

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Angaben

- Alle Reaktionen mit absoluten Lösemitteln wurden unter Stickstoff respektive Argon in ofengetrockneten Kolben (150 °C über mehrere Tage) ausgeführt. Die hierzu benötigten Solventien wurden nach Standardverfahren absolutiert und gereinigt.^[412]
- Die für die metallorganischen Reaktionen eingesetzten Lösemittel wurden stets frisch absolutiert und destilliert.
- Zweiphasenextraktionen erfolgten im Scheidetrichter passender Größe.
- Angaben zu Lösungen von Feststoffen erfolgen in Massenprozent (% *m/m*), die zu Mischungen von Flüssigkeiten in Volumenprozent (% *V/V*).
- Die Vakuumtrocknung von Substanzen erfolgte bei ca. 0.01 – 0.5 Torr und der jeweils angegebenen Temperatur.
- Alle für die Synthesen verwendeten Chemikalien und Reagenzien wurden von den Firmen Aldrich, Acros, Fluka, Merck, Lancaster, ICN oder Sigma bezogen.
- Der Summenformel einer synthetisierten Verbindung folgt in Klammern die relative Molekülmasse (M_r) in $\text{g} \cdot \text{mol}^{-1}$.

Schmelzpunkte

Alle angegebenen Schmelzpunkte wurden mit dem digitalen Schmelzpunktgerät IA 9000 der Fa. Elektrothermal, England, ermittelt. Die Zersetzung einer Substanz wird mit (Zers.) angegeben.

Elementaranalysen

Elementaranalysen (CHN) wurden mit den Elementaranalysatoren 240-B, 240-C oder Vario-EL der Fa. Perkin-Elmer, Rodgau-Jügesheim, Deutschland, durchgeführt.

NMR-Spektroskopie

Die ^1H -NMR- (400 MHz) und ^{13}C -NMR-Spektren (100 MHz) wurden mit einem Advance DPX 400 Spektrometer der Fa. Bruker, Rheinstetten, Deutschland, bei Raumtemperatur aufgenommen. Die Auflistung der Daten aus den Spektren erfolgt tabellarisch: (1) Chemische Verschiebung (δ) – gegenüber dem internen Standard Tetramethylsilan – in ppm mit Angabe der Signalmultiplizität, (2) Kopplungskonstante (nJ) in Hertz (Hz) (n – Anzahl der chemischen Bindungen, über die die Kopplung erfolgt), (3) Zuordnung der Protonen (H^m) resp. Kohlenstoffatome (C^m), wobei m den Ziffern

der Numerierung der Strukturformeln zu entnehmen ist. Eine Angabe der Signalmultiplizität in Anführungszeichen (e.g. „t“) zeigt eine Ähnlichkeit mit dem betreffenden Aufspaltungsmuster an, ohne daß jedoch diese Multiplizität vorliegt. Mit Stern markierte Multiplizitäten (e.g. s*) weisen auf mit D₂O austauschbare Protonen hin. Die Zusatzbemerkung „br“ (e.g. t, br) zeigt an, daß hier ein verbreitertes Signal vorliegt. Die Zuordnung der Signale zu den entsprechenden H- und C-Atomen erfolgte, wenn nicht anders vermerkt, unter Zuhilfenahme (1) der ¹H,¹H-COSY- und ¹³C,¹H-HETCOR-NMR-Technik, (2) der NMR-Spektrensimulationsprogramme „ACD/HNMR Spectrum Generator“ und „ACD/CNMR Spectrum Generator“ der Fa. Advanced Chemistry Development, Toronto, Kanada und (3) der Inkrementsysteme für chemische Verschiebungen von ¹H- und ¹³C-Kernen.^[413] Die Numerierung der Atome erfolgte willkürlich und unabhängig von der systematischen Nomenklatur. Negative Vorzeichen der Kopplungskonstanten wurden nicht berücksichtigt. Die Multiplizitäten werden wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, quint = Quintett, sext = Sextett, sept = Septett, m = Multipllett.

Massenspektrometrie

Die Aufnahme der EI-Massenspektren erfolgte mit einem MAT CH7A- (70 eV, 170 °C), der HR-EI-Massenspektren mit einem MAT 711- (80 eV, 150 °C) und der FAB-Massenspektren mit einem MAT CH5DF-Massenspektrometer (80 eV, Xe) der Fa. Finnigan, Bremen, Deutschland. Für die EI-Massenspektren ist jeweils die Verdampfungstemperatur angegeben. Für die FAB-Massenspektren erfolgt jeweils die Angabe des Lösemittels gefolgt von der Matrix. Allgemein erfolgt für alle Massenspektren die Angabe der Massenzahl (*m/z*) und der zugehörigen relativen Intensität (%).

IR-Spektroskopie

IR-Spektren wurden mit den Spektralphotometern 1420 Ratio-Recording und 297 der Fa. Perkin-Elmer, Rodgau-Jügesheim, Deutschland, als KBr-Preßling aufgenommen. Die Wellenzahl ($\bar{\nu}$) ist in der Einheit cm⁻¹ angegeben. Die Intensitäten sind wie folgt abgekürzt: s = starke, m = mittelstarke und w = schwache Bande.

Dünnschichtchromatographie

Zur analytischen Dünnschichtchromatographie (DC) wurden Kieselgel 60 F₂₅₄-Folien (Schichtdicke 0.2 mm) der Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland, verwendet.

Präparative chromatographische Trennungen

Für die präparative Säulenchromatographie (SC) wurde Kieselgel 60 (Korngröße: 63 – 200 µm) und für die präparative Flashchromatographie (FC) nach STILL^[414] Kieselgel 60 (Korngröße: 40 – 63 µm) der Fa. Merck verwendet. Wenn nicht anders vermerkt, wurden für die präparative Flashchromato-

graphie 30 cm lange Glassäulen genutzt. Präparative, zentrifugal beschleunigte, radiale Chromatographie (Rotationsschichtchromatographie – RSC) wurde mit einem CHROMATOTRON® 7924T der Fa. Harrison Research, Palo Alto, USA, mit Glasplatten, die mit gipshaltigem Kieselgel 60 PF₂₅₄ der Fa. Merck beschichtet waren, durchgeführt. Die Schichtdicke betrug in Abhängigkeit der zu trennenden Substanzmengen 1, 2 oder 4 mm. Ammoniakalische Zusätze für Chromatographielaufmittel [e.g. MeOH (NH₃)] wurden durch Einleiten von NH₃ (15 min) über eine Fritte in das betreffende Lösemittel hergestellt und vor Gebrauch über Nacht bei RT äquilibriert. Die Bestimmung der R_F-Werte erfolgte grundsätzlich mit frisch eingestellten Laufmitteln. Basische Verbindungen wurden generell in ihrer freien, elektrisch neutralen Form aufgetragen und chromatographiert. Aus ökologisch-ökonomischen Gründen wurde ein großer Teil der für die präparative Chromatographie verwendeten Laufmittelgemische wiederaufbereitet, so daß in einigen Fällen die Angabe der Zusammensetzung nur einen Richtwert darstellt.

Gaschromatographie

Die GC-Analytik erfolgte über eine Kapillarsäule HP-Basic Wax (30 m x 0.32 mm x 0.25 µm, Säulenfüllmaterial: basenmodifiziertes Polyethylenglycol) der Fa. Hewlett Packard, Böblingen, Deutschland. Die folgenden Standard Einstellungen wurden verwendet: Flow: 1 mL/min N₂, Split: 100, Injektortemperatur: 250 °C, Detektortemperatur 300 °C.

Optische Drehung

Die optische Drehung wurde in einer temperierbaren Glasküvette (l = 10 cm; V = 1 mL) mit einem Polarimeter 241 MC der Fa. Perkin-Elmer, Rodgau-Jügesheim, Deutschland, bestimmt.

Röntgenstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturen der Bisbenzylamine (**1S,1'R**)-295 und (**1R,1'S**)-295 wurden aufgenommen mit einem STOE-IPDS-Diffraktometer der Fa. Stoe & Cie GmbH, Darmstadt, Deutschland. Beide Enantiomere wurden in Form ihrer Hydrochlorid-Salze vermessen. Detaillierte Angaben zu den Röntgenstrukturen sowie über die Versuchsparameter finden sich in der *CAMBRIDGE STRUCTURAL DATABASE* (CSD, deposition numbers **CCDC 205117** & **205118**).

5.2 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion-Derivate

5.2.1 Synthese des Tricyclus 2,3-Dihydro-5-oxo-5*H*-oxazolo[2,3-*b*]chinazolin (95)

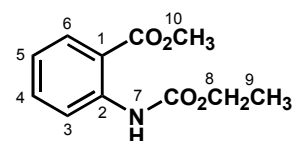
2-Ethoxycarbonylaminobenzoessäureethylester (98)

44.6 g (200 mmol) Chlorameisensäureethylester werden unter Rühren und Kühlen im Eisbad zu 30.3 g (200 mmol) Anthranilsäuremethylester getropft. Die Mischung wird anschließend 15 h auf 120 °C erhitzt und abschließend im Vakuum (15 Torr) destilliert. Das erhaltene Destillat wird aus 150 mL MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 38.4 g (172 mmol) farblose Kristalle (86 % d. Th.)

Fp: 61 – 63 °C (MeOH)

Sdp: 173 – 174 °C (15 Torr)



C₁₁H₁₃NO₄ (*M_r* = 223.23)

¹H-NMR 300 MHz
[D₆]-DMSO

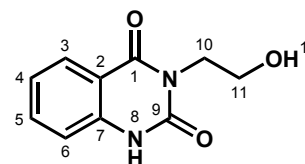
δ [ppm]	10.3 (s*, br)	8.20 (d)	7.95 (dd)	7.69 (dt)	7.14 (t)	4.23 (q)	3.92 (s)	1.32 (t)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 8.37	³ J = 7.94 ⁴ J = 1.23	³ J = 7.86 ⁴ J = 1.13	³ J = 7.78	³ J = 7.21	–	³ J = 7.19
H^m	H ⁷ (1H, NH)	H ⁶ (1H)	H ³ (1H)	H ⁴ , (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁸ (2H)	H ¹⁰ (3H)	H ⁹ (3H)

3-(2-Hydroxyethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (97)

23.7 g (100 mmol) 2-Ethoxycarbonylaminobenzoessäureethylester (**98**) und 15.3 g (250 mmol) 2-Aminoethanol werden 1 h auf 160 °C erhitzt. Die resultierende Paste wird mit 100 mL CHCl₃ versetzt, auf 0 °C gekühlt (Eisbad) und 30 min intensiv gerührt. Nach Filtrieren und Trocknen erhält man ohne weitere Umkristallisation die Titelverbindung **97**. Für analytische Zwecke wird eine kleine Stoffmenge aus CHCl₃ umkristallisiert.

Ausbeute: 18.7 g (91 mmol) farblose Kristalle (91 % d. Th.)

Fp: 253 °C (CHCl₃)



C₁₀H₁₀N₂O₃ (*M_r* = 206.20)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.4 (s*, br)	7.93 (dd)	7.65 (dt)	7.16-7.25 (m)	4.81 (t)	4.60 (s*, br)	3.58 (t)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.85 ⁴ J = 1.25	³ J = 7.75 ⁴ J = 1.25	–	³ J = 6.50	–	³ J = 6.30
H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁴ , H ⁶ (2H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹² (1H, OH)	H ¹¹ (2H)

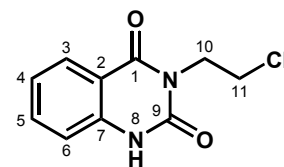
3-(2-Chlorethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (96)

30.9 g (150 mmol) des Alkohols **97** und 180 g (1.5 mol) Thionylchlorid werden 1 h unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wird am Rotationsverdampfer entfernt und der feste Rückstand aus ca. 1.5 L MeOH umkristallisiert. Nach Einengen der Mutterlauge auf ¼ des Volumens wird aus dem Filtrat eine weitere saubere Fraktion isoliert.

Ausbeute: 33.1 g (147 mmol) farblose Kristalle (98 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH = 95 + 5 (*R_F* = 0.45)

Fp: 197 °C (MeOH)



C₁₀H₉ClN₂O₂ (*M_r* = 224.65)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.5 (s*, br)	8.00 (d)	7.69 (t)	7.18-7.33 (m)	4.26 (t)	3.83 (t)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.50	³ J = 7.35	–	³ J = 6.70	³ J = 6.70
H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁴ , H ⁶ (2H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	161.1	152.5	138.9	135.4	129.8	125.3	122.8	118.5	46.2	42.3
C^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ⁵	C ³	C ⁴	C ⁶	C ²	C ¹⁰	C ¹¹

EI-MS 70 eV
110 °C

<i>m/z</i>	224 [M ⁺]	189	188	163	162	146	119	92	91	90	64	63
rel. Int. [%]	30	40	12	14	69	100	60	22	9	22	13	11

2,3-Dihydro-5-oxo-5*H*-oxazolo[2,3-*b*]chinazolin (95)

22.5 g (100 mmol) **97** und 27.6 g (200 mmol) K₂CO₃ werden in 250 mL Aceton 3 h unter Rückfluß erhitzt. Überschüssiges K₂CO₃ und während der Reaktion gebildetes KCl werden abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer bis zur Trockne eingengt. Der erhaltene farblose Feststoff wird in CH₂Cl₂ aufgenommen, an 570 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH = 99 + 1 → 98 + 2) und anschließend aus 120 mL EtOH kristallisiert.

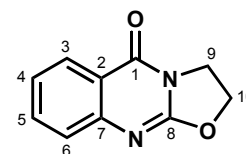
Ausbeute: 17.5 g (93 mmol) farblose Kristalle (93 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH = 97 + 3 (*R_F* = 0.30)

Fp: 165 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	63.76	4.20	14.72
ber.	63.85	4.29	14.89



C₁₀H₈N₂O₂ (*M_r* = 188.19)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	8.18 (dd)	7.67 (dt)	7.53 (d)	7.34 (dt)	4.77 (t)	4.38 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.93 ⁴ J = 1.45	³ J = 7.67 ⁴ J = 1.48	³ J = 7.94	³ J = 7.53 ⁴ J = 0.94	³ J = 8.20	³ J = 8.20
H^m	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁶ (1H)	H ⁴ (1H)	H ¹⁰ (2H)	H ⁹ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	160.9	155.5	149.0	135.3	126.7	126.3	124.8	118.5	65.8	42.3
C^m	C ¹	C ⁸	C ⁷	C ⁵	C ³	C ⁴	C ⁶	C ²	C ¹⁰	C ⁹

EI-MS 70 eV
100 °C

<i>m/z</i>	188 [M ⁺]	146	130	118	90	76	64	63
rel. Int. [%]	99	100	9	8	31	9	8	8

5.2.2 Synthese von 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (93)

3-(2-Phthalimidoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (109)

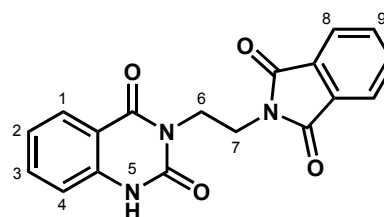
Phthalimid-Kalium (19.45 g, 105 mmol) wird in 250 mL abs. DMF suspendiert, auf 100 °C erhitzt und mit 22.47 g (100 mmol) 3-(2-Chlorethyl)-2,4(1*H*,3*H*)-chinazolindion (**96**) versetzt. Nach 1.5 h wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand mit 500 mL Eiswasser versetzt und mit CHCl₃ (4 × 50 mL) extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Entfernen des Lösemittels wird der isolierte Feststoff aus ca. 800 mL DMF/H₂O (2:1, V/V) umkristallisiert.

Ausbeute: 31.21 g (93 mmol) farblose Kristalle (93 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ (*R_F* = 0.50)

Fp: 259 – 261 °C

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.	64.21	3.92	12.56	
ber.	64.47	3.91	12.53	



C₁₈H₁₃N₃O₄ (*M_r* = 335.32)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	11.5 (s*, br)	6.80 – 8.20 (m)	4.22 (s, br)	3.95 (s, br)
[D ₆]-DMSO	H^m	H ⁵ (1H, NH)	H ¹⁻⁴ , H ⁸ , H ⁹ (8H)	H ⁶ (2H)	H ⁷ (2H)

EI-MS 70 eV	<i>m/z</i>	335 [M ⁺]	188	173	162	146	119	90
175 °C	rel. Int. [%]	21	15	88	100	79	33	13

3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (93)

Methode 1

Eine Suspension aus 3.35 g (10 mmol) 3-(2-Phthalimidoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**109**) und 2.51 g (2.43 mL, 50 mmol) Hydrazin-Hydrat (N₂H₄·H₂O) in 400 mL EtOH werden unter Rückfluß bis zur quantitativen Umsetzung erhitzt (DC-Kontrolle: 7 Tage). EtOH wird am Rotationsverdampfer entfernt, der verbleibende Rückstand 1.5 h in 100 mL HCl (*c* = 6 mol · L⁻¹) unter Rückfluß erhitzt und 12 h bei 4 °C aufbewahrt. Der farblose Phthalsäure-Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat bis zur Trockne eingengt, mit einer Lösung aus 100 mL EtOH/5 mL HCl (*c* = 6 mol · L⁻¹) unter Rückfluß erhitzt (1 h), heiß filtriert und 12 h bei 4 °C kristallisiert (Hydrochlorid). Nach Filtrieren und Einengen wird aus der Mutterlauge eine analysenreine Nachfällung isoliert.

Ausbeute: 2.27 g (9.4 mmol) farblose Kristalle (94 % d. Th.)

C₁₀H₁₁N₃O₂·HCl (*M_r* = 241.68)

Fp: 261 °C (Zers.)

Bemerkung:

Die Substanz lässt sich als Hydrochlorid-Salz (**93**·HCl) bei der Extraktion gegen wässrige alkalische Lösung nur sehr schlecht als freie Base in ein organisches Lösemittel überführen. Beim Extrahieren mit Essigsäureethylester gegen ges. Na₂CO₃-Lsg. werden nach mehreren Schüttelvorgängen (35 – 40) nur 42 % der freien Base isoliert. Versuche mit anderen Lösemitteln (e.g. CH₂Cl₂, CHCl₃, Et₂O) bringen keine Verbesserung.

Methode 2

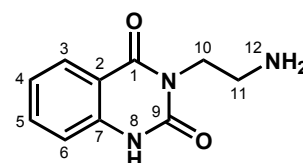
9.41 g (50 mmol) des Tricyclus **95** werden in ca. 250 mL flüssigen Ammoniak (NH₃) eingetragen und bei Raumtemperatur im Autoklaven 2 Tage bei 35 – 40 bar gerührt. Nach Abdampfen des überschüssigen NH₃ wird der Rückstand in MeOH aufgeköcht und heiß filtriert. Das Filtrat hinterlässt nach dem Eindampfen einen farblosen, dc-reinen Feststoff, der aus EtOH umkristallisiert wird.

Ausbeute: 2.27 g (32.5 mmol) farblose Kristalle (65 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 (*R_F* = 0.25)

Fp: 197 °C

[%]	C	H	N
gef.	58.21	5.41	20.35
ber.	58.53	5.40	20.48



C₁₀H₁₁N₃O₂ (*M_r* = 205.22)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	11.7 (s*)	8.22 (s*, br)	7.94 (d)	7.68 (dt)	7.33 (d)	7.22 (t)	4.19 (t)	2.73 („q“)
ⁿ J [Hz]		–	–	³ J = 7.10	³ J = 7.67 ⁴ J = 1.36	³ J = 8.13	³ J = 7.53	³ J = 5.94	³ J = 6.70
H^m		H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (3H, NH ₃ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁶ (1H)	H ⁴ (2H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.5	150.4	139.6	134.9	127.2	122.4	115.1	114.0	37.8	37.2
C^m		C ¹	C ⁹	C ⁷	C ⁵	C ³	C ⁴	C ⁶	C ²	C ¹⁰	C ¹¹

EI-MS 70 eV

120 °C

<i>m/z</i>	205 [M ⁺]	176	163	146	119	92	43
rel. Int. [%]	1	13	17	24	51	12	100

FAB⁺-MS

Xe, CH₃OH/*m*-NBA

<i>m/z</i>	206 [M+H] ⁺	189	146	124	120
rel. Int. [%]	100	40	10	6	7

5.2.3 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1H,3H)chinazolindion (94) und Homologe 110 – 117

Die für die Synthesen benötigten ω -Phenylalkylamine werden in handelsüblicher Qualität eingesetzt. Nur in Fällen, in denen eine Reinheitsüberprüfung mittels DC starke Verunreinigungen zeigte, erfolgte eine destillative Aufreinigung.

3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1H,3H)chinazolindion (94)

Methode 3 (Nucleophile Ringöffnung)

189 mg (1.0 mmol) des Tricyclus **95** und 429 mg (4.0 mmol) Benzylamin werden ohne Lösemittel unter Inertgas (N₂) erhitzt, so daß eine klare Lösung resultiert (ca. 100 °C). Anschließend wird bei 120 – 140 °C gerührt bis ein quantitativer Reaktionsumsatz erreicht ist (DC-Kontrolle, ca. 3 – 4 h). Überschüssiges Benzylamin wird im Hochvakuum (10⁻² Torr) abdestilliert (oder bei offenem Reaktionskolben verdampft), der isolierte schwach gelbe, viskose Rückstand mit wenig EtOH versetzt und intensiv gerührt. Es fällt ein farbloser Niederschlag aus. Um eine quantitative Fällung zu erreichen, wird der Reaktionsansatz 24 h auf –18 °C gekühlt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit kaltem EtOH gewaschen (3 × 3 mL) und aus abs. EtOH umkristallisiert.

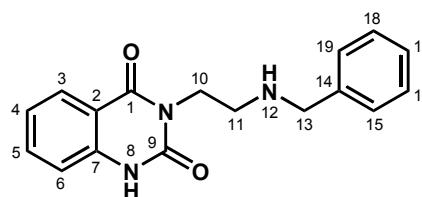
Ausbeute: 234 mg (0.75 mmol) farblose Kristalle (75 % d. Th.)

DC: EE (NH₃) (*R_F* = 0.35)

Fp: 158 – 159 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	69.18	5.87	14.34
ber.	69.14	5.80	14.23



C₁₇H₁₇N₃O₂ (*M_r* = 295.34)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.5 (s*, br)	7.91 (dd)	7.67 (dt)	7.10 – 7.32 (m)	4.05 (t)	3.72 (s)	2.73 (t)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.55 ⁴ J = 1.30	³ J = 7.40 ⁴ J = 1.30	–	³ J = 6.70	–	³ J = 6.70
H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁴ , H ⁶ (2H), H ¹⁵ – H ¹⁹ (5H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	162.6	150.5	141.4	139.5	135.1	127.3	128.4	128.0
C^m	C ¹	C ⁹	C ¹⁴	C ⁷	C ⁵	C ³	C ^{16/18}	C ^{15/19}

δ [ppm]	127.2	122.4	115.1	113.4	53.9	45.0	39.6
C^m	C ¹⁷	C ⁴	C ⁶	C ²	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

EI-MS 70 eV
130 °C

<i>m/z</i>	295 [M ⁺]	204	146	133	120	106	91
rel. Int. [%]	1	7	13	21	31	29	100

FAB⁺-MS
Xe, CH₃OH, Glyc.

<i>m/z</i>	296 [M+H] ⁺	294 [M-H] ⁺	189	146	91
rel. Int. [%]	89	3	50	21	100

3-[2-(2-Phenylethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (110)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 189 mg (1.0 mmol) des Tricyclus **95** und 485 mg (4.0 mmol) 2-Phenylethylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.25 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5\text{-}6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

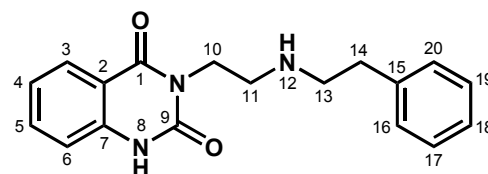
Ausbeute: 259 mg (0.75 mmol) farblose Kristalle (75 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 ($R_F = 0.6$)

Fp: 163 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	62.22	5.81	11.96
ber.	62.52	5.83	12.15



C₁₈H₁₉N₃O₂·HCl ($M_r = 345.83$)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.5 (s*)	8.82 (s*, br)	7.96 (d)	7.69 (t)	7.43 (t)	7.22 – 7.27 (m)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.70	³ J = 7.46	³ J = 7.31	–
H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ^{17/19} (2H)	H ⁴ , H ⁶ , H ^{16/20} , H ¹⁸ (5H)

δ [ppm]	4.23 (t, br)	3.26 (s, br)	3.20 (m, br)	2.94 (t)
ⁿ J [Hz]	n.b.	–	–	³ J = 8.02
H^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹¹ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹⁴ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	162.5	150.5	139.5	137.0	135.0	128.53, 128.51	127.3	126.7	122.5	115.1	114.0
C^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ¹⁵	C ⁵	C ^{16/20} , C ^{17/19}	C ³	C ¹⁸	C ⁴	C ⁶	C ²

δ [ppm]	47.7	45.0	36.6	31.4
C^m	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰	C ¹⁴

FAB⁺-MS

Xe, CH₂Cl₂/*m*-NBA

<i>m/z</i>	310 [M+H] ⁺	308 [M-H] ⁺	189	146	119	105	56
rel. Int. [%]	92	11	100	53	7	75	16

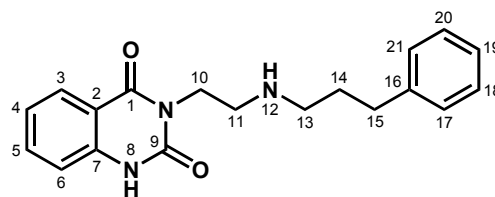
3-[2-(3-Phenylpropyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (111)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.57 g (3.0 mmol) des Tricyclus **95** und 0.54 g (4.0 mmol) 3-Phenylpropylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird das isolierte gelbe Öl mit 25 mL MeOH versetzt, wobei ein farbloser Feststoff (Disubstitutionsprodukt **111a**) ausfällt. Nach Filtrieren und Einengen der Mutterlauge am Rotationsverdampfer wird das resultierende gelbe Öl in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an Kieselgel flashchroma-

tographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ + MeOH + AcOH = 80 + 18 + 2) . Das isolierte Öl wird in abs. MeOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus abs. MeOH wird ein farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute: 0.65 g (1.8 mmol) (75 % d. Th.)
DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 ($R_F = 0.6$)
Fp: 204 – 205 °C

	[%]	C	H	N
gef.	63.12	63.12	6.07	11.58
ber.	63.42	63.42	6.16	11.68



C₁₉H₂₁N₃O₂·HCl ($M_r = 359.86$)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	11.7 (s*)	9.18 (s*, br)	7.94 (d)	7.67 (t)	7.20 – 7.31 (m)	4.23 (t, br)
[D ₆]-DMSO	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.74	³ J = 7.50	–	n.b.
	H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁴ , H ⁶ , H ¹⁷⁻²¹ (7H)	H ¹⁰ (2H)

δ [ppm]	3.26 (s, br)	2.96 (s, br)	2.65 (t)	1.95 (q, br)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.47	³ J = 7.04
H^m	H ¹¹ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹⁵ (2H)	H ¹⁴ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz	δ [ppm]	162.4	150.3	140.6	139.5	134.9	128.3, 128.1	127.2	125.9	122.3	115.1
[D ₆]-DMSO	C^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ¹⁶	C ⁵	C ^{17/21} , C ^{18/20}	C ³	C ¹⁹	C ⁴	C ⁶

δ [ppm]	113.9	46.2	44.7	36.4	31.9	27.0
C^m	C ²	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰	C ¹⁵	C ¹⁴

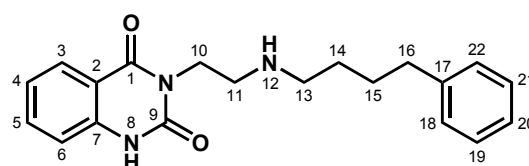
FAB⁺-MS	<i>m/z</i>	324 [M+H] ⁺	189	146	91
Xe, CH ₂ Cl ₂ / <i>m</i> -NBA	rel. Int. [%]	15	100	52	36

3-[2-(4-Phenylbutyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (112)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 189 mg (1.0 mmol) des Tricyclus **95** und 0.75 g (5.0 mmol) 4-Phenylbutylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4.5 h wird das isolierte gelbe Öl in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂/MeOH/AcOH = 80/18/2, $R_F = 0.50$) . Das isolierte Öl wird in MeOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5-6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus abs. MeOH wird ein farbloser Feststoff isoliert.

Ausbeute: 0.34 g (0.91 mmol) (91 % d. Th.)
Fp: 196 – 197 °C (Zers.)

	[%]	C	H	N
gef.	64.13	64.13	6.43	11.05
ber.	64.25	64.25	6.47	11.24



C₂₀H₂₃N₃O₂·HCl ($M_r = 373.89$)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	11.7 (s*)	9.03 (s*, br)	7.94 (d)	7.68 (t)	7.16 – 7.31 (m)	4.22 (t, br)
	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.80	³ J = 7.66	–	³ J = 5.51
	H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁴ , H ⁶ , H ^{18–22} (7H)	H ¹⁰ (2H)

δ [ppm]	3.18 (t, br)	2.96 (s, br)	2.59 (t, br)	1.62 (m, br)
ⁿ J [Hz]	n.b.	–	³ J = 6.83	–
H ^m	H ¹¹ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹⁶ (2H)	H ¹⁴ , H ¹⁵ (4H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.4	150.3	141.5	139.5	134.9	128.2, 128.1	127.2	125.7	122.4	115.1
	C ^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ¹⁷	C ⁵	C ^{18/22} , C ^{19/21}	C ³	C ²⁰	C ⁴	C ⁶

δ [ppm]	114.0	46.5	44.8	36.4	34.4	27.8	25.0
C ^m	C ²	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰	C ¹⁶	C ¹⁴	C ¹⁵

FAB ⁺ -MS Xe, CH ₂ Cl ₂ /m-NBA	m/z	338 [M+H] ⁺	189	150	146	91
	rel. Int. [%]	35	22	100	11	81

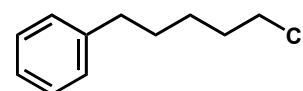
3-[2-(5-Phenylpentyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (113)

Vorstufe: 5-Chlorpentylbenzen (119)

5-Phenylpentan-1-ol (5.0 g, 30.4 mmol), Thionylchlorid (71.4 g, 600 mmol) und eine katalytische Menge (0.37 g, 3.0 mmol) 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) werden 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die orange-braune Reaktionslösung wird mit 150 mL Toluol versetzt und am Rotationsverdampfer eingengt. Der resultierende ölige Rückstand wird in Petrolether aufgenommen, durch ein Kieselgelbett filtriert und nochmals am Rotationsverdampfer eingengt. Das isolierte orange Öl wird ohne weitere Reinigung im nachfolgenden Reaktionsschritt umgesetzt.

Ausbeute: 5.10 g (27.9 mmol) oranges Öl (92 % d. Th.)

DC: PE + CH₂Cl₂ = 2 + 1 (R_F = 0.50)



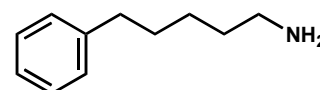
C₁₁H₁₅Cl (M_r = 182.70)

Vorstufe: 5-Phenylpentylamin (120)

In ein Reaktionsgefäß werden ca. 150 mL NH₃ kondensiert (–78 °C) und vorsichtig mit einer Lösung aus 5.10 g (27.9 mmol) 5-Chlorpentylbenzen (119) in 50 mL abs. EtOH versetzt. Das Reaktionsgemisch wird im Autoklaven 2 Tage bei 25 bar und 60 °C gerührt. Nach Abdampfen des NH₃ wird der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, vom NH₄Cl-Niederschlag getrennt, und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das resultierende braune Öl wird durch Zugabe von abs. Et₂O kristallisiert. Die perlmuttglänzenden, dc-reinen Kristalle werden filtriert und ohne weitere Reinigung und in der Folgesynthese umgesetzt.

Ausbeute: 3.43 g (21.0 mmol) (75 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (R_F = 0.35)



C₁₂H₁₇N (M_r = 163.27)

3-[2-(5-Phenylpentyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (113)

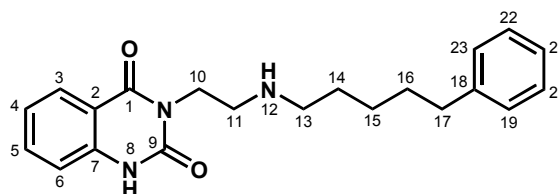
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.57 g (3.0 mmol) des Tricyclus **95** und 2.45 g (15.0 mmol) 5-Phenylpentylamin (**120**). Nach einer Reaktionszeit von 4 h bei 150 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.96 g, freie Base) zweimal aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.84 g (2.39 mmol) (80 % d. Th.)

Fp: 212 – 215 °C (Zers.)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	71.68	7.13	11.82
ber.	71.77	7.17	11.96



C₂₁H₂₅N₃O₂ (*M_r* = 351.45)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	9.12 (s*, br)	7.93 (d)	7.72 (t)	7.10 – 7.40 (m)	4.20 (t, br)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.74	³ J = 7.70	–	n.b.
H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁴ , H ⁶ , H ^{19–23} (7H)	H ¹⁰ (2H)

δ [ppm]	3.21 (t, br)	3.05 (s, br)	2.59 (t, br)	1.68 (m, br)
ⁿ J [Hz]	n.b.	–	³ J = 6.83	–
H ^m	H ¹¹ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹⁷ (2H)	H ^{14–16} (6H)

FAB⁺-MS

Xe, CH₂Cl₂/ *m*-NBA

<i>m/z</i>	352 [M+H] ⁺	189	164	146	91
rel. Int. [%]	23	8	100	4	27

3-{2-[2-(4-Fluorphenyl)ethyl]aminoethyl}-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (114)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.39 g (10.0 mmol) 2-(4-Fluorphenyl)ethylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird das isolierte gelbe Öl (0.61 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

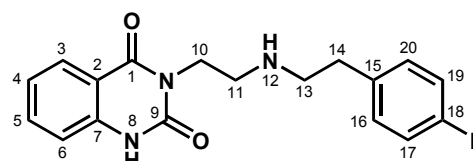
Ausbeute: 0. g (1.37 mmol) farblose Kristalle (69 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 (*R_F* = 0.4)

Fp: 198 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	59.13	5.18	11.42
ber.	59.42	5.26	11.55



C₁₈H₁₈FN₃O₂·HCl (*M_r* = 363.81)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.8 (s*)	9.19 (s*, br)	7.96 (d)	7.68 (t)	7.00 – 7.33 (m)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.64	³ J = 7.30	–
H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁴ (1H), H ⁶ (1H), H ^{16/20} (2H), H ^{17/19} (2H)

δ [ppm]	4.28 (s, br)	3.28 (s, br)	3.18 (s, br)	2.92 (t)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	³ J = 7.21
H ^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹¹ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹⁴ (2H)

FAB⁺-MS
Xe, Et₂O, *m*-NBA

<i>m/z</i>	328 [M+H] ⁺	218	189	146	123	109
rel. Int. [%]	72	20	76	38	100	32

3-{2-[2-(4-Chlorphenyl)ethyl]aminoethyl}-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (115)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.56 g (10.0 mmol) 2-(4-Chlorphenyl)ethylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird das isolierte braune Öl (0.53 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

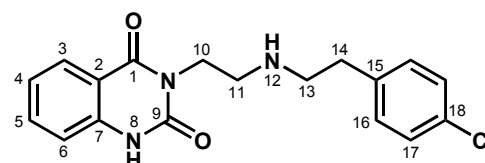
Ausbeute: 0.52 g (1.37 mmol) farblose Kristalle (69 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (R_F = 0.4)

Fp: 232 – 234 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	56.78	5.00	11.15
ber.	56.85	5.04	11.05



C₁₈H₁₈ClN₃O₂·HCl (M_r = 343.82)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	9.22 (s*, br)	7.95 (d)	7.68 (t)	7.39 (d)	7.28 – 7.31 (2× d)	7.22 (t)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.65	³ J = 7.25	³ J = 8.10	n.b.	³ J = 7.47
H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁷ (2H)	H ⁶ (1H), H ¹⁶ (2H)	H ⁴ (1H)

δ [ppm]	4.24 (s, br)	3.25 (s, br)	3.20 (s, br)	2.98 (t)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	³ J = 7.60
H ^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹¹ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹⁴ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	162.7	150.6	139.8	136.4	135.2	131.6	130.7	128.7	127.5	122.6	115.4	114.2	47.6
C ^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ¹⁵	C ⁵	C ¹⁸	C ¹⁶	C ¹⁷	C ³	C ⁴	C ⁶	C ²	C ¹³

δ [ppm]	45.1	36.7	30.9
C ^m	C ¹¹	C ¹⁰	C ¹⁴

FAB⁺-MS
Xe, CH₃OH/Clyc.

<i>m/z</i>	346, 344 [M+H] ⁺	218	189	146	139	103	57
rel. Int. [%]	25, 74	12	100	52	29	21	37

3-{2-[2-(4-Bromphenyl)ethyl]-aminoethyl}-2,4(1H,3H)chinazolindion (116)

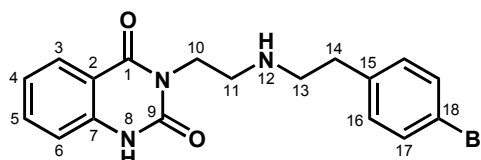
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 2.0 g (10.0 mmol) 2-(4-Bromphenyl)ethylamin. Nach 3 h wird das isolierte gelbe Öl (0.59 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst, durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) als Hydrochlorid gefällt und aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.51 g (1.20 mmol) farblose Kristalle (60 % d. Th.)

DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH} (\text{NH}_3) = 95 + 5$ ($R_F = 0.5$)

Fp: 232 – 233 °C (EtOH)

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.		50.87	4.46	9.74
ber.		50.90	4.51	9.89



$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ ($M_r = 424.73$)

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	11.7 (s*)	9.24 (s*, br)	7.95 (d)	7.68 (t)	7.52 (d)	7.30 (d)	7.24 (d)
	^nJ [Hz]	–	–	$^3\text{J} = 7.71$	$^3\text{J} = 7.51$	$^3\text{J} = 8.14$	$^3\text{J} = 8.14$	$^3\text{J} = 8.15$
	H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁷ (2H)	H ⁶ (1H)	H ¹⁶ (2H)

δ [ppm]	7.23 (t)	4.24 (t, br)	3.25 (s, br)	3.20 (s, br)	2.97 (t)
^nJ [Hz]	$^3\text{J} = 7.92$	n.b.	–	–	$^3\text{J} = 7.80$
H^m	H ⁴ (1H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹¹ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹⁴ (2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.7	150.6	139.8	136.8	135.2	131.6	131.1	127.5	122.6	120.0	115.4	114.2	47.5
	C^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ¹⁵	C ⁵	C ¹⁷	C ¹⁶	C ³	C ⁴	C ¹⁸	C ⁶	C ²	C ¹³

δ [ppm]	45.1	36.7	30.9
C^m	C ¹¹	C ¹⁰	C ¹⁴

FAB⁺-MS	m/z	390, 388 [M+H] ⁺	218	189	146	104
Xe, CH ₂ Cl ₂ / <i>m</i> -NBA	rel. Int. [%]	61, 67	32	100	46	25

3-{2-[2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]aminoethyl}-2,4(1H,3H)chinazolindion (117)

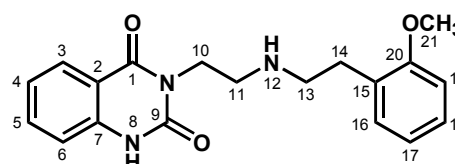
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.47 g (2.5 mmol) des Tricyclus **95** und 1.51 g (10.0 mmol) 2-(2-Methoxyphenyl)ethylamin. 3.5 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.78 g, freie Base) in wenig CH₂Cl₂ gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/NH₃-Atmosphäre).

Ausbeute: 0.67 g (1.97 mmol) farbloses Pulver (79 % d. Th.)

DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH} (\text{NH}_3) = 95 + 5$ ($R_F = 0.5$)

Fp: 168 °C

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.		67.24	6.24	12.41
ber.		67.24	6.24	12.38



$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ ($M_r = 339.39$)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	7.91 (dd)	7.46 (dt)	7.10 – 7.18 (m)	7.07 (t)	7.05 (d)	6.80 – 6.85 (d + t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.96 ⁴ J = 1.23	³ J = 7.80 ⁴ J = 1.38	–	³ J = 7.72	³ J = 8.10	³ J ₁₉₋₁₈ = 7.51 ³ J _{17-16/18} = n.b.
H ^m	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁶ , H ¹⁸ (2H)	H ⁴ (1H)	H ⁶ (1H)	H ¹⁹ (d, 1H), H ¹⁷ (t, 1H)

δ [ppm]	4.24 (t)	3.78 (s)	3.12 (t)	3.00 (t)	2.88 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 6.20	–	³ J = 6.20	³ J = 7.20	³ J = 7.20
H ^m	H ¹⁰ (2H)	H ²¹ (3H)	H ¹¹ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹⁴ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	162.7	157.6	151.7	138.9	134.7	130.4	128.2	127.8	127.6	122.9
C ^m	C ¹	C ²⁰	C ⁹	C ⁷	C ⁵	C ¹⁶	C ¹⁸	C ³	C ¹⁵	C ⁴

δ [ppm]	120.5	114.8	114.4	110.4	55.2	49.3	47.3	40.1	30.4
C ^m	C ¹⁷	C ⁶	C ²	C ¹⁹	C ²¹	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰	C ¹⁴

FAB⁺-MS
Xe, CH₂Cl₂/m-NBA

m/z	340 [M+H] ⁺	218	189	146	105	91
rel. Int. [%]	100	20	88	47	23	22

5.2.4 Substituierte 3-(2-Benzylaminoethyl)-2,4(1H,3H)chinazolindione 154 – 177

3-[2-(2-Fluorbenzyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (154)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.25 g (10.0 mmol) 2-Fluorbenzylamin. Nach 4 h bei 140 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.50 g, freie Base) aus abs. EtOH umkristallisiert.

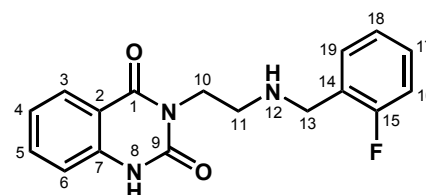
Ausbeute: 0.41 g (1.31 mmol) farblose Kristalle (65 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 (*R_F* = 0.50)

Fp: 155 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	64.88	4.97	13.27
ber.	65.17	5.15	13.41



C₁₇H₁₆FN₃O₂ (*M_r* = 313.32)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	7.92 (d)	7.65 (t)	7.56 (d)	7.46 (d)	7.15 – 7.37 (m)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.39	³ J = 7.64	³ J = 7.23	³ J = 7.52	–
H ^m	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ⁴ , H ⁶ , H ¹⁷ , H ¹⁸ (4H)

δ [ppm]	4.05 (t)	3.76 (s)	2.78 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 6.52	–	³ J = 6.51
H ^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

EI-MS 70 eV
150 °C

m/z	313 [M ⁺]	204	189	151	146	138	124	109
rel. Int. [%]	12	15	5	62	17	59	30	100

3-[2-(3-Fluorbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (155)

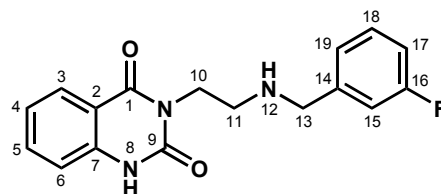
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.0 g (10.0 mmol) 3-Fluorbenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 5 h bei 120 °C wird der isolierte schwach gelbe Feststoff (0.58 g, freie Base) in Et₂O suspendiert, 12 h bei RT gerührt, filtriert und aus 10 mL abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.55 g (1.76 mmol) farblose Kristalle (88 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 (*R_F* = 0.4)

Fp: 152 °C

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.	65.12	5.14	13.36	
ber.	65.17	5.15	13.41	



C₁₇H₁₆FN₃O₂ (*M_r* = 313.32)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	7.94 (d)	7.65 (t)	7.31 („q“)	7.20 (t + d)	7.14 (d + d)	7.02 (dt)
[D ₆]-DMSO	ⁿ J [Hz]	³ J = 7.38	³ J = 7.66	³ J = 7.25	³ J _{4-5/3} = 7.20 ³ J ₆₋₅ = 7.80	³ J _{H-F} = ³ J _{H-H} = 7.76	³ J _{H-F} = ³ J _{H-H} = 8.49 ⁴ J _{H-H} = 1.80
	H^m	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁸ (1H)	H ⁴ (t, 1H), H ⁶ (d, 1H)	H ¹⁵ (1H), H ¹⁹ (1H)	H ¹⁷ (1H)

δ [ppm]	4.05 (t)	3.75 (s)	2.77 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 6.61	–	³ J = 6.62
H^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz	δ [ppm]	162.2 (d)	162.0	150.3	144.2 (d)	139.4	134.8	129.8 (d)	127.3	123.8 (d)
[D ₆]-DMSO	ⁿ J [Hz]	¹ J _{C-F} = 242.9	–	–	³ J _{C-F} = 6.83	–	–	³ J _{C-F} = 8.40	–	⁴ J _{C-F} = 1.94
	C^m	C ¹⁶	C ¹	C ⁹	C ¹⁴	C ⁷	C ⁵	C ¹⁸	C ³	C ¹⁹

δ [ppm]	122.3	115.0	114.3 (d)	113.8	113.1 (d)	51.7	45.9	39.5
ⁿ J [Hz]	–	–	² J _{C-F} = 21.2	–	² J _{C-F} = 21.1	–	–	–
C^m	C ⁴	C ⁶	C ¹⁵	C ²	C ¹⁷	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

EI-MS 70 eV	<i>m/z</i>	313 [M ⁺]	204	189	163	151	146	138	124	109	90
150 °C	rel. Int. [%]	7	8	3	9	53	16	52	24	100	6

3-[2-(4-Fluorbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (156)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.25 g (10.0 mmol) 4-Fluorbenzylamin. Nach 3h bei 100 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.58 g, freie Base) aus abs. EtOH umkristallisiert.

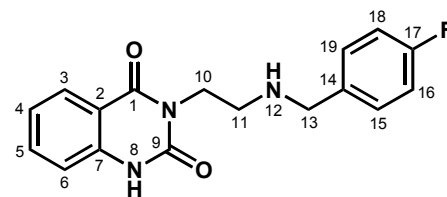
Ausbeute: 0.43 g (1.37 mmol) farblose Kristalle (69 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 (*R_F* = 0.4)

Fp: 187 °C

C₁₇H₁₆FN₃O₂ (*M_r* = 313.32)**CHN:**

[%]	C	H	N
gef.	65.13	5.09	13.47
ber.	65.17	5.15	13.41

**¹H-NMR** 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.8 (s ⁺)	9.58 (s ⁺ , br)	7.92 (d)	7.63 – 7.71 (m)	7.51 (d)	7.23 (t + d)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.40	–	³ J = 8.19	n.b.
H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H), H ^{16/18} (2H)	H ^{15/19} (2H)	H ⁴ (t, 1H), H ⁶ (d, 1H)

δ [ppm]	4.06 (t.)	3.84 (s)	2.81 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 6.59	–	³ J = 6.57
H^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

FAB⁺-MSXe, CH₂Cl₂/m-NBA

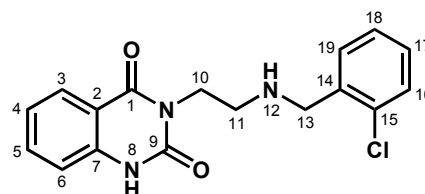
<i>m/z</i>	314 [M+H] ⁺	189	163	146	109
rel. Int. [%]	100	41	9	23	94

3-[2-(2-Chlorobenzyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolidinon (157)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.42 g (10.0 mmol) 2-Chlorobenzylamin. Nach 4 h bei 140 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.68 g, freie Base) aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.65 g (1.97 mmol) farblose Kristalle (99 % d. Th.)**DC:** CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.62)**Fp:** 194 °C (EtOH)**CHN:**

[%]	C	H	N
gef.	61.78	4.76	12.61
ber.	61.91	4.89	12.74

**C₁₇H₁₆ClN₃O₂** (*M_r* = 329.78)**¹H-NMR** 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.0 (s ⁺ , br)	7.93 (d)	7.65 (t)	7.48 (d)	7.37 (d)	7.17 – 7.27 (m)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.65	³ J = 7.46	³ J = 7.15	³ J = 7.47	–
H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ⁴ , H ⁶ , H ¹⁷ , H ¹⁸ (4H)

δ [ppm]	4.05 (t)	3.81 (s)	2.79 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 6.35	–	³ J = 6.39
H^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	162.4	150.6	139.7	138.3	135.1	132.8	129.9	129.2	128.4	127.6	127.2	122.7
C^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ¹⁴	C ⁵	C ¹⁵	C ¹⁶	C ¹⁹	C ¹⁷	C ³	C ¹⁸	C ⁴

δ [ppm]	115.3	114.1	49.8	46.4	39.9
C^m	C ⁶	C ²	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

FAB⁺-MSXe, CH₂Cl₂/m-NBA

<i>m/z</i>	332, 330 [M+H] ⁺	189	146	127	125	91	65
rel. Int. [%]	34, 100	99	40	31	94	21	4

3-[2-(3-Chlorbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (158)

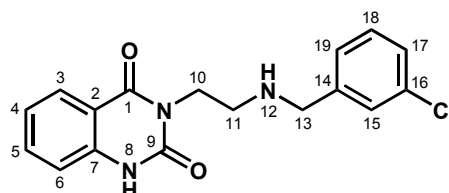
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.13 g (10.0 mmol) 3-Chlorbenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 5 h bei 120 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.64 g, freie Base) aus 10 mL abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.57 g (1.73 mmol) farblose Kristalle (86 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.5)

Fp: 204 – 206 °C

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.	61.88	4.83	12.78	
ber.	61.91	4.89	12.74	



C₁₇H₁₆ClN₃O₂ (*M_r* = 329.78)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	7.94 (d)	7.65 (t)	7.37 (s)	7.20 – 7.27 (m)	4.05 (t)	3.74 (s)	2.76 (t)
	ⁿ J [Hz]	³ J = 7.64	³ J = 7.43	–	–	³ J = 6.36	–	³ J = 6.37
	H ^m	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁵ (1H)	H ⁴ , H ⁶ , H ¹⁷⁻¹⁹ (5H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.0	150.3	143.7	139.4	134.7	132.8	129.7	127.6	127.3	126.5, 126.3	122.3	115.0
	C ^m	C ¹	C ⁹	C ¹⁴	C ⁷	C ⁵	C ¹⁶	C ¹⁸	C ¹⁵	C ³	C ¹⁷ , C ¹⁹	C ⁴	C ⁶

δ [ppm]	113.8	51.7	45.9	39.5
C ^m	C ²	C ¹³	C ¹³	C ¹⁰

EI-MS 70 eV 100 °C	<i>m/z</i>	331, 329 [M ⁺]	204	169	167	156	154	148	144	142	130	128	90
	rel. Int. [%]		3, 10	15	19	61	20	58	26	10	33	32	100

3-[2-(4-Chlorbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (159)

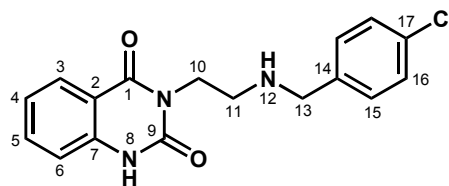
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.57 g (3.0 mmol) des Tricyclus **95** und 2.12 g (15.0 mmol) 4-Chlorbenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h bei 120 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.83 g, freie Base) mit wenig EtOH gewaschen und aus abs. EtOH mit *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) als Hydrochlorid kristallisiert.

