

**Synthese und Pharmakologie  
potenter 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoragonisten mit  
N-2-Methoxybenzyl-Partialstruktur**

**Entwicklung eines neuen Struktur-Wirkungskonzepts**

**Dissertation**

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

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



**Ralf Heim**

geboren in Erbach (Odw.)

Berlin 2003

Das Promotionsgesuch wurde eingereicht im Februar 2003

Dekan: Univ. Prof. Dr. K. Seppelt

1. Gutachter: Univ. Prof. Dr. S. Elz

2. Gutachter: Univ. Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. W. Schunack

Tag der Disputation: 25. März 2003

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# Inhalt

<b>1 Einleitung</b> .....	1
<b>1.1 Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT)</b> .....	3
1.1.1 Kurzer historischer Überblick .....	3
1.1.2 Vorkommen, Biosynthese und Metabolismus .....	3
<b>1.2 Klassifizierung der 5-HT-Rezeptoren – aktueller Stand</b> .....	4
<b>1.3 Der 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor und seine wichtigsten Liganden</b> .....	7
1.3.1 Indolylalkylamine .....	8
1.3.2 Ergoline .....	11
1.3.3 Phenylalkylamine .....	14
1.3.4 Piperazine .....	18
1.3.5 N-Alkylpiperidine .....	20
1.3.6 Tri- und tetracyclische Verbindungen .....	24
1.3.7 Sonstige Verbindungen .....	27
<b>1.4 Entdeckung einer neuen Leitstruktur</b> .....	29
<b>1.5 Zielsetzung</b> .....	30
<b>2 Synthetischer Teil</b> .....	33
<b>2.1 Optimierung der Leitstruktur</b> .....	35
<b>2.2 N-substituierte 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1H,3H)chinazolindione</b> .....	36
2.2.1 Synthesestrategie .....	36
2.2.2 Synthese des Tricyclus <b>95</b> – Schlüsselbaustein für Syntheseweg A .....	39
2.2.3 Synthese des primärenamins <b>93</b> – Schlüsselbaustein für Syntheseweg B .....	40
2.2.4 Sekundäre Amine mit Chinazolindion-Partialstruktur nach Syntheseweg A .....	42
2.2.5 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1H,3H)chinazolindion ( <b>94</b> ) und Homologe: <i>Kettenverlängerung zwischen Aminfunktion und aromatischem <math>\pi</math>-System</i> .....	44
2.2.6 Substituierte 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1H,3H)chinazolindion-Analoga: <i>Systematische Variation des aromatischen Substitutionsmusters</i> .....	45
2.2.7 3-[2-(2-Hydroxybenzyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion ( <b>177</b> ) .....	47
2.2.8 3-[2-(Heteroaryl)methyl]aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion-Derivate: <i>Ersatz des Phenylringes durch heteroaromatische <math>\pi</math>-Systeme</i> .....	48
2.2.9 Substitution der Benzyl-Partialstruktur durch verschiedene aromatische und alicyclische Ringsysteme .....	51

