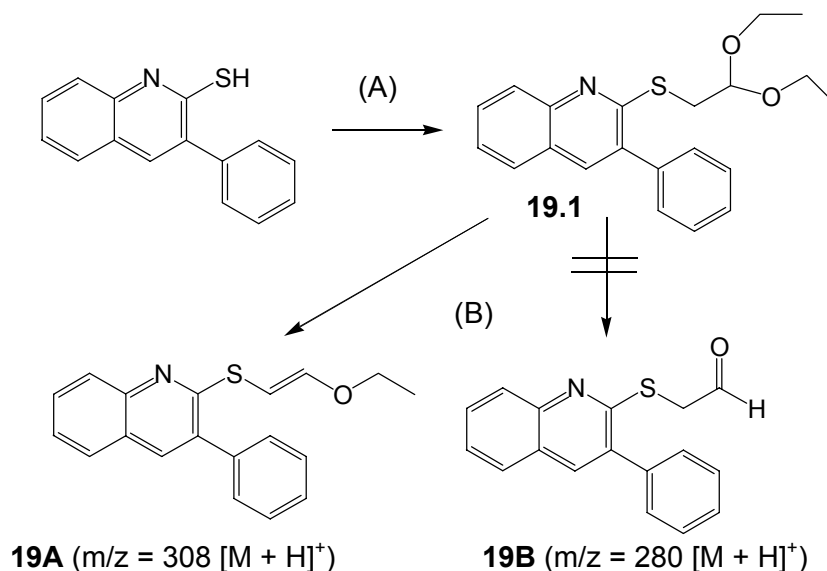
Abbildung 2.27 Synthese von **21B + C**

2.5.2 Benzylierte Amine

Benzylpartialstrukturen finden sich in von *Heim* dargestellten potenten Partialagonisten [50], bei denen der 2,4(1*H*,3*H*)-Chinazolindionrest des Ketanserins konserviert wurde. Später wurde das 2,4(1*H*,3*H*)-Chinazolindionsystem durch ein tricyclisches Benzodifuran ersetzt und ergab außerordentlich potente 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden. Phenylethylamine als nächst höhere Homologe von Benzylaminen finden sich in 5-HT_{2A}-Rezeptorliganden wie **DOI** und **DOB** (**Abbildung 1.12**). Deswegen werden auch in dieser Substanzklasse zumindest Benzylaminderivate hergestellt, obwohl zu vermuten ist, dass der 3-Phenylsubstituent störend ist bei der Rezeptorbindung, da er aus der Aromatenebene des Chinolins abweicht. Es werden nur zwei achirale Substanzen **39B + C** und zwei Enantiomere (*S*)-**22B** und (*R*)-**27B** dargestellt, um diese Hypothese zu überprüfen und festzustellen, wie sich ein Aromat in dieser Position auswirkt, und ob die Stereoselektivität durch ein Stereozentrum eines weiteren Substituenten größer ist als die bisher gefundenen.

Dazu wird versucht, eine Aldehydfunktion darzustellen, an der die reduktive Aminierung mit den Benzylaminen stattfinden kann. Das geschützte Bromacetaldehyddiethylacetal ist käuflich und wird mit **3** umgesetzt. Die Reaktivität einfacher