Ausbeute: 0.86 g (2.35 mmol) farblose Kristalle (78 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.5)

Fp: 252 – 253 °C (Zers.)

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.	55.68	4.68	11.40	
ber.	55.75	4.68	11.47	



C₁₇H₁₆ClN₃O₂·HCl (*M_r* = 366.24)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	9.60 (s*, br)	7.90 (d)	7.68 (d + t)	7.45 (d)	7.29 (d)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.72	³ J ₁₆₋₁₅ = 8.25	³ J ₁₅₋₁₆ = 8.29	³ J = 8.13
H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H), H ¹⁶ (2H)	H ¹⁵ (2H)	H ⁶ (1H)

δ [ppm]	7.18 (t)	4.28 (t, br)	4.21 (s)	3.24 (s, br)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.52	n.b.	–	–
H ^m	H ⁴ (1H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	162.8	150.7	139.8	135.1	133.9	132.3	131.2	128.7	127.4	122.6
C ^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ⁵	C ¹⁴	C ¹⁶	C ¹⁷	C ¹⁵	C ³	C ⁴

δ [ppm]	115.4	114.2	49.1	44.8	36.6
C ^m	C ⁶	C ²	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

FAB⁺-MS
Xe, DMSO/Glycerol

<i>m/z</i>	332, 330 [M+H] ⁺	189	146	127	125	91	65
rel. Int. [%]	7, 19	41	30	33	100	12	13

3-[2-(2-Brombenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (160)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.50 g (2.66 mmol) des Tricyclus **95** und 2.64 g (14.2 mmol) 2-Brombenzylamin. Nach 3 h bei 140 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.84 g, freie Base) aus abs. EtOH umkristallisiert.

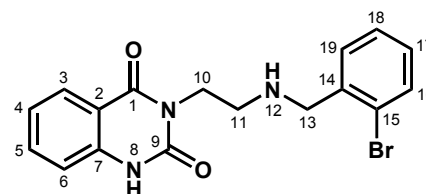
Ausbeute: 0.81 g (2.16 mmol) farblose Kristalle (81 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.55)

Fp: 196 – 197 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	54.51	4.28	11.14
ber.	54.56	4.31	11.23



C₁₇H₁₆BrN₃O₂ (*M_r* = 374.24)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.4 (s*, br)	7.93 (d)	7.65 (t)	7.55 (d)	7.47 (d)	7.30 (t)	7.14 – 7.22 (m)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.71	³ J = 7.53	³ J = 7.76	³ J = 7.32	³ J = 7.26	–
H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ¹⁸ (1H)	H ⁴ , H ⁶ , H ¹⁷ (3H)

δ [ppm]	4.05 (t)	3.77 (s)	2.79 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 6.00	–	³ J = 5.89
H ^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	162.0	150.2	139.5	139.3	134.8	132.2	129.7	128.4	127.4	127.3	123.1	122.3	114.9
C ^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ¹⁴	C ⁵	C ¹⁶	C ¹⁹	C ¹⁷	C ¹⁸	C ³	C ¹⁵	C ⁴	C ⁶

δ [ppm]	113.8	52.1	46.0	39.6
C ^m	C ²	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

FAB⁺-MS
Xe, DMSO/Glycerol

<i>m/z</i>	376, 374 [M+H] ⁺	189	171, 169	146	91
rel. Int. [%]	23, 25	100	91, 93	64	47

3-[2-(3-Brombenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (161)

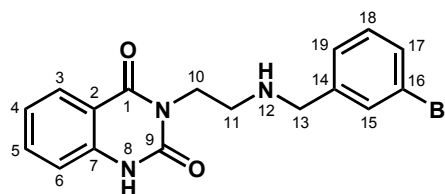
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.86 g (10.0 mmol) 3-Brombenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 3 h bei 160 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.71 g, freie Base) zweimal aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.53 g (1.42 mmol) farblose Kristalle (71 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.6)

Fp: 211 – 213 °C

[%]	C	H	N
gef.	54.39	4.29	11.03
ber.	54.56	4.31	11.23



C₁₇H₁₆BrN₃O₂ (*M_r* = 374.24)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	11.4 (s*, br)	7.93 (d)	7.65 (t)	7.60 (s)	7.42 (d)	7.11 – 7.25 (m)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.71	³ J = 7.53	–	³ J = 7.40	–
H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁵ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ⁴ , H ⁶ , H ¹⁷ , H ¹⁸ (4H)	

δ [ppm]	4.05 (t)	3.79 (s)	2.81 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 6.08	–	³ J = 5.93
H ^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.2	150.1	139.5	138.9	134.3	131.2	129.4	128.1	127.8	126.7	122.8
C ^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ¹⁴	C ⁵	C ¹⁵	C ¹⁹	C ¹⁷	C ¹⁸	C ³	C ¹⁶	

δ [ppm]	122.1	115.0	114.2	52.4	46.0	39.6
C ^m	C ⁴	C ⁶	C ²	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

FAB ⁺ -MS Xe, DMSO/Glycerol	<i>m/z</i>	376, 374 [M+H] ⁺	189	171, 169	146	91
	rel. Int. [%]	33, 55	100	89, 91	58	43

3-[2-(4-Brombenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (162)

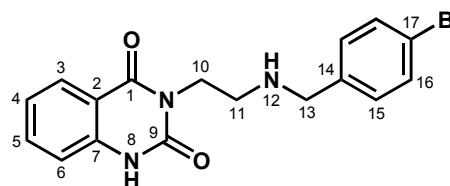
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.86 g (10.0 mmol) 4-Brombenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 3.5 h bei 140 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.74 g, freie Base) mit Aceton gewaschen (3 × 25 mL) und zweimal aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.48 g (1.28 mmol) farblose Kristalle (64 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.6)

Fp: 198 °C

[%]	C	H	N
gef.	54.50	4.29	11.09
ber.	54.56	4.31	11.23



C₁₇H₁₆BrN₃O₂ (*M_r* = 374.24)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	7.97 (d)	7.62 (d)	7.53 (t)	7.10 – 7.32 (m)	4.08 (t)	3.81 (s)	3.84 (s)
	ⁿ J [Hz]	³ J = 7.71	³ J = 7.60	³ J = 7.72	–	³ J = 6.10	–	³ J = 6.05
	H ^m	H ³ (1H)	H ⁵ (2H)	H ¹⁶ (2H)	H ⁴ (1H), H ¹⁵ (2H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

FAB ⁺ -MS Xe, DMSO/Glycerol	m/z	376, 374 [M+H] ⁺	189	171, 169	146	91
	rel. Int. [%]	27, 29	100	96, 98	38	37

3-[2-(2-Iodbenzyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (163)

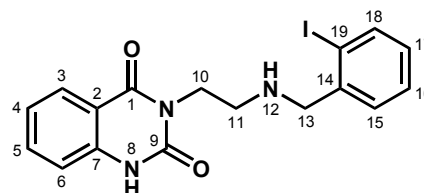
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.57 g (3.0 mmol) des Tricyclus **95** und 2.80 g (12.0 mmol) 2-Iodbenzylamin. Der isolierte farblose Feststoff wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.97 g (2.30 mmol) farblose Kristalle (77 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.50)

Fp: 199 °C (EtOH)

CHN:	[%]	C	H	N
	gef.	48.15	3.78	9.64
	ber.	48.47	3.83	9.98



C₁₇H₁₆I_N₃O₂ (*M_r* = 421.24)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	11.4 (s*, br)	7.93 (dd)	7.80 (dd)	7.65 (dt)	7.41 (dd)	7.31 (dt)	7.20 (dt)
	ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.92	³ J = 7.84	³ J = 7.71	³ J = 7.64	³ J = 7.45	³ J = 7.69
	H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ³ (1H)	H ¹⁸ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁵ (1H)	H ¹⁶ (1H)	H ⁴ (1H)

δ [ppm]	7.18 (d)	4.05 (t)	3.70 (s)	2.78 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 8.10	³ J = 6.60	–	³ J = 6.61
H ^m	H ⁶ (1H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.1	150.3	142.5	139.4	138.8	134.9	129.1	128.7	128.1	127.4	122.4	115.0	113.8
	C ^m	C ¹	C ⁹	C ¹⁴	C ⁷	C ¹⁸	C ⁵	C ¹⁵	C ¹⁷	C ¹⁶	C ³	C ⁴	C ⁶	C ²

δ [ppm]	99.8	56.9	46.1	39.7
C ^m	C ¹⁹	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

FAB ⁺ -MS Xe, CH ₂ Cl ₂ /m-NBA	m/z	422 [M+H] ⁺	420 [M-H] ⁺	217	189	154	146	136	90	63
	rel. Int. [%]	100	9	59	59	88	24	69	26	10

3-[2-(3-Iodbenzyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (164)

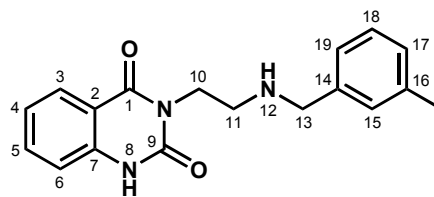
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.86 g (8.0 mmol) 3-Iodbenzylamin. Der isolierte farblose Feststoff wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.65 g (1.54 mmol) farblose Kristalle (77 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.50)

Fp: 205 °C (EtOH)

[%]	C	H	N
gef.	48.32	3.63	9.90
ber.	48.47	3.83	9.98



C₁₇H₁₆IN₃O₂ (*M_r* = 421.24)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	7.93 (d)	7.68 (s)	7.64 (dt)	7.55 (d)	7.30 (d)	7.17 – 7.21 (d + t)	7.07 (t)
ⁿ J [Hz]		³ J = 7.34	–	³ J = 7.70	³ J = 7.72	³ J = 7.55	³ J ₆₋₅ = 8.10	³ J = 7.71
^m H				⁴ J = 0.90			³ J _{4-3/5} = 7.61	
		H ³ (1H)	H ¹⁵ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ⁶ (d,1H), H ⁴ (t,1H)	H ¹⁸ (1H)

δ [ppm]	4.02 (t)	3.68 (s)	2.73 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 6.54	–	³ J = 6.54
^m H	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.9	151.1	144.8	140.3	137.3	136.0	135.7	131.1	128.2	123.2	115.9	114.7
^m C		C ¹	C ⁹	C ¹⁴	C ⁷	C ¹⁵	C ¹⁷	C ⁵	C ¹⁸	C ³ , C ¹⁹	C ⁴	C ⁶	C ²

δ [ppm]	95.5	52.5	46.8	40.2
^m C	C ¹⁶	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

EI-MS 70 eV 180 °C	<i>m/z</i>	421 [M ⁺]	258	246	232	217	204	163	146	119	90
	rel. Int. [%]	7	61	50	41	83	21	18	45	29	100

3-[2-(4-Iodbenzyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (165)

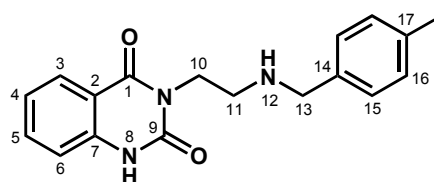
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.86 g (8.0 mmol) 4-Iodbenzylamin. Der isolierte farblose Feststoff wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.70 g (1.66 mmol) farblose Kristalle (83 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.50)

Fp: 211 °C (EtOH)

[%]	C	H	N
gef.	48.28	3.76	9.83
ber.	48.47	3.83	9.98



C₁₇H₁₆IN₃O₂ (*M_r* = 421.24)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	8.00 (d)	7.55 (d)	7.50 (t)	7.14 (t)	7.08 (d)	6.95 (d)	4.25 (t)	3.85 (s)	3.07 (s)
ⁿ J [Hz]		³ J = 7.93	³ J = 7.91	³ J = 7.72	³ J = 7.58	³ J = 7.89	³ J = 8.11	³ J = 6.00	–	³ J = 6.00
^m H		H ³ (1H)	H ¹⁶ (2H)	H ⁵ (1H)	H ⁴ (1H)	H ¹⁵ (2H)	H ⁶ (1H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	163.0	152.3	139.0	137.9	135.4	130.7	128.7	123.7	115.3	114.8	93.0
	C ^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ¹⁶ , C ¹⁴	C ⁵	C ¹⁵	C ³	C ⁴	C ⁶	C ²	C ¹⁷

δ [ppm]	53.0	47.1	40.4
C ^m	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

EI-MS 70 eV 200 °C	m/z	421 [M ⁺]	258	246	232	217	204	163	146	119	90
	rel. Int. [%]	4	45	33	51	100	24	11	29	20	58

3-[2-(2-Methylbenzyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (166)

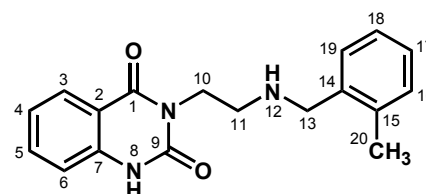
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.0 g (8.3 mmol) 2-Methylbenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.60 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.66 g (1.91 mmol) farblose Kristalle (96 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 ($R_F = 0.50$)

Fp: 254 – 259 °C (Zers.)

CHN:	[%]	C	H	N
	gef.	62.38	5.98	12.06
	ber.	62.52	5.83	12.15



C₁₈H₁₉N₃O₂·HCl ($M_r = 345.83$)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	11.7 (s*)	9.22 (s*, br)	7.96 (dd)	7.68 (dt)	7.52 (dd)	7.21 – 7.32 (m)	4.31 (t)
	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.86 ⁴ J = 1.02	³ J = 7.71 ⁴ J = 1.42	³ J = 8.11 ⁴ J = 1.96	–	³ J = 5.67
	H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁶ (1H)	H ⁴ , H ⁶ , H ¹⁷⁻¹⁹ (5H)	H ¹⁰ (2H)

δ [ppm]	4.22 (t)	3.34 (t)	2.39 (s)
ⁿ J [Hz]	³ J = 5.65	³ J = 5.28	–
H ^m	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)	H ²⁰ (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.6	150.6	139.6	137.2	135.1	130.7	130.5	128.7	128.8	127.3	126.1	122.5	115.2
	C ^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ¹⁴	C ⁵	C ¹⁵	C ¹⁹	C ¹⁶	C ¹⁸	C ³	C ¹⁷	C ⁴	C ⁶

δ [ppm]	114.1	47.0	45.3	36.5	19.1
C ^m	C ²	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰	C ²⁰

FAB ⁺ -MS Xe, CH ₂ Cl ₂ /m-NBA	m/z	310 [M+H] ⁺	189	146	120	105	91	69	55	39
	rel. Int. [%]	61	21	15	18	100	15	11	15	14

3-[2-(3-Methylbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (167)

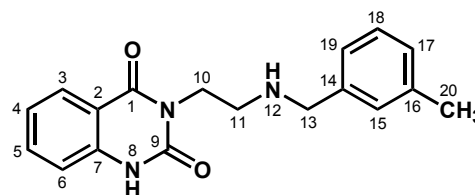
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.21 g (10.0 mmol) 3-Methylbenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.39 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.42 g (1.21 mmol) farblose Kristalle (61 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 ($R_F = 0.5$)

Fp: 255 – 256 °C (Zers.)

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.	62.43	5.86	12.26	
ber.	62.52	5.83	12.15	



C₁₈H₁₉N₃O₂·HCl ($M_r = 345.83$)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	7.93 (d)	7.65 (t)	7.06 – 7.22 (m)	7.00 (d)	4.03 (t)	3.68 (s)
[D ₆]-DMSO	ⁿ J [Hz]	³ J = 7.80	³ J = 7.68	–	³ J = 7.32	³ J = 6.58	–
	H^m	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁴ , H ⁶ , H ¹⁵ , H ¹⁸ , H ¹⁹ (5H)	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)

δ [ppm]	2.75 (t)	2.24 (s)
ⁿ J [Hz]	³ J = 6.57	–
H^m	H ¹¹ (2H)	H ²⁰ (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz	δ [ppm]	162.2	150.4	140.7	139.6	137.2	135.0	128.8, 128.1	127.5	127.3	125.2	122.5	115.2
[D ₆]-DMSO	C^m	C ¹	C ⁹	C ¹⁴	C ⁷	C ¹⁶	C ⁵	C ¹⁸ , C ¹⁹	C ³	C ¹⁷	C ¹⁵	C ⁴	C ⁶

δ [ppm]	114.0	52.5	46.2	39.4	21.1
C^m	C ²	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰	C ²⁰

FAB⁺-MS

Xe, CH₂Cl₂/*m*-NBA

m/z	310 [M+H] ⁺	189	146	120	105	91	69	39
rel. Int. [%]	45	31	17	9	100	9	11	10

3-[2-(4-Methylbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (168)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.21 g (10.0 mmol) 4-Methylbenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.49 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

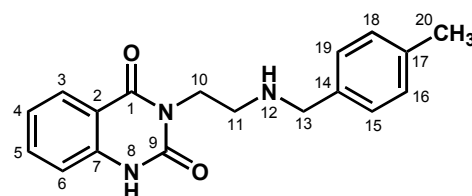
Ausbeute: 0.45 g (1.30 mmol) farblose Kristalle (65 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 ($R_F = 0.5$)

Fp: 256 – 258 °C (Zers.)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	62.37	5.79	12.19
ber.	62.52	5.83	12.15


 $C_{18}H_{19}N_3O_2 \cdot HCl$ ($M_r = 345.83$)

 1H -NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.6 (s*)	9.17 (s*, br)	7.94 (dd)	7.68 (dt)	7.43 (d)	7.24 (d)	7.23 (d)	7.22 (dt)
nJ [Hz]	–	–	$^3J = 7.90$ $^4J = 1.31$	$^3J = 7.73$ $^4J = 1.50$	$^3J = 7.39$	$^3J = 8.03$	$^3J = 7.57$	$^3J = 7.53$ $^4J = 0.94$
H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ^{16/18} (2H)	H ⁶ (1H)	H ^{15/19} (2H)	H ⁴ (1H)

δ [ppm]	4.26 (t)	4.15 (s, br)	3.22 (s, br)	2.31 (s)
nJ [Hz]	$^3J = 5.63$	–	–	–
H^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)	H ²⁰ (3H)

 ^{13}C -NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	162.6	150.6	139.6	138.4	135.1	130.0	129.2	128.9	127.3	122.5	115.2	114.1	49.7
C^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ¹⁴	C ⁵	C ^{16/18}	C ^{15/19}	C ¹⁷	C ³	C ⁴	C ⁶	C ²	C ¹³

δ [ppm]	44.8	36.5	20.8
C^m	C ¹¹	C ¹⁰	C ²⁰

FAB⁺-MSXe, CH₂Cl₂/m-NBA

m/z	310 [M+H] ⁺	189	146	120	105	91	55	39
rel. Int. [%]	30	16	11	7	100	7	2	8

3-[2-(2-Methoxybenzyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (169)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 1.89 g (10.0 mmol) des Tricyclus **95** und 5.49 g (40.0 mmol) 2-Methoxybenzylamin. Nach 4 h wird der isolierte farblose Feststoff rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ + MeOH = 97 + 3, NH₃-Atmosphäre) und anschließend aus abs. EtOH umkristallisiert.

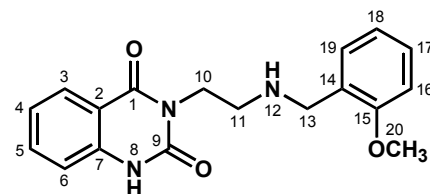
Ausbeute: 2.54 g (7.80 mmol) farblose Kristalle (78 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 ($R_F = 0.42$)

Fp: 150 – 151 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	66.36	5.85	12.82
ber.	66.45	5.89	12.92


 $C_{18}H_{19}N_3O_3$ ($M_r = 325.37$)

 1H -NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	7.73 (d)	7.30 (dt)	7.23 (d)	7.19 (t)	6.89 (t)	6.81 – 6.85 (d + t)
nJ [Hz]	$^3J = 7.26$	$^3J = 7.68$ $^4J = 1.04$	$^3J = 7.55$	$^3J = 7.72$	$^3J = 7.57$	$^3J_{16-17} = 7.74$ $^3J_{18-17/19} = n.b.$
H^m	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ⁴ (1H)	H ¹⁶ (d, 1H), H ¹⁸ (t, 1H)

δ [ppm]	6.67 (d)	4.25 (t)	3.93 (s)	3.80 (s)	3.12 (t)
nJ [Hz]	$^3J = 8.12$	$^3J = 5.83$	–	–	$^3J = 5.85$
H^m	H ⁶ (1H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ²⁰ (3H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	163.0	157.8	151.5	139.0	134.4	130.5	128.7	127.9	127.0
	C ^m	C ¹	C ¹⁵	C ⁹	C ⁷	C ⁵	C ¹⁹	C ¹⁷	C ³	C ¹⁴

δ [ppm]	122.5	120.4	114.6	114.2	110.3	55.3	48.8	46.7	40.1
C ^m	C ⁴	C ¹⁸	C ⁶	C ²	C ¹⁶	C ²⁰	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

EI-MS 70 eV 150 °C	m/z	325 [M ⁺]	204	189	150	146	136	121	92	91	65
	rel. Int. [%]	2	9	3	21	10	42	100	5	35	5

FAB ⁺ -MS Xe, CH ₃ OH, Glyc.	m/z	326 [M+H] ⁺	324 [M-H] ⁺	189	146	121	91
	rel. Int. [%]	18	3	15	16	100	51

3-[2-(3-Methoxybenzyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (170)

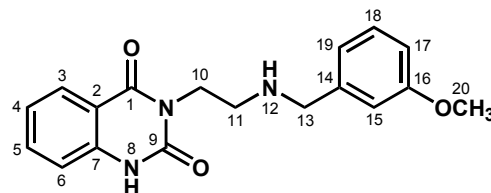
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.37 g (10.0 mmol) 3-Methoxybenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.57 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH-HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.53 g (1.46 mmol) farblose Kristalle (73 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 ($R_F = 0.6$)

Fp: 245 – 246 °C (Zers.)

	[%]	C	H	N
gef.		59.61	5.38	11.52
ber.		59.75	5.57	11.61



C₁₈H₁₉N₃O₃·HCl ($M_r = 361.83$)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	11.6 (s [*])	9.26 (s [*] , br)	7.94 (dd)	7.68 (dt)	7.34 (t)	7.20 – 7.25 (m)	7.10 (d)
	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.91 ⁴ J = 1.35	³ J = 7.72 ⁴ J = 1.50	³ J = 7.91	–	³ J = 7.65
	H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁸ (1H)	H ⁴ , H ⁶ , H ¹⁵ (3H)	H ¹⁹ (1H)

δ [ppm]	6.98 (dd)	4.27 (t)	4.17 (s, br)	3.77 (s)	3.24 (s, br)
ⁿ J [Hz]	³ J = 8.22 ⁴ J = 1.25	³ J = 5.64	–	–	–
H ^m	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ²⁰ (3H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.6	159.3	150.6	139.6	135.1	133.4	129.8	127.3	122.5	122.0	115.6	115.2	114.5
	C ^m	C ¹	C ¹⁶	C ⁹	C ⁷	C ⁵	C ¹⁴	C ¹⁸	C ³	C ⁴	C ¹⁹	C ¹⁵	C ⁶	C ¹⁷

δ [ppm]	114.1	55.2	49.8	44.8	36.5
C ^m	C ²	C ²⁰	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

FAB ⁺ -MS Xe, CH ₂ Cl ₂ /m-NBA	m/z	326 [M+H] ⁺	324 [M-H] ⁺	204	189	146	121	91
	rel. Int. [%]	74	9	5	39	23	100	20

3-[2-(4-Methoxybenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (171)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.37 g (10.0 mmol) 4-Methoxybenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.61 g, freie Base) in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) als Hydrochlorid gefällt. Nach Eindampfen bis zur Trockne wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

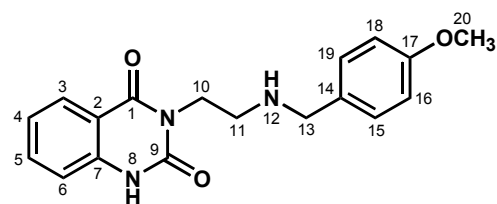
Ausbeute: 0.60 g (1.66 mmol) farblose Kristalle (83 % d. Th.)

DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH} (\text{NH}_3) = 95 + 5$ ($R_F = 0.6$)

Fp: 232 – 235 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	59.61	5.38	11.52
ber.	59.75	5.57	11.61



C₁₈H₁₉N₃O₃·HCl ($M_r = 361.83$)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.6 (s*)	9.11 (s*, br)	7.94 (dd)	7.67 (dt)	7.48 (d)	7.25 (d)	7.22 (dt)	6.98 (d)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.91 ⁴ J = 1.27	³ J = 7.72 ⁴ J = 1.50	³ J = 8.72	³ J = 8.07	³ J = 7.64 ⁴ J = 0.94	³ J = 8.73
H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ^{15/19} (2H)	H ⁶ (1H)	H ⁴ (1H)	H ^{16/18} (2H)

δ [ppm]	4.25 (t)	4.12 (s, br)	3.76 (s)	3.21 (s, br)
ⁿ J [Hz]	³ J = 5.63	–	–	–
H^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ²⁰ (3H)	H ¹¹ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	162.6	159.7	150.6	139.6	135.1	131.6	127.3	123.7	122.5	115.2	114.0	113.9	55.2
C^m	C ¹	C ¹⁷	C ⁹	C ⁷	C ⁵	C ^{15/19}	C ³	C ¹⁴	C ⁴	C ⁶	C ²	C ^{16/18}	C ²⁰

δ [ppm]	49.4	44.6	36.6
C^m	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

FAB⁺-MS

Xe, CH₂Cl₂/m-NBA

m/z	326 [M+H] ⁺	324 [M-H] ⁺	204	189	146	121	91
rel. Int. [%]	25	6	2	9	9	100	5

3-[2-(2-Ethoxybenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (172)

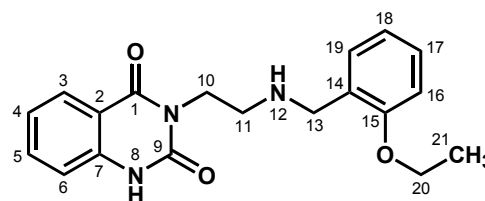
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.28 g (1.50 mmol) des Tricyclus **95** und 1.0 g (6.61 mmol) 2-Ethoxybenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h bei 150 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.50 g) rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CHCl₃ + MeOH = 98 + 2, NH₃-Atmosphäre), in abs. EtOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) als Hydrochlorid gefällt. Der isolierte Feststoff wird aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.47 g (1.25 mmol) farblose Kristalle (83 % d. Th.)

DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH} (\text{NH}_3) = 98 + 2$ ($R_F = 0.3$)

Fp: 215 – 217 °C (Zers.)

	[%]	C	H	N
gef.		60.64	5.96	11.08
ber.		60.72	5.90	11.18



$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$ ($M_r = 375.85$)

δ [ppm]	11.6 (s*)	9.03 (s*, br)	7.95 (dd)	7.68 (dt)	7.46 (dd)	7.39 (dt)	7.25 (d)	7.22 (dt)
$^n J$ [Hz]	–	–	$^3 J = 7.91$ $^4 J = 1.29$	$^3 J = 7.73$ $^4 J = 1.49$	$^3 J = 7.49$ $^4 J = 1.57$	$^3 J = 7.45$ $^4 J = 1.68$	$^3 J = 7.92$	$^3 J = 7.63$ $^4 J = 0.93$
H^m	H^8 (1H, NH)	H^{12} (2H, NH_2^+)	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^{19} (1H)	H^{17} (1H)	H^6 (1H)	H^4 (1H)

δ [ppm]	7.07 (d)	6.99 (dt)	4.27 (t)	4.18 (t, br)	4.10 (q)	3.24 (t, br)	1.38 (t)
$^n J$ [Hz]	$^3 J = 7.96$	$^3 J = 7.45$ $^4 J = 0.79$	$^3 J = 5.83$	–	$^3 J = 6.95$	–	$^3 J = 6.95$
H^m	H^{16} (1H)	H^{18} (1H)	H^{10} (2H)	H^{13} (2H)	H^{20} (2H)	H^{11} (2H)	H^{21} (3H)

δ [ppm]	162.6	156.7	150.6	139.6	135.1	131.1	130.7	127.3	122.5	120.3	119.8	115.2	114.0
C^m	C^1	C^{15}	C^9	C^7	C^5	C^{19}	C^{17}	C^3	C^4	C^{18}	C^{14}	C^6	C^2

δ [ppm]	111.9	63.6	44.9	44.8	36.5	14.5
C^m	C^{16}	C^{20}	C^{13}	C^{11}	C^{10}	C^{21}

FAB⁺-MS

Xe, CH_3OH , Glyc.

m/z	340 $[\text{M}+\text{H}]^+$	189	146	135	107	91	57	45
rel. Int. [%]	76	12	10	100	27	23	19	19

3-[2-(2-Aminobenzyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (173)

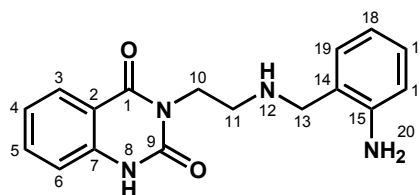
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.50 g (12.3 mmol) 2-Aminobenzylamin. Beide Feststoffe werden gut durchmischt und auf 90 °C erhitzt. Die resultierende klare, schwach gelbe Schmelze wird 4 h bei 140 °C gerührt. Der isolierte cremefarbene Feststoff (0.60 g) wird zweimal aus abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.51 g (1.64 mmol) farblose Kristalle (82 % d. Th.)

DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH} (\text{NH}_3) = 95 + 5$ ($R_F = 0.33$)

Fp: 190 °C (EtOH)

	[%]	C	H	N
gef.		65.54	6.08	17.64
ber.		65.79	5.85	18.05



$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ ($M_r = 310.36$)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	7.93 (d)	7.64 (t)	7.19 (t)	7.18 (d)	6.96 (d)	6.94 (t)	6.59 (d)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.83	³ J = 7.37	n.b.	n.b.	³ J = 7.37	³ J = 7.55	³ J = 7.81
H ^m	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁴ (1H)	H ⁶ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁶ (1H)

δ [ppm]	6.47 (t)	5.13 (s*, br)	4.05 (t)	3.64 (s)	3.37 (s*, br)	2.77 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.26	–	³ J = 6.46	–	–	³ J = 6.45
H ^m	H ¹⁸ (1H)	H ²⁰ (2H, NH ₂)	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹² (1H, NH)	H ¹¹ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	163.0	151.2	148.2	140.3	135.7	130.2	128.4	128.2	124.3	123.2	116.6
C ^m	C ¹	C ⁹	C ¹⁵	C ⁷	C ⁵	C ¹⁹	C ¹⁷	C ³	C ⁴	C ¹⁴	C ¹⁸

δ [ppm]	115.9	115.5	114.7	52.0	47.2	40.5
C ^m	C ⁶	C ¹⁶	C ²	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

FAB⁺-MS
Xe, CH₂Cl₂/m-NBA

m/z	311 [M+H] ⁺	204	189	146	121	106	39
rel. Int. [%]	19	5	10	10	16	100	11

3-[2-(2,6-Dimethoxybenzyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (175)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.28 g (1.5 mmol) des Tricyclus **95** und 1.0 g (6.0 mmol) 2,6-Dimethoxybenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 5 h wird der isolierte farblose Feststoff (0.51 g, freie Base) mit MeOH (4 × 5 mL) und Et₂O (3 × 5 mL) gewaschen, aus abs. MeOH umkristallisiert, in wenig abs. MeOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) als Hydrochlorid gefällt.

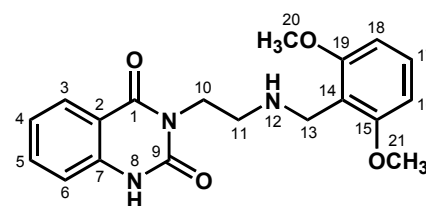
Ausbeute: 0.36 g (0.92 mmol) farblose Kristalle (61 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 (*R_F* = 0.50)

Fp: 131 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	57.87	5.97	10.43
ber.	58.24	5.66	10.72



C₁₉H₂₁N₃O₄·HCl (*M_r* = 391.85)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	8.87 (s*, br)	7.95 (d)	7.68 (t)	7.38 (t)	7.32 (d)	7.23 (t)	7.22 (d)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.73	³ J = 7.69	³ J = 8.40	³ J = 8.12	³ J = 7.51	³ J = 8.39
H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ⁶ (1H)	H ⁴ (1H)	H ^{16/18} (2H)

δ [ppm]	4.28 (t, br)	4.15 (s)	3.83 (s)	3.16 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 5.64	–	–	–
H ^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ^{20/21} (6H)	H ¹¹ (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.7	158.8	150.6	139.8	135.2	131.5	127.5	122.7	115.5	114.2	107.3	104.2
	C ^m	C ¹	C ^{15/19}	C ⁹	C ⁷	C ⁵	C ¹⁷	C ³	C ⁴	C ⁶	C ²	C ¹⁴	C ^{16/18}

δ [ppm]	56.20, 56.16	44.9	39.6	36.6
C ^m	C ²⁰ , C ²¹	C ¹¹	C ¹³	C ¹⁰

FAB ⁺ -MS Xe, CH ₂ Cl ₂ /m-NBA	m/z	356 [M+H] ⁺	189	166	151	146	121	107	91	65	39
	rel. Int. [%]	39	8	10	100	8	11	17	35	12	19

3-[2-(4-*tert*-Butylbenzyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (176)

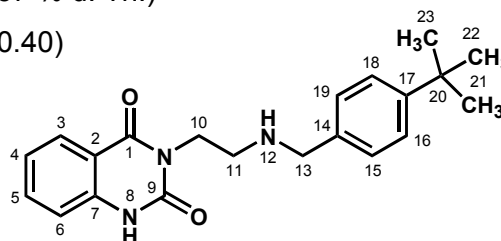
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.38 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.31 g (8.0 mmol) 4-*tert*-Butylbenzylamin. Das isolierte gelb-orange Öl wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ + MeOH = 99 + 1, NH₃-Atmosphäre).

Ausbeute: 0.40 g (1.14 mmol) farblose Kristalle (57 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (R_F = 0.40)

Fp: 178 °C

	[%]	C	H	N
gef.		71.55	7.20	11.84
ber.		71.77	7.17	11.96



C₂₁H₂₅N₃O₂ (M_r = 351.45)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	7.84 (d)	7.35 (t)	7.29 (d)	7.24 (d)	6.98 (t)	6.64 (d)	4.27 (t)
	ⁿ J [Hz]	³ J = 7.87	³ J = 7.64	³ J = 8.16	³ J = 8.13	³ J = 7.57	³ J = 8.13	³ J = 5.96
	H ^m	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ^{16/18} (2H)	H ^{15/19} (2H)	H ⁴ (1H)	H ⁶ (1H)	H ¹⁰ (2H)

δ [ppm]	3.86 (s)	3.12 (t)	1.27 (s)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 5.98	–
H ^m	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)	H ²¹⁻²³ (9H)

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	162.8	151.5	150.1	138.6	136.5	134.6	128.1	125.4	122.8
	C ^m	C ¹	C ⁹	C ¹⁷	C ⁷	C ¹⁴	C ⁵	C ³ , C ^{15/19}	C ^{16/18}	C ⁴

δ [ppm]	114.5	114.3	53.2	47.0	40.4	34.5	31.4
C ^m	C ⁶	C ²	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰	C ²⁰	C ²¹⁻²³

EI-MS 70 eV 165 °C	m/z	351 [M ⁺]	204	176	162	147	132	117	105	90
	rel. Int. [%]	4	16	14	55	100	15	13	6	4

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

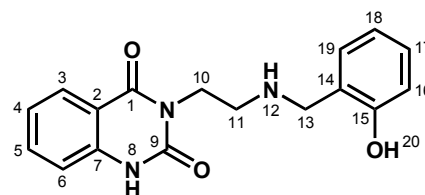
Zu einer Lösung aus 108 mg (0.33 mmol) des 2-Methoxybenzyl-Derivates **169** in 15 mL abs. CH₂Cl₂ werden bei -10 °C unter N₂-Atmosphäre 3.0 mL (3.0 mmol) BBr₃·CH₂Cl₂ (*c* = 1.0 mol · L⁻¹) *via* Spritze zugetropft (Bildung eines farblosen Feststoffes). Nach langsamen Erwärmen auf RT (5 – 6 h) zeigt die DC-Kontrolle einen quantitativen, nebenreaktionsfreien Reaktionsumsatz zur Titelverbindung **177**. Das Reaktionsgemisch wird bei 0 °C mit 10 mL MeOH versetzt, am Rotationsverdampfer eingengt und der erhaltene Feststoff aus abs. *i*-PrOH umkristallisiert.

Ausbeute: 119 mg (0.30 mmol) farblose Kristalle (92 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 (*R_F* = 0.35)

Fp: 142 – 143 °C (*i*-PrOH)

[%]	C	H	N
gef.	52.29	4.91	10.54
ber.	52.05	4.63	10.71



C₁₇H₁₇N₃O₃·HBr (*M_r* = 392.25)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	11.6 (s*)	10.2 (s*)	8.63 (s*, br)	7.96 (dd)	7.69 (dt)	7.33 (dd)	7.21 – 7.27 (m)
ⁿ J [Hz]		–	–	–	³ J = 7.91 ⁴ J = 1.33	³ J = 7.72 ⁴ J = 1.51	³ J = 7.56 ⁴ J = 1.55	–
H ^m		H ⁸ (1H, NH)	H ²⁰ (1H, OH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ¹⁷ , H ⁴ , H ⁶ (3H)

δ [ppm]	6.93 (dd)	6.86 (dt)	4.26 (t)	4.16 (s)	3.26 (s, br)
ⁿ J [Hz]	³ J = 8.10 ⁴ J = 0.79	³ J = 7.45 ⁴ J = 0.99	³ J = 5.62	–	–
H ^m	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁸ (1H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.6	155.9	150.6	139.5	135.2	131.3	130.6	127.4	122.6	119.1	118.0
C ^m		C ¹	C ¹⁵	C ⁹	C ⁷	C ⁵	C ¹⁹	C ¹⁷	C ³	C ⁴	C ¹⁸	C ¹⁴

δ [ppm]	115.3	115.1	114.0	45.7	45.3	36.7
C ^m	C ¹⁶	C ⁶	C ²	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

FAB ⁺ -MS Xe, CH ₂ Cl ₂ /m-NBA	<i>m/z</i>	312 [M+H] ⁺	206	189	146	107	105	91	69	55	41
	rel. Int. [%]	100	27	49	17	64	19	29	38	56	57

5.2.5 3-[2-(Heteroaryl)methyl]aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindione 178 – 184

3-[2-(Pyridin-4-ylmethyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (178)

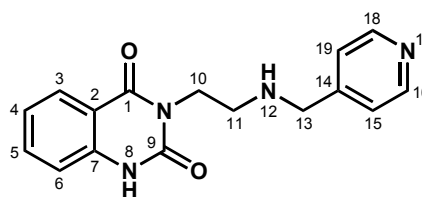
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.57 g (3.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.62 g (15.0 mmol) 4-Aminomethylpyridin. Nach einer Reaktionszeit von 7.5 h bei 80 °C wird der erhaltene braune Rückstand (0.89 g, freie Base) in wenig CH₂Cl₂ gelöst und zweimal rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/NH₃-Atm.). Das isolierte schwach gelbe Öl wird in der Siedehitze in abs. *i*-PrOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) als Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0.53 g (1.44 mmol) farbloses Pulver (48 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.35)

Fp: 167 – 173 °C (Zers.)

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.		52.48	4.97	15.56
ber.		52.05	4.91	15.17



C₁₆H₁₆N₄O₂·2HCl (*M_r* = 369.25)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	11.9 (s*)	9.87 (s*, br)	8.68 (d)	8.16 (t)	7.90 (d)	7.32 – 7.86 (m)
[D ₆]-DMSO	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 5.60	³ J = 7.32	³ J = 7.61	–
	H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² , H ¹⁷ (3H, NH ⁺)	H ^{16/18} (2H)	H ⁵ (1H)	H ³ (1H)	H ⁶ (1H), H ^{15/19} (2H)

δ [ppm]	7.23 (t)	4.28 (t, br)	4.20 (s)	3.26 (s, br)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.52	–	–	–
H^m	H ⁴ (1H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

FAB⁺-MS	<i>m/z</i>	297 [M+H] ⁺	189	146	120	93
Xe, CH ₂ Cl ₂ / <i>m</i> -NBA	rel. Int. [%]	53	100	80	14	77

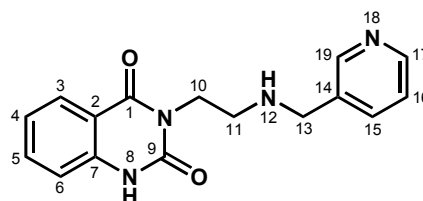
3-[2-(Pyridin-3-ylmethyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (179)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.57 g (3.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.62 g (15.0 mmol) 3-Aminomethylpyridin. Der isolierte gelbe Feststoff wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst, 3x flashchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2) und nachfolgend als Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0.5 g (1.68 mmol) (56 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.35)

Reinheit: verunreinigt (DC-Kontrolle, ¹H-NMR)



C₁₆H₁₆N₄O₂·2HCl (*M_r* = 369.25)

¹H-NMR 400 MHz

δ [ppm]	11.6 (s*)	9.84 (s*, br)	7.90 – 8.90 (m)	7.15 – 7.86 (m)
H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² , H ¹⁸ (3H, NH ⁺)	H ³ , H ⁵ , H ¹⁷ , H ¹⁹ (4H)	H ⁴ , H ⁶ , H ¹⁵ , H ¹⁶ (4H)

δ [ppm]	4.35 (s, br)	4.23 (s)	3.18 (s, br)
H ^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

FAB⁺-MSXe, EtOH/*m*-NBA

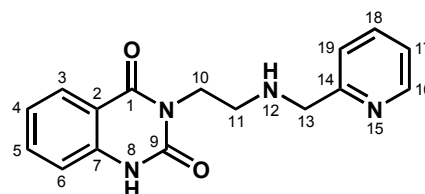
<i>m/z</i>	297 [M+H] ⁺	189	146	121	92
rel. Int. [%]	100	67	33	15	61

3-[2-(Pyridin-2-ylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (180)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.19 g (1.0 mmol) des Tricyclus **95** und 0.54 g (5.0 mmol) 2-Aminomethylpyridin. Nach einer Reaktionszeit von 6 h bei 80 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.27 g, freie Base) in wenig CH₂Cl₂ gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/NH₃-Atm.). Das erhaltene schwach gelbe Öl wird in wenig abs. *i*-PrOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) als Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0.25 g (0.68 mmol) farbloses Pulver (68 % d. Th.)**DC:** CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.30)**Fp:** 159 °C (Zers.)**CHN:**

[%]	C	H	N
gef.	52.32	5.07	15.50
ber.	52.05	4.91	15.17

**C₁₆H₁₆N₄O₂·2 HCl** (*M_r* = 369.25)

¹H-NMR 400 MHz [D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.7 (s*)	9.47 (s*, br)	8.66 (d)	7.99 (t)	7.94 (d)	7.27 – 7.70 (m)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 4.50	³ J = 7.10	³ J = 7.80	–
H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² , H ¹⁵ (3H, NH ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ⁵ (1H)	H ³ (1H)	H ⁶ (1H), H ¹⁷⁻¹⁹ (3H)

δ [ppm]	7.22 (t)	4.41 (s, br)	4.31 (t, br)	3.33 (s, br)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.40	–	³ J = 5.20	–
H ^m	H ⁴ (1H)	H ¹³ (2H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹¹ (2H)

FAB⁺-MSXe, CH₂Cl₂/*m*-NBA

<i>m/z</i>	297 [M+H] ⁺	189	146	120	93
rel. Int. [%]	100	70	37	13	55

3-[2-(Thiophen-2-ylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (181)

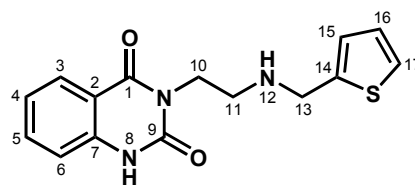
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.28 g (1.5 mmol) des Tricyclus **95** und 0.85 g (7.5 mmol) 2-Aminomethylthiophen. Nach 6.5 h bei 90 °C wird der isolierte Feststoff (0.32 g, freie Base) in wenig CH₂Cl₂ gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/NH₃-Atm.). Das isolierte Öl wird in wenig abs. *i*-PrOH gelöst, und mit *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) als Hydrochlorid kristallisiert.

Ausbeute: 0.25 g (0.74 mmol) farblose Kristalle (49 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.30)

Fp: 236 – 239 °C

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.	53.40	4.89	12.55	
ber.	53.33	4.77	12.44	



C₁₅H₁₅N₃O₂S·HCl (*M_r* = 337.72)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	11.5 (s*)	9.28 (s*, br)	7.94 (d)	7.64 (t)	7.10 – 7.50 (m)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	³ J = 7.50	³ J = 7.60	–
H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² , (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁴ , H ⁶ , H ¹⁵⁻¹⁷ (5H)	

δ [ppm]	4.30 (t)	4.20 (s, br)	3.32 (s)
ⁿ J [Hz]	³ J = 6.20	–	–
H^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)

FAB⁺-MS

Xe, CH₂Cl₂ / *m*-NBA

<i>m/z</i>	302 [M+H] ⁺	189	146	137	107	97
rel. Int. [%]	54	23	17	32	19	100

3-[2-(Furan-2-ylmethyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (182)

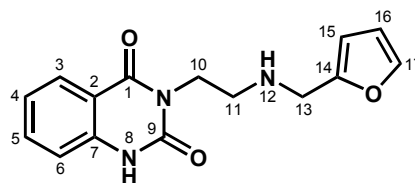
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.28 g (1.5 mmol) des Tricyclus **95** und 0.73 g (7.5 mmol) 2-Aminomethylfuran. Nach einer Reaktionszeit von 7 h bei 70 °C wird der isolierte gelbliche Feststoff (0.31 g, freie Base) in wenig CH₂Cl₂ gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/NH₃-Atm.). Das isolierte schwach gelbe Öl wird in abs. *i*-PrOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) als Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0.30 g (0.93 mmol) gelbliches Pulver (62 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 (*R_F* = 0.49)

Fp: 242 °C (Zers.)