2.2.10 Einführung eines Chiralitätszentrums im Benzylteil und Rigidisierung der Benzyl-Partialstruktur .....	52
<b>2.3 N-(2-Methoxybenzyl)ethylamin-Partialstruktur als neue Leitstruktur .....</b>	<b>53</b>
<b>2.4 2-(1H-Indol-3-yl)ethylamin-Derivate .....</b>	<b>55</b>
2.4.1 N-Benzyl-2-(1H-indol-3-yl)ethylamine <i>via</i> reduktive Alkylierung .....	55
<b>2.5 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate .....</b>	<b>62</b>
2.5.1 Synthesestrategie .....	63
2.5.2 Synthese der 4-halogenierten 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane.....	63
2.5.3 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethane <b>211</b> und <b>41</b> <i>via</i> Suzuki-Kupplung.....	69
2.5.4 Substituierte N-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane <b>229</b> – <b>238</b> .....	82
2.5.5 In 4-Position trifluormethylierte N-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan-Derivate <b>239</b> und <b>240</b> .....	83
2.5.6 Übersicht der synthetisierten N-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate <b>229</b> – <b>240</b> .....	87
<b>2.6 1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminoalkane:</b>	
<b>    <i>Rigidisierte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Analoga</i> .....</b>	<b>88</b>
2.6.1 Synthesestrategie .....	90
2.6.2 Schlüsselbaustein 2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran ( <b>255</b> ).....	91
2.6.3 N-Benzyl-1-(tetrahydrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate.....	94
<b>2.7 1-(Benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminoalkane.....</b>	<b>97</b>
2.7.1 N-Benzyl-1-(benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate <b>283</b> – <b>286</b> .....	98
<b>2.8 Synthese optisch aktiver 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin-Derivate:</b>	
<b>    <i>Einführung eines Chiralitätszentrums im 2-Methoxybenzylamin-Stukturareal</i>.....</b>	<b>100</b>
2.8.1 Synthesestrategie .....	101
2.8.2 Stereoselektive Synthese des chiralen Schlüsselbausteins	
1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin ( <b>288</b> ) .....	103
2.8.2.1 Enzym-katalysierte kinetische Racematspaltung von ( <b>±</b> )- <b>288</b> .....	104
2.8.2.2 Bestimmung der Enantiomerenreinheit des 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamins ( <b>R</b> )- <b>288</b> mittels <sup>1</sup> H-NMR-Spektroskopie diastereomerer Mosher-Amide.....	110
2.8.2.3 Zur absoluten Konfiguration von 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin ( <b>288</b> ).....	113
2.8.2.4 Asymmetrische reduktive Aminierung von 2'-Methoxyacetophenon ( <b>287</b> ): <i>Hochdiastereoselektive Hydrierung der C=N-Doppelbindung</i> .....	114
2.8.2.5 Enantiomerenreinheit von ( <b>S</b> )- und ( <b>R</b> )- <b>288</b> aus der diastereoselektiven reduktiven Aminierung ermittelt durch <sup>1</sup> H- und <sup>19</sup> F-NMR-Spektroskopie.....	123
2.8.2.6 Zur absoluten Konfiguration des neu generierten Stereozentrums.....	125