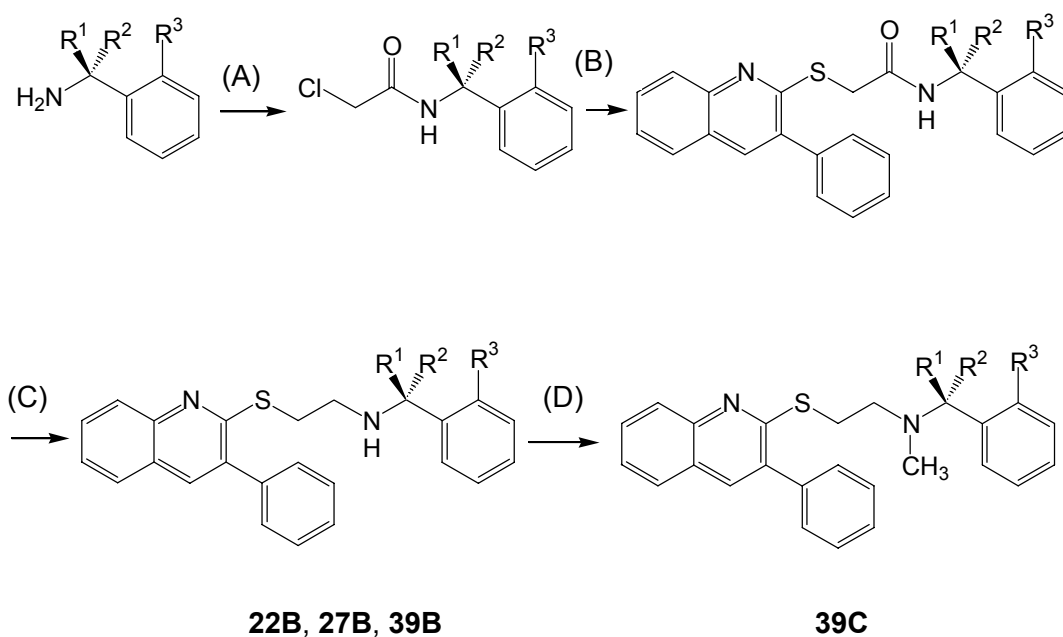
Acetale und deren Hydrolysegeschwindigkeit ist detailliert beschrieben und untersucht. Es sollte demnach unproblematisch sein, ein Diethylacetal unter milden Bedingungen (0.1 mol/L Salzsäure) [178] zu spalten. Der Versuch, das Diethylacetal des 2-substituierten Acetaldehyds zu spalten, scheitert: Es kann dünnschichtchromatographisch keine Umsetzung erkannt werden, auch nicht nach Erhöhung der Salzsäurekonzentration und Kochen unter Rückfluss. Das FAB⁺-Massenspektrum zeigt lediglich einen Peak für $m/z = 308$, welcher dem Enolether entsprechen würde $[M + H \mathbf{19A}]^+$, einer möglichen Nebenreaktion bei einer Acetalspaltung. Da in dem FAB⁺-Spektrum von **19A** kein Peak für $m/z = 354$ $[M + H \mathbf{19.1}]^+$ nachweisbar ist, der sich problemlos im Spektrum von **19.1** zu 15 % nachweisen lässt, wird der Enolether nicht nur für ein Artefakt gehalten, sondern für das Produkt. Es gibt Beispiele für nicht [179] oder nur schwer [180] spaltbare Acetale, bei denen durch Protonierung einer weiteren basischen Funktion im Molekül die Acetale nicht bzw. nur unter drastischen Bedingungen gespalten werden können. Dieses Verhalten wird als Ladeabschreckung bezeichnet [181].



A) Bromacetaldehyddiethylacetal, NaH, DMF_{abs.}, 20 h; B) 0.1 mol/L Salzsäure/Dioxan, 30 °C, 3 h, 3 mol/L Salzsäure Rückfluss

Abbildung 2.28 Versuchte Acetalspaltung von **19.1**

Hier wird analog geschlossen, dass der Chinolinstickstoff die basischste Funktion in dem Molekül ist, die zuerst protoniert wird. Darum kann der Sauerstoff nicht mehr protoniert werden wie es nötig ist für die Acetalspaltung. Es wird darum ein anderer Syntheseweg verfolgt: es werden die Amide (**22.2/27.2/39.2**) gebildet und anschließend reduziert zu den sekundären Aminen **22/27/39B**. Die Ausbeuten der Amidreduktion betragen zwischen 36 und 60 %. Für **22B** und **27B** wird von (*S*) und (*R*)-Phenylethylamin (ee = 99 %) ausgegangen. Es ist unklar, warum die spezifische Drehung der Enantiomere – je nachdem, bei welcher Wellenlänge vermessen wird – um bis zu 50 % voneinander abweicht. Ein Racemisierungsprozess ist hier schwer denkbar. Gerätefehler dieser Größenordnung sind ebenfalls auszuschließen, Kontaminierung der Enantiomere auch.



- A) Chloroacetylchlorid, Triethylamin, 0 °C, 2h; B) **3**, NaH, RT bis 75 °C, über Nacht; C) NaBH₄ (RT), I₂ (0 °C), RT, Rückfluss, 5h; D) Reduktive Alkylierung nach *Borch* (**Abb. 2.7**)

Abbildung 2.29 Synthese von Verbindungen **22/27B** und **39B + C**

Substanz	R ¹	R ²	R ³
(<i>R</i>)- 27B	H	CH ₃	H
(<i>S</i>)- 22B	CH ₃	H	H
39B	H	H	OCH ₃
39C	H	H	OCH ₃

Tabelle 2.3 Übersicht der in **Abbildung 2.29** synthetisierten Benzylamine