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.	56.03	4.97	12.95	
ber.	55.99	5.01	13.06	



C₁₅H₁₅N₃O₃·HCl (*M_r* = 321.76)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	11.7 (s*)	9.49 (s*, br)	7.93 (d)	7.76 (d)	7.67 (dt)	7.30 (d)	7.21 (t)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	³ J = 7.80	³ J = 1.10	³ J = 7.70 ⁴ J = 1.20	³ J = 8.20	³ J = 7.64
H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² , (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁶ (1H)	H ⁴ (1H)	

δ [ppm]	6.65 (d)	6.52 (dd)	4.25 (m)	3.23 (s)
ⁿ J [Hz]	³ J = 3.17	³ J = 3.10 ⁴ J = 1.85	–	–
H^m	H ¹⁵ (1H)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁰ , H ¹³ (4H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.7	150.6	145.9	144.3	139.8	135.1	127.7	122.6	115.4	114.2	112.4	111.2
	C ^m	C ¹	C ⁹	C ¹⁴	C ¹⁷	C ⁷	C ⁵	C ³	C ⁴	C ⁶	C ²	C ¹⁵	C ¹⁶

δ [ppm]	44.6	42.4	36.6
C ^m	C ¹¹	C ¹³	C ¹⁰

FAB ⁺ -MS Xe, CH ₂ Cl ₂ /m-NBA	m/z	286 [M+H] ⁺	189	146	81
	rel. Int. [%]	39	22	15	100

3-[2-(1*H*-Imidazol-2-ylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (184)

Methode 4 (reduktive Alkylierung)

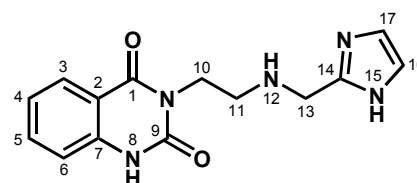
Zur siedenden Lösung aus 0.41 g (2.0 mmol) 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**, vgl. Abschn. 5.2.2, S. 190) in 100 mL abs. MeOH wird eine Suspension aus 0.20 g (2.1 mmol) Imidazol-2-carbaldehyd in 20 mL abs. MeOH auf einmal zugegeben und unter Rückfluß erhitzt. Nachdem der Aldehyd vollständig gelöst ist, bildet sich nach ca. 2 h ein farbloser Feststoff. Nach 5 h (DC-Kontrolle) wird die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt, spatelweise mit 0,15 g (4.0 mmol) Natriumborhydrid (NaBH₄) versetzt (Gasentwicklung, → klare Lösung) und nach 1 h mit 100 mL ges. NaHCO₃-Lsg. hydrolysiert. Der erhaltene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (3 × 50 mL), abs. MeOH (2 × 25 mL) und abs. Et₂O (2 × 25 mL) gewaschen, in 200 mL heißem abs. MeOH suspendiert und durch tropfenweise Zugabe von 4 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) in das Hydrochlorid überführt. Beim Abkühlen der klaren Lösung kristallisiert die Titelverbindung **184** bei ca. 50 °C aus.

Ausbeute: 0.48 g (1.19 mmol) farblose Kristalle (60 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 (*R_F* = 0.25)

Fp: 253 °C

CHN:	[%]	C	H	N
	gef.	41.68	5.13	17.13
	ber.	41.70	5.50	17.37



C₁₄H₁₅N₅O₂ · 2 HCl · 2 ½ H₂O
(*M_r* = 403.28)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	11.7 (s*)	7.94 (d)	7.74 (s)	7.68 (t)	7.28 (d)	7.22 (t)
	ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.75	–	³ J = 7.40	³ J = 8.20	³ J = 7.50
	H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ³ (1H)	H ^{16/17} (2H)	H ⁵ (1H)	H ⁶ (1H)	H ⁴ (1H)

δ [ppm]	4.60 (s)	4.27 (t, br)	3.37 (s, br)
ⁿ J [Hz]	–	–	–
H ^m	H ¹³ (2H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.8	150.7	139.8	137.8	135.2	127.5	122.7	120.5	115.5	114.2	45.9	40.0	37.0
	C ^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ¹⁴	C ⁵	C ³	C ⁴	C ^{16/17}	C ⁶	C ²	C ¹¹	C ¹³	C ¹⁰

FAB ⁺ -MS Xe, CH ₂ Cl ₂ /m-NBA	m/z	286 [M+H] ⁺	242	206	189	176	146	107	89
	rel. Int. [%]	99	11	19	91	13	66	35	49

3-[2-(1*H*-Pyrrol-2-ylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (183)

Die Synthese erfolgt durch reduktive Alkylierung analog **Methode 4** (S. 219) mit 0.41 g (2.0 mmol) 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**) und 0.19 g (2.0 mmol) 1*H*-Pyrrol-2-carbaldehyd. Nach erfolgter Hydrolyse mit ges. NaHCO₃-Lsg. wird das Reaktionsgemisch mit CH₂Cl₂ extrahiert (5 – 6×, DC-Kontrolle). Nach Entfernen des Lösemittels am Rotationsverdampfer wird der erhaltene gelbe Feststoff (0.41 g, 1.44 mmol) in wenig CH₂Cl₂/MeOH (90 : 10, V/V) gelöst und zweimal rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ + MeOH = 98 + 2, NH₃-Atm.). Beim Versuch, das erhaltene braune Öl durch Zugabe von *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) als Hydrochlorid zu kristallisieren um letzte Verunreinigungen zu entfernen, trat die Zersetzung der Substanz ein. Die Charakterisierung von **183** erfolgte zuvor auf der Stufe des ungereinigten Feststoffes mittels Massenspektrometrie. NMR-spektroskopische Daten liegen nicht vor.

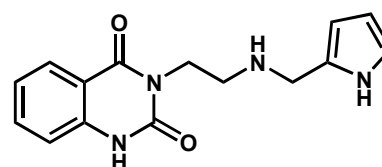
Rohausbeute: 0.41 g (1.44 mmol) gelber Feststoff (72 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R*_F = 0.35)

FAB⁺-MS

Xe, CH₂Cl₂/m-NBA

<i>m/z</i>	285 [M+H] ⁺	206	189	146	95	80
rel. Int. [%]	35	68	33	16	30	100



C₁₅H₁₆N₄O₂ (*M*_r = 284.31)

5.2.6 *N*-substituierte 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindione 185 – 189 mit verschiedenen aromatischen und alicyclischen Partialstrukturen

3-[2-(Cyclohexyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (185)

Zur Lösung aus 1.98 g (20.0 mmol) Cyclohexylamin in 10 mL DMF wird unter Rückfluß eine Lösung aus 0.94 g (5.0 mmol) des Tricyclus **95** und 0.10 g *p*-Toluensulfonsäure in 40 mL DMF innerhalb 1 h zugetropft (Reaktionslösung verfärbt sich von gelb nach braun). Nach insgesamt 6 h Reaktionszeit wird überschüssiges Cyclohexylamin am offenen Reaktionskolben verdampft. Die erhaltene Lösung wird mit 100 mL Et₂O versetzt, mit einer ges. KCl-Lösung gewaschen (4× 30 mL, bessere Phasentrennung!), über Na₂SO₄ getrocknet und am Rotationverdampfer eingengt. Der erhaltene cremefarbene Feststoff wird in wenig MeOH gelöst, durch Zugabe von *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) in das Hydrochlorid überführt und anschließend aus MeOH umkristallisiert.

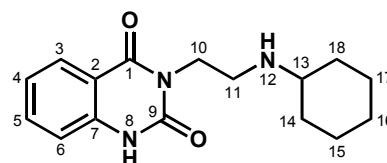
Ausbeute: 0.57 g (1.75 mmol) farblose Kristalle (35 % d. Th.)

DC: EE (NH₃) (*R*_F = 0.30)

Fp: 239 – 240 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	58.94	6.57	12.72
ber.	59.35	6.85	12.98



C₁₆H₂₁N₃O₃·HCl (*M*_r = 323.82)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	11.5 (s*)	8.93 (s*, br)	8.12 (d)	7.94 (t)	7.28 (t)	7.21 (d)	4.26 (t)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.42	³ J = 7.47	³ J = 7.62	³ J = 7.94	³ J = 6.21
H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁴ (1H)	H ⁶ (1H)	H ¹⁰ (2H)

δ [ppm]	3.52 (m)	3.18 (t)	1.10 – 1.90 (m)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 6.44	–
H ^m	H ¹³ (1H)	H ¹¹ (2H)	H ¹⁴⁻¹⁸ (10H)

FAB⁺-MS
Xe, Aceton, Clyc.

<i>m/z</i>	288 [M+H] ⁺	189	146	112
rel. Int. [%]	100	57	21	14

3-[2-(Cyclohexylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (186)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.47 g (2.5 mmol) des Tricyclus **95** und 0.85 g (7.5 mmol) Cyclohexylmethylamin. Nach einer Reaktionszeit von 4 h bei 110 °C wird der isolierte farblose Feststoff (0.58 g, freie Base) in wenig CH₂Cl₂ gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂/NH₃-Atm.). Das erhaltene blaß gelbe Öl wird in wenig MeOH gelöst und durch tropfenweise Zugabe von Et₂O zur Kristallisation gebracht.

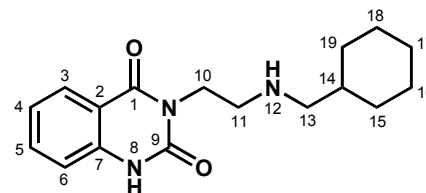
Ausbeute: 0.45 g (1.49 mmol) farblose Kristalle (60 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (R_F = 0.35)

Fp: 143 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	67.34	7.63	13.81
ber.	67.75	7.69	13.94



C₁₇H₂₃N₃O₂ (M_r = 301.38)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	8.14 (d)	7.97 (t)	7.10 – 7.13 (t + d)	4.28 (t)	3.16 (t)	2.70 (d)	0.88 – 1.28 (m)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.30	³ J = 7.43	n.b.	³ J = 6.11	³ J = 5.83	³ J = 6.57	–
H ^m	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁴ (t, 1H), H ⁶ (d, 1H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹¹ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹⁴⁻¹⁹ (11H)

FAB⁺-MS
Xe, CHCl₃/m-NBA

<i>m/z</i>	302 [M+H] ⁺	218	189	146
rel. Int. [%]	100	15	60	24

3-[2-(2-Naphthylmethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (187)

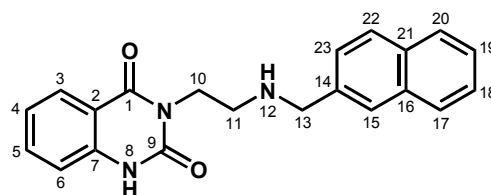
Die Synthese erfolgt durch reduktive Alkylierung analog **Methode 4** (S. 219) mit 0.41 g (2.0 mmol) 3-(2-Aminoethyl)-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (**93**) und 0.31 g (2.0 mmol) 2-Naphthaldehyd. Der erhaltene farblose Feststoff wird zur Reinigung 1 h in MeOH unter Rückfluß erhitzt (→ dc-rein). Für analytische Zwecke wurde eine kleine Menge des Feststoffes aus abs. MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 0.49 g (1.42 mmol) farblose Kristalle (71 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R*_F = 0.40)

Fp: 183 – 184 °C

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.	72.75	5.18	12.26	
ber.	73.03	5.54	12.17	



C₂₁H₁₉N₃O₂ (*M_r* = 345.40)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	11.23 (s*)	7.40 – 8.40 (m)	7.32 (d)	7.20 (t)
CDCl ₃	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 8.05	³ J = 7.76
	H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ³ , H ⁵ , H ¹⁵ , H ¹⁷⁻²⁰ , H ²² , H ²³ , (9H)	H ⁶ (1H)	H ⁴ (1H)

δ [ppm]	4.61 (s)	4.43 (s)	3.38 (s, br)
H^m	H ¹³ (2H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹¹ (1H)

FAB⁺-MS

Xe, CH₂Cl₂/m-NBA

<i>m/z</i>	346 [M+H] ⁺	189	141
rel. Int. [%]	45	26	100

3-[2-(1-Naphthylmethyl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (188)

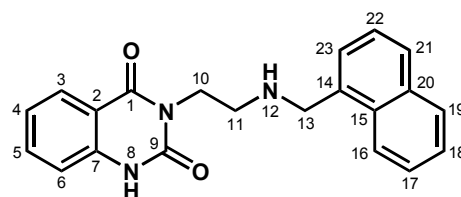
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.40 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.57 g (10.0 mmol) 1-Naphthylmethylamin. Nach 5 h bei 140 °C wird der ölige, braune Rückstand unter Rühren mit EtOH versetzt, wobei ein farbloser Feststoff ausfällt. Der isolierte Feststoff wird zur Reinigung 1 h in EtOH unter Rückfluß erhitzt und anschließend in das Hydrochlorid überführt.

Ausbeute: 0.59 g (1.54 mmol) farblose Kristalle (77 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R*_F = 0.40)

Fp: 213 – 215 °C

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.	65.52	5.28	10.82	
ber.	66.05	5.28	11.00	



C₂₁H₁₉N₃O₂·HCl (*M_r* = 381.86)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	11.7 (s*)	9.51 (s*, br)	8.29 (d)	8.00 (d)	7.96 (d)	7.83 (d)
DMSO	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 8.30	³ J = 8.10	³ J = 7.55	³ J = 7.10
	H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ²¹ (1H)	H ¹⁶ , H ¹⁹ (2H)	H ³ (1H)	H ²³ (1H)

δ [ppm]	7.55 – 7.63 (m)	7.31 (d)	7.22 (t)	4.75 (s)	4.37 (t)	3.44 (t, br)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 8.14	³ J = 7.69	–	³ J = 5.56	n.b.
H^m	H ⁵ , H ¹⁷ , H ¹⁸ , H ²² (4H)	H ⁶ (1H)	H ⁴ (1H)	H ¹³ (1H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.8	150.7	139.8	135.2	133.4, 131.2, 129.6	128.8, 128.6	128.4	127.4
	C ^m	C ¹	C ⁹	C ⁷	C ⁵	C ¹⁴ , C ¹⁵ , C ²⁰	C ¹⁶ , C ¹⁹	C ²³	C ³

δ [ppm]	126.9, 126.3, 125.4	123.9	122.6	115.4	114.2	46.7	45.7	36.7
C ^m	C ¹⁷ , C ¹⁸ , C ²²	C ²¹	C ⁴	C ⁶	C ²	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

FAB ⁺ -MS Xe, CH ₂ Cl ₂ /m-NBA	m/z	346 [M+H] ⁺	189	176	141
	rel. Int. [%]	30	13	13	100

3-[2-(Benzhydryl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (189)

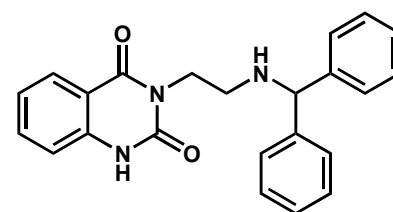
Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.40 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.47 g (8.0 mmol) α-Aminodiphenylmethan. Nach einer Reaktionszeit von 5.5 h bei 140 °C wird der isolierte farblose Feststoff zur Reinigung mehrfach in EtOH unter Rückfluß erhitzt (→ dc-rein).

Ausbeute: 0.58 g (1.56 mmol) farbloses Pulver (78 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 3 (*R_F* = 0.50)

Fp: 208 – 209 °C

FAB ⁺ -MS Xe, CH ₂ Cl ₂ /m-NBA	m/z	372 [M+H] ⁺	348	182	167
	rel. Int. [%]	10	6	9	100



C₂₃H₂₁N₃O₂ (*M_r* = 371.44)

Bemerkung:

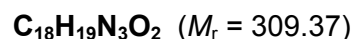
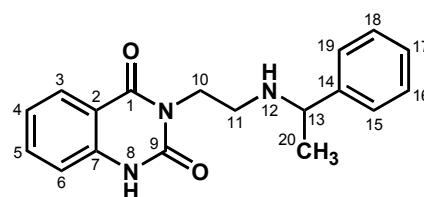
Verbindung **189** zeichnet sich durch ein extrem schlechtes Löseverhalten gegenüber gängigen Lösemitteln aus (e.g. MeOH, EtOH, EE, Et₂O, THF, CH₂Cl₂, CHCl₃, Aceton, DMSO, DMF), so daß eine Reinigung weder durch Chromatographie, noch durch Umkristallisieren möglich war. Ebenfalls konnte kein aussagekräftiges ¹H-NMR-Spektrum dieser Verbindung aufgenommen werden.

5.2.7 Chirale Chinazolindion-Derivate 192, 193, 196 und 197

3-[2-(1-Phenylethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (192)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.40 g (2.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.21 g (10.0 mmol) (*R*)-(+)- α -Methylbenzylamin. Nach einer Reaktionszeit von 5 h bei 140 °C wird der dunkelbraune, ölige Rückstand mit EtOH versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der erhaltene farblose Niederschlag wird aus EtOH umkristallisiert. Die Synthese des (*S*)-Enantiomers erfolgt analog.

Ausbeute:	(<i>R</i>)-192	(<i>S</i>)-192
	0.38 g (1.23 mmol)	0.39 g (1.26 mmol)
	(61 % d.Th.)	(63 % d.Th.)
Fp:	162 °C	162 °C
$[\alpha]_D^{20}$:	+ 38.1	- 41.2
	MeOH (<i>c</i> = 0.51)	MeOH (<i>c</i> = 0.56)



DC: EE (NH₃) (*R_F* = 0.50)

CHN:	[%]	C	H	N
	ber.	69.88	6.19	13.58
	(<i>R</i>)-192	69.85	6.23	13.41
	(<i>S</i>)-192	69.65	6.17	13.54

¹H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	7.92 (d)	7.65 (t)	7.10 – 7.40 (m)	3.90 – 4.10 (m)	3.76 (q)	2.58 (t)	1.22 (d)
	$^n J$ [Hz]	$^3 J = 8.10$	$^3 J = 7.66$	–	–	$^3 J = 6.36$	$^3 J = 5.63$	$^3 J = 6.48$
	H^m	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁴ , H ⁶ , H ¹⁵⁻¹⁹ (7H)	H ¹⁰ , H ^{10'} (2H)	H ¹³ (1H)	H ¹¹ (2H)	H ²⁰ (3H)

¹³C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.0	150.2	146.2	139.4	134.8	128.1	127.3	126.6, 126.4	122.4	114.9	113.7
	C^m	C ¹	C ⁹	C ¹⁴	C ⁷	C ⁵	C ^{16/18}	C ³	C ^{15/19} , C ¹⁷	C ⁴	C ⁶	C ²

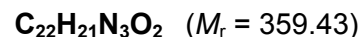
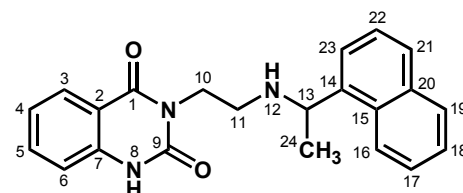
δ [ppm]	57.0	44.6	39.9	26.3
C^m	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰	C ²⁰

FAB⁺-MS Xe, CH ₃ OH, Glyc.	<i>m/z</i>	310 [M+H] ⁺	308 [M-H] ⁺	189	146	105
	rel. Int. [%]	59	3	25	14	100

3-[2-(1-Naphthalen-1-ylethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (193)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.28 g (1.5 mmol) des Tricyclus **95** und 1.00 g (5.8 mmol) (*R*)-(+)- α -Naphthylethylamin. Nach einer Reaktionszeit von 5 h bei 120 °C wird der ölige Rückstand mit EtOH versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der erhaltene farblose Niederschlag wird aus EtOH umkristallisiert. Die Synthese des (*S*)-Enantiomers erfolgt analog.

Ausbeute:	(R)-193 0.35 g (0.96 mmol) (64 % d.Th.)	(S)-193 0.36 g (1.00 mmol) (67 % d.Th.)
Fp:	215 °C	216 °C
$[\alpha]_D^{20}$:	+ 24.3 MeOH ($c = 0.55$)	- 24.9 MeOH ($c = 0.52$)
DC:	CH ₂ Cl ₂ + MeOH (NH ₃) = 98 + 2 ($R_F = 0.45$)	



CHN:	[%]	C	H	N
	ber.	73.52	5.89	11.69
	(R)-193	73.31	5.58	11.58
	(S)-193	73.27	5.44	11.37

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	8.25 (d)	8.05 (d)	7.94 (d)	7.80 (d)	7.55 – 7.63 (m)	7.40 (d)
	ⁿ J [Hz]	³ J = 8.18	³ J = 8.13	³ J = 7.60	³ J = 7.20	–	³ J = 8.20
	H^m	H ²¹ (1H)	H ¹⁶ , H ¹⁹ (2H)	H ³ (1H)	H ²³ (1H)	H ⁵ , H ¹⁷ , H ¹⁸ , H ²² (4H)	H ⁶ (1H)

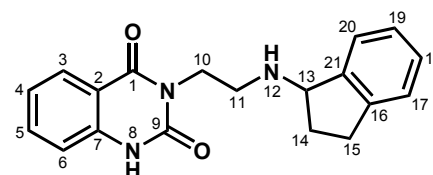
δ [ppm]	7.20 (t)	4.25 – 4.45 (m)	3.85 (q)	2.82 (t, br)	1.25 (d)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.80	–	³ J = 6.50	n.b.	³ J = 6.40
H^m	H ⁴ (1H)	H ¹⁰ , H ^{10'} (2H)	H ¹³ (1H)	H ¹¹ (2H)	H ²⁴ (3H)

FAB⁺-MS	<i>m/z</i>	360 [M+H] ⁺	358 [M-H] ⁺	215	189	155	146
Xe, CH ₂ Cl ₂ / <i>m</i> -NBA	rel. Int. [%]	6	3	4	21	73	16

3-[2-(Indan-1-yl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (196)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.28 g (1.5 mmol) des Tricyclus **95** und 1.00 g (7.5 mmol) (*R*)-(-)-1-Aminoindan. Nach einer Reaktionszeit von 7 h bei 90 °C wird der braune, ölige Rückstand mit EtOH versetzt. Der erhaltene farblose Niederschlag wird zweimal aus abs. EtOH umkristallisiert und mit *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) in das Hydrochlorid überführt. Die Synthese des (*S*)-Enantiomers erfolgt analog.

Ausbeute:	(R)-196·HCl 0.36 g (1.00 mmol) (67 % d.Th.)	(S)-196·HCl 0.33 g (0.92 mmol) (62 % d.Th.)
Fp:	218 – 220 °C	219 – 220 °C
DC:	CH ₂ Cl ₂ + MeOH (NH ₃) = 96 + 4 ($R_F = 0.43$)	



CHN:	[%]	C	H	N
	ber.	63.77	5.63	11.74
	(R)-196	63.22	5.46	11.66
	(S)-196	63.28	5.34	11.42

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.9 (s*)	9.48, 9.37 (2x s*, br)	7.95 (d)	7.10 – 7.80 (m)	4.85 (s)	4.21 – 4.41 (2x m)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.63	–	–	–
H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² , H ^{12'} (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁴⁻⁶ , H ¹⁷⁻²⁰ (7H)	H ¹³ (1H)	H ¹⁰ , H ^{10'} (2H)

δ [ppm]	3.26 (s)	2.87 – 3.16 (2x m)	2.19 – 2.46 (2x m)
ⁿ J [Hz]	–	–	–
H ^m	H ¹¹ (2H)	H ¹⁴ , H ^{14'} (2H)	H ¹⁵ , H ^{15'} (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	162.7	150.7	144.9	139.8	137.7	135.2	127.5	129.5, 126.7, 125.9, 125.2	122.6	115.4
C ^m	C ¹	C ⁹	C ²¹	C ⁷	C ¹⁶	C ⁵	C ³	C ¹⁷ , C ¹⁸ , C ¹⁹ , C ²⁰	C ⁴	C ⁶

δ [ppm]	114.2	61.5	42.8	36.8	30.0	28.2
C ^m	C ²	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰	C ¹⁴	C ¹⁵

FAB⁺-MS
Xe, CH₂Cl₂/m-NBA

m/z	322 [M+H] ⁺	206	189	155	146	132	117
rel. Int. [%]	51	28	27	1317	18	17	100

3-[2-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalen-1-yl)aminoethyl]-2,4(1H,3H)chinazolindion (197)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 0.20 g (1.0 mmol) des Tricyclus **95** und 1.34 g (9.0 mmol) (±)-Tetrahydro-1-naphthylamin. Nach einer Reaktionszeit von 6 h bei 120 °C wird der erhaltene braune, ölige Rückstand mit MeOH versetzt. Der dabei ausgefallene farblose Niederschlag wird abzentrifugiert und aus EtOH umkristallisiert.

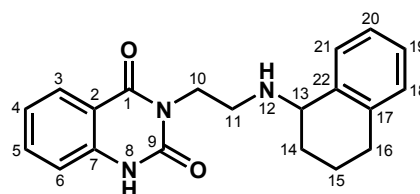
Ausbeute: 0.21 g (0.62 mmol) farblose Kristalle (63 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (R_F = 0.40)

Fp: 178 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	71.27	5.98	12.22
ber.	71.62	6.31	12.53



C₂₀H₂₁N₃O₂ (M_r = 335.40)

¹H-NMR 400 MHz
DMSO

δ [ppm]	7.97 (d)	7.00 – 7.85 (m)	3.90 – 4.30 (2x m)	3.80 (s, br)	2.71 (s, br)	2.10 – 2.50 (m)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.60	–	–	–	–	–
H ^m	H ³ (1H)	H ⁴⁻⁶ , H ¹⁸⁻²¹ (7H)	H ¹⁰ , H ^{10'} (2H)	H ¹³ (1H)	H ¹¹ (2H)	H ¹⁶ (2H)

δ [ppm]	1.70 – 1.90 (m)	1.10 – 1.30 (m)
ⁿ J [Hz]	–	–
H ^m	H ¹⁵ (2H)	H ¹⁴ (2H)

FAB⁺-MS
Xe, CH₂Cl₂/m-NBA

m/z	336 [M+H] ⁺	206	189	146	131
rel. Int. [%]	5	28	100	78	89

5.2.8 3-[3-(2-Methoxybenzyl)aminopropyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (312)

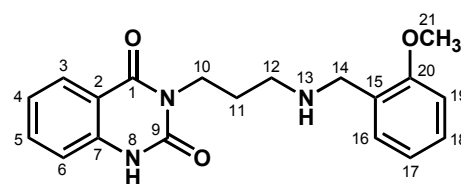
Zu 1.37 g (10.0 mmol) 2-Methoxybenzylamin wird bei 140 °C unter N₂-Atmosphäre eine Lösung aus 202 mg (1.0 mmol) des Tricyclus **311**,^{a)} gelöst in 3.0 mL CH₂Cl₂, *via* Spritze innerhalb 1 h zuge-
tropft und das Reaktionsgemisch für weitere 3 h bei 140 °C gerührt (DC-Kontrolle). Nach Abkühlen
der leuchtend gelben Reaktionslösung auf 70 °C werden ca. 3 – 5 mL MeOH zugegeben. Ist die
Lösung auf RT abgekühlt, wird durch vorsichtige Zugabe von Et₂O ein schwach gelber Niederschlag
ausgefällt. Der Niederschlag wird abzentrifugiert, 2× mit jeweils 5 – 10 mL Et₂O gewaschen und aus
abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 180 mg (0.53 mmol) farblose Kristalle (53 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 (*R_F* = 0.20)

Fp: 216 – 217 °C

[%]	C	H	N
gef.	66.83	5.94	11.95
ber.	67.24	6.24	12.38



C₁₉H₂₁N₃O₃ (*M_r* = 339.39)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.5 (s*)	8.66 (s*, br)	7.95 (d)	7.68 (t)	7.35 – 7.45 (m)	7.20 – 7.25 (t + d)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.80	³ J = 7.70	–	³ J ≈ 8.30
H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁶ , H ¹⁸ (2H)	H ⁴ (t, 1H), H ⁶ (d, 1H)

δ [ppm]	7.08 (d)	6.98 (t)	4.09 (s)	3.97 (t)	3.83 (s)	2.97 (m)	2.01 (m)
ⁿ J [Hz]	³ J = 8.60	³ J = 7.45	–	³ J = 6.50	–	–	–
H ^m	H ¹⁹ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁴ (2H)	H ¹⁰ (2H)	H ²¹ (3H)	H ¹² (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	162.3	157.6	150.4	139.5	135.1	131.4	130.9	127.4	125.5	122.6	120.4	115.2	113.8
C ^m	C ¹	C ²⁰	C ⁹	C ⁷	C ⁵	C ¹⁶	C ¹⁸	C ³	C ¹⁵	C ⁴	C ¹⁷	C ⁶	C ²

δ [ppm]	111.2	55.6	45.2	44.7	37.4	24.3
C ^m	C ¹⁹	C ²¹	C ¹⁴	C ¹²	C ¹⁰	C ¹¹

EI-MS 70 eV
115 °C

<i>m/z</i>	339 [M ⁺]	218	203	175	163	150	136	121	91
rel. Int. [%]	3	5	4	2	7	13	100	78	35

^{a)} Zur Synthese von 3,4-Dihydro-6-oxo-2*H*, 6*H*-[1,3]oxazino[2,3-*b*]chinazolin (**311**) siehe Abschn. 2.10, S. 132) und [Lit. 174, 175].

5.3 2-(1*H*-Indol-3-yl)ethylamin-Derivate

5.3.1 *N*-benzylierte Tryptamine 199 – 203

Benzyl-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]amin (199)

Methode 5 (direkte reduktive Alkylierung)

Eine Lösung aus 0.80 g (5.0 mmol) Tryptamin und 0.53 g (5.0 mmol) Benzaldehyd in 50 mL abs. 1,2-Dichlorethan wird in einem ausgeheizten Kolben (150 °C, 72 h) unter N₂-Atmosphäre mit 1.48 g (7.0 mmol) Natriumtriacetoxyborhydrid (NaBH(OAc)₃) versetzt und die resultierende Suspension 1.5 h bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Die Reaktion wird durch Zugabe von 50 mL ges. NaHCO₃-Lsg. beendet und das Reaktionsgemisch mit CH₂Cl₂ (4 × 25 mL) extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Das schwach gelbe Öl (1.19 g) wird zweimal rotationschichtchromatographisch gereinigt (FM-1: CH₂Cl₂, NH₃-Atm.; FM-2: CH₂Cl₂ + PE = 3 + 2, NH₃-Atm.).

Ausbeute: 0.93 g (3.7 mmol) schwach gelbes Öl (74 % d. Th.)

C₁₇H₁₈N₂ (*M_r* = 250.34) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.93 g, 3.7 mmol) wird in 15 mL abs. MeOH gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 4 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) versetzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bis zur Trockene eingengt und der erhaltene farblose Feststoff aus abs. EtOH umkristallisiert.

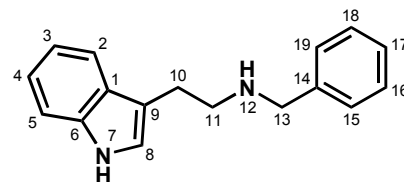
Ausbeute: 1.0 g (3.5 mmol) farblose Kristalle (94 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 (*R_F* = 0.50)

Fp: 216 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	71.24	6.52	9.75
ber.	71.20	6.68	9.77



C₁₇H₁₈N₂·HCl (*M_r* = 286.80)

¹H-NMR 400 MHz

[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.0 (s)	9.53 (s*)	7.60 (m)	7.57 (d)	7.39 – 7.46 (m)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	³ J = 8.01	–
H ^m	H ⁷ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁵ , H ¹⁹ (2H)	H ² (1H)	H ¹⁶ , H ¹⁷ , H ¹⁸ (3H)

δ [ppm]	7.36 (d)	7.22 (d)	7.09 (t)	7.00 (t)	4.18 (s)	3.14 (s)
ⁿ J [Hz]	³ J = 8.05	J = 2.20	³ J = 7.51	³ J = 7.32	–	–
H ^m	H ⁵ (1H)	H ⁸ (1H)	H ⁴ (1H)	H ³ (1H)	H ¹³ (2H)	H ¹⁰ , H ¹¹ (4H)

¹³C-NMR 100 MHz

[D₆]-DMSO

δ [ppm]	136.2	132.1	130.0	128.7	128.5	126.6	123.1	121.1	118.3	118.1
C ^m	C ⁶	C ¹⁴	C ^{15/19}	C ¹⁷	C ^{16/18}	C ¹	C ⁸	C ⁴	C ³	C ²

δ [ppm]	111.4	109.3	49.7	46.8	21.5
C ^m	C ⁹	C ⁵	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

EI-MS 70 eV

110 °C

<i>m/z</i>	250 [M ⁺]	144	143	131	130	120	103	91	77	65	36
rel. Int. [%]	4	1	2	72	24	41	6	100	7	5	12

2-Hydroxybenzyl-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]amin (200)

Die Synthese erfolgt *via* direkte reduktive Alkylierung analog **Methode 5** (S. 228) mit 1.76 g (11.0 mmol) Tryptamin, 1.22 g (10.0 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd und 3.18 g (15.0 mmol) NaBH(OAc)₃ in 100 mL abs. 1,2-Dichlorethan. Bei Zugabe des 2-Hydroxybenzaldehyds tritt eine spontane Gelfärbung auf (Iminbildung), die mit fortschreitender Reaktionsdauer verschwindet. Die Reaktion wird nach 12 h durch Zugabe von 100 mL ges. NaHCO₃-Lsg. beendet. Das erhaltene honigfarbene Öl (2.80 g) wird an 160 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 2.61 g (9.8 mmol) champagnerfarbenes Öl (98 % d. Th.)

C₁₇H₁₈N₂O (*M_r* = 266.34) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (2.16 g, 8.1 mmol) wird in ca. 10 mL abs. MeOH gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 6 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) versetzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bis zur Trockene eingengt und der erhaltene farblose Feststoff aus abs. EtOH umkristallisiert.

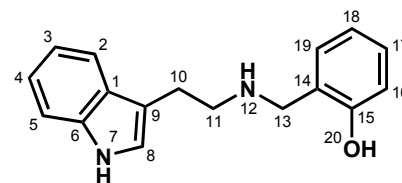
Ausbeute: 2.07 g (6.8 mmol) farblose Kristalle (84 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 (*R_F* = 0.55)

Fp: 242 – 244 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	67.48	6.33	9.28
ber.	67.43	6.32	9.25



C₁₇H₁₈N₂O·HCl (*M_r* = 302.80)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.0 (s)	10.26 (s*)	9.11 (s*)	7.55 (d)	7.42 (dd)	7.36 (d)	7.25 (dt)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	³ J = 7.83	³ J = 7.53 ⁴ J = 1.34	³ J = 8.06	³ J = 7.80 ⁴ J = 1.48
H^m	H ⁷ (1H, NH)	H ²⁰ (1H, OH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ² (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁷ (1H)

δ [ppm]	7.22 (d)	7.09 (dt)	6.96 – 7.02 (d + t)	6.85 (t)	4.13 (s)	3.13 (s)
ⁿ J [Hz]	<i>J</i> = 2.23	³ J = 7.33 ⁴ J = 0.65	³ J ₁₆₋₁₇ = 7.67 ³ J _{3-2/4} = 7.26	³ J = 7.52	–	–
H^m	H ⁸ (1H)	H ⁴ (1H)	H ¹⁶ , H ³ (2H)	H ¹⁸ (1H)	H ¹³ (2H)	H ¹⁰ , H ¹¹ (4H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	155.9	136.2	131.5	130.3	126.6	123.1	121.1	119.0
C^m	C ¹⁵	C ⁶	C ¹⁴	C ¹⁷	C ¹	C ⁸	C ⁴	C ^{18/19}

δ [ppm]	118.4	118.1	115.3	111.5	109.3	46.8	44.8	21.4
C^m	C ³	C ²	C ¹⁶	C ⁹	C ⁵	C ¹¹	C ¹³	C ¹⁰

FAB⁺-MS

Xe, CH₂Cl₂/*m*-NBA

<i>m/z</i>	268 [M+H] ⁺	267 [M+H] ⁺	265 [M-H] ⁺	144	143
rel. Int. [%]	10	46	10	100	21

<i>m/z</i>	136	131	130	117	115	107	91	77
rel. Int. [%]	46	24	46	12	12	67	15	23

[2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (201)

Die Synthese erfolgt *via* direkte reduktive Alkylierung analog **Methode 5** (S. 228) mit 0.96 g (6.0 mmol) Tryptamin, 0.68 g (5.0 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd und 1.60 g (7.5 mmol) NaBH(OAc)₃ in 60 mL abs. 1,2-Dichlorethan. Die Reaktion wird nach 12 h durch Zugabe von 50 mL ges. NaHCO₃-Lsg. beendet. Das erhaltene schwach gelbe Öl (1.50 g) wird an 200 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2). Die vorgereinigten Hauptfraktionen (1.17 g) werden noch zweimal rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂, NH₃-Atm.).

Ausbeute: 0.76 g (2.7 mmol) schwach gelbes Öl (54 % d. Th.)

C₁₈H₂₀N₂O (*M_r* = 280.37) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.76 g, 2.7 mmol) wird in ca. 8 mL abs. MeOH gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 2 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) versetzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bis zur Trockene eingengt und der erhaltene farblose Feststoff aus abs. EtOH umkristallisiert.

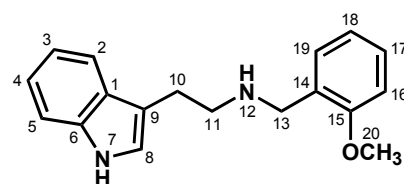
Ausbeute: 0.68 g (2.1 mmol) farblose Kristalle (78 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.24)

Fp: 235 – 236 °C (Zers.)

CHN:

	[%]	C	H	N
gef.	68.15	6.81	8.64	
ber.	68.24	6.68	8.84	



C₁₈H₂₀N₂O·HCl (*M_r* = 316.83)

¹H-NMR 400 MHz

[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.0 (s)	9.21 (s)	7.56 (d)	7.51 (dd)	7.41 (dt)	7.37 (d)	7.23 (d)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.82	³ J = 7.47 ⁴ J = 1.36	³ J = 7.86 ⁴ J = 1.54	³ J = 8.07	J = 2.27
H ^m	H ⁷ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ² (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁸ (1H)

δ [ppm]	7.07 – 7.11 (t + d)	7.00 (t)	4.16 (t, br)	3.82 (s)	3.14 (s)
ⁿ J [Hz]	³ J ₁₆₋₁₇ = 8.05	³ J = 7.43	³ J = 5.28	–	–
H ^m	H ⁴ , H ¹⁶ (2H)	H ³ , H ¹⁸ (2H)	H ¹³ (2H)	H ²⁰ (3H)	H ¹⁰ , H ¹¹ (4H)

¹³C-NMR 100 MHz

[D₆]-DMSO

δ [ppm]	157.4	136.2	131.3	130.6	126.6	123.2	121.1	120.3	119.7
C ^m	C ¹⁵	C ⁶	C ¹⁴	C ¹⁷	C ¹	C ⁸	C ⁴	C ¹⁸	C ¹⁹

δ [ppm]	118.4	118.0	111.5	111.0	109.2	55.5	46.9	44.7	21.4
C ^m	C ³	C ²	C ⁹	C ¹⁶	C ⁵	C ²⁰	C ¹¹	C ¹³	C ¹⁰

FAB⁺-MS

Xe, CH₂Cl₂/*m*-NBA

<i>m/z</i>	282 [M+H] ⁺	281 [M+H] ⁺	264	150	144	143	131	130	122	121	91
rel. Int. [%]	12	54	8	28	27	9	12	15	10	100	46

2-Ethoxybenzyl-[2-(1*H*-indol-3-yl)ethyl]amin (202)

Die Synthese erfolgt *via* direkte reduktive Alkylierung analog **Methode 5** (S. 228) mit 1.76 g (11.0 mmol) Tryptamin, 1.50 g (10.0 mmol) 2-Ethoxybenzaldehyd und 3.18 g (15.0 mmol) NaBH(OAc)₃ in 100 mL abs. 1,2-Dichlorethan. Die Reaktion wird nach 12 h durch Zugabe von 100 mL ges. NaHCO₃-Lsg. beendet. Das erhaltene honigfarbene Öl (3.10 g) wird an 200 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 1.54 g (5.23 mmol) farbloses Öl (52 % d. Th.)

C₁₉H₂₂N₂O (*M_r* = 294.40) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.68 g, 2.3 mmol) wird in *ca.* 7 mL abs. MeOH gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 2 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) versetzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bis zur Trockene eingengt und der erhaltene farblose Feststoff aus abs. EtOH umkristallisiert.

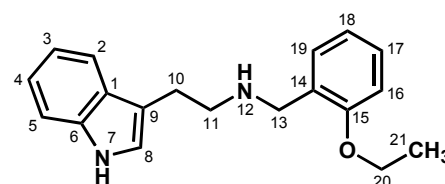
Ausbeute: 0.73 g (2.2 mmol) farblose Kristalle (96 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.50)

Fp: 212 – 213 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	68.91	6.98	8.46
ber.	68.97	7.01	8.47



C₁₉H₂₂N₂O·HCl (*M_r* = 330.86)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.0 (s)	9.40 (s*)	7.55 (d)	7.52 (d)	7.36 – 7.41 (d + t)	7.26 (d)	7.23 (d)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.86	³ J = 7.47	³ J ₅₋₄ = 8.02	J = 1.73	J = 2.27
H^m	H ⁷ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ² (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ⁵ , H ¹⁷ (2H)	H ⁸ (1H)	H ⁸ (1H)

δ [ppm]	6.97 – 7.11 (m)	4.16 (s)	4.07 (q)	3.16 (s)	1.34 (t)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 6.89	–	³ J = 6.91
H^m	H ³ , H ⁴ , H ¹⁶ , H ¹⁸ (4H)	H ¹³ (2H)	H ²⁰ (2H)	H ¹⁰ , H ¹¹ (4H)	H ²¹ (3H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	156.7	136.2	131.3	130.6	126.6	123.1	121.1	120.2	119.8	118.4
C^m	C ¹⁵	C ⁶	C ¹⁴	C ¹⁷	C ¹	C ⁸	C ⁴	C ¹⁸	C ¹⁹	C ³

δ [ppm]	118.0	111.8	111.4	109.3	63.5	46.8	44.6	21.4	14.4
C^m	C ²	C ¹⁶	C ⁹	C ⁵	C ²⁰	C ¹¹	C ¹³	C ¹⁰	C ²¹

FAB⁺-MS

Xe, CH₂Cl₂/*m*-NBA

<i>m/z</i>	296 [M+H] ⁺	295 [M+H] ⁺	293 [M-H] ⁺	278	163	144
rel. Int. [%]	6	28	4	7	16	11

<i>m/z</i>	143	136	135	131	130	107	91	77
rel. Int. [%]	16	14	100	7	14	29	24	9

(±)-2-(1*H*-Indol-3-yl)ethyl-[1-(2-methoxyphenyl)ethyl]amin (203)

Die Synthese *via* zweistufige reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (*vide* Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.48 g (3.0 mmol) Tryptamin und 0.45 g (3.0 mmol) 2-Methoxyacetophenon brachte keinen Erfolg. Auch nach Temperaturerhöhung (Rückfluß) und einer Reaktionszeit von insgesamt 9 Tagen konnte dünnschichtchromatographisch nur ein sehr geringer Umsatz detektiert werden.

Methode 6 (azeotrop-destillative Entfernung des Reaktionswassers)

Alle verwendeten Glasgeräte werden 48 h bei 160 °C getrocknet und vor ihrem Einsatz unter N₂-Atmosphäre auf RT abgekühlt.

In einem 250 mL Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Rückflußkühler werden unter leichtem N₂-Strom 1.60 g (10.0 mmol) Tryptamin, 1.50 g (10.0 mmol) 2-Methoxyacetophenon und katalytische Mengen *p*-Toluensulfonsäure (20 mg, 1.2 mmol) in 100 mL abs. Toluol unter Rückfluß erhitzt (Violettffärbung). Nach einer Reaktionszeit von 24 h sammelt sich ein deutliches Volumen an Reaktionswasser im Wasserabscheider an, und auch die DC-Analyse zeigt einen fortgeschrittenen Reaktionsumsatz. Toluol wird am Rotationsverdampfer entfernt, der dunkelbraune, ölige Rückstand unter N₂-Atmosphäre in 25 mL abs. MeOH gelöst (Grünfärbung), mit 1.13 g (30 mmol) NaBH₄ versetzt und 1 h bei RT gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 mL ges. Na₂CO₃-Lsg. beendet und die Reaktionslösung mit CH₂Cl₂ extrahiert (3 × 25 mL). Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Einengen im Vakuum wird der grüne, ölige Rückstand (1.60 g) in wenig CH₂Cl₂ gelöst und zweimal mittels Rotationsschichtchromatographie gereinigt (FM-1: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ + MeOH = 99 + 1, NH₃-Atm.; FM-2: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ + MeOH = 99.5 + 0.5, NH₃-Atm.)

Ausbeute: 1.07 g (3.63 mmol) schwach gelbes Öl (36 % d. Th.)

C₁₉H₂₂N₂O (*M_r* = 294.40) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

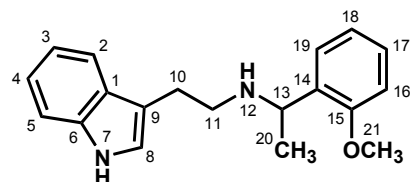
Ein Teil der freien Base (10 mg, 34 µmol) wird in ca. 0.25 mL abs. Et₂O gelöst, mit 3 Tropfen *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) versetzt und 24 h auf –18 °C gekühlt.

Ausbeute: 11 mg (33 µmol) schwach gelber Feststoff (97 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.26)

Fp: 242 – 243 °C

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.		68.51	7.22	8.30
ber.		68.97	7.01	8.47



C₁₉H₂₂N₂O·HCl (*M_r* = 294.40)

FAB⁺-MS

Xe, DMSO/*m*-NBA

<i>m/z</i>	296 [M+H] ⁺	295 [M+H] ⁺	149	144	143	136	135	130	121	105	91	77
rel. Int. [%]	5	21	7	8	3	10	36	4	2	5	3	4

5.3.2 *N*-benzylierte 5-Methoxytryptamine 204 – 207

Benzyl-[2-(5-methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]amin (204)

Vorbemerkung:

Zur Reaktionskontrolle mittels DC wird eine klein Menge der Reaktionslösung mit NaBH₄ in abs. MeOH zum Amin reduziert und nach Zugabe von NaOH ($c = 3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) gegen Et₂O extrahiert.

Methode 7 (stufenweise reduktive Alkylierung)

In einem ausgeheizten Kolben (150 °C, 72 h) werden 0.35 g (1.84 mmol) 5-Methoxytryptamin unter N₂-Atmosphäre in 25 mL abs. MeOH gelöst. Eine Lösung aus 0.20 g (1.88 mmol) Benzaldehyd in 1.0 mL abs. MeOH wird bei RT *via* Spritze innerhalb von 30 min zugetropft und die Reaktionslösung bei RT gerührt, bis der Benzaldehyd komplett abreagiert ist (1.5 h). Zeigt die DC-Kontrolle noch unumgesetztes 5-Methoxytryptamin, so werden nochmals wenige Tropfen des Benzaldehyds zugesetzt und bei RT gerührt, bis ein quantitativer Reaktionsumsatz erreicht ist. Das *in situ* gebildete Imin wird durch Zugabe von 0.21 g (5.52 mmol) Natriumborhydrid (NaBH₄) reduziert. Nach 1 h wird die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 10 mL Wasser beendet, MeOH am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand mit NaOH ($c = 3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) alkalisiert (pH = 11) und mit CH₂Cl₂ (5 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen werden mit Wasser (3 × 20 mL) und ges. NaCl-Lsg. (1 × 30 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der isolierte farblose Feststoff wird in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ + PE = 6 + 4, NH₃-Atm.).

Ausbeute: 0.46 g (1.64 mmol) farbloser Feststoff (89 % d. Th.)

C₁₈H₂₀N₂O ($M_r = 280.37$) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.36 g, 1.28 mmol) wird in *ca.* 10 mL abs. MeOH gelöst und tropfenweise unter Rühren mit 2 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) versetzt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum bis zur Trockene eingengt und der erhaltene farblose Feststoff aus abs. EtOH umkristallisiert.

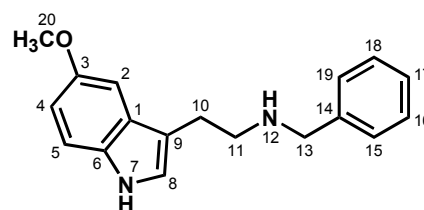
Ausbeute: 0.38 g (1.20 mmol) farblose Kristalle (94 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 ($R_F = 0.60$)

Fp: 219 – 221 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	68.24	6.77	8.67
ber.	68.24	7.00	8.84



C₁₈H₂₀N₂O·HCl ($M_r = 316.83$)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	10.8 (s)	9.44 (s)	7.59 (d)	7.39 – 7.46 (m)	7.25 (d)	7.12 (d)	7.09 (d)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.72	–	³ J = 8.77	⁴ J = 2.18	⁴ J = 2.12
H ^m	H ⁷ (1H, NH)	H ¹² (2H, NH ₂ ⁺)	H ^{15/19} (2H)	H ¹⁶ , H ¹⁷ , H ¹⁸ (3H)	H ⁵ (1H)	H ⁸ (1H)	H ² (1H)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	6.74 (dd)	4.18 (s)	3.76 (s)	3.10 (s)
	ⁿ J [Hz]	³ J = 8.71 ⁴ J = 2.31	–	–	–
	H ^m	H ⁴ (1H)	H ¹³ (2H)	H ²⁰ (3H)	H ¹⁰ , H ¹¹ (4H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	153.1	132.0	131.3	129.9	128.8	128.5	127.0	123.8	112.1	111.2	109.0
	C ^m	C ³	C ¹⁴	C ⁶	C ^{15/19}	C ¹⁷	C ^{16/18}	C ¹	C ⁸	C ⁹	C ⁴	C ⁵

δ [ppm]	100.2	55.4	49.7	46.7	21.5
C ^m	C ²	C ²⁰	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

EI-MS 70 eV 150°C	m/z	280 [M ⁺]	162	161	145	120	92	91	77	65
	rel. Int. [%]	6	10	94	8	45	7	100	2	6

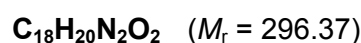
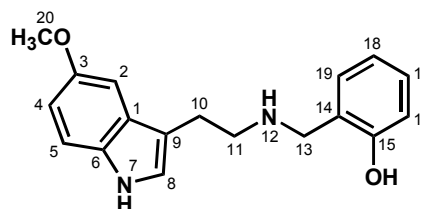
2-Hydroxybenzyl-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]amin (205)

Die Synthese erfolgt durch stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (S. 233) mit 0.38 g (2.0 mmol) 5-Methoxytryptamin und 0.24 g (2.0 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 10 mL abs. MeOH (spontane Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds zur Aminlösung). Nach 30 min (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 20 min bis zum quantitativen Umsatz gerührt und mit 0.23 g (6.1 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene gelbe Öl (0.59 g) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und zweimal rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ + MeOH = 99 + 1, NH₃-Atm.).