2.8.2.7	Zum Mechanismus der diastereofacialen Hydrierung .....	126
2.8.3	Kupplung von 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin ( <b>288</b> ) mit dem Tricyclus <b>95</b> zu den enantiomerenreinen Chinazolindion-Derivaten ( <b>R</b> )- und ( <b>S</b> )- <b>298</b> .....	127
2.8.4	Enantiomerenreine <i>N</i> -1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin-Derivate <b>304</b> und <b>305</b> aus der Substanzklasse der 2,5-Dimethoxyphenylethylamine .....	128
2.8.4.1	Synthese der 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde ( <b>302</b> , <b>303</b> ).....	128
2.8.4.2	Kupplung der 4-halogenierten 2,5-Dimethoxyphenylacetaldehyde <b>302</b> und <b>303</b> mit dem chiralen Aminbaustein ( <b>R</b> )- resp. ( <b>S</b> )- <b>288</b> .....	130
<b>2.9</b>	<b><i>N</i>-Methylierung der sekundären Amine <b>169</b> und <b>231</b></b> .....	<b>131</b>
<b>2.10</b>	<b>Verlängerung der Ethylamin-Seitenkette im Chinazolindion <b>169</b> zum 3-[3-(2-Methoxybenzyl)aminopropyl]-2,4(1<i>H</i>,3<i>H</i>)chinazolindion (<b>312</b>)</b> .....	<b>132</b>
<b>3</b>	<b>Pharmakologischer Teil</b> .....	<b>135</b>
<b>3.1</b>	<b>Allgemeine Angaben und Definitionen der pharmakologischen Parameter</b> .....	<b>137</b>
<b>3.2</b>	<b>Funktionelle <i>in vitro</i>-Testmodelle</b> .....	<b>139</b>
3.2.1	5-HT <sub>2A</sub> -Rezeptor-Standardtestmodell: Isolierte Rattenschwanzarterie.....	139
3.2.1.1	5-HT <sub>2A</sub> -Agonismus-Experiment .....	139
3.2.1.2	5-HT <sub>2A</sub> -Antagonismus-Experiment .....	141
3.2.2	Weitere 5-HT <sub>2A</sub> -Rezeptor-Testmodelle .....	141
3.2.3	Testmodelle weiterer Neurotransmitter-Rezeptoren .....	142
<b>3.3</b>	<b>Pharmakologische Ergebnisse und Diskussion der Struktur-Wirkungsbeziehungen</b> .....	<b>143</b>
3.3.1	Pharmakologische Charakterisierung der Leitstrukturen <b>93</b> und <b>94</b> .....	143
3.3.2	3-(2-Aminoethyl)-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )chinazolindion-Derivate .....	144
3.3.2.1	Homologe der Leitstruktur <b>94</b> : <i>Kettenverlängerung zwischen Aminfunktion und aromatischem π-System</i> .....	144
3.3.2.2	Substitution des Phenylringes der Leitstruktur <b>94</b> durch aromatische, heteroaromatische und alicyclische Ringsysteme.....	146
3.3.2.3	Einführung diverser Substituenten im Benzylteil von <b>94</b> und systematische Variation des aromatischen Substitutionsmusters .....	147
3.3.2.4	<i>N</i> -2-Methoxybenzyl-3-(2-aminoethyl)-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )chinazolindion ( <b>169</b> ): 5-HT <sub>2A</sub> -Partialagonist mit optimiertem Wirkprofil .....	151
3.3.2.5	Untersuchungen zur Rezeptorselektivität von <b>169</b> .....	154
3.3.2.6	3-[3-(2-Methoxybenzyl)aminopropyl]-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )chinazolindion ( <b>312</b> ) .....	155
3.3.3	Die <i>N</i> -2-Methoxybenzyl-Partialstruktur als neues Struktur-Wirkungskonzept für 5-HT <sub>2A</sub> -Rezeptor-Partialagonisten .....	156

3.3.4	<i>N</i> -Benzyl-2-(1 <i>H</i> -indol-3-yl)ethylamin-Derivate .....	157
3.3.5	<i>N</i> -Benzyl-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate .....	159
3.3.6	<i>N</i> -Benzyl-1-(2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2- <i>b</i> :4,5- <i>b'</i> ]difuran-4-yl)-2-aminoalkane: Rigidisierte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Analoga .....	162
3.3.7	Rezeptorselektivitäten der hochpotenten 5-HT <sub>2A</sub> -Partialagonisten <b>231</b> und <b>271</b> .....	164
3.3.8	<i>N</i> -2-Hydroxybenzyl-1-(benzo[1,2- <i>b</i> :4,5- <i>b'</i> ]difuran-4-yl)-2-aminoethan-Derivat <b>283</b> ....	166
3.3.9	Optisch aktive 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin-Derivate .....	167
3.3.10	<i>N</i> -methylierte, tertiäre Amin-Derivate <b>306</b> und <b>307</b> .....	169
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>171</b>
<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil</b> .....	<b>183</b>
<b>5.1</b>	<b>Allgemeine Angaben</b> .....	<b>185</b>
<b>5.2</b>	<b>3-(2-Aminoethyl)-2,4(1<i>H</i>,3<i>H</i>)chinazolindion-Derivate</b> .....	<b>188</b>
5.2.1	Synthese des Tricyclus 2,3-Dihydro-5-oxo-5 <i>H</i> -oxazolo[2,3- <i>b</i> ]chinazolin ( <b>95</b> ) .....	188
5.2.2	Synthese von 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )chinazolindion ( <b>93</b> ).....	190
5.2.3	3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )chinazolindion ( <b>94</b> ) und Homologe <b>110 – 117</b> .....	192
5.2.4	Substituierte 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )chinazolindione <b>154 – 177</b> .....	199
5.2.5	3-[2-(Heteroarylmethyl)aminoethyl]-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )chinazolindione <b>178 – 184</b> .....	216
5.2.6	<i>N</i> -substituierte 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )chinazolindione <b>185 – 189</b> mit verschiedenen aromatischen und alicyclischen Partialstrukturen .....	220
5.2.7	Chirale Chinazolindion-Derivate <b>192, 193, 196</b> und <b>197</b> .....	224
5.2.8	3-[3-(2-Methoxybenzyl)aminopropyl]-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )chinazolindion ( <b>312</b> ) .....	227
<b>5.3</b>	<b>2-(1<i>H</i>-Indol-3-yl)ethylamin-Derivate</b> .....	<b>228</b>
5.3.1	<i>N</i> -benzylierte Tryptamine <b>199 – 203</b> .....	228
5.3.2	<i>N</i> -benzylierte 5-Methoxytryptamine <b>204 – 207</b> .....	233
<b>5.4</b>	<b>1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate</b> .....	<b>237</b>
5.4.1	Nitroalkene <b>209</b> und <b>210</b> <i>via Knoevenagel</i> -Kondensation ( <i>Henry</i> -Reaktion).....	237
5.4.2	Reduktion der Nitroalkene <b>209</b> und <b>210</b> zu den primären Aminen <b>211</b> und <b>34</b> .....	238
5.4.3	4-Halogenierte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane <b>41, 35</b> und <b>36</b> .....	240
5.4.4	Einführen der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe in <b>211</b> .....	243
5.4.5	Bromierung des <i>N</i> -Tfac-geschützten Amins <b>212</b> .....	244
5.4.6	Iodierung des <i>N</i> -Tfac-geschützten Amins <b>212</b> .....	245
5.4.7	Trifluormethylierung des <i>N</i> -Tfac-geschützten Amins <b>214</b> .....	246
5.4.8	Abspalten der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe .....	246