Ausbeute: 0.51 g (1.72 mmol) gelbes Öl (86 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (R_F = 0.55)

	[%]	C	H	N
gef.		72.98	6.76	9.43
ber.		72.95	6.80	9.45



Bemerkung:

Die Substanz ist licht- und luftempfindlich. Im Gefrierschrank kann sie unter Ar-Atmosphäre einige Monate gelagert werden. Beim Versuch, die freie Base als Hydrochlorid bzw. als Maleat zu kristallisieren, trat zu einem großen Teil Zersetzung ein.

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	7.91 (s*)	7.25 (d)	7.15 (t)	7.02 (s)	6.95 (d)	6.87 (dd)	6.82 (d)
	ⁿ J [Hz]	–	³ J = 8.71	J = 7.59	–	³ J = 7.14	³ J = 8.86 ⁴ J = 2.29	³ J = 8.06
	H ^m	H ¹² (1H, NH)	H ⁵ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ² , H ⁸ (2H)	H ¹⁹ (1H)	H ⁴ (1H)	H ¹⁶ (1H)

δ [ppm]	6.76 (t)	3.97 (s)	3.86 (s)	2.99 (s)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.39	–	–	–
H ^m	H ¹⁸ (1H)	H ¹³ (2H)	H ²⁰ (3H)	H ¹⁰ , H ¹¹ (4H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	158.4	154.1	131.6	128.6	128.2	127.7	123.0	118.9	116.4	112.9	112.5
	C ^m	C ¹⁵	C ³	C ⁶	C ¹⁴	C ¹⁷	C ¹	C ⁸	C ^{18/19}	C ¹⁶	C ⁹	C ⁴

δ [ppm]	112.0	100.6	56.0	52.6	48.4	25.4
C ^m	C ⁵	C ²	C ²⁰	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

EI-MS 70 eV 150 °C	m/z	296 [M ⁺]	174	160	136	145	107	91
	rel. Int. [%]	18	8	53	47	22	24	13

2-Methoxybenzyl-[2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl]amin (206)

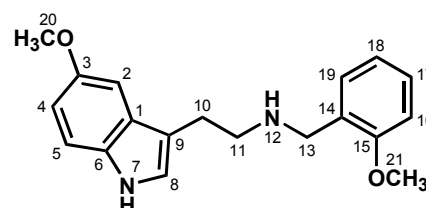
Die Synthese erfolgt durch stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (S. 233) mit 0.40 g (2.1 mmol) 5-Methoxytryptamin und 0.30 g (2.2 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 10 mL abs. MeOH. Nach 1.5 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 30 min gerührt und mit 0.23 g (6.1 mmol) NaBH₄ reduziert. Der erhaltene cremefarbene Feststoff wird aus abs. EtOH umkristallisiert. Die Mutterlauge wird auf die Hälfte des Volumens eingengt, und nach Zugabe von abs. Et₂O bis zur ersten Trübung, wird eine zweite analysenreine Kristallfraktion isoliert.

Ausbeute: 0.58 g (1.87 mmol) farblose Kristalle (89 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (R_F = 0.53)

Fp: 118 °C

CHN:	[%]	C	H	N
	gef.	73.51	7.17	8.98
	ber.	73.52	7.14	9.03



C₁₉H₂₂N₂O₂ (M_r = 310.39)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	7.97 (s*, br)	7.19 – 7.25 (m)	7.02 (d)	6.95 (d)	6.88 (t)	6.84 (dd)	6.74 (d)
	ⁿ J [Hz]	–	–	J = 2.13	⁴ J = 2.26	³ J = 7.58	³ J = 7.75	³ J = 7.97
	H ^m	H ¹² (1H, NH)	H ⁵ , H ¹⁷ , H ¹⁹ , (3H)	H ⁸ (1H)	H ² (1H)	H ¹⁸ (1H)	H ⁴ (1H)	H ¹⁶ (1H)

δ [ppm]	3.86 (s)	3.79 (s)	3.53 (s)	6.96 – 7.02 (m)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	³ J = 5.16
H ^m	H ¹³ (2H)	H ²⁰ (1H)	H ²¹ (1H)	H ¹⁰ , H ¹¹ (4H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	157.5	154.0	131.6	130.1	128.6	127.7	123.1	120.4	112.5	111.8	110.2
	C ^m	C ¹⁵	C ³	C ⁶	C ¹⁷	C ¹⁴	C ¹	C ⁸	C ^{18/19}	C ⁴	C ⁵	C ^{9/16}

δ [ppm]	100.6	55.9	54.9	49.2	48.4	25.4
C ^m	C ²	C ²¹	C ²⁰	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰

EI-MS 80 eV 120 °C	m/z	310 [M ⁺]	161	160	150	145	122	121	117	91
	rel. Int. [%]	15	72	43	40	18	14	100	17	22

[2-(5-Methoxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl]-(2-trifluormethoxybenzyl)amin (207)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 7** (S. 233) mit 0.29 g (1.52 mmol) 5-Methoxytryptamin und 0.29 g (1.53 mmol) 2-Trifluormethoxybenzaldehyd in 10 mL abs. MeOH. Nach 3 h (DC-Kontrolle) werden drei Spatel Molekularsieb (3 Å) zugegeben, 12 h bis zum quantitativen Umsatz gerührt und mit 0.15 g (4.0 mmol) NaBH₄ reduziert. Das gelbe, ölige Rohprodukt (0.52 g) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 30 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 99 + 1).

Ausbeute: 0.48 g (1.32 mmol) schwach gelbes Öl (87 % d. Th.)

C₁₉H₁₉F₃N₂O₂ (*M_r* = 364.37) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base konnte nicht wie für **204** beschrieben als Hydrochlorid kristallisiert werden (vgl. S. 233). Nach 12 h bei –18 °C verfärbte sich die Reaktionslösung blau und mittels DC wurde die Zersetzung des Produktes festgestellt.

Kristallisation als Oxalat:

Die freie Base (0.42 g, 1.15 mmol) wird in 10 mL abs. EtOH gelöst und tropfenweise mit einer Lösung aus 0.12 g (1.33 mmol) Oxalsäure in 5 mL abs. EtOH versetzt. Der farblose Feststoff wird abfiltriert und mit abs. Et₂O (3 × 10 mL) gewaschen.

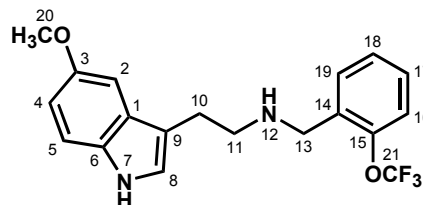
Ausbeute: 0.47 g (1.03 mmol) farblose Kristalle (90 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 99 + 1 (*R_F* = 0.26)

Fp: 221 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	55.36	4.69	6.11
ber.	55.51	4.66	6.17



C₁₉H₁₉F₃N₂O₂ · C₂H₂O₄ (*M_r* = 454.40)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	10.8 (s)	7.72 (d)	7.56 (t)	7.44 – 7.50 (m)	7.25 (d)	7.18 (s)	7.01 (s)	6.75 (d)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.44	³ J = 7.67	–	³ J = 8.66	–	–	³ J = 8.79
H^m	H ⁷ (1H, NH)	H ¹⁹ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁶ , H ¹⁸ (2H)	H ⁵ (1H)	H ⁸ (1H)	H ² (1H)	H ⁴ (1H)

δ [ppm]	4.25 (s)	3.76 (s)	3.20 (t)	3.02 (t)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.70	³ J = 7.83
H^m	H ¹³ (2H)	H ²⁰ (3H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹¹ (2H)

EI-MS 70 eV
140 °C

<i>m/z</i>	364 [M ⁺]	204	175	161	160	145	117	109	46	45
rel. Int. [%]	8	45	71	100	35	11	9	42	9	16

5.4 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkan-Derivate

5.4.1 Nitroalkene 209 und 210 via Knoevenagel-Kondensation (Henry-Reaktion)

1,4-Dimethoxy-2-(2-nitroethenyl)benzen (209)

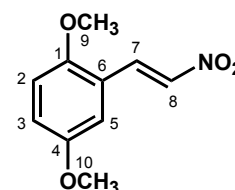
Methode 8

3.32 g (20.0 mmol) 2,5-Dimethoxybenzaldehyd und 1.54 g (20.0 mmol) getrocknetes Ammoniumacetat (NH_4OAc) ($30\text{ }^\circ\text{C}$, 10^{-2} Torr, 48 h) werden unter N_2 -Atmosphäre in 20 mL Eisessig gelöst, mit 28.1 g (25 mL, 461 mmol) abs. Nitromethan versetzt (Orangefärbung) und auf $100\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt. Nach ca. 15 min verfärbt sich die Reaktionslösung tiefrot. Es wird 4 h bei $100\text{ }^\circ\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 mL Wasser beendet und das Reaktionsgemisch mit CH_2Cl_2 extrahiert ($5\times$, 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen werden mit 50 mL Wasser ($2\times$) und 50 mL ges. NaCl-Lsg. ($1\times$) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und filtriert. Überschüssiges Nitromethan und CH_2Cl_2 werden am Rotationsverdampfer entfernt, der rote Rückstand (4.10 g) in wenig CH_2Cl_2 aufgenommen und an 200 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{PE} = 2 + 1$).

Ausbeute: 3.81 g (18.2 mmol) roter Feststoff (91 % d. Th.)

DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{PE} = 2 + 1$ ($R_F = 0.30$)

Fp: $119 - 120\text{ }^\circ\text{C}$



$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ ($M_r = 209.20$)

$^1\text{H-NMR}$ 300 MHz	δ [ppm]	8.13 (d)	7.85 (d)	7.02 (dd)	6.96 (d)	6.91 (s)	3.90 (s)	3.80 (s)
CDCl_3	$^n J$ [Hz]	$^3J_{(E)} = 13.3$	$^3J_{(E)} = 13.4$	$^3J = 8.80$ $^4J = 3.00$	$^4J = 3.00$	$^3J = 9.00$	–	–
	H^m	H^7 (1H)	H^8 (1H)	H^9 (1H)	H^5 (1H)	H^2 (1H)	H^9 (3H)	H^{10} (3H)

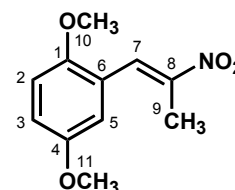
1,4-Dimethoxy-2-(2-nitro-1-propenyl)benzen (210)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 8** mit 10.0 g (60.0 mmol) 2,5-Dimethoxybenzaldehyd, 4.60 g (60.0 mmol) NH_4OAc , 113 g (108 mL, 150 mmol) abs. Nitroethan und 100 mL Eisessig. Der isolierte orange Feststoff wird an 500 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{PE} = 1 + 1$).

Ausbeute: 12.2 g (54.7 mmol) gelber Feststoff (91 % d. Th.)

DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{PE} = 1 + 1$ ($R_F = 0.23$)

Fp: $84 - 86\text{ }^\circ\text{C}$



$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ ($M_r = 223.23$)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	8.22 (s)	6.95 (dd)	6.93 (d)	6.84 (d)	3.83 (s)	3.79 (s)	2.38 (s)
	ⁿ J [Hz]	–	³ J = 9.00 ⁴ J = 2.95	³ J = 8.97	⁴ J = 2.92	–	–	–
	H ^m	H ⁷ (1H)	H ³ (1H)	H ² (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁰ (3H)	H ¹¹ (3H)	H ⁹ (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	153.3	152.5	147.8	129.6	122.1	116.2	115.9	111.9	56.1	55.9	14.1
	C ^m	C ⁴	C ¹	C ⁸	C ⁷	C ⁶	C ³	C ⁵	C ²	C ¹⁰	C ¹¹	C ⁹

EI-MS 70 eV 35 °C	m/z	223 [M ⁺]	192	176	162	147	119	91	77	65	43	39
	rel. Int. [%]	100	11	30	49	35	17	27	19	20	23	13

5.4.2 Reduktion der Nitroalkene **209** und **210** zu den primären Aminen **211** und **34**

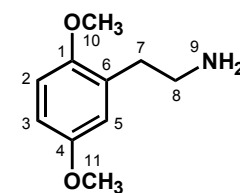
1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (**211**)

Methode 9

In einem ausgeheizten Kolben (150 °C, 48 h) werden unter N₂-Atmosphäre 28.9 g (100 mmol) RED-AL[®] (NaAlH₂[OCH₂CH₂OCH₃]₂-Lsg. in Toluol, 70 % (m/m), c = 3.5 mol · L⁻¹) in 100 mL abs. Toluol vorgelegt und auf 10 °C gekühlt. Eine Lösung aus 2.10 g (10.0 mmol) 1,4-Dimethoxy-2-(2-nitroethyl)benzen (**209**) in 30 mL abs. Toluol wird unter intensivem Rühren innerhalb von 30 min zugegeben. Nach weiteren 30 min Reaktionszeit bei RT wird die Reaktion unter Eiskühlung durch vorsichtige Zugabe von 100 mL Wasser (Schaumbildung!) beendet, wobei sich ein farblos, gallertartiger Feststoff bildet. Die Reaktionslösung wird durch einen Filter dekantiert und der Rückstand mit Toluol (3 × 50 mL) unter Rückfluß extrahiert. Die vereinigten Toluol-Phasen werden am Rotationsverdampfer eingengt, der Rückstand in 100 mL CH₂Cl₂ gelöst, mit Wasser (3 ×) und ges. NaCl-Lsg. (2 ×) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Eindampfen des CH₂Cl₂ wird das erhaltene gelbe Öl (1.82 g) an 185 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 1.47 g (8.11 mmol) farbloses Öl (81 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (R_F = 0.20)



C₁₀H₁₅NO₂ (M_r = 181.23)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	6.75 (d)	6.72 (d)	6.68 (dd)	3.73 (s)	3.72 (s)	2.89 (t)	2.71 (t)	1.42 (s*, br)
	ⁿ J [Hz]	³ J = 8.73	⁴ J = 2.96	³ J = 8.67 ⁴ J = 3.30	–	–	³ J = 6.90	³ J = 6.94	–
	H ^m	H ² (1H)	H ⁵ (1H)	H ³ (1H)	H ¹⁰ (3H)	H ¹¹ (3H)	H ⁸ (2H)	H ⁷ (2H)	H ⁹ (2H, NH ₂)

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	153.7	152.3	129.7	117.2	111.6, 111.5	56.1	55.9	42.6	35.3
	C ^m	C ⁴	C ¹	C ⁶	C ⁵	C ² , C ³	C ¹⁰	C ¹¹	C ⁸	C ⁷

EI-MS 70 eV 35 °C	m/z	181 [M ⁺]	152	137	121	91	77	65	51	39	30
	rel. Int. [%]	18	72	33	16	9	9	9	5	6	100

(±)-1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (34)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 9** (S. 238) mit 23.0 g (80.0 mmol) RED-AL[®] in 100 mL abs. Toluol und einer Lösung aus 1.81 g (8.10 mmol) des Nitropropens **210** in 30 mL abs. Toluol. Der erhaltene gelbe, ölige Rückstand (1.57 g) wird in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und an 160 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 1.31 g (6.71 mmol) farbloses Öl (83 % d. Th.)

C₁₁H₁₇NO₂ (*M_r* = 195.26) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Das isolierte Öl (1.31 g, 6.71 mmol) wird in wenig abs. MeOH aufgenommen. Eine Lösung aus 4 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) und 20 mL abs. Et₂O werden unter Rühren langsam zugetropft. Nach Einengen am Rotationsverdampfer resultiert ein schwach gelbes Öl, das auch nach mehreren Versuchen nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

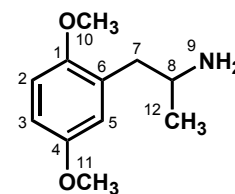
Ausbeute: 1.45 g (6.24 mmol) gelbliches Öl (93 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.23)

GC: *t_R* = 4.29 min

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	56.52	7.38	5.57
ber.	57.02	7.83	6.05



C₁₁H₁₇NO₂·HCl (*M_r* = 231.72)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	8.35 (s*, br)	6.74 – 6.80 (m)	3.79 (s)	3.73 (s)	3.75 (m)	3.11 (dd)	2.88 (dd)	1.37 (d)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	–	² J = 13.3 ³ J = 6.13	² J = 13.3 ³ J = 7.94	³ J = 7.94
H ^m	H ⁹ (3H, NH ₃ ⁺)	H ² , H ³ , H ⁵ (3H)	H ¹⁰ (3H)	H ¹¹ (3H)	H ⁸ (1H)	H ⁷ (1H)	H ⁷ (1H)	H ¹² (3H)

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	153.8	152.2	125.7	118.2	113.3	111.8	56.2, 56.1	48.6	37.0	18.9
C ^m	C ⁴	C ¹	C ⁶	C ⁵	C ²	C ³	C ¹⁰ , C ¹¹	C ⁸	C ⁷	C ¹²

EI-MS 70 eV
100 °C

<i>m/z</i>	195 [M ⁺]	152	137	121	91	77	65	55	44	39
rel. Int. [%]	2	23	5	3	2	2	2	1	100	2

5.4.3 4-Halogenierte 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoalkane **41**, **35** und **36**

1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (**41**)

Methode 10

Zu einer Lösung aus 1.0 g (5.52 mmol) 2,5-Dimethoxyphenylethylamin (**211**) in 4 mL Eisessig werden bei RT unter N₂-Atmosphäre und Lichtausschluß 1.12 g (0.35 mL, 7.00 mmol) Br₂ in 3 mL Eisessig innerhalb von 2 h zugetropft und weitere 12 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 10 mL Et₂O versetzt, 12 h im Kühlschrank aufbewahrt, der erhaltene Feststoff abfiltriert und mit Et₂O (3 × 10 mL) gewaschen. Das Filtrat (tiefrot) wird auf ¼ seines Volumens eingengt, mit Et₂O versetzt bis die erste Trübung auftritt, 12 h im Kühlschrank aufbewahrt und der resultierende Feststoff abfiltriert und mit Et₂O gewaschen. Dieser Vorgang wird insgesamt dreimal durchgeführt. Die vereinigten Feststoff-Fractionen (**41**·HBr, 1.87 g) werden aus abs. Et₂O umkristallisiert.

Ausbeute: 1.75 g (5.13 mmol) farblose Kristalle, **41**·HBr (93 % d. Th.)

41·HBr (*M_r* = 341.04)

C₁₀H₁₄BrNO₂ (*M_r* = 260.13) freie Base

Ein Teil des Hydrobromids wird für analytische Zwecke in die freie Base überführt, chromatographisch gereinigt und anschließend als Hydrochlorid kristallisiert. Hierzu werden 0.40 g (1.17 mmol) **213**·HBr mit CH₂Cl₂ (5 × 30 mL) gegen 100 mL ges. Na₂CO₃-Lsg. extrahiert, die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen über MgSO₄ getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Der erhaltene Rückstand (0.27 g) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und rotationsschichtchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ + MeOH = 99 + 1, NH₃-Atm.). Das erhaltene champagnerfarbene Öl (0.23 g, 0.88 mmol, 76 % d. Th.) wird in wenig EtOH gelöst und durch Zugabe von 1 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) als Hydrochlorid kristallisiert.

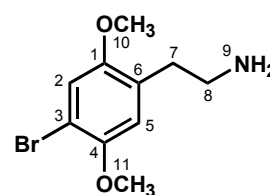
Ausbeute: 0.25 g (0.84 mmol) farbloses Pulver (95 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.40)

Fp: 183 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	40.31	5.02	4.66
ber.	40.50	5.10	4.72



C₁₀H₁₄BrNO₂·HCl (*M_r* = 296.59)

¹H-NMR 400 MHz

CDCl₃

δ [ppm]	7.03 (s)	6.75 (s)	3.84 (s)	3.77 (s)	2.91 (t, br)	2.72 (t)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	³ J = 6.74	³ J = 6.88
H ^m	H ² (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹¹ (3H)	H ¹⁰ (3H)	H ⁸ (2H)	H ⁷ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz

CDCl₃

δ [ppm]	152.2	149.9	128.5	116.0	115.1	109.0	57.0	56.1	42.0	34.8
C ^m	C ¹	C ⁴	C ⁶	C ²	C ⁵	C ³	C ¹¹	C ¹⁰	C ⁸	C ⁷

EI-MS 70 eV
70 °C

m/z	261, 259 [M ⁺]	232, 230	218, 216	105	77
rel. Int. [%]	4.70, 5.04	22.5, 26.4	5.15, 5.28	3.40	5.50

FAB⁺-MS
Xe, DMSO/*m*-NBA

m/z	262, 260 [M+H] ⁺	245, 243	232, 230
rel. Int. [%]	95.3, 100	28.1, 27.2	8.70, 12.6

(±)-1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan (35)

Methode 11

Das Hydrochlorid **34**·HCl (0.75 g, 3.20 mmol) wird in einem braunen Kolben (Lichtschutz) unter N₂-Atmosphäre in 30 ml Eisessig gelöst und im Wasserbad auf 15 °C gekühlt. Eine Mischung aus 0.69 g (0.22 mL, 4.2 mmol) Br₂ in 5 mL Eisessig wird innerhalb von 15 min zugetropft und die Reaktionslösung bei 15 °C gerührt (Orangefärbung, HBr-Entwicklung). Nach einer Reaktionszeit von insgesamt 2 h (GC: > 99 % Umsatz) wird die Reaktion durch Zugabe von 30 mL Wasser beendet, mit NaOH (*c* = 3 mol · L⁻¹) alkaliert (pH = 11) und mit CH₂Cl₂ (5 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen werden zweimal mit 30 mL NaOH (*c* = 3 mol · L⁻¹), Wasser (2 × 30 mL) und ges. NaCl-Lsg. (1 × 50 mL) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt. Der braune, ölige Rückstand (0.81 g) wird in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und an 100 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3).

Ausbeute: 0.75 g (2.74 mmol) farbloser Feststoff (86 % d. Th.)

C₁₁H₁₆BrNO₂ (*M_r* = 274.16) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Ein Teil der freien Base (101 mg, 0.37 mmol) wird in wenig abs. EtOH gelöst und tropfenweise mit 1 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) versetzt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und der erhaltene farblose Feststoff aus ca. 2 mL abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 106 mg (0.34 mmol) farblose Kristalle (92 % d. Th.)

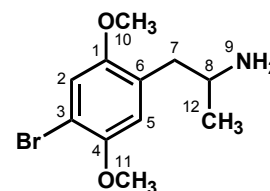
DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.19)

GC: *t_R* = 10.5 min

Fp: 201 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	42.35	5.44	4.46
ber.	42.54	5.52	4.51



C₁₁H₁₆BrNO₂·HCl (*M_r* = 310.62)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	8.13 (s [*] , br)	7.21 (s)	7.04 (s)	3.80 (s)	3.76 (s)	3.39 (m)	2.91 (dd)	2.74 (dd)	1.14 (d)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	–	–	² J = 13.3 ³ J = 6.06	² J = 13.3 ³ J = 7.99	³ J = 6.54
H^m	H ⁹ (3H, NH ₃ ⁺)	H ² (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹¹ (3H)	H ¹⁰ (3H)	H ⁸ (1H)	H ⁷ (1H)	H ⁷ (1H)	H ¹² (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	151.7	149.3	125.0	115.9	115.7	109.0	56.6	56.2	46.6	34.7	17.9
	C ^m	C ¹	C ⁴	C ⁶	C ²	C ⁵	C ³	C ¹¹	C ¹⁰	C ⁸	C ⁷	C ¹²

EI-MS 70 eV 100°C	m/z	275, 273 [M ⁺]	232, 230	217, 215	201, 199	105	77	44
	rel. Int. [%]	0.54, 0.49	6.03, 6.35	0.80, 0.80	0.78, 0.55	1.20	2.70	100

(±)-1-(2,5-Dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropan (36)

Methode 12

Eine Suspension aus 0.80 g (3.45 mmol) **34**·HCl und 1.20 g (5.43 mmol) Silbertrifluoracetat (AgCF₃CO₂) in 30 mL Eisessig wird tropfenweise mit einer Lösung aus 0.73 g (4.50 mmol) Iodmonochlorid (ICI) in 5 mL Eisessig versetzt und 15 min bei RT gerührt (DC-Kontrolle). Die Reaktionslösung wird durch Filtrieren von den Silbersalzen getrennt und nach Zugabe von 100 mL Wasser mit wäßriger HCl (*c* = 1 mol · L⁻¹) angesäuert (pH = 1) und mit CH₂Cl₂ (5 × 30 mL) extrahiert. Die wäßrige, HCl-saure Phase wird unter Eiskühlung mit NaOH (*c* = 3 mol · L⁻¹) alkalisiert (pH = 11) und mit CH₂Cl₂ (5 × 30 mL) extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phasen werden mit NaOH (*c* = 3 mol · L⁻¹) und ges. NaCl-Lsg. gewaschen. Nach Trocknen (MgSO₄), Filtrieren und Verdampfen des Lösemittels im Vakuum wird der erhaltene Rückstand (0.60 g) in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 60 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 96 + 4). Das isolierte farblose Öl kristallisiert beim Trocknen im Hochvakuum (10⁻² Torr, RT, 30 min).

Ausbeute: 0.50 g (1.56 mmol) farbloser Feststoff (46 % d. Th.)

C₁₁H₁₆INO₂ (*M_r* = 321.15) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

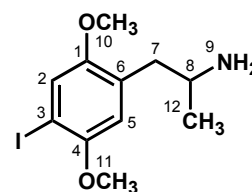
Die freie Base (42 mg, 0.13 mmol) wird in abs. EtOH gelöst und tropfenweise mit 1 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) versetzt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und der erhaltene farblose Feststoff aus ca. 2 mL abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 43 mg (0.12 mmol) farblose Kristalle (92 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 95 + 5 (*R_F* = 0.20)

Fp: 199 °C

CHN:	[%]	C	H	N
	gef.	36.92	4.82	3.72
	ber.	36.95	4.79	3.92



C₁₁H₁₆INO₂·HCl (*M_r* = 357.61)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	8.05 (s*, br)	7.34 (s)	6.91 (s)	3.77 (s)	3.75 (s)	3.39 (m)	2.89 (dd)	2.73 (dd)	1.13 (d)
	ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	–	–	² J = 13.2 ³ J = 6.08	² J = 13.2 ³ J = 7.96	³ J = 6.54
	H ^m	H ⁹ (3H, NH ₃ ⁺)	H ² (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹¹ (3H)	H ¹⁰ (3H)	H ⁸ (1H)	H ⁷ (1H)	H ⁷ (1H)	H ¹² (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	152.1	151.9	125.8	121.4	114.5	84.1	56.8	56.2	46.6	34.8	18.0
	C ^m	C ⁴	C ¹	C ⁶	C ²	C ⁵	C ³	C ¹¹	C ¹⁰	C ⁸	C ⁷	C ¹²

EI-MS 70 eV 70 °C	m/z	321 [M ⁺]	278	263	247	146	121	105	91	77	53	45	44
	rel. Int. [%]	1	15	1	1	1	1	1	2	2	1	3	100

5.4.4 Einführen der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe in 211

N-Trifluoracetyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (212)

Methode 13

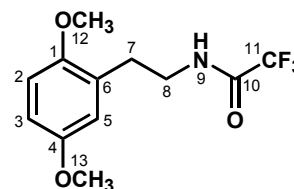
In einem ausgeheizten Kolben werden 1.09 g (6.0 mmol) 2,5-Dimethoxyphenylethylamin (**211**) unter N₂-Atmosphäre in 50 mL abs. Toluol (150 °C, 24 h) vorgelegt und 6.70 g (4.5 mL, 32 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) bei RT auf einmal zur Reaktionslösung zugegeben (Gelbfärbung). Es wird 30 min bei RT und weitere 30 min unter Rückfluß gerührt (DC-Kontrolle) und anschließend am Rotationsverdampfer eingengt. Der erhaltene gelb-braune Feststoff (1.66 g) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 160 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + EE + Toluol = 50 + 10 + 3). Nach Trocknen unter Hochvakuum (10⁻² Torr, 30 °C) erhält man einen farblosen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 1.50 g (5.41 mmol) farbloser Feststoff (90 % d. Th.)

DC: PE + EE + Toluol = 50 + 10 + 3 (*R_F* = 0.35)

Fp: 123 °C

CHN:	[%]	C	H	N
	gef.	51.74	4.83	4.91
	ber.	51.99	5.09	5.05



C₁₂H₁₄F₃NO₂ (*M_r* = 277.24)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	7.10 (s*, br)	6.83 (d)	6.77 (dd)	6.72 (d)	3.82 (s)	3.76 (s)	3.56 („q“)	2.89 (t)
	ⁿ J [Hz]	–	³ J = 8.83	³ J = 8.83 ⁴ J = 2.95	⁴ J = 2.92	–	–	³ J = 6.59 ³ J = 5.49	³ J = 6.30
	H ^m	H ⁹ (1H, NH)	H ² (1H)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹² (3H)	H ¹³ (3H)	H ⁸ (2H)	H ⁷ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	157.1 (q)	154.0	151.2	127.7	117.0	115.9 (q)	112.6	111.5	55.7	41.3	29.5
	ⁿ J [Hz]	² J _{C-F} = 36.82	–	–	–	–	¹ J _{C-F} = 288.4	–	–	–	–	–
	C ^m	C ¹⁰	C ⁴	C ¹	C ⁶	C ⁵	C ¹¹	C ²	C ³	C ^{12/13}	C ⁸	C ⁷

EI-MS 70 eV 60 °C	m/z	277 [M ⁺]	165	164	151	149	121	91	77	65	51	39
	rel. Int. [%]	67	15	100	66	24	81	23	15	11	6	6

5.4.5 Bromierung des *N*-Tfac-geschützten Amins **212**

N-Trifluoracetyl-1-(4-brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (**213**)

Methode 14

In einem braunen Kolben (Lichtschutz) werden unter N₂-Atmosphäre 121 mg (0.44 mmol) Tfac-geschütztes Amin **212** in 1.5 ml Eisessig gelöst und im Wasserbad auf 15 °C gekühlt. Eine Mischung aus 85 mg (27.5 µL, 0.53 mmol) Br₂ in 1.5 mL Eisessig werden innerhalb von 3 min zugegeben und die Reaktionslösung bei 15 °C gerührt (Orangefärbung, HBr-Entwicklung). Nach ca. 10 min fällt ein farbloser Feststoff aus und das Reaktionsgemisch entfärbt sich langsam. Nachdem die DC-Kontrolle einen quantitativen Umsatz zeigt (Gesamtreaktionszeit: 2 h) wird die Reaktion durch Zugabe von 1.5 mL Wasser beendet. Zur vollständigen Kristallisation wird die Reaktionslösung 24 h im Kühlschrank aufbewahrt. Der farblose Feststoff wird filtriert, mit Wasser (5×) gewaschen, im Vakuum getrocknet und das erhaltene dc-reine Rohprodukt (145 mg) aus wenig EtOH umkristallisiert.

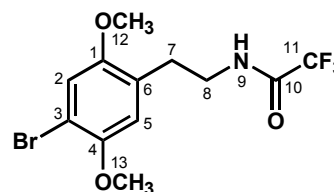
Ausbeute: 140 mg (0.39 mmol) farblose Kristalle (89 % d. Th.)

DC: PE + EE + Toluol = 7 + 1 + 0.5 (*R_F* = 0.30)

Fp: 138 – 139 °C (EtOH)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	40.19	3.81	4.02
ber.	40.47	3.68	3.93



C₁₂H₁₃BrF₃NO₃ (*M_r* = 356.14)

¹H-NMR 400 MHz

CDCl₃

δ [ppm]	7.08 (s)	6.99 (s, br [*])	6.72 (s)	3.84 (s)	3.82 (s)	3.56 („q“)	2.88 (t)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	–	³ J = 6.05	³ J = 6.44
C^m	H ² (1H)	H ⁹ (1H, NH)	H ⁵ (1H)	H ¹² (3H)	H ¹³ (3H)	H ⁸ (2H)	H ⁷ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz

CDCl₃

δ [ppm]	157.2 (q)	151.5	150.4	126.6	116.1	115.9 (q)
ⁿ J [Hz]	² J _{C-F} = 36.81	–	–	–	–	¹ J _{C-F} = 288.1
C^m	C ¹⁰	C ¹	C ⁴	C ⁶	C ⁵	C ¹¹

δ [ppm]	114.5	110.1	56.9	56.0	40.7	29.5
C^m	C ²	C ³	C ¹³	C ¹²	C ⁸	C ⁷

EI-MS 70 eV

60 °C

<i>m/z</i>	357, 355 [M ⁺]	244, 242	231, 229	201, 199	150, 148	105	77	69
rel. Int. [%]	60, 59	100, 99	69, 80	37, 36	14, 40	24	34	18

IR

KBr

$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	3322	3111	2999	2961	2944	2847	1700	1565	1499	1464	1440	1389
	s, NH	w, NH	w	m	m	m	s, C=O	s	s	s	s	s

$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	1367	1328	1302	1215	1177	1051	1032	870	836	777	696
	m	m	m	s, OCH ₃	s, OCH ₃	s	s	m	w	m	s

5.4.6 Iodierung des *N*-Tfac-geschützten Amins 212

N-Trifluoracetyl-1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminoethan (214)

Zu einer Lösung aus 0.80 g (4.93 mmol) Iodmonochlorid (ICI) in 15 mL Eisessig werden 1.36 g (4.90 mmol) Tfac-geschütztes Amin **212**, gelöst in 15 mL heißem Eisessig, portionsweise *via* Pipette zugegeben und die Reaktionslösung bei 60 °C gerührt. Nach einer Reaktionszeit von 1.5 h (DC-Kontrolle) wird das Ölbad entfernt und beim Abkühlen auf RT kristallisiert ein farbloser Feststoff aus. Die Reaktionslösung wird mit 25 mL Wasser versetzt und 72 h im Kühlschrank gelagert. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser (4 × 20 mL) gewaschen, in 100 mL CH₂Cl₂ gelöst und die erhaltene Lösung durch ein 1 cm starkes Kieselgelbett (aufgeschlemmt in CH₂Cl₂) filtriert. Das Kieselgelbett wird mit CH₂Cl₂ nachgespült und die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen am Rotationsverdampfer eingengt. Der isolierte dc-reine Feststoff wird aus EE umkristallisiert.

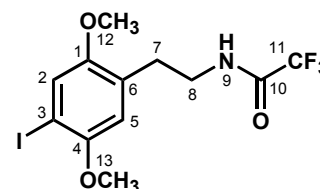
Ausbeute: 1.82 g (4.52 mmol) farblose Kristalle (92 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ (*R_F* = 0.35)

GC: *t_R* = 12.6 min

Fp: 192 – 193 °C (EE)

[%]	C	H	N
gef.	35.72	3.18	3.30
ber.	35.75	3.25	3.47



C₁₂H₁₃F₃INO₃ (*M_r* = 403.14)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	7.26 (s)	6.86 (s, br*)	6.63 (s)	3.82 (s)	3.81 (s)	3.56 („q“)	2.88 (t)
CDCl ₃	ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	–	³ J = 6.01	³ J = 6.40
	C^m	H ² (1H)	H ⁹ (1H, NH)	H ⁵ (1H)	H ¹² (3H)	H ¹³ (3H)	H ⁸ (2H)	H ⁷ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz	δ [ppm]	157.2 (q)	153.0	151.8	127.7	121.9	115.9 (q)
CDCl ₃	ⁿ J [Hz]	² J _{C-F} = 36.58	–	–	–	–	¹ J _{C-F} = 287.7
	C^m	C ¹⁰	C ¹	C ⁴	C ⁶	C ²	C ¹¹

δ [ppm]	113.7	83.8	57.1	56.1	40.8	29.7
C^m	C ⁵	C ³	C ¹³	C ¹²	C ⁸	C ⁷

EI-MS 70 eV	<i>m/z</i>	403 [M ⁺]	290	277	247	148	120	105	90	77	69	53
120 °C	rel.Int. [%]	100	80	63	31	21	8	13	13	18	10	8

IR	$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	3321	3111	2961	2944	2840	1700	1565	1491	1464	1436
KBr		s, NH	w, NH	m	m	m	s, C=O	s	s	m	m

$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	1384	1327	1302	1215	1179	1048	1026	861	769	690
	m	m	m	s, OCH ₃	s, OCH ₃	s	s	m	m	m

5.4.7 Trifluormethylierung des *N*-Tfac-geschützten Amins **214**

N-Trifluoracetyl-1-(2,5-dimethoxy-4-trifluormethylphenyl)-2-aminoethan (**227**)

In einem ausgeheizten Kolben werden 0.60 g (1.50 mmol) **214**, 0.43 g (2.25 mmol) CuI und 0.10 g (1.70 mmol) KF in 15 mL abs. DMF auf 120 °C erhitzt (gelbe Lösung). Zur Reaktionslösung werden 0.65 g (4.50 mmol) Chlordifluormethylacetat (ClCF₂CO₂Me) innerhalb von 4 h zugetropft (eine geringe Konzentration des ClCF₂CO₂Me in der Reaktionslösung ist entscheidend für den Erfolg der Reaktion!). Die Reaktion wird nach 12 h durch die Zugabe von 50 mL Wasser beendet. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen (4 × 20 mL), in 50 mL CHCl₃ suspendiert und durch ein Kieselgelbett filtriert (Entfernen der Cu-Salze). CHCl₃ wird im Vakuum entfernt und der isolierte farblose Feststoff (0.49 g) dreimal an Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + PE = 2 + 1).

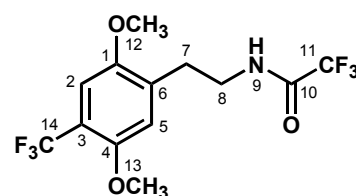
Ausbeute: 0.41 g (1.19 mmol) farblose Kristalle (79 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + PE = 2 + 1 (*R_F* = 0.15)

GC: *t_R* = 4.90 min

Fp: 153 °C

[%]	C	H	N
gef.	45.14	3.62	3.98
ber.	45.23	3.80	4.06



C₁₃H₁₃F₆NO₃ (*M_r* = 345.24)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	7.07 (s)	6.91 (s*, br)	6.82 (s)	3.85 (s)	3.58 (m)	2.94 (t)
CDCl ₃	ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	–	³ J = 6.48
	C^m	H ² (1H)	H ⁹ (1H, NH)	H ⁵ (1H)	H ^{12/13} (6H)	H ⁸ (2H)	H ⁷ (2H)

5.4.8 Abspalten der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe

1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (**41**)

Methode 15

Eine Lösung aus 130 mg (0.37 mmol) des Tfac-geschützten Amins **213**, 252 mg (1.82 mmol) K₂CO₃, 40 mL MeOH und 20 mL Wasser wird unter N₂-Atmosphäre 18 h bei RT gerührt. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingengt, der Rückstand mit 10 mL NaOH (*c* = 3 mol · L⁻¹) versetzt und mit CH₂Cl₂ (5 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen werden mit Wasser (2 × 20 mL) und ges. NaCl-Lsg. (1 × 30 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des CH₂Cl₂ wird ein dc-reines, champagnerfarbenes Öl isoliert.

Ausbeute: 70 mg (0.27 mmol) champagnerfarbenes Öl (73 % d. Th.)

C₁₀H₁₄BrNO₂ (*M_r* = 260.13) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

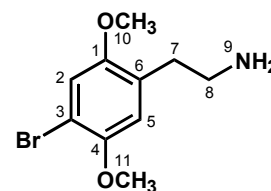
Die freie Base (70 mg, 0.27 mmol) wird in wenig abs. EtOH gelöst und unter Zugabe von 0.25 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) als Hydrochlorid kristallisiert.

Ausbeute: 71 mg (0.24 mmol) farblose Kristalle (89 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.40)

Fp: 183°C (EtOH)

[%]	C	H	N
gef.	40.42	4.92	4.56
ber.	40.50	5.10	4.72



C₁₀H₁₄BrNO₂·HCl (*M_r* = 296.59)

¹H-, ¹³C-NMR-, EI- und FAB⁺-MS-Daten: siehe Abschn. 5.4.3 (S. 240).

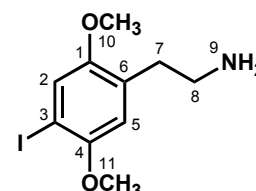
1-(2,5-Dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminoethan (42)

Die Spaltung der Tfac-Schutzgruppe erfolgt analog **Methode 15** (S. 246) mit 0.61 g (1.51 mmol) **214**, 1.26 g (9.10 mmol) K₂CO₃, 70 mL MeOH und 30 mL Wasser. Nach 20 h Reaktionszeit wird mittels DC ein sauberer, quantitativer Reaktionsumsatz detektiert. Nach Aufarbeitung wird ein farbloses, dc-reines Öl isoliert, das bei Lagerung im Kühlschrank auskristallisiert.

Ausbeute: 0.45 g (1.47 mmol) farbloser Feststoff (97 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 99 + 1 (*R_F* = 0.19)

GC: *t_R* = 9.0 min



C₁₀H₁₄INO₂ (*M_r* = 307.13)

Bemerkung:

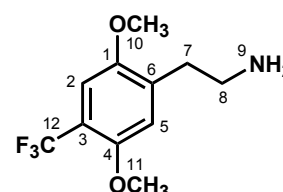
Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine weitere Aufreinigung und nähere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet. Ihre Struktur kann durch die ¹H-, ¹³C-NMR- und EI-MS-Analyse der Folgeprodukte **235** und **236** (*vide* Abschn. 5.4.10, S. 257) bestätigt werden.

1-[2,5-Dimethoxy-4-(trifluormethyl)phenyl]-2-aminoethan (228)

Die Spaltung der Tfac-Schutzgruppe erfolgt analog **Methode 15** (S. 246) mit 0.29 g (0.84 mmol) **227**, 0.83 g (6.0 mmol) K₂CO₃, 50 mL MeOH und 10 mL Wasser. Nach Aufarbeitung wird ein farbloses, dc-reines Öl isoliert, das nach dem Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr, RT, 2 h) auskristallisiert.

Ausbeute: 0.20 g (0.80 mmol) farbloser Feststoff (95 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.21)



C₁₁H₁₄F₃NO₂ (*M_r* = 249.23)

Bemerkung:

Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine weitere Aufreinigung und nähere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet. Ihre Struktur kann durch die ¹H-, ¹³C-NMR- und EI-MS-Analyse der Folgeprodukte **239** und **240** (*vide* Abschn. 5.4.10, S. 259) bestätigt werden.

5.4.9 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethane **211** und **41** über die Sequenz Hydroborierung / *Suzuki*-Kupplung

5.4.9.1 Benzylvinylcarbammat (**217**) via *Curtius*-Abbau

Vorstufe: Acrylsäureazid (**216**)

Eine Lösung aus Natriumazid (9.60 g, 148 mmol) in 60 mL Wasser wird bei 0 °C tropfenweise mit einer Lösung aus 11.1 g (10 mL, 123 mmol) Acrylsäurechlorid in 40 mL Toluol versetzt und 6 h bei 0 °C intensiv gerührt (Zweiphasen-System). Die Toluol-Phase wird separiert, mit ges. Na₂CO₃-Lsg (3 × 20 mL) und Wasser (4 × 20 mL) gewaschen (neutral!), bis bei Zugabe einer AgNO₃-Lsg. zum Waschwasser kein AgCl-Niederschlag mehr ausfällt. Nach Trocknen über MgSO₄ wird die Toluol-Lösung des Acrylsäureazids ohne weitere Reinigung und Charakterisierung direkt im nächsten Syntheseschritt eingesetzt.

Vorsicht: Die Acrylsäureazid-Lösung ist thermolabil, potentiell **explosiv** und **toxisch**! Von einer Charakterisierung und längerer Lagerung (Eisschrank) ist daher abzuraten.

Benzyl-*N*-vinylcarbammat (**217**)

Die Acrylsäureazid-Lösung (**216** in Toluol) wird bei 90 °C unter N₂-Atmosphäre zu einer Lösung aus Benzylalkohol (17.4 g, 16.7 mL, 160 mmol), Pyridin (10 mL, 123 mmol) und Hydrochinon (0.77 g, 7.0 mmol) zugetropft und 30 min gerührt (Gelbfärbung, starke N₂-Entwicklung). Die Reaktionslösung wird eingeeengt, der gelbe, ölige Rückstand in 100 mL CH₂Cl₂ gelöst, mit ges. K₂CO₃-Lsg (4 × 25 mL) und Wasser (3 × 25 mL) gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird die isolierte braune, ölige Flüssigkeit (25.0 g) an 500 g Kieselgel flash-chromatographiert (FM: PE + CH₂Cl₂ = 3 + 2).

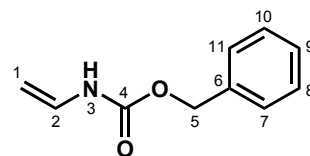
Ausbeute: 15.91 g (89.8 mmol) farblose Kristalle (73 % d. Th.)

DC: PE + CH₂Cl₂ = 3 + 2 (*R_F* = 0.25)

Fp: 43 – 44 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	67.82	6.36	7.72
ber.	67.78	6.26	7.91



C₁₀H₁₁NO₂ (*M_r* = 177.20)

¹H-NMR 400 MHz
CD₃OD

δ [ppm]	7.32 (m, br)	6.65 (dd)	5.11 (s)	4.83 (s)	4.55 (d)	4.23 (d)
ⁿ J [Hz]	–	³ J _{trans} = 15.9 ³ J _{cis} = 8.86	–	–	³ J _{trans} = 15.9	³ J _{cis} = 8.82
H ^m	H ⁷ – H ¹¹ (5H)	H ² (1H)	H ⁵ (2H)	H ³ (1H, NH)	H ¹ (1H)	H ^{1'} (1H)

EI-MS 70 eV
35 °C

<i>m/z</i>	177 [M ⁺]	132	116	108	92	91	89	86	77	65	39
rel. Int. [%]	3	5	3	2	18	100	2	2	4	10	5

FAB⁺-MS

Xe, Toluol / *m*-NBA

<i>m/z</i>	178 [M+H] ⁺	134	117	92	91	65
rel. Int. [%]	13	9	5	12	100	5

5.4.9.2 Synthese der Arylhalogenide 220 und 222

2-Iod-1,4-dimethoxybenzen (220)

Methode 16 (Iodierung *via* Trifluoracetyl-Hypoiodit)

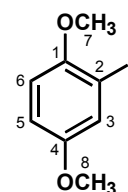
Zur Suspension aus 0.70 g (5.0 mmol) 1,4-Dimethoxybenzen und 0.90 g (5.54 mmol) Silbertrifluoracetat (AgCF_3CO_2) in 50 mL Eisessig werden unter N_2 -Atmosphäre 1.35 g (6.10 mmol) Iodmonochlorid (ICl), gelöst in 10 mL Eisessig, auf einmal zugegeben und 10 min bei RT gerührt (GC: Monoiodprodukt **220** 83 %, Diiodprodukt 8.5 %, Edukt 8.5 %). Der entstandene AgCl-Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat mit 50 mL Wasser versetzt und mit CH_2Cl_2 (3×25 mL) extrahiert. Die vereinigten CH_2Cl_2 -Phasen werden mit NaOH ($c = 3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 2×20 mL), Wasser (2×20 mL) und ges. NaCl-Lsg. (1×20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Die isolierte gelbe Flüssigkeit (1.20 g) wird an 100 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 7 + 3$).

Ausbeute: 1.07 g (4.05 mmol) farblose Flüssigkeit (81 % d. Th.)

DC: PE + $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 7 + 3$ ($R_F = 0.15$)

GC: $t_R = 9.20$ min **220**

$t_R = 21.1$ min Diiodprodukt



$\text{C}_8\text{H}_9\text{IO}_2$ ($M_r = 264.06$)

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz	δ [ppm]	7.33 (d)	6.86 (dd)	6.75 (d)	3.82 (s)	3.75 (s)
CDCl ₃	$^n J$ [Hz]	$^4J = 2.96$	$^3J = 8.90$ $^4J = 2.93$	$^3J = 8.95$	–	–
	H^m	H^3 (1H)	H^5 (1H)	H^6 (1H)	H^7 (3H)	H^8 (3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ 100 MHz	δ [ppm]	154.3	152.8	124.9	114.8	111.7	77.4	57.0	56.0
CDCl ₃	C^m	C^4	C^1	C^3	C^5	C^6	C^2	C^7	C^8

EI-MS 70 eV	m/z	264 [M^+]	249	221	122	107	92	79	77	63	53	51	32
35 °C	rel. Int. [%]	100	62	7	12	19	9	17	12	13	12	11	18

Methode 17 (Iodierung *via* Metall-Halogen-Austausch)

Ein ausgeheizter 100 mL Zweihalskolben (150 °C, 72 h) wird dreimal evakuiert (10^{-2} Torr) und mit N_2 begast. 2-Brom-1,4-dimethoxybenzen (1.96 g, 9.0 mmol), gelöst in 25 mL abs. Et_2O (N_2 -begast), wird *via* Spritze in den Kolben überführt und bei -100 °C tOH/ N_2 fl.) innerhalb **1 sec** mit 4.0 mL (10.0 mmol) *n*-BuLi (Lösung in Hexan, $c = 2.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) versetzt. Nach 5 min wird eine Lösung aus 2.54 g (10.0 mmol) I_2 in 30 mL abs. Et_2O innerhalb von 10 min zugetropft, weitere 10 min bei -100 °C gerührt, auf -70 °C erwärmt und die Reaktion durch Zugabe von 20 mL 10%iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. gequench (GC: **169** 85 %, Edukt 10 %, 1,4-Dimethoxybenzen 5 %). Die Et_2O -Phase wird abgetrennt mit NaOH ($c = 3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 2×20 mL), Wasser (2×20 mL) und ges. NaCl-Lsg. (1×20 mL) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingengt. Die isolierte farblose Flüssigkeit (2.34 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 150 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 4 + 1$).

Ausbeute: 1.97 g (7.46 mmol) farblose Flüssigkeit (83 % d. Th.)

1-Brom-4-iod-2,5-dimethoxybenzen (222)

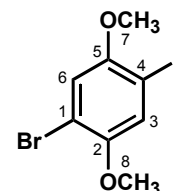
Die Synthese erfolgt analog **Methode 17** (Metall-Halogen-Austausch, S. 249) mit 5.92 g (20.0 mmol) 1,4-Dibrom-2,5-dimethoxybenzen (**221**) in 350 mL abs. Et₂O, 9.5 mL (23.8 mmol) *n*-BuLi und 5.60 g (22.0 mmol) I₂, gelöst in 30 mL abs. Et₂O (GC: **222** 86 %, Diiodprodukt 2.5 %, Monobromprodukt 6.5 %, Monoiodprodukt 1.5 %, Edukt 1.0 %). Der isolierte schwach gelbe Feststoff (6.45 g) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 250 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + CH₂Cl₂ = 4 + 1).

Ausbeute: 5.83 g (17.0 mmol) farblose Kristalle (85 % d. Th.)

DC: PE + CH₂Cl₂ = 4 + 1 (*R_F* = 0.15)

GC: *t_R* = 15.0 min

Fp: 162 °C



C₈H₈BrIO₂ (*M_r* = 342.95)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	7.23 (s)	7.00 (s)	3.84, 3.82 (2× s)
	ⁿ J [Hz]	H ³ (1H)	H ⁶ (1H)	H ⁷ (3H), H ⁸ (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	153.0	150.9	122.9	116.0	111.9	84.0	57.2, 57.1
	C ^m	C ⁵	C ²	C ³	C ⁶	C ¹	C ⁴	C ⁷ , C ⁸

EI-MS 70 eV 35 °C	<i>m/z</i>	344, 342 [M ⁺]	329, 327	233	202, 200	187, 185
	rel. Int. [%]	100, 97	55, 58	12	8.1, 8.3	15, 14

Vorstufe: 1,4-Dibrom-2,5-dimethoxybenzen (221)

Zu einer Lösung aus 3.45 g (25 mmol) 1,4-Dimethoxybenzen in 20 mL Eisessig werden bei RT unter N₂-Atmosphäre 8.80 g (55 mmol) Br₂, gelöst in 20 mL Eisessig, innerhalb von 30 min zuge-
tropft und bei RT gerührt. Es bildet sich ein farbloser Feststoff. Nach 12 h (GC-Kontrolle: Mono-/
Dibromprodukt = 29.5 %/68.5 %) werden nochmals 2.40 g (15 mmol) Br₂ zugegeben, die Reaktion
nach weiteren 12 h durch Zugabe von 50 mL Wasser beendet und der Reaktionsansatz 24 h im
Kühlschrank gelagert. Nach Filtrieren, Waschen (4× 25 mL H₂O) und Trocknen im Vakuum (10⁻² Torr,
50 °C, 3 h) wird ein analysenreiner, farbloser Feststoff isoliert (GC: > 98 %).

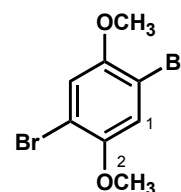
Ausbeute: 6.98 g (23.6 mmol) farbloser Feststoff (94 % d. Th.)

DC: PE + CH₂Cl₂ = 3 + 1 (*R_F* = 0.30)

GC: *t_R* = 11.4 min **221**

t_R = 7.40 min Monobromprodukt

Fp: 149 °C



C₈H₈Br₂O₂ (*M_r* = 295.96)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	7.12 (s)	3.83 (s)
	ⁿ J [Hz]	H ¹ (2H)	H ² (6H)

EI-MS 70 eV 35 °C	<i>m/z</i>	298, 296, 294 [M ⁺]	283, 281, 279	255, 253, 251	187, 185	159, 157
	rel. Int. [%]	44, 100, 49	35, 70, 32	2.0, 7.7, 1.8	25, 26	12, 13

5.4.9.3 Einstufen-Synthesesequenz: Hydroborierung/Suzuki-Kupplung

Benzyl-*N*-[(2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]carbamat (**224**)

Methode 18

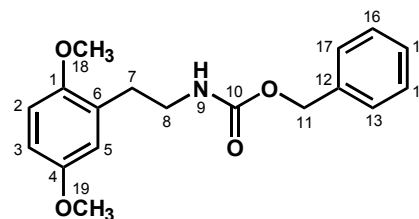
Zu einer Lösung aus 266 mg (1.50 mmol) Benzyl-*N*-vinylcarbamat (**217**) in 2.5 mL abs. THF werden bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ unter N_2 -Atmosphäre 3.0 mL (1.50 mmol) 9-BBN·THF ($c = 0.5\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) innerhalb von 10 min *via* Spritze zugetropft und 4 h bei RT gerührt (\rightarrow **223**, DC: PE + $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 3 + 2$, $R_F = 0.30$). Die klare, homogene Lösung wird mit 1.0 mL NaOH ($c = 3\text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) versetzt, die resultierende Suspension (*B*-Alkyl-9-BBN-Addukt **223/223a**) 10 min bei RT gerührt und *via* Spritze unter N_2 -Atmosphäre in eine orangefarbene Mischung aus 2-Iod-1,4-dimethoxybenzen (**220**) (270 mg, 1.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (74.0 mg, 0.09 mmol, $\cong 9\%$ mol/mol) und 3.0 mL abs. THF überführt (spontane Schwarzfärbung \rightarrow kolloidales Pd^0). Die Suspension wird 1.5 h bei RT gerührt (DC-Kontrolle) und im Anschluß mit 10 mL CH_2Cl_2 und 20 mL Wasser versetzt. Nach Entfernen der Pd-Rückstände mittels Filtration durch ein Celite[®]-Bett wird die organische Phase mit Wasser ($2 \times 10\text{ mL}$) und ges. NaCl-Lsg. ($2 \times 10\text{ mL}$) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das isolierte braune Öl (590 mg) wird an 60 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: PE + EE = 4 + 1).

Ausbeute: 240 mg (0.76 mmol) farbloses Öl (76 % d. Th.)

DC: PE + EE = 4 + 1 ($R_F = 0.20$)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	68.41	6.58	4.26
ber.	68.55	6.71	4.44



$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ ($M_r = 315.36$)

δ [ppm]	7.29 (m, br)	6.69 – 6.76 (m)	5.07 (s)	5.01 (s, br)	3.73 (s)	3.71 (s)	3.41 (q)	2.78 (t)
$^n J$ [Hz]	–	–	–	–	–	–	$^3 J = 6.24$	$^3 J = 6.66$
H^m	$\text{H}^{13} - \text{H}^{17}$ (5H)	$\text{H}^2, \text{H}^3, \text{H}^5$, (3H)	H^{11} (2H)	H^9 (1H, NH)	H^{18} (3H)	H^{19} (3H)	H^8 (2H)	H^7 (2H)

δ [ppm]	156.4	153.6	151.8	136.8	128.5	128.4	128.3	116.8	111.9	111.4	66.4	55.8
C^m	C^{10}	C^4	C^1	C^{12}	$\text{C}^{14/16}, \text{C}^{15}$	C^6	$\text{C}^{13/17}$	C^5	C^2	C^3	C^{11}	C^{18}

δ [ppm]	55.6	41.2	30.8
C^m	C^{19}	C^8	C^7

EI-MS 70 eV
90 °C

m/z	315 [M^{+*}]	181	180	165	164	152	151	121	91	77	65
rel. Int. [%]	60	6	41	15	67	14	34	29	100	10	14

Benzyl-*N*-[(4-brom-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]carbamat (**225**)

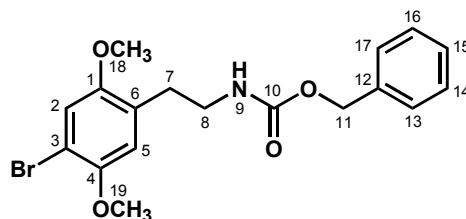
Die Synthese erfolgt analog **Methode 18** mit 343 mg (1.0 mmol) 1-Brom-4-iod-2,5-dimethoxybenzen (**222**) unter sonst identischen Reaktionsbedingungen. Das isolierte braune Öl (600 mg) wird an 60 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: PE + EE = 5 + 2).

Ausbeute: 270 mg (0.69 mmol) gelbes Öl (69 % d. Th.)

DC: PE + EE = 5 + 2 ($R_F = 0.25$)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	54.63	5.09	3.38
ber.	54.84	5.11	3.55



C₁₈H₂₀BrNO₄ ($M_r = 394.26$)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	7.31 (m, br)	7.00 (s)	6.69	5.07 (s)	4.99 (s, br)	3.76 (s)	3.72 (s)	3.39 (q)	2.77 (t)
$^n J$ [Hz]	–	–	–	–	–	–	–	$^3 J = 6.37$	$^3 J = 6.51$
H^m	H ¹³ – H ¹⁷ (5H)	H ² , (1H)	H ⁵ , (1H)	H ¹¹ (2H)	H ⁹ (1H, NH)	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁹ (3H)	H ⁸ (2H)	H ⁷ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	156.5	151.9	149.8	136.7	128.6	127.3	128.4	115.9	113.8	109.6	66.6	56.9
C^m	C ¹⁰	C ¹	C ⁴	C ¹²	C ^{14/16} , C ¹⁵	C ⁶	C ^{13/17}	C ⁵	C ²	C ³	C ¹¹	C ¹⁹

δ [ppm]	55.9	40.6	30.5
C^m	C ¹⁸	C ⁸	C ⁷

EI-MS 70 eV
80 °C

m/z	395, 393 [M ⁺]	315	260, 258	244, 242	231, 229	201, 199	179	91
rel. Int. [%]	17.7, 17.9	8	10.5, 11.0	18.1, 18.8	13.6, 14.4	5.5, 5.7	13	100

5.4.9.4 Abspalten der Benzyloxycarbonyl(Cbz)-Schutzgruppe

1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (211)

Cbz-geschütztes 1-(2,5-Dimethoxyphenyl)-2-aminoethan **224** (221 mg, 0.70 mmol) werden in 3 mL HBr/Essigsäure-Lösung (33 % *m/m*) gelöst und eine Stunde bei RT gerührt. Nach Zugabe von 10 mL Wasser wird mit wässriger NaOH ($c \approx 3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) alkalisiert und mit CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) extrahiert. Die CH₂Cl₂-Phasen werden mit Wasser (2 × 10 mL) und ges. NaCl-Lösung (1 × 15 mL) gewaschen und im Vakuum eingeeengt. Das zurückbleibende gelbe Öl (140 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und flashchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ + MeOH = 98 + 2).

Ausbeute: 124 mg (0.68 mmol) farbloses Öl (98 % d. Th.)

Analytik: siehe unter Abschn. 5.4.2 (S. 238)

1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan (41)

Die Spaltung der Cbz-Schutzgruppe erfolgt wie für **224** beschrieben mit 250 mg (0.63 mmol) Cbz-geschütztem 1-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan **225**.

Ausbeute: 174 mg (0.59 mmol) farbloses Öl (94 % d. Th.)

Analytik: siehe unter Abschn. 5.4.3 (S. 240)

5.4.10 N-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminoethan-Derivate

[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (229)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.37 g (2.0 mmol) des primären Amins **211** und 0.30 g (2.2 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 30 mL abs. MeOH. Nach 5 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 60 min bis zum quantitativen Reaktionsumsatz gerührt und mit 0.31 g (8.0 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene honigfarbene Öl (0.66 g) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 70 g Kieselgel säulen-chromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 0.44 g (1.46 mmol) schwach gelbes Öl (73 % d. Th.)

C₁₈H₂₃NO₃ (*M_r* = 301.38) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.44 g, 1.46 mmol) wird in wenig abs. EtOH gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 1.5 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) versetzt. Der erhaltene farblose Feststoff wird abgesaugt, mit abs. Et₂O gewaschen und im Hochvakuum (10⁻² Torr, RT) getrocknet.

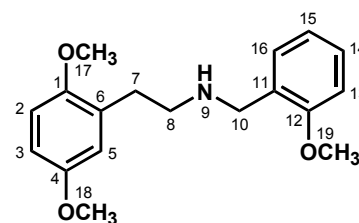
Ausbeute: 0.42 g (1.23 mmol) farbloser Feststoff (62 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.30)

Fp: 114 – 115 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	63.70	7.17	4.15
ber.	63.99	7.16	4.17



C₁₈H₂₃NO₃·HCl (*M_r* = 337.84)

¹H-NMR 300 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	9.36 (s*, br)	7.38 (dd)	7.32 (dt)	6.95 (t)	6.70 – 6.80 (m)	4.17 (s, br)	3.74 (s)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.74 ⁴ J = 1.23	³ J = 7.70 ⁴ J = 1.37	³ J = 7.41	–	–	–
H ^m	H ⁹ (2H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ¹⁵ (1H)	H ² , H ³ , H ⁵ (3H)	H ¹⁰ (1H)	H ¹⁸ (3H)

δ [ppm]	3.72 (s)	3.63 (s)	3.09 (s, br)
ⁿ J [Hz]	–	–	–
H ^m	H ¹⁷ (3H)	H ¹⁹ (3H)	H ⁷ , H ⁸ (4H)

EI-MS 70 eV
150 °C

<i>m/z</i>	301 [M ⁺]	164	150	121	91
rel. Int. [%]	5	4	68	100	43

[2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-(2-hydroxybenzyl)amin (230)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.44 g (1.7 mmol) des primärenamins **41** und 0.24 g (0.21 mL, 2.0 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 20 mL abs. MeOH (spontane Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds). Nach 3 h wird mit 0.15 g (4.0 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene Öl (0.50 g) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und rotations-schichtchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ (NH₃)).

Ausbeute: 0.47 g (1.3 mmol) schwach gelbes Öl (76 % d. Th.)

C₁₇H₂₀BrNO₃: (*M_r* = 366.25) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

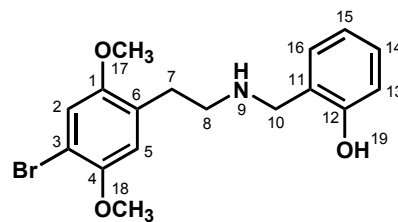
Die freie Base (0.47 g, 1.30 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 1 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) in 10 mL abs. Et₂O versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 h bei –18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et₂O gewaschen und 12 h im Hochvakuum (10⁻² Torr, RT) getrocknet.

Ausbeute: 0.50 g (1.24 mmol) farbloser Feststoff (95 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + PE (NH₃) = 3 + 2 (*R_F* = 0.33)

Fp: 192 °C

	[%]	C	H	N
gef.		50.57	5.51	3.48
ber.		50.70	5.26	3.48



C₁₇H₂₀BrNO₃·HCl (*M_r* = 402.71)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	10.2 (s*)	8.90 (s*, br)	7.37 (dd)	7.24 (dt)	7.20 (s)	7.00 (s)	6.96 (d)	6.85 (dt)
	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.53 ⁴ J = 1.41	³ J = 7.74 ⁴ J = 1.67	–	–	³ J = 8.12	³ J = 7.37 ⁴ J = 1.20
	H ^m	H ¹⁹ (1H, OH)	H ⁹ (2H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ² (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹³ (1H)	H ¹⁵ (1H)

δ [ppm]	4.10 (s, br)	3.80 (s)	3.75 (s)	3.08 (m, br)	2.94 (m, br)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	–
H ^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁷ (3H)	H ⁸ (2H)	H ⁷ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	156.9	152.4	150.3	132.5	131.4	126.3	120.0	118.9	116.8	116.2	115.9	109.9	57.5
	C ^m	C ¹²	C ¹	C ⁴	C ¹⁶	C ¹⁴	C ⁶	C ¹⁵	C ¹¹	C ²	C ¹³	C ⁵	C ³	C ¹⁸

δ [ppm]	57.1	46.7	46.0	27.2
C ^m	C ¹⁷	C ⁸	C ¹⁰	C ⁷

EI-MS 70 eV 110 °C	<i>m/z</i>	367, 365 [M ⁺]	232, 230	201, 199	136	107
	rel. Int. [%]	3.4, 3.0	1.4, 1.3	1.4, 1.3	75	100

[2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (231)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.39 g (1.50 mmol) des primären Amins **41** und 0.21 g (1.54 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 10 mL abs. MeOH. Nach 3 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 30 min bis zum quantitativen Reaktionsumsatz gerührt und mit 0.12 g (3.2 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene hellbraune Öl (0.68 g) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und rotations-schicht-chromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ → CH₂Cl₂ (NH₃)).

Ausbeute: 0.47 g (1.23 mmol) champagnerfarbenes Öl (82 % d. Th.)

C₁₈H₂₂BrNO₃ (*M_r* = 380.28) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.47 g, 1.23 mmol) wird in wenig abs. EtOH gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 1 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) versetzt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und der erhaltene farblose Feststoff aus ca. 5 mL abs. EtOH umkristallisiert.

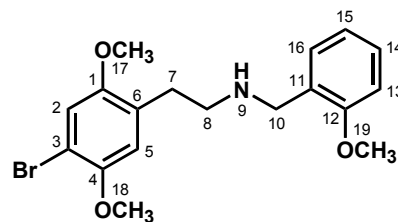
Ausbeute: 0.38 g (0.91 mmol) farbloser Feststoff (82 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + PE (NH₃) = 3 + 2 (*R_F* = 0.30)

Fp: 156 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	51.90	5.29	3.28
ber.	51.88	5.56	3.36



C₁₈H₂₂BrNO₃·HCl (*M_r* = 416.74)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	9.50 (s*, br)	7.41 (d)	7.31 (t)	6.96 (s)	6.93 (t)	6.86 (s)	6.83 (d)	4.13 (t, br)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.74	³ J = 7.93	–	³ J = 7.48	–	³ J = 8.33	³ J = 4.88
H^m	H ⁹ (2H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ² (1H)	H ¹⁵ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹³ (1H)	H ¹⁰ (2H)

δ [ppm]	3.84 (s)	3.78 (s)	3.65 (s)	3.09 (s, br)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	–
H^m	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁷ (3H)	H ¹⁹ (3H)	H ⁷ , H ⁸ (4H)

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	157.8	151.7	150.1	132.1	131.1	125.0	120.9	118.5	115.9	115.4	110.5	110.1	57.1
C^m	C ¹²	C ¹	C ⁴	C ¹⁶	C ¹⁴	C ⁶	C ¹⁵	C ¹¹	C ²	C ⁵	C ¹³	C ³	C ¹⁸

δ [ppm]	55.9	55.5	46.3	45.0	27.8
C^m	C ¹⁹	C ¹⁷	C ¹⁰	C ⁸	C ⁷

EI-MS 70 eV
170 °C

<i>m/z</i>	381, 379 [M ⁺]	232, 230	201, 199	150	121	91
rel. Int. [%]	0.7, 0.8	1.7, 2.2	1.0, 1.1	78	100	25

[2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-(2-trifluormethoxybenzyl)amin (232)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.25 g (0.96 mmol) des primären Amins **41** und 0.28 g (1.50 mmol) 2-(Trifluormethoxy)benzaldehyd in 15 mL abs. MeOH. Nach 8 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 2 h gerührt und mit 0.12 g (3.2 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene hellbraune Öl (0.40 g) wird in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und an 45 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 99 + 1).

Ausbeute: 0.34 g (0.78 mmol) champagnerfarbenes Öl (81 % d. Th.)

C₁₈H₁₉BrF₃NO₃ (*M_r* = 434.25) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.34 g, 0.78 mmol) wird in wenig abs. EtOH gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 0.5 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) und 5 mL abs Et₂O versetzt. Nach Kühlen auf –18 °C kristallisiert ein farbloser Feststoff aus.

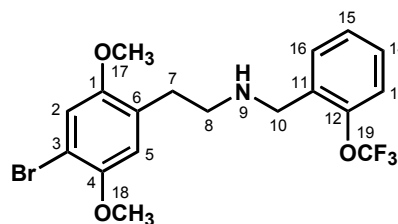
Ausbeute: 0.32 g (0.68 mmol) farbloser Feststoff (87 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 9 + 1 (*R_F* = 0.25)

Fp: 149 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	45.99	4.21	3.19
ber.	45.93	4.28	2.98



C₁₈H₁₉BrF₃NO₃·HCl (*M_r* = 470.71)

¹H-NMR 400 MHz

CDCl₃

δ [ppm]	10.1 (s*, br)	8.00 (dd)	7.40 (dt)	7.35 (dt)	7.28 (td)	6.98 (s)	6.80 (s)	4.25 (s)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.54 ⁴ J = 1.72	³ J = 7.83 ⁴ J = 1.76	³ J = 7.49 ⁴ J = 1.28	³ J = 8.08 ⁴ J = 1.39	–	–	–
H^m	H ⁹ (2H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ¹⁵ (1H)	H ¹³ (1H)	H ² (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁰ (2H)

δ [ppm]	3.82 (s)	3.68 (s)	3.10 – 3.15 (m)
ⁿ J [Hz]	–	–	–
H^m	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁷ (3H)	H ⁷ , H ⁸ (4H)

¹³C-NMR 100 MHz

CDCl₃

δ [ppm]	151.7	150.2	148.0	132.4	131.2	127.7	124.5	123.0	120.4	120.4 (q)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	–	–	–	–	–	¹ J _{C-F} = 259.5
C^m	C ¹	C ⁴	C ¹²	C ¹⁶	C ¹⁴	C ¹⁵	C ⁶	C ¹¹	C ¹³	C ¹⁹

δ [ppm]	116.0	115.1	110.4	57.0	55.9	45.4	43.9	28.0
C^m	C ²	C ⁵	C ³	C ¹⁸	C ¹⁷	C ⁸	C ¹⁰	C ⁷

EI-MS 70 eV

120 °C

<i>m/z</i>	434 [M ⁺]	230	206	205	175	150	110	109	83	51
rel. Int. [%]	1	7	10	92	100	6	6	74	11	7

[2-(2,5-Dimethoxy-4-iodophenyl)ethyl]-(2-hydroxybenzyl)amin (235)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.22 g (0.72 mmol) des primären Amins **42** und 0.10 g (86 μ L, 0.79 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 20 mL abs. MeOH (Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds). Nach 1 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 1.5 h gerührt und mit 0.10 g (2.64 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene gelbe Öl (0.27 g) wird in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und an 35 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 0.25 g (0.60 mmol) farbloses Öl (84 % d. Th.)

C₁₇H₂₀INO₃ ($M_r = 413.25$) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

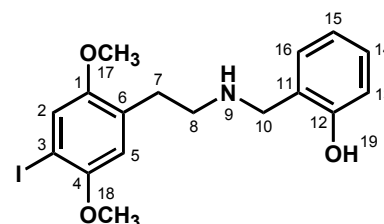
Ein Teil der freien Base (0.22 g, 0.53 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 1 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) in 10 mL abs. Et₂O versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 h bei $-18 \text{ }^\circ\text{C}$ gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et₂O gewaschen und 8 h im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT) getrocknet.

Ausbeute: 0.23 g (0.51 mmol) farbloser Feststoff (96 % d. Th.)

DC: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 99 + 1 ($R_f = 0.20$)

Fp: 202 $^\circ\text{C}$

[%]	C	H	N
gef.	45.46	4.82	3.05
ber.	45.40	4.71	3.12



C₁₇H₂₀INO₃·HCl ($M_r = 449.71$)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	10.3 (s*)	9.08 (s*, br)	7.40 (d)	7.32 (s)	7.23 (t)	6.98 (d)	6.90 (s)	6.84 (t)
[D ₆]-DMSO	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.56	–	³ J = 7.66	³ J = 8.15	–	³ J = 7.44
	H ^m	H ¹⁹ (1H, OH)	H ⁹ (2H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ² (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ¹³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁵ (1H)

δ [ppm]	4.10 (s, br)	3.77 (s)	3.74 (s)	3.06 (m, br)	2.95 (m, br)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	–
H ^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁷ (3H)	H ⁸ (2H)	H ⁷ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz	δ [ppm]	156.9	152.9	152.7	132.5	131.2	127.2	122.3	119.9	118.9	116.3	114.7	84.8	57.7
[D ₆]-DMSO	C ^m	C ¹²	C ⁴	C ¹	C ¹⁶	C ¹⁴	C ⁶	C ²	C ¹⁵	C ¹¹	C ¹³	C ⁵	C ³	C ¹⁸

δ [ppm]	57.0	46.6	45.8	27.3
C ^m	C ¹⁷	C ⁸	C ¹⁰	C ⁷

EI-MS 70 eV
130 $^\circ\text{C}$

<i>m/z</i>	413 [M ⁺]	137	136	107	106	78	77	36	30
rel. Int. [%]	9	9	95	100	3	6	10	6	15

[2-(2,5-Dimethoxy-4-iodophenyl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (236)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.23 g (0.75 mmol) des primärenamins **42** und 0.12 g (0.88 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 20 mL abs. MeOH. Nach 5 h werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 12 h gerührt und mit 0.28 g (7.5 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene orange Öl (0.45 g) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 45 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 0.25 g (0.59 mmol) farbloses Öl (79 % d. Th.)

C₁₈H₂₂INO₃ (*M_r* = 427.27) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Ein Teil der freien Base (0.20 g, 0.47 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 1 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) in 10 mL abs. Et₂O versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 h bei –18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et₂O gewaschen und 8 h im Hochvakuum (10⁻² Torr, RT) getrocknet.

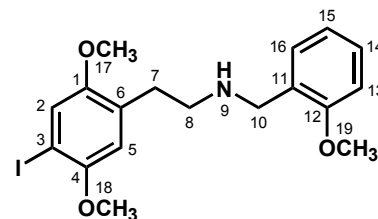
Ausbeute: 0.20 g (0.43 mmol) farbloser Feststoff (92 % d. Th.)

DC: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.20)

Fp: 166 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	46.73	5.12	2.93
ber.	46.62	5.00	3.02



C₁₈H₂₂INO₃·HCl (*M_r* = 463.73)

¹H-NMR 400 MHz

CDCl₃

δ [ppm]	9.42 (s*, br)	7.36 (dd)	7.31 (dt)	7.14 (s)	6.93 (t)	6.82 (d)	6.78 (s)	4.13 (s, br)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.42 ⁴ J = 1.10	³ J = 7.87 ⁴ J = 1.20	–	³ J = 7.35	³ J = 8.24	–	–
H ^m	H ⁹ (2H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ² (1H)	H ¹⁵ (1H)	H ¹³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁰ (2H)

δ [ppm]	3.82 (s)	3.74 (s)	3.61 (s)	3.10 (s, br)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	–
H ^m	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁷ (3H)	H ¹⁹ (3H)	H ⁷ , H ⁸ (4H)

¹³C-NMR 100 MHz

CDCl₃

δ [ppm]	157.7	152.7	152.0	132.1	131.2	125.9	121.7	121.0	118.4	114.2	110.5	83.9	57.2
C ^m	C ¹²	C ⁴	C ¹	C ¹⁶	C ¹⁴	C ⁶	C ²	C ¹⁵	C ¹¹	C ⁵	C ¹³	C ³	C ¹⁸

δ [ppm]	55.9	55.5	46.7	45.0	28.1
C ^m	C ¹⁹	C ¹⁷	C ¹⁰	C ⁸	C ⁷

EI-MS 70 eV

150 °C

<i>m/z</i>	427 [M ⁺]	396	151	150	122	121	91	78	77	65	52	51
rel. Int. [%]	1	1	7	61	9	100	42	6	9	7	2	4

[2-(2,5-Dimethoxy-4-trifluormethylphenyl)ethyl]-(2-hydroxybenzyl)amin (239)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 95 mg (0.38 mmol) des primären Amins **228** und 53 mg (0.43 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 12 mL abs. MeOH (Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds). Nach 2 h (DC-Kontrolle) wird mit 57 mg (1.50 mmol) NaBH₄ reduziert. Das isolierte Öl (130 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 14 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 99 + 1).

Ausbeute: 114 mg (0.32 mmol) farbloses Öl (84 % d. Th.)

C₁₈H₂₀F₃NO₃ (*M_r* = 355.35) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (96 mg, 0.27 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 0.5 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) in 5 mL abs. Et₂O versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 h bei –18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et₂O gewaschen und 8 h im Hochvakuum (10⁻² Torr, RT) getrocknet.

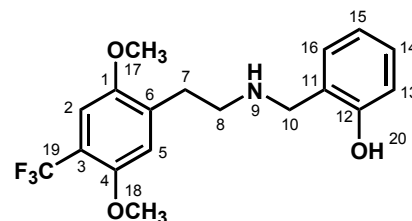
Ausbeute: 104 mg (0.27 mmol) farbloser Feststoff (98 % d. Th.)

DC: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 99 + 1 (*R_F* = 0.20)

Fp: 207 – 208 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	55.22	5.47	3.48
ber.	55.18	5.40	3.58



C₁₈H₂₀F₃NO₃·HCl (*M_r* = 391.81)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	10.3 (s*)	9.14 (s*, br)	7.41 (dd)	7.24 (dt)	7.17 (s)	7.14 (s)	6.99 (d)	6.85 (t)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.40 ⁴ J = 0.96	³ J = 7.73 ⁴ J = 1.28	–	–	³ J = 8.05	³ J = 7.41
H^m	H ²⁰ (1H, OH)	H ⁹ (2H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ⁵ (1H)	H ² (1H)	H ¹³ (1H)	H ¹⁵ (1H)

δ [ppm]	4.11 (s)	3.85 (s)	3.80 (s)	3.11 (m, br)	3.05 (m, br)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	–
H^m	H ¹⁰ (2H)	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁷ (3H)	H ⁸ (2H)	H ⁷ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	156.2	151.0	150.7	131.8	131.4	130.6	123.8 (q)	119.2	118.2	115.8 (q)	115.9
ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	–	–	¹ J _{C-F} = 272.3	–	–	² J _{C-F} = 30.5	–
C^m	C ¹²	C ⁴	C ¹	C ¹⁶	C ⁶	C ¹⁴	C ¹⁹	C ¹⁵	C ¹¹	C ³	C ⁵

δ [ppm]	115.6	109.4 (q)	56.7	56.4	45.7	45.2	26.7
ⁿ J [Hz]	–	³ J _{C-F} = 5.1	–	–	–	–	–
C^m	C ¹³	C ²	C ¹⁸	C ¹⁷	C ⁸	C ¹⁰	C ⁷

EI-MS 70 eV
110 °C

<i>m/z</i>	355 [M ⁺]	219	218	189	151	137	136	107	84	77	30
rel. Int. [%]	6	2	2	2	3	9	93	100	4	7	14

[2-(2,5-Dimethoxy-4-trifluormethylphenyl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (240)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 95 mg (0.38 mmol) des primärenamins **228** und 60 mg (0.44 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 12 mL abs. MeOH. Nach 3 h (DC-Kontrolle) wird mit 57 mg (1.50 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene farblose Öl (150 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 16 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 97 + 3).

Ausbeute: 122 mg (0.33 mmol) farbloses Öl (87 % d. Th.)

C₁₉H₂₂F₃NO₃ (*M_r* = 369.38) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (122 mg, 0.33 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 0.5 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) in 5 mL abs. Et₂O versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 h bei –18 °C gelagert, der erhaltene farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et₂O gewaschen und 8 h im Hochvakuum (10⁻² Torr, RT) getrocknet.

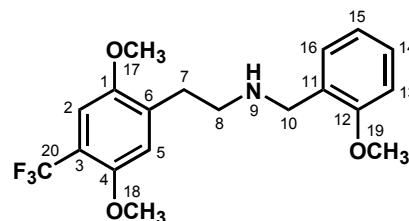
Ausbeute: 125 mg (0.31 mmol) farbloser Feststoff (93 % d. Th.)

DC: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.16)

Fp: 175 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	56.18	5.78	3.58
ber.	56.23	5.71	3.45



C₁₉H₂₂F₃NO₃·HCl (*M_r* = 405.84)

¹H-NMR 400 MHz

CDCl₃

δ [ppm]	9.56 (s*, br)	7.42 (d)	7.30 (t)	6.98 (s)	6.95 (s)	6.91 (t)	6.83 (d)	4.13 (t, br)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.43	³ J = 7.59	–	–	³ J = 7.43	³ J = 8.29	³ J = 5.01
H ^m	H ⁹ (2H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ⁵ (1H)	H ² (1H)	H ¹⁵ (1H)	H ¹³ (1H)	H ¹⁰ (2H)

δ [ppm]	3.85 (s)	3.80 (s)	3.68 (s)	3.18 (m)	3.10 (m)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	–
H ^m	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁷ (3H)	H ¹⁹ (3H)	H ⁷ (2H)	H ⁸ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz

CDCl₃

δ [ppm]	157.8	151.4	150.7	132.1	131.2	130.1	123.4 (q)	120.9	118.4	117.8 (q)	115.9
ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	–	–	¹ J _{C-F} = 272.4	–	–	² J _{C-F} = 31.1	–
C ^m	C ¹²	C ⁴	C ¹	C ¹⁶	C ¹⁴	C ⁶	C ²⁰	C ¹⁵	C ¹¹	C ³	C ⁵

δ [ppm]	110.5	109.1 (q)	56.8	55.8	55.5	46.3	44.9	27.9
ⁿ J [Hz]	–	³ J _{C-F} = 5.2	–	–	–	–	–	–
C ^m	C ¹³	C ²	C ¹⁸	C ¹⁹	C ¹⁷	C ¹⁰	C ⁸	C ⁷

EI-MS 70 eV

140 °C

<i>m/z</i>	369 [M ⁺]	337	233	219	217	189	150	122	121	91	65	36
rel. Int. [%]	1	1	1	2	2	3	51	9	100	34	5	5

5.4.11 N-Benzyl-1-(2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropan-Derivate

(±)-[2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-1-methylethyl]-(2-hydroxybenzyl)amin (233)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.28 g (1.02 mmol) des primären Amins **35** und 0.15 g (1.2 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 37 mL abs. MeOH (spontane Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds). Nach 1 h wird mit 0.19 g (5.0 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene farblose Öl (0.42 g) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 42 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 99 + 1).

Ausbeute: 0.37 g (0.97 mmol) schwach gelbes Öl (95 % d. Th.)

C₁₈H₂₂BrNO₃: (*M_r* = 380.28) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (0.32 g, 0.84 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 1 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) in 10 mL abs. Et₂O versetzt. Die Reaktionslösung wird 72 h bei –18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et₂O gewaschen und 12 h im Hochvakuum (10⁻² Torr, RT) getrocknet.

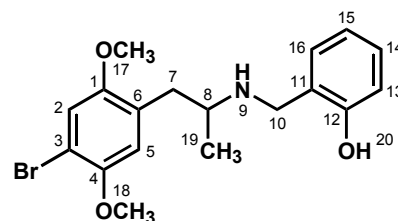
Ausbeute: 0.32 g (0.77 mmol) farbloser Feststoff (92 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 99 + 1 (*R_F* = 0.15)

Fp: 184 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	51.99	5.34	3.36
ber.	51.88	5.56	3.36



C₁₈H₂₂BrNO₃·HCl (*M_r* = 416.74)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	10.4 (s*)	9.26, 9.06 (2× s*, br)	7.49 (dd)	7.24 (dt)	7.20 (s)	7.03 (d)	7.01 (s)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.09 ⁴ J = 0.72	³ J = 7.69 ⁴ J = 1.20	–	³ J = 8.13	–
H ^m	H ²⁰ (1H, OH)	H ⁹ , H ^{9'} (2× 1H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ² (1H)	H ¹³ (1H)	H ⁵ (1H)

δ [ppm]	6.85 (t)	4.15 (s, br)	3.80 (s)	3.73 (s)	3.40 (m, br)	3.18 (dd)	2.79 (dt)	1.19 (d)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.37	–	–	–	–	² J = 13.0 ³ J = 3.96	² J = 11.4 ³ J = 2.85	³ J = 6.48
H ^m	H ¹⁵ (1H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁷ (3H)	H ⁸ (1H)	H ⁷ (1H)	H ⁷ (1H)	H ¹⁹ (3H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	156.0	151.5	149.3	131.4	130.1	125.1	118.9	118.2	115.9	115.5	115.4	108.9
C ^m	C ¹²	C ¹	C ⁴	C ¹⁶	C ¹⁴	C ⁶	C ¹⁵	C ¹¹	C ²	C ⁵	C ¹³	C ³

δ [ppm]	56.6	56.1	52.8	42.4	32.9	15.5
C ^m	C ¹⁸	C ¹⁷	C ⁸	C ¹⁰	C ⁷	C ¹⁹

(±)-[2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)-1-methylethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (234)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 0.32 g (1.17 mmol) des primären Amins **35** und 0.19 g (1.40 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 42 mL abs. MeOH. Nach 1 h (DC-Kontrolle) wird mit 0.23 g (6.0 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene schwach gelbe Öl (0.47 g) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 50 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 0.39 g (0.99 mmol) farbloses Öl (85 % d. Th.)

C₁₉H₂₄BrNO₃ (*M_r* = 394.31) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Ein Teil der freien Base (0.34 g, 0.86 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 1 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) in 10 mL abs. Et₂O versetzt. Die Reaktionslösung wird 72 h bei –18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et₂O gewaschen und 8 h im Hochvakuum (10⁻² Torr, RT) getrocknet.

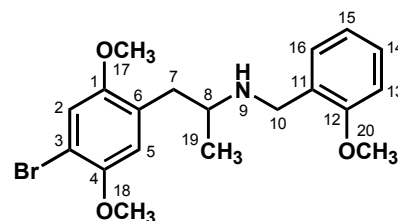
Ausbeute: 0.35 g (0.82 mmol) farbloser Feststoff (95 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.16)

Fp: 168 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	52.93	5.84	3.04
ber.	52.98	5.85	3.25



C₁₉H₂₄BrNO₃·HCl (*M_r* = 430.77)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	10.3 (s*, br)	8.14 (s*, br)	7.45 (dd)	7.32 (dt)	6.96 (s)	6.94 (t)	6.91 (s)	6.83 (d)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.45 ⁴ J = 1.23	³ J = 7.86 ⁴ J = 1.47	–	³ J = 7.68	–	³ J = 8.26
H ^m	H ⁹ (1H, NH ₂ ⁺)	H ⁹ (1H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ² (1H)	H ¹⁵ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹³ (1H)

δ [ppm]	4.26 (d, br)	4.07 (d, br)	3.86 (s)	3.71 (s)	3.58 (s)	3.27 (m)	2.88 (m)	1.40 (d)
ⁿ J [Hz]	² J = 13.3	² J = 13.4	–	–	–	–	–	³ J = 6.13
H ^m	H ¹⁰ (1H)	H ^{10'} (1H)	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁷ (3H)	H ²⁰ (3H)	H ⁷ (1H), H ⁸ (1H)	H ⁷ (1H)	H ¹⁹ (3H)

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	157.7	151.6	150.1	131.9	131.0	124.5	121.0	118.5	116.0	115.9	110.4	110.2	57.1
C ^m	C ¹²	C ¹	C ⁴	C ¹⁶	C ¹⁴	C ⁶	C ¹⁵	C ¹¹	C ²	C ⁵	C ¹³	C ³	C ¹⁸

δ [ppm]	55.8	55.5	52.0	44.3	35.2	16.2
C ^m	C ²⁰	C ¹⁷	C ⁸	C ¹⁰	C ⁷	C ¹⁹

(±)-[2-(2,5-Dimethoxy-4-iodophenyl)-1-methylethyl]-(2-hydroxybenzyl)amin (237)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 113 mg (0.35 mmol) des primärenamins **36** und 53 mg (0.43 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 12 mL abs. MeOH. Nach 2 h (DC-Kontrolle) wird mit 100 mg (2.64 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene schwach gelbe Öl (140 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 15 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 111 mg (0.26 mmol) farbloses Öl (74 % d. Th.)

C₁₈H₂₂INO₃ (*M_r* = 427.28) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

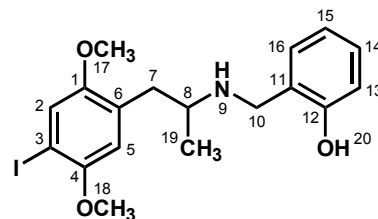
Ein Teil der freien Base (106 mg, 0.25 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 0.5 mL *i*-PrOH-HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) in 5 mL abs. Et₂O versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 h bei –18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et₂O gewaschen und 6 h im Hochvakuum (10⁻² Torr, RT) getrocknet.

Ausbeute: 111 mg (0.24 mmol) farbloser Feststoff (96 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.15)

Fp: 194 °C

[%]	C	H	N
gef.	46.67	5.06	2.89
ber.	46.62	5.00	3.02



C₁₈H₂₂INO₃·HCl (*M_r* = 463.74)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	10.3 (s*)	9.11, 8.91 (2× s*, br)	7.46 (d)	7.33 (s)	7.24 (dt)	7.00 (d)	6.89 (s)
ⁿ J [Hz]		–	–	³ J = 7.53	–	³ J = 7.73 ⁴ J = 1.48	³ J = 8.08	–
H^m		H ²⁰ (1H, OH)	H ⁹ , H ^{9'} (2× 1H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ² (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ¹³ (1H)	H ⁵ (1H)

δ [ppm]	6.86 (t)	4.15 (s, br)	3.77 (s)	3.72 (s)	3.40 (m, br)	3.16 (dd)	2.79 (dt)	1.18 (d)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.41	–	–	–	–	² J = 13.0 ³ J = 3.83	² J = 11.4 ³ J = 2.84	³ J = 6.43
H^m	H ¹⁵ (1H)	H ¹⁰ (2H)	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁷ (3H)	H ⁸ (1H)	H ⁷ (1H)	H ⁷ (1H)	H ¹⁹ (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	155.9	151.9, 151.8	131.4	130.2	125.9	121.4	118.9	118.2	115.3	114.3	84.1
C^m		C ¹²	C ⁴ , C ¹	C ¹⁶	C ¹⁴	C ⁶	C ²	C ¹⁵	C ¹¹	C ¹³	C ⁵	C ³

δ [ppm]	56.8	56.1	52.9	42.5	33.1	15.5
C^m	C ¹⁸	C ¹⁷	C ⁸	C ¹⁰	C ⁷	C ¹⁹

EI-MS 70 eV 70 °C	<i>m/z</i>	427 [M ⁺]	278	247	151	150	107	91	77	44	36
	rel. Int. [%]	1	1	1	6	54	17	1	4	100	14

(±)-[2-(2,5-Dimethoxy-4-iodophenyl)-1-methylethyl]-(2-methoxybenzyl)amin (238)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 113 mg (0.35 mmol) des primären Amins **36** und 57 mg (0.42 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 12 mL abs. MeOH. Nach 2 h (DC-Kontrolle) wird mit 100 mg (2.64 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene schwach gelbe Öl (200 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 20 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 124 mg (0.28 mmol) farbloses Öl (80 % d. Th.)

C₁₉H₂₄INO₃ (*M_r* = 441.30) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Ein Teil der freien Base (110 mg, 0.25 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 0.5 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) in 5 mL abs. Et₂O versetzt. Die Reaktionslösung wird 24 h bei –18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et₂O gewaschen und 6 h im Hochvakuum (10⁻² Torr, RT) getrocknet.

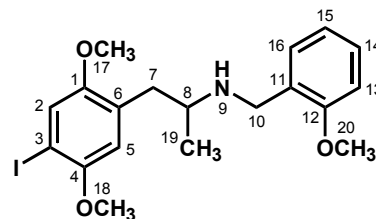
Ausbeute: 110 mg (0.23 mmol) farbloser Feststoff (92 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.15)

Fp: 148 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	47.47	5.31	2.79
ber.	47.77	5.27	2.93



C₁₉H₂₄INO₃·HCl (*M_r* = 477.76)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	10.6 (s*, br)	7.75 (s*, br)	7.39 (dd)	7.33 (dt)	7.15 (s)	6.95 (t)	6.85 (s)	6.82 (d)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.45 ⁴ J = 1.27	³ J = 7.88 ⁴ J = 1.44	–	³ J = 7.46	–	³ J = 8.21
H^m	H ⁹ (1H, NH ₂ ⁺)	H ⁹ (1H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ² (1H)	H ¹⁵ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹³ (1H)

δ [ppm]	4.29 (td)	4.03 (dtd)	3.85 (s)	3.65 (s)	3.56 (s)	3.24 (m)	2.90 (m)	1.43 (d)
ⁿ J [Hz]	² J = 13.5 ³ J = 4.04	² J = 13.4 ³ J = 5.63 ³ J = 2.46	–	–	–	–	–	³ J = 6.05
H^m	H ¹⁰ (1H)	H ^{10'} (1H)	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁷ (3H)	H ²⁰ (3H)	H ⁷ (1H), H ⁸ (1H)	H ⁷ (1H)	H ¹⁹ (3H)

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	157.6	152.7	152.0	131.9	131.1	125.4	121.6	121.1	118.4	114.8	110.4	84.1	57.3
C^m	C ¹²	C ⁴	C ¹	C ¹⁶	C ¹⁴	C ⁶	C ²	C ¹⁵	C ¹¹	C ⁵	C ¹³	C ³	C ¹⁸

δ [ppm]	55.8	55.5	51.9	44.6	35.6	16.1
C^m	C ²⁰	C ¹⁷	C ⁸	C ¹⁰	C ⁷	C ¹⁹

EI-MS 70 eV
100 °C

<i>m/z</i>	441 [M ⁺]	277	247	165	164	122	121	91	77	36
rel. Int. [%]	1	2	2	10	100	6	67	18	2	4

5.5 1-(Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuranyl)-2-aminoalkan-Derivate

5.5.1 Synthese des Tricyclus 2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran (255)

1,4-Bis(2-chlorethoxy)benzen (253)

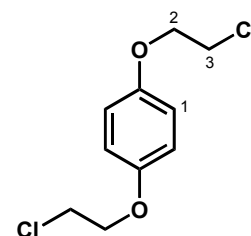
Eine Mischung aus 61.0 g (550 mmol) Hydrochinon, 237 g (1.65 mol) 1-Brom-2-chlorethan, 228 g (1.65 mol) getrocknetes K_2CO_3 (160 °C, 72 h) und 1.0 L abs. Aceton (N_2 begast) wird unter N_2 -Atm. 24 h unter Rückfluß erhitzt. Aceton und überschüssiges 1-Brom-2-chlorethan werden am Rotationsverdampfer entfernt, und der verbleibende Rückstand wird mit CH_2Cl_2 (5×, 100 mL) gegen Wasser extrahiert. Die CH_2Cl_2 -Phase wird mit 50 mL NaOH ($c = 4 \text{ mol} \cdot L^{-1}$, 3×), Wasser (3×) und ges. NaCl-Lsg. (1×) gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und durch eine Glasfritte mit 25 g Kieselgel filtriert. Nach Entfernen des Lösemittels wird ein farbloser, dc-reiner Feststoff isoliert. Für analytische Zwecke werden 250 mg des Rohproduktes aus ca. 50 mL abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 45.4 g (193 mmol) farblose Kristalle (35 % d. Th.)

DC: PE + $CH_2Cl_2 = 3 + 2$ ($R_F = 0.27$)

Fp: 90 °C (EtOH)

1H -NMR 400 MHz	δ [ppm]	6.86 (s)	4.18 (t)	3.78 (t)
CDCl ₃	$^n J$ [Hz]	–	$^3 J = 5.96$	$^3 J = 5.85$
	H^m	H ¹ (4H)	H ² (4H)	H ³ (4H)



$C_{10}H_{12}Cl_2O_2$ ($M_r = 235.11$)

EI-MS 70 eV

65 °C

<i>m/z</i>	236, 234 [M^{+}]	174	172	110	109	65	63	45	44	32	31
rel. Int. [%]	17, 31	15	46	100	57	40	80	63	22	68	67

1,4-Bis(2-chlorethoxy)-2,5-dibrombenzen (254)

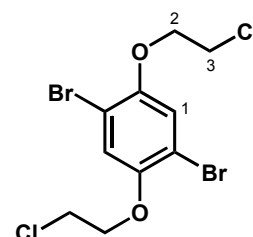
Zu einer Lösung aus 28.2 g (120 mmol) **253** und 390 mg (7 mmol) Fe-Pulver in 1.5 L CCl_4 werden 45.0 g (282 mmol) Br_2 , gelöst in 100 mL CCl_4 , bei RT innerhalb 1 h zugetropft. Nach 12 h wird die Lösung von Fe-Rückständen befreit und mit jeweils 100 mL NaOH ($c = 3.0 \text{ mol} \cdot L^{-1}$, 3×), Wasser (3×) und ges. NaCl-Lsg. (1×) gewaschen. Nach Trocknen ($MgSO_4$) und Entfernen des Lösemittels werden 47.0 g eines schwach gelben Feststoffes isoliert. Jeweils 23.5 g des Rohproduktes werden aus ca. 700 mL abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 44.0 g (112 mmol) farbloser Feststoff (93 % d. Th.)

DC: PE + $CH_2Cl_2 = 5 + 3$ ($R_F = 0.5$)

Fp: 118 °C (EtOH)

1H -NMR 400 MHz	δ [ppm]	7.14 (s)	4.23 (t)	3.83 (t)
CDCl ₃	$^n J$ [Hz]	–	$^3 J = 5.96$	$^3 J = 5.98$
	H^m	H ¹ (2H)	H ² (4H)	H ³ (4H)



$C_{10}H_{12}Br_2Cl_2O_2$ ($M_r = 392.90$)

EI-MS 70 eV

110 °C

<i>m/z</i>	396, 394, 392, 390 [M^{+}]	332, 330, 329, 328	270, 268, 267, 266	239	131	65, 63
rel. Int. [%]	3.0, 9.2, 9.0, 3.5	3.2, 4.3, 4.2, 1.9	2.8, 6.3, 5.2, 2.9	2.5	3.5	33, 100

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

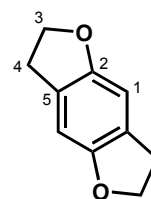
15.7 g (40 mmol) 1,4-Bis(2-chlorethoxy)-2,5-dibrombenzen (**254**) werden in einem ausgeheizten Rundkolben (150 °C, 72 h) unter N₂ vorgelegt und 400 mL abs. THF von LiAlH₄ in diesen überdestilliert. Die Reaktionslösung wird auf –90 °C gekühlt (EtOH/N₂ fl.) und unter intensivem Rühren werden 34 mL (85 mmol) *n*-BuLi (Lsg. in Hexan, *c* = 2.5 mol · L⁻¹) *via* Spritze innerhalb von **2 – 3 s** zugegeben. Die schnelle Zugabe von *n*-BuLi ist hierbei von entscheidender Bedeutung! Längere Zugabezeiten (≥ 40 s), bei mehreren sonst identischen Versuchsdurchläufen, zeigten einen erheblichen Anteil an Nebenprodukten und dadurch bedingte starke Ausbeuteverluste. Nach 2 min wird mittels GC-Kontrolle ein quantitativer Reaktionsumsatz detektiert. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 mL H₂O-gesättigtem Et₂O bei –90 °C beendet. THF wird im Vakuum entfernt und der schwach gelbe Rückstand mit Et₂O (5 × 50 mL) gegen Wasser extrahiert. Nach Trocknen über MgSO₄ und Filtrieren wird die Reaktionslösung am Rotationsverdampfer soweit eingeeengt, bis eine erste Trübung auftritt. Anschließend wird 24 h bei –18 °C gekühlt und der erhaltene Feststoff abfiltriert. Das Filtrat wird nochmals eingeeengt und in der Kälte kristallisiert. Dieser Vorgang wird insgesamt dreimal durchgeführt.

Ausbeute: 5.51 g (34 mmol) (85 % d. Th.)
perlmutterglänzende Kristalle

DC: PE + CH₂Cl₂ + Toluol = 12 + 4 + 1 (*R_F* = 0.25)

GC: *t_R* = 5.23 min

Fp: 154 °C (Et₂O)



C₁₀H₁₀O₂ (*M_r* = 162.19)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	6.62 (s)	4.51 (t)	3.12 (t)
	ⁿ J [Hz]	–	³ J = 8.57	³ J = 8.53
	H ^m	H ¹ (2H)	H ³ (4H)	H ⁴ (4H)

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	154.1	125.9	105.9	71.5	30.3
	C ^m	C ²	C ⁵	C ¹	C ³	C ⁴

EI-MS 70 eV 80 °C	<i>m/z</i>	162 [M ⁺]	133	119	105	91	77	53	39
	rel. Int. [%]	100	24	8	19	53	23	43	19

5.5.2 Formylierung des Tricyclus 256

4-Formyl-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran (256)

Eine Lösung aus 4.06 g (25 mmol) Tetrahydrobenzodifuran **255** in 120 mL abs. CH₂Cl₂ wird unter N₂-Atmosphäre vorgelegt und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. SnCl₄ (13.2 g, 6.0 mL, 50 mmol) wird innerhalb von 5 min zugetropft (Braunfärbung) und die Reaktionslösung 10 min gerührt. Zu diesem Gemisch tropft man 3.33 g (2.60 mL, 29 mmol) Dichlormethylmethylether (Cl₂CHOCH₃), rührt weitere 30 min bei 0 °C (Blaufärbung) und beendet die Reaktion durch Zugabe von 100 mL einer H₂O/Eis-Mischung (Grünfärbung, GC: Umsatz > 98 %). Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit CH₂Cl₂ (2 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen werden nacheinander mit 100 mL Wasser und 100 mL ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wird der gelbe Rückstand (4.74 g) in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 250 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + EE = 5 + 1).

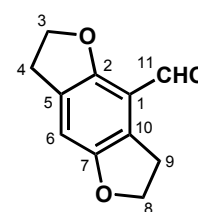
Ausbeute: 4.57 g (24 mmol) leuchtend gelbe Kristalle (96 % d. Th.)

DC: PE + EE = 5 + 1 (*R_F* = 0.22)

GC: *t_R* = 11.7 min

Fp: 86 – 87 °C (CHCl₃)

[%]	C	H	N
gef.	69.27	5.09	–
ber.	69.46	5.30	–



C₁₁H₁₀O₃ (*M_r* = 190.20)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	10.3 (s)	6.87 (s)	4.68 (t)	4.59 (t)	3.46 (t)	3.17 (dt)
	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 8.70	³ J = 8.87	³ J = 8.83	³ J = 8.68 ⁴ J = 1.10
	H ^m	H ¹¹ (1H, CHO)	H ⁶ (1H)	H ³ (2H)	H ⁸ (2H)	H ⁹ (2H)	H ⁴ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	189.0	157.5	154.7	128.3	125.1	116.1	112.6	72.8	72.3	30.5	29.3
	C ^m	C ¹¹	C ²	C ⁷	C ¹⁰	C ⁵	C ¹	C ⁶	C ³	C ⁸	C ⁹	C ⁴

EI-MS 70 eV 60 °C	<i>m/z</i>	190 [M ⁺]	175	162	147	133	115	105	91	77	53	39
	rel. Int. [%]	100	17	26	12	12	8	10	17	13	18	8

IR KBr	$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	3439	2982	2913	2851	2821	2767, 2739	1678	1642	1611	1473
		m, br, OH	m	m	w	w	w, CH=O	s, C=O	w	m	s

$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	1448	1398	1322	1292	1268	1222	1183	1035	986	959	880	742
	s	s	m	s	m	s	m	s	s	m	m	m

5.5.3 Nitroalkene 257, 258 und 259 via Knoevenagel-Kondensation (Henry-Reaktion)

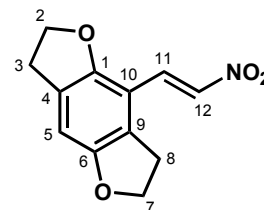
4-(2-Nitroethenyl)-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran (257)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 8** (Abschn. 5.4.1, S. 237) mit 3.04 g (16.0 mmol) Aldehyd **256**, 1.25 g (16.0 mmol) NH_4OAc , 22.5 g (20 mL, 370 mmol) abs. Nitromethan und 10 mL Eisessig. Der rote Feststoff (3.75 g) wird an 150 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + PE = 2 + 1). Für analytische Zwecke werden 150 mg des Feststoffes aus ca. 50 mL MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 3.30 g (14.2 mmol) oranger Feststoff (88 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + PE = 2 + 1 (R_F = 0.27)

Fp: 134 – 135 °C (MeOH)



$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ (M_r = 233.22)

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	7.98 (d)	7.83 (d)	6.73 (s)	4.68 (t)	4.60 (t)	3.25 (t)	3.18 (t)
	nJ [Hz]	$^3J_{(E)} = 13.4$	$^3J_{(E)} = 13.5$	–	$^3J = 8.72$	$^3J = 8.71$	$^3J = 8.70$	$^3J = 8.76$
	H^m	H ¹¹ (1H)	H ¹² (1H)	H ⁵ (1H)	H ² (2H)	H ⁷ (2H)	H ⁸ (2H)	H ³ (2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	154.6	154.4	139.4	132.2	127.7	126.8	110.1	109.9	72.7	71.5	29.7	29.5
	C^m	C ¹	C ⁶	C ¹¹	C ¹²	C ⁹	C ⁴	C ¹⁰	C ⁵	C ²	C ⁷	C ³	C ⁸

EI-MS 70 eV 100 °C	m/z	233 [M^+]	216	186	157	129	115	91	77	65	53	39
	rel. Int. [%]	100	17	21	6	7	11	7	9	4	10	5

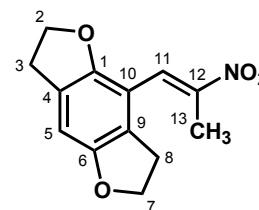
4-(2-Nitro-1-propenyl)-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran (258)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 8** (Abschn. 5.4.1, S. 237) mit 1.52 g (8.0 mmol) Aldehyd **256**, 0.62 g (8.0 mmol) NH_4OAc , 12.5 g (12 mL, 167 mmol) abs. Nitroethan und 10 mL Eisessig. Das orange-rote Öl (2.05 g) wird in wenig CH_2Cl_2 gelöst und an 215 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH_2Cl_2 + PE = 1 + 1). 120 mg des Feststoffes werden aus ca. 50 mL MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 1.80 g (7.28 mmol) orange-roter Feststoff (92 % d. Th.)

DC: CH_2Cl_2 + PE = 2 + 1 (R_F = 0.25)

Fp: 94.5 °C (MeOH)



$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (M_r = 247.25)

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	7.82 (s)	6.71 (s)	4.58 (t)	3.18 (t)	3.09 (t)	2.23 (d)
	nJ [Hz]	–	–	$^3J = 8.67$	$^3J = 8.59$	$^3J = 8.63$	$^4J_{(E)} = 0.64$
	H^m	H ¹¹ (1H)	H ⁵ (1H)	H ² , H ⁷ (4H)	H ³ (2H)	H ⁸ (2H)	H ¹³ (3H)

EI-MS 70 eV 100 °C	m/z	247 [M^+]	230	200	189	171	157	128	115	91	77
	rel. Int. [%]	100	11	31	22	10	9	14	16	12	12

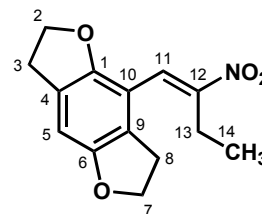
4-(2-Nitro-1-butenyl)-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran (259)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 8** (Abschn. 5.4.1, S. 237) mit 1.14 g (6.0 mmol) Aldehyd **256**, 0.50 g (6.5 mmol) NH₄OAc, 6.70 g (7.0 mL, 75 mmol) abs. 1-Nitropropan und 15 mL Eisessig. Das erhaltene gelbe-orange Öl (1.53 g) wird in CH₂Cl₂ gelöst und an 190 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + PE = 1 + 1). 100 mg **259** werden aus ca. 40 mL MeOH umkristallisiert.

Ausbeute: 920 mg (3.52 mmol) gelber Feststoff (59 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + PE = 1 + 1 (*R_F* = 0.26)

Fp: 112 – 113 °C (MeOH)



C₁₄H₁₅NO₄ (*M_r* = 261.27)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	7.66 (s)	6.70 (s)	4.58 (t)	4.57 (t)	3.19 (t)	3.08 (t)	2.67 (q)	1.13 (t)
CDCl ₃	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 8.59	³ J = 8.71	³ J = 8.57	³ J = 8.65	³ J = 7.31	³ J = 7.27
	H ^m	H ¹¹ (1H)	H ⁵ (1H)	H ² (2H)	H ⁷ (2H)	H ³ (2H)	H ⁸ (2H)	H ¹³ (2H)	H ¹⁴ (3H)

EI-MS 70 eV	<i>m/z</i>	261 [M ⁺]	244	214	199	189	173	157	128	115	91	77	53
110 °C	rel. Int. [%]	100	12	44	19	43	14	10	17	16	13	12	16

5.5.4 Reduktion der Nitroalkene 257 – 259 zu den primären Aminen 260 – 262**1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoethan (260)**

Die Synthese erfolgt nach **Methode 9** (Abschn. 5.4.2, S. 238) mit 40 g (138 mmol) RED-AL[®] in 150 mL abs. Toluol und einer Lsg. aus 3.22 g (13.8 mmol) Nitroethen **257** in 100 mL abs. Toluol. Das isolierte Öl (2.76 g) wird an 260 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 100 + 5).

Ausbeute: 2.25 g (11 mmol) schwach gelbes Öl (80 % d. Th.)

C₁₂H₁₅NO₂ (*M_r* = 205.26) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

230 mg (1.12 mmol) der freien Base werden in EtOH gelöst, durch Zugabe von *i*-PrOH·HCl (1.0 mL, *c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) als Hydrochlorid kristallisiert und aus ca. 2 mL EtOH umkristallisiert.

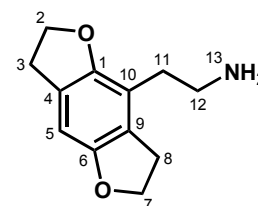
Ausbeute: 246 mg (1.02 mmol) farblose Kristalle (91 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.25)

GC: *t_R* = 17.3 min

Fp: 296 °C (Zers.)

CHN:	[%]	C	H	N
	gef.	59.60	6.67	5.77
	ber.	59.63	6.67	5.79



C₁₂H₁₅NO₂·HCl (*M_r* = 241.72)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	8.11 (s*, br)	6.55 (s)	4.45 – 4.50 (t + t)	3.06 – 3.12 (m)	2.89 – 2.93 (m)	2.75 – 2.79 (m)
	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 8.60	–	–	–
	H ^m	H ¹³ (3H, NH ₃ ⁺)	H ⁵ (1H)	H ² (2H), H ⁷ (2H)	H ³ (2H), H ⁸ (2H)	H ¹² (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	153.6	151.9	125.7, 125.7	115.1	104.3	71.0	37.7	29.9, 28.2	25.9
	C ^m	C ¹	C ⁶	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁰	C ⁵	C ^{2/7}	C ¹²	C ³ , C ⁸	C ¹¹

EI-MS 70 eV 100 °C	m/z	205 [M ⁺]	177	176	147	115	105	91	77	65	53	39	30
	rel. Int. [%]	21	82	23	11	9	7	19	12	9	19	15	100

(±)-1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminopropan (261)

Die Synthese erfolgt nach **Methode 9** (Abschn. 5.4.2, S. 238) mit 14 g (48.4 mmol) RED-AL[®] in 80 mL abs. Toluol und einer Lösung aus 1.5 g (6.1 mmol) Nitropropen **258** in 60 mL abs. Toluol. Das isolierte Öl (1.30 g) wird an 130 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 1.08 g (4.93 mmol) schwach gelbes Öl (82 % d. Th.)

C₁₃H₁₇NO₂ (M_r = 219.28) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

31 mg (0,14 mmol) der freien Base werden in EtOH gelöst, durch Zugabe von *i*-PrOH·HCl (0.25 mL, c ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) als Hydrochlorid kristallisiert und aus ca. 1.0 – 1.5 mL EtOH umkristallisiert.

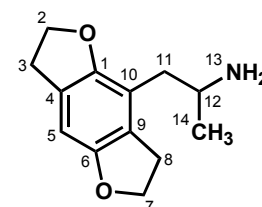
Ausbeute: 30 mg (0.12 mmol) farblose Kristalle (84 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (R_F = 0.30)

GC: t_R = 15.4 min

Fp: 269 – 270 °C

	[%]	C	H	N
gef.		61.13	6.94	5.37
ber.		61.05	7.09	5.48



C₁₃H₁₇NO₂·HCl (M_r = 255.74)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	8.19 (s*, br)	6.56 (s)	4.47 (t)	3.40 (m)	3.10 (m)	2.86 (dd)	2.63 (dd)	1.12 (d)
	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 8.63	–	–	² J = 13.2 ³ J = 5.08	² J = 13.2 ³ J = 9.66	³ J = 6.51
	H ^m	H ¹³ (3H, NH ₃ ⁺)	H ⁵ (1H)	H ^{2/7} (4H)	H ¹² (1H)	H ^{3/8} (4H)	H ¹¹ (1H)	H ¹¹ (1H)	H ¹⁴ (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	153.5	152.0	125.8, 125.7	114.9	104.4	71.0, 70.9	46.3	32.7	29.9, 28.6	17.7
	C ^m	C ¹	C ⁶	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁰	C ⁵	C ² , C ⁷	C ¹²	C ¹¹	C ³ , C ⁸	C ¹⁴

EI-MS 70 eV 200 °C	m/z	219 [M ⁺]	176	147	131	115	91	77	65	53	44	36
	rel. Int. [%]	5	36	2	1	2	4	3	2	4	100	8

(±)-1-(2,3,6,7-Tetrahydrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminobutan (262)

Die Synthese erfolgt nach **Methode 9** (Abschn. 5.4.2, S. 238) mit 10 g (35.0 mmol) RED-AL[®] in 50 mL abs. Toluol und einer Lösung aus 0.92 g (3.52 mmol) Nitrobuten **259** in 50 mL abs. Toluol. Das erhaltene gelbe Öl (0.86 g) wird in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und an 95 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 0.73 g (3.13 mmol) schwach gelbes Öl (89 % d. Th.)

C₁₄H₁₉NO₂ (*M_r* = 233.31) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Eine kleine Menge der freien Base (30 mg, 0.13 mmol) wird in wenig abs. EtOH gelöst und unter Rühren tropfenweise mit 0.25 mL *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) versetzt. Die Reaktionslösung wird am Rotationsverdampfer eingengt und der verbleibende farblose Feststoff aus ca. 1 mL abs. EtOH unter Zugabe von wenig abs. Et₂O umkristallisiert.

Ausbeute: 27 mg (0.10 mmol) farblose Kristalle (77 % d. Th.)

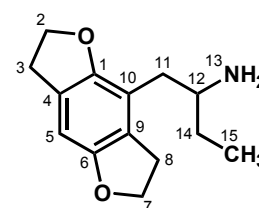
DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.20)

GC: *t_R* = 17.3 min

Fp: 256 °C (Zers.)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	62.18	7.42	5.02
ber.	62.33	7.47	5.19



C₁₄H₁₉NO₂·HCl (*M_r* = 269.77)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	8.08 (s*, br)	6.56 (s)	4.47 (t)	3.24 (m)	3.08 (m)	2.78 (dd)	2.71 (dd)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 8.61	–	–	² J = 13.6 ³ J = 6.00	² J = 13.6 ³ J = 8.57
H^m	H ¹³ (3H, NH ₃ ⁺)	H ⁵ (1H)	H ^{2/7} (4H)	H ¹² (1H)	H ^{3/8} (4H)	H ¹¹ (1H)	H ^{11'} (1H)

δ [ppm]	1.52 (quint)	0.91 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.15	³ J = 7.48
H^m	H ¹⁴ (2H)	H ¹⁵ (3H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	153.6	152.1	125.8, 125.7	114.8	104.4	71.0, 70.9	51.5	30.9	29.9, 28.6	24.7	9.5
ⁿ J [Hz]	C ¹	C ⁶	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁰	C ⁵	C ² , C ⁷	C ¹²	C ¹¹	C ³ , C ⁸	C ¹⁴	C ¹⁵

EI-MS 70 eV
140 °C

<i>m/z</i>	233 [M ⁺]	176	147	131	115	91	77	65	58	53	36
rel. Int. [%]	4	27	2	1	2	4	2	2	100	3	7

5.5.5 Einführen der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe in 260, 261 und 262

N-Trifluoracetyl-1-(2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoethan (263)

Die Synthese analog **Methode 13** (Abschn. 5.4.4, S. 243) erfolgt mit 0.48 g (2.34 mmol) des prim. Amins **260** und 2.46 g (1.65 mL, 11.7 mmol) TFAA in 50 mL abs. Toluol. Der isolierte gelbe Feststoff (0.70 g) wird an 65 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + PE + Toluol = 6 + 4 + 1).

Ausbeute: 0.53 g (1.76 mmol) farbloser Feststoff (76 % d. Th.)

Methode 19

2.16 g (10.5 mmol) **260** und 6.38 g (9.0 mL, 65.0 mmol) NEt₃ werden in 100 mL abs. CH₂Cl₂ unter N₂-Atm. auf -10 °C gekühlt (Eis/NaCl-Mischung) und tropfenweise mit 6.70 g (4.5 mL, 31.9 mmol) TFAA versetzt (Zutropfzeit: 45 min). Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt und die Reaktion nach 1 h durch Zugabe von 100 mL Wasser beendet. Die CH₂Cl₂-Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit je 30 mL HCl (c = 1 mol · L⁻¹, 2 ×), Wasser (2 ×) und ges. NaCl-Lsg. (2 ×) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Das Lösemittel wird im Vakuum entfernt und der erhaltene gelbe Feststoff (3.35 g) an 310 g Kieselgel flashchromatographiert (LM: *n*-Hexan + EE = 7 + 2).

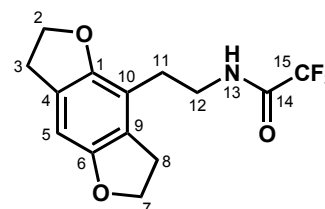
Ausbeute: 2.94 g (9.76 mmol) farbloser Feststoff (93 % d. Th.)

DC: PE + EE + Toluol = 5 + 1 + 0.3 (*R*_F = 0.25)

GC: *t*_R = 10.6 min

Fp: 135 – 136 °C

[%]	C	H	N
gef.	55.89	4.65	4.72
ber.	55.82	4.68	4.65



C₁₄**H**₁₄**F**₃**N**O₃ (*M*_r = 301.26)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	7.56 (s*, br)	6.56 (s)	4.56 (t), 4.54 (t)	3.55 („q“)	3.17 (t), 3.09 (t)	2.81 (t)
CDCl ₃	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 8.60	³ J = 6.61 ³ J = 5.50	³ J = 8.58	³ J = 6.33
	H ^m	H ¹³ (1H, NH)	H ⁵ (1H)	H ² , H ⁷ (4H)	H ¹² (2H)	H ³ , H ⁸ (4H)	H ¹¹ (2H)

¹³ C-NMR 100 MHz	δ [ppm]	157.4 (q)	154.6	151.9	125.8, 125.3	116.7	116.0 (q)	104.7
CDCl ₃	ⁿ J [Hz]	² J _{C-F} = 36.75	–	–	–	–	¹ J _{C-F} = 287.8	–
	C ^m	C ¹⁴	C ⁶	C ¹	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁰	C ¹⁵	C ⁵

δ [ppm]	71.5, 71.4	40.3	30.5, 28.7	26.7
C ^m	C ² , C ⁷	C ¹²	C ³ , C ⁸	C ¹¹

EI-MS 70 eV	<i>m/z</i>	301 [M ⁺]	188	175	161	147	131	119	91	69	53
80 °C	rel. Int. [%]	100	72	80	19	20	5	9	17	8	11

(±)-N-Trifluoracetyl-1-(2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminopropan (264)

Die Synthese analog **Methode 13** (Abschn. 5.4.4, S. 243) erfolgt mit 1.06 g (4.80 mmol) des prim. Amins **261** und 5.0 g (3.36 mL, 23.8 mmol) TFAA in 100 mL abs. Toluol. Der erhaltene farblose Rückstand (1.48 g) wird an 150 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + EE + Toluol = 7 + 1 + 0.5). Die vorgereinigten Hauptfraktionen (1.40 g) werden nochmals an 60 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: PE + CH₂Cl₂ + Toluol = 4 + 4 + 1).

Ausbeute: 1.20 g (3.81 mmol) farbloser Feststoff (79 % d. Th.)

Die Synthese analog **Methode 19** (Abschn. 5.5.5, S. 272) erfolgt mit 0.57 g (2.60 mmol) **261**, 0.80 g (1.10 mL, 7.91 mmol) NEt₃ und 1.64 g (1.10 mL, 7.81 mmol) TFAA in 50 mL abs. CH₂Cl₂. Der erhaltene gelbe Feststoff (1.03 g) wird an 110 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: *n*-Hexan + EE = 8 + 2).

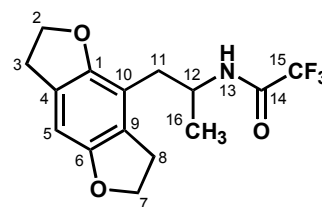
Ausbeute: 0.79 g (2.51 mmol) farbloser Feststoff (96 % d. Th.)

DC: *n*-Hexan + EE = 4 + 1 (*R*_F = 0.20)

GC: *t*_R = 7.51 min

Fp: 150 °C

[%]	C	H	N
gef.	57.09	4.98	4.37
ber.	57.14	5.12	4.44



C₁₅H₁₆F₃NO₃ (*M*_r = 315.29)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	7.69 (s*, br)	6.56 (s)	4.52 (t), 4.58 (t)	4.14 (sept)	3.17 (t), 3.09 (t)	2.75 (d)	1.27 (d)
CDCl ₃	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 8.50	³ J = 6.49	³ J = 8.57	³ J = 6.32	³ J = 6.48
	H^m	H ¹³ (1H, NH)	H ⁵ (1H)	H ² (2H), H ⁷ (2H)	H ¹² (1H)	H ³ , H ⁸ (4H)	H ¹¹ (2H)	H ¹⁶ (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz	δ [ppm]	156.8 (q)	154.6	151.7	125.8, 125.6	115.8	115.9 (q)	104.8
CDCl ₃	ⁿ J [Hz]	² J _{C-F} = 36.51	–	–	–	–	¹ J _{C-F} = 287.8	–
	C^m	C ¹⁴	C ⁶	C ¹	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁰	C ¹⁵	C ⁵

δ [ppm]	71.5, 71.4	47.9	33.6	30.5, 29.0	19.8
C^m	C ² , C ⁷	C ¹²	C ¹¹	C ³ , C ⁸	C ¹⁶

EI-MS 70 eV	<i>m/z</i>	315 [M ⁺]	202	175	147	131	119	91	69	53	43	39
35 °C	rel. Int. [%]	71	49	100	15	3	6	11	7	7	4	4

IR	$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	3425	3297	3104	2976	2930	1701	1626	1559	1482	1451	1436
KBr		m, br, OH	m, NH	w, NH	m	w	s, C=O	w	m	m	m	m

$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	1373	1329	1315	1227	1207	1183	1156	985	960	889	847	725
	w	w	w	m	m	s, OCH ₂ -	m	m	m	w	w	m

(±)-N-Trifluoracetyl-1-(2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminobutan (265)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 13** (Abschn. 5.4.4, S. 243) mit 0.70 g (3.0 mmol) des prim. Amins **262** und 3.15 g (4.3 mL, 15 mmol) TFAA in 100 mL abs. Toluol. Der erhaltene farblose Feststoff (0.97 g) wird an 95 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + CH₂Cl₂ + Toluol = 4 + 4 + 1).

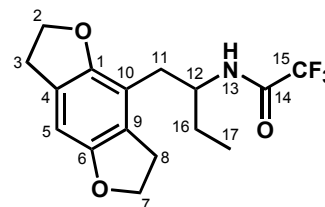
Ausbeute: 0.78 g (2.37 mmol) farbloser Feststoff (79 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + Toluol = 9 + 1 (*R_F* = 0.15)

GC: *t_R* = 7.55 min

Fp: 163 – 165 °C

[%]	C	H	N
gef.	58.42	5.49	4.19
ber.	58.35	5.51	4.25



C₁₆H₁₈F₃NO₃ (*M_r* = 329.31)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	7.29 (s*, br)	6.54 (s)	4.55 (t), 4.52 (t)	3.99 (m)	3.15 (t), 3.09 (t)	2.68 – 2.79 (m)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 8.58 ³ J = 8.67	–	³ J = 8.64 ³ J = 8.56	–
H ^m	H ¹³ (1H, NH)	H ⁵ (1H)	H ² (2H), H ⁷ (2H)	H ¹² (1H)	H ³ (2H), H ⁸ (2H)	H ¹¹ (2H)

δ [ppm]	1.64 (quint)	0.98 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.15	³ J = 7.45
H ^m	H ¹⁶ (2H)	H ¹⁷ (1H)

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	157.0 (q)	154.6	151.9	125.6, 125.5	115.9	116.0 (q)	104.7	71.5, 71.3
ⁿ J [Hz]	² J _{C-F} = 36.25	–	–	–	–	¹ J _{C-F} = 288.6	–	–
C ^m	C ¹⁴	C ⁶	C ¹	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁰	C ¹⁵	C ⁵	C ² , C ⁷

δ [ppm]	53.0	31.5	30.5, 28.8	27.4	10.1
C ^m	C ¹²	C ¹¹	C ³ , C ⁸	C ¹⁶	C ¹⁷

EI-MS 70 eV
60 °C

<i>m/z</i>	329 [M ⁺]	216	175	147	119	91	69	53	41	39
rel. Int. [%]	74	54	100	13	5	10	6	6	21	4

IR
KBr

$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	3426	3298	3103	2972	2928	2876	1699	1625	1557	1483	1452
	m, br, OH	s, NH	w, NH	m	m	w	s, C=O	w	m	m	s

$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	1368	1337	1314	1212	1181	1013	978	956	866	851	722
	w	w	w	s, OCH ₂ -	s, OCH ₂ -	m	m	m	w	w	m

5.5.6 Bromierung der *N*-Tfac-geschützten Amine **263**, **264** und **265**

N-Trifluoracetyl-1-(8-brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoethan (**266**)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 14** (Abschn. 5.4.5, S. 244) mit 0.52 g (1.73 mmol) Tfac-geschütztem Amin **263** in 30 mL Eisessig und einer Lösung aus 0.30 g (96 μ L, 1.88 mmol) Br₂ in 10 mL Eisessig. Die Zutropfzeit der Br₂-Lösung beträgt 45 min. Nach insgesamt 3 h (GC: 94 % Umsatz) wird die Reaktion durch Zugabe von 25 mL Wasser beendet und ein farbloser Feststoff (0.50 g) isoliert. Dieser wird in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und an 55 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + PE + Toluol = 6 + 3 + 0.5).

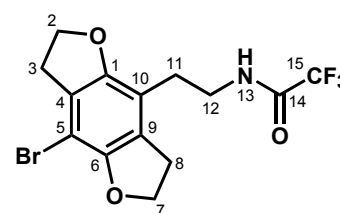
Ausbeute: 460 mg (1.21 mmol) farblose Kristalle (70 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + PE + Toluol = 6 + 3 + 0.5 (R_F = 0.15)

GC: t_R = 24.9 min

Fp: 135 – 136 °C

[%]	C	H	N
gef.	44.01	3.40	3.59
ber.	44.23	3.45	3.68



C₁₄H₁₃BrF₃NO₃ (M_r = 380.16)

δ [ppm]	7.21 (s*, br)	4.65 (t), 4.59 (t)	3.54 („q“)	3.19 (t)	2.77 (t)
$^n J$ [Hz]	–	$^3 J$ = 8.61	$^3 J$ = 6.42 $^3 J$ = 5.62	$^3 J$ = 8.60	$^3 J$ = 6.33
H^m	H ¹³ (1H, NH)	H ² (2H), H ⁷ (2H)	H ¹² (2H)	H ^{3/8} (4H)	H ¹¹ (2H)

δ [ppm]	157.3 (q)	152.1	151.7	126.7, 126.4	115.9 (q)	115.8
$^n J$ [Hz]	$^2 J_{C,F}$ = 36.68	–	–	–	$^1 J_{C,F}$ = 287.9	–
C^m	C ¹⁴	C ⁶	C ¹	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁵	C ¹⁰

δ [ppm]	98.2	71.8, 71.3	40.0	31.7, 29.8	26.6
C^m	C ⁵	C ² , C ⁷	C ¹²	C ³ , C ⁸	C ¹¹

m/z	381, 379 [M ⁺]	268, 266	255, 253	187	174	131
rel. Int. [%]	86, 94	72, 81	78, 100	24	96	33

$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	3860	3800	3754	3701	3577	3424	3311	3108	2971	2917	1703	1602
	w	w	w	w	w	m, br, OH	m, NH	w, NH	m	m	s, C=O	w

$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	1560	1430	1474	1356	1309	1214	1180	1079	1037	989	844	703
	m	m	m	w	m	s, OCH ₂ -	s, OCH ₂ -	w	w	m	m	m

(±)-N-Trifluoracetyl-1-(8-brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminopropan (267)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 14** (Abschn. 5.4.5, S. 244) mit 0.79 g (2.51 mmol) Tfac-geschütztem Amin **264** in 45 mL Eisessig und einer Lösung aus 0.48 g (154 µL, 3.01 mmol) Br₂ in 5 mL Eisessig. Die Zutropfzeit der Br₂-Lösung beträgt 30 min. Nach insgesamt 3 h (GC: 97 % Umsatz) wird die Reaktion durch Zugabe von 30 mL Wasser beendet und ein farbloser, dc-reiner Feststoff isoliert. Das Rohprodukt (0.82 g) wird aus EE/PE umkristallisiert.

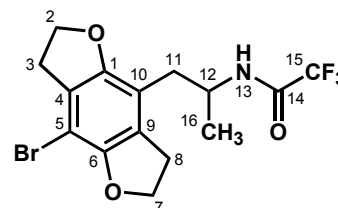
Ausbeute: 780 mg (1.98 mmol) farblose Kristalle (79 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + PE = 7 + 3 (R_F = 0.15)

GC: t_R = 17.5 min

Fp: 192 °C (EE/PE)

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.		45.59	3.96	3.68
ber.		45.70	3.84	3.55



C₁₅H₁₅BrF₃NO₃ (M_r = 394.18)

¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	7.45 (s*, br)	4.65 (s)	4.59 (t)	4.13 (sept)	3.20 (t)	2.71 (m)	1.26 (d)
	ⁿ J [Hz]	–	³ J = 8.62	³ J = 8.60	³ J = 6.47	³ J = 8.62	–	³ J = 6.49
	H ^m	H ¹³ (1H, NH)	H ² (2H)	H ⁷ (2H)	H ¹² (1H)	H ^{3/8} (4H)	H ¹¹ (2H)	H ¹⁶ (3H)

¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	156.7 (q)	151.9	151.7	126.8, 126.5	115.0	115.9 (q)	98.3
	ⁿ J [Hz]	² J _{C-F} = 36.40	–	–	–	–	¹ J _{C-F} = 288.3	–
	C ^m	C ¹⁴	C ⁶	C ¹	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁰	C ¹⁵	C ⁵

δ [ppm]	71.8	71.2	47.6	33.5	31.7	30.1	19.9
C ^m	C ²	C ⁷	C ¹²	C ¹¹	C ³	C ⁸	C ¹⁶

EI-MS 70 eV 120 °C	m/z	395, 393 [M ⁺]	282, 280	255, 253	174	145	140
	rel. Int. [%]	60, 60.5	38, 44	97, 100	54	13	14

IR KBr	$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	3423	3295	3107	2979	2923	1699	1637	1560	1482	1423	1372
		m, br, OH	m, NH	w, NH	w	w	s, C=O	w	m	m	m	m

$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	1328	1311	1228	1208	1184	1108	991	969	890	843	726
	w	w	m	s, OCH ₂ -	s, OCH ₂ -	w	m	m	w	w	m

(±)-N-Trifluoracetyl-1-(8-brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminobutan (268)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 14** (Abschn. 5.4.5, S. 244) mit 0.66 g (2.0 mmol) Tfac-geschütztem Amin **265** in 70 mL Eisessig und einer Lösung aus 0.38 g (123 μ L, 2.4 mmol) Br₂ in 5 mL Eisessig. Die Zutropfzeit der Br₂-Lösung beträgt 1 h. Nach insgesamt 2 h (GC: 96 % Umsatz) wird die Reaktion durch Zugabe von 50 mL Wasser beendet und ein farbloser, dc-reiner Feststoff (GC: > 98 %) isoliert. Es erfolgte keine weitere Reinigung.

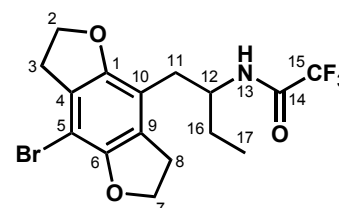
Ausbeute: 660 mg (1.62 mmol) farblose Kristalle (81 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ ($R_F = 0.15$)

GC: $t_R = 17.2$ min

Fp: 223 °C

[%]	C	H	N
gef.	46.56	4.02	3.12
ber.	47.08	4.20	3.43



C₁₆H₁₇BrF₃NO₃ ($M_r = 408.21$)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	7.07 (s*, br)	4.65 (s)	4.58 (dt)	3.99 (sext)	3.19 („q“)	2.70 (m)	1.63 (m)	0.97 (t)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 8.64	³ J = 8.73	³ J = 6.86	³ J = 8.30	–	–	³ J = 7.46
H^m	H ¹³ (1H, NH)	H ² (2H), H ⁷ (2H)	H ¹² (1H)	H ^{3/8} (4H)	H ¹¹ (2H)	H ¹⁶ (2H)	H ¹⁷ (3H)	

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	157.0 (q)	152.13	151.7	126.6, 126.4	116.0 (q)	115.2
ⁿ J [Hz]	² J _{C-F} = 36.56	–	–	–	¹ J _{C-F} = 288.4	–
C^m	C ¹⁴	C ⁶	C ¹	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁵	C ¹⁰

δ [ppm]	98.1	71.8	71.1	52.7	31.7	31.5	30.0	27.4	10.1
C^m	C ⁵	C ²	C ⁷	C ¹²	C ³	C ¹¹	C ⁸	C ¹⁶	C ¹⁷

EI-MS 70 eV
120 °C

<i>m/z</i>	409, 407 [M ⁺]	296, 294	255, 253	174	154
rel. Int. [%]	67, 69	49, 50	95, 100	41	15

IR
KBr

$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	3414	3298	3110	2971	2930	2863	1703	1638	1618	1558	1480
	m, br, OH	s, NH	w, NH	m	m	w	s, C=O	w	w	m	m

$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	1422	1337	1309	1209	1182	1164	998	982	964	844	724
	s	w	w	s, OCH ₂ -	s, OCH ₂ -	s	m	m	w	w	m

5.5.7 Abspalten der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe

1-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminoethan (250)

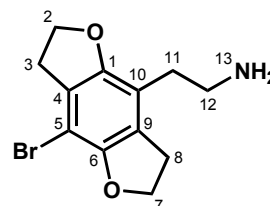
Die Spaltung der Tfac-Schutzgruppe erfolgt analog **Methode 15** (Abschn.5.4.8, S. 246) mit 50.5 mg (132 μmol) **266**, 125 mg (0.90 mmol) K_2CO_3 , 14.0 mL MeOH und 2.0 mL Wasser. Nach 20 h Reaktionszeit wird mittels DC ein nebenreaktionfreier, quantitativer Reaktionsumsatz detektiert und nach Aufarbeitung ein farbloses, dc-reines Öl isoliert.

Ausbeute: 35.1 mg (123.5 μmol) farbloses Öl (94 % d. Th.)

DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH} (\text{NH}_3) = 98 + 2$ ($R_F = 0.22$)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	50.84	5.17	4.81
ber.	50.72	4.97	4.93



$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ ($M_r = 284.15$)

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz

CDCl_3

δ [ppm]	4.61 (t), 4.58 (t)	3.18 (m)	2.87 (t)	2.65 (t)	1.55 (s*, br)
nJ [Hz]	$^3J = 8.60$	–	$^3J = 6.73$	$^3J = 6.70$	–
H^m	H^2 (2H), H^7 (2H)	H^3 (2H), H^8 (2H)	H^{12} (2H)	H^{11} (2H)	H^{13} (2H, NH_2)

EI-MS 70 eV

120 °C

m/z	285, 283 [M^+]	256, 254	174	131	117, 115	30
rel.Int. [%]	6.0, 6.9	22, 23	5.0	3.0	5.9, 7.5	100

(±)-1-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminopropan (249)

Die Spaltung der Tfac-Schutzgruppe erfolgt analog **Methode 15** (Abschn.5.4.8, S. 246) mit 370 mg (0.94 mmol) **267**, 7.80 g (56.4 mmol) K_2CO_3 , 110 mL MeOH und 50 mL Wasser. Nach 24 h Reaktionszeit wird mittels DC ein nebenreaktionsfreier, quantitativer Reaktionsumsatz detektiert und nach Aufarbeitung ein farbloser, kristalliner und dc-reiner Feststoff isoliert.

Ausbeute: 260 mg (0.87 mmol) farblose Kristalle (94 % d. Th.)

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrNO}_2$ ($M_r = 298.18$) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

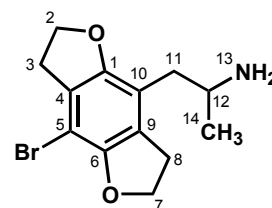
Eine kleine Menge der freien Base (24.0 mg, 80.5 μmol) wird in wenig abs. MeOH gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 0.10 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) in 5 mL abs. Et_2O versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 h bei -18°C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et_2O gewaschen und 12 h im Hochvakuum (10^{-2} Torr, RT) getrocknet.

Ausbeute: 25.9 mg (77.4 μmol) farbloser Feststoff (96 % d. Th.)

DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH} (\text{NH}_3) = 98 + 2$ ($R_F = 0.30$)

Fp: 290 °C (Zers.)

[%]	C	H	N
gef.	46.52	5.04	4.01
ber.	46.66	5.12	4.19



C₁₃H₁₆BrNO₂·HCl ($M_r = 334.64$)

δ [ppm]	8.10 (s*, br)	4.57 (t), 4.56 (t)	3.15 – 3.31 (m)	3.11 (t)	2.80 (dd)	2.61 (dd)	1.13 (d)
$^n J$ [Hz]	–	$^3 J = 8.79$ $^3 J = 8.69$	–	$^3 J = 8.66$	$^2 J = 13.4$ $^3 J = 5.50$	$^2 J = 13.4$ $^3 J = 9.14$	$^3 J = 6.52$
H^m	H ¹³ (3H, NH ₃ ⁺)	H ² (2H), H ⁷ (2H)	H ¹² (1H)	H ^{3/8} (4H)	H ¹¹ (1H)	H ^{11'} (1H)	H ¹⁴ (3H)

δ [ppm]	152.3	150.5	127.4, 126.2	114.3	97.2	71.5, 70.9	46.1	32.4, 29.7	31.1	17.8
C^m	C ¹	C ⁶	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁰	C ⁵	C ² , C ⁷	C ¹²	C ³ , C ⁸	C ¹¹	C ¹⁴

m/z	299, 297 [M ⁺]	256, 254	174	145	131	117, 115	91	44
rel.int. [%]	1.6, 1.7	8.2, 8.5	1.6	1.0	1.1	2.0, 2.2	2.1	100

(±)-1-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminobutan (269)

Methode 20

Eine Lösung aus 0.33 g (0.81 mmol) des Tfac-geschützten Amins **268**, 3.24 g (81.0 mmol) NaOH, 100 mL MeOH und 20 mL Wasser wird unter N₂-Atmosphäre 16 h bei RT gerührt. MeOH wird am Rotationsverdampfer entfernt, die Restlösung mit Wasser verdünnt und mit CH₂Cl₂ (5 × 20 mL) extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen werden mit Wasser (2 × 20 mL) und ges. NaCl-Lsg. (1 × 30 mL) gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des CH₂Cl₂ wird ein dc-reines, farbloses Öl isoliert.

Ausbeute: 0.21 g (0.67 mmol) farbloses Öl (83 % d. Th.)

C₁₄H₁₈BrNO₂ ($M_r = 312.21$) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

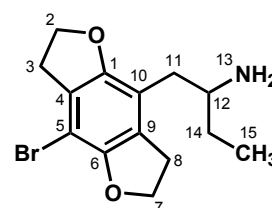
Eine kleine Menge der freien Base (21 mg, 67.3 μmol) wird in wenig abs. MeOH gelöst und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung aus 0.10 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) in 5 mL abs. Et₂O versetzt. Die Reaktionslösung wird 48 h bei –18 °C gelagert, der farblose Feststoff abzentrifugiert, mit abs. Et₂O gewaschen und 12 h im Hochvakuum (10⁻² Torr, RT) getrocknet.

Ausbeute: 22 mg (63.1 μmol) farbloser Feststoff (94 % d. Th.)

DC: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{MeOH} (\text{NH}_3) = 98 + 2$ ($R_F = 0.35$)

Fp: 287 °C (Zers.)

[%]	C	H	N
gef.	48.28	5.22	3.98
ber.	48.23	5.49	4.02



C₁₄H₁₈BrNO₂·HCl ($M_r = 348.67$)

¹H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	8.09 (s*, br)	4.57 (t), 4.56 (t)	3.15 – 3.33 (m)	3.11 (t)	2.74 (dd)	2.69 (dd)
	$^n J$ [Hz]	–	$^3 J = 8.72$ $^3 J = 8.66$	–	$^3 J = 8.57$	$^2 J = 13.7$ $^3 J = 6.50$	$^2 J = 13.7$ $^3 J = 7.95$
	H^m	H ¹³ (3H, NH ₃ ⁺)	H ² (2H), H ⁷ (2H)	H ¹² (1H)	H ^{3/8} (4H)	H ¹¹ (1H)	H ^{11'} (1H)

δ [ppm]	1.53 (quint)	0.91 (t)
$^n J$ [Hz]	$^3 J = 7.15$	$^3 J = 7.47$
H^m	H ¹⁴ (2H)	H ¹⁵ (3H)

¹³C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	152.3	150.6	127.5, 126.2	114.3	97.2	71.5, 70.9	51.4	31.1, 29.7	30.6	24.8	9.6
	C^m	C ¹	C ⁶	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁰	C ⁵	C ² , C ⁷	C ¹²	C ³ , C ⁸	C ¹¹	C ¹⁴	C ¹⁵

EI-MS 70 eV 170 °C	m/z	313, 311 [M ⁺]	256, 254	174	131	117, 115	91	58
	rel.Int. [%]	1.8, 1.5	6.4, 7.0	1.6	1.1	1.6, 1.8	1.6	100

5.5.8 N-Benzyl-1-(tetrahydrobenzodifuranyl)-2-aminoalkan-Derivate 270 – 275

[2-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)ethyl]- (2-hydroxybenzyl)amin (270)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 35.1 mg (123 μ mol) des primären Amins **250** und 22.5 mg (180 μ mol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 11 mL abs. MeOH (spontane Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds). Nach 1.5 h wird mit 38 mg (1.0 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene Öl (50 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und flashchromatographisch an 10 g Kieselgel gereinigt (FM: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 41.0 mg (105 μ mol) farbloses Öl (85 % d. Th.)

C₁₉H₂₀BrNO₃ (*M_r* = 390.28) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

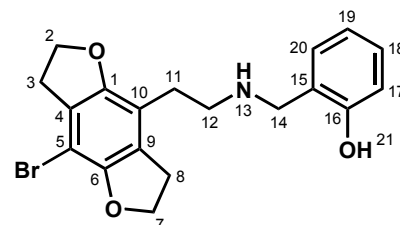
Die freie Base (41.0 mg, 105 μ mol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.1 mL *i*-PrOH·HCl in 3.0 mL abs. Et₂O).

Ausbeute: 33.7 mg (79 μ mol) farbloser Feststoff (75 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.30)

Fp: 230 – 233 °C (Zers.)

CHN:	[%]	C	H	N
	gef.	53.40	4.95	3.27
	ber.	53.48	4.96	3.28



C₁₉H₂₀BrNO₃·HCl (*M_r* = 426.74)

¹H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	10.2 (s*)	8.99 (s*, br)	7.37 (dd)	7.24 (dt)	6.96 (d)	6.85 (t)	4.58, 4.55 (2× t)
	$^n J$ [Hz]	–	–	$^3 J = 7.51$ $^4 J = 1.23$	$^3 J = 7.74$ $^4 J = 1.33$	$^3 J = 8.06$	$^3 J = 7.40$	$^3 J = 8.73$
	H^m	H ²¹ (1H, OH)	H ¹³ (2H, NH ₂ ⁺)	H ²⁰ (1H)	H ¹⁸ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ² (2H), H ⁷ (2H)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	4.10 (t, br)	3.22 (t)	3.11 (t)	3.03 (m, br)	2.84 (m)
ⁿ J [Hz]	³ J = 5.19	³ J = 8.61	³ J = 8.66	–	–
H ^m	H ¹⁴ (2H)	H ³ (2H)	H ⁸ (2H)	H ¹² (2H)	H ¹¹ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	156.0	152.1	150.6	131.6	130.5	127.1, 126.2	119.0	118.0	115.4	114.3	97.1
C ^m	C ¹⁶	C ¹	C ⁶	C ²⁰	C ¹⁸	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁹	C ¹⁵	C ¹⁷	C ¹⁰	C ⁵

δ [ppm]	71.5, 70.9	45.1	44.8	31.1	29.3	24.1
C ^m	C ² , C ⁷	C ¹⁴	C ¹²	C ⁸	C ³	C ¹¹

EI-MS 70 eV
170 °C

m/z	391, 389 [M ⁺]	256, 254	174	136	107	91	77
rel.Int. [%]	6.4, 5.1	5.3, 5.7	5.0	74	100	5.0	14

**[2-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)ethyl]-
(2-methoxybenzyl)amin (271)**

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 60 mg (0.21 mmol) des primärenamins **250** und 33 mg (0.24 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 10 mL abs. MeOH. Nach 2 h (DC-Kontrolle) wird mit 38 mg (1.0 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene schwach gelbe Öl (90 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und dreimal an 10 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 80 mg (0.20 mmol) farbloses Öl (95 % d. Th.)

C₂₀H₂₂BrNO₃ (M_r = 404.30) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (80 mg, 0.20 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.5 mL *i*-PrOH·HCl in 5.0 mL abs. Et₂O).

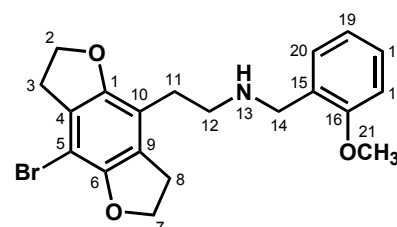
Ausbeute: 79 mg (0.18 mmol) farbloser Feststoff (95 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (R_F = 0.35)

Fp: 228 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	54.35	5.44	3.01
ber.	54.50	5.26	3.18



C₂₀H₂₂BrNO₃·HCl (M_r = 440.76)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	9.10 (s*, br)	7.35 (dd)	7.25 (dt)	6.95 (d)	6.85 (t)	4.60, 4.52 (2× t)	4.10 (t, br)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.40 ⁴ J = 1.20	³ J = 7.70 ⁴ J = 1.30	³ J = 8.10	³ J = 7.50	³ J = 8.70	³ J = 5.19
H ^m	H ¹³ (2H, NH ₂ ⁺)	H ²⁰ (1H)	H ¹⁸ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ² (2H), H ⁷ (2H)	H ¹⁴ (2H)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	3.70 (s)	3.20 (t)	3.10 (t)	3.10 (m, br)	2.85 (m)
	ⁿ J [Hz]	–	³ J = 8.60	³ J = 8.70	–	–
	H ^m	H ²¹ (3H)	H ³ (2H)	H ⁸ (2H)	H ¹² (2H)	H ¹¹ (2H)

EI-MS 70 eV 140 °C	m/z	405, 403 [M ⁺]	256, 254	174	150	121
	rel.Int. [%]	4.9, 4.6	2.7, 2.9	3.9	48	100

**(±)-[2-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-1-methylethyl]-
(2-hydroxybenzyl)amin (272)**

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 107 mg (0.36 mmol) des primärenamins **249** und 53 mg (0.43 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 21 mL abs. MeOH. Nach 4 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 1 h bis zum quantitativen Reaktionsumsatz gerührt und mit 83 mg (2.20 mmol) NaBH₄ reduziert. Das isolierte schwach gelbe Öl (160 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 16 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 99 + 1).

Ausbeute: 140 mg (0.35 mmol) farbloser Feststoff (97 % d. Th.)

C₂₀H₂₂BrNO₃ (M_r = 404.30) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

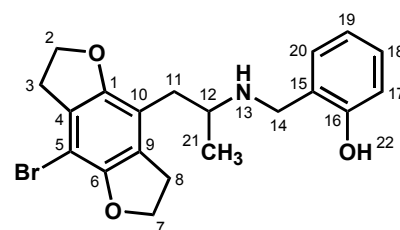
Die freie Base (130 mg, 0.32 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.3 mL *i*-PrOH·HCl in 5.0 mL abs. Et₂O).

Ausbeute: 131 mg (0.30 mmol) farbloser Feststoff (94 % d. Th.)

DC: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 99 + 1 (R_F = 0.20)

Fp: 228 – 231 °C

CHN:	[%]	C	H	N
	gef.	54.70	5.08	2.94
	ber.	54.50	5.26	3.18



C₂₀H₂₂BrNO₃·HCl (M_r = 440.76)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	10.3 (s [*])	9.25, 9.01 (2× s [*] , br)	7.47 (dd)	7.24 (dt)	7.00 (d)	6.85 (t)	4.57 (t)
	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.53 ⁴ J = 1.28	³ J = 7.70 ⁴ J = 1.57	³ J = 7.86	³ J = 7.36	³ J = 8.69
	H ^m	H ²² (1H, OH)	H ¹³ , H ^{13'} (2H, NH ₂ ⁺)	H ²⁰ (1H)	H ¹⁸ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ² (2H)

δ [ppm]	4.53 (t)	4.19 (t, br)	3.42 (m)	3.16 – 3.33 (m)	3.11 (t)	3.06 (dd)	2.72 (dd)	1.20 (t)
ⁿ J [Hz]	³ J = 8.61	³ J = 5.82	–	–	³ J = 8.58	² J = 13.4 ³ J = 4.20	² J = 13.1 ³ J = 10.6	³ J = 6.43
H ^m	H ⁷ (2H)	H ¹⁴ (2H)	H ¹² (1H)	H ⁸ , H ⁸ (2H)	H ³ (2H)	H ¹¹ (1H)	H ^{11'} (1H)	H ²¹ (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	155.9	152.1	150.5	131.4	130.2	127.2, 126.2	118.9	118.2	115.3	114.2	97.1	71.4
	C ^m	C ¹⁶	C ¹	C ⁶	C ²⁰	C ¹⁸	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁹	C ¹⁵	C ¹⁷	C ¹⁰	C ⁵	C ²

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	70.8	52.2	42.5	31.0	30.7	29.6	15.3
	C ^m	C ⁷	C ¹²	C ¹⁴	C ³	C ¹¹	C ⁸	C ²¹

EI-MS 70 eV 170 °C	m/z	406, 404 [M ⁺]	256, 254	174	150	107	77	44
	rel. Int. [%]	1.1, 1.0	2.5, 2.5	3.5	69	33	11	100

**(±)-[2-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-1-methylethyl]-
(2-methoxybenzyl)amin (273)**

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 107 mg (0.36 mmol) des primärenamins **249** und 60 mg (0.44 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 21 mL abs. MeOH. Nach 4 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 1 h bis zum quantitativen Reaktionsumsatz gerührt und mit 83 mg (2.2 mmol) NaBH₄ reduziert. Das isolierte farblose Öl (160 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 16 g Kieselgel flash-chromatographisch gereinigt (FM: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 99 + 1).

Ausbeute: 110 mg (0.26 mmol) farbloser Feststoff (72 % d. Th.)

C₂₁H₂₄BrNO₃ (M_r = 418.33) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

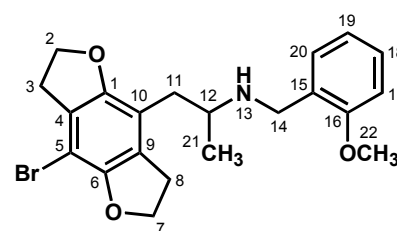
Die freie Base (110 mg, 0.26 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.3 mL *i*-PrOH·HCl in 5.0 mL abs. Et₂O).

Ausbeute: 105 mg (0.23 mmol) farbloser Feststoff (89 % d. Th.)

DC: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 99 + 1 (R_F = 0.20)

Fp: 199 °C

CHN:	[%]	C	H	N
	gef.	55.62	5.38	3.02
	ber.	55.46	5.54	3.08



C₂₁H₂₄BrNO₃·HCl (M_r = 454.79)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	10.7 (s*, br)	7.82 (s*, br)	7.41 (d)	7.32 (t)	6.94 (t)	6.83 (d)	4.63 (t)	4.40 („q“)
	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.07	³ J = 7.74	³ J = 7.40	³ J = 8.25	³ J = 8.61	³ J = 8.65
	H ^m	H ¹³ (1H, NH ₂ ⁺)	H ^{13'} (1H, NH ₂ ⁺)	H ²⁰ (1H)	H ¹⁸ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ² (2H)	H ⁷ (1H)

δ [ppm]	4.22 – 4.29 (m)	4.03 (m, br)	3.72 (s)	3.39 – 3.45 (m)	3.31 (m, br)	3.15 – 3.24 (m)
H ^m	H ⁷ (1H), H ¹⁴ (1H)	H ^{14'} (1H)	H ²² (3H)	H ⁸ (1H)	H ¹² (1H)	H ^{8'} (1H)

δ [ppm]	3.00 – 3.13 (m)	2.83 (dd)	1.44 (d)
ⁿ J [Hz]	–	² J = 13.7 ³ J = 7.28	³ J = 6.30
H ^m	H ³ (2H), H ¹¹ (1H)	H ^{11'} (1H)	H ²¹ (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	157.7	152.4	151.3	132.0	131.0	127.5, 126.6	121.1	118.6	113.6	109.1	98.4	72.2
	C ^m	C ¹⁶	C ¹	C ⁵	C ²⁰	C ¹⁸	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁹	C ¹⁵	C ¹⁰	C ¹⁷	C ⁵	C ²

δ [ppm]	71.0	55.5	51.7	44.4	32.3	31.5	30.4	15.9
C ^m	C ⁷	C ²²	C ¹²	C ¹⁴	C ¹¹	C ³	C ⁸	C ²¹

EI-MS 70 eV 120 °C	m/z	419, 417 [M ⁺]	283, 281	255, 253	174	164	121	91
	rel. Int. [%]	1.3, 1.3	0.3, 0.3	1.2, 1.4	2.1	100	89	25

**(±)-[1-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-ylmethyl)propyl]-
(2-hydroxybenzyl)amin (274)**

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 95 mg (0.30 mmol) des primären Amins **269** und 45 mg (0.37 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 22 mL abs. MeOH (spontane Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds). Nach 4 h wird mit 60 mg (1.60 mmol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene Öl (140 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und zweimal an 15 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 100 + 1).

Ausbeute: 102 mg (0.24 mmol) farbloses Öl (81 % d. Th.)

C₂₁H₂₄BrNO₃ (M_r = 418.33) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

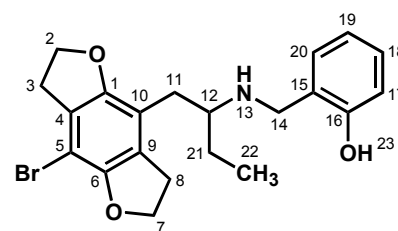
Die freie Base (102 mg, 0.24 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.2 mL *i*-PrOH·HCl in 4.0 mL abs. Et₂O).

Ausbeute: 107 mg (0.24 mmol) farbloser Feststoff (100 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 100 + 1 (R_F = 0.20)

Fp: 219 – 220 °C

	[%]	C	H	N
gef.		55.29	5.48	2.94
ber.		55.46	5.54	3.08



C₂₁H₂₄BrNO₃·HCl (M_r = 454.79)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	10.4 (s*)	9.03, 8.93 (2× s*, br)	7.45 (dd)	7.23 (dt)	7.02 (d)	6.84 (t)	4.56 (t)
	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.56 ⁴ J = 1.09	³ J = 7.75 ⁴ J = 1.39	³ J = 8.16	³ J = 7.44	³ J = 8.60
	H ^m	H ²³ (1H, OH)	H ¹³ , H ^{13'} (2H, NH ₂ ⁺)	H ²⁰ (1H)	H ¹⁸ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ² (2H)

δ [ppm]	4.51 (m)	4.12 (s)	3.32 (m)	3.20 (m)	3.11 (t)	2.97 (dd)	2.84 (dd)	1.66 (quint)	0.91 (t)
ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	³ J = 8.83	² J = 13.9 ³ J = 5.30	² J = 13.9 ³ J = 9.30	³ J = 6.87	³ J = 7.42
H ^m	H ⁷ (2H)	H ¹⁴ (2H)	H ¹² (1H)	H ⁸ (2H)	H ³ (2H)	H ¹¹ (1H)	H ^{11'} (1H)	H ²¹ (2H)	H ²² (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	156.1	152.2	150.6	131.6	130.3	127.2, 126.3	118.9	118.0	115.4	114.3	97.2	71.4
	C ^m	C ¹⁶	C ¹	C ⁶	C ²⁰	C ¹⁸	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁹	C ¹⁵	C ¹⁷	C ¹⁰	C ⁵	C ²

δ [ppm]	70.9	56.8	42.8	31.1	29.7	28.4	22.4	9.2
C ^m	C ⁷	C ¹²	C ¹⁴	C ³	C ⁸	C ¹¹	C ²¹	C ²²

EI-MS 70 eV 140 °C	m/z	419, 417 [M ⁺]	256, 254	174	164	131	107	77	58
	rel. Int. [%]	0.9, 1.0	1.1, 1.6	4.1	84	2.4	34	11	100

**(±)-[1-(8-Brom-2,3,6,7-tetrahydrobenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-ylmethyl)propyl]-
(2-methoxybenzyl)amin (275)**

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 95 mg (0.30 mmol) des primären Amins **269** und 50 mg (0.37 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 22 mL abs. MeOH. Nach 4 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 1 h bis zum quantitativen Reaktionsumsatz gerührt und mit 60 mg (1.60 mmol) NaBH₄ reduziert. Das isolierte schwach gelbe Öl (140 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und zweimal an 15 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 100 + 2).

Ausbeute: 111 mg (0.26 mmol) farbloser Feststoff (87 % d. Th.)

C₂₂H₂₆BrNO₃ (*M_r* = 432.36) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

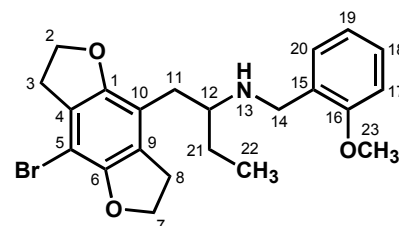
Die freie Base (111 mg, 0.26 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.3 mL *i*-PrOH·HCl in 5.0 mL abs. Et₂O).

Ausbeute: 101 mg (0.22 mmol) farbloser Feststoff (83 % d. Th.)

DC: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 100 + 2 (*R_F* = 0.20)

Fp: 197 °C

CHN:	[%]	C	H	N
	gef.	56.15	5.97	2.86
	ber.	56.36	5.81	2.99



C₂₂H₂₆BrNO₃·HCl (*M_r* = 468.82)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	10.5 (s*, br)	7.70 (s*, br)	7.36 (dt)	7.32 (d)	6.97 (t)	6.82 (d)	4.64 (m)	4.38 („q“)
	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.94 ⁴ J = 1.32	³ J = 7.42	³ J = 7.42	³ J = 8.25	–	³ J = 8.35
	H ^m	H ¹³ (1H, NH ₂ ⁺)	H ¹³ (1H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁸ (1H)	H ²⁰ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ² (2H)	H ⁷ (1H)

δ [ppm]	4.32 (m)	4.16 („q“)	4.03 (m, br)	3.67 (s)	3.50 (m)	3.11 – 3.21 (m)	2.98 – 3.09 (m)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 8.81	–	–	–	–	–
H ^m	H ¹⁴ (1H)	H ⁷ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ²³ (3H)	H ¹¹ (1H)	H ¹¹ (1H), H ¹² (1H)	H ⁸ (2H)

δ [ppm]	2.91 – 2.97 (m)	1.04 (t)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.46
H ^m	H ³ (2H)	H ²² (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	157.5	152.3	151.4	132.0	131.1	127.5, 126.6	121.1	118.5	113.5	110.32	98.5	72.2
	C ^m	C ¹⁶	C ¹	C ⁶	C ²⁰	C ¹⁸	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁹	C ¹⁵	C ¹⁰	C ¹⁷	C ⁵	C ²

δ [ppm]	71.0	56.7	55.5	44.9	31.5	30.4	29.8	23.3	10.2
C ^m	C ⁷	C ¹²	C ²³	C ¹⁴	C ⁸	C ¹¹	C ³	C ²¹	C ²²

EI-MS 70 eV 140 °C	m/z	433, 431 [M ⁺]	255, 253	178	131	121	91
	rel. Int. [%]	0.7, 0.9	2.4, 3.0	92	2.3	100	53

5.6 1-(Benzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminoalkan-Derivate

5.6.1 Aromatisierung der Tfac-geschützten Amine 266 und 267

N-Trifluoracetyl-1-(8-brombenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminoethan (279)

Methode 21

Das Oxidations-Reagenz 2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon (DDQ) wird vor Beginn der Synthese durch Umkristallisieren aus einem großen Volumen abs. CH₂Cl₂ (100 mL/1 g DDQ) gereinigt und im Hochvakuum getrocknet (10⁻² Torr, 50 °C, 12 h).

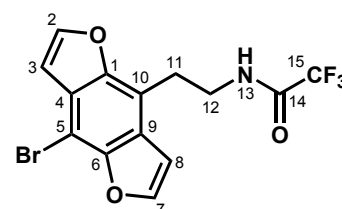
Eine Suspension aus 190 mg (0.5 mmol) Tfac-geschütztem Amin **266** und 341 mg (1.5 mmol) DDQ in 50 mL abs. Toluol wird unter N₂-Atmosphäre auf 110 °C erhitzt. Bei ca. 80 °C liegt eine klare, rote Lösung vor. Nach 20 h Reaktionszeit zeigt die DC-Kontrolle nur noch geringe Mengen des Eduktes **266**. Weitere 45 mg (0.2 mmol) DDQ werden zugegeben, die Reaktionslösung 12 h bei 110 °C gerührt (DC: quantitativer Umsatz) und im Anschluß 12 h bei -18 °C gekühlt. Das aus der kalten Lösung ausgefallene Hydrochinon wird zügig abfiltriert und mit wenig kaltem Toluol gewaschen. Toluol wird im Vakuum entfernt, der dunkelbraune Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen und durch eine Glasfritte mit 5 g Kieselgel filtriert. Das Kieselgelbett wird mit CH₂Cl₂ (4×) gewaschen, die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen im Vakuum eingengt und der zurückbleibende schwach gelbe Feststoff (230 mg) an 23 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + PE = 7 + 3).

Ausbeute: 177 mg (0.47 mmol) farblose Kristalle (94 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + PE = 7 + 3 (R_F = 0.15)

Fp: 176.5 – 177.5 °C

[%]	C	H	N
gef.	44.65	2.39	3.70
ber.	44.71	2.41	3.72



C₁₄H₉BrF₃NO₃ (M_r = 376.13)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	7.73 (d)	7.69 (d)	6.94 (d)	6.92 (d)	6.45 (s*, br)	3.77 („q“)	3.38 (t)
	ⁿ J [Hz]	³ J = 2.19	³ J = 2.28	³ J = 2.34	³ J = 2.33	–	³ J = 6.41	³ J = 6.67
	H ^m	H ² (1H), H ⁷ (1H)	H ³ (1H), H ⁸ (1H)	H ¹³ (1H, NH)	H ¹² (2H)	H ¹¹ (2H)		

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	156.8 (q)	150.1	149.3	146.4, 146.1	126.6, 126.1	115.7 (q)	111.9
	ⁿ J [Hz]	² J _{C-F} = 36.83	–	–	–	–	¹ J _{C-F} = 288.2	–
	C^m	C ¹⁴	C ⁶	C ¹	C ² , C ⁷	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁵	C ¹⁰

δ [ppm]	107.1, 105.6	93.3	39.8	26.6
C^m	C ³ , C ⁸	C ⁵	C ¹²	C ¹¹

EI-MS 70 eV 130 °C	<i>m/z</i>	377, 375 [M ⁺]	264, 262	251, 249	183	170	142	126	114	69
	rel. Int. [%]	28, 30	94, 100	96, 97	15	17	46	12	30	22

(±)-*N*-Trifluoracetyl-1-(8-brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminopropan (280)

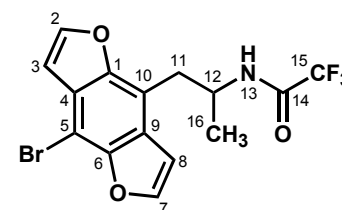
Die Synthese erfolgt analog **Methode 21** (S. 286) mit 395 mg (1.0 mmol) Tfac-geschütztem Amin **267** und 681 mg (3.0 mmol) DDQ in 50 mL abs. Toluol. Nach 24 h (DC-Kontrolle) bei 110 °C werden nochmals 91 mg (0.4 mmol) DDQ zugegeben und die Reaktionslösung eine weitere Stunde bei gleicher Temperatur gerührt (DC: quantitativer Umsatz). Der nach Aufarbeitung isolierte farblose Feststoff (400 mg) wird an 50 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + PE = 6 + 3).

Ausbeute: 370 mg (0.95 mmol) farblose Kristalle (95 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + PE = 6 + 3 (*R_F* = 0.20)

Fp: 203 – 204 °C

CHN:	[%]	C	H	N
	gef.	46.31	2.73	3.53
	ber.	46.18	2.84	3.59



C₁₅H₁₁BrF₃NO₃ (*M_r* = 390.15)

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	7.73 (d)	7.69 (d)	6.99 (d)	6.92 (d)	6.40 (s*, br)	4.46 (sept)	3.35 (d)	1.26 (d)
	ⁿ J [Hz]	³ J = 2.26	³ J = 2.23	³ J = 2.18	³ J = 2.27	–	³ J = 6.80	³ J = 6.13	³ J = 6.68
	H^m	H ² (1H), H ⁷ (1H)	H ³ (1H), H ⁸ (1H)	H ¹³ (1H, NH)	H ¹² (1H)	H ¹¹ (2H)	H ¹⁶ (3H)		

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	156.7 (q)	150.4	149.3	146.4, 146.0	126.5	115.8 (q)
	ⁿ J [Hz]	² J _{C-F} = 36.95	–	–	–	–	¹ J _{C-F} = 288.2
	C^m	C ¹⁴	C ⁶	C ¹	C ² , C ⁷	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁵

δ [ppm]	111.2	107.1, 106.0	93.3	47.2	33.1	19.7
C^m	C ¹⁰	C ³ , C ⁸	C ⁵	C ¹²	C ¹¹	C ¹⁶

EI-MS 70 eV 110 °C	<i>m/z</i>	391, 389 [M ⁺]	278, 276	251, 249	170	142, 140	114	69
	rel. Int. [%]	21, 21	55, 52	99, 100	8	26, 27	16	12

5.6.2 Abspalten der Trifluoracetyl(Tfac)-Schutzgruppe

1-(8-Brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoethan (281)

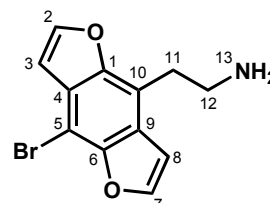
Das Abspalten der Tfac-Schutzgruppe erfolgt analog **Methode 15** (Abschn. 5.4.8, S. 246) mit 170 mg (0.45 mmol) **279**, 442 mg (3.20 mmol) K_2CO_3 , 25 mL MeOH und 10 mL Wasser. Nach 20 h Reaktionszeit wird mittels DC ein nebenreaktionsfreier, quantitativer Reaktionsumsatz detektiert und nach Aufarbeitung ein farbloses, dc-reines Öl isoliert.

Ausbeute: 110 mg (0.39 mmol) farbloses Öl (87 % d. Th.)

DC: $CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 99 + 1$ ($R_F = 0.15$)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	51.18	3.32	4.87
ber.	51.45	3.60	5.00



$C_{12}H_{10}BrNO_2$ ($M_r = 280.12$)

Bemerkung:

Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine weitere Reinigung und nähere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet. Ihre Struktur kann jedoch durch die 1H -, ^{13}C -NMR- und EI-MS-Analysedaten der Folgeprodukte **283** und **284** (*vide* Abschn. 5.6.3, S. 289) bestätigt werden.

(±)-1-(8-Brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminopropan (282)

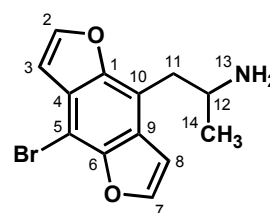
Das Abspalten der Tfac-Schutzgruppe erfolgt analog **Methode 15** (Abschn. 5.4.8, S. 246) mit 0.37 g (0.95 mmol) **280**, 3.80 g (95.0 mmol) NaOH, 110 mL MeOH und 20 mL Wasser. Nach 16 h Reaktionszeit wird mittels DC ein nebenreaktionsfreier, quantitativer Reaktionsumsatz detektiert und nach Aufarbeitung ein farbloser, dc-reiner Feststoff isoliert.

Ausbeute: 0.26 g (0.88 mmol) farbl. Feststoff (93 % d. Th.)

DC: $CH_2Cl_2 + MeOH (NH_3) = 96 + 4$ ($R_F = 0.15$)

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	52.86	3.95	4.61
ber.	53.08	4.11	4.76



$C_{13}H_{12}BrNO_2$ ($M_r = 294.14$)

Bemerkung:

Aufgrund der geringen Substanzmenge wurde auf eine weitere Reinigung und nähere Charakterisierung dieser Verbindung verzichtet. Ihre Struktur kann jedoch durch die 1H -, ^{13}C -NMR- und EI-MS-Analysedaten der Folgeprodukte **285** und **286** (*vide* Abschn. 5.6.3, S. 291) bestätigt werden.

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

N-2-Hydroxybenzyl-1-(8-brombenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]difuran-4-yl)-2-aminoethan (283)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 55 mg (196 μ mol) des primärenamins **281** und 27 mg (220 μ mol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 10 mL abs. MeOH (spontane Gelbfärbung bei Zugabe des Aldehyds). Nach 1.5 h wird mit 31 mg (820 μ mol) NaBH₄ reduziert. Das erhaltene Öl (60 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 13 g Kieselgel flash-chromatographisch gereinigt (FM: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 65 mg (168 μ mol) farbloses Öl (86 % d. Th.)

C₁₉H₁₆BrNO₃ (*M_r* = 386.24) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (65 mg, 168 μ mol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.15 mL *i*-PrOH·HCl in 3.0 mL abs. Et₂O).

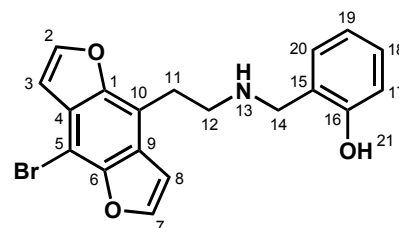
Ausbeute: 61 mg (144 μ mol) farbloser Feststoff (86 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.25)

Fp: 219 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	53.84	4.09	3.21
ber.	53.99	4.05	3.31



C₁₉H₁₆BrNO₃·HCl (*M_r* = 422.70)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	10.3 (s*)	9.33 (s*, br)	8.18 (d)	8.16 (d)	7.44 (dd)	7.39 (d)	7.24 (dt)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 2.16	³ J = 2.18	³ J = 7.44 ⁴ J = 0.82	³ J = 2.29	³ J = 7.74 ⁴ J = 1.33
H^m	H ²¹ (1H, OH)	H ¹³ (2H, NH ₂ ⁺)	H ² (1H), H ⁷ (1H)	H ²⁰ (1H)	H ³ (1H)	H ¹⁸ (1H)	

δ [ppm]	7.04 (d)	6.97 (d)	6.85 (t)	4.16 (t, br)	3.56 (m)	3.23 (m, br)
ⁿ J [Hz]	³ J = 2.24	³ J = 8.05	³ J = 7.45	³ J = 4.97	–	–
H^m	H ⁸ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ¹⁴ (2H)	H ¹¹ (2H)	H ¹² (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	155.9	149.3	148.4	147.6, 147.2	131.5	130.3	125.9, 125.8	119.0	118.0	115.4	111.4
C^m	C ¹⁶	C ¹	C ⁶	C ² , C ⁷	C ²⁰	C ¹⁸	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁹	C ¹⁵	C ¹⁷	C ¹⁰

δ [ppm]	106.5	106.4	91.9	45.6	45.0	23.3
C^m	C ⁸	C ³	C ⁵	C ¹²	C ¹⁴	C ¹¹

EI-MS 70 eV
160 °C

<i>m/z</i>	387, 385 [M ⁺]	251, 249	184	136	107	77
rel. Int. [%]	4.2, 4.8	3.7, 3.9	2.2	95	100	5.6

N-2-Methoxybenzyl-1-(8-brombenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminoethan (284)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 100 mg (0.36 mmol) des primären Amins **281** und 60 mg (0.44 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 25 mL abs. MeOH. Nach 2.5 h (DC-Kontrolle) werden nochmals einige Tropfen des Aldehyds zugegeben, 1 h bis zu einem quantitativen Reaktionsumsatz gerührt und mit 41 mg (1.08 mmol) NaBH₄ reduziert. Das isolierte schwach gelbe Öl (160 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und zweimal an 15 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CHCl₃ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 100 mg (0.25 mmol) farbloses Öl (70 % d. Th.)

C₂₀H₁₈BrNO₃ (*M_r* = 400.27) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (100 mg, 0.25 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.5 mL *i*-PrOH·HCl in 5.0 mL abs. Et₂O).

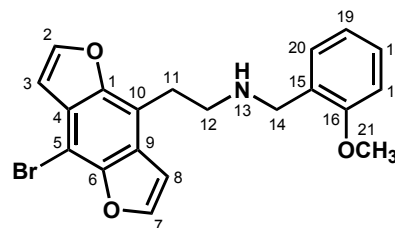
Ausbeute: 104 mg (0.24 mmol) farbloser Feststoff (70 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.15)

Fp: 216 °C (Zers.)

CHN:

	[%]	C	H	N
gef.		54.88	4.25	3.08
ber.		55.00	4.39	3.21



C₂₀H₁₈BrNO₃·HCl (*M_r* = 436.73)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	9.85 (s*, br)	7.63 (d)	7.59 (d)	7.44 (dd)	7.27 (d)	7.10 (dt)	6.85 (d)	6.80 (t)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 2.25	³ J = 2.18	³ J = 7.46 ⁴ J = 1.30	³ J = 2.28	³ J = 7.85 ⁴ J = 1.41	³ J = 2.15	³ J = 7.44
H ^m	H ¹³ (2H, NH ₂ ⁺)	H ² (1H), H ⁷ (1H)	H ²⁰ (1H)	H ³ (1H)	H ¹⁸ (1H)	H ⁸ (1H)	H ¹⁹ (1H)	

δ [ppm]	6.73 (d)	4.19 (t, br)	3.77 (s)	3.62 (m)	3.23 (m, br)
ⁿ J [Hz]	³ J = 8.22	³ J = 5.05	–	–	–
H ^m	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁴ (2H)	H ²¹ (3H)	H ¹¹ (2H)	H ¹² (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	157.8	149.8	149.2	146.2, 146.0	132.0	131.2	126.5, 126.2	120.8	118.3	110.8	110.5
C ^m	C ¹⁶	C ¹	C ⁶	C ² , C ⁷	C ²⁰	C ¹⁸	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁹	C ¹⁵	C ¹⁰	C ¹⁷

δ [ppm]	106.8	106.6	93.1	55.5	46.3	45.4	24.0
C ^m	C ⁸	C ³	C ⁵	C ²¹	C ¹⁴	C ¹²	C ¹¹

EI-MS 70 eV
150 °C

<i>m/z</i>	401, 399 [M ⁺]	251, 249	150	121	91
rel. Int. [%]	0.6, 0.8	5.9, 5.8	54	100	38

(±)-N-2-Hydroxybenzyl-1-(8-brombenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminopropan (285)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 120 mg (0.41 mmol) des primären Amins **282** und 50 mg (0.49 mmol) 2-Hydroxybenzaldehyd in 11 mL abs. MeOH. Nach 2 h (DC-Kontrolle) wird mit 62 mg (1.64 mmol) NaBH₄ reduziert. Das isolierte schwach gelbe Öl (160 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 20 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 143 mg (0.36 mmol) farbloses Öl (88 % d. Th.)

C₂₀H₁₈BrNO₃ (*M_r* = 400.27) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (143 mg, 0.36 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.5 mL *i*-PrOH·HCl in 5.0 mL abs. Et₂O).

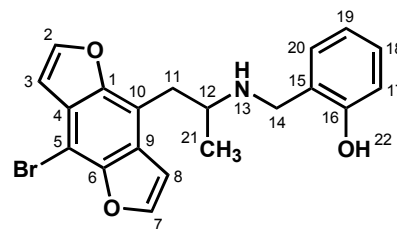
Ausbeute: 144 mg (0.33 mmol) farbloser Feststoff (92 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.18)

Fp: 224 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	54.99	4.43	3.19
ber.	55.00	4.39	3.21



C₂₀H₁₈BrNO₃·HCl (*M_r* = 436.73)

¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	10.4 (s*)	9.45, 9.44 (2× s*, br)	8.19 (d)	8.17 (d)	7.56 (d)	7.40 (d)	7.27 (dt)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 2.26	³ J = 2.09	³ J = 7.31	³ J = 2.22	³ J = 7.70 ⁴ J = 1.22
H ^m	H ²² (1H, OH)	H ¹³ , H ^{13'} (2H, NH ₂ ⁺)	H ² (1H), H ⁷ (1H)	H ²⁰ (1H)	H ³ (1H)	H ¹⁸ (1H)	

δ [ppm]	7.04 (d)	7.02 (d)	6.89 (t)	4.25 (m, br)	3.75 (dd)	3.61 (m, br)	3.43 (dd)	1.20 (d)
ⁿ J [Hz]	³ J = 1.90	³ J = 7.65	³ J = 7.41	–	² J = 13.0 ³ J = 3.44	–	² J = 12.8 ³ J = 10.1	³ J = 6.37
H ^m	H ⁸ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ¹⁴ , H ^{14'} (2H)	H ¹¹ (1H)	H ¹² (1H)	H ¹² (1H)	H ²¹ (3H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	155.9	149.6	148.4	147.8, 147.3	131.5	130.2	126.1, 125.9	119.0	118.3	115.4	111.2
C ^m	C ¹⁶	C ¹	C ⁶	C ² , C ⁷	C ²⁰	C ¹⁸	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁹	C ¹⁵	C ¹⁷	C ¹⁰

δ [ppm]	106.6	106.5	92.0	53.0	43.6	30.0	15.2
C ^m	C ³	C ⁸	C ⁵	C ¹²	C ¹⁴	C ¹¹	C ²¹

EI-MS 70 eV
110 °C

<i>m/z</i>	401, 399 [M ⁺]	279, 277	251, 249	150	142	107	77	44
rel. Int. [%]	0.1, 0.1	0.1, 0.1	1.1, 1.0	28	2.1	27	7.2	100

(±)-N-2-Methoxybenzyl-1-(8-brombenzo[1,2-b:4,5-b']difuran-4-yl)-2-aminopropan (286)

Die Synthese erfolgt *via* stufenweise reduktive Alkylierung analog **Methode 7** (Abschn. 5.3.2, S. 233) mit 120 mg (0.41 mmol) des primären Amins **282** und 68 mg (0.50 mmol) 2-Methoxybenzaldehyd in 11 mL abs. MeOH. Nach 2.5 h (DC-Kontrolle) wird mit 62 mg (1.64 mmol) NaBH₄ reduziert. Das isolierte farblose Öl (190 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ gelöst und an 20 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 150 mg (0.36 mmol) farbloses Öl (88 % d. Th.)

C₂₁H₂₀BrNO₃ (*M_r* = 414.30) freie Base (Racemat)

Kristallisation als Hydrochlorid:

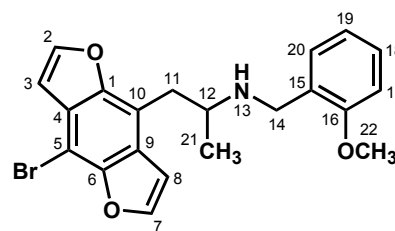
Die freie Base (150 mg, 0.36 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert (0.5 mL *i*-PrOH·HCl in 5.0 mL abs. Et₂O).

Ausbeute: 153 mg (0.34 mmol) farbloser Feststoff (94 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.15)

Fp: 203 °C

	[%]	C	H	N
gef.		55.88	4.67	3.08
ber.		55.96	4.70	3.11



C₂₁H₂₀BrNO₃·HCl (*M_r* = 450.76)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	10.1 (s*, br)	9.35 (s*, br)	7.69 (d)	7.62 (d)	7.53 (dd)	7.31 (d)	7.00 (dt)	6.88 (d)
ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 2.26	³ J = 2.30	³ J = 7.39 ⁴ J = 1.26	³ J = 2.28	³ J = 8.27 ⁴ J = 1.47	³ J = 2.32
H^m	H ¹³ (2H, NH ₂ ⁺)	H ^{13'} (2H, NH ₂ ⁺)	H ² (1H), H ⁷ (1H)	H ²⁰ (1H)	H ³ (1H)	H ¹⁸ (1H)	H ⁸ (1H)	

δ [ppm]	6.73 (t)	6.70 (d)	4.23 (m)	4.10 (m)	3.75 (s)	3.69 (dd)	3.47 (m)	3.38 (dd)	1.34 (d)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.51	³ J = 8.59	–	–	–	² J = 12.8 ³ J = 3.68	–	² J = 12.5 ³ J = 10.2	³ J = 6.19
H^m	H ¹⁹ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ^{14'} (1H)	H ²² (3H)	H ¹¹ (1H)	H ¹² (1H)	H ^{11'} (1H)	H ²¹ (3H)

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	157.7	150.0	149.2	146.3, 146.0	132.1	131.0	126.7, 126.4	120.7	118.5	111.1	110.3
C^m	C ¹⁶	C ¹	C ⁶	C ² , C ⁷	C ²⁰	C ¹⁸	C ⁴ , C ⁹	C ¹⁹	C ¹⁵	C ¹⁰	C ¹⁷

δ [ppm]	106.9	106.8	93.1	55.4	53.3	43.8	30.9	15.8
C^m	C ³	C ⁸	C ⁵	C ²²	C ¹²	C ¹⁴	C ¹¹	C ²¹

EI-MS 70 eV
120 °C

<i>m/z</i>	415, 413 [M ⁺]	279, 277	251, 249	164	142	121	114	91
rel. Int. [%]	0.1, 0.1	0.3, 0.3	3.4, 3.4	70	4.0	100	3.2	50

5.7 Optisch aktive 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin-Derivate

5.7.1 Enzym-katalysierte kinetische Racematspaltung zur Herstellung des enantiomerenreinen Schlüsselbausteins 1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (288)

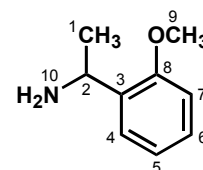
(±)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (288)

Eine Lösung aus 9.00 g (60.0 mmol) 2'-Methoxyacetophenon, 46.3 g (600 mmol) getrocknetem Ammoniumacetat (NH₄OAc) und 2.64 g (42 mmol) Natriumcyanoborhydrid (NaBH₃CN) in 200 mL abs. MeOH werden unter N₂-Atmosphäre 24 h bei RT gerührt (DC: quant. Umsatz). Das Reaktionsgemisch wird anschließend mit *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) auf pH < 2, wobei das Reaktionsprodukt in Form des Hydrochlorid-Salzes (**288**·HCl) ausfällt. MeOH wird am Rotationsverdampfer entfernt, der zurückbleibende Feststoff in Wasser gelöst und durch Extrahieren mit Et₂O (5×) von nichtbasischen Verunreinigungen gereinigt. Die wässrige, HCl-saure Phase wird mit einer Na₂CO₃-Lsg. auf pH = 10 eingestellt und mit Et₂O (5×) extrahiert. Nach Waschen mit Wasser (2×) und Trocknen über Na₂SO₄ wird im Vakuum eingeeengt, und das erhaltene gelbe Öl (8.8 g, 58.2 mmol) an 400 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 96 + 4).

Ausbeute: 7.80 g (51.6 mmol) farbloses Öl (86 % d. Th.)

C₉H₁₃NO ($M_r = 151.21$) freie Base (Racemat)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 96 + 4 ($R_F = 0.20$)



¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	7.33 (dd)	7.21 (dt)	6.94 (dt)	6.86 (dd)	4.35 (q)	3.84 (s)	1.73 (s*)	1.39 (d)
	ⁿ J [Hz]	³ J = 7.50 ⁴ J = 1.60	³ J = 7.90 ⁴ J = 1.60	³ J = 7.30 ⁴ J = 0.60	³ J = 8.00 ⁴ J = 0.60	³ J = 6.70	–	–	³ J = 6.65
	H ^m	H ⁴ (1H)	H ⁶ (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁷ (1H)	H ² (1H)	H ⁹ (3H)	H ¹⁰ (2H, NH ₂)	H ¹ (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	156.8	135.7	127.6	125.7	120.7	110.5	55.2	46.1	23.2
	C ^m	C ⁸	C ³	C ⁴	C ⁶	C ⁵	C ⁷	C ⁹	C ²	C ¹

EI-MS 70 eV 35°C	m/z	151 [M ⁺]	136	121	107	91	77	65	44
	rel. Int. [%]	2	100	20	9	5	6	4	15

Oxalsäureoctylesterchlorid (290)

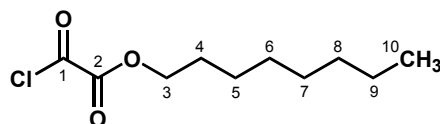
In einem ausgeheizten Dreihalskolben (150 °C, 48 h) werden unter N₂-Atmosphäre 26.2 mL (38.1 g, 300 mmol) Oxalylchlorid vorgelegt und bei RT 16.0 mL (13.2 g, 102 mmol) wasserfreier 1-Octanol innerhalb von 2.5 h zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 12 h bei RT und danach weitere 12 h bei 60 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion wird überschüssiges Oxalylchlorid im Vakuum entfernt und die verbleibende Flüssigkeit über eine 20 cm Vigreux-Kolonnen im Vakuum (5 mbar ≡ 3.75 Torr) fraktioniert destilliert.

Ausbeute: 14.6 g (66.1 mmol) (66 % d. Th.)

farblose Flüssigkeit

Sdp: 94 °C (5 mbar)

[%]	C	H	N
gef.	54.49	7.70	–
ber.	54.43	7.76	–



C₁₀H₁₇ClO₃ (*M_r* = 220.69)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	4.35 (t)	1.77 (quint)	1.10 – 1.50 (m)	0.89 (t)
CDCl ₃	ⁿ J [Hz]	³ J = 6.65	³ J = 6.80	–	³ J = 6.60
	H^m	H ³ (2H)	H ⁴ (2H)	H ⁵ – H ⁹ (10H)	H ¹⁰ (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz	δ [ppm]	161.1	155.9	69.1	31.8	29.11, 29.07	28.2	25.6	22.6	14.1
CDCl ₃	C^m	C ²	C ¹	C ³	C ⁸	C ⁶ , C ⁷	C ⁴	C ⁵	C ⁹	C ¹⁰

(±)-*N*-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyl]oxalsäureoctylester (**291**)

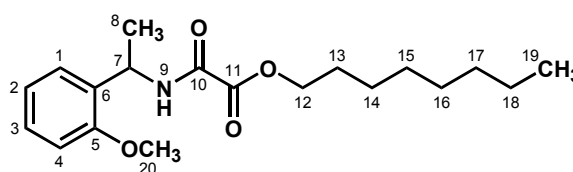
Zu einer Lösung aus 3.78 g (25.0 mmol) (±)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**) und 3.04 g (30.0 mmol) wasserfreiem NEt₃ in 50 mL abs. Toluol werden unter N₂-Atmosphäre bei 0 °C *via* Spritze 5.52 g (30.0 mmol) Oxalsäureoctylesterchlorid (**290**) innerhalb von 2 h zugetropft und das Reaktionsgemisch 15 h bei RT gerührt (DC: quant. Umsatz). Nach Zugabe von 75 mL Wasser wird mit einer *i*-PrOH·HCl-Lösung (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) auf pH = 3 eingestellt, die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden je einmal mit ges. NaHCO₃-Lsg., Wasser und ges. NaCl-Lsg. gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das verbleibende gelbe Öl (8.43 g) wird nach Trocknen im Hochvakuum 2× an 260 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + EE = 10 + 1).

Ausbeute: 6.21 g (18.54 mmol) (74 % d. Th.)

farblose, ölige Flüssigkeit

DC: PE + EE = 10 + 1 (*R_F* = 0.20)

GC: *t_R* = 11.8 min (> 99 %)



C₁₉H₂₉NO₄ (*M_r* = 335.44)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	7.30 (d)	7.20 (t)	6.95 (t)	6.80 (d)	5.20 (m)	4.40 (t)	3.90 (s)	1.80 (quint)
CDCl ₃	ⁿ J [Hz]	³ J = 7.40	³ J = 7.80	³ J = 7.30	³ J = 7.90	–	³ J = 6.60	–	³ J = 6.80
	H^m	H ¹ (1H)	H ³ (1H)	H ² (1H)	H ⁴ (1H)	H ⁷ (1H)	H ¹² (2H)	H ²⁰ (3H)	H ¹³ (2H)

δ [ppm]	1.10 – 1.60 (m)	0.90 (d)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 6.60
H^m	H ⁸ (3H), H ¹⁴ – H ¹⁸ (10H)	H ¹⁹ (3H)

EI-MS 70 eV
80 °C

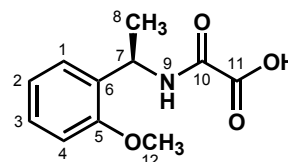
<i>m/z</i>	335 [M ⁺]	222	150	135	120	105	91	77	43
rel. Int. [%]	9	17	18	100	11	24	15	15	35

(R)-N-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyl]oxalsäure (292)

1.51 g (4.50 mmol) (\pm)-N-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyl]oxalsäureoctylester (**291**) werden in 5 – 10 mL Aceton gelöst und mit 60 mL eines Phosphatpuffers ($\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$, $c = 0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\text{pH} = 7$) versetzt. Zur resultierenden Emulsion werden 150 mg des immobilisierten Enzyms **Novozym[®] 435** (Lipase B von *Candida antarctica*, Novo Nordisk Biotechnologie GmbH) zugesetzt und bei RT mit einem Laborschüttler durchmischt. Ist ein Reaktionsumsatz von 35 % erreicht ($C = 0.35$, GC-Kontrolle, ca. 68 h), wird die Reaktionslösung mittels Filtration vom Enzym getrennt, mit 15%iger NaOH auf $\text{pH} = 10$ eingestellt und mit CH_2Cl_2 extrahiert, bis kein Oxalsäureester **291** mehr in der organischen Phase nachweisbar ist (ca. $10\times$, DC-Kontrolle). Die von **291** gereinigte wäßrige Phase (angereichert mit (R)-Oxalsäure **292**) wird mit wäßriger HCl ($c = 3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) auf $\text{pH} = 2$ eingestellt und mit CH_2Cl_2 extrahiert, bis (**R**)-**292** quantitativ in die organische Phase überführt ist (ca. $8\times$, DC-Kontrolle). Nach Waschen mit Wasser und ges. NaCl-Lsg. und Trocknen über MgSO_4 wird die – das enzymatisch umgesetzte *Produkt* enthaltende – organische Phase am Rotationsverdampfer eingengt und der zurückbleibende farblose Feststoff im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 340 mg (1.52 mmol) (**R**)-**292**
 farbloser Feststoff (67 % d. Th.)

DC: EE + AcOH + Toluol = 90 + 10 + 5
 ($R_F = 0.15$)



$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ ($M_r = 223.23$)

$^1\text{H-NMR}$ 400 MHz	δ [ppm]	7.29 (d)	7.20 (t)	6.94 (t + d)	5.19 (m)	3.91 (s)	1.55 (d)
CDCl_3	$^n J$ [Hz]	$^3 J = 7.80$	$^3 J = 7.30$	–	–	–	$^3 J = 6.95$
	H^m	H^1 (1H)	H^3 (1H)	H^2, H^4 (2H)	H^7 (1H)	H^{12} (3H)	H^8 (3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ 100 MHz	δ [ppm]	159.9	157.0	156.2	129.3	128.6	128.1	121.0	111.3	55.5	49.2	20.9
CDCl_3	C^m	C^{11}	C^5	C^{10}	C^1	C^6	C^3	C^2	C^4	C^{12}	C^7	C^8

EI-MS 70 eV	m/z	223 [M^{*+}]	208	177	150	135	121	105	91	77
70°C	rel. Int. [%]	88	80	31	57	100	27	56	48	44

Alkalische Hydrolyse von (R)-292 zum (R)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (288)

80 mg (0.36 mmol) der Oxalsäure (**R**)-**292** gelöst in 6 mL MeOH werden mit 12 mL (36 mmol) wäßriger NaOH ($c = 3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) versetzt und bei RT gerührt. Nachdem nach 24 h keine Produktbildung einsetzte (DC-Kontrolle), wurden nochmals 1.44 g (36 mmol) NaOH gelöst in 10 mL Wasser zum Reaktionsgemisch zugegeben. Nach 48 h unter Rückfluß wurde *per* DC ein nahezu quantitativer Umsatz detektiert.

Ausbeute: 28.7 mg (0.19 mmol) farbloses Öl (53 % d. Th.)

Analytik: siehe unter (\pm)-**(288)** (S. 293)

5.7.2 Diastereoselektive reduktive Aminierung von 2'-Methoxyacetophenon zum enantiomerenreinen (S)- resp. (R)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (288)

5.7.2.1 Synthese der Imine (S)- und (R)-294: Einführung des chiralen Auxiliars

(S)-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyliden]-(1-phenylethyl)amin (294)

Vorbemerkung:

Alle verwendeten Glasgeräte werden 48 h bei 160 °C getrocknet und vor ihrem Einsatz unter Ar-Atmosphäre auf RT abgekühlt. Zur Reaktionskontrolle wird eine kleine Menge der Reaktionslösung (Imin) mit NaBH₄ in abs. MeOH zum Amin reduziert und nach Zugabe von NaOH (*c* = 3 mol · L⁻¹) gegen Et₂O extrahiert und nachfolgend dünnschichtchromatographisch analysiert.

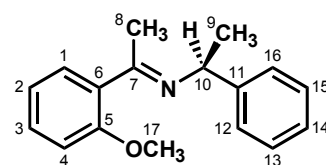
In einem Zweihalskolben mit Wasserabscheider und Rückflußkühler werden unter Ar-Atmosphäre 12.02 g (80.0 mmol) 2'-Methoxyacetophenon, 9.70 g (80.0 mmol) (S)-(-)-1-Phenylethylamin (*ee* ≥ 99 %) und katalytische Mengen *p*-Toluensulfonsäure (152 mg, 0.80 mmol) in 60 mL abs. Toluol unter Rückfluß erhitzt. Nach einer Reaktionszeit von 48 h sammelt sich ein deutliches Volumen an Reaktionswasser im Wasserabscheider an, und auch die DC-Analyse zeigt einen quantitativen Reaktionsumsatz. Toluol wird am Rotationsverdampfer entfernt, das zurückbleibende gelbe Öl mehrere Stunden bei 50 °C am Ölpumpenvakuum getrocknet und bis zur weiteren Umsetzung unter Ar-Atmosphäre im Gefrierschrank aufbewahrt. Wie aus dem Auftreten doppelter Signalsätze im ¹H-NMR-Spektrum hervorgeht, liegt das erhaltene Imin (**S**)-**294** als (*E*)/(*Z*)-Isomerengemisch vor (vgl. auch Abb. 2-71, S. 117). Das Isomerenverhältnis (*E*)/(*Z*) beträgt 1 : 2. Die Synthese des (*R*)-konfigurierten Imins erfolgt analog und liefert die gleichen Ergebnisse.

Ausbeute: 20.20 g (79.7 mmol) gelbes Öl (> 99 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.40)

EI-MS 70 eV
35 °C

<i>m/z</i>	253 [M ⁺]	238	134	105	77
rel. Int. [%]	22	23	18	100	22



C₁₇H₁₉NO (*M_r* = 253.34)

(*E*)-Isomer

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	6.60 – 7.50 (m)	4.79 (q)	3.48 (m, br)	2.17 (s)	1.56 (d)
ⁿ <i>J</i> [Hz]	–	³ <i>J</i> = 6.57	–	–	³ <i>J</i> = 6.54
H^m	H ¹ – H ⁴ , H ¹² – H ¹⁶ (9H)	H ¹⁰ (1H)	H ¹⁷ (3H)	H ⁸ (3H)	H ⁹ (3H)

(*Z*)-Isomer

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

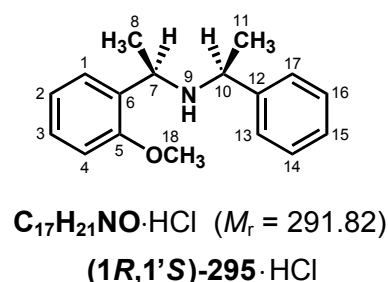
δ [ppm]	6.60 – 7.50 (m)	4.25 (q, br)	3.74 (m, br)	2.27 (s)	1.39 (d)
ⁿ <i>J</i> [Hz]	–	³ <i>J</i> = n.b.	–	–	³ <i>J</i> = 6.53
H^m	H ¹ – H ⁴ , H ¹² – H ¹⁶ (9H)	H ¹⁰ (1H)	H ¹⁷ (3H)	H ⁸ (3H)	H ⁹ (3H)

5.7.2.2 Diastereoselektive Reduktion der C=N-Doppelbindung

(1*R*,1'*S*)-[1-(2-Methoxyphenyl)ethyl]-(1'-phenylethyl)amin (295)

19.5 g (77.0 mmol) des Imins (**S**)-**294** werden unter N₂-Atmosphäre in 100 mL abs. EtOH gelöst und auf –78 °C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 1.4 g (37.0 mmol) NaBH₄ auf einmal zugegeben und 15 h bei –78 °C gerührt (→ klare gelbe Lösung). Die Reaktionslösung wird über einen Zeitraum von 52 h auf –25 °C aufgetaut und vorsichtig mit 80 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) versetzt (starke Gasentwicklung!; Bildung des Hydrochlorid-Niederschlags). Das Lösemittel (EtOH, *i*-PrOH) wird am Rotationsverdampfer entfernt, der zurückbleibende farblose Feststoff in Wasser aufgenommen und mit Et₂O (5×) extrahiert. Die wässrige, HCl-saure Phase wird unter Eiskühlung mit NaOH alkalisiert (pH ≈ 9) und mit CH₂Cl₂ (5×) extrahiert. Die vereinigten CH₂Cl₂-Phasen werden mit Wasser (3×) und ges. NaCl-Lsg. (1×) gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Nach Trocknen am Ölpumpenvakuum wird das erhaltene orange Öl (18.6 g, 72.8 mmol, 95 % d. Th.) in 10 mL abs. MeOH gelöst, mit 50 mL abs. Et₂O versetzt und durch Zutropfen einer Lösung aus 20 mL *i*-PrOH·HCl ($c \approx 5 - 6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) in 50 mL abs. Et₂O in das Hydrochlorid-Salz überführt. Der erhaltene farblose Feststoff (20.5 g, 70.3 mmol, 91 % d. Th.) wird aus ca. 140 mL abs. EtOH umkristallisiert. Aus der ¹H-NMR-spektroskopischen Analyse des *ungereinigten* Reduktionsgemisches ergibt sich eine Diastereoselektivität der Reduktion der C=N-Doppelbindung von (1*R*,1'*S*)/(1*S*,1'*S*) = 97 : 3 (vgl. Abschn. 2.8.2.4, S. 114) Nach einmaligem Umkristallisieren aus EtOH sind im ¹H-NMR-Spektrum *keine* Signale mehr für das Minordiastereomer zu erkennen. Die Synthese des (1*S*,1'*R*)-Enantiomers aus (**R**)-**294** erfolgt analog und liefert gleiche Ergebnisse.

Ausbeute:	(1<i>R</i>,1'<i>S</i>)-295·HCl 17.4 g (59.6 mmol) (77 % d.Th.)	(1<i>S</i>,1'<i>R</i>)-295·HCl 16.8 g (57.6 mmol) (75 % d.Th.)
Fp:	253 °C	255 °C
[α]_D²⁰:	– 13.9 MeOH ($c = 2.52$)	+ 14.0 MeOH ($c = 2.54$)
DC:	CH ₂ Cl ₂ + MeOH (NH ₃) = 98 + 2 ($R_F = 0.40$)	



CHN:	[%]	C	H	N
ber.		69.97	7.60	4.80
(<i>R</i>,<i>S</i>)-295		69.97	7.63	4.75
(<i>S</i>,<i>R</i>)-295		70.03	7.67	4.81

¹ H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	10.5 (s*, br)	8.60 (s*, br)	7.61 (dd)	7.54 (d)	7.27 – 7.40 (m)	7.23 (dt)	6.92 (dt)
	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.50	³ J = 6.93	–	³ J = 7.80	³ J = 7.50
			⁴ J = 1.20			⁴ J = 1.30	⁴ J = 0.90	
H^m		H ⁹ (1H, NH ₂ ⁺)	H ^{9'} (1H, NH ₂ ⁺)	H ¹ (1H)	H ^{13/17} (2H)	H ¹⁴ , H ¹⁵ , H ¹⁶ (3H)	H ³ (1H)	H ² (1H)

δ [ppm]	6.79 (d)	4.46 (sex)	4.04 (sex)	3.81(s)	1.59 (d), 1.56 (d)
ⁿ J [Hz]	³ J = 8.23	³ J = 6.50	³ J = 6.50	–	³ J = 6.95
H^m	H ⁴ (1H)	H ⁷ (1H)	H ¹⁰ (1H)	H ¹⁸ (3 H)	H ⁸ (3H), H ¹¹ (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	156.8	136.7	130.2	129.0, 128.9, 128.7, 128.5	124.4	121.0
	C ^m	C ⁵	C ⁶	C ³	C ¹ , C ¹³ , C ¹⁴ , C ¹⁵ , C ¹⁶ , C ¹⁷	C ¹²	C ²

δ [ppm]	110.6	57.1	55.1	50.9	19.0	16.9
C ^m	C ⁴	C ¹⁰	C ¹⁸	C ⁷	C ⁸	C ¹¹

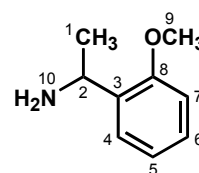
EI-MS 70 eV 50°C	m/z	255 [M ⁺]	240	135	105	77
	rel. Int. [%]	3	100	84	77	22

5.7.2.3 Regioselektive *N*-Debenzylierung der Bisbenzylamine **295** zu den enantiomerenreinen 1-(2-Methoxyphenyl)ethylaminen (*R*)- und (*S*)-**288**

(*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**)

Eine Lösung aus 2.92 g (10.0 mmol) des Bisbenzylamins (**1R,1'S**)-**295**·HCl, 3.15 g (50 mmol) Ammoniumformiat (HCO₂ NH₄) und 0.6 g Pd/C (10 %) in 150 mL abs. MeOH wird unter N₂-Atm. 1 h unter Rückfluß erhitzt (DC: quant. Umsetzung). Die Reaktionslösung wird anschließend filtriert und der Aktivkohle/Pd-Rückstand dreimal mit 25 mL MeOH gewaschen. Die vereinigten MeOH-Fractionen werden im Vakuum eingengt, der zurückbleibende farblose Feststoff in Wasser gelöst, mit wäßriger NaOH (*c* = 3 mol · L⁻¹) alkalisiert und mit CH₂Cl₂ (4×) extrahiert. Nach Waschen der vereinigten CH₂Cl₂-Fractionen mit Wasser (2×) und ges. NaCl-Lsg. (1×) und Trocknen über MgSO₄ wird am Rotationsverdampfer eingengt. Das verbleibende farblose Öl (dc-rein) wird vorsichtig im Ölpumpenvakuum getrocknet und ohne weitere Reinigung im nächsten Syntheseschritt eingesetzt. Die Synthese des (*S*)-Enantiomers ausgehend von (**1S,1'R**)-**295**·HCl erfolgt analog.

Ausbeute:	(<i>R</i>)-288	(<i>S</i>)-288
(freie Base)	1.37 g (9.10 mmol) (91 % d.Th.)	1.36 g (9.00 mmol) (90 % d.Th.)
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$:	+ 21.3 MeOH (<i>c</i> = 10.3)	- 21.2 MeOH (<i>c</i> = 10.2)
DC:	CH ₂ Cl ₂ + MeOH (NH ₃) = 96 + 4 (<i>R_F</i> = 0.20)	



C₉H₁₃NO (*M_r* = 151.21)

Für analytische Zwecke wurde eine kleine Menge der freien Base **288** in wenig abs. Methanol gelöst, auf das Fünffache des Volumens mit abs. Et₂O aufgefüllt und durch tropfenweise Zugabe von *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) als Hydrochlorid kristallisiert.

C₉H₁₃NO·HCl (*M_r* = 187.67)

CHN:	[%]	C	H	N
	ber.	57.6	7.52	7.46
	(<i>R</i>)-288	57.5	7.41	7.30
	(<i>S</i>)-288	57.6	7.38	7.38

¹H-, ¹³C-NMR- und EI-MS-Analysedaten siehe (**±**)-**288** (Abschn. 5.7.1, S. 293)

5.7.3 Synthese der Mosher-Amide 293 zur Bestimmung der Enantiomerenreinheit

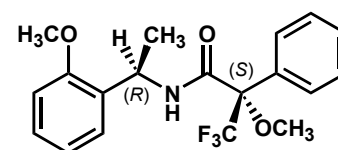
Allgemeine Versuchsdurchführung:

27.2 mg (0.18 mmol) der dc-reinen Amine (**R**)- resp. (**S**)-**288** in 1 mL abs. CH₂Cl₂ und 10 Tr. abs. NEt₃ werden unter Ar mit 58 mg (2.30 mmol) (*R*)-(-)-MTPA-Cl in 1 mL abs. CH₂Cl₂ versetzt. Der Reaktionsansatz wird 24 h bei RT gerührt, mit 10 mL CH₂Cl₂ verdünnt, zweimal mit je 10 mL HCl (*c* = 1 mol · L⁻¹) gewaschen und mit 10 mL NaHCO₃-Lsg. (5 %) entsäuert. Nach Trocknen über MgSO₄ wird abfiltriert, am Rotationsverdampfer evaporiert und abschließend am Hochvakuum evakuiert. Die erhaltenen gelben Öle werden ohne weitere Bearbeitung NMR-spektroskopisch vermessen.

Ausbeute: 64.1 mg (0.174 mmol) gelbes Öl (97 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + PE = 2 + 1 (*R_F* = 0.25)

CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 99 + 2 (*R_F* = 0.70)



C₁₉H₂₀F₃NO₃ (*M_r* = 367.37)

(*R,S*)-293

5.7.4 Kupplung des chiralen Schlüsselbausteins 288 mit dem Tricyclus 95 zu den enantiomerenreinen Chinazolindion-Derivaten (*R*)- und (*S*)-298

(*R*)-3-[2-(2-Methoxyphenylethyl)aminoethyl]-2,4(1*H*,3*H*)chinazolindion (298)

Die Synthese erfolgt durch nucleophile Ringöffnung analog **Methode 3** (Abschn. 5.2.3, S. 192) mit 189 mg (1.0 mmol) des Tricyclus **95** und 450 mg (3.0 mmol) (*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**). Das isolierte gelbe Öl (400 mg) wird in wenig CH₂Cl₂ aufgenommen und zweimal an 40 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: EE + MeOH (NH₃) = 98 + 2). Das zurückbleibende farblose Öl wird im Hochvakuum getrocknet und unter Zugabe weniger Tropfen Et₂O in einen farblosen Trockenschaum überführt. Die Synthese des (*S*)-Enantiomers ausgehend von (**S**)-**288** erfolgt analog.

Ausbeute: (**R**)-**298**

(freie Base) 180 mg (0.53 mmol)

(53 % d.Th.)

[α]_D²⁰:

+ 11.7

MeOH (*c* = 1.00)

DC:

EE + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.20)

CHN:

[%]	C	H	N
ber.	67.24	6.24	12.38
(R)-298	67.34	6.20	12.23
(S)-298	67.25	6.29	12.27

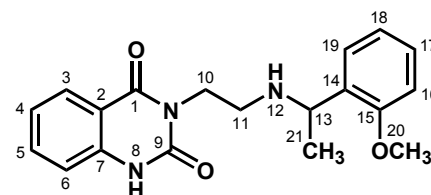
(**S**)-**298**

260 mg (0.77 mmol)

(77 % d.Th.)

− 12.4

MeOH (*c* = 1.00)



C₁₉H₂₁N₃O₃ (*M_r* = 339.39)

Kristallisation als Oxalat:

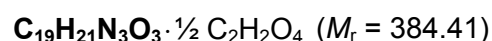
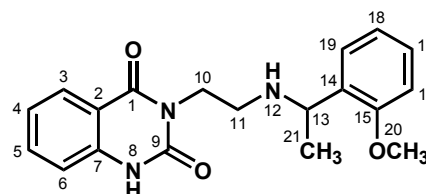
Für analytische Zwecke wird ein Teil der freien Aminbase als Oxalat gefällt. Hierzu wird die freie Base (300 mg, 0.88 mmol) in 20 mL abs. MeOH gelöst, unter Rühren tropfenweise mit 1 mL methanolischer Oxalsäurelösung ($c = 1.2 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) versetzt und durch Zugabe von abs. Et₂O zur Kristallisation gebracht. Das erhaltene Kristallinat wird aus ca. 50 mL abs. EtOH umkristallisiert.

Ausbeute: 260 mg (0.68 mmol) farblose Kristalle (77 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 ($R_F = 0.30$)

Fp: 238 °C (EtOH)

	[%]	C	H	N
CHN:				
gef.		62.00	5.72	10.81
ber.		62.49	5.77	10.93



¹H-NMR 400 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	11.5 (s*, br)	7.93 (d)	7.66 (t)	7.38 (d)	7.27 (t)	7.18 – 7.29 (d + t)	7.01 (d)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.82	³ J = 7.74	³ J = 7.45	³ J = 7.62	³ J ₁₆₋₁₇ = 8.13 ³ J _{4-3/5} = 7.98	³ J = 8.19
H^m	H ⁸ (1H, NH)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ¹⁷ (1H)	H ¹⁶ (d, 1H), H ⁴ (t, 1H)	H ⁶ (1H)

δ [ppm]	6.94 (t)	4.39 (q, br)	3.96 – 4.15 (2× td)	3.78 (s)	2.83 (s)	1.33 (d)
ⁿ J [Hz]	³ J = 7.27	³ J = 5.67	² J _{10-10'} = 13.1 ³ J ₁₀₋₁₁ = 6.45	–	–	³ J = 6.27
H^m	H ¹⁸ (1H)	H ¹³ (1H)	H ^{10/10'} (2H)	H ²⁰ (3H)	H ¹¹ (2H)	H ²¹ (3H)

¹³C-NMR 100 MHz
[D₆]-DMSO

δ [ppm]	162.1	156.5	150.3	139.4	134.9	128.7	127.3	126.9	122.4
C^m	C ¹	C ¹⁵	C ⁹	C ⁷	C ⁵	C ¹⁴	C ³ , C ¹⁹	C ¹⁷	C ⁴

δ [ppm]	120.5	115.0	113.8	111.1	55.4	51.0	43.9	38.3	20.3
C^m	C ¹⁸	C ⁶	C ²	C ¹⁶	C ²⁰	C ¹³	C ¹¹	C ¹⁰	C ²¹

EI-MS 70 eV
290 °C

m/z	339 [M ⁺]	324	204	164	150	146	135	105	91
rel. Int. [%]	6	19	11	11	26	17	100	10	5

FAB⁺-MS
Xe, DMSO / m-NBA

m/z	340 [M+H] ⁺	206	135	105	91	77	63	51
rel. Int. [%]	83	10	100	14	11	19	10	10

5.7.5 Synthese der optisch aktiven 2,5-Dimethoxyphenylethylamine 304 und 305

5.7.5.1 4-Halogenierte 2,5-Dimethoxyphenylethylamine 300 und 301

4-Brom-2,5-dimethoxyphenylethylamine (300)

Zu einer Lösung aus 1.14 g (5.01 mmol) 2,5-Dimethoxyphenylethylamine in 50 mL Eisessig werden unter N₂-Atmosphäre eine Lösung aus 1.25 g (7.82 mmol) Br₂ in 5 mL Eisessig innerhalb 1 h zugetropft und 2 h bei 15 °C gerührt (GC: Umsatz > 98 %). Die Reaktionslösung wird anschließend tropfenweise mit Wasser versetzt, bis sich ein schimmernder Niederschlag bildet und 12 h im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen (neutral) und zwei Tage im Hochvakuum getrocknet.

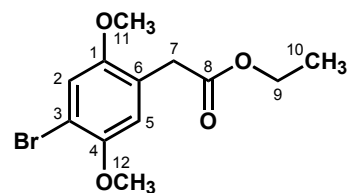
Ausbeute: 1.43 g (4.72 mmol) (93 % d. Th.)

perlmutterglänzender Feststoff

DC: EE + PE = 6 + 1 ($R_F = 0.20$)

GC: $t_R = 15.8$ min (> 99.5 %)

Fp: 78 °C



C₁₂H₁₅BrO₄ ($M_r = 303.15$)

¹ H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	7.06 (s)	6.80 (s)	4.16 (q)	3.84 (s)	3.78 (s)	3.58 (s)	1.25 (t)
CDCl ₃	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.10	–	–	–	³ J = 7.10
	H^m	H ² (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁹ (2H)	H ¹² (3H)	H ¹¹ (3H)	H ⁷ (2H)	H ¹⁰ (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz	δ [ppm]	171.2	152.0	150.0	123.2	116.2	115.3	110.3	60.8	57.0	56.3	35.8	14.2
CDCl ₃	C^m	C ⁸	C ¹	C ⁴	C ⁶	C ²	C ⁵	C ³	C ⁹	C ¹²	C ¹¹	C ⁷	C ¹⁰

EI-MS 70 eV	m/z	304, 302 [M ⁺]	231, 229	201, 199	150	122, 120	105	77
70 °C	rel. Int. [%]	93, 100	88, 96	27, 27	9	9, 6	16	24

IR	$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	2985	2964	2932	2839	1729	1500	1216, 1202, 1188	1152	1055	1031	716
KBr		w	w	w	w	s, C=O	s	s, C–O–R	m	s	s	m

2,5-Dimethoxy-4-iodphenylethylamine (301)

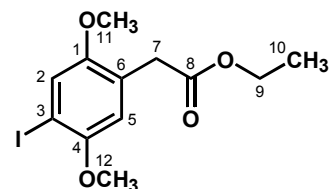
Die Iodierung erfolgt analog **Methode 12** (S. 242) mit 1.10 g (4.90 mmol) 2,5-Dimethoxyphenylethylamine, 1.06 g (6.50 mmol) Iodmonochlorid (ICI), 1.70 g (7.80 mmol) Silbertrifluoracetat (AgCF₃CO₂) und 60 mL Eisessig. Nach 10 min (GC: 99 % Umsatz) wird die Reaktion durch die Zugabe von 20 mL Wasser beendet. Der nach Aufarbeitung isolierte gelbe Feststoff (1.79 g) wird an 60 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + EE = 6 + 1) und anschließend im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 1.55 g (4.43 mmol) (90 % d. Th.)
 farbloser Feststoff

DC: EE + PE = 6 + 1 ($R_F = 0.20$)

GC: $t_R = 14.5$ min (> 98.5 %)

Fp: 75 °C



$C_{12}H_{15}IO_4$ ($M_r = 350.15$)

^1H-NMR 400 MHz	δ [ppm]	7.25 (s)	6.72 (s)	4.16 (q)	3.82 (s)	3.77 (s)	3.58 (s)	1.25 (t)
CDCl ₃	nJ [Hz]	–	–	$^3J = 7.10$	–	–	–	$^3J = 7.15$
	H^m	H ² (1H)	H ⁵ (1H)	H ⁹ (2H)	H ¹² (3H)	H ¹¹ (3H)	H ⁷ (2H)	H ¹⁰ (3H)

$^{13}C-NMR$ 100 MHz	δ [ppm]	171.2	152.5, 152.3	124.4	121.9	114.0	84.0	60.8	57.1	56.4	36.0	14.2
CDCl ₃	C^m	C ⁸	C ¹ , C ⁴	C ⁵	C ²	C ⁵	C ³	C ⁹	C ¹²	C ¹¹	C ⁷	C ¹⁰

EI-MS 70 eV	m/z	350 [M ⁺]	277	247	150	135	105	91	77
70 °C	rel. Int. [%]	100	59	20	7	5	9	8	15

IR	$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	2985	2963	2931	2838	1729	1495	1216, 1201, 1189	1150	1051	1028	712
KBr		w	w	w	w	s, C=O	s	s, C–O–R	m	s	s	m

5.7.5.2 DIBAH-Reduktion der Carbonsäureester 300 und 301 zu den Aldehyden 302 und 303

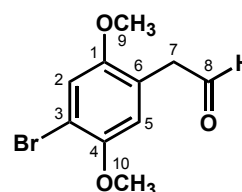
4-Brom-2,5-dimethoxyphenylacetaldehyd (302)

Methode 22

Zu einer Lösung aus 1.14 g (3.76 mmol) des Carbonsäureesters **300** in 40 mL abs. Toluol werden unter N₂-Atmosphäre bei –80 °C 3.0 mL (4.50 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH, Lösung in Toluol, $c = 1.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) via Spritze auf einmal zugegeben. Nach 2 h bei –80 °C wird die Reaktion durch Zugabe von 2 – 3 mL *i*-PrOH gequencht (Gasentwicklung) und 10 min gerührt. Nach Entfernen des Kühlbades werden bei RT 4 mL Wasser und 2 Löffel Celite[®] zugegeben und das Reaktionsgemisch solange gerührt, bis sich ein gallertartiger Niederschlag bildet und die überstehende Lösung aufklart. Die Reaktionslösung wird durch einen Filter dekantiert, der Rückstand zweimal mit Toluol unter Rückfluß gewaschen, die vereinigten Toluol-Fractionen am Rotationsverdampfer eingengt und der zurückbleibende farblose Feststoff (0.99 g) an 45 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: PE + EE = 6 + 1).

Ausbeute: 630 mg (2.43 mmol) (65 % d. Th.)
 farbloser Feststoff

DC: EE + PE = 6 + 1 ($R_F = 0.15$)



$C_{10}H_{11}BrO_3$ ($M_r = 259.10$)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	9.67 (t)	7.10 (s)	6.73 (s)	3.84 (s)	3.79 (s)	3.62 (d)
ⁿ J [Hz]	³ J = 1.83	–	–	–	–	³ J = 1.84
H ^m	H ⁸ (CHO, 1H)	H ⁵ (1H)	H ² , (1H)	H ¹⁰ (3H)	H ⁹ (3H)	H ⁷ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	199.1	152.0	150.2	121.2	116.1	115.4	110.8	57.0	56.2	45.3
C ^m	C ⁸	C ¹	C ⁴	C ⁶	C ⁵	C ²	C ³	C ¹⁰	C ⁹	C ⁷

EI-MS 70 eV
70°C

m/z	260, 258 [M ⁺]	231, 229	201, 199	150	105	91	77
rel. Int. [%]	50.5, 49.2	100, 99	35, 34	15	31	23	50

IR
KBr

$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	2965	2902	2848	2740	1718	1498	1215, 1189	1154	1053	1030
	w	w	w	w	s, C=O	s	s, C–O–R	m	s	s

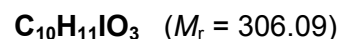
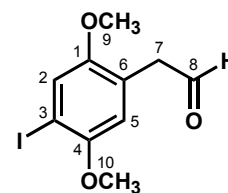
2,5-Dimethoxy-4-iodophenylacetaldehyd (303)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 22** (S. 302) mit 1.46 g (4.17 mmol) **301**, 3.20 mL (4.8 mmol) DIBAH-Toluol-Lösung ($c = 1.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) und 40 mL abs. Toluol. Der isolierte Feststoff (1.28 g) wird an 60 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: PE + EE = 6 + 1).

Ausbeute: 778 mg (2.54 mmol) (61 % d. Th.)

schwach gelber Feststoff

DC: EE + PE = 6 + 1 ($R_F = 0.18$)



¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	9.67 (t)	7.29 (s)	6.64 (s)	3.83 (s)	3.78 (s)	3.63 (d)
ⁿ J [Hz]	³ J = 1.95	–	–	–	–	³ J = 1.95
H ^m	H ⁸ (CHO, 1H)	H ⁵ (1H)	H ² , (1H)	H ¹⁰ (3H)	H ⁹ (3H)	H ⁷ (2H)

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	199.1	152.7	152.3	122.3	121.9	114.2	84.5	57.1	56.2	45.5
C ^m	C ⁸	C ¹	C ⁴	C ⁶	C ⁵	C ²	C ³	C ¹⁰	C ⁹	C ⁷

EI-MS 70 eV
70°C

m/z	306 [M ⁺]	277	247	150	105	91	77
rel. Int. [%]	100	82	25	9	12	11	17

IR
KBr

$\bar{\nu}$ [cm ⁻¹]	2965	2901	2846	2738	1718	1493	1216, 1188	1152	1050	1028
	w	w	w	w	s, C=O	s	s, C–O–R	m	s	s

5.7.5.3 Kupplung der Aldehyde **302** und **303** mit (*R*)- und (*S*)-**288**

(*R*)-[2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-[1-(2-methoxyphenyl)ethyl]amin (**304**)

Methode 23 (stufenweise reduktive Aminierung)

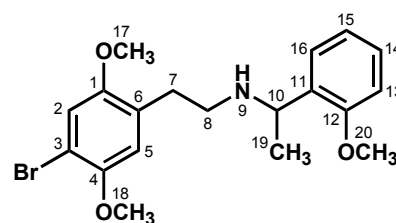
Zu einer Lösung aus 180 mg (1.20 mmol) (*R*)-1-(2-Methoxyphenyl)ethylamin (**288**) in 10.0 mL abs. MeOH werden unter N₂-Atmosphäre bei RT 260 mg (1.0 mmol) 4-Brom-2,5-dimethoxyphenylacetaldehyd (**302**) gelöst in 3.0 mL abs. MeOH innerhalb von 15 min zugetropft. Nach 2 h Reaktionszeit bei RT (DC: quant. Imin-Bildung) werden 150 mg (4.0 mmol) Natriumborhydrid (NaBH₄) zugegeben und die Reaktion nach 30 min (DC-Kontrolle) durch Zugabe von 1.0 mL Wasser beendet. MeOH wird am Rotationsverdampfer entfernt, das verbleibende gelbe Öl mit 5%iger NaOH versetzt und mit CH₂Cl₂ (4×) extrahiert. Nach Waschen der vereinigten CH₂Cl₂-Phasen mit Wasser (2×) und ges. NaCl-Lsg. (1×) und Trocknen über MgSO₄ wird das erhaltene leuchtend gelbe Öl (430 mg) an 45 g Kieselgel flashchromatographisch gereinigt (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2). Die Synthese von (*S*)-**304** erfolgt analog ausgehend von (*S*)-**288**.

Ausbeute:	(<i>R</i>)-304	(<i>S</i>)-304	C₁₉H₂₄BrNO₃
(freie Base)	300 mg (0.76 mmol)	310 mg (0.79 mmol)	(M _r = 394.31)
	(76 % d.Th.)	(79 % d.Th.)	

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base wird in wenig abs. Et₂O gelöst und mit *i*-PrOH·HCl (*c* ≈ 5 – 6 mol · L⁻¹) in das Hydrochlorid überführt (keine Kristallisation!). Es wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, im Hochvakuum getrocknet und unter Zugabe geringer Mengen abs. Et₂O mehrmals scharf evakuiert, bis ein Trockenschäum resultiert.

Ausbeute:	(<i>R</i>)-304·HCl	(<i>S</i>)-304·HCl
(Hydrochlorid)	310 mg (0.72 mmol)	305 mg (0.71 mmol)
	(95 % d.Th.)	(90 % d.Th.)
[α]_D²⁰:	+ 23.9	– 23.3
	MeOH (<i>c</i> = 1.00)	MeOH (<i>c</i> = 1.00)
DC:	CH ₂ Cl ₂ + MeOH (NH ₃) = 98 + 2 (R _F = 0.15)	



C₁₉H₂₄BrNO₃·HCl (M_r = 430.77)

CHN:	[%]	C	H	N
	ber.	52.98	5.85	3.25
	(<i>R</i>)-304	52.91	5.84	3.09
	(<i>S</i>)-304	52.74	5.76	3.10

¹H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	10.3 (s*, br)	9.00 (s*, br)	7.49 (dd)	7.33 (dt)	7.02 (t)	6.92 (s)	6.80 – 6.90 (s + d)
	ⁿJ [Hz]	–	–	³ J = 7.60 ⁴ J = 1.30	³ J = 7.70 ⁴ J = 1.40	³ J = 7.50	–	n.b.
	H^m	H ⁹ (1H, NH ₂ ⁺)	H ^{9'} (1H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ¹⁵ (1H)	H ² (1H)	H ⁵ (s, 1H), H ¹³ (d, 1H)

¹H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]]	4.63 (m, br)	3.81 (s)	3.76 (s)	3.55 (s)	3.19 (t)	3.00 (m)	1.84 (d)
	ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	³ J = 7.60	–	³ J = 6.90
	H^m	H ¹⁰ (1H)	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁷ (3H)	H ²⁰ (3H)	H ⁷ (2H)	H ⁸ (2H)	H ¹⁹ (3H)

¹³C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	156.8	151.8	150.1	130.4	129.2	125.2	123.7	121.5	115.9	115.3	111.0
	C^m	C ¹²	C ¹	C ⁴	C ¹⁴	C ¹⁶	C ⁶	C ¹¹	C ¹⁵	C ²	C ⁵	C ¹³

δ [ppm]	110.8	57.1	55.8	55.5	54.3	44.4	27.9	18.7
C^m	C ³	C ¹⁸	C ²⁰	C ¹⁷	C ¹⁰	C ⁸	C ⁷	C ¹⁹

EI-MS 70 eV 140°C	<i>m/z</i>	395, 393 [M ⁺]	380, 378	245, 243	164	135	105	77
	rel. Int. [%]	0.3, 0.3	0.4, 0.4	0.6, 0.6	39	100	8	4

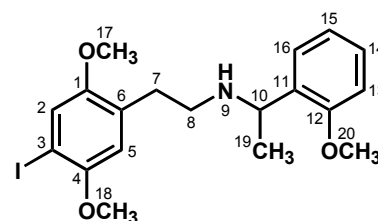
(*R*)-[2-(2,5-Dimethoxy-4-iodophenyl)ethyl]-[1-(2-methoxyphenyl)ethyl]amin (305)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 23** (S. 304) mit 310 g (1.0 mmol) 2,5-Dimethoxy-4-iodphenylacetaldehyd (**303**), 180 mg (1.20 mmol) (*R*)-**288** und 150 mg (4.0 mmol) Natriumborhydrid (NaBH₄). Das erhaltene leuchtend gelbe Öl (390 mg) wird an 43 g Kieselgel flashchromatographiert.

Ausbeute:	(<i>R</i>)-305	(<i>S</i>)-305	C₁₉H₂₄INO₃
(freie Base)	234 mg (0.53 mmol) (53 % d.Th.)	247 mg (0.56 mmol) (56 % d.Th.)	(<i>M_r</i> = 441.30)

(Hydrochlorid)	(<i>R</i>)-305·HCl	(<i>S</i>)-305·HCl
	230 mg (0.48 mmol) (91 % d.Th.)	248 mg (0.52 mmol) (93 % d.Th.)

[α] _D ²⁰ :	+ 21.6 MeOH (c = 1.00)	– 21.3 MeOH (c = 1.00)
----------------------------------	---------------------------	---------------------------



DC:	CH ₂ Cl ₂ + MeOH (NH ₃) = 98 + 2 (<i>R_F</i> = 0.15)	C₁₉H₂₄INO₃·HCl (<i>M_r</i> = 477.76)
------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------

CHN:	[%]	C	H	N
	ber.	47.77	5.24	2.93
	(<i>R</i>)-305	48.10	5.38	2.76
	(<i>S</i>)-305	47.76	5.29	2.76

¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	10.3 (s*, br)	8.94 (s*, br)	7.48 (dd)	7.33 (dt)	7.11 (s)	7.01 (t)	6.86 (d)	6.77 (s)
	ⁿ J [Hz]	–	–	³ J = 7.50 ⁴ J = 1.30	³ J = 8.10 ⁴ J = 1.40	–	³ J = 7.50	³ J = 8.00	–
	H^m	H ⁹ (1H, NH ₂ ⁺)	H ⁹ (1H, NH ₂ ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ² (1H)	H ¹⁵ (1H)	H ¹³ (1H)	H ⁵ (1H)

¹H-NMR 400 MHz CDCl ₃	δ [ppm]]	4.62 (m, br)	3.78 (s)	3.74 (s)	3.54 (s)	3.18 (t)	3.00 (m)	1.83 (d)
	ⁿ J [Hz]	–	–	–	–	³ J = 7.50	–	³ J = 6.90
	H^m	H ¹⁰ (1H)	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁷ (3H)	H ²⁰ (3H)	H ⁷ (2H)	H ⁸ (2H)	H ¹⁹ (3H)

¹³C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	156.7	152.6	152.1	130.4	129.2	126.2	123.6	121.6	121.5	114.2	110.8
	C^m	C ¹²	C ¹	C ⁴	C ¹⁴	C ¹⁶	C ⁶	C ¹¹	C ²	C ¹⁵	C ⁵	C ¹³

¹³ C-NMR 100 MHz CDCl ₃	δ [ppm]	83.8	57.3	55.8	55.5	54.6	44.4	28.1	18.6
	C ^m	C ³	C ¹⁸	C ²⁰	C ¹⁷	C ¹⁰	C ⁸	C ⁷	C ¹⁹

EI-MS 70 eV 120°C	m/z	441 [M ⁺]	426	291	277	213	164	135	105	91	77
	rel. Int. [%]	0.7	0.7	1.0	1.3	2.5	52	100	8	4	5

5.8 N-Methylierung der sekundären Amine 169 und 231

5.8.1 3-{2-[(2-Methoxybenzyl)methylamino]ethyl}-2,4(1H,3H)chinazolindion (306)

Methode 24

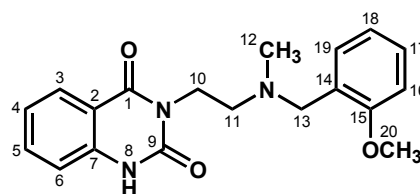
163 mg (0.50 mmol) des Chinazolindions **169**, werden bei RT in 2.0 mL Acetonitril suspendiert und mit 0.5 mL (6.25 mmol) wäßriger Formaldehyd-Lösung (37 %, *m/m*) versetzt. Zu dieser Mischung werden 50 mg (0.80 mmol) Natriumcyanoborhydrid (NaBH₃CN) gegeben (exotherme Reaktion) und 15 min gerührt (DC: quant. Umsatz). Danach wird das Reaktionsgemisch mit Eisessig auf pH = 7 eingestellt und das Acetonitril am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit wäßriger NaOH (*c* = 3 mol · L⁻¹) alkalisiert und mit CH₂Cl₂ (5×) extrahiert. Nach Waschen der CH₂Cl₂-Phase und Trocknen über MgSO₄ wird am Rotationsverdampfer eingengt und der zurückbleibende farblose Feststoff (180 mg) an 20 g Kieselgel flashchromatographiert. (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3).

Ausbeute: 163 mg (0.48 mmol) farblose Kristalle (96 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 97 + 3 (*R_F* = 0.20)

Fp: 147 °C

CHN:	[%]	C	H	N
	gef.	67.02	6.20	12.14
	ber.	67.24	6.24	12.38



C₁₉H₂₁N₃O₃ (*M_r* = 339.39)

¹ H-NMR 400 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	10.7 (s*, br)	8.10 (dd)	7.54 (dt)	7.26 (d)	7.19 (t)	7.00 – 7.15 (d + t)
	ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.90 ⁴ J = 0.80	³ J = 7.70 ⁴ J = 1.30	³ J = 7.70	³ J = 7.70	³ J ₆₋₅ = 8.30 ³ J _{17-16/18} = 7.80
	H ^m	H ⁸ (1H, NH)	H ³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁹ (1H)	H ⁴ (1H)	H ¹⁷ (t, 1H), H ⁶ (d, 1H)

δ [ppm]	6.65 – 6.80 (d + t)	4.31 (t)	3.72 (s)	3.68 (s)	2.82 (t)	2.41 (s)
ⁿ J [Hz]	n.b.	³ J = 6.70	–	–	³ J = 6.50	–
H ^m	H ¹⁸ (t, 1H), H ¹⁶ (d, 1H)	H ¹⁰ (2H)	H ²⁰ (3H)	H ¹³ (2H)	H ¹¹ (2H)	H ¹² (3H)

¹³ C-NMR 100 MHz [D ₆]-DMSO	δ [ppm]	162.4	157.7	152.3	138.8	134.8	130.3	128.3	127.9	123.1
	C ^m	C ¹	C ¹⁵	C ⁹	C ⁷	C ⁵	C ¹⁹	C ³ , C ¹⁴	C ¹⁷	C ⁴

δ [ppm]	120.2	115.1	114.6	110.3	55.3	54.5	42.7	38.6
C ^m	C ¹⁸	C ⁶	C ²	C ¹⁶	C ²⁰ , C ¹³	C ¹¹	C ¹²	C ¹⁰

EI-MS 70 eV 130°C	m/z	339 [M ⁺]	218	189	164	146	121	91	65
	rel. Int. [%]	3	3	2	65	11	100	35	5

5.8.2 [2-(4-Brom-2,5-dimethoxyphenyl)ethyl]-(2-methoxybenzyl)methylamin (307)

Die Synthese erfolgt analog **Methode 24** (S. 306) mit 95 mg (0.25 mmol) des sekundären 2,5-Dimethoxyphenylethylamins **231**, 0.25 mL wässriger Formaldehyd-Lösung (37 %, *m/m*), 25 mg (0.40 mmol) Natriumcyanoborhydrid (NaBH₃CN) und 1.5 mL Acetonitril. Das isolierte Öl (90 mg) wird an 14 g Kieselgel flashchromatographiert (FM: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2).

Ausbeute: 85 mg (0.22 mmol) farbloses Öl (88 % d. Th.)

C₁₉H₂₄BrNO₃ (*M_r* = 394.31) freie Base

Kristallisation als Hydrochlorid:

Die freie Base (85 mg, 0.22 mmol) wird in wenig abs. Et₂O gelöst und wie für **230** beschrieben (Abschn. 5.4.10, S. 254) als Hydrochlorid kristallisiert.

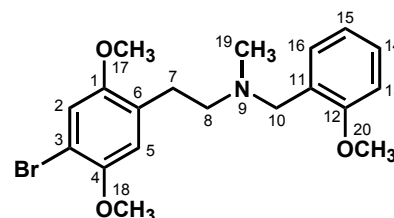
Ausbeute: 85 mg (0.48 mmol) farblose Kristalle (90 % d. Th.)

DC: CH₂Cl₂ + MeOH (NH₃) = 98 + 2 (*R_F* = 0.20)

Fp: 147 – 149 °C

CHN:

[%]	C	H	N
gef.	52.73	5.98	3.16
ber.	52.98	5.85	3.25



C₁₉H₂₄BrNO₃·HCl (*M_r* = 430.77)

¹H-NMR 400 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	12.2 (s*, br)	7.67 (dd)	7.43 (dt)	7.00 – 7.10 (t + s)	6.96 (d)	6.92 (s)	4.42 (dd)
ⁿ J [Hz]	–	³ J = 7.52 ⁴ J = 1.45	³ J = 8.10 ⁴ J = 1.45	³ J = 7.20	³ J = 8.22	–	² J = 13.0 ³ J = 4.10
H ^m	H ⁹ (1H, NH ⁺)	H ¹⁶ (1H)	H ¹⁴ (1H)	H ¹⁵ (t, 1H), H ² (s, 1H)	H ¹³ (1H)	H ⁵ (1H)	H ¹⁰ (1H)

δ [ppm]	4.19 (dd)	3.89 (s)	3.85 (s)	3.78 (s)	3.00 – 3.40 (m)	2.72 (d)
ⁿ J [Hz]	² J = 13.0 ³ J = 5.30	–	–	–	–	³ J = 4.90
H ^m	H ^{10'} (1H)	H ¹⁸ (3H)	H ¹⁷ (3H)	H ²⁰ (3H)	H ⁷ , H ⁸ (4H)	H ¹⁹ (3H)

¹³C-NMR 100 MHz
CDCl₃

δ [ppm]	158.3	151.5	150.3	133.6	131.9	124.6	121.3	116.7	115.9	115.2	111.1	110.3
C ^m	C ¹²	C ¹	C ⁴	C ¹⁶	C ¹⁴	C ⁶	C ¹⁵	C ¹¹	C ²	C ⁵	C ¹³	C ³

δ [ppm]	57.1	56.1	55.7	54.8	52.9	39.4	26.2
C ^m	C ¹⁷	C ²⁰	C ¹⁸	C ⁸	C ¹⁰	C ¹⁹	C ⁷

EI-MS 70 eV
80 °C

<i>m/z</i>	395, 393 [M ⁺]	231, 229	201, 199	164	121	91
rel. Int. [%]	0.16, 0.23	0.7, 0.8	1.0, 1.1	88	100	36

5.9 Pharmakologische Testung

5.9.1 Versuchstiere

Zur Gewinnung der benötigten Organsegmente werden männliche *Wistar*-Ratten (280 – 320 g) herangezogen. Die Tötung der Versuchstiere wird durch initiale Betäubung mit CO₂ und anschließendes Dekapitieren vollzogen. Die Entnahme der Schwanzarterie erfolgt unverzüglich nach dem Entbluten.

5.9.2 Funktionelles *in vitro*-5-HT_{2A}-Rezeptor-Testmodell (Rattenschwanzarterie)

Als Elektrolytlösung für das Organbad wird eine mit CARBOGEN® (O₂/CO₂ = 95 + 5 V/V) äquilibrierte, modifizierte *Krebs-Ringer*-Lösung der folgenden Zusammensetzung verwendet:

Tab. 5-1. Zusammensetzung der modifizierten *Krebs-Ringer*-Lösung

	NaCl	KCl	NaHCO ₃	KH ₂ PO ₄	CaCl ₂ · 2 H ₂ O	MgSO ₄ · 7 H ₂ O	D-Glucose · H ₂ O
g (10 L) ⁻¹	69.0	3.50	21.0	1.63	3.68	2.96	19.8
mmol L ⁻¹	118.07	4.69	25.00	1.20	2.50	1.20	10.00

5.9.2.1 Standardexperimente

Die Schwanzarterie (ventrale Kaudalarterie) wird von anhaftendem Bindegewebe befreit und vorsichtig auf einen stumpfen Edelstahldraht (Ø = 0.3 mm) aufgezogen, um das Endothel zu zerstören. Nach Entfernen des Drahtes wird das Gefäß in zylindrische Segmente zerschnitten, in die je zwei stumpfe, L-förmige Edelstahlhäkchen (Ø = 0.10 – 0.15 mm) eingeführt werden. Die Häkchen werden mittels Faden und Schlinge im Organbad fixiert und vorgespannt. In der folgenden Äquilibrierungsphase (ca. 120 min) werden die Präparate nachgespannt ($t = 15$ bzw. 30 min). Eine Vorstimulation der Organe erfolgt bei $t = 60$ min durch Zugabe von 1 und 10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 5-HT (submaximal bzw. maximal, Einwirkzeit insgesamt ca. 5 min, Spülzeit ca. 8 min). Weiterhin erfolgt Wechsel der Badflüssigkeit (Spülzeit 2 – 3 min) bei $t = 30$ und 90 min. Zwei bis drei kumulative Konzentrations-Wirkungs-Kurven für 5-HT (0.01 – 10 oder 30 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, in Gegenwart von Antagonisten nach Bedarf 3000 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) werden bei der Affinitätsbestimmung von 5-HT_{2A}-Antagonisten im Abstand von ca. 60 min erstellt. Die Spülzeit beträgt mindestens 10 min. Die Experimente sind in Anwesenheit des Uptake-Blockers Cocain (6 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) und des α_1 -Adrenozeptorantagonisten Prazosin (30 nmol $\cdot \text{L}^{-1}$) durchgeführt worden. Kontrollexperimente für 5-HT in Abwesenheit von 5-HT_{2A}-Antagonisten ergeben drei praktisch deckungsgleiche Kurven mit pEC₅₀-Werten von 6.75 ± 0.05 , 6.70 ± 0.05 und 6.72 ± 0.05 ($E_{\text{max}} = 100$, 100 ± 1 und 101 ± 1 %, $N = 23$, ohne Abb.). Bei Einwirkzeiten von mehr als 30 min werden für jedes Versuchstier grundsätzlich Kontrollkurven (in Abwesenheit von Antagonisten) an mindestens 2 Organen aufgenommen, um die mit zunehmender

Inkubationszeit zu beobachtende Linksverschiebung (Sensibilisierung) der Präparate abzuschätzen. Die gemittelte Linksverschiebung der Kontrollorgane eines Versuchstieres wird bei der Berechnung der pA_2 -Werte berücksichtigt.

5.9.2.2 Agonistenexperimente

In Anlehnung an das Standardexperiment wird zunächst eine kumulative Konzentrations-Wirkungskurve für 5-HT ($0,01 - 30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) erstellt. Anschließend wird etwa 10 – 15 min gespült. Nach einer weiteren Ruhepause von 10 min und einer kurzen Spülung (2 – 3 min) erfolgt bei einigen Organen die Zugabe von Ketanserin (meist $3 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) als selektiver 5-HT_{2A}-Rezeptorantagonist. Nach 30minütiger Inkubationszeit wird die kumulative Kurve des partiellen Agonisten erstellt. Nach Erreichen des Maximums wird bei den Ketanserin-freien Organen der partielle Agonist für weitere 10 min inkubiert, um dann schließlich – ohne vorherige Spülung – noch eine kumulative 5-HT-Kurve zu erstellen (pK_P -Bestimmung). Der Vergleich der Kurven des partiellen Agonisten in Ab- und in Anwesenheit von Ketanserin liefert eine Rechtsverschiebung ΔpEC_{50} , aus der der pA_2 -Wert für Ketanserin ermittelt wird (vgl. Abschn. 3.2.1.1, S. 139). Der Vergleich der beiden 5-HT-Kurven an einem Organ liefert den pK_P -Wert als Affinitätsmaß für den partiellen Agonisten (vgl. Abb. 3-5, S. 152). Alle Experimente wurden in Gegenwart des Uptakeblockers Cocain ($6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) und des α_1 -Adrenozeptorantagonisten Prazosin ($30 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) durchgeführt.

5.9.3 Apparative Ausstattung und Dosiertechnik.

Tab. 5-2. Verwendete Apparate und Dosiertechnik

Begasung	<i>Direkte Begasung:</i> Fritte integriert in den Fuß des Organbades, Oxygenierung mit CARBOGEN [®] von Linde [$\text{O}_2/\text{CO}_2 = 95 + 5 \text{ (V/V)}$]
Dosierung	Kolbenhubpipetten der Fa. GILSON (Abimed, Langenfeld)
Elektrolytlösung, Spülzeit	Halbautomatische Spülung mit elektromagnetisch betätigten Ventilen, Zulauf zu den Organbädern durch hydrostatischen Druck aus Vorwärmzylindern, Befüllung der Vorwärmzylinder durch Förderpumpe KNF ND 100 KT.18 montiert auf IOA-5310 Versorgungseinheit (FMI GmbH, Egelsbach). Spülzeit 40 mL/ min
Faden	Chirurgischer Faden (ETHICON)
Organbäder	IOA-5301 Isolierte-Organ-Apparatur, Vertikale Einkammer-Glasbäder mit Überlauf, inkl. Zulauf wärmeumantelt (FMI GmbH, Egelsbach)
Organmeßplätze	4-Bad-Meßplätze für 4 Meßkanäle, integrierte Oxigenierungs-Vorrichtung
Temperierung	Thermostat mit Umwälzvorrichtung (HAAKE)
Transducer	Kraftaufnehmer TIM 1020 (FMI GmbH), S/N 942044R (SCAIME/France)
Verstärker	Transducer Coupler (FMI GmbH, Egelsbach)