5.4.9	1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethane <b>211</b> und <b>41</b> über die Sequenz Hydroborierung / <i>Suzuki</i> -Kupplung.....	248
5.4.9.1	Benzylvinylcarbammat ( <b>217</b> ) <i>via Curtius</i> -Abbau .....	248
5.4.9.2	Synthese der Arylhalogenide <b>220</b> und <b>222</b> .....	249
5.4.9.3	Einstufen-Synthesesequenz: Hydroborierung/ <i>Suzuki</i> -Kupplung.....	251
5.4.9.4	Abspalten der Benzyloxycarbonyl(Cbz)-Schutzgruppe .....	252
5.4.10	<i>N</i> -Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan-Derivate .....	253
5.4.11	<i>N</i> -Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan-Derivate .....	261
<b>5.5</b>	<b>1-(Tetrahydrobenzo[1,2-<i>b</i>:4,5-<i>b'</i>]difuranyl)-2-aminoalkan-Derivate .....</b>	<b>265</b>
5.5.1	Synthese des Tricyclus 2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2- <i>b</i> :4,5- <i>b'</i> ]difuran ( <b>255</b> ) .....	265
5.5.2	Formylierung des Tricyclus <b>256</b> .....	267
5.5.3	Nitroalkene <b>257</b> , <b>258</b> und <b>259</b> <i>via Knoevenagel</i> -Kondensation ( <i>Henry</i> -Reaktion).....	268
5.5.4	Reduktion der Nitroalkene <b>257</b> – <b>259</b> zu den primären Aminen <b>260</b> – <b>262</b> .....	269
5.5.5	Einführen der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe in <b>260</b> , <b>261</b> und <b>262</b> .....	272
5.5.6	Bromierung der <i>N</i> -Tfac-geschützten Amine <b>263</b> , <b>264</b> und <b>265</b> .....	275
5.5.7	Abspalten der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe .....	278
5.5.8	<i>N</i> -Benzyl-1-(tetrahydrobenzodifuranyl)-2-aminoalkan-Derivate <b>270</b> – <b>275</b> .....	280
<b>5.6</b>	<b>1-(Benzo[1,2-<i>b</i>:4,5-<i>b'</i>]difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate .....</b>	<b>286</b>
5.6.1	Aromatisierung der Tfac-geschützten Amine <b>266</b> und <b>267</b> .....	286
5.6.2	Abspalten der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe .....	288
5.6.3	<i>N</i> -Benzyl-1-(benzo[1,2- <i>b</i> :4,5- <i>b'</i> ]difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate <b>283</b> – <b>286</b> .....	289
<b>5.7</b>	<b>Optisch aktive 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin-Derivate .....</b>	<b>293</b>
5.7.1	Enzym-katalysierte kinetische Racematspaltung zur Herstellung des enantio- merenreinen Schlüsselbausteins 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin ( <b>288</b> ) .....	293
5.7.2	Diastereoselektive reduktive Aminierung von 2'-Methoxyacetophenon zum enantiomerenreinen ( <i>S</i> )- <i>resp.</i> ( <i>R</i> )-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin ( <b>288</b> ) .....	296
5.7.2.1	Synthese der Imine ( <b>S</b> )- und ( <b>R</b> )- <b>294</b> : Einführung des chiralen Auxiliars .....	296
5.7.2.2	Diastereoselektive Reduktion der C=N-Doppelbindung.....	297
5.7.2.3	Regioselektive <i>N</i> -Debenzylierung der Bisbenzylamine <b>295</b> zu den enantio- merenreinen 1-(2-Methoxyphenyl)ethylaminen ( <b>R</b> )- und ( <b>S</b> )- <b>288</b> .....	298
5.7.3	Synthese der <i>Mosher</i> -Amide <b>293</b> zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit.....	299
5.7.4	Kupplung des chiralen Schlüsselbausteins <b>288</b> mit dem Tricyclus <b>95</b> zu den.....	299
	enantiomerenreinen Chinazolindion-Derivaten ( <b>R</b> )- und ( <b>S</b> )- <b>298</b> .....	299
5.7.5	Synthese der optisch aktiven 2,5-Dimethoxyphenylethylamine <b>304</b> und <b>305</b> .....	301
5.7.5.1	4-Halogenierte 2,5-Dimethoxyphenylethylamine <b>300</b> und <b>301</b> .....	301

---

5.7.5.2	DIBAH-Reduktion der Carbonsäureester <b>300</b> und <b>301</b> zu den Aldehyden <b>302</b> und <b>303</b> .....	302
5.7.5.3	Kupplung der Aldehyde <b>302</b> und <b>303</b> mit ( <i>R</i> )- und ( <i>S</i> )- <b>288</b> .....	304
<b>5.8</b>	<b>N-Methylierung der sekundären Amine 169 und 231</b> .....	<b>306</b>
5.8.1	3-{2-[(2-Methoxybenzyl)methylamino]ethyl}-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> )chinazolindion ( <b>306</b> ) .....	306
5.8.2	[2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)methylamin ( <b>307</b> ) .....	307
<b>5.9</b>	<b>Pharmakologische Testung</b> .....	<b>308</b>
5.9.1	Versuchstiere .....	308
5.9.2	Funktionelles <i>in vitro</i> -5-HT <sub>2A</sub> -Rezeptor-Testmodell (Rattenschwanzarterie) .....	308
5.9.2.1	Standardexperimente .....	308
5.9.2.2	Agonistenexperimente .....	309
5.9.5	Apparative Ausstattung und Dosiertechnik .....	309
<b>6</b>	<b>Literatur</b> .....	<b>311</b>

## Anhang

## Liste der verwendeten Abkürzungen

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

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

---